



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**Beatričė Peleckytė-Bumblauskienė**

**2-{2-[1-(3-CHLORFENIL)-5-OKSOPIROOLIDIN-3-IL]-  
1H-BENZIMIDAZOL-1-IL} ACTO RŪGŠTIES DARINIŲ  
SINTEZĖ IR SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro darbas

**Vadovas**

Dr. Ingrida Tumosienė

**KAUNAS, 2016**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**

**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**2-{2-[1-(3-CHLORFENIL)-5-OKSOPIROLIDIN-3-IL]-1H-  
BENZIMIDAZOL-1-IL} ACTO RŪGŠTIES DARINIŲ  
SINTEZĖ IR SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro darbas

**Taikomoji chemija (kodas 612F10003)**

**Vadovas**

Dr. Ingrida Tumosienė

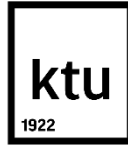
**Recenzentas**

Prof. habil. dr. Z. J. Beresnevičius

**Darbą atliko**

Beatričė Peleckytė-Bumblauskienė

**KAUNAS, 2016**



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Beatričė Peleckytė-Bumblauskienė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10003)

„2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il} acto  
rūgšties darinių sintezė ir savybės“

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2016 m. gegužės mėn. 30 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Beatričės Peleckytės-Bumblauskienės**, baigiamasis darbas „2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il} acto rūgšties darinių sintezė ir savybės“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjusi.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

---

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

---

(parašas)

# TURINYS

|  |    |
|--|----|
| SANTRAUKA .....  | 6  |
| SUMMARY .....  | 7  |
| SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI .....   | 8  |
| ĮVADAS.....  | 9  |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA.....   | 10 |
| 1.1 Benzimidazolo ir jo darinių sintezė .....  | 10 |
| 1.2 Hidrazidų ir hidrazonų sintezė.....  | 12 |
| 1.3 Tiosemikarbazidų sintezė ir kitimai .....  | 17 |
| 1.4 1,2,4-Triazolų ir jų darinių sintezė .....   | 18 |
| 1.5 1,3,4-Oksadiazolų sintezė.....   | 22 |
| 1.6 Antioksidacinių savybių nustatymo metodai.....   | 25 |
| 1.7 Antibakterinio aktyvumo tyrimo metodai .....   | 26 |
| 1.8 Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....   | 26 |
| 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI.....  | 27 |
| 2.1 Aparatūra .....  | 27 |
| 2.2 Medžiagos.....   | 27 |
| 2.3 Eksperimentų aprašymas .....   | 27 |
| 2.4 Antibakterinio aktyvumo tyrimas .....  | 40 |
| 2.5 Antioksidacinio aktyvumo prieš DPPH tyrimas.....   | 40 |
| 2.6 Redukcinių savybių nustatymas .....  | 40 |
| 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....  | 41 |
| 3.1 Sintezės rezultatų aptarimas .....   | 41 |
| 3.1.1 3-Chloranilino reakcija su itakono rūgštimi .....  | 41 |
| 3.1.2 Tiosemikarbazidų sintezė.....  | 42 |
| 3.1.3 2-(2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il}acetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotioamido ciklizacijos reakcija..... | 43 |
| 3.1.4 2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il}acetohidrazido kondensacija su aromatiniais aldehidais .....                | 44 |
| 3.1.5 3-(5-Bromtiofen-2-il)-2-({2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il}metil)izotiazolidin-4-ono sintezė.....               | 45 |
| 3.1.6 2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il}acetohidrazido kondensacija su ketonais.....                                | 46 |
| 3.1.7 Alkilinimo reakcijos.....  | 47 |
| 3.1.8 1-(3-Chlorfenil)-4-{1-[(5-tioakso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il}pirolidin-2-onas ir jo darinių sintezė .....  | 49 |
| 3.2 Antibakterinio aktyvumo tyrimo rezultatai .....  | 52 |

|   |    |
|---|----|
| 3.3 Antioksidacinio aktyvumo prieš DPPH tyrimo rezultatai ..... | 52 |
| 3.4 Redukcinių savybių nustatymo rezultatai .....               | 53 |
| IŠVADOS.....  | 54 |
| LITERATŪROS SĄRAŠAS.....  | 55 |

Peleckytė-Bumblauskienė, Beatričė. 2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il} acto rūgšties darinių sintezė ir savybės. Magistro baigiamasis darbas / vadovas dr. Ingrida Tumosienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *pirolidin-2-onas, benzimidazolas, hidrazonas, 1,2,4-triazolas, 1,3,4-oksadiazolas.*

Kaunas, 2016. 61 p.

## SANTRAUKA

3-Chloranilinui reaguojant su itakono rūgštimi gauta 1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis, kurios kondensacijos reakcijoje su *o*-fenilendiaminu susintetintas 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-pirolidinonas. Pastarajam junginiui reaguojant su etilchloracetatu gautas esteris – etil 2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetatas. Jo sąveikoje su hidrazino hidratu susintetintas 2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetohidrazidas. Vykdamas hidrazido kondensacijos reakcijas su etilmetilketonu, acetofenonu, *p*-brombenzaldehydu, 2-hidroksibenzaldehydu, 5-brom-2-tiofenkarboksialdehydu, 2-nitrobenzaldehydu gauti atitinkami acetohidrazidai. Tiosemikarbazidai gauti vykdamas hidrazido prijungimo reakcijas su metilizotiocianatu ir fenilizotiocianatu. 2-(2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetyl)-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidą šildant 15 % kalio šarmo tirpale gautas atitinkamas 1,2,4-triazolas. 1-(3-Chlorfenil)-4-{1-[(4-fenil-5-tioks-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-onas panaudotas 1,2,4-oksadiazolo ir *S*-alkilintų junginių sintezėje. Susintetintų junginių struktūros patvirtintos <sup>1</sup>H BMR, <sup>13</sup>C BMR, IR ir masių spektroskopijos duomenimis.

Laboratoriniu stebėjimo metodu tirtas susintetintų junginių biologinis aktyvumas. Gauti rezultatai parodė, kad geriausiomis antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-pirolidinonas, o 2-(2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetyl)-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas parodė geriausias redukcines savybes.

Peleckytė-Bumblauskienė, Beatričė. Synthesis and Properties of 2-{2-[1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1*H*-benzimidazol-1-yl} acetic Acid Derivatives: Master's thesis in: Applied Chemistry / supervisor dr. Ingrida Tumosienė. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *pyrrolidin-2-one*, *benzimidazole*, *hydrazone*, *1,2,4-triazole*, *1,3,4-oxadiazole*.

Kaunas, 2016, 61 p.

## SUMMARY

Reaction of 3-chloroaniline with itaconic acid provided 1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid, which condensation reaction with *o*-phenylenediamine gave 4-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-2-one. Esterification of this compound with ethyl chloroacetate gave ethyl 2-{2-[1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}acetate. 2-{2-[1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}acetohydrazide was obtained by the reaction of ester with hydrazine hydrate. Synthesis reactions of hydrazide with butan-2-one, acetophenone, *p*-bromobenzaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 5-bromo-2-thiophenecarboxaldehyde, 2-nitrobenzaldehyde were performed to synthesize corresponding acetohydrazides. Respective thiosemicarbazides were obtained by the hydrazide reactions with methylisothiocyanate and phenylisothiocyanate. 2-(2-{2-[1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}acetyl)-*N*-phenylhydrazinecarbothioamide were heated in 15 % solution of potassium hydroxide in order to get suitable 1,2,4-triazole. 1-(3-Chlorophenyl)-4-{1-[(4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl}pyrrolidin-2-one was used to synthesize corresponding 1,3,4-oxadiazole and *S*-alkylated compounds. The structures of synthesized compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, IR and mass spectroscopies.

Biological activity of the synthesized compounds was studied by the method of laboratory monitoring. The results showed that 4-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-(3-chlorophenyl)pyrrolidin-2-one had the best antioxidant activity properties while 2-(2-{2-[1-(3-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-1*H*-benzimidazol-1-yl}acetyl)-*N*-phenylhydrazinecarbothioamide showed the best reduction properties.

## SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| $\delta$                             | – cheminis poslinkis milijoninėmis dalimis (m.d.)      |
| $^1\text{H}$ BMR                     | – protonų branduolių magnetinis rezonansas             |
| $^{13}\text{C}$ BMR                  | – anglies branduolių magnetinis rezonansas             |
| ABTS                                 | – 2,2'-azino-bis-(3-etilbenziazolin-6-sulfono rūgštis) |
| d                                    | – dubletas   |
| DMPD                                 | – N,N-dimetil- <i>p</i> -fenilendiaminas               |
| DMSO- $d_6$                          | – deuterintas dimetilsulfoksidas                       |
| DPPH                                 | – 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo radikalas              |
| $\text{FeCl}_3$                      | – geležies (III) chloridas                             |
| FRAP                                 | – trivalentės geležies jonų redukcijos jėga            |
| FTC                                  | – geležies tiocianatas                                 |
| Hz                                   | – hercas   |
| $J$                                  | – sukinių sąveikos konstanta                           |
| $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ | – kalio heksacianoferiatas                             |
| KOH                                  | – kalio šarmas   |
| kv                                   | – kvadrupletas   |
| m                                    | – multipletas  |
| m.d.                                 | – milijoninės dalys                                    |
| m/z                                  | – jono masės ir jo krūvio santykis                     |
| MS                                   | – masių spektras                                       |
| pav.                                 | – paveikslas   |
| PFRAP                                | – kalio ferocianido redukcijos jėga                    |
| Ph                                   | – fenilgrupė   |
| pH                                   | – vandenilio jonų rodiklis                             |
| s                                    | – singletas  |
| t                                    | – tripletas  |
| TMS                                  | – tetrametilsilanas                                    |



## ĮVADAS

Kauno technologijos universiteto Organinės chemijos katedroje vykdoma naujų *N*-arilpakeistųjų  $\beta$ ,  $\gamma$ -aminorūgščių, pasižyminčių įvairiomis biologinėmis savybėmis, sintezė. Siekiama gauti junginius, kurie būtų veiksmingi kaip antioksidantai, bakterijas naikinantys agentai, augimą stimuliuojantys preparatai.

Naujų darinių sintezė ir jų savybių tyrimas svarbi sritis medicinoje, farmacijoje, agrokultūroje, dėl vis didėjančio mikroorganizmų atsparumo jau esamiems produktams. Ypatingas dėmesys skiriamas junginiams turintiems benzimidazolo, hidrazido, hidrazono, triazolo, oksadiazolo fragmentus. Didelė dalis priešuždegiminių, priešgrybelinių, antibakterinių, antioksidacinių savybėmis pasižyminčių, netgi priešvėžinių preparatų turi anksčiau minėtus struktūrinius elementus. Visa tai ir lemia didelį susidomėjimą šių junginių sinteze, jų savybių tyrimu ir panaudojimu.

**Darbo tikslas** – susintetinti naujus potencialiai biologiškai aktyvius 2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il} acto rūgšties darinius, nustatyti gautų junginių struktūrą, ištirti jų savybes.

### **Darbo uždaviniai:**

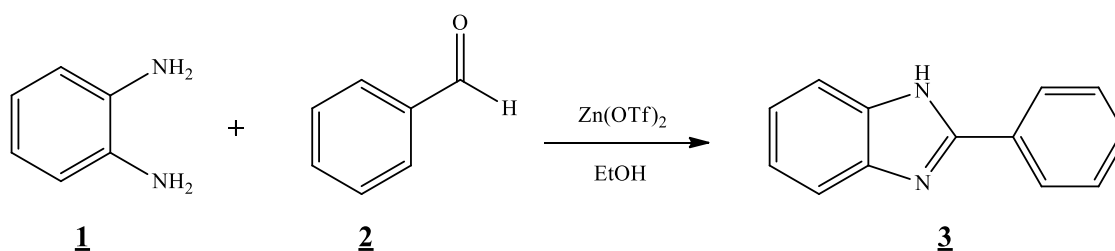
1. Susintetinti 2-{2-[1(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]benzimidazol-1-il}etano rūgšties hidrazidą, įvykdyti jo prijungimo reakcijas su metilizotiocianatu ir fenilizotiocianatu.
2. Atlikti prijungimo reakcijos produktų transformaciją į heterociklinius junginius.
3. Įvykdyti kondensacijos reakcijas su aromatiniais aldehidais.
4. Parinkti 1-(3-chlorfenil)-4-{1-[4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-ono *S*-pakeistųjų junginių sintezei reikalingas reakcijos sąlygas.
5. Patvirtinti gautų junginių struktūrą.
6. Ištirti susintetintų junginių biologinį aktyvumą.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1 Benzimidazolo ir jo darinių sintezė

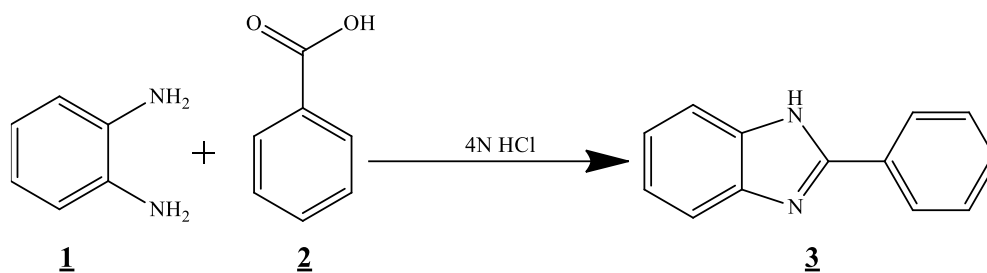
Benzimidazolo dariniai sulaukia didelio susidomėjimo medicininėje chemijoje. Pakeisti benzimidazolai pasižymi įvairiomis savybėmis ir įeina į farmakologiškai aktyvių molekulių struktūrą, tokių kaip, antihelmintikai, opas gydantys preparatai ir t.t. 5,6-dimetilbenzimidazolo fragmentas įeina į vitamino B12 struktūrą. Benzimidazolo dariniai pasižymi priešvėžiniu, antivirusiniu, antibakteriniu, priešgrybeliniu, priešuždegiminiu, antihistamininiu, protonų siurbliu slopinančiu, antioksidaciniu aktyvumu [1–4], taip pat anti-ŽIV bei neuroleptiniu poveikiu [5].

Benzimidazolo dariniai sintetunami įvairiais metodais. Vykdamas 1,2-fenilendiamino kondensaciją 170–180 °C temperatūroje su polifosforo ir karboksirūgštimis ar jų dariniais. Kitas – atliekant aldehidų kondensaciją su 1,2-fenilendiaminu esant skirtingiems katalizatoriams:  $\text{BF}_3$ ,  $\text{OEt}_2$ ,  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ , PEG,  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ . Benzimidazolo sintezė naudojant mikrobangų spinduliuotę vyksta be tirpiklio dalyvaujant  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ . Daugumai šių reakcijų reikalinga stipri rūgštinė terpė, būdinga ilga reakcijos trukmė, mažos išeigos, naudojami toksiniai reagentai, katalizatoriai ar tirpikliai [1]. Šiame darbe nustatytos optimalios benzimidazolo **3** sintezės sąlygos kaip katalizatorių naudojant cinko trifluormetansulfonata. Sąlygas optimizuoti bandyta keičiant tirpiklius, reaguojančių medžiagų kiekius. Trumpiausia reakcijos trukmė ir didžiausia išeiga pasiekta tirpikliu naudojant etanolį ir esant 10 mol  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (žr. 1.1 schema).



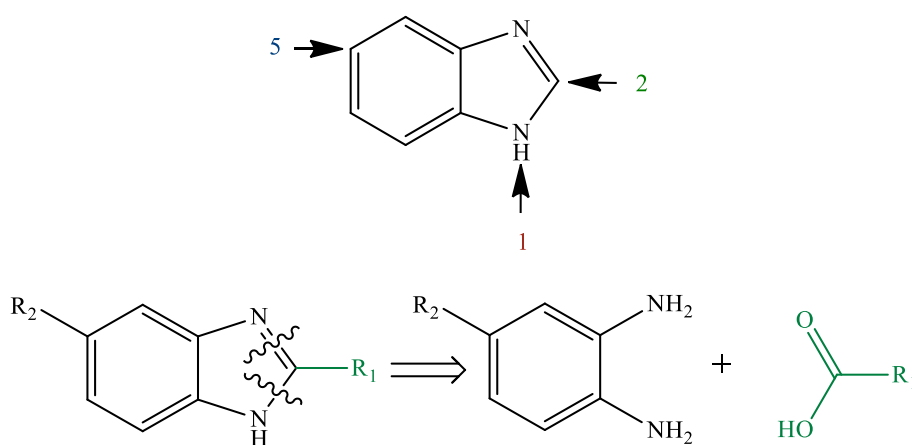
**1.1 schema.** Benzimidazolo sintezė dalyvaujant katalizatoriui  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ .

Benzimidazolas **3** gali būti gaunamas Filipso reakcijos metu, vykdamas *o*-fenilendiamino kondensacijos reakciją su organinėmis rūgštimis, dalyvaujant 4N druskos rūgščiai. Galutinis produktas išskiriamas tirpalą neutralizuojant amonio hidroksidu. Šis metodas netaikomas vienbazėms aromatinėms rūgštims (žr. 1.2 schema) [2].



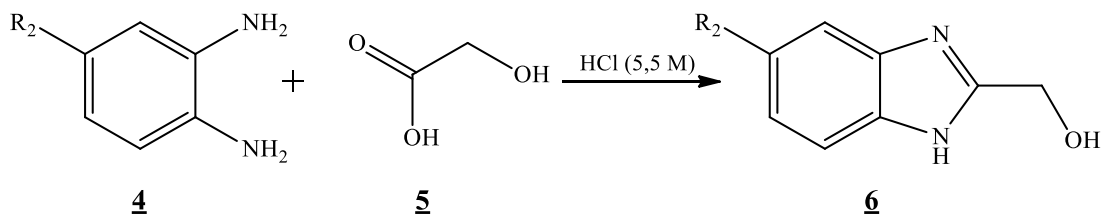
**1.2 schema.** Benzimidazolo sintezė dalyvaujant 4N druskos rūgščiai.

Lengviausiai gaunami benzimidazolo dariniai 1-, 2- ir 5-padėtyse turintys pakaitus [4]. 2,5-Dipakeisto benzimidazolo retrosintetinė analizė padeda identifikuoti du fragmentus, kas paaiškina, kodėl lengva susintetinti būtent šiose padėtyse pakaitus turinčius benzimidazolus (žr. 1.3 schema).



**1.3 schema.** Benzimidazolo retrosintetinė analizė.

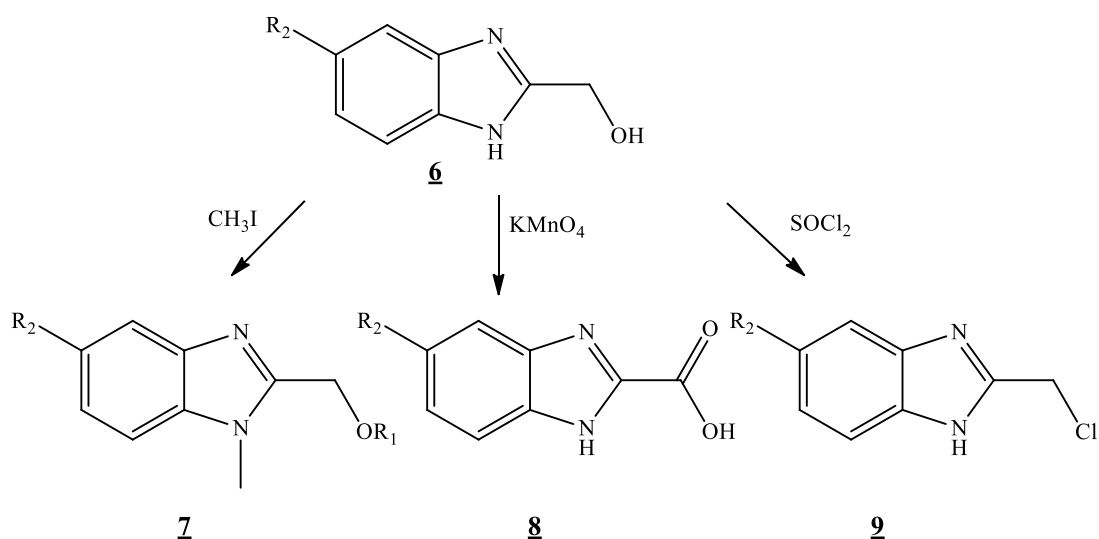
Darbe [4] benzimidazolai **6** gauti naudojant Filipso metodą (žr. 1.4 schema).



$R_2 = \text{H, CH}_3, \text{OCH}_3, \text{Cl, Br, F, NO}_2, \text{CN}$

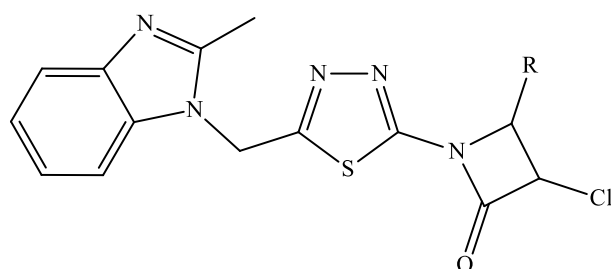
**1.4 schema.** Benzimidazolo sintezė Filipso metodu.

1*H*-benzimidazol-2-il)metanolio (**6**) dariniai **7–9** gauti vykdant oksidacijos, chlorinimo ir *N*-alkilinimo reakcijas (žr. 1.5 schema).



**1.5 schema.** Benzimidazolo darinių sintezė.

Darbe [2] susintetinti azetidin-2-ono dariniai bei ištirtos jų antibakterinės savybės prieš *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus nigers* and *Aspergillus flavus*. Naujai gauti junginiai pasižymi geromis antibakterinėmis savybėmis prieš gramteigiamas bakterijas (žr. 1.1 pav.).



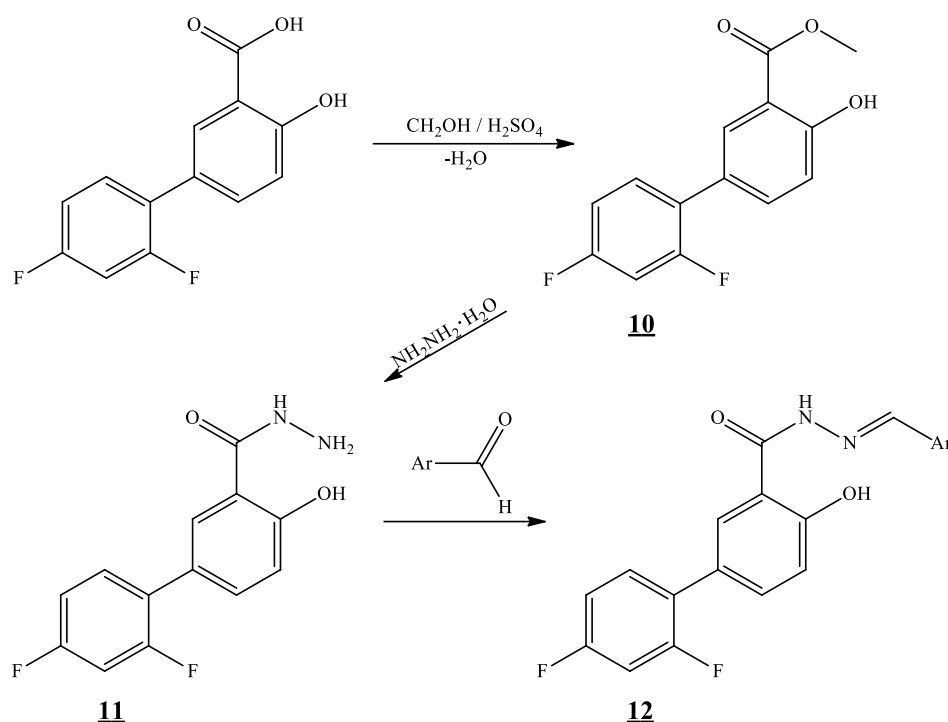
$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-BrC}_6\text{H}_5, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-C}_6\text{H}_5, 2\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2\text{-OHC}_6\text{H}_4, 4\text{-OHC}_6\text{H}_4$

**1.1 pav.** Azetidin-2-ono dariniai, pasižymintys geromis antibakterinėmis savybėmis

### 1.2 Hidrazidų ir hidrazonų sintezė

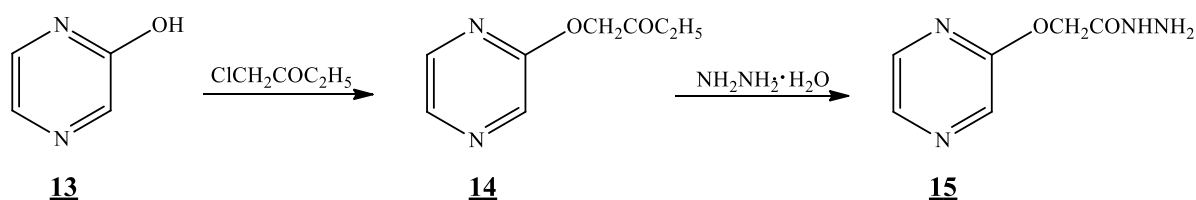
Junginiai, turintys hidrazido ir hidrazono funkcines grupes, tyrinėjami dėl antikonvulsinio, analgetinio, priešuždegiminio, antitrombocitinio, priešgrybelinio, antivirusinio, priešvėžinio ir antimaliarinio aktyvumo. Hidrazonai – svarbi junginių grupė kuriant naujas chemines medžiagas įvairių kliniškai svarbių ligų gydymui, jų sintezė paprasta, gaunamos geros išeigos [6]. Atliekant naujų vaistų sintezę toje pačioje molekulėje kombinuojami skirtingi farmakoforai, siekiant gauti junginius, pasižyminčius geresniu biologiniu aktyvumu. Todėl junginiai, turintys ir tiazolo, ir hidrazono fragmentą, gali būti efektyvūs mažinant oksidacinius procesus, taip pat veiksmingi prieš mikrobus, atsparių daugeliui vaistų, sukeltas infekcijas [7].

Hidrazidus galima gauti iš esterių [8–10] arba karboksirūgščių [11], o hidrazonus – iš hidrazidų sąveikoje su aldehidais [8, 12]. Darbe [8] kaitinant 2,4-difluor-4-hidroksibifenil-3-karboksirūgštį (skausmą mažinantis, priešūždegiminis vaistas) su metanoliu bei keliais lašais koncentruotos sieros rūgšties, buvo išskirtas 2,4-difluor-4-hidroksibifenil-3-karboksirūgšties metilesteris (**10**). Šildant šį metilesterį su hidrazino hidratu metanolyje buvo gautas 2,4-difluor-4-hidroksibifenil-3-karboksirūgšties hidrazidas (**11**). Junginį **11** paveikus 5-nitro-2-furaldehidu arba pakeistais benzaldehidais gaunami hidrazonai **12** (žr. 1.6 schema).



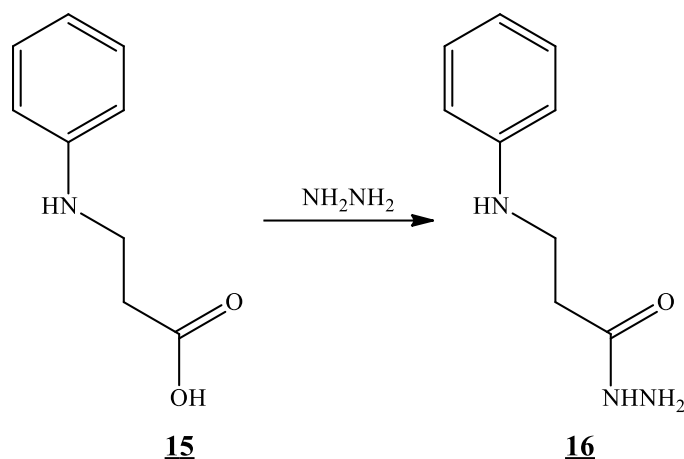
**1.6 schema.** 2,4-Difluor-4-hidroksibifenil-3-karboksirūgšties hidrazido ir jo darinių sintezė.

Darbe [9] esteris **14** gautas iš 2-hidroksipirazino ir etilchloracetato vykdant elektrofilinio pakeitimo reakciją tirpiklio virimo temperatūroje. Hidrazidas **15** gautas esterį **14** paveikus hidrazino hidratu (žr. 1.7 schema).



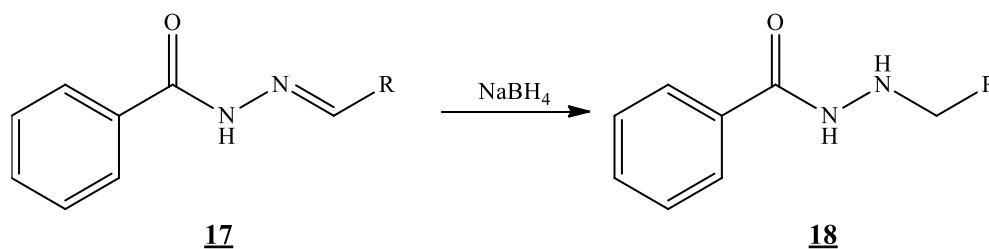
**1.7 schema.** Hidrazido sintezė.

Tikėtina, kad amidinis ryšys junginyje **15** padidina antimikobakterinį aktyvumą lyginant su esteriu **14**. Darbe [11] 3-(fenilamino)propanhidrazidas (**16**) gautas reaguojant *N*-fenil- $\beta$ -alaninui su hidrazinu verdančiame toluene (žr. 1.8 schema).



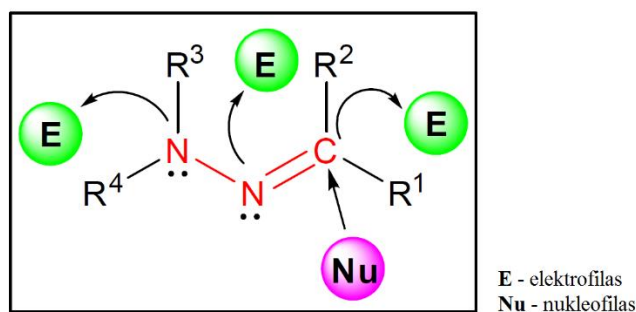
**1.8 schema.** 3-(Fenilamino)propanhidrazido sintezė.

Hidrazidai gali būti susintetinti atliekant hidrazonų redukciją su  $\text{NaBH}_4$  (žr. 1.9 schema) [13].



**1.9 schema.** Hidrazido sintezė naudojant redukciją.

Hidrazonai turi du skirtingos prigimties azoto atomus, dvigubą  $\text{C}=\text{N}$  jungtį, kuri konjuguota su paskutinio azoto atomo elektronų pora. Šie struktūriniai fragmentai nusako fizikines ir chemines hidrazonų savybes. Abu hidrazono grupės azoto atomai yra nukleofiliniai, tačiau amino tipo azotas yra reaktingesnis. Anglies atomas yra ir nukleofilinio ir elektrofilinio pobūdžio (žr. 1.1 pav.).

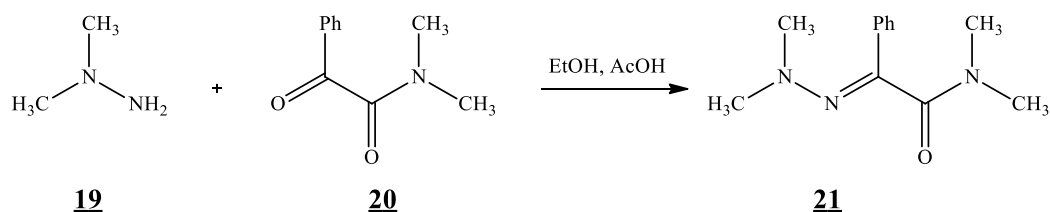


**1.2 pav.** Aktyvių centrų klasifikacija

Dėl gebėjimo reaguoti su elektrofiliniais ir nukleofiliniais reagentais hidrazonai yra plačiai naudojami organinėje sintezėje heterociklinių junginių gavimui [6, 14, 18]. Kombinuojant hidrazono grupę su kitomis, gaunami junginiai pasižymintys unikaliomis cheminėmis ir fizikinėmis savybėmis.

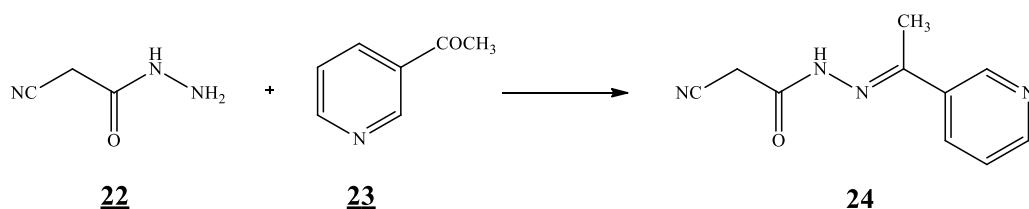
Seniausias metodas hidrazonų gavimui yra hidrazino reakcija su karboniliniais junginiais [15]. Šio metodo taikymą riboja aukštas hidrazino azoto atomų nukleofiliškumas, kuris apsunkina hidrazono, turinčio karbonilius ar kitus elektrofilinius pakaitus, gavimą. Šis metodas netinka hidrazonų, su tioamidiniais ir amidiniais fragmentais, gavimui.

Amido grupė yra mažiau reaktyvi nei esterio ar ketono. Todėl amido grupę turintys hidrazonai gauti alkil- ar arilhidrazino reakcijoje su 2-oksa-2-fenilacetamidu (žr. 1.10 schema) [16].



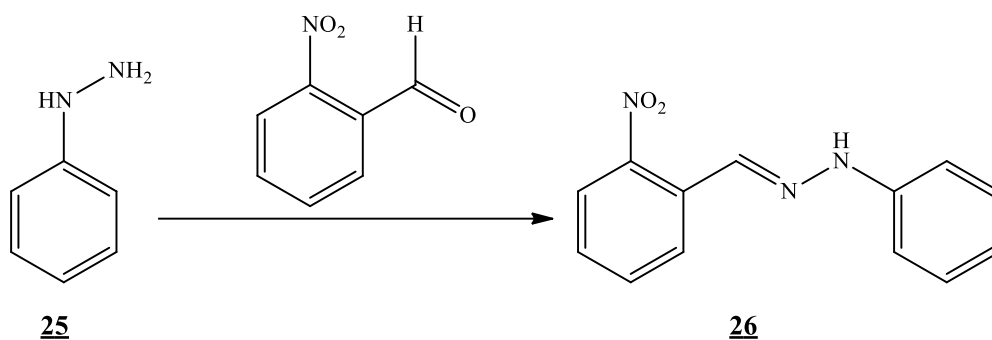
**1.10 schema.** Hidrazono sintezė.

Darbe [17] hidrazonas **24** gautas cianoacetylhidrazino (**22**) reakcijoje su 3-acetilpiridinu (**23**) (žr. 1.11 schema).



**1.11 schema.** Cianoacetylhidrazino reakcija su 3-acetilpiridinu.

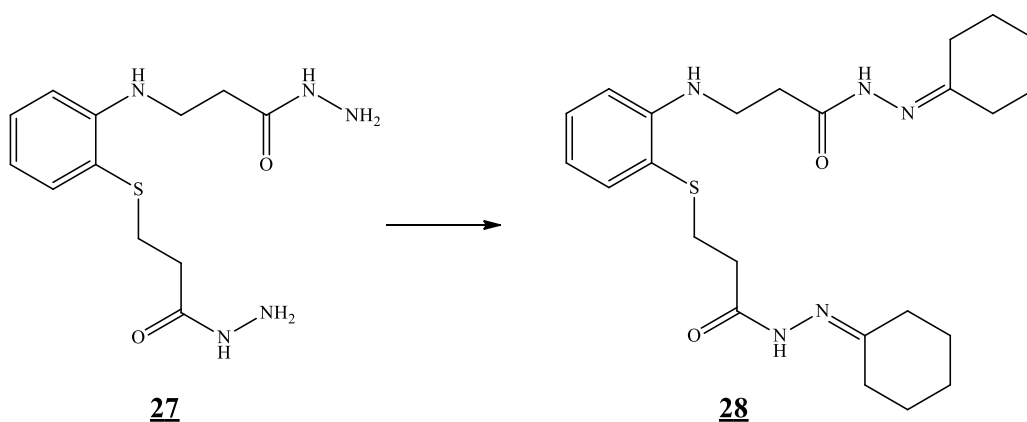
Straipsnyje [18] hidrazonai **26** gauti vykdant fenilhidrazino (**25**) kondensacijos reakcijas su 2-nitrobenzaldehydu (1.12 schema), 3-nitrobenzaldehydu, 4-nitrobenzaldehydu, 2,4-dinitrobenzaldehydu.



**1.12 schema.** Hidrazono sintezė naudojant 2-nitrobenzalhidą.

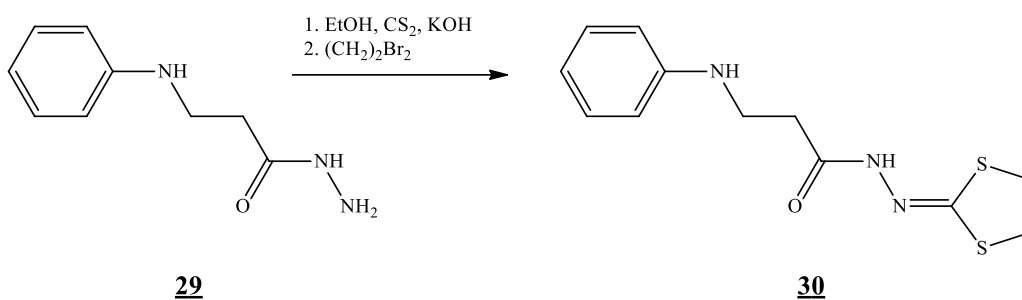
Dėl molekulėje esančios nitro grupės junginiai yra sodriai raudonos spalvos.

Hidrazidui **27** reaguojant su cikloheksanonu gautas hidrazonas **28** [19] (žr. 1.13 schema).



**1.13 schema.** Hidrazono sintezė.

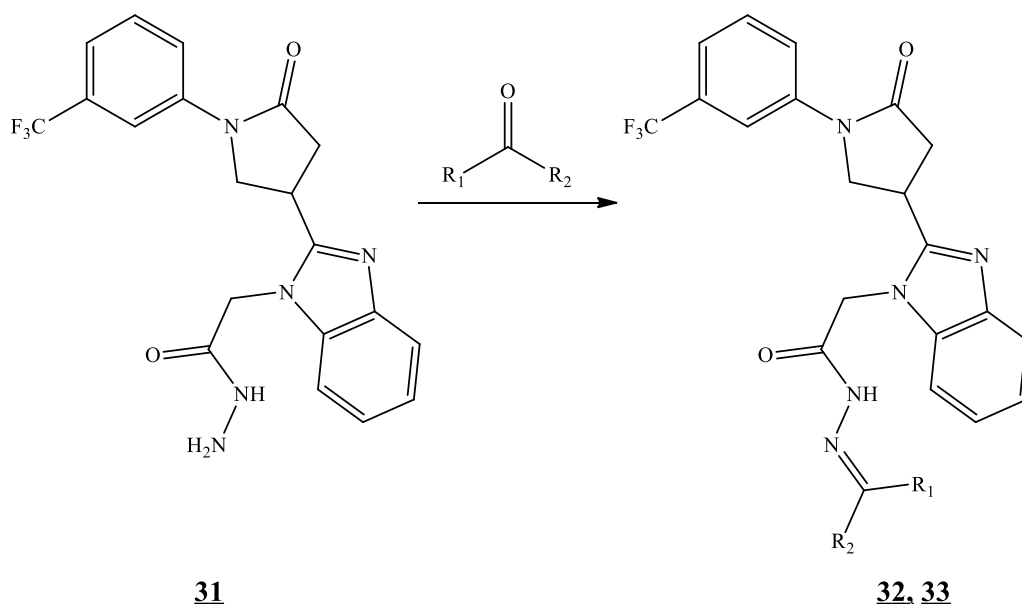
*N*-(1,3-ditiolan-2-iliden)-3-(fenilamino)propanhidrazidas (**30**) gautas 3-(fenilamino)propanhidrazidui (**29**) reaguojant su anglies disulfidu etanoliniame KOH tirpale ir 1,2-dibrometanu [20] (žr. 1.14 schema).



**1.14 schema.** *N*-(1,3-ditiolan-2-iliden)-3-(fenilamino)propanhidrazido sintezė.

Atitinkami hidrazonai **32**, **33** gauti 2-(2-{5-okso-1-[3-(trifluormetil)fenil]-3-pirolidinil}-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazido reakcijose su acetonu ir etilmetilketonu (žr. 1.15 schema) [21].



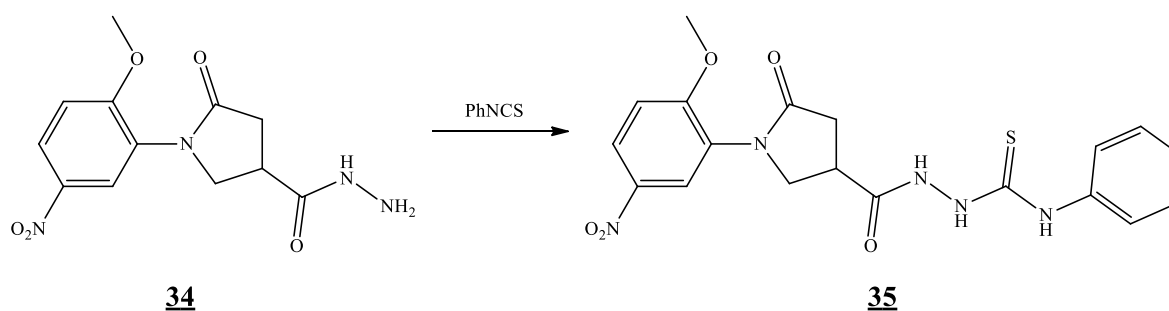


**32** -  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ , **33** -  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{C}_2\text{H}_5$ .

**1.15 schema.** Hidrazonų sintezė naudojant acetoną ir etilmetilketoną.

### 1.3 Tiosemikarbazidų sintezė ir kitimai

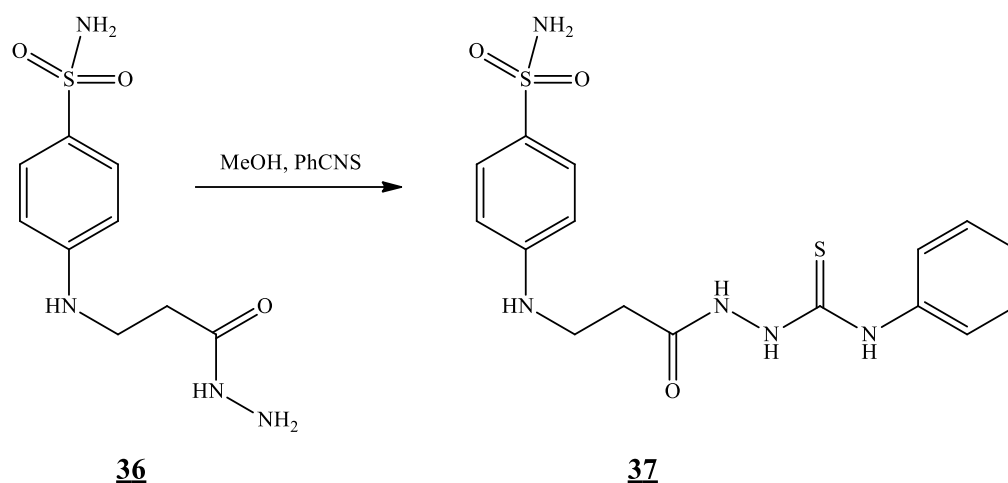
Tiosemikarbazidais domimasi dėl jų savybės formuoti stabilius chelatus su metalų jonais bei dėl jų priešvėžinio, antibakterinio, antivirusinio, antimaliarinio aktyvumo [22]. Taip pat tiosemikarbazidai svarbūs pramonės poreikiams tenkinti. Todėl šie junginiai gali būti naudojami kaip spalvą suteikiančios medžiagos, herbicidai, augalų augimo reguliatoriai. Tiosemikarbazidai **35** gaunami – naudojant izotiocianatus (žr. 1.16 schema) [11, 23], amonio tiocianatą [25].



**1.16 schema.** Tiosemikarbazidų sintezė.

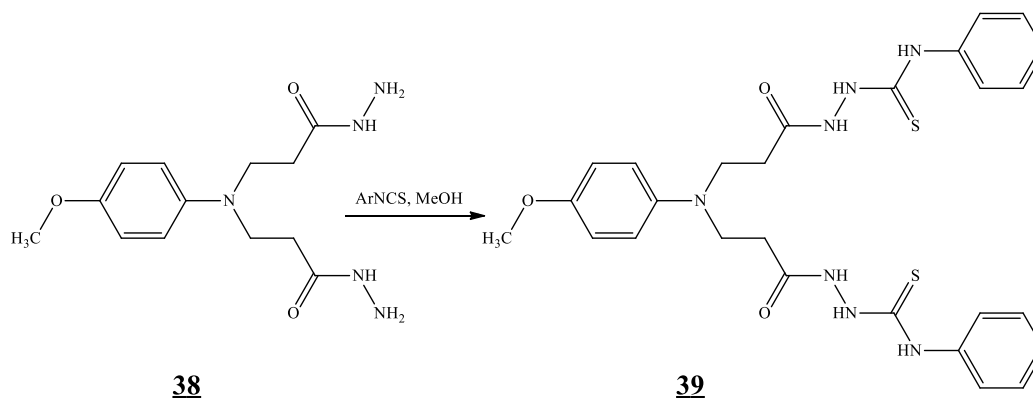
Darbe [24] aprašyti semikarbazidai pasižymi insekticidiniu bei priešvėžiniu aktyvumu.

4-[[[(2-Hidrazinokarbonil)etil]amino}benzen-1-sulfonamidas (**37**) gautas hidrazidui **36** reaguojant su fenilizotiociantu (žr. 1.17 schema) [25].



**1.17 schema.** 4-[[2-Hidrazinokarbonil)etil]amino}benzen-1-sulfonamido sintezė.

Darbe [26] vykdant dihidrazido **38** reakciją su fenilizotiociantu gautas atitinkamas semikarbazidas **39** (žr. 1.18 schema).



**1.18 schema.** Tiosemikarbazido sintezė dihidrazidui reaguojant su fenilizotiocianatu.

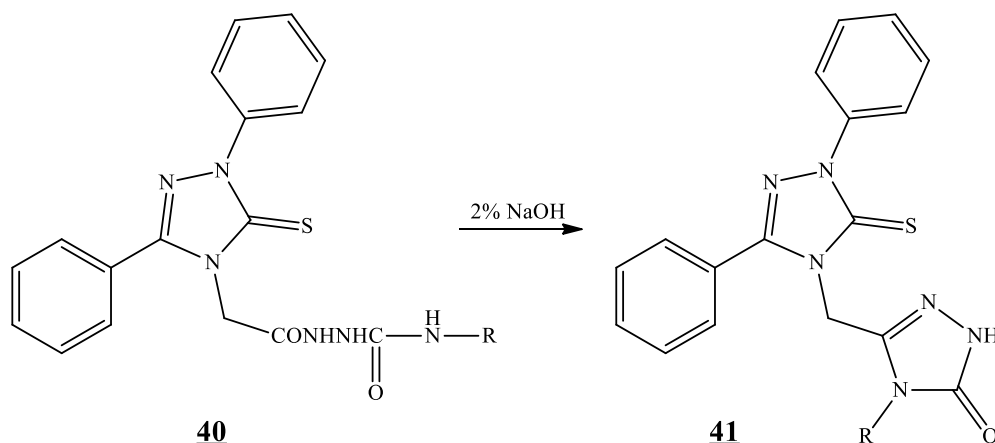
#### 1.4 1,2,4-Triazolų ir jų darinių sintezė

Natūralios kilmės heterociklinių junginių sintetinių analogų biologiniai tyrinėjimai parodė, kad dauguma jų pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu. Iš visų heterociklų ypatingas dėmesys skiriamas 1,2,4-triazolams, kurie daugiausiai yra sintetiniai junginiai. Jais domimasi dėl hipotenzinio, priešnavikinio, fungicidinio, antibakterinio, priešušdegiminio, nerimą mažinančio ir kito biologinio poveikio [32–34]. Kai kurie junginiai, savo struktūroje turintys 1,2,4-triazolo fragmentą yra žinomi kaip vaistai: flukonazolas – antimikrobinis vaistas, vorozolas, letrozolas ir anastrozolas – nesteroidiniai vaistai vėžio gydymui, loreklezolas – prieštraukulinis vaistas [35].

Tęsiant domėjimąsi panašios struktūros junginiais buvo susintetinti nauji 1,2,4-triazolin-5-tiono dariniai, siekiant gauti farmakologiškai aktyvius junginius, veikiančius centrinę nervų sistemą. Bandymų su pelėmis metu iširta, kad gautos medžiagos nesukelia neurotoksinio

aktyvumo, centrinę nervų sistemą veikia raminančiai, žymiai prailgina heksobarbitalio sukeltą miegą, sumažina lokomotorinį aktyvumą [36, 37].

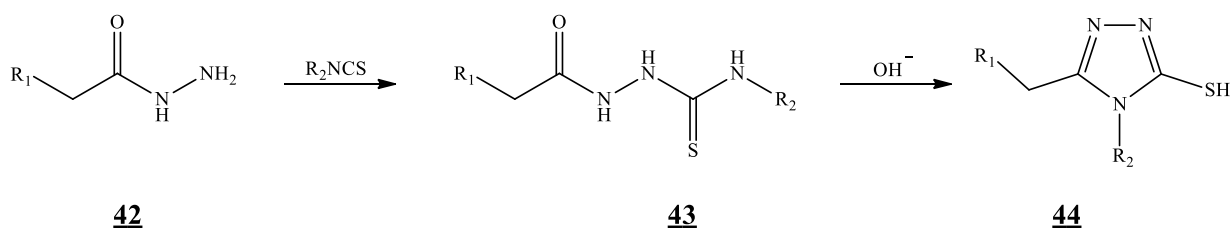
Semikarbazidai turi savybę ciklizuotis. Ciklizacijos produktai gali būti gaunami reakcijose su šarmais [28–30] bei šildomi dimetilsulfoksido [31]. Darbe [28] aprašyta metodika, pagal kurią šie dariniai **41** gaunami semikarbazidus veikiant 2% natrio šarmo tirpalu (žr. 1.19 schema):



R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>, 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H.

### 1.19 schema. Semitiokarbazidų ciklizacija natrio šarmu.

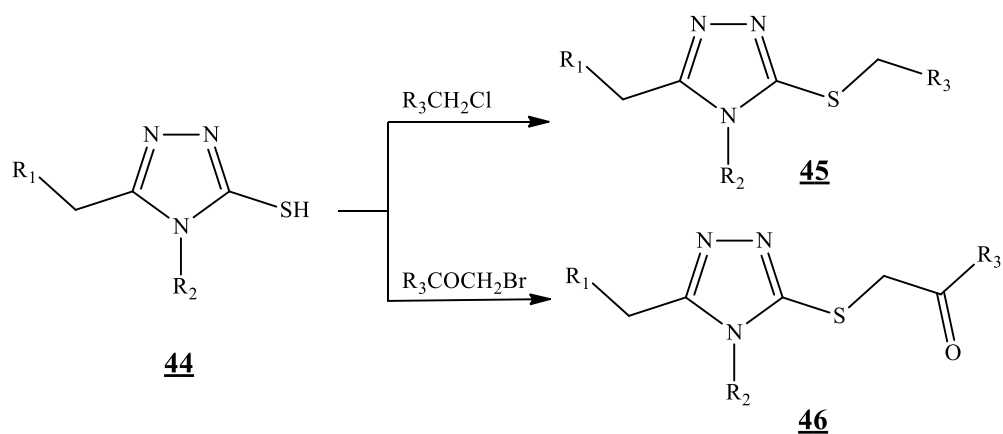
Darbe [32] vykdant karboksirūgšties hidrazido reakcijas su alil-, fenil-, furfurilmetil-izotiocianatais gaunami 1,4-pakeisti tiosemikarbazidai **43**. Geriausi rezultatai gauti trumpai kaitinant reagentus etanolyje. Atliekant šių junginių šarminę ciklizaciją susintetinti 3,4-dipakeisti 1,2,4-triazol-3-tioliai **44**. Reakcija vykdyta 10 % natrio arba kalio šarmo vandeniniame tirpale (žr. 1.20 schema).



R<sub>1</sub> = 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>

### 1.20 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiolio sintezė.

3,4-Dipakeisti 1,2,4-triazol-3-tioliai gauti atliekant junginio **44** alkilinimą su įvairiais alkilhalogenidais, benzilchloridu ir bromacetofenonu. Optimalios alkilinimo reakcijos su benzilchloridu sąlygos – bevandenis acetonas naudojamas kaip tirpiklis, kalio karbonatas – bazė, trukmė – 10 h. Tuo tarpu reakcijos su bromacetofenonu trukmė, nesant bazei – 2 h (žr. 1.21 schema).



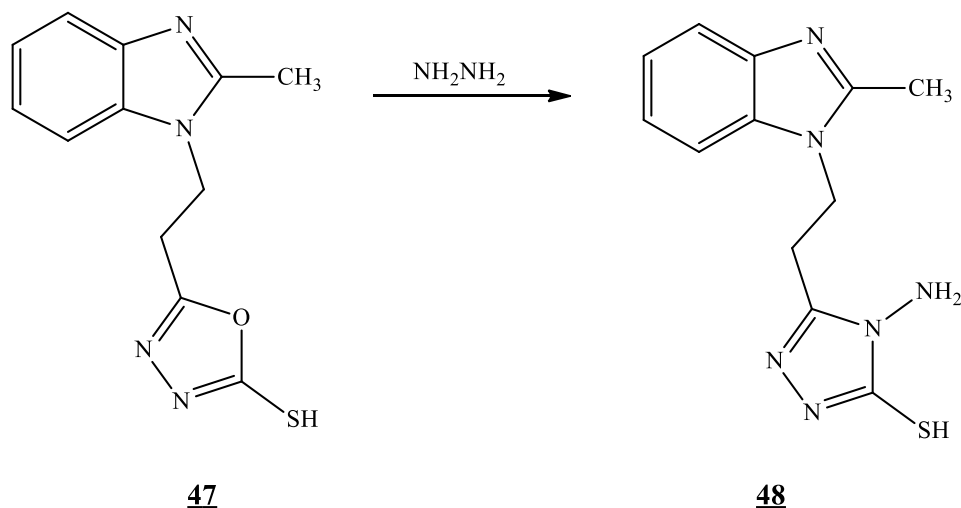
**45,46** -  $R_1 = 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,

**45** -  $R_3 = 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$

**46** -  $R_3 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$

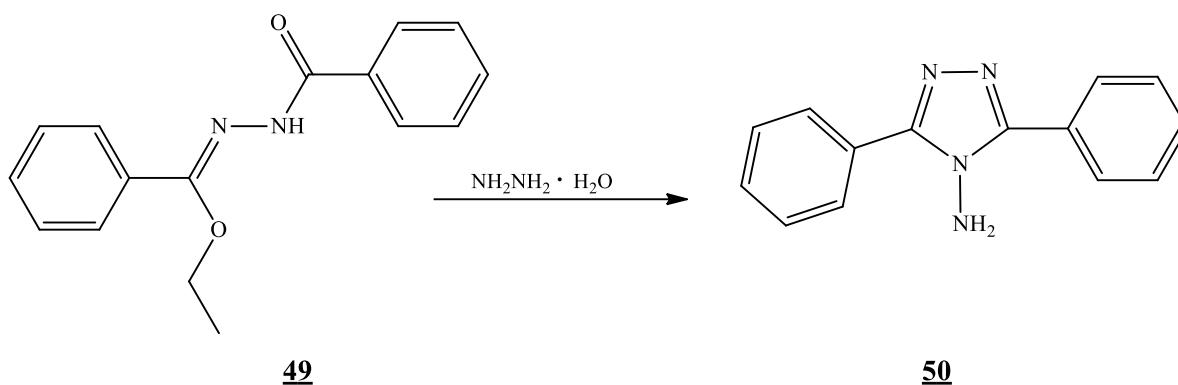
**1.21 schema.** 1,2,4-Triazolo alkilnimas, naudojant benzilchloridą ir bromacetofenoną.

Darbe [3] 1,2,4-triazolas **48** gautas iš 1,3,4-oksadiazolo **47**, vykstant jo reakcijai su hidrazino hidratu (žr. 1.22 schema).



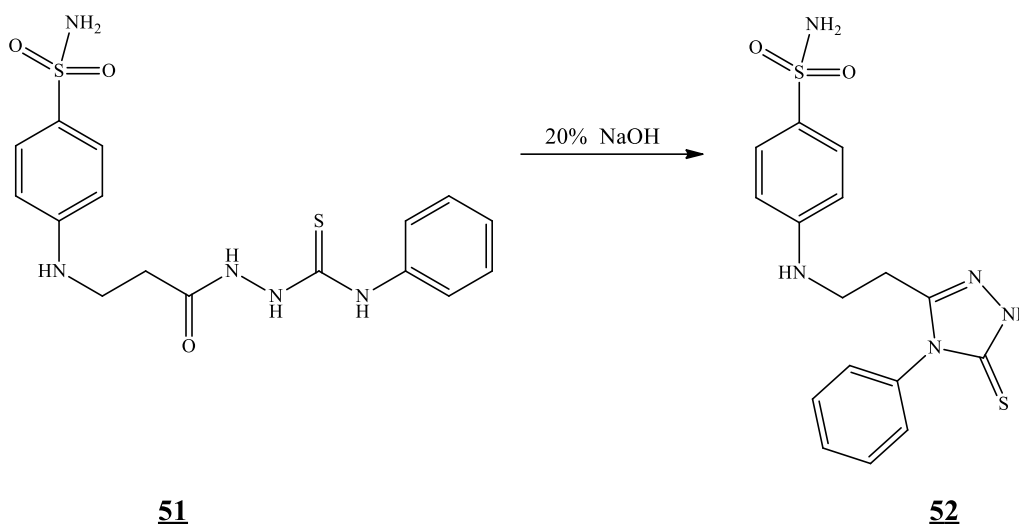
**1.22 schema.** 1,2,4-Triazolo sintezė iš 1,3,4-oksadiazolo.

3-Aril-5-fenil-4-amino-4*H*-1,2,4-triazolas (**50**) susintetintas etilbenzoato benzoilhidrazono darinių **49** reakcijoje su hidrazino hidratu (žr. 1.23 schema) [35].



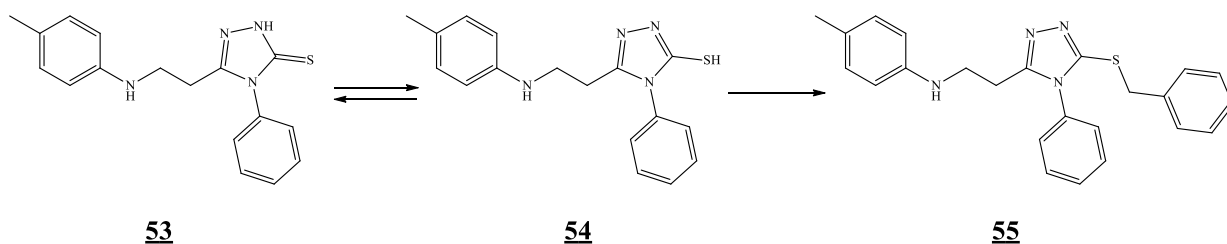
**1.23 schema.** 3-Aril-5-fenil-4-amino-4*H*-1,2,4-triazolo sintezē.

Semitiokarbazido ciklizācijas 20 % NaOH tirpalu metu gautas 4-[[2-(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]amino]benzensulfonamīns (**52**) (žr. 1.24 schema) [25].



**1.24 schema.** 4-[[2-(4-Fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]amino]benzensulfonamīno sintezē.

1,2,4-Triazolas **53** gautas iš *N*-(4-metilfenil)- $\beta$ -alanīno semikarbazīdo, jī kaitinant KOH tirpalā [38]. Junginio **53** alkilinīmas atliktas trimis būdais: pirmas – reakcijā vykdant su halogenalkanais ir chloracetatu, dalyvaujant KOH ir  $K_2CO_3$ , antras – su chloracetatu ir fenacilbromīdu, dalyvaujant trietilamīnui, trečias – reakcijā vykdant kaip ir antruoju būdu, tik kaip bazē naudojant natrio hidridā (žr. 1.25 schema).



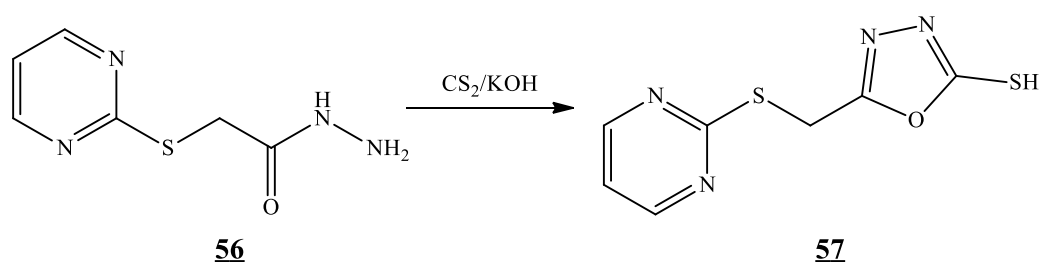
**1.25 schema.** 1,2,4-Triazolo alkilimas.

Junginys **55** susintetintas naudojant visus, anksčiau minėtus, metodus. Geriausia išeiga gauta panaudojus natrio hidridą.

### 1.5 1,3,4-Oksadiazolų sintezė

Oksadiazolų dariniai yra efektyvūs kovojant su įvairiais mikroorganizmais, dėl to plačiai naudojami vaistų pramonėje [3, 39]. Šie junginiai plačiai naudojami daugelyje sričių: polimerų sintezėje, dažų gamyboje, fotografijoje [40]. 1,3,4-Oksadiazolas yra svarbus farmakoforas agrokultūroje, o junginiai, turintys jo fragmentą, pasižymi priešgrybeliniu, herbicidiniu, insekticidiniu aktyvumu [41, 42]. Oksadiazolai dažnai apibūdinami kaip amidų ir esterių bioizosterai. Dėl šių savybių, oksadiazolai turėjo įtakos naujų vaistų kūrime įvairiose srityse, kuriose jie gali veikti kaip muskarino agonistai, benzodiazepino receptorių daliniai agonistai, dopamino nešėjai, prieš rinovirusiniai, augimo hormonų sekreciją padidinantys, antispazminiai, priešūždegiminiai agentai [40].

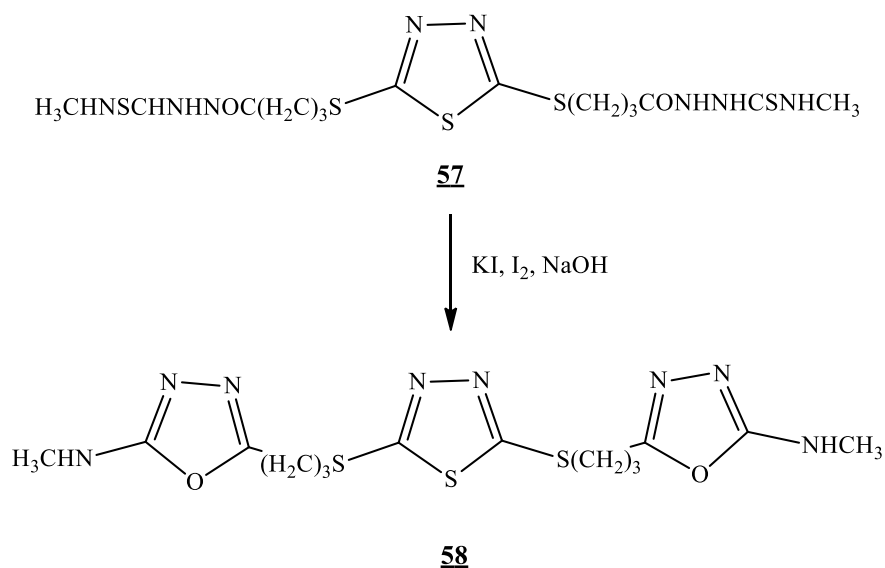
Darbe [39] 1,3,4-oksadiazolas **57** gautas vykstant hidrazido reakcijai etanolyje su anglies disulfidu, dalyvaujant kalio šarmui. Reakcija vykdyta 10 valandų. Išskyrimas atliktas tirpalą rūgštinant druskos rūgštimi iki *pH* reikšmė tampa 5–6 (žr. 1.26 schema).



**1.26 schema.** 1,3,4-Oksadiazolo sintezė iš hidrazido.

Tomis pačiomis sąlygomis darbe [41] gautas 2-tiol-5-pakeistas-1,3,4-oksadiazolas. Sienkiant, kad reakcija įvyktų, vanduo turi būti visiškai pašalintas, esant nors ir menkiausiam vandens kiekiui ciklizacija gali neįvykti.

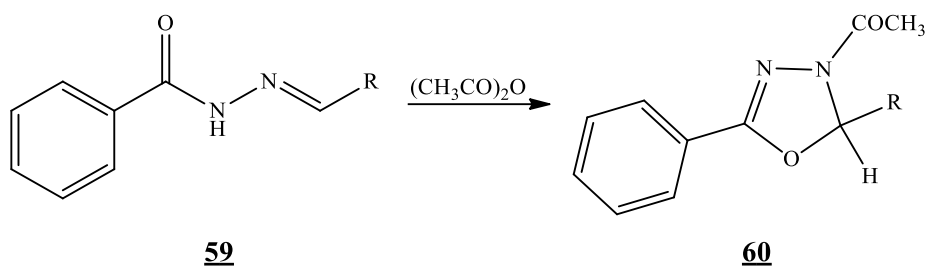
Oksadiazolai gali būti sintetinami iš semitiokarbazidų [43]. Į semitiokarbazido etanolio tirpalą pridedama 5N koncentracijos NaOH tirpalo, siekiant visiškai ištirpinti semitiokarbazidą, tada lašinamas 5 % I<sub>2</sub>/KI tirpalas, kol jodo spalva išlieka. Reakcija vykdoma 3 h (žr. 1.27 schema).



**1.27 schema.** 1,3,4-Oksadiazolo sintezė iš semitiokarbazido.

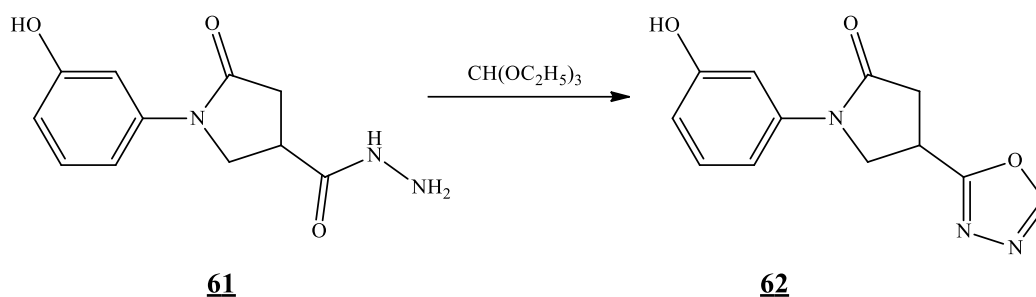
Susintetintas oksadiazolas **58** rodė priešgrybelinį aktyvumą.

Darbe [44] 1,3,4-oksadiazolai gali būti gaunami hidrazono reakcijos metu su acto rūgšties anhidridu (žr. 1.28 schema).



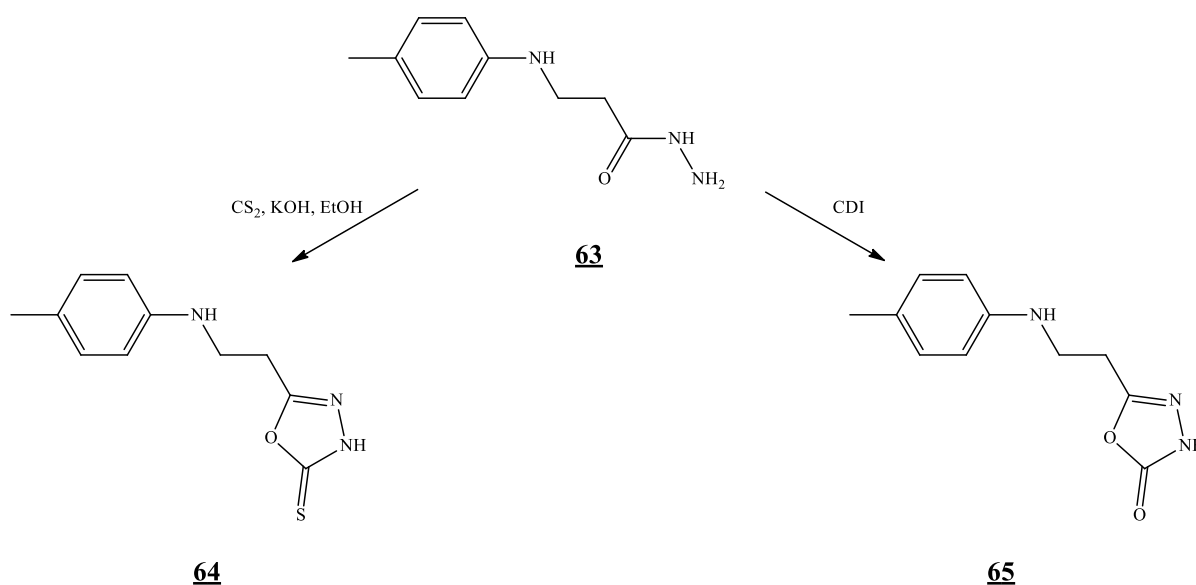
**1.28 schema.** 1,3,4-Oksadiazolo sintezė iš hidrazono.

1-(3-Hidroksifenil)-4-[1,3,4]oksadiazol-2-il-pirolidin-2-onas (**62**) gautas hidrazidui **61** reaguojant su trietilortoformiatu ir *p*-toluensulfonrūgštimi (žr. 1.29 schema) [45].



**1.29 schema.** 1-(3-Hidroksifenil)-4-[1,3,4]oksadiazol-2-il-pirolidin-2-ono sintezė.

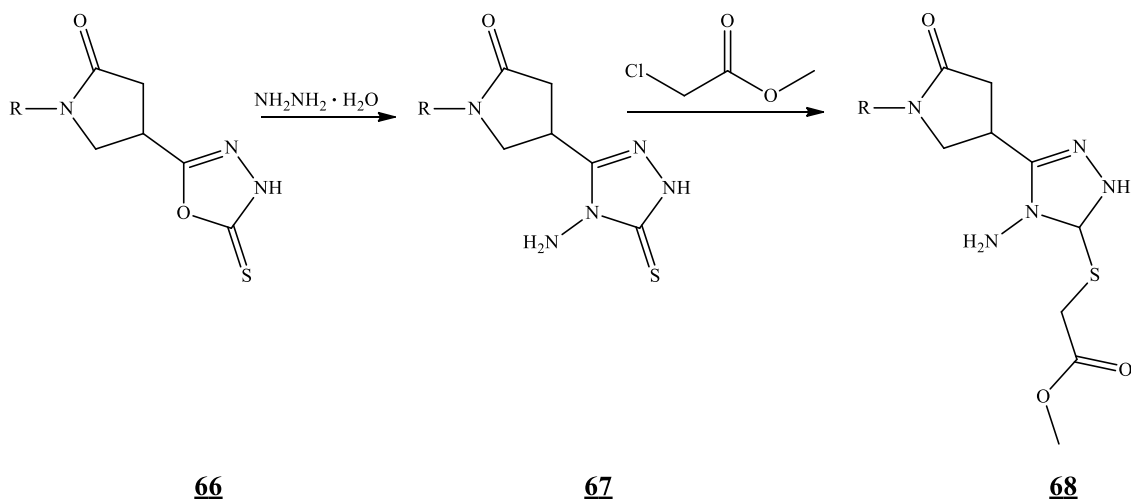
Darbe [46] oksadiazolai **64**, **65** gauti dviem metodais: vykstant hidrazido (**63**) reakcijai su CS<sub>2</sub> ir su 1,1'-karbonildiimidiazolu (CDI) (žr. 1.30 schema).



**1.30 schema.** 1,3,4-Oksadiazolo sintezė.

Oksadiazolą **66** veikiant hidrazino hidratu, gautas aminotriazolas **67**. Atliekant pastarojo junginio *S*-alkilinimą etilchloracetatu susintetintas etil ((4-amino-5-[1-(4-metoksifenil)-5-oksapirolidin-3-il]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il} sulfanil)acetatas (**68**) (žr. 1.31 schema) [47].





R = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;

**1.31 schema.** ({4-Amino-5-[1-(4-metoksifenil)-5-oksapirolidin-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-il}sulfanil)acetato sintezė.

### 1.6 Antioksidacinių savybių nustatymo metodai

Fiziologinių ir metabolitinių procesų metu vykstant oksidacijos reakcijoms gaunamos reaktyvios deguonies rūšys, kurios kelia grėsmę gyviems organizmams. Paprastai, šiuos radikalus pašalina fermentinė ir nefermentinė antioksidacinės sistemos. Kai kuriais atvejais oksidantų pagausėjimo ir antioksidantų kiekio sumažėjimo negalima išvengti. Tai vyksta dėl oksidacinio streso, kuris sąlygoja daugiau nei šimto ligų (vėžys, kardiovaskulinės ligos, neurodegeneraciniai sutrikimai, reumatoidinis artritas ir t.t.) pasireiškimo laiką bei eigą. Antioksidantai – tai natūralios ar sintetinės molekulės, sąveikaujančios su laisvaisiais radikalais bei stabdančios jų grandines reakcijas, prieš pažeidžiant sveikas, gyvybiškai svarbias molekules [48–50].

Yra eilė metodų antioksidacinio aktyvumo nustatymui. Paprasčiausias, greičiausias bei pigiausias iš jų, lyginant su kitais, yra DPPH metodas. Jis naudojamas siekiant ištirti junginių gebėjimą neutralizuoti laisvuosius radikalus, nustatyti antioksidantų kiekį sudėtingose biologinėse sistemose. Šiuo metodu gali būti tiriami ir kieti, ir skysti bandiniai, be to jis nėra pritaikytas konkrečiam antioksidantui. DPPH radikalo absorbcijos maksimumas yra ties 517 nm, spalva – tamsiai violetinė. Sumažėjus molinei absorbcijai ties 517 nm spalva iš violetinės pasikeičia į geltoną, laisvasis DPPH radikalo elektronas susiporuoja su laisvuosius radikalus surišančio antioksidanto vandeniliu, dėl ko gaunamas slopinamas DPPH-H. Spalvos pasikeitimas yra stochiometrinis, susijęs su surištų elektronų skaičiumi.

Antioksidacinis aktyvumas taip pat gali būti nustatomas tiriant redukcines savybes, naudojantis FRAP, PFRAP, ABTS, DMPD, FTC ir kitais metodais [51–54].

FRAP metodas pagrįstas geležies jono ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ir 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazino komplekso redukcija antioksidantais. Susidariusio  $\text{Fe}^{2+}$  jono ryšys su ligandais suteikia tamsiai mėlyną spalvą. Absorbicija išmatuojama ties 593 nm. Antioksidacinės savybės nusakomos absorbcijos padidėjimu ir gali būti išreikštos mikromoliniais  $\text{Fe}^{2+}$  ekvivalentais arba lyginant su antioksidanto standartu [55].

PFRAP metodas – junginiai pasižymintys antioksidacinėmis savybėmis reaguoja su kalio fericianidu, susidarant kalio ferocianidui. Pastarasis reaguoja geležies trichloridu gaunant geležies ferocianidą – mėlynos spalvos kompleksą, kurio absorbcijos maksimumas yra ties 700 nm.

Redukcinių savybių nustatymo metodas pagrįstas bandinio absorbcijos padidiniu. Absorbcijos padidėjimas nusako antioksidacinio aktyvumo padidėjimą. Antioksidantai formuoja spalvotus kompleksus su kalio fericianidu, trichloro acto rūgštimi ir geležies chloridu. Absorbicija matuojama ties 700 nm, spalva kinta nuo geltonos iki žalios (spalva intensyvesnė esant geresnėms antioksidacinėms savybėms).

### **1.7 Antibakterinio aktyvumo tyrimo metodai**

Visuomenėje ir ligoninėse daugėja vaistams atsparių grameigiamų patogenų, sukeliančių gyvybei pavojingas infekcijas, kiekis. Šių patogenų poveikis organizmui kelia iššūkius mokslininkams, skatinant atrasti efektyvius gydymo būdus, dėl to pradedama ieškoti naujų antibakterinių agentų [56].

Naujai susintetintų junginių antibakterinis aktyvumas gali būti tiriamas diskų difuzijos metodu. Agarą terpė inokuliuojama 0,5 ml skysta kultūra, turinčia  $10^7$  mikroorganizmų/ml. Filtrinio popieriaus diskeliai, 5 mm skersmens, prisotinami kiekvieno junginio tirpalu ir patalpinami ant agarą terpės. Inkubacinis laikas bakterijoms yra 24 valandos, palaikant  $37\text{ }^\circ\text{C}$  temperatūrą. Filtrinio popieriaus diskeliai prisotinti DMSO naudojami kaip kontrolė. Inhibicinis aktyvumas nusakomas inhibicijos zonų diametru, išreikštu milimetrais [57].

### **1.8 Literatūros apžvalgos apibendrinimas**

Junginiai, turintys hidrazido, hidrazono, tiosemikarbazido, 1,2,4-triazolo ar 1,3,4-oksadiazolo fragmentą, pasižymi įvairiomis biologinėmis savybėmis, kurios lemia jų panaudojimą įvairiose srityse tokiose, kaip medicina, farmacija, žemės ūkis. Todėl svarbu atrasti, nustatyti tinkamas sintezės sąlygas siekiant gauti naujus junginius, turinčius šiuos fragmentus, bei ištirti jų biologines savybes norint išsiaiškinti jų praktinį pritaikymą.

## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

### 2.1 Aparatūra

#### Masių spektroskopija

Masių spektroskopija atlikta elektropurkštuvinės jonizacijos būdu (ESI), naudojant masių spektrometrą *Bruker Daltonics-maXis 4G*.

#### Infraraudonoji spektroskopija (IR)

Junginių IR spektrai užrašyti spektrometru *PERKIN ELMER Spectrum 100 FT-IR*.

#### Branduolių magnetinis rezonansas (BMR)

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai užrašyti *Bruker Avance III* (400 MHz), *Bruker Avance III* (700 MHz) spektrometrais. Spektro skalė sugraduota milijoninėmis dalimis (m.d.). Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS, 0 m.d.). Junginių spektrinė analizė atlikta kambario temperatūroje, tirpikliu naudojant dimetilsulfoksidą (DMSO-d<sub>6</sub>).

### 2.2 Medžiagos

Reagentai pirkti iš "Sigma-Aldrich" firmos. Reakcijų eiga stebėta ir gautų produktų grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant MACHEREY-NAGEL ALUGRAM® SIL G/UV254 TLC plokšteles. Plokštelės ryškintos ultravioletine šviesa ( $\lambda = 254$  nm ir 366 nm). Lydymosi temperatūros nustatytos atvirame kapiliare.

### 2.3 Eksperimentų aprašymas

#### 1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (2)

Susintetinta pagal metodiką aprašytą darbe [58].

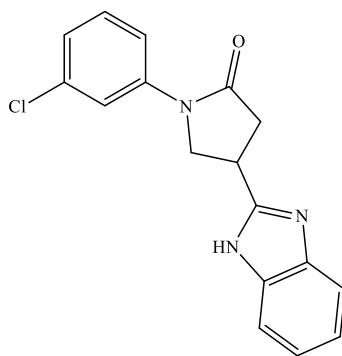
<sup>1</sup>H BMR (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,72–2,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,31–3,36 (m, 1H, CH); 3,96–3,99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 4,03–4,07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 7,19–7,87 (m, 4H, H<sub>ar</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (175 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 35,70 (CH); 35,83 (CH<sub>2</sub>); 50,47 (NCH<sub>2</sub>); 118,00; 119,40; 124,18; 130,83; 133,61; 140,97 (C<sub>ar</sub>); 172,88; 174,63 (CO).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  1720,61; 1657,60; 1591,98 (CO).

HRMS (ESI) C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>3</sub> apskaičiuota 239,0349, nustatyta 262,0243 [M+Na]<sup>+</sup>.

### 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-pirolidinonas (3)



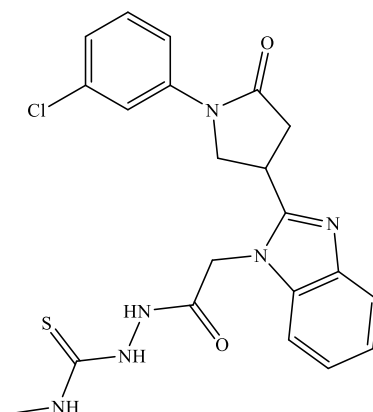
17,9 g junginio **2** (0,15 mol), 21,6 g 1,2-fenilendiamino (0,2 mol) ir 17 % druskos rūgštis (200 ml) mišinys virintas 48 val. Reakcijai pasibaigus į mišinį pilta 10 % natrio karbonato, kol terpės  $pH = 9-10$ . Susidariusios nuosėdos filtruotos, grynintos kristalinant iš 2-propanolio.

Išgaiga: 22,06 g (94,6 %). Lyd. t. 226–227 °C.

Analizės duomenys sutampa su pateiktais literatūros šaltinyje [59].

**Etil 2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetatas (4)** ir **2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetohidrazidas (5)** susintetinti pagal metodiką [59].

### 2-(2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetil)-*N*-metilhidrazinkarbotioamidas (6a)



0,77 g (2 mmol) hidrazido **5** ištirpinta 30 ml metanolio, įpilta 0,15 g (2 mmol) metilzotiocianato. Reakcija vykdyta 50–60 °C temperatūroje 6 valandas. Susidarę kristalai filtruoti, praplauti dietileteriu, perkristalizuoti iš metanolio ir vandens mišinio.

Išgaiga: 0,21 g (83,7 %). Lyd. t. 119–120 °C.

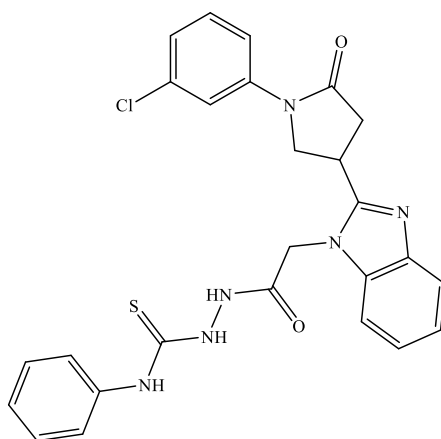
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,68–2,90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,94–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,07–4,35 (m, 3H, NCH<sub>2</sub> + CH); 4,98–5,74 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CO); 7,16–7,95 (m, 8H, H<sub>ar</sub>); 7,97 (s, 1H, NH); 10,75 (s, 1H, NH); 13,61 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 25,64 (CH<sub>3</sub>); 28,31 (CH); 37,47 (CH<sub>2</sub>CO); 44,37 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,79 (NCH<sub>2</sub>); 110,01; 117,47; 118,67; 118,87; 121,74; 122,23; 123,66; 130,34; 133,09; 135,75; 140,47; 141,56; 155,22; 155,57; 162,22; 166,95 (C<sub>ar</sub>); 168,51; 169,74; 172,27 (CO); 172,41 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3204,11 (NH); 1695,73; 1593,83 (CO); 1220,08 (CS).

HRMS (ESI) C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S apskaičiuota 456,1135, nustatyta 458,1201 [M+H]<sup>+</sup>.

**2-(2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-okspiroolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acetil)-N-fenilhidrazinkarbotioamidas (6b)**



0,77 g (2 mmol) hidrazido **5** ištirpinta 30 ml metanolio, įpilta 0,41 g (3 mmol, 0,31 ml) fenilizotiocianato. Reakcija vykdyta 50–60 °C temperatūroje 4 valandas. Susidarę kristalai filtruoti, praplauti dietileteriu, perkristalizuoti iš metanolio ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,75 g (72,8 %). Lyd. t. 85–86 °C.

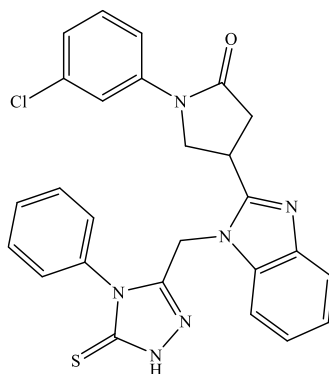
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,93–3,13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,06–4,32 (m, 3H, NCH<sub>2</sub> + CH); 5,16–5,33 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CO); 6,92–7,95 (m, 8H, H<sub>ar</sub>); 9,79 (s, 1H, NH); 10,61 (s, 1H, NH); 11,14 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,27; 28,53 (CH); 37,54; 37,60 (CH<sub>2</sub>CO); 44,35 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,80; 51,92 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,09; 110,19; 116,70; 117,51; 118,94; 120,93; 123,69; 128,88; 130,35; 133,10; 138,84; 140,44; 141,11; 155,21; 155,36; 155,58 (C<sub>ar</sub>); 168,24; 172,20 (CO); 172,30 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3190,92 (NH); 1682,07; 1594,59 (CO); 1195,26 (CS).

HRMS (ESI) C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S apskaičiuota 518,1292, nustatyta 519,1364 [M+H]<sup>+</sup>.

**1-(3-Chlorfenil)-4-{1-[(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1H-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-onas (7)**



0,75 g (1,4 mmol) junginio **6b** virinta 15 % kalio šarme tirpale 4 val. Mišinys atšaldytas ir rūgštintas HCl iki silpnai rūgštinės terpės. Susidarę kristalai filtruoti, praplauti vandeniu, perkristalizuoti iš metanolio.

Išeiga: 0,65 g (90,3 %). Lyd. t. > 300 °C skyla.

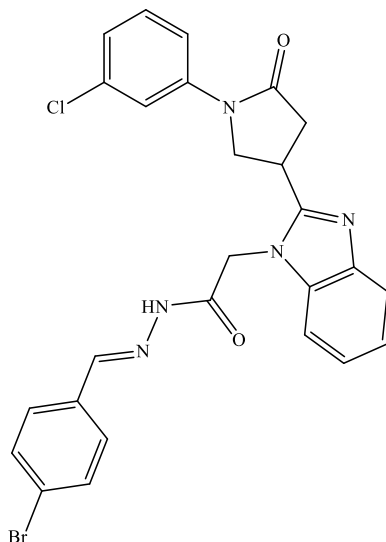
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,80–2,97 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,40–3,45 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH} + \text{CH}$ ); 5,20–5,53 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 6,37–7,88 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 13,95; 14,05 (2s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 32,37 (CH); 36,44 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 45,13 ( $\text{NCH}_2$ ); 46,54 ( $\text{CHCH}_2\text{N}$ ); 110,19; 110,72; 111,21; 115,48; 117,79; 122,55; 128,03; 129,51; 129,83; 130,52; 132,83; 133,87; 136,96; 147,60; 149,45; 149,62 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 156,34 (CN); 168,75 (CO); 173,08 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3062,92 (NH); 1715,91; 1598,80; (CO); 1216 (CN).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{OS}$  apskaičiuota 500,1186, nustatyta 501,1219  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**N'-(4-bromobenziliden)-2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acetohidrazidas (8a)**



0,5 g (1,3 mmol) junginio **5** ir 0,37 g (2 mmol) *p*-brombenzaldehido ištirpinti 20 ml 1,4-dioksano. Mišinys virintas 20 min. Po to atvėsintas, skiestas vandeniu. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,39 g (54,2 %). Lyd. t. 291–292 °C.

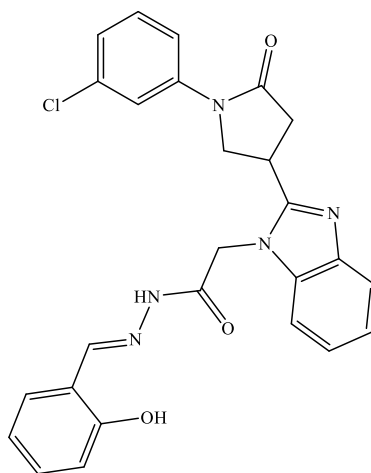
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 2,96–3,11 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,10–4,35 (m, 3H,  $\text{NCH}_2 + \text{CH}$ ); 5,16 (s, 0,6H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 5,63 (s, 1,4H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 7,18–7,92 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 8,10 (s, 0,7H,  $\text{CHNNH}$ ); 8,28 (s, 0,3H,  $\text{CHNNH}$ ); 11,97 (s, 0,7H, NH); 12,08 (s, 0,3H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,40 (CH); 37,65 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,16 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 51,98 ( $\text{NCH}_2$ ); 110,11; 117,49; 118,66; 118,85; 121,60; 122,10; 123,33; 123,66; 128,96; 129,03; 130,37; 131,75; 131,83; 133,11; 133,22; 135,81; 136,12; 140,52; 141,75; 143,14; 155,82; 163,52 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 168,56; 172,42 (CO).

IR (KBr),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$  1688,81; 1666,87 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrClN}_5\text{O}_2$  apskaičiuota 549,0567, nustatyta 551,0633  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

**2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-okspiroolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il]-*N'*-(2-hidroksibenziliden)acetohidrazidas (8b)**



0,5 g (1,3 mmol) junginio **5** ir 0,24 g (2 mmol) 2-hidroksibenzaldehydo ištirpinti 20 ml 1,4-dioksano. Mišinys virintas 10 min. Po to atvėsintas, skiestas vandeniu. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,44 g (68,8 %). Lyd. t. 291–292 °C.

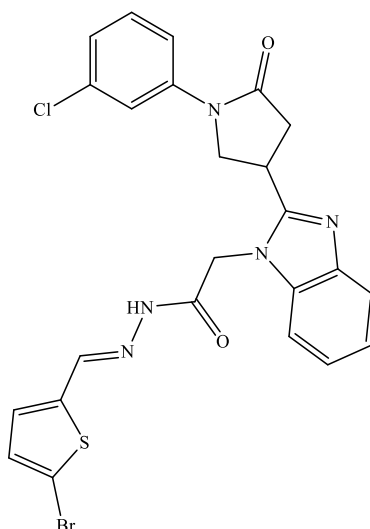
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 2,97–3,16 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,10–4,37 (m, 3H,  $\text{NCH}_2 + \text{CH}$ ); 4,95 (s, 0,3H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 5,18 (s, 0,7H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 5,61 (s, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 6,88–7,99 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 8,43 (s, 0,7H,  $\text{CHNNH}$ ); 8,55 (s, 0,3H,  $\text{CHNNH}$ ); 10,14 (s, 0,7H, OH); 10,91 (s, 0,3H, OH); 11,84 (s, 0,7H, NH); 12,22 (s, 0,3H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,92; 28,96 (CH); 38,18 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,66; 45,30 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 52,49; 52,52 ( $\text{NCH}_2$ ); 109,85; 110,46; 110,63; 118,00; 119,14; 119,82; 120,54; 122,10; 124,17; 127,00; 129,33; 130,91; 131,87; 132,15; 133,63; 136,34; 136,65; 141,05; 142,18; 142,24; 148,07; 156,20; 156,38; 156,97; 157,74; 163,76 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 168,64; 172,97 (CO).

IR (KBr),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$  1692,63; 1663,04 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_3$  apskaičiuota 487,1411, nustatyta 488,1444  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**N'-[(5-bromtiofen-2-il)metilen]-2-[2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il]acetohidrazidas (8c)**



0,5 g (1,3 mmol) junginio **5** ir 0,38 g (2 mmol, 0,24 ml) 5-brom-2-tiofenkarboksibenzaldehydo ištirpinti 20 ml 1,4-dioksano. Mišinys virintas 5 min. Po to atvėsintas, skiestas vandeniui. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,62 g (84,9 %). Lyd. t. 279–279,5 °C.

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 2,96–3,13 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,11–4,34 (m, 3H,  $\text{NCH}_2 + \text{CH}$ ); 5,14 (s, 0,6H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 5,51 (s, 1,4H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 6,88–7,99 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 8,22 (s, 0,7H,  $\text{CHNNH}$ ); 8,45 (s, 0,3H,  $\text{CHNNH}$ ); 11,96 (s, 0,7H, NH); 12,04 (s, 0,3H, NH).

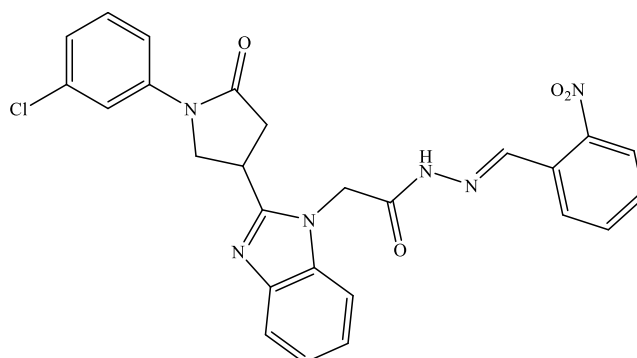
$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,40 (CH); 37,66 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 43,88 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 51,99 ( $\text{NCH}_2$ ); 109,92; 110,56; 114,61; 115,11; 117,49; 118,66; 118,91; 121,67; 122,17; 122,29; 123,67; 130,38; 131,32; 133,12; 138,68; 140,41; 140,52; 141,66; 155,81; 163,34 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 168,12; 172,43 (CO).

IR (KBr),  $\text{v}/\text{cm}^{-1}$  3368,29 (NH); 1689,38; 1665,23 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrClN}_5\text{O}_2\text{S}$  apskaičiuota 555,0131, nustatyta 558,0180  $[\text{M}+3\text{H}]^+$ .



**2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}-N'-(2-nitrobenziliden)acetohidrazidas (8d)**



0,5 g (1,3 mmol) junginio **5** ir 0,32 g (2 mmol) 2-nitrobenzaldehido ištirpinti 20 ml 1,4-dioksano. Mišinys virintas 2 val., atvėsintas, skiestas vandeniu. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,40 g (59,7 %). Lyd. t. > 300 °C skyla.

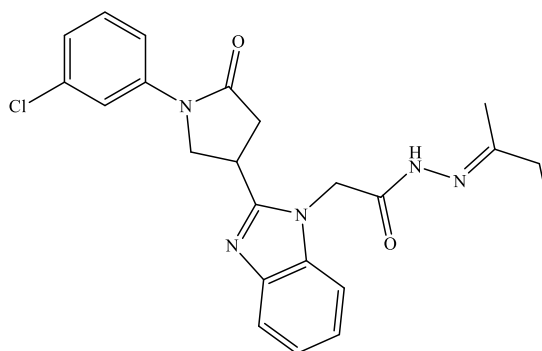
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 2,93–3,09 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,11–4,33 (m, 3H,  $\text{NCH}_2 + \text{CH}$ ); 5,19 (s, 0,3H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 5,31 (s, 0,7H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 5,63 (s, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 7,19–8,30 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 8,51 (s, 0,3H,  $\text{CHNNH}$ ); 8,99 (s, 0,7H,  $\text{CHNNH}$ ); 12,16 (s, 0,7H, NH); 12,33 (s, 0,3H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,29; 28,38 (CH); 37,53; 37,64 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,17; 45,31 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 51,82; 51,97 ( $\text{NCH}_2$ ); 110,03; 117,48; 118,88; 123,63; 124,53; 124,70; 127,74; 129,35; 130,33; 132,08; 133,53; 133,84; 136,34; 140,49; 148,01; 148,80; 158,58 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 168,29; 168,75; 172,24; 172,36 (CO).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3383,85 (NH); 1732,66; 1700,72 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_4$  apskaičiuota 516,1313, nustatyta 517,1384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**N'-(butan-2-iliden)-2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acetohidrazidas (9a)**



0,5 g (1,3 mmol) junginio **5** ir 0,36 g (5 mmol, 0,44 ml) etilmetilketono mišinys virintas 6 val., po to atvėsintas, skiestas vandeniu. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,34 g (59,6 %). Lyd. t. 124–125 °C.

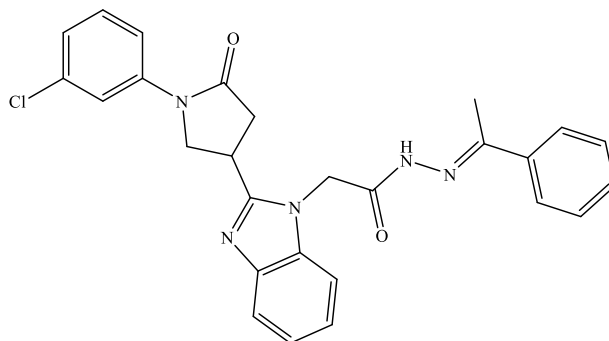
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 1,05; 1,14; 1,26 (3t, 3H,  $J=8$  Hz,  $J=8$  Hz,  $J=8$  Hz, =CCH $_2$ CH $_3$ ); 1,93–2,04 (m, 3H, =CCH $_3$ ); 2,25–2,41 (m, 2H, =CCH $_2$ CH $_3$ ); 2,93–3,11 (m, 2H, CH $_2$ CO); 4,09–4,34 (m, 3H, NCH $_2$  + CH); 4,96; 5,16; 5,32; 5,45 (4s, 2H, NCH $_2$ CO); 7,21–7,92 (m, 8H, H $_{ar}$ ); 10,58; 10,66; 10,72; 10,80 (4s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 10,42; 10,64 (=CCH $_2$ CH $_3$ ); 15,85; 16,17 (=CCH $_3$ ); 28,29 (CH); 31,46 (=CCH $_2$ CH $_3$ ); 37,52; 37,59 (CH $_2$ CO); 44,31 (NCH $_2$ CO); 51,81; 51,96 (NCH $_2$ ); 109,84; 110,03; 117,48; 118,70; 118,88; 121,53; 121,84; 122,10; 122,30; 123,63; 123,67; 130,35; 133,08; 135,67; 140,45; 140,50; 141,61; 155,22; 155,55; 155,81 (C $_{ar}$ ); 165,91; 168,28; 172,24; 172,39 (CO).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3343,53 (NH); 1732,65; 1700,81 (CO); 1236,45 (CN).

HRMS (ESI) C $_{23}$ H $_{24}$ ClN $_5$ O $_2$  apskaičiuota 437,1619, nustatyta 438,1652 [M+H] $^+$ .

**2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-okspiroolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il]-N'-(1-feniletiliden)acetohidrazidas (9b)}**



0,5 g (1,3 mmol) junginio **5** ir 0,74 g (2 mmol) acetofenono ištirpinti 20 ml 1,4-dioksano. Mišinys virintas 3 val., atvėsintas, skiestas vandeniu. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,53g (84,1 %). Lyd. t. 238–239 °C.

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 2,30; 2,35; 2,42 (3s, 3H, CH $_3$ ); 2,93–3,10 (m, 2H, CH $_2$ CO); 4,09–4,34 (m, 3H, NCH $_2$  + CH); 5,32; 5,66 (2s, 2H, NCH $_2$ CO); 7,19–7,99 (m, 13H, H $_{ar}$ ); 10,99 (s, 0,3H, NH); 11,15 (s, 0,7H, NH).

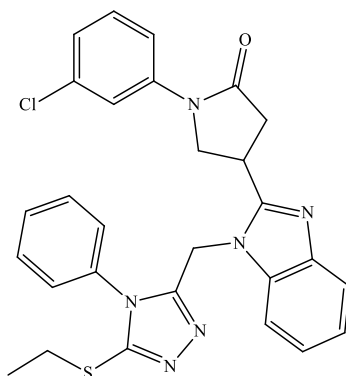
$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 14,64 (CH $_3$ ); 28,29; 28,36 (CH); 37,52; 37,63 (CH $_2$ CO); 44,31; 45,63 (NCH $_2$ CO); 51,82; 51,99 (NCH $_2$ ); 110,03; 117,45; 117,50; 118,62; 118,75; 118,83; 118,88; 121,52; 121,84; 122,02; 122,29; 123,61; 123,67; 126,33; 126,40; 128,28; 128,34;

129,21; 129,68; 130,32; 133,09; 135,67; 136,11; 137,80; 137,94; 140,45; 148,93; 155,22; 155,84; 157,22 (C<sub>ar</sub>); 168,28; 169,29; 172,24; 172,39 (CO).

IR (KBr), v/cm<sup>-1</sup> 3376,84 (NH); 1732,81; 1702,68; 1686,85 (CO).

HRMS (ESI) C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> apskaičiuota 485,1619, nustatyta 486,1692 [M+H]<sup>+</sup>.

**1-(3-Chlorfenil)-4-(1-([5-(etiltio)-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (10)**



0,35 g (0,7 mmol) junginio **8** ištirpinta 5 ml dimetilformamido, sulašinta 0,07 g trietilamino (0,7 mmol, 0,10 ml). Mišinys maišytas 20 °C temperatūroje 15 min. Sulašinta 0,11 g etiljodido (0,7 mmol, 0,06 ml), reakcija vykdyta 4 val. Susidarę kristalai filtruoti, praplauti dietileteriu, perkristalizuoti iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išeiga: 0,1 g (27 %). Lyd. t. 227–227,5 °C.

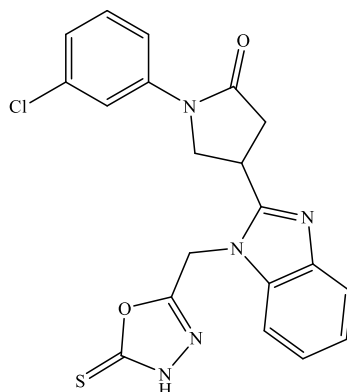
<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (m. d.): 1,20; 1,27 (2t, 3H, *J* = 7,2 Hz, *J* = 7,4 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,79–2,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,07 (kv, *J* = 7,2 Hz, *J* = 14,4, 2H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,90–4,18 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH + CH); 5,14–5,59 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,95–7,65 (m, 13H, H<sub>ar</sub>); 8,68 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (m. d.): 13,83; 14,65 (CH<sub>3</sub>); 26,40 (CH<sub>2</sub>); 32,34 (CH); 36,51 (CH<sub>2</sub>CO); 44,16 (NCH<sub>2</sub>); 60,02; 61,23 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,21; 111,00; 111,11; 115,26; 118,40; 118,52; 121,44; 121,71; 126,93; 128,69; 129,83; 130,12; 130,52; 132,32; 133,64; 139,62; 141,85; 141,92; 149,60; 149,64; 151,29; 151,60, 168,11 (C<sub>ar</sub>); 171,31 (CO); 176,67 (C-S).

IR (KBr), v/cm<sup>-1</sup> 3284,63 (NH); 1728,04 (CO).

HRMS (ESI) C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>OS apskaičiuota 528,1499, nustatyta 529,1561 [M+H]<sup>+</sup>.

**1-(3-Chlorfenil)-4-{1-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1H-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-onas (11)**



Į 0,17 g (3mmol) kalio šarmo 10 ml etanolio pridėta 1,15 g (3 mmol) junginio **5** ir maišyta kambario temperatūroje 15 min. Po to maišant sulašinta 0,34 g (4,5 mmol, 0,27 ml) anglies disulfido. Mišinys virintas 24 val. Susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos vandeniu, perkristalizuotos iš metanolio.

Išėja: 1,10 g (86,6 %). Lyd. t. 155–155,5 °C.

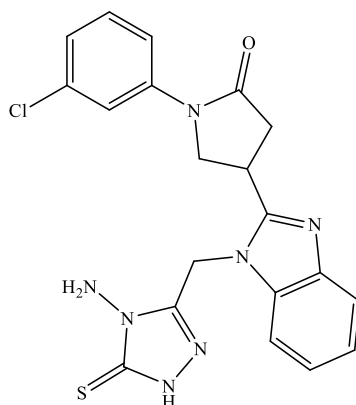
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,91–3,10 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,09–4,34 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH} + \text{CH} + \text{NH}$ ); 4,96, 5,32, 5,80 (3s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 7,19–7,92 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,29 (CH); 37,53 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,32 ( $\text{NCH}_2$ ); 51,82 ( $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 110,04; 117,51; 118,75; 118,89; 121,85; 122,31; 123,68; 130,36; 133,09; 136,67; 140,45; 141,60; 155,23 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 159,18 (CN); 168,29 (CO); 172,28 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3281,06 (NH); 1732,21; 1701,47 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$  apskaičiuota 425,0713, nustatyta 427,0837  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

**4-{1-[(4-Amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1H-benzimidazol-2-il}-1-(3-chlorfenil)pirolidin-2-onas (12)**



0,85 g (2 mmol) junginio **11**, 20 ml metanolio, 0,02 g (2 mmol) hidrazino hidrato virinta maišant 6 val. Susidarę kristalai filtruoti, praplauti vandeniu, perkristalizuoti iš metanolio.

Išeiga: 0,72 g (80,8 %). Lyd. t. 161–161,5 °C.

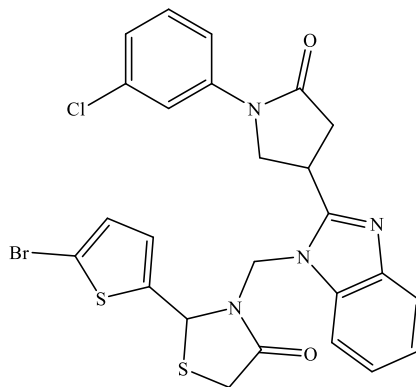
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,96–3,14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,11–4,37 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}+\text{CH}+\text{NH}$ ); 4,66, 4,96, 5,32 (3s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,59 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7,14–7,95 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,42 (CH); 37,65 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,39 ( $\text{NCH}_2$ ); 52,06 ( $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 110,01; 117,53; 118,72; 118,93; 121,70; 123,68; 130,39; 133,12; 135,72; 140,54; 141,68 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 155,64 (CN); 165,90 (CO); 172,52; 173,95 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3274,99 ( $\text{NH}_2$ ); 1675,38 (CO); 1223,28 (CN).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{OS}$  apskaičiuota 439,0982, nustatyta 440,1015  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**3-(5-Bromtiofen-2-il)-2-({2-[1-(3-chlorfenil)-5-okspiroolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}metil)izotiazolidin-4-onas (13)**



0,37 g (0,7 mmol) junginio **8c**, 0,26 g (2,8 mmol) 2-merkptoacto rūgšties ir 7,5 ml acto rūgšties mišinys virintas 120 val. Po to atšaldytas, skiestas vandeniu. Susidarę kristalai filtruoti, praplauti vandeniu, perkristalizuoti iš metanolio.

Išeiga: 0,21 g (54,8 %). Lyd. t. 124–125 °C.

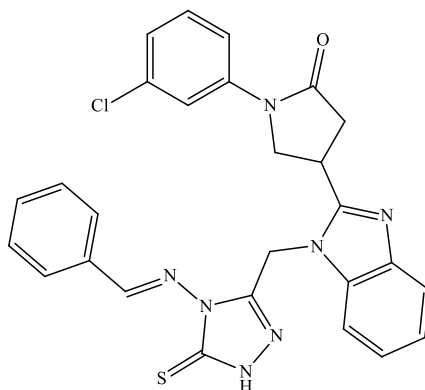
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 1,32–1,65 (m, 1H, NCH); 2,93–3,09 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,20–3,84 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4,06–4,32 (m, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH} + \text{CH} + \text{NH}$ ); 5,12–5,32 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 6,99–7,80 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 7,82–8,10 (m, 1H, CH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,29 (CH); 37,47; 37,52 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,31 ( $\text{NCH}_2\text{N}$ ); 44,43 ( $\text{SCH}_2$ ); 51,81 ( $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 61,38 (NCH); 71,11 ( $\text{COCH}$ ); 110,00; 117,50; 118,75; 118,88; 123,66; 130,35; 133,09; 135,68; 135,80; 140,47; 141,62; 155,23 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 168,28; 169,75; 172,24; 172,29 (CO).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  1732,28; 1701,89 (CO); 1237,56 (CN).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$  apskaičiuota 585,9900, nustatyta 587,9966  $[\text{M}+2\text{H}]^+$ .

**4-(1-[[4-(Benzilidenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]-1H-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)pirolidin-2-onas (14)**



0,3 g (0,7 mmol) junginio **12** ir 0,08 g (0,8 mmol) benzaldehido ištirpinti 15 ml metanolio. Reakcijos trukmė 3 min. Mišinys skiestas vandeniu, susidariusios nuosėdos filtruotos, praplautos dietileteriu, perkristalizuotos iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išiga: 0,12 g (33,3 %). Lyd. t. 274–275 °C.

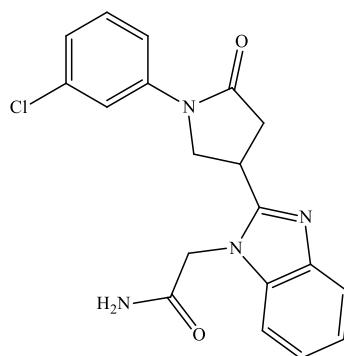
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30): 2,97–3,14 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 4,12–4,36 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH} + \text{CH}$ ); 4,95 (s, 0,3H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,17 (s, 0,7H,  $\text{NCH}_2$ ), 5,63 (s, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 7,19–7,97 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 8,13 (s, 0,7H,  $=\text{CH}$ ); 8,33 (s, 0,3H,  $=\text{CH}$ ); 11,90 (s, 0,7H, NH); 12,04 (s, 0,3H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,37 (CH); 37,61 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,09 ( $\text{NCH}_2$ ); 51,96 ( $\text{NCH}_2\text{CH}$ ); 109,86; 110,02; 117,46; 118,85; 122,05; 123,61; 127,03; 128,71; 128,75; 130,03; 130,31; 133,07; 133,88; 140,49; 141,73; 144,33 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 155,67; 155,80 (CN); 163,35 (CO); 168,39; 172,37 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3201,51 (NH); 1693,30; 1668,77 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{OS}$  apskaičiuota 527,1295, nustatyta 528,1328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acetamidas (15)**



Į junginio **3** (0,62 g, 2 mmol) ir 1,4-dioksano (20 ml), į tirpalą įdėta kalio karbonato (0,5 g, 3,6 mmol), tretbutilamonio jodido (0,1 g). Reakcijos mišinys maišytas 15 min esant 50 °C temperatūrai. Subertas chloracetamidas (0,37 g, 4 mmol). Reakcija vykdyta 2 val., esant tai pačiai temperatūrai. Susidarę kristalai filtruoti, gryninti perkristalizuoti iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išėiga: 0,31 g (50 %). Lyd. t. 230–231 °C.

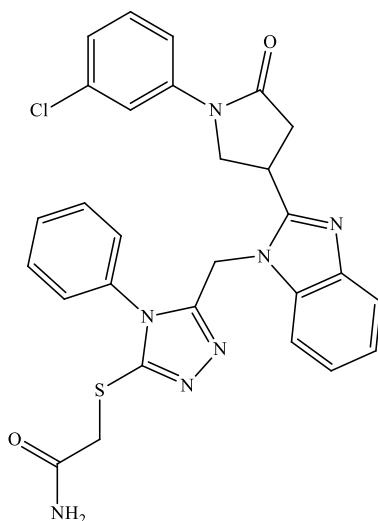
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,99–3,12 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,58 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 3,99–4,34 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH} + \text{CH}$ ); 4,97 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 7,16–7,92 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,42 (CH); 37,54 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 45,38 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ); 51,93; 52,04 ( $\text{NCH}_2$ ); 114,79; 118,73; 121,57; 121,66; 123,72; 130,40; 140,54, 141,70 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 168,63; 171,58 (CO).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3342,48 ( $\text{NH}_2$ ); 1692,99; 1625,46 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$  apskaičiuota 368,1040, nustatyta 369,1073  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**2-{{[5-({2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il)metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}acetamidas (16)**



Junginys **7** (0,50 g, 1 mmol) tirpintas 5 ml dimetilformamide, į tirpalą subertas kalio karbonatas (0,5 g, 3,6 mmol), kalio šarmas (0,04 g, 1 mmol). Reakcijos mišinys maišytas 15 min esant 25 °C temperatūrai. Subertas chloracetamidas (0,12 g, 1,25 mmol). Reakcija vykdyta 6 val., esant tai pačiai temperatūrai. Susidarę kristalai filtruoti, gryninti perkristalizuojant iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

Išėiga: 0,21 g (42 %). Lyd. t. 173–173,5 °C.

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,86–3,03 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,37 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 3,72–4,13 (m, 3H,  $\text{NCH}_2\text{CH} + \text{CH}$ ); 5,57–5,66 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 6,94–7,67 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ); 8,67 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 9,88 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 28,25 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{S}$ ); 35,92 (CH); 37,44 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ ); 46,76 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 51,78 ( $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$ ); 110,08; 116,77; 117,53; 118,18; 121,03; 121,82; 126,89; 126,93; 128,77; 128,96; 130,38; 130,41; 131,91; 133,15; 133,17; 139,65; 141,15 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 155,68 (CN); 168,75; 171,01 (CO); 172,30 (C=S).

IR (KBr),  $\nu/\text{cm}^{-1}$  3188,06 ( $\text{NH}_2$ ); 1681,76; 1597,65 (CO).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$  apskaičiuota 557,1401, nustatyta 558,1434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 2.4 Antibakterinio aktyvumo tyrimas

Antibakterinis susintetintų junginių aktyvumas tirtas agaru difuziniu metodu: ant LB terpės *Petri* lėkštelėse užpilta po 50  $\mu\text{l}$  *Rhizobium radiobacter* bakterijų suspensijos ir uždėti sterilūs popieriniai diskeliai, suvilgyti 25  $\mu\text{l}$  tiriamo junginio tirpalu. *Petri* lėkštelėse 24 h laikytos 37 °C temperatūroje, po to stebėtas bakterijų augimas ir susintetintų junginių antibakterinis poveikis.

Naudotos medžiagos: susintetintų junginių tirpalai (1 mg/ml), antibiotikas ampicilinas (50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ).

## 2.5 Antioksidacinio aktyvumo prieš DPPH tyrimas

Susintetintų junginių antioksidacinis aktyvumas įvertintas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo (DPPH) radikalo išaktyvinimo metodu, t.y. matuojant, kiek procentų stabilaus DPPH radikalo neutralizuoja fenoliniai junginiai.

DPPH (1 mM) tirpalas paruoštas etanolyje ir 3 ml tirpalo įpilta į 3 ml tiriamų junginių tirpalą (1 mg/ml). Mišinys maišytas ir paliktas stovėti 20 min. Absorbicija matuota esant 517 nm. DPPH slopinimas apskaičiuotas:

$$\% \text{ slopinimas} = \left( \frac{A_B - A_A}{A_B} \right) \times 100$$

čia:  $A_B$  – palyginamojo tirpalo šviesos sugerties dydis.  $A_A$  – tiriamojo tirpalo šviesos sugerties dydis.

## 2.6 Redukcinių savybių nustatymas

Į 1 ml sintetinių junginių mėginius (1 mg/ml) supilta 2,5 ml 0,2 M fosfatinio buferio bei 2,5 ml  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . Sumaišyta ir inkubuota 50 °C temperatūroje 20 min. Po to pridėta 2,5 ml 10 % trichloracto rūgšties ir sumaišyta. Tada paimta 2,5 ml šio tirpalo ir sumaišyta su 2,5 ml distiliuotu vandeniu ir 0,5 ml 0,1 %  $\text{FeCl}_3$ . Mėginiai išmatuoti esant 700 nm bangos ilgiui.



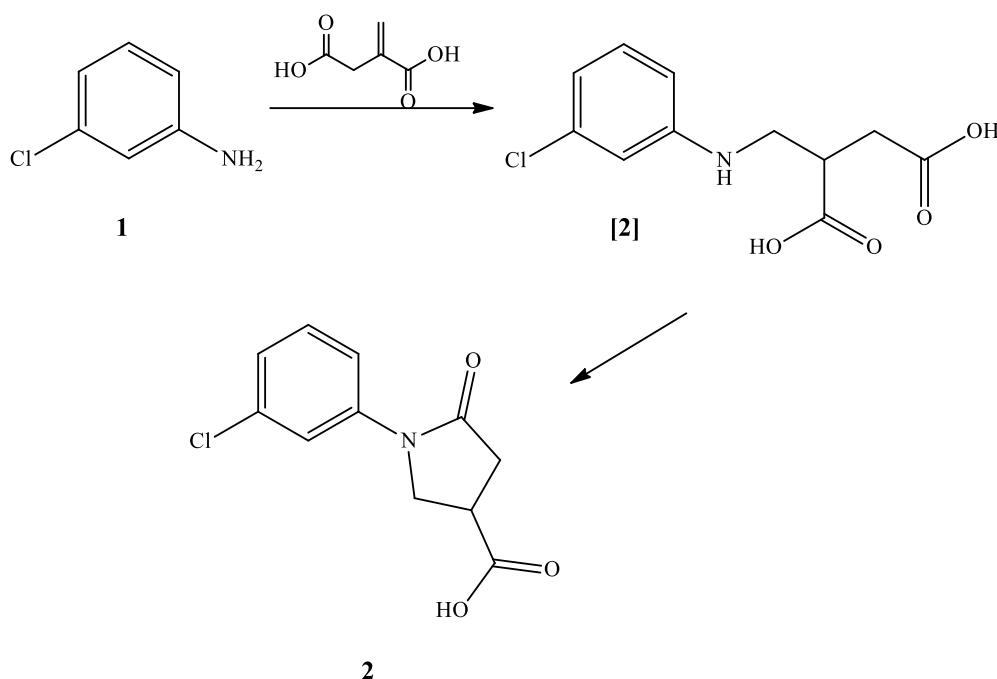
### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1 Sintezės rezultatų aptarimas

##### 3.1.1 3-Chloranilino reakcija su itakono rūgštimi

2-Pirolidinonai pasižymi įvairiomis biologinėmis savybėmis, kurios naudingos medicinoje, farmacijoje, agrokultūroje [60, 61].

Pradinis junginys – 1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**2**) gauta virinant 3-chloraniliną su itakono rūgštimi vandenyje. Reakcijai įvykus, mišinys tirpintas 10 % natrio šarmo tirpalu, nesureagavęs 3-chloranilinas neištirpsta ir jo kristalai nufiltruoti. Siekiant išskirti produktą, filtratas parūgštintas druskos rūgštimi iki  $pH = 6$ . Tarpinio produkto [**2**] išskirti nepavyko, nes reakcijos metu 4-(3-chlorfenilamino)-3-karboksibutano rūgštis netenka vandens molekulės ir ciklizuojasi į 4-karboksi-2-pirolidinonus (žr. 3.1 schema).



**3.1 schema.** 1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties sintezė.

Susidariusios junginio **2** nuosėdos filtruotos, džiovintos. Struktūra patvirtinta  $^1H$  BMR,  $^{13}C$  BMR, IR ir masių spektrų duomenimis.

$^1H$  BMR spektre, be aromatinei sistemai būdingų signalų, matomi pirolidinono žiedo protonų signalai.  $CH_2CO$  grupės signalas, multipletas, yra ties 2,70–2,82 m.d. ribose,  $CH$  grupės multipletas – 3,31–3,36, m.d. ribose, o  $NCH_2$  – 3,96–4,07 m.d. ribose.



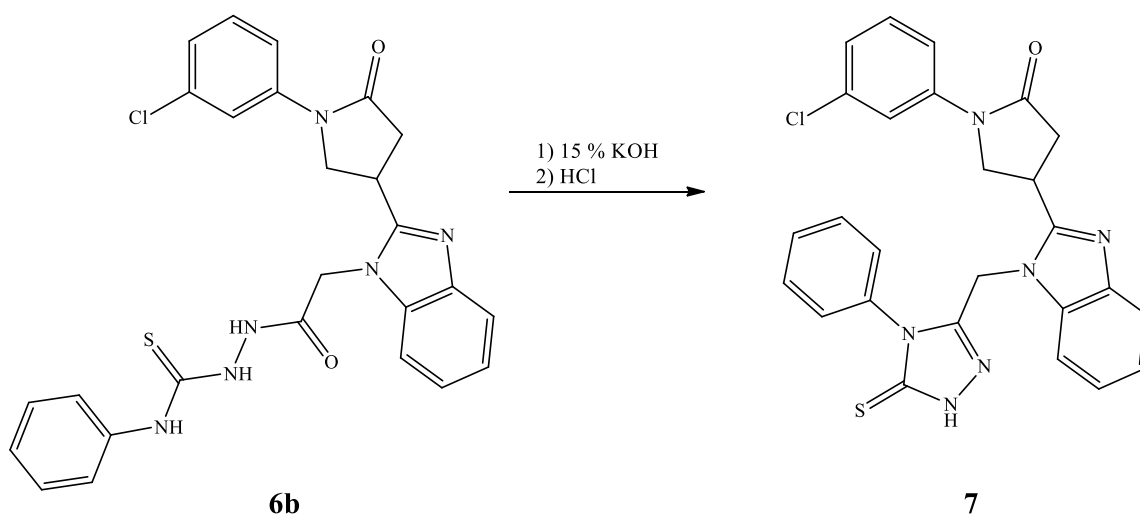
protonų signalai, hidrazido atžvilgiu, pasislinkę per 0,02–0,08 m.d. stipresnių laukų pusėn, o  $\text{NCH}_2\text{CO}$  signalai – 0,2–0,37 m.d. silpnesnių laukų link.

$^{13}\text{C}$  BMR spektre metileninių grupių signalai, lyginant su junginio **5**, pasislinkę stipresniųjų laukų pusėn per 0,30–3,74 m.d. IR spektre yra stipri karbonilinės grupės sugerties juosta ties  $1594,59\text{ cm}^{-1}$ , C=S sugerties juosta yra ties  $1195,26\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.1.3 2-(2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acetil)-N-fenilhidrazinkarbotioamido ciklizacijos reakcija

Triazolo ciklas, dėl plataus biologinių savybių spektro, aptinkamas daugelio vaistų, pesticidų, insekticidų, herbicidų struktūroje [36].

Siekiant susintetinti 1,2,4-triazol-3-il-metil-1H-benzimidazol-2-il-pirolidin-2-oną **7**, atlikta N-fenilhidrazinkarbotioamido **6b** šarminė ciklizacija. Virinant junginį **6b** 15 % KOH tirpale, o po to parūgštinus HCl, 90,3 % išeiga gautas 1-(3-chlorfenil)-4-{1-[(4-fenil-5-tioakso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1H-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-onas (**7**) (žr. 3.3 schema).



### 3.3 schema. 1-(3-Chlorfenil)-4-{1-[(4-fenil-5-tioakso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1H-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-ono sintezė.

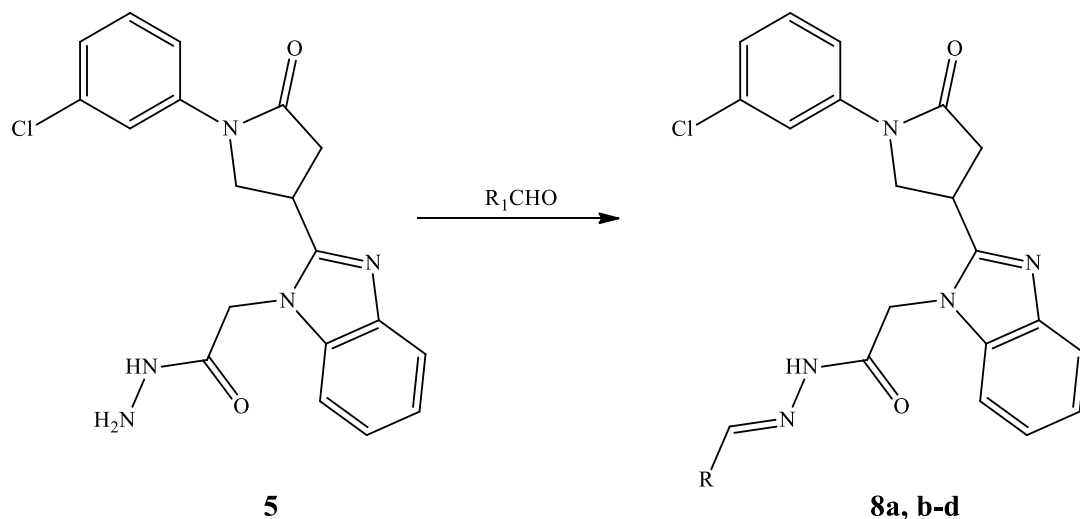
Apie heterociklinio junginio susidarymą galima spręsti iš jo  $^1\text{H}$  BMR spektro. Triazoltiono **7** triazolo cikle esančios NH grupės protonas deekranuotas, todėl jo signalai matomi silpnesniuose laukuose, nei semitiokarbazido **6b**, ties 13,95 ir 14,05 m.d.

$^{13}\text{C}$  BMR spektre matomas C=S grupės signalas ties 173,08 m.d., o IR absorbcijos smailė yra ties  $1092,29\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.1.4 2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetohidrazido kondensacija su aromatiniais aldehidais

Hidrazonai – junginių grupė, pasižyminti antibakteriniu, priešuždegiminiu, priešgrybeliniu, antituberkulioziniu, priešvirusiniu ir kt. poveikiu [6].

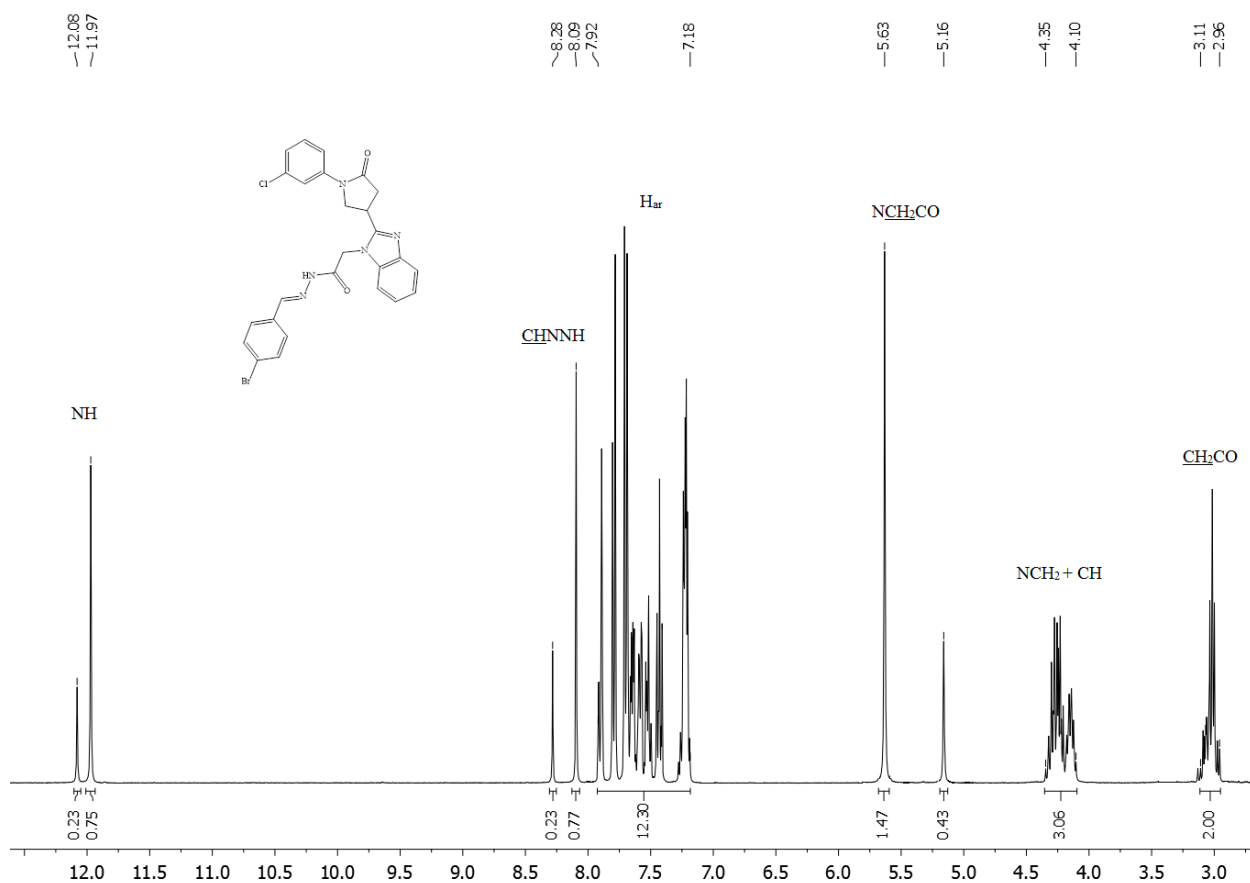
Hidrazonai **8** gauti benzimidazol-1-il-acetohidrazido **5** reakcijose su įvairius pakaitus turinčiais aromatiniais aldehidais. Reakcijos greičiui įtakos turi aromatinio žiedo pakaitai. Hidrazonas **8a** gautas per 20 min, **8b** – per 10 min, **8c** – per 5 min, **8d** – per 2 val (žr. 3.4 schema).



čia: R = a) 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; b) 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; c) 5-Br-C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>S; d) 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

#### 3.4 schema. Hidrazido kondensacijos reakcijos su aromatiniais aldehidais.

Dėl amido ir azometino fragmentų junginių molekulėse, hidrazonams būdinga *E/Z* izomerija, stebima BMR spektruose.



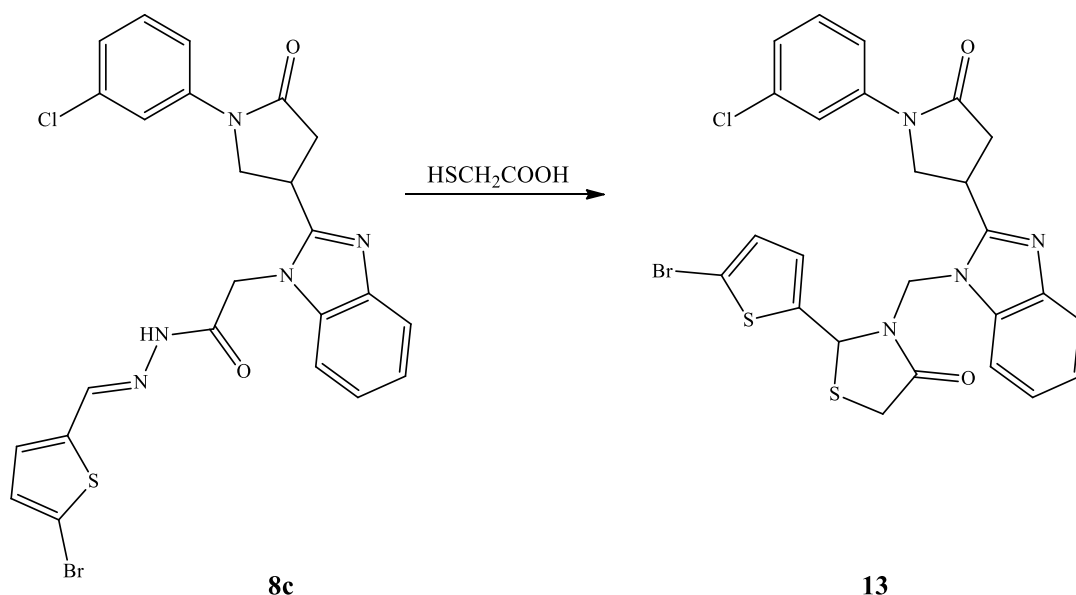
**3.1 Pav.** Junginio **8a** <sup>1</sup>H BMR spektras (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

<sup>1</sup>H BMR spektruose NH ir CHN grupių signalai patvirtina hidrazonų **8** ir jų izomerų susidarymą. Hidrazido **5** NH grupės singletas yra ties 9,71 m.d., o junginių **8** NH grupė duoda po du singletus, kurių intensyvumo santykis 70/30, intervale 11,84–12,33 m.d. CHN grupė taip pat duoda po du singletus intervale 8,10–8,99 m.d.

Gautieji hidrazonai yra netirpūs vandenyje, alkoholiuose, acetone, dietileteryje, bet gerai tirpsta dioksane ir dimetilformamide, todėl gryninti perkristalizuojant iš DMF ir vandens mišinio.

### 3.1.5 3-(5-Bromtiofen-2-il)-2-({2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}metil)izotiazolidin-4-ono sintezė

Atlikta N'-[(5-bromtiofen-2-il)metylen]-2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acetohidrazido (**8c**) reakcija su 2-merkptoacto rūgštimi. Virinant junginį **8c** 2-merkproacto ir koncentruotos acto rūgšties mišinyje susidarė 3-(5-bromtiofen-2-il)-2-({2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}metil)izotiazolidin-4-onas (**13**) (žr. 3.5 schema).



**3.5 schema.** 3-(5-Bromtiofen-2-il)-2-({2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}metil)izotiazolidin-4-ono sintezė.

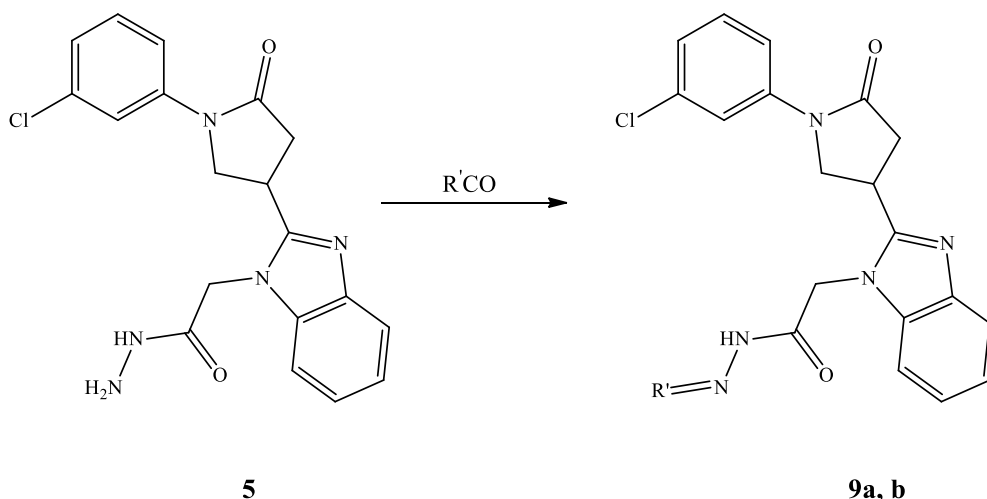
Susintetinto junginio struktūra patvirtinta  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR ir masių spektrų duomenimis.

Junginio **13** susidarymą įrodo  $^1\text{H}$  BMR spektre susidarę nauji NCH ir SCH<sub>2</sub> grupių signalai. NCH grupės signalai yra intervale 1,32–1,65 m.d., o SCH<sub>2</sub> – 3,20–3,84 m.d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre šių grupių signalai atitinkamai yra ties 61,38 m.d. ir 44,43 m.d.

**3.1.6 2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetohidrazido kondensacija su ketonais**

Hidrazido **5** kondensacijos reakcijų su etilmetilketonu ir acetofenonu mišinių virimo temperatūroje metu gauti junginiai **9** turintys amidinį ir azometinį fragmentą, kaip ir anksčiau aptarti hidrazonai **8**. Dėl amido- ir azometino fragmentų buvimo alifatinėje grandinėje hidrazonai, kaip ir hidrazidai, gali egzistuoti posūkiu bei padėties izomerų mišinių pavidalu.

Junginiai **9** gauti hidrazidui **5** reaguojant su ketonais – etilmetilketonu, acetofenonu (žr. 3.6 schema).



R' = a) CH<sub>3</sub>CC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; b) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CCH<sub>3</sub>

### 3.6 schema. Hidrazido kondensacijos reakcijos su ketonais.

Apie junginio **9a** susidarymą galima spręsti iš atsiradusių =CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ir =CCH<sub>3</sub> grupių signalų <sup>1</sup>H BMR ir <sup>13</sup>C BMR spektruose. =CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> grupės protonų signalai yra trijų tripletų pavidalo ties 1,05 m.d., 1,14 m.d. ir 1,26 m.d., =CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> – multiplėtas, intervale 2,25–2,41 m.d., o =CCH<sub>3</sub> multiplėtas yra intervale 1,93–2,04 m.d. =CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> grupės anglies atomų linijos yra ties 10,42 m.d. ir 10,64 m.d., =CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> – ties 31,46 m.d., =CCH<sub>3</sub> – ties 15,85 m.d., 16,17 m.d.

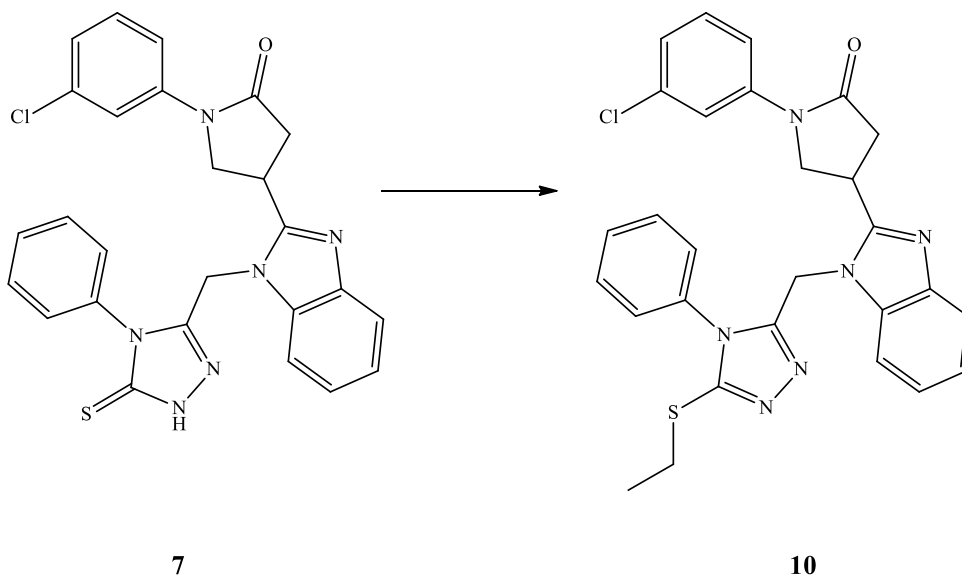
Junginio **9b** <sup>1</sup>H BMR spektre, užrašytame DMSO-d<sub>6</sub> tirpale, lyginant su pradiniu hidrazido **5**, atsiranda –CH<sub>3</sub> grupės signalas – trys singletai, kurie yra ties 2,30 m.d., 2,35 m.d. ir 2,42 m.d. <sup>13</sup>C BMR spektre atsiranda –CH<sub>3</sub> grupės anglies atomo linija ties 14,64 m.d., taip pat padaugėja anglies atomų linijų aromatinei sistemai būdingoje srityje 110,00–157,22 m.d.

### 3.1.7 Alkilinimo reakcijos

Norint praplėsti 1,2,4-triazolų tyrimą ir naudingų savybių paiešką, taip pat padidinti junginių tirpumą organiniuose tirpikliuose, jie yra alkilinami.

1,2,4-Triazolo **7** alkilinimas atliktas dimetilformamido, trietilamino ir alkilhalogenido mišinyje, kambario temperatūroje. Mišinys maišytas 15 min, norint įsitikinti, kad pH nekinta. Po 15 min sulašintas etiljodidas. Reakcija vykdyta 4 valandas, kol gautas 1-(3-chlorfenil)-4-(1-{{[5-(etiltio)-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}}-1*H*-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (**10**) (žr. 3.7 schema). Bandyta vietoje trietilamino naudoti natrio hidridą, kalio šarmą, tačiau reakcijos produkto gauti nepavyko.

1,2,4-Triazolų alkilinimo alkilhalogenidais reakcijos atliktos dimetilformamide. Nustatyta, kad šių reakcijų metu naudojant didelį alkilhalogenidų perteklių, kai reakcijos mišinyje yra trietilamino, pirolidin-2-onai **10**, **16** gauti 27 ir 42 % išeiga.

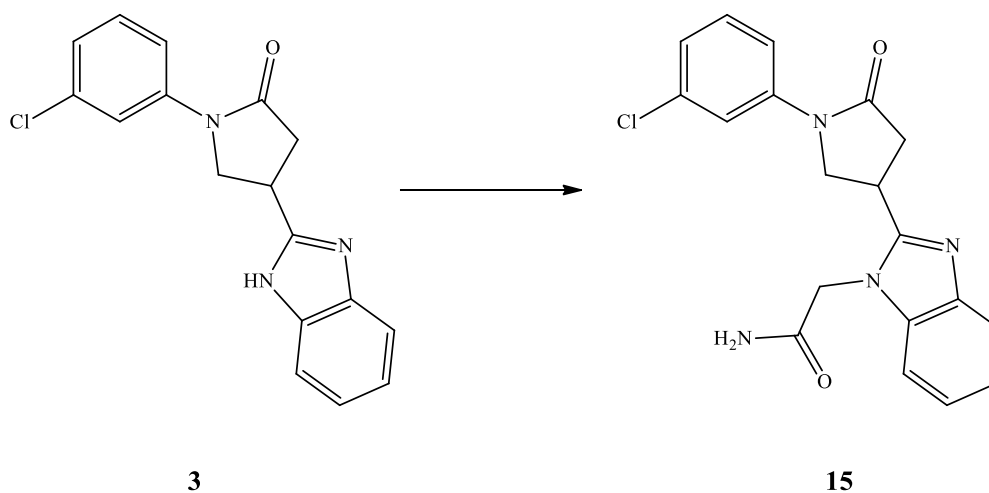


**3.7 schema.** 1,2,4-Triazolo *S*-alkilinimas etilmetilketonu.

Junginio **10** susidarymą įrodo  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$  ir  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$  grupių signalai  $^1\text{H}$  BMR spektre. Atitinkamai, metilgrupės tripletai yra ties 1,20 m.d. ir 1,27 m.d., o metilengrupės kvadrupletas – ties 3,07 m.d.  $\text{NCH}_2\text{CH}$  ir  $\text{CH}$  grupių signalai pasislinkę silpnesnių, o  $\text{NH}$  – stipresnių laukų pusėn, lyginant su pradiniu 1,2,4-triazolu **7**.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$  grupės anglies atomo linijos stebimos ties 13,83 m.d. ir 14,65 m.d., o  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$  – ties 26,40 m.d.

IR spektre matoma CO grupės sugerties juosta ties  $1728,04\text{ cm}^{-1}$ .

2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopiperidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetamidas (**15**) gautas 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-piperidinonui (**3**) reaguojant su chloracetamidu, reakcijos mišinyje esant kalio karbonato pertekliui ir kataliziniam kiekiui tarpfazinio katalizatoriaus – tretbutilamonio jodido (žr. 3.8 schema).



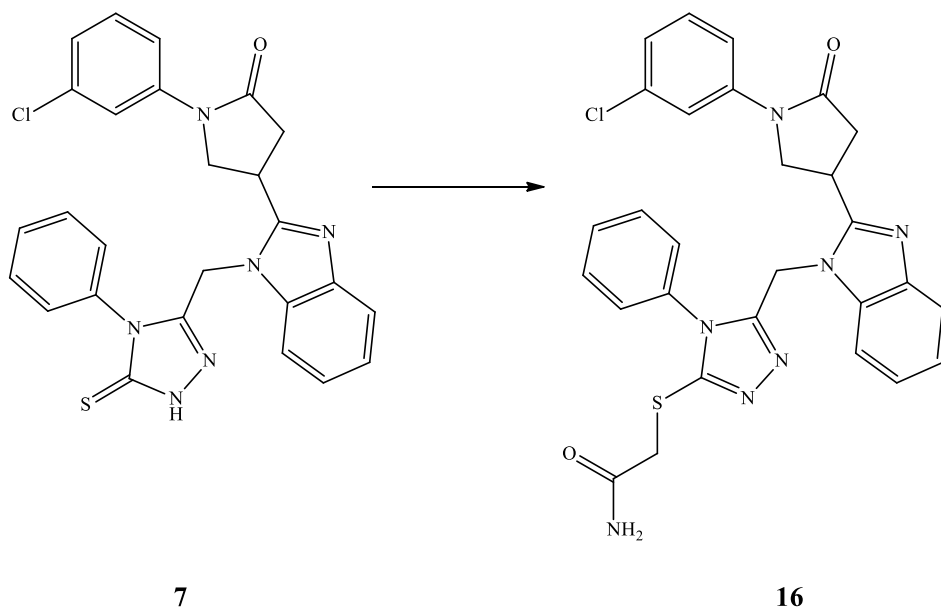
**3.8 schema.** 2-{2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopiperidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetamido sintezė.



Junginio **15** susidarymą nusako NH<sub>2</sub> ir NCH<sub>2</sub> grupių protonų signalai <sup>1</sup>H BMR spektre. NH<sub>2</sub> ir NCH<sub>2</sub> singletai atitinkamai yra ties 3,58 m.d. ir 4,97 m.d. CH<sub>2</sub>CO, NCH<sub>2</sub>CH ir CH signalai pasislinkę stipresnių laukų pusėn, lyginant su pradiniu 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-pirolidinonu (**3**).

IR spektre matomos CO grupės sugerties juostos ties 1625,46 ir 1692,99 cm<sup>-1</sup>.

Junginys **16** gautas 1,2,4-triazolui reaguojant su chloracetamidu, reakcijos mišinyje esant kalio karbonato ir kalio šarmo (žr. 3.9 schema).



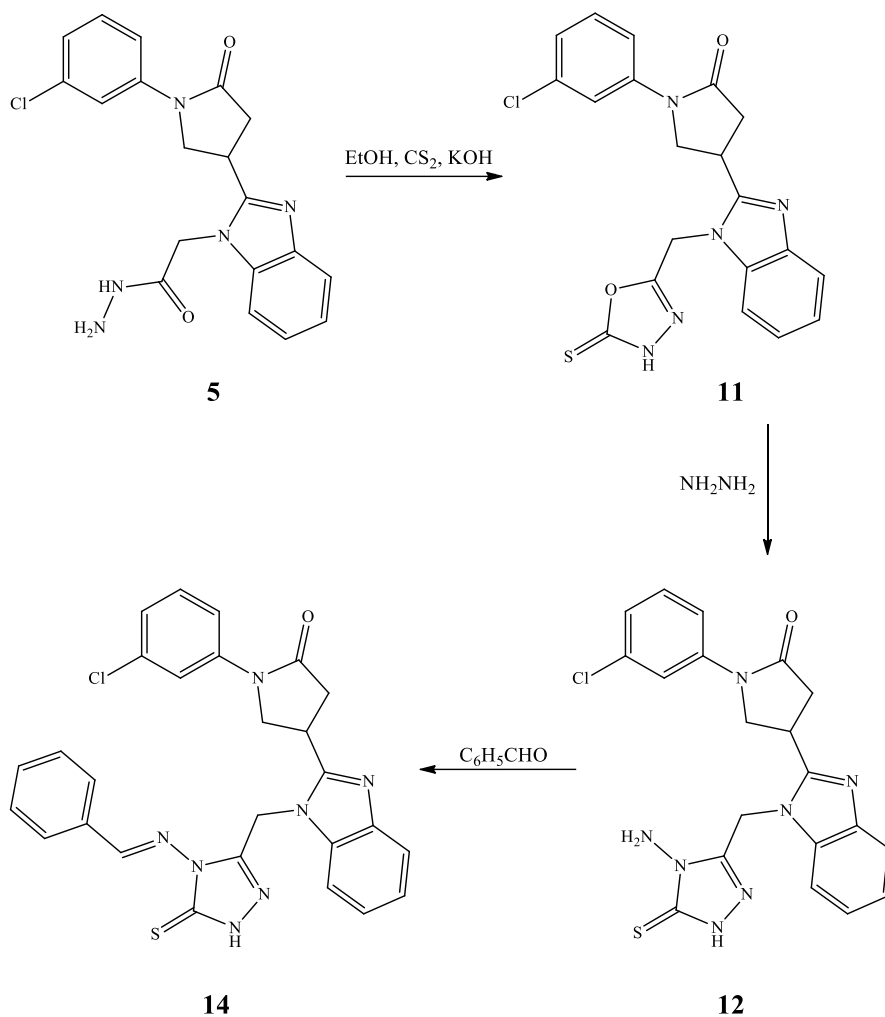
**3.9 schema.** 2-{{5-({2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}metil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio}acetamido sintezė.

2-{{5-({2-[1-(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}metil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio}acetamido (**16**) NH<sub>2</sub> grupės protonų singletai <sup>1</sup>H BMR spektre DMSO-d<sub>6</sub> tirpale matomi ties 8,67 ir 9,88 m.d. <sup>13</sup>C BMR spektre CH<sub>2</sub>S anglies atomo linija stebima ties 28,25 m.d.

### 3.1.8 1-(3-Chlorfenil)-4-{1-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-onas ir jo darinių sintezė

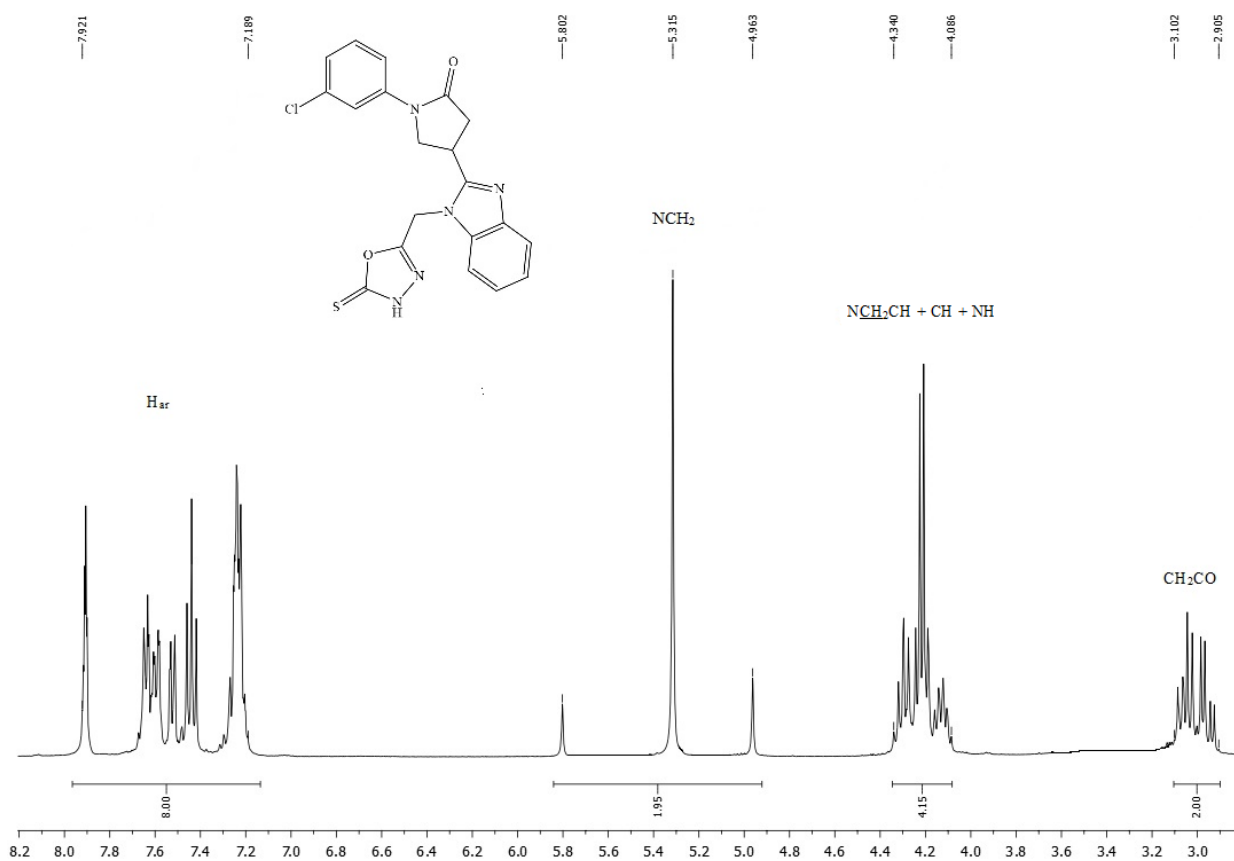
Oksadiazolų dariniai yra efektyvūs prieš daugelį organizmų, dėl to plačiai naudojami vaistų pramonėje [39].

1,3,4-Oksadiazoltionas **11** susintetintas junginį **5** lėtai suberiant į CS<sub>2</sub> ir etanolio KOH tirpalą ir virinant 24 val. Gautas junginys **11**, transformuotas į 1,2,4-triazolą **12**, atliekant reakciją su ekvivalentiniu hidrazino hidratu kiekiu. Hidrazonas **14** gautas junginio **12** kondensacijos metu su benzaldehidu (žr. 3.10 schema).



**3.10 schema.** 4-(1-{[4-(Benzilidenamino)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]metil}-1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)pirolidin-2-ono sintezė.

Susintetintų junginių struktūra patvirtinta  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR ir masių spektrų duomenimis.

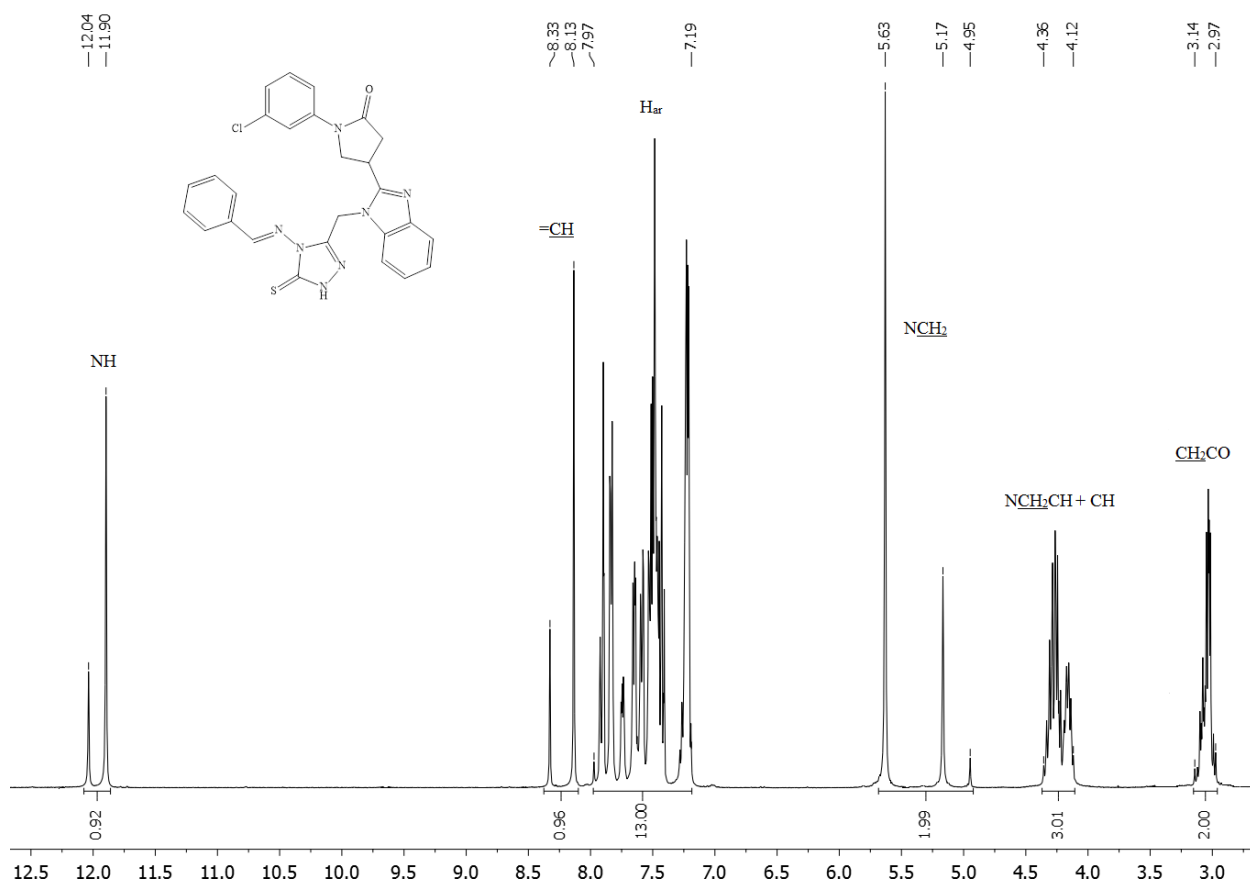


**3.2 Pav. Junginio 11** <sup>1</sup>H BMR spektras (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

Junginio **11** <sup>1</sup>H BMR spektre, lyginant su pradiniu hidrazidu **5**, N<sub>2</sub>H<sub>2</sub> fragmentui būdingų signalų nėra, o NH grupė aptinkama stipresniuose laukuose, kartu su CH, NCH<sub>2</sub>CH grupėmis, ir yra 4,09–4,34 m.d. intervale. NCH<sub>2</sub> grupės singletai matomi ties 4,96 m.d., 5,32 m.d., 5,80 m.d.

Dėl gebėjimo reaguoti tiek su elektrofiliniais, tiek su nukleofiliniais reagentais 1,3,4-oksadiazol-2-(3H)-tionai yra įdomūs junginiai organinėje sintezėje.

Junginio **12** <sup>1</sup>H BMR spektre stebimas NH<sub>2</sub> grupės signalas ties 5,59 m.d. NCH<sub>2</sub> protonų singletai aptinkami stipresniuose laukuose, lyginant su pradiniu 1,3,4-oksadiazolu **11**, ir yra ties 4,66 m.d., 4,96 m.d., 5,32 m.d.



**3.3 Pav. Junginio 14  $^1\text{H}$  BMR spektras (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**

Junginio **14** ir jo izomerų susidarymą įrodo  $^1\text{H}$  BMR spektre esantys =CH grupės du singletai ties 8,13 m.d. ir 8,33 m.d.  $^{13}\text{C}$  BMR spektre aromatinių anglių signalai matomi 109,86–144,33 m.d. intervale. CH grupės anglies atomo linijos yra ties 155,67 m.d. ir 155,80 m.d.

### 3.2 Antibakterinio aktyvumo tyrimo rezultatai

Atlikus bandymą nustatyta, kad nei vienas iš naujai susintetintų junginių nepasižymi antibakterinėmis savybėmis.

### 3.3 Antioksidacinio aktyvumo prieš DPPH tyrimo rezultatai

Junginių **2–15** antioksidacinis aktyvumas, esant 1 mg/ml koncentracijos tirpalams, pavaizduotas 3.1 lentelėje.

**Lentelė 3.1** Junginių 2–15 tirpalų antioksidacinio aktyvumo tyrimo rezultatai

|                  | Junginiai |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------|-----------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                  | 2         | 3     | 4    | 5    | 6a   | 6b   | 7    | 8a   | 8b   | 8c   | 8d   |
| Slopinimas,<br>% | 47,1      | 100,0 | 37,0 | 26,9 | 40,1 | 34,0 | 44,9 | 95,2 | 38,8 | 78,4 | 27,8 |
|                  | Junginiai |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                  | 9a        | 9b    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   |      |      |      |
| Slopinimas,<br>% | 91,2      | 33,9  | 26,4 | 68,7 | 30,8 | 24,7 | 64,3 | 71,4 |      |      |      |

Atlikus bandymą matyti, kad geriausiomis antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-pirolidinonas (**3**). Taip pat, **8a** ir **9a** junginiai parodė gerą antioksidacinį aktyvumą.

### 3.4 Redukcinių savybių nustatymo rezultatai

**Lentelė 3.2** Junginių 2–15 tirpalų redukcinių savybių nustatymo rezultatai

|                        | Junginiai |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|------------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                        | 2         | 3    | 4    | 5    | 6a   | 6b   | 7    | 8a   | 8b   | 8c   | 8d   |
| Šviesos<br>sugertis, A | 0,02      | 0,29 | 0,01 | 0,82 | 0,31 | 1,70 | 0,31 | 0,02 | 0,12 | 0,02 | 0,02 |
|                        | Junginiai |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|                        | 9a        | 9b   | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | 15   |      |      |      |
| Šviesos<br>sugertis, A | 0,47      | 0,06 | 0,28 | 0,46 | 1,57 | 0,17 | 0,07 | 0,03 |      |      |      |

Geriausiomis redukcinėmis savybėmis pasižymėjo 2-(2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-okspiroolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetil)-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas (**6b**) ir 4-{1-[(4-amino-5-tioakso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol-2-il}-1-(3-chlorfenil)pirolidin-2-onas (**12**).

## IŠVADOS

1. Susintetintas 2-[2-(1(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)benzimidazol-1-il]etano rūgšties hidrazidas. Hidrazido reakcijos metu su fenilizotiocianatu, esant stochiometriniam reaguojančių medžiagų kiekiui, gautas biologiškai aktyvus 2-(2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetil)-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas, o reakcijoje su metilizotiocianatu – 2-(2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetil)-*N*-metilhidrazinkarbotioamidas.
2. 2-[2-(1(3-Chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)benzimidazol-1-il]etano rūgšties hidrazidui reaguojant su aromatiniais aldehidais bei alifatiniais ketonais, susidarę hidrazonai DMSO- $d_6$  tirpaluose egzistuoja posūkio bei padėties izomerų mišinių pavidalu. Biologiškai aktyvūs junginiai gauti vykdant reakcijas su *p*-brombenzaldehydu, 5-brom-2-tiofenkarboksibenzaldehydu ir etilmetilketonu.
3. Hidrazidą veikiant anglies disulfidu, gautas 5-tioksa-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazolo darinys.
4. Geromis redukcinėmis savybėmis pasižymintis 4-{1-[(4-amino-5-tioksa-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol-2-il}-1-(3-chlorfenil)pirolidin-2-onas gautas 5-tioksa-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazolą veikiant hidrazino hidratu.
5. Ciklizuojant 2-(2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetil)-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidą šarminėje aplinkoje gautas 1,2,4-triazolo darinys.
6. *S*-pakeistieji junginiai gauti vykdant 1-(3-chlorfenil)-4-{1-[(4-fenil-5-tioksa-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol-2-il}pirolidin-2-ono alkilnimą alkilhalogenidais.
  - Nustatyta, kad pirolidin-2-onus pavyko gauti reakciją vykdant kambario temperatūroje esant dideliame alkilhalogenidų pertekliui bei dalyvaujant trietilaminui.
7. Atlikus susintetintų junginių biologinių savybių tyrimą, nustatyta, kad nei vienas junginys nerodo antibakterinio poveikio prieš *Rhizobium radiobacter*, geriausiomis redukcinėmis savybėmis pasižymi 2-(2-{2-[1-(3-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acetil)-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas, o geriausiomis antioksidacinėmis savybėmis – 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-(3-chlorfenil)-2-pirolidinonas.

## LITERATŪROS SARAŠAS

1. SRINIVASULU, Ramineni, et al. Facile and efficient method for synthesis of benzimidazole derivatives catalyzed by zinc triflate. *Green and Sustainable Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 4, 33–37 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.4236/gsc.2014.41006](https://doi.org/10.4236/gsc.2014.41006).
2. MAZUMDER, Avijit, et al. Benzimidazoles: a biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2012, xxx, xxx-xxx [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.arabjc.2012.07.017](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.07.017).
3. EL-MASRY, Afaf H., et al. Synthesis and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2000, 5 (12), 1429–1438 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/51201429](https://doi.org/10.3390/51201429).
4. ALASMARY, Fatmah A. S., et al. Synthesis and evaluation of selected benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Molecules* [interaktyvus]. 2015, 20 (8), 15206–15223 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules200815206](https://doi.org/10.3390/molecules200815206).
5. EL ASHRY, El Sayed H., et al. Synthesis and crystal structures of benzimidazole-2-thione derivatives by alkylation reactions. *Molecules* [interaktyvus]. 2016, 21 (1), 12 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.3390/molecules21010012](https://doi.org/10.3390/molecules21010012).
6. CASANOVA, Bruna B., et al. Synthesis and biological evaluation of hydrazone derivatives as antifungal agents. *Molecules* [interaktyvus]. 2015, 20 (5), 9229–9241 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules20059229](https://doi.org/10.3390/molecules20059229).
7. NASTASĂ, Cristina, et al. New hydrazones bearing thiazole scaffold: synthesis, characterization, antimicrobial, and antioxidant investigation. *Molecules* [interaktyvus]. 2015, 20 (9), 17325–17338 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules200917325](https://doi.org/10.3390/molecules200917325).
8. KÜÇÜKGÜZEL, S. G., et al. Synthesis and biological activities of diflunisal hydrazide–hydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2003, vol. 38 (11–12), 1005–1013 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2003.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.08.004).
9. BONDE, C. G. and N. J. GAIKWAD. Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2004, vol. 12 (9), 2151–2161 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2004.02.024](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.02.024).

10. MAMOLO M. G., et al. Synthesis and antimycobacterial activity of (3,4-diaryl-3H-thiazol-2-ylidene)-hydrazide derivatives. *II Farmaco* [interaktyvus]. 2003, vol. 58 (9), 631–637 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/S0014-827X\(03\)00103-4](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00103-4).
11. TUMOSIENĖ, I., et al. Synthesis of azole derivatives from 3-phenylaminopropanohydrazide and evaluation of their antimicrobial efficacy. *Heterocycles* [interaktyvus]. 2009, vol. 78 (1), 59–70 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.3987/COM-08-11478](https://doi.org/10.3987/COM-08-11478).
12. ABD ALLA, M. S. M., et al. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some condensed [4-(3,4-dimethylphenyl)-1(2H)-oxo-phthalazin-2-yl]acetic acid hydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, vol. 45 (4), 1267–1277 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2009.10.028](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.028).
13. ROLLAS, S. and Ş. G. KÜÇÜKGÜZEL. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2007, 12 (8), 1910–1939 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/12081910](https://doi.org/10.3390/12081910).
14. BELSKAYA, N. P., et al. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *ARKIVOV*. 2010, vol. 2010 (i), 275–332. ISSN 1551–7012.
15. BREHME, Rainer, et al. Aldehyde N,N-dialkylhydrazones as neutral acyl anion equivalents: umpolung of the imine reactivity. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2007, vol. 2007 (34), 5629–5660 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1002/ejoc.200700746](https://doi.org/10.1002/ejoc.200700746).
16. CHARRIER, Jean-Deamien, et al. 1,2-Bis[(2-dimethylamino-2-thioxo-1-phenylethylidene)hydrazino]ethane: a new tetradentate ligand for Ni<sup>2+</sup>. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* [interaktyvus]. 2001, 10, 1212–1215 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1039/B101030L](https://doi.org/10.1039/B101030L).
17. MOHAREB, R. M., et al. Novel synthesis of hydrazide-hydrazone derivatives and their utilization in the synthesis of coumarin, pyridine, thiazole and thiophene derivatives with antitumor activity. *Molecules* [interaktyvus]. 2011, 16 (1), 16–27 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules16010016](https://doi.org/10.3390/molecules16010016).
18. TOLEDANO-MAGAÑA, Y., et al. Potential amoebicidal activity of hydrazone derivatives: synthesis, characterization, electrochemical behavior, theoretical study and evaluation of the biological activity. *Molecules* [interaktyvus]. 2015, 20 (6), 9929–9948 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules20069929](https://doi.org/10.3390/molecules20069929).



19. RUTKAUSKAS, Kęstutis, et al. Synthesis and characterization of 3-[(2-((2-(hydrazinocarbonyl)ethyl)sulfanyl)phenyl)amino]propanehydrazide derivatives. *Chemija*. 2011, 22 (4), 238–247. ISSN 0235–7216.
20. TUMOSIENĖ, Ingrida, et al. N'-(1,3-Dithiolan-2-ylidene)-3-(phenylamino)propanehydrazide. *Molbank* [interaktyvus]. 2015, vol. 2015 (4), M877 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1422–8599. Prieiga per doi: [10.3390/M877](https://doi.org/10.3390/M877).
21. VAICKELIONIENĖ, R., ir kt. 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono sintezė ir transformacijos. *Cheminė technologija*. 2012, 2 (60), 37–43. ISSN 1392–1231.
22. NISHAT, N., et al. Synthesis, characterization, and biocide properties of semicarbazide–formaldehyde resin and its polymer metal complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, 45 (4), 1287–1294. ISSN 0223–5234. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2009.11.047](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.047).
23. URBONAVIČIŪTĖ, E., ir kt. Pakeistų 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidinų sintezė. *Cheminė technologija*. 2013, 2 (64), 21–27. ISSN 1392–1231.
24. CUI, Z., et al. Synthesis and bioactivity of N-benzoyl-N'-[5-(2'-substitutedphenyl)-2-furoyl] bemicarbazide derivatives. *Molecules*. 2010, 15, 4267–4282. ISSN 1420–3049.
25. RUTKAUSKAS, Kęstutis, et al. 4-Amino-substituted benzenesulfonamides as inhibitors of human carbonic anhydrases. *Molecules*. 2014, 19 (11), 17356–17380. ISSN 1420–3049.
26. TUMOSIENĖ, I. and Z.J. BERESNEVIČIUS. Synthesis of azoles from 3,3'-[(4-alkoxyphenyl)imino]bis(propanoic acid hydrazides). *Monatsh Chem* [interaktyvus]. 2009, 140 (12), 1523–1528 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1007/s00706-009-0210-y](https://doi.org/10.1007/s00706-009-0210-y).
27. WANG, X., et al. Synthesis of 1-aryloxyacetyl-4-(5-(4-chlorophenyl)-2-furoyl)-semicarbazides. *An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2001, 31 (4), 1433–1440 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1433–1440. Prieiga per doi: [10.1081/SCC-100104053](https://doi.org/10.1081/SCC-100104053).
28. DOBOSZ, M., et al. The reactions of cyclization of semicarbazide derivatives of 1,3-diphenyl-1,2,4-triazolin-5-thione-4-acetic acid. *Acta Polonica Pharmaceutica – Drug Research*. 2002, 59 (5), 371–377. ISSN 0001–6837.
29. BOWERS, S., et al. Structure-based design of novel dihydroisoquinoline BACE-1 inhibitors that do not engage the catalytic aspartates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2013, 23 (7), 2181–2186 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2013.01.103](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.01.103).

30. NAZARBAHJAT, N., et al. New thiosemicarbazides and 1,2,4-triazolethiones derived from 2-(ethylsulfanyl) benzohydrazide as potent antioxidants. *Molecules* [interaktyvus]. 2014, 19, 11520–11537 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules190811520](https://doi.org/10.3390/molecules190811520).
31. DAVIDSON, J. S. Regioselective synthesis of 2-amino-substituted 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives via reagent-based cyclization of thiosemicarbazide intermediate. *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 78 (2), 438–444 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1021/jo302324r](https://doi.org/10.1021/jo302324r).
32. YANG, Seung-Ju ir kt. Synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiols and their S-substituted derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 46 (4), 551–555 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1134/S1070428010040184](https://doi.org/10.1134/S1070428010040184).
33. SHAKER, Raafat M. The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *ARKIVOV*. 2006, vol. 2006 (ix), 59–112. ISSN 1424–6376.
34. MURTY, M. S. R., et al. Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2014, 23 (4), 1661–1671 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1007/s00044-013-0757-3](https://doi.org/10.1007/s00044-013-0757-3).
35. BEKIRCAN, O. And H. BEKTAS. Synthesis of new bis-1,2,4-triazole derivatives. *Molecules*. 2006, 11, 469–477. ISSN 1420–3049.
36. WUJEC, M., et al. Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- $\Delta^2$ -1,2,4-triazoline-5-thiones. *Acta Pharmaceutica*. 2004, 54 (3), 251–260. ISSN 1846–9558.
37. BARBUCEANU, S. F., et al. New S-alkylated 1,2,4-triazoles incorporating diphenyl sulfone moieties with potential antibacterial activity. *Journal of the Serbian Chemical Society* [interaktyvus]. 2009, 74 (10), 1041–1049 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.2298/JSC0910041B](https://doi.org/10.2298/JSC0910041B).
38. TUMOSIENĖ, I., et al. The synthesis of S-substituted derivatives of 3-[2-[(4-methylphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones and their antioxidative activity. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* [interaktyvus]. 2014, 145 (2), 319–327 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1007/s00706-013-1096-2](https://doi.org/10.1007/s00706-013-1096-2).
39. KAPLANCIKLI, Zafer Asim. Synthesis of some oxadiazole derivatives as new anticandidal agents. *Molecules* [interaktyvus]. 2011, 16, 7662–7671 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules16097662](https://doi.org/10.3390/molecules16097662).

40. EL SADEK, M. M., et al. Synthesis and bioassay of a new class of furanyl-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2013, 18, 8550–8562 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules18078550](https://doi.org/10.3390/molecules18078550).
41. XU, W., et al. Synthesis and antifungal activity of novel sulfone derivatives containing 1,3,4-oxadiazole moieties. *Molecules* [interaktyvus]. 2011, 16, 9129–9141 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules16119129](https://doi.org/10.3390/molecules16119129).
42. JIANG, L., et al. Design, synthesis, and 3D-QSAR analysis of novel 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ones as protoporphyrinogen oxidase inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 58 (5), 2643–2651 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1021/jf9026298](https://doi.org/10.1021/jf9026298).
43. REZKI, N., et al. Synthesis of Novel 2,5-Disubstituted-1,3,4-thiadiazoles Clubbed 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole, 1,3,4-Oxadiazole and/or Schiff Base as Potential Antimicrobial and Antiproliferative Agents. *Molecules* [interaktyvus]. 2015, 20, 16048–16067 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules200916048](https://doi.org/10.3390/molecules200916048).
44. ROLLAS, S., N. GÜLERMAN and H. ERDENİZ. Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazones of 4-fluorobenzoic acid hydrazide and 3-acetyl-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazolines. *Farmaco* [interaktyvus]. 2002, 57 (2), 171–174 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/S0014-827X\(01\)01192-2](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01192-2).
45. VOSKIENĖ, A., et al. Synthesis and microbiological evaluation of new 2- and 2,3-diphenoxysubstituted naphthalene-1,4-diones with 5-oxopyrrolidine moieties. *Molecules* [interaktyvus]. 2012, 17, 14434–14448 [žiūrėta 2016-02-01]. ISSN 1420–3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules171214434](https://doi.org/10.3390/molecules171214434).
46. TUMOSIENĖ, I., I. JONUŠKIENĖ, K. KANTMINIENĖ and Z. J. BERESNEVIČIUS. The synthesis ofazole derivatives from 3-[(4-methylphenyl)amino]propanehydrazide and its N'-phenylcarbamoyl derivatives, and their antibacterial activity. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* [interaktyvus]. 2012, 143 (10), 1441–1450 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1007/s00706-012-0799-0](https://doi.org/10.1007/s00706-012-0799-0).
47. ANUSEVIČIUS, K., et al. Synthesis, antibacterial and antioxidant evaluation of 4-substituted 1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-ones. *Cheminė technologija*. 2014, 1 (65), 36–46. ISSN 1392–1231.
48. POPOOLA, O.K., et al. Inhibition of oxidative stress and skin aging-related enzymes by prenylated chalcones and other flavonoids from *Helichrysum teretifolium*. *Molecules*. 2015, 20, 7143–7155. ISSN 1420–3049.

49. NI, N., et al. Ginsenoside Rb1 protects rat neural progenitor cells against oxidative injury. *Molecules*. 2014, 19, 3012–3024. ISSN 1420–3049.
50. SHAKIR, R. M., A. ARIFFIN and M. A. ABDULLA, Synthesis of new 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties and evaluation of their antioxidant activity. *Molecules*. 2014, 19, 3436–3449. ISSN 1420–3049.
51. KARAMAĆ, M., et al. Antioxidant activity of phenolic compounds identified in sunflower seeds. *European Food Research and Technology* [interaktyvus]. 2012, 235 (2), 221–230 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1007/s00217-012-1751-6](https://doi.org/10.1007/s00217-012-1751-6).
52. ALAM, Md. N., N. J. BRISTI and Md. RAFIQUZZAMAN. Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi Pharmaceutical Journal* [interaktyvus]. 2013, 21 (2), 143–152 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jsps.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.05.002).
53. PISOSCHI, A. M. and G. P. NEGULESCU. Methods for total antioxidant activity determination: a review. *Biochemistry and Analytical Biochemistry*. 2011, 1 (1), 1–10. ISSN 2161–1009.
54. YEH, Jan-Ying, et al. Antioxidant properties and antioxidant compounds of various extracts from the edible basidiomycete grifola frondosa (maitake). *Molecules* [interaktyvus]. 2011, 16, 3197–3211 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.3390/molecules16043197](https://doi.org/10.3390/molecules16043197).
55. ANTOLOVICH, M., et al. Methods for testing antioxidant activity. *Analyst* [interaktyvus]. 2002, 127, 183–198 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per doi: [10.1039/b009171p](https://doi.org/10.1039/b009171p).
56. UPMANYU, N., et al. Quantitative structure–activity relationships (qsar) for the antimicrobial activity of 1,2,4-triazoles. *Internet Electronic Journal of Molecular Design*. 2009, 8 (5), 63–71. ISSN 1538–6414.
57. COLANCESKA-RAGENOVIĆ, K., et al. Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles. *Molecules*. 2001, 6, 815–824. ISSN 1420–3049.
58. PAYTASH, P. L., E. SPARROW and J. C. GATHE. Reaction of itaconic acid with primary amines. *Journal of the American Chemical Society*. 1950, 72, 1415–1416.
59. MICKEVIČIUS, M. 1,4-Dipakeisti 2-pirolidinono dariniai. Doktoro disertacija. Kaunas, 2007.
60. UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI. The new application of 2-pyrrolidone derivatives. Int. CI A61P27/00, A61P9/00, A61K31/4015, A61P13/12, A61P3/10, A61P25/00. WO patent 2011049475 A1 [žiūrėta 2016-02-01]. Prieiga per: European Patent Office.

61. BAYER CROPSCIENCE AG. Substituted 2-pyrrolidone derivatives as fungicides and insecticides. Int. CI C07D207/28, C07D493/04. WO patent 2006005551 [žiūrēta 2016-02-01]. Prieiga per: European Patent Office.