

## Naujų 2-{2-[1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acto rūgšties hidrazido darinių sintezė

G. Toliušytė, K. Anusevičius, V. Mickevičius

Kauno technologijos universitetas

Radvilėnų pl. 19, LT-50270 Kaunas, Lietuva

El. paštas goda.toliusyte@gmail.com

**crossref** <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.67.1.15829>

Gauta 2016 m. gegužės 24 d.; priimta spaudai 2016 m. birželio 23 d.

Modifikuojant 2-{2-[1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il}acto rūgšties hidrazido hidrazininį fragmentą, išplėsta potencialiai biologiškai aktyvių darinių sintezė. Atliktos hidrazido kondensacijos reakcijos su heterocikliniais aldehidais, alifatiniais diketonais, kurioms vykstant gauti hidrazonai bei azolai. Nustatyta, kad susintetintą kalio ditiokarbazatą paveikus acto rūgštimi ar hidrazino monohidratu susidaro funkcionalizuoti 1,3,4-oksadiazolo ar 4-amino-1,2,4-triazolo dariniai. Vykstant trikomponentinei reakcijai, iš hidrazido, amonio acetato ir 1,2-difenil-1,2-etandiono susintetintas 1,2,4-triazinas, o hidrazidą veikiant fenilizocianatu ar fenilizotiocianatu susidaro atitinkami semikarbazidai, kurie rūgštinėje terpėje lengvai ciklizuoti į 1,3,4-oksadiazolo ir 1,3,4-tiadiazolo, o šarminėje – į 1,2,4-triazolo darinius.

**Reikšminiai žodžiai:** hidrazidas, kondensacija, ciklizacija, hidrazonai, azolai, azinai.

### Įvadas

Naujų biologiškai aktyvių junginių sintezei labai svarbūs farmakoforai, kurie yra pagrindiniai struktūriniai molekulės fragmentai, atsakingi už biologinį aktyvumą. Vienas tokių galimų fragmentų yra pirolidinono žiedas, jo dariniai aptinkami gyvoje gamtoje [1]. Pirolidinono ciklą turintys junginiai tyrinėjami kaip antimikrobinių [1], antioksidacinių [2] ar priešvėžinių [2, 3] savybių turintys preparatai. Benzimidazolo fragmentą turintys junginiai plačiai naudojami farmacijoje, medicininėje chemijoje [4]. Tai antioksidacinėmis, antivirusinėmis [5], antimikrobinėmis [5, 6], fungicidinėmis [7], priešvėžinėmis [8, 9] ir kt. biologinėmis savybėmis pasižymintys junginiai. Sėkmingas jų biologinių savybių pritaikymas vaistiniams preparatams gaminti paskatino intensyvią benzimidazolo darinių sintezę [10]. Tikėtina, kad junginiai, kurie molekulėje turi tiek benzimidazolo, tiek pirolidinono fragmentus, pasižymės sinergetiniu poveikiu.

Panašūs junginiai, molekulėje turintys chloro atomą, jau ištirti ir nustatyta, kad jie pasižymi geru antibakteriniu veikimu [11]. Tai paskatino panašių junginių sintezę su bromo pakaitu, tikintis kitame darbo etape įvertinti jų biologinį aktyvumą.

### Medžiagos ir tyrimų metodai

Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas stebėti plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant *Merc Silica gel 60 F<sub>25</sub>* plokšteles. Lydymosi temperatūros nustatytos MEL-TEMP aparatu atvirose kapiliaruose. BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* (<sup>1</sup>H – 400 MHz, <sup>13</sup>C – 101 MHz) spektrometru. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje sugeneruoti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai

rašyti *PERKIN ELMER Spectrum 100FT-IR* spektrometru. Elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE-440 Elemental* analizatoriumi.

Junginys **1** resintezuotas pagal literatūroje [12] aprašytą metodiką. Gauto junginio konstantos identiškos aprašytoms minėtame literatūros šaltinyje.

#### **Bendrasis hidrazonų 2–5, 7, 8 sintezės metodas.**

Hidrazido **1** (0,64 g, 1,5 mmol), atitinkamo aldehido (2 mmol) ir DMF (10 ml) mišinys maišant šildytas 90–100 °C temperatūroje 4 h, atvėsintas ir skiestas vandeniu (10 ml). Susidarę kristalai filtruoti, plauti 2-propanoliu ir perkristalinti iš DMF ir 2-propanolio mišinio (1 : 1).

#### **2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(furan-2-ilmetilen)acetohidrazidas (2)**

Išeiga – 0,49 g (64 %). Lyd. t. 258–259 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,87–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,08–4,29 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,12 (s, 0,4H, NCH<sub>2</sub>CO); 5,50 (s, 1,6H, NCH<sub>2</sub>CO); 6,62–7,91 (m, 11H, H<sub>Ar</sub> + H<sub>furanil</sub>); 7,98 (s, 0,7H, N=CH); 8,16 (s, 0,3H, N=CH); 11,82 (s, 0,7H, NNH); 11,92 (s, 0,3H, NNH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 44,2 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,1; 112,3; 114,3; 115,9; 118,9; 121,3; 121,6; 122,2; 131,5; 134,5; 136,2; 138,6; 141,9; 145,4; 148,9 (C<sub>Ar</sub> + C<sub>furanil</sub> + N=CH); 156,0 (C=N); 168,2; 172,3 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1590, 1616 (2C=N), 1686, 1670 (2C=O), 3436 (NH).

Apskaičiuota, %: C 56,93; H 3,98; N 13,83. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Nustatyta, %: C 56,95; H 4,06; N 13,98.

**2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopiridin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(tiofen-2-ilmetilen)acetohidrazidas (3)**

Išga – 0,62 g (79 %). Lyd. t. 273–274 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,90–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,06–4,19 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 4,20–4,32 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 5,10 (d, 0,6H, J = 2,7 Hz, NCH<sub>2</sub>CO); 5,49 (s, 1,4H, NCH<sub>2</sub>CO); 7,11–7,72 (m, 11H, H<sub>Ar</sub> + H<sub>tioenil</sub>); 8,28 (s, 0,7H, N=CH); 8,48 (s, 0,3H, N=CH); 11,84 (s, 0,7H, NNH); 11,92 (s, 0,3H, NNH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,6 (CH<sub>2</sub>CO); 43,9 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,2; 116,0; 118,8; 121,3; 121,7; 122,2; 127,9; 128,9; 131,0; 131,5; 136,0; 138,5; 138,6; 141,8; 143,0; (C<sub>Ar</sub> + C<sub>tioenil</sub> + N=CH); 156,0; (C=N); 168,0; 172,4 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1589, 1616 (2C=N), 1664, 1686 (2C=O), 3392 (NH).

Apskaičiuota, %: C 55,18; H 3,86; N 13,41. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Nustatyta, %: C 55,16; H 4,04; N 13,23.

**2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopiridin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(5-nitrotiofen-2-ilmetilen)acetohidrazidas (4)**

Išga – 0,75 g (88 %). Lyd. t. 283–284 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,91–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,06–4,18 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 4,20–4,30 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 5,17 (s, 0,5H, NCH<sub>2</sub>CO); 5,57 (s, 1,5H, NCH<sub>2</sub>CO); 7,14–7,72 (m, 10H, H<sub>Ar</sub> + H<sub>tioenil</sub>); 8,28 (s, 0,75H, N=CH); 8,54 (s, 0,25H, N=CH); 12,26 (s, 0,75H, NNH); 12,33 (s, 0,25H, NNH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 44,1 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,2; 116,0; 118,8; 121,1; 121,7; 122,3; 129,6; 130,8; 131,5; 136,2; 137,8; 138,6; 142,0; 146,2; 150,9 (C<sub>Ar</sub> + C<sub>tioenil</sub> + N=CH); 155,9 (C=N); 167,8; 172,2 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1590, 1615 (2C=N), 1671, 1700 (2C=O), 3448 (NH).

Apskaičiuota, %: C 50,80; H 3,38; N 14,81. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Nustatyta, %: C 50,64; H 3,32; N 14,74.

**2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(5-nitrofurano-2-ilmetilen)acetohidrazidas (5)**

Išga – 0,70 g (85 %). Lyd. t. 239–240 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,83–3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,09–4,31 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,20 (s, 0,8H, NCH<sub>2</sub>CO); 5,58 (s, 1,2H, NCH<sub>2</sub>CO); 7,16–8,17 (m, 10, H<sub>Ar</sub> + H<sub>furanol</sub>); 8,05 (s, 0,6H, N=CH); 8,25 (s, 0,4H, N=CH); 12,26 (s, 0,6H, NNH); 12,35 (s, 0,4H, NNH).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1589, 1612 (2C=N), pl. 1697 (2C=O), 3435 (NH).

Apskaičiuota, %: C 52,28; H 3,47; N 15,24. C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>. Nustatyta, %: C 52,09; H 3,66; N 15,39.

**2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)-N'-(piridin-4-ilmetilen)acetohidrazidas (7)**

Išga – 0,64 g (83 %). Lyd. t. 285–286 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,89–3,09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,07–4,16 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 4,17–

4,29 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH); 5,17 (s, 0,5H, NCH<sub>2</sub>CO); 5,65 (s, 1,5H, NCH<sub>2</sub>CO); 7,12–8,72 (m, 12H, H<sub>Ar</sub> + H<sub>piridinil</sub>); 8,07 (s, 0,75H, N=CH); 8,27 (s, 0,25H, N=CH); 12,14 (s, 0,75H, NNH); 12,25 (s, 0,25H, NNH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,1 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,3 (CH<sub>2</sub>CO); 43,9 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 109,8; 115,5; 118,3; 120,7; 120,9; 121,3; 121,8; 122,4; 122,6; 131,1; 135,8; 136,7; 138,2; 141,4; 142,3; 142,4 (C<sub>Ar</sub> + C<sub>piridinil</sub> + N=CH); 155,5 (C=N); 168,7; 171,8 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1549, 1592, 1601 (2C=N), 1664, 1698 (2C=O), 3306 (NH).

Apskaičiuota, %: C 58,04; H 4,09; N 16,24. C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 57,85; H 4,18; N 16,04.

**N'-((1H-indol-3-il)metilen)-2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (8)**

Išga – 0,67g (78 %). Lyd. t. 288–289 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,96–3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,12–4,35 (m, 3H, NCHCH<sub>2</sub>); 5,11 (s, 0,5H, NCH<sub>2</sub>CO); 5,64 (s, 1,5H, NCH<sub>2</sub>CO); 7,06–8,30 (m, 13H, H<sub>Ar</sub> + H<sub>indolil</sub>); 8,32 (s, 0,75H, N=CH); 8,45(s, 0,25H, N=CH); 11,58; 11,63; 11,65 (3s, 2H, 2NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,8 (CH<sub>2</sub>CO); 44,2 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,1 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,1; 111,4; 111,9; 115,9; 118,8; 120,8; 121,3; 121,7; 122,1; 122,2; 122,8; 124,3; 131,0; 131,5; 136,3; 137,2; 138,6; 141,8; 142,0 (C<sub>Ar</sub> + C<sub>indolil</sub> + N=CH); 156,1 (C=N); 167,9; 172,3 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1589, 1616 (2C=N), 1675, 1692 (2C=O), 3403, 3459 (2NH).

Apskaičiuota, %: C 60,55; H 4,17; N 15,13. C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 60,36; H 4,39; N 14,88.

**N'-((1H-pirol-2-il)metilen)-2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (6)**

Hidrazido **1** (0,64 g, 1,5 mmol), pirol-2-karbaldehido (0,19 g, 2 mmol) ir DMF (10 ml) mišinys šildytas 90–100 °C temperatūroje 20 h. Kadangi liko daug nesureagavusio hidrazido, į mišinį įlašinta acto rūgšties (5 lašai) ir jis dar kaitintas 90–100 °C temperatūroje 6 h. Paskui reakcijos mišinys atvėsintas ir skiestas vandeniu (10 ml). Susidarę kristalai filtruoti, plauti 2-propanoliu, išdžiovinti ir perkristalinti iš DMF ir 2-propanolio (1 : 1) mišinio.

Išga – 0,60 g (79 %). Lyd. t. 240–241 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,88–3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,06–4,18 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 4,19–4,31 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH); 5,10; 5,57; 5,58 (3s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO); 6,11–6,19 (m, 1H, CHCHCH); 6,51 (s, 1H, CHCHC); 6,91; 7,02 (2s, 1H, CHCHNH); 7,16–7,70 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>); 7,93; 8,12 (2s, 1H, N=CH); 11,49; 11,55; 11,59; 11,66 (4s, 2H, 2NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 43,8 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 109,3; 110,1; 112,8; 114,0; 116,0; 118,8; 121,1; 121,5; 122,2; 126,6; 127,3; 131,5; 136,1; 137,3; 138,7; 140,9; 141,9 (C<sub>Ar</sub> + C<sub>pirolil</sub> + C=N); 156,0 (C=N); 167,9; 172,3 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1590, 1613 (2C=N), 1671, 1673 (2C=O), 3350, 3414 (2NH).

Apskaičiuota, %: C 57,04; H 4,19; N 16,63.  
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 56,86; H 4,37; N 16,29.

**2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)-N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)acetamidaz (9).** Hidrazido **1** (0,43 g, 1 mmol), 2,5-heksandiono (0,17 g, 1,5 mmol), acto rūgšties (0,5 ml) ir 2-propanolio (20 ml) mišinys virintas 8 h. Mišinys atvėsintas, skiestas vandeniu (20 ml), susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš metanolio.

Išga – 0,44 g (87 %). Lyd. t. 227–228 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,90–3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,14–4,32 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,28 (s, 2H, CH-CH); 5,64 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,17–7,73 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>); 11,21 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 11,1 (2CH<sub>3</sub>); 28,5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 44,4 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,9 (NCH<sub>2</sub>CH); 103,8; 109,9; 115,9; 119,0; 121,3; 122,0; 122,4; 126,8; 131,2; 135,6; 138,8; 141,7; (C<sub>Ar</sub> + C<sub>pirolil</sub>); 155,7 (C=N); 166,7, 172,2 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1588 (C=N), 1679, 1717 (2C=O), 3302 (NH).

Apskaičiuota, %: C 59,30; H 4,78; N 13,83.  
C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 59,36; H 4,64; N 13,69.

**Izopropil-2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)acetatas (10).** Hidrazido **1** (0,64 g, 1,5 mmol), 2,4-pentandiono (0,50 g, 5 mmol), druskos rūgšties (5 lašai) ir 2-propanolio (20 ml) mišinys virintas 5 h. Mišinys atvėsintas, skiestas vandeniu (20 ml), susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš 2-propanolio.

Išga – 0,58 g (79 %). Lyd. t. 119–120 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,22 (d, 6H, J = 6,3 Hz, 2CH<sub>3</sub>); 2,88–3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,07–4,27 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 4,99 (sept, 1H, J = 6,2 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 5,19 (s, 0,7H, NCH<sub>2</sub>); 5,26 (s, 1,3H, NCH<sub>2</sub>); 7,18–7,67 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 21,8 (2CH<sub>3</sub>); 28,45 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,6 (CH<sub>2</sub>CO); 44,6 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,9 (NCH<sub>2</sub>CH); 69,4 (CH<sub>3</sub>CHCH<sub>3</sub>); 110,2; 115,9; 118,8; 121,3; 122,0; 122,5; 131,6; 135,7; 138,5; 141,4 (C<sub>Ar</sub>); 155,4 (C=N); 167,9; 172,1 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1236 (C-O-C), 1590 (C=N), 1698 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 57,90; H 4,86; N 9,21.  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Nustatyta, %: C 57,73; H 4,72; N 9,45.

**1-(4-bromfenil)-4-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-oksoetil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (11).** Hidrazido **1** (0,37 g, 0,86 mmol), 2,4-pentandiono (0,11 g, 1,1 mmol), 2-propanolio (20 ml) ir acto rūgšties (3 lašai) mišinys virintas 24 h. Paskui į reakcijos mišinį įpilta vandens (20 ml), susidarę kristalai filtruoti, plauti 2-propanoliu, džiovinti ir perkristalinti iš 2-propanolio.

Išga – 0,33 g (78 %). Lyd. t. 93–94 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,82–3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,98–4,29 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,31; 5,37 (2s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,56 (s, 1H, CCHC); 7,11–7,76 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 15,9; 25,8 (2CH<sub>3</sub>); 28,5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,6 (CH<sub>2</sub>CO); 45,5

(NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 90,7 (CCHC); 110,8; 116,1; 118,8; 121,6; 121,8; 122,2; 131,5; 135,7; 136,2; 138,6; (C<sub>Ar</sub>); 141,8 (CCH<sub>3</sub>); 156,2 (CCH<sub>3</sub>); 164,1 (C=N); 168,9; 172,2 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1589 (C=N), 1672, 1704 (2C=O).

Apskaičiuota, %: C 58,55; H 4,50; N 14,22.  
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 58,32; H 4,58; N 13,94.

**1-(4-bromfenil)-4-(1-((5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (13).** Hidrazido **1** (0,43 g, 1 mmol), kalio hidroksido (0,30 g, 5,3 mmol), metanolio (20 ml) ir anglies disulfido (0,25 g, 3,3 mmol) mišinys virintas 48 h, atvėsintas, skiestas vandeniu (50 ml) ir parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu, džiovinti ir perkristalinti iš DMF ir 2-propanolio (1 : 1) mišinio.

Išga – 0,29 g (62 %). Lyd. t. 210–211 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,86–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,03–4,31 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,78 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,89–7,97 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>); 14,05 (pl. s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 38,5 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,4; 115,9; 119,0; 121,7; 122,7; 122,8; 131,6; 135,4; 138,5; 141,8 (C<sub>Ar</sub>); 155,2; 159,4 (2C=N); 172,2 (C=O); 178,2 (C=S).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1318 (C=S), 1587, 1640 (2C=N), 1640 (C=O), 3425 (NH).

Apskaičiuota, %: C 51,07; H 3,43; N 14,89.  
C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Nustatyta, %: C 51,06; H 3,35; N 14,62.

**4-(1-((4-amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)-1-(4-bromfenil)pirolidin-2-onas (14).** Hidrazido **1** (0,43 g, 1 mmol), kalio hidroksido (0,30 g, 5,3 mmol), metanolio (20 ml) ir anglies disulfido (0,25 g, 3,3 mmol) mišinys virintas 48 h. Atvėsintas reakcijos mišinys skiestas 100 ml dietilo eteriu, susidarę kristalai filtruoti, plauti eteriu ir džiovinti. Kristalai ištirpinti 6 ml vandens, į tirpalą įpilta 0,25 ml hidrazino monohidrato (0,26 g, 5,2 mmol) ir mišinys virintas 24 h. Paskui jis atvėsintas ir parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidariusios junginio **13** nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu, išdžiovintos ir perkristalintos iš 2-propanolio.

Išga – 0,31 g (64 %). Lyd. t. 247–248 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,89–3,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,07–4,38 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,19 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 5,62 (s, 1H, NCH<sub>2</sub>); 5,70 (s, 1H, NCH<sub>2</sub>); 7,07–7,79 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>); 13,73 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,9 (NCH<sub>2</sub>CO); 44,7 (CH<sub>2</sub>CO); 52,1 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,5; 115,9; 118,9; 121,9; 122,0; 122,4; 131,6; 135,9; 138,6; 141,9; 148,2 (C<sub>Ar</sub>); 155,4; 155,5 (2C=N); 167,1 (C=O); 172,2 (C=S).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1327 (C=S), 1589, 1615 (2C=N), 1691 (C=O), 3261 (NH), 3308 (NH<sub>2</sub>).

Apskaičiuota, %: C 49,59; H 3,75; N 20,24.  
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S. Nustatyta, %: C 49,37; H 3,63; N 20,20.

**Etil-N-(2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)acetil)hidrazonformiatas (15).** Hidrazido **1** (0,43 g, 1 mmol) ir dietoksietoksietanoato

(20 ml) mišinys virintas 10 min., atvėsintas ir įpilta heksano (20 ml). Susidarę junginio **15** kristalai filtruoti, plauti heksanu, išdžiovinti ir perkristalinti iš 2-propanolio.

Išga – 0,35 g (72 %). Lyd. t. 171–172 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,08–1,45 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,85–3,13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,00–4,31 (m, 5H, CHCH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 5,00; 5,15; 5,32; 5,37 (4s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,90–8,46 (m, 9H, H<sub>Ar</sub> + OCHN); 10,58; 10,92; 11,08; 11,18 (4s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,5; 14,6; 15,4; 15,6 (CH<sub>3</sub>); 28,5; 28,6 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 44,1; 44,4 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 62,7; 62,9 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 110,1; 115,9; 118,7; 118,9; 121,3; 121,7; 121,8; 122,1; 122,2; 131,4; 135,8; 136,1; 138,6; 141,8; 143,7; 146,2; 150,5 (C<sub>Ar</sub>); 155,8; 156,0; 162,5; 163,2 (2C=N); 167,0; 167,5; 172,3 (2C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1589, 1618 (2C=N), 1670, 1688 (2C=O), 3354 (NH).

Apskaičiuota, %: C 54,56; H 4,58; N 14,46. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Nustatyta, %: C 54,34; H 4,52; N 14,34.

**4-(1-((1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)-1-(4-bromfenil)pirolidin-2-onas (16).** Junginio **15** (0,23 g, 0,47 mmol) ir druskos rūgšties mišinys (3 ml) virintas 4 h, įpilta 20 % natrio acetato vandeninio tirpalo (150 ml) ir maišyta 10 min. Susidarę junginio **16** kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš 2-propanolio.

Išga – 0,18 g (87 %). Lyd. t. 286–287 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 3,00 (d, 2H, J = 7,7 Hz, CH<sub>2</sub>CO); 3,94–4,32 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 4,63 (s, 1,8H, NCH<sub>2</sub>); 4,95 (s, 0,2H, NCH<sub>2</sub>); 7,01–7,76 (m, 8H, Ar-H); 9,89 (s, 1H, CH<sub>oksadiazolil</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,6 (CH<sub>2</sub>CO); 47,3 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,1; 115,8; 118,4; 121,0; 121,2; 121,3; 121,5; 131,5; 136,2; 138,7; 141,9 (C<sub>Ar</sub> + CH<sub>oksadiazolil</sub>); 155,6; 170,0 (2C=N); 172,6 (C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1589 pl. (3C=N), 1660 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 54,81; H 3,68; N 15,98. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 54,62; H 3,52; N 15,72.

**1-(4-bromfenil)-4-(1-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (17).** Hidrazido **1** (0,86 g, 2 mmol), 1,2-difenil-1,2-etandiono (0,63 g, 2,8 mmol), amonio acetato (2,00 g, 26 mmol) ir 2-propanolio (30 ml) mišinys virintas 72 h. Mišinys atvėsintas, skiestas vandeniu (100 ml), susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš 2-propanolio.

Išga – 0,80 g (67 %). Lyd. t. 207–208 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,79–3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,96–4,45 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,78 (s, 0,5H, NCH<sub>2</sub>); 6,08 (s, 1,5H, NCH<sub>2</sub>); 6,89–8,39 (m, 18H, H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,5 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,8 (CH<sub>2</sub>CO); 44,6 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,9 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,0; 110,5; 115,9; 118,8; 121,1; 121,3; 121,8; 126,5; 128,2; 128,4; 128,5; 128,9; 129,4; 129,6; 130,5; 130,9; 131,4; 131,5; 134,9; 135,1; 138,5; 141,8; 147,9 (C<sub>Ar</sub>); 156,0; 156,8; 162,1; 169,9 (4C=N); 172,0 (C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1590, 1614 (2C=N), 1687 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 65,89; H 4,19; N 13,90. C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O. Nustatyta, %: C 65,62; H 4,27; N 13,73.

**2-(2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)acetil)-N-fenilhidrazino-1-karboksamidas (18).** Hidrazidas **1** (1,20 g, 2,8 mmol) ištirpintas DMF (9 ml), paskui į tirpalą sulašinta fenilizocianato (0,33 ml, 0,36 g, 3 mmol) ir mišinys maišytas 110–120 °C temperatūroje 1 val., po to atvėsintas, skiestas vandeniu (30 ml). Susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš metanolio.

Išga – 1,10 g (72 %). Lyd. t. 201–202 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,96–3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,02–4,40 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,12; 5,18 (2s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,09–7,90 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>); 9,79; 9,91; 10,42; 10,52; 10,55 (5s, 3H, 3NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,7 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 44,4 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,2; 116,0; 118,9; 121,3; 121,9; 122,4; 122,7; 128,2; 131,6; 136,0; 138,6; 139,0; 141,8 (C<sub>Ar</sub>); 155,5 (C=N); 160,4; 167,2; 172,3 (3C=O).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1600 (C=N), 1623, 1656, 1677 (3C=O), 3150, 3237, 3307 (3NH).

Apskaičiuota, %: C 57,05; H 4,24; N 15,35. C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. Nustatyta, %: C 57,17; H 4,09; N 15,13.

**2-(2-(2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)acetil)-N-fenilhidrazino-1-karbotioamidas (19).** Hidrazido **1** (1,60 g, 3,7 mol), fenilizotiocianato (0,49 ml, 0,54 g, 4 mmol) ir DMF (50 ml) mišinys maišytas 110–120 °C temperatūroje 1 h, atvėsintas, susidarę kristalai filtruoti, plauti 2-propanoliu, išdžiovinti ir perkristalinti iš DMF.

Išga – 1,74 g (83 %). Lyd. t. 190–191 °C.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,91–3,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,99–4,31 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,12; 5,17 (2s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,13–7,74 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>); 9,79; 9,91; 10,41; 10,57 (4s, 3H, 3NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,7 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,7 (CH<sub>2</sub>CO); 44,4 (NCH<sub>2</sub>CO); 52,0 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,2; 115,9; 118,9; 121,3; 121,9; 122,4; 126,6; 128,4; 131,7; 136,0; 138,5; 139,0; 141,8 (C<sub>Ar</sub>); 155,6 (C=N); 167,3; 172,7 (2C=O); 181,7 (C=S).

IR, ν, cm<sup>-1</sup>: 1356 (C=S), 1587 (C=N), 1676, 1777 (2C=O), 3239, 3334, 3662 (3NH).

Apskaičiuota, %: C 55,42; H 4,11; N 14,91. C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Nustatyta, %: C 55,28; H 4,36; N 14,94.

**1-(4-bromfenil)-4-(1-((5-(fenilamino)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-ono hidrosulfatas (20).** Į kolbą, įdėtą į indą su ledu, įberta semikarbazido **18** (0,35 g, 0,64 mmol) ir, nuolat maišant ir šaldant ledo vonioje, lėtai sulašinta koncentruota sieros rūgštis (10 ml). Paskui mišinys šildytas 40–50 °C temperatūroje 4 h. Pasibaigus reakcijai kolbą įdedama į indą su ledu ir į ją įberiama grūsto ledo (50 ml). Susidarę junginio **20** kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš DMF.

Išga – 0,33 g (82 %). Lyd. t. 270 °C (skyla).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,90–3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,20–4,38 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>); 5,92 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,06–8,05 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>); 10,46 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 28,6 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,8 (CH<sub>2</sub>CO); 41,4 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,9 (NCH<sub>2</sub>CH); 110,5; 116,0; 116,3; 119,0; 121,4; 122,1; 122,6; 126,6; 131,5; 135,2; 138,5; 140,4; 141,9 (C<sub>Ar</sub>); 154,9; 155,0; 165,0 (3C=N); 172,1 (C=O).

**IR**, ν, cm<sup>-1</sup>: 1580, 1600, 1674 (3C=N), 1689 (C=O), 3425 (NH).

Apskaičiuota, %: C 49,77; H 3,69; N 13,39. C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S. Nustatyta, %: C 49,89; H 3,92; N 13,64.

**1-(4-bromfenil)-4-(1-((5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-ono hidrosulfatas (21)**. Į kolbą, įdėtą į indą su ledu, įberta tiosemikarbazido **19** (0,70 g, 1,2 mmol) ir, mišinį nuolat maišant ir šaldant ledo vonioje, lėtai sulašinta koncentruota sieros rūgštis (10 ml). Paskui mišinys šildytas 40–50 °C temperatūroje 4 h. Pasibaigus reakcijai, kolbą įdedama į indą su ledu ir į ją įberiama grūsto ledo (50 ml). Susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš DMF ir 2-propanolio (1 :1) mišinio.

Išeiga – 0,68 g (88 %). Lyd. t. 280 °C (skyla).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 3,01–3,21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,24–4,38 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>); 4,56–4,71 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>); 6,15 (d, 2H, *J* = 10,8 Hz, NCH<sub>2</sub>); 6,89–8,16 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>); 10,55 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 27,9 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,3 (CH<sub>2</sub>CO); 42,3 (NCH<sub>2</sub>CO); 51,3 (NCH<sub>2</sub>CH); 112,5; 115,8; 116,4; 117,5; 121,6; 125,4; 125,4; 126,6; 129,2; 131,7; 132,7; 138,2; 140,3; 142,0 (C<sub>Ar</sub>); 152,9; 154,6; 165,5 (3C=N); 171,0 (C=O).

**IR**, ν, cm<sup>-1</sup>: 1549, 1600, 1610 (3C=N), 1698 (C=O), 3430 (NH).

Apskaičiuota, %: C 48,53; H 3,60; N 13,06. C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 48,69; H 3,40; N 13,39.

**5-((2-(1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas (22)** Semikarbazido **18** (0,35 g, 0,64 mmol) ir 4 % natrio hidroksido vandeninio tirpalo (15 ml) mišinys virintas 4 h, atvėsintas, parūgštintas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę junginio **22** kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš metanolio.

Išeiga – 0,29 g (86 %). Lyd. t. 151–152 °C.

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,63–2,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,48–3,62 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH); 5,22–5,47 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH); 6,00 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,86–8,04 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>); 12,49 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 32,2 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 36,8 (CH<sub>2</sub>CO); 38,6 (NCH<sub>2</sub>CO); 46,9 (NCH<sub>2</sub>CH); 106,6; 110,3; 113,6; 118,5; 121,6; 121,9; 128,0; 129,5; 131,6; 132,8; 135,0; 141,9; 147,3; 148,0 (C<sub>Ar</sub>); 156,5; 168,8 (2C=N); 173,3; 173,8 (2C=O).

**IR**, ν, cm<sup>-1</sup>: 1499, 1595 (2C=N), 1710, 1889 (2C=O), 3373 (NH).

Apskaičiuota, %: C 58,99; H 4,00; N 15,87. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Nustatyta, %: C 58,73; H 3,89; N 15,81.

**1-(4-bromfenil)-4-(1-((4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (23)**. Tiosemikarbazido **19** (0,70 g, 1,2 mmol) ir 4 % natrio hidroksido vandeninio tirpalo (15 ml) mišinys virintas 4 h, atvėsintas, parūgštintas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę junginio **23** kristalai filtruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti ir perkristalinti iš 2-propanolio.

Išeiga – 0,65 g (99 %). Lyd. t. 209–210 °C.

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,57–2,86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,16–3,61 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CH); 5,19–5,57 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH); 6,04 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,36–7,96 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>); 8,86 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 32,4 (CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>); 37,6 (CH<sub>2</sub>CO); 38,6 (NCH<sub>2</sub>CO); 46,9 (NCH<sub>2</sub>CH); 106,5; 110,2; 113,6; 118,5; 121,6; 121,8; 128,0; 129,5; 129,8; 131,6; 132,9; 134,9; 142,0; 147,4 (C<sub>Ar</sub>); 156,8; 157,0 (2C=N); 173,5 (C=O); 183,1 (C=S).

**IR**, ν, cm<sup>-1</sup>: 1327 (C=S), 1500, 1593 (2C=N), 1705 (C=O), 3316 (NH).

Apskaičiuota, %: C 57,25; H 3,88; N 15,41. C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>6</sub>OS. Nustatyta, %: C 57,06; H 3,78; N 15,19.

## Rezultatai ir jų aptarimas

Rūgšties hidrazido **1** kondensacija su įvairiais heterocikliniais aldehidais vykdyta dimetilformamide (I schema), nes susidarantys hidrazonai prastai tirpsta įprastuose organiniuose tirpikliuose. Vykstant šioms reakcijoms susintetinti hidrazono tipo junginiai **2–8**, kurie iš reakcijos mišinių išskirti juos praskiedus vandeniu. Pastebėta, kad, hidrazidą **1** veikiant pirol-2-karbaldehidu, praėjus 20 h, dar buvo likę nesureagavusio pradinio junginio **1**. Į reakcijos mišinį įlašinus 5 lašus acto rūgšties ir reakciją tęsiant 90–100 °C temperatūroje, hidrazonas **6** gautas 79 % išeiga.

Yra žinoma, kad hidrazonai DMSO-*d*<sub>6</sub> tirpale egzistuoja kaip *E* ir *Z* izomerų mišiniai [11–13]. Ištirpinus susintetintus hidrazonus **2–8** DMSO-*d*<sub>6</sub> tirpiklyje ir užrašius jų BMR spektrus, matomos pasikartojančios smailės, kurios patvirtina junginių **2–8** *E* ir *Z* izomerų mišinių egzistavimą. Pavyzdžiui, hidrazono **2** <sup>1</sup>H BMR spektre singletai ties 7,98 ir 8,16 m. d. ir ties 11,82 bei 11,92 m. d. priskirti atitinkamai N=CH ir NNH grupių protonams, jų smailių intensyvumo santykiai – 7 : 3.

Darbe vykdytos hidrazido **1** reakcijos su diketonais – 2,5-heksandionu ir 2,4-pentandionu. Pirolų ciklą turintis darinys **9** gautas hidrazidą **1** veikiant 2,5-heksandionu 2-propanolyje, esant acto rūgšties (I schema). Junginio **9** <sup>1</sup>H BMR spektre pirolų žiedo susidarymą rodo dviejų CH grupių protonų smailės ties 5,28 m. d. ir dviejų CH<sub>3</sub> grupių protonų smailės ties 2,00 ir 2,01 m. d.

Iš literatūros [14] žinoma, kad, vykstant hidrazidų reakcijoms su 2,4-pentandionu, mišinyje esant katalitiniam druskos rūgšties kiekiui, molekulėje suformuojamas pirazolo žiedas. Šiame darbe hidrazidą **1** veikiant 2,4-pentandionu 2-propanolyje, esant druskos rūgšties, gautas, ne kaip tikėtasi, pirazolo ciklą turintis darinys **11**, o esteris **10** (I schema). Pirazolas **11** gautas 78 % išeiga, kaip katalizatorių panaudojus acto rūgštį. Esterio **10** susidarymą galima būtų pagrįsti tuo, kad stiprioje rūgštinėje aplinkoje hidrazidas **1** skilo ir susidarė

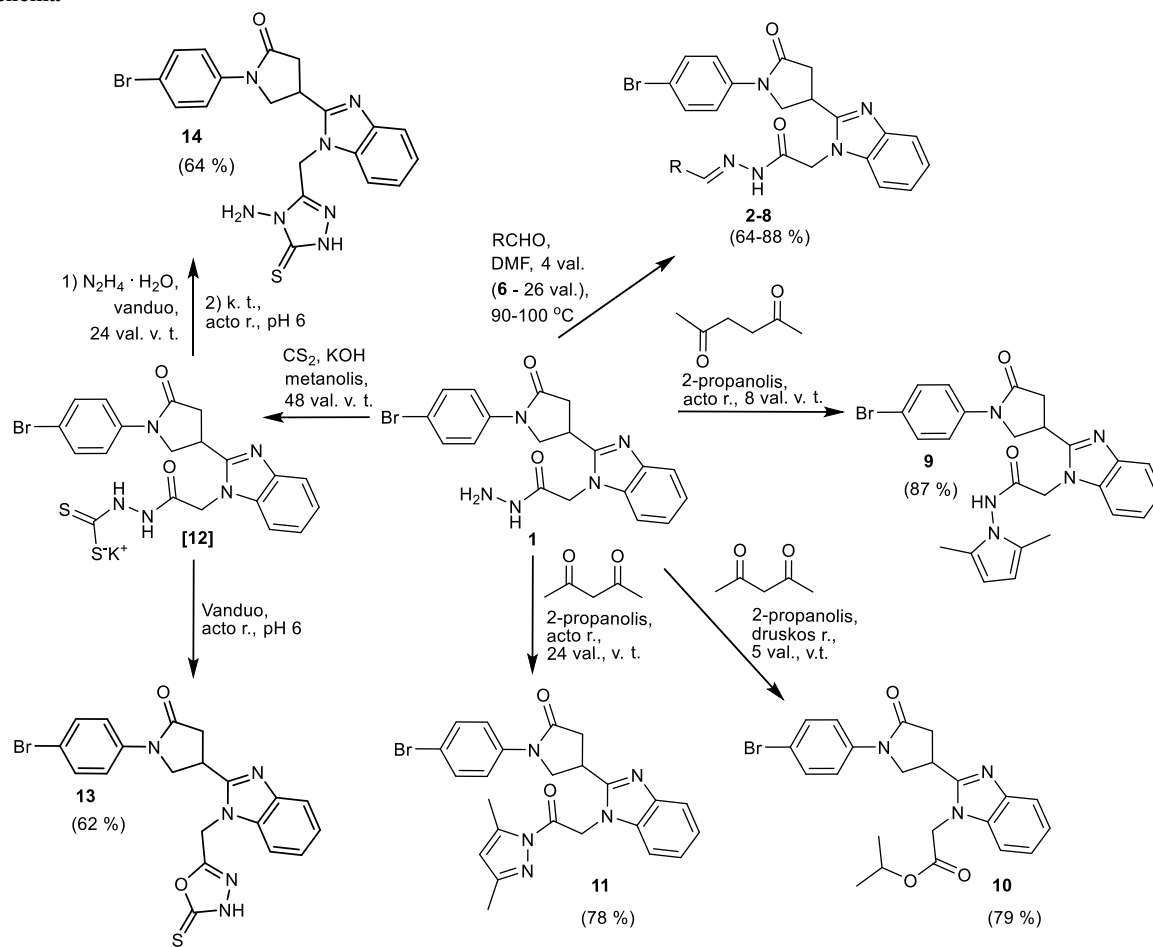
aktyvus acilradikalas, sureagavęs su tirpikliu [15, 16]. Esterio **10**  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimas dviejų  $\text{CH}_3$  grupių protonų dubletas ties 1,22 m. d.  $J = 6,3$  Hz, taip pat  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$  grupės protono heptetas ties 4,99 m. d.  $J = 6,2$  Hz patvirtina junginio struktūrą. Junginio **11**  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimi dviejų  $\text{CH}_3$  grupių protonų singletai ties 1,76 ir 2,06 m. d. ir smailė ties 6,56 m. d., priskirta pirazolo žiede esančios CH grupės protonui.

Iš rūgščių hidrazidų, anglies disulfido ir kalio hidroksido susidaro kalio ditiokarbazatų druskos, jas toliau galima panaudoti 1,3,4-oksadiazolo ar 4-amino-1,2,4-triazolo ciklą turinčių darinių sintezei [17, 18]. Hidrazidą **1** veikiant anglies disulfidu metanolyje, esant kalio

hidroksido, susintetintas kalio ditiokarbazatas **12**. Šios druskos vandeninį tirpalą parūgštinus acto rūgštimi, gautas 1,3,4-oksadiazolas **13** (1 schema). Junginio **13**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre ties 178,2 m. d. stebima  $\text{C}=\text{S}$  grupės anglies atomo smailė, o IR spektre sugerties juostos ties  $1318\text{ cm}^{-1}$  ir ties  $3425\text{ cm}^{-1}$ , priskirtos atitinkamai  $\text{C}=\text{S}$  ir  $\text{NH}$  grupėms, rodo 1,3,4-oksadiazol-5-tiono žiedo susidarymą.

Junginys **14** gautas iš kalio ditiokarbazato **12** virinant jį su hidrazino monohidratu vandenyje. 4-amino-1,2,4-triazolo **14** IR spektre matomos NH ir  $\text{NH}_2$  grupių sugerties juostos atitinkamai ties  $3261$  ir  $3308\text{ cm}^{-1}$ , taip pat sugerties maksimumas ties  $1327\text{ cm}^{-1}$ , priskirtas  $\text{C}=\text{S}$  grupei.

1 schema



| Nr. | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|-----|---|---|---|---|---|---|---|
| R = |   |   |   |   |   |   |   |

Žinoma [19], kad 1,3,4-oksadiazolo darinius galima gauti tiesiogiai iš hidrazido ir dietoksimetoksietanoato, esant rūgštiniam katalizatoriui 4-metilbenzensulfonrūgščiai. Junginio **16** sintezė pagal aprašytą metodiką buvo nesėkminga. Nuspręsta 1,3,4-oksadiazolą **16** gauti kelių etapų reakcijomis (2 schema). Pirmiausia iš hidrazido **1** ir dietoksimetoksietanoato 79 % išeiga susintetintas junginys **15**, o 1,3,4-oksadiazolas **16** gautas junginį **15** virinant druskos rūgštyje 4 h.

1,2,4-triaziną **17** bandyta gauti vykstant trikomponentei hidrazido **1** reakcijai su 1,2-difenil-1,2-etandionu ir amonio acetatu pagal žinomą metodiką [20], tačiau tikslinio produkto išskirti nepavyko. Acto rūgštį pakeitus 2-propanoliu, junginys **17** sėkmingai susintetintas 67 % išeiga. Hidrazido **1** reakcijomis su fenilizocianatu ar fenilizotiocianatu atitinkamai buvo gauti semikarbazidas **18** ir tiosemikarbazidas **19**. Reakcijos vykdytos

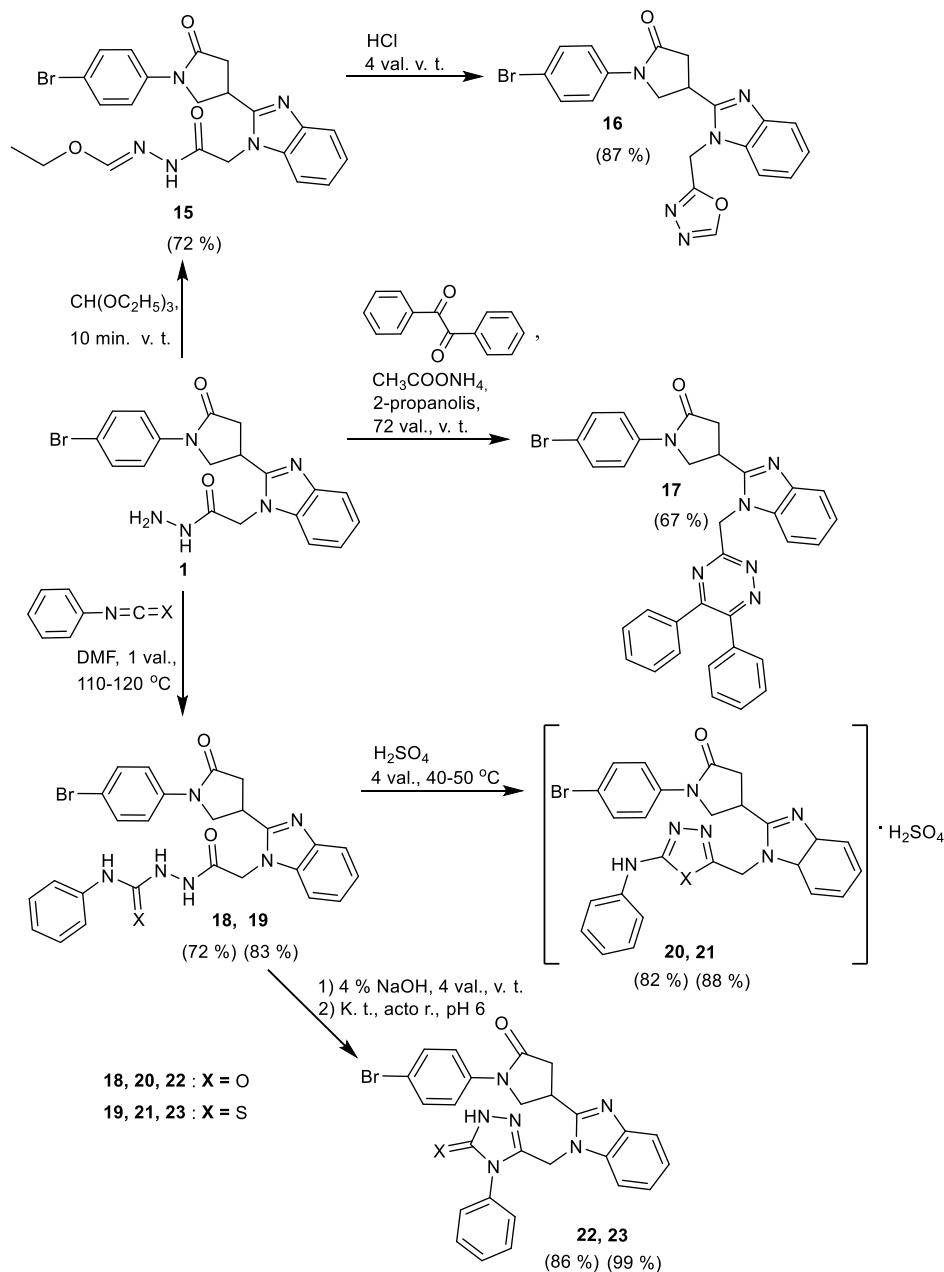
dimetilformamide 110–120 °C temperatūroje, produktai **22**, **23** išskirti reakcijos mišinius praskiedus vandeniu.

Junginio **18** IR spektre matomos trijų NH grupių sugerties juostos ties 3150, 3237 ir 3307 cm<sup>-1</sup>. Tioseмикarbazido **19** analogiškų grupių sugerties juostos yra ties 3239, 3334 ir 3662 cm<sup>-1</sup>. Šio junginio **19** IR spektre matomas dar ir C=S grupės sugerties maksimumas ties 1356 cm<sup>-1</sup>.

Semikarbazidai ir tiosemikarbazidai gali būti ciklizuoti veikiant šarmams ir rūgštims [17, 21]. Darbe

ištirtos semikarbazido **18** ir tiosemikarbazido **19** ciklizacijos reakcijos veikiant rūgštims ir šarmams. Nustatyta, kad semikarbazidą **18** veikiant koncentruota sieros rūgtimi 40–50 °C laipsnių temperatūroje susidarė 1,3,4-oksadiazolas **20**, o vykstant analogiškai reakcijai iš tiosemikarbazido **19** susintetintas 1,3,4-tiadiazolas **21** (2 schema). Įdomu tai, kad junginiai **20**, **21** išskirti hidrosulfatų pavidalu.

2 schema



Virinat junginius **18** ir **19** 4 % natrio hidroksido tirpale susintetinti atitinkami 1,2,4-triazolo dariniai **22**, **23**.

Remiantis IR ir <sup>13</sup>C BMR spektrų duomenimis ir panašių žinomų struktūrų analogijomis [21], galima teigti, kad junginiuose **22**, **23** vyrauja keto/tioninė tautomerinė būseną tiek kristaluose, tiek DMSO-d<sub>6</sub> tirpale.

## Išvados

Ištyrus 2-{2-[1-(4-bromfenil)-5-oksopirolidin-3-il]-1*H*-benzimidazol-1-il}acto rūgšties hidrazido kondensacijos reakcijas su karboniliniais junginiais nustatyta, kad reakcijose su heterocikliniais aldehydais susidaro neciklinės struktūros hidrazonų tipo junginiai, o

veikiant su 2,4-pentandionu ar 2,5-heksandionu ir reakcijas katalizuojant acto rūgštimi, gaunami atitinkamai pirazolo ar pirolo ciklą turintys dariniai. Vykstant hidrazido reakcijai su anglies disulfidu, esant kalio hidroksido, susidaro kalio ditiokarbazatas, kuris rūgštinėje terpėje ciklizuojasi į 1,3,4-oksadiazolą, o, šildant su hidrazino monohidratu, sudaro 4-amino-1,2,4-triazolą. Rūgšties hidrazidą veikiant fenilizocianatu ar fenilizotiocianatu gaunami atitinkamai semikarbazidas ar tiosemikarbazidas, kurie rūgštinėje terpėje ciklizuojasi į 1,3,4-oksadiazolo ir 1,3,4-tiadiazolo, o šarminėje terpėje – į 1,2,4-triazolo darinius.

## Literatūra

1. **Daferner, M., Anke T., Sterner O.** *Zopfiellamides A and B*, antimicrobial pyrrolidinone derivatives from the marine fungus *Zopfiella latipes* // *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58. N 39. P. 7781–7784.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00942-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00942-0)
2. **Thangam R., Suresh V., Rajkumar M., Vincent J. D., Gunasekaran P., Anbazhagan C., Kaveri K., Kannan S.** Antioxidant and *in vitro* anticancer effect of 2-pyrrolidinone rich fraction of *Brassica oleracea* var. capitata through induction of apoptosis in human cancer cells // *Phytother Res*. 2013. Vol. 27. N 11. P. 1664–1670.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ptr.4908>
3. **Bourry, A., Rigo B., Sanz G., Couturier D.** Studies on pyrrolidinones: some attempts to improve the anticancer properties of methyl *N*-(3,4,4',5'-tetramethoxybenzhydryl)pyroglutamate (HEI 81) // *J. Heterocyclic Chem.* 2002. Vol. 39. N 1. P. 119–124.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570390117>
4. **Mickevičienė K., Voskiene A., Mickevičius V.** Synthesis of some 1- and 2-carboxyalkyl substituted benzimidazoles and their derivatives // *Res Chem Intermed*. 2014. Vol. 40. P. 1619–1631.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11164-013-1067-6>
5. **Bansal Y., Silakari O.** The therapeutic journey of benzimidazoles: A review // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. N 21. P. 6208–6236.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>
6. **Ozkay Y., Tunalı Y., Karaca H., Isigdag I.** Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 45. N 8. P. 3293–3298.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.012>
7. **Khabnadideh S., Rezaei Z., Pakshir K., Zomorodian K., Ghafari N.** Synthesis and antifungal activity of benzimidazole, benzotriazole and aminothiazole derivatives // *Res Pharm Sci*. 2012. Vol. 7. N 2. P. 65–72.
8. **Narasimhan B., Sharma D., Kumar P.** Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety // *Medicinal Chemistry Research*. 2012. Vol. 21. N 3. P. 269–283.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00044-010-9533-9>
9. **Refaat H. M.** Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 45. N 7. P. 2949–2956.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.022>
10. **Bahrami K., Khodaei M. M., Naali F.** Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. P. 6835–6837. <http://dx.doi.org/10.1021/jo8010232>
11. **Strelčiūnaitė V., Anusevičius K., Tumosienė I., Šiugždaitė J., Jonuškienė I., Ramanauskaitė I., Mickevičius V.** Synthesis of novel benzimidazoles 2-functionalized with pyrrolidinone and  $\gamma$ -amino acid with a high antibacterial activity // *Heterocyclic*. Vol. 92. N 2. 2016. P. 235–251.  
<http://dx.doi.org/10.3987/com-15-13343>
12. **Mickevičius M.** 1,4-dipakeisti-2-pirolidinono dariniai: daktaro disertacija (daktaro disertacija). Kaunas, 2007. 167 p.
13. **Žirgulevičiūtė Ž., Vaickelionienė R., Jonuškienė I., Anusevičius K., Mickevičius V.** 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties darinių sintezė ir antibakterinis aktyvumas // *Cheminė technologija*. 2014. Vol. 65. N 1. P. 27–35.  
<http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.65.1.8715>
14. **Vaickelionienė R., Sapijanskaitė B., Mickevičius V.** 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[3-(trifluormetil)fenil]-2-pirolidinono sintezė ir transformacijos // *Cheminė technologija*. 2012. Vol. 60. N 1. P. 37–43.  
<http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.60.2.1949>
15. **Amos R. I. J., Gourlay B. S., Yates B. F., Schiesser C. H., Lewis T. W., Smith J. A.** Mechanistic investigation of the oxidation of hydrazides: implications for the activation of the TB drug isoniazid // *Org. Biomol. Chem.*, 2013. Vol. 11. P. 170–176.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c2ob26419f>
16. **Braslau R., Anderson M. O., Rivera F., Jimenez A., Haddad T., Jonathan R.** Acyl hydrazines as precursors to acyl radicals // *Tetrahedron*. 2002. Vol. 58. N 27. P. 5513–5523.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00490-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00490-8)
17. **Shafiee A., Naimi E., Mansobi P., Foroumadi A., Shekari M.** Syntheses of substituted-oxazolo-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,2,4-triazoles // *J. Heterocyclic Chem.* 1995. Vol. 32. P. 1235–1239.  
<http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570320424>
18. **Joshi S. D., Vagdevi H. M., Vaidya V. P., Gadaginamath G. S.** Synthesis of new 4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial and antitubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. N 9. P. 1989–1996.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.11.016>
19. **Kudelko A., Zielinski W.** Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethyl orthoesters // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. P. 76–77.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.152>
20. **Anusevičius K., Jonuškienė I., Sapijanskaitė B., Kantminienė K., Mickevičius V.** Synthesis and antibacterial activity of new *N*-substituted 7-amino-4-methyl-2*H*-chromen-2-ones // *Res. Chem. Intermed*. 2016.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11164-016-2510-2>
21. **Dobosz M., Pitucha M., Dybala I., Koziol A. E.** Cyclization of semicarbazide derivatives of 3-methyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-4-acetic acid // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2003. Vol. 68. P. 792–800. <http://dx.doi.org/10.1135/cccc20030792>



SYNTHESIS OF {2-[1-(4-BROMOPHENYL)-5-OXOPYRROLIDIN-3-YL]-1*H*-BENZIMIDAZOL-1-YL}ACETIC ACID HYDRAZIDE DERIVATIVES

**S u m m a r y**

First of all, condensation reactions of acetohydrazide with different aldehydes were carried out, 7 hydrazones were obtained. In the presence of acetic acid as a catalyst, reactions of acetohydrazide with 2,4-pentanedione and 2,5-hexanedione yielded pyrazole and pyrrole derivatives, respectively. The reaction of acetohydrazide and carbon disulphide in the presence of potassium hydroxide was carried out, and potassium dithiocarbazate was obtained. The cyclization reaction of

potassium dithiocarbazate with hydrazine monohydrate gave 4-amino-1,2,4-triazole. The cyclization reaction of potassium dithiocarbazate was investigated in an acidic medium; 1,3,4-oxadiazole was formed. By the use of regular heating, in the reaction of acetohydrazide with triethyl orthoformate ethyl formohydrazonate was obtained. Triazine was prepared by heating at reflux a mixture of acetohydrazide, ammonium acetate, 1,2-diphenyl-1,2-ethanedione and using 2-propanol as a solvent.

In reactions of acetohydrazide with phenyl isocyanate or phenyl thiocyanate, the *N*-substituted semicarbazide or thiosemicarbazide derivatives were synthesized, respectively. The cyclization reactions of semicarbazide and thiosemicarbazide were carried out in acidic medium – 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole were obtained. Also cyclization reactions of semicarbazide and thiosemicarbazide were investigated in alkaline medium – 1,2,4-triazole derivatives were formed.