



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

Cheminės technologijos
FAKULTETAS

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Farmacijos
FAKULTETAS

Vykintas Palskys

**3-(1-Benzimidazol-2-il)-1-[4-(1-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono
sintezė ir savybės**

Baigiamasis magistro projektas

Vadovas

Doc. dr. Birutė Sapijanskaitė

KAUNAS, 2018

**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

Cheminės technologijos
FAKULTETAS

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Farmacijos
FAKULTETAS

**3-(1-Benzimidazol-2-il)-1-[4-(1-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono
sintezė ir savybės**

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (kodas 628F10001)

Vadovas

(parašas) Doc. dr. Birutė Sapijanskaitė
(data)

Recenzentas

(parašas) Doc. dr. Ilona Jonuškienė
(data)

Projektą atliko

(parašas) Vykintas Palskys
(data)

Kaunas, 2018



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Vykintas Palskys

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„3-(1-Benzimidazol-2-il)-1-[4-(1-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono
sintezė ir savybės“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

20__ m. _____ mėn. __ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Vykinto Palskio** Baigiamasis projektas tema
„_____“
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 mokėjęs.

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

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

TURINYS

IŽANGA	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	11
1.1 Hidrazidų ir hidrazonų sintezė bei savybės.....	11
1.2 2-pakeistų benzimidazolų sintezė ir jų biologinės savybės.....	19
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI.....	26
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	41
3.1 1-(4-Karboksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties sintezė.....	41
3.2 3-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-1-[4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono sintezė .	41
3.3 Mono- ir dihidrazidų sintezė	43
3.4 4-((4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)fenil)amino)-3-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)butanhidrazido kondensacijos reakcija su 2,5-heksandionu	46
3.5 Dihidrazidų reakcijos su dikarbonilinais junginiais.....	47
3.6 1,3,4-oksadiazolo darinio sintezė	48
3.7 1,2,4-triazolo darinio sintezė.....	49
3.8 Dihidrazido reakcijos su aromatiniais aldehidais.....	49
3.9 Biologiniai tyrimai	50
IŠVADOS	54
LITERATŪROS SĄRAŠAS	55

Palskys, Vykintas. 3-(1-Benzimidazol-2-il)-1-[4-(1-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono sintezė ir savybės. *Chemijos magistro* Baigiamasis projektas / vadovas doc. dr. Birutė Sapijanskaitė; Kauto Technologijos Universitetas, Cheminės technologijos fakultetas ir Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Farmacijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *benzimidazolas, hidrazonas, biologiškai aktyvus*.

Kaunas, 2018. 59 p.

SANTRAUKA

Šiame darbe surastas patogus 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono sintezės metodas, dikarboksirūgštį kondensuojant su *o*-fenilendiaminu, polifosforo rūgštyje. Iš gautojo produkto susintetinti mono- ir dihidrazidai. Atliktos jų kondensacijos reakcijos su įvairiais karboniliniais junginiais. Ištirtos gauto junginio **3a** 5-pirolidinono žiedo deciklizacijos reakcijos, veikiant jį hidrazino monohidratu arba 20 % NaOH tirpalu. Nustatyta, kad gautoji γ -aminobutano rūgštis stiprių rūgščių poveikyje ciklizuojasi į pirolidinono ciklą, neleidžiant toliau vykdyti esterinimo reakcijos. Susintetintas 1,3,4-oksadiazolo darinys, dihidrazidą veikiant anglies disulfidu pasirinktame tirpiklyje, neišskiriant tarpinės druskos bei gautą mišinį rūgštinant praskiesta druskos rūgštimi.

Dihidrazidą veikiant įvairiais aromatiniais aldehidais, nesunkiai susidaro hidrazonai, kurie ^1H DMSO- d_6 tirpale egzistuoja, kaip E / Z izomerų mišiniai, kuriuose vyrauja Z izomeras. Susintetintų junginių struktūra įrodyta remiantis ^1H , ^{13}C BMR, IR, MS spektrų ir elementinės analizės duomenimis. Taip pat, ištirtas keleto gautų junginių biologinis aktyvumas ir nustatyta, kad kai kurie, šiame darbe susintetinti junginiai, yra aktyvesni už referencinį vaistą „*Oxytetracycline*“.

Palskys, Vykintas. *3-(1-Benzimidazol-2-il)-1-[4-(1-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-one Synthesis and Properties: Master's thesis in Chemistry / supervisor assoc. prof. Birutė Sapijanskaitė. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology and the Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.*

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *benzimidazole, hydrazone, biologically active.*

Kaunas, 2018, 59 p.

SUMMARY

At this work, convenient synthesis method of 3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-yl)phenyl]pyrrolidin-5-one was developed, by the condensation reaction of dicarboxylic acid and *o*-phenylenediamine in polyphosphoric acid. Mono- and dihydrazide were synthesized from the 5-pyrrolidinone derivative. The condensation reactions of hydrazides with various carbonyl compounds has been done. Decyclization reactions of 5-pyrrolidinone ring in compound **3a** were investigated by its reaction with alkaline reagents. It was assessed, that γ -aminobutanoic acid could cyclize into 5-pyrrolidinone derivative in the presence of strong mineral acids. 1,3,4-oxadiazole derivative has been obtained upon reacting dihydrazide and carbon disulfide in the presence of certain solvent. The intermediate potassium salt was acidified by adding diluted hydrochloric acid to obtain main product – 1,3,4-oxadiazole derivative.

Hydrazones were obtained by reacting dihydrazide with various aromatic aldehydes. Structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H, ¹³C BMR, IR, MS and elemental analysis. Some of synthesized compounds were evaluated for their preliminary *in vitro* antibacterial activity and several showed higher activity than reference drug „*Oxytetracycline*“.

SANTRUMPOS

^1H BMR	– protoninis branduolių magnetinis rezonansas
^{13}C BMR	– anglies izotopo ^{13}C branduolių magnetinis rezonansas
A549	– plaučių adenokarcinomos ląstelių linija
BGC823	– žmogaus skrandžio vėžio ląstelių linija
BT474	– žmogaus krūties vėžio ląstelių linija
cAMP	– ciklinis adenozino monofosfatas
d	– dupletas
DMF	– dimetilformamidas
DMSO- d_6	– deuteruotas dimetilsulfoksidas
DNR	– deoksiribonukleorūgštis
EDC	– 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimididas
g	– gramas
HCT-116	– žmogaus storosios žarnos vėžio ląstelių linija
HepG-2	– žmogaus kepenų vėžio ląstelių linija
HOBT	– hidroksibenzotriazolas
Hz	– hercas
IR	– infraraudonoji spektroskopija
J	– sukinio-sukinio sąveikos konstanta
k.t.	– kambario temperatūra
lyd.t.	– lydymosi temperatūra
m	– multipletas
m.d.	– milijoninės dalys
m/z	– masės ir krūvio santykis
MBK	– minimali baktericidinė koncentracija
MCF-7	– žmogaus krūties vėžio ląstelių linija
MIK	– minimali inhibicinė koncentracija
min.	– minutė
ml	– mililitras
mol	– molis
MS	– masių spektroskopija
pH	– vandenilio jonų rodiklis
PPA	– polifosforo rūgštis
R_f	– sulaikymo koeficientas

s	– singletas
TBAI	– tetrabutilamonio jodidas
v	– bangų skaičius, išreikštas atvirkštiniais centimetrais (cm^{-1})
v.t.	– virimo temperatūra
val.	– valanda

IŽANGA

Šiuolaikiniam pasauliui artėjant prie ketvirtosios pramonės revoliucijos, vis dar ypatingai svarbiu faktoriumi, gerinant žmonių gyvenimą, išlieka biologiškai aktyvių organinių junginių sintezė. Agrokultūros, medicinos, chemijos, biochemijos pramonės – tai tik dalis sričių, kur organiniai junginiai gali būti panaudojami.

Giminingi ketonams ir aldehidams, hidrazonai, priklauso $R_1R_2C=NNH_2$ struktūrą turinčiai junginių klasei [1]. Tai platų spektrą savybių turintys junginiai, kurių priešvėžinės, antimikrobinės, antikonvulsinės, priešuždegiminės, antituberkuliozinės, antimaliarinės biologinės savybės [2-7], daro šio tipo junginius patraukliais juos sintetinti. Šio tipo junginiai turi C=N jungtį, kuri yra konjuguota su laisva azoto atomo elektronų pora, todėl hidrazonų kombinavimas su kitomis funkcinėmis grupėmis, leidžia gauti junginius, turinčius unikalias fizikines ir chemines savybes [8]. Vienas iš aktyvių antibakterinių vaistų, vartojamų veterinarijoje įvairioms infekcijoms gydyti, yra „Nitrofurazone“, pasižymintis stipriu biologiniu aktyvumu tiek prieš gramteigiamas, tiek prieš gramneigiamas bakterijas.

Kita, plačiai naudojamų junginių klasė yra benzimidazolai. Iš kitų junginių klasių jie išsiskiria tuo, kad turi ne tik platų pritaikomumą medicinoje, bet gali būti naudojami, kaip optiniai ir fluorometriniai pH jutikliai [9]; yra OLED (angl. *organic light emitting diodes*) ekranų sudedamoji dalis [10]; antioksidantai [11]; antikoroziniai junginiai [12]. Grįžtant prie biologinių benzimidazolo junginių savybių, galima paminėti, kad benzimidazolo fragmentas yra vitamino B₁₂, antivirusinio vaisto „Enviradine“, priešvėžinio preparato „Bendamustine“, antihipertenzinio vaisto „Candesartan“ sudedamoji dalis. Tokias skirtingas savybes lemia prijungtas pakaitas ir jo padėtis benzimidazolo fragmente. Pavyzdžiui, benzimidazolo žiedo 1-oje ir 2-oje padėtyse prijungtos lipofilinės grupės (arilo, heteroarilo kartu su alkilo arba heterociklinėmis grupėmis), o 5-oje, 6-oje padėtyse – mažos grupės (halogenai, nitro, amino), didina molekulės priešuždegiminį aktyvumą. O benzimidazolo žiedo 5-oje ir 6-oje padėtyse įvedus alkilinius radikalus – molekulė įgauna antimikrobinių savybių [13].

Atsižvelgiant į minėtų junginių klasių aktualumą, šiame baigiamajame darbe buvo atlikta benzimidazolų ir pirazolų darinių sintezė ir ištirtas, kai kurių susintetintų junginių, preliminarus biologinis aktyvumas *in vitro*.

Projekto tikslas – susintetinti naujus 1-(4-karboksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties darinius, savo struktūroje turinčius du vienodus benzimidazolo fragmentus ir ištirti susintetintų junginių chemines bei antibakterines savybes.

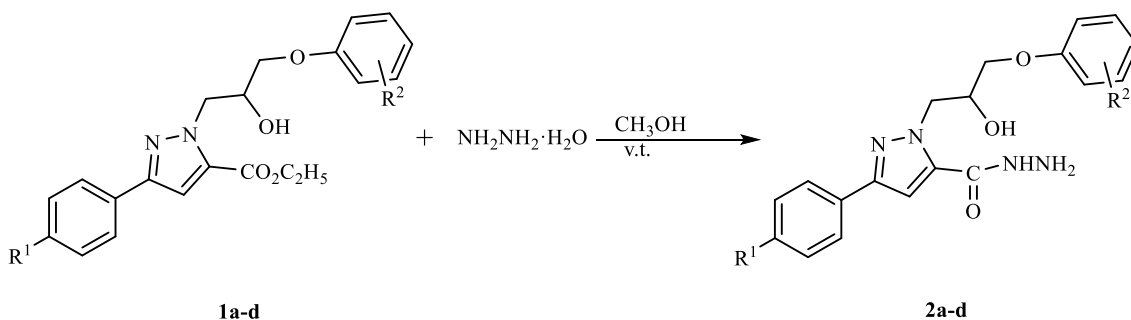
Uždaviniai:

1. surasti patogų 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono sintezės metodą ir gauti jo darinius – mono- ir dihidrazidą;
2. ištirti gautų hidrazidų kondensacijos reakcijas su karbonilinais junginiais;
3. atlikti dihidrazidų ciklizaciją į 1,3,4-oksadiazolo ir triazolo darinius;
4. ištirti 5-pirolidinono darinio deciklizacijos reakcijas šarminiais reagentais;
5. nustatyti kai kurių susintetintų junginių preliminarų antibakterinį aktyvumą *in vitro*.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Hidrazidų ir hidrazonų sintezė bei savybės

Išsivysčiusiose valstybėse sergamumas plaučių vėžiu – vis dar didžiulė problema. Spręsdami šią problemą, mokslininkai iš Kinijos susintetino naujus karbohidrazidų junginius ir ištyrė jų poveikį A549 ląstelių augimui [14].

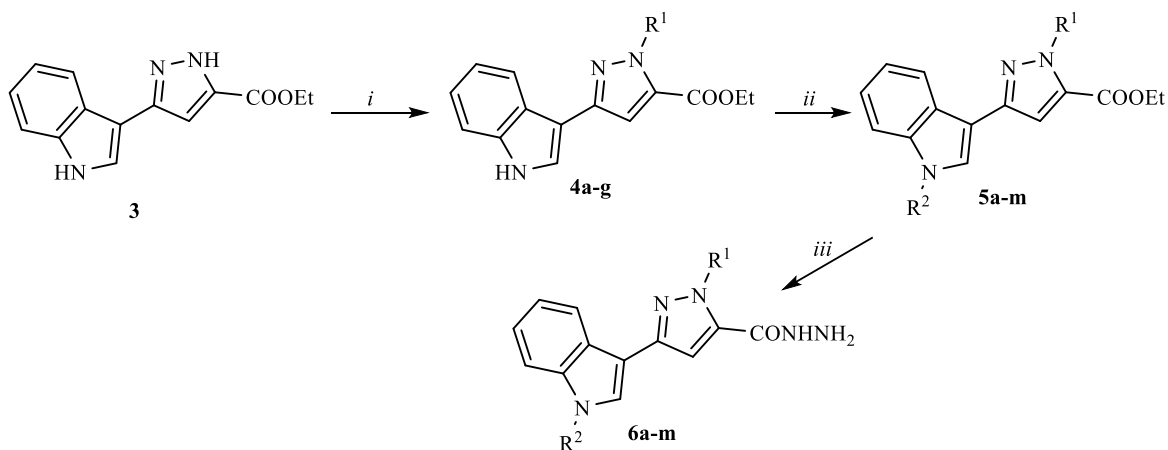


a: R¹=H, R²=*p*-Cl; **b:** R¹=H, R²=*p*-NO₂; **c:** R¹=H, R²=*o*-OCH₃; **d:** R¹=*p*-Cl, R²=*p*-Cl.

1.1.1 schema. Karbohidrazidų 2a-d sintezė

Iš susintetintų junginių, efektyviausi **2a** ir **2d**, kurie indukavo A549 ląstelių autofagiją nesukeldami apoptozės ir nekrozės sveikose ląstelėse. Reikia paminėti, jog šie junginiai neinhibavo, o karbohidrazidas **2d**, netgi skatino HUVEC ląstelių augimą. Pastarasis pasižymėjo didžiausiu ląstelių A549 slopinimu, dėl *para*- padėtyse benzeno žieduose esančių chloro pakaitų.

Kinijos mokslininkai straipsnyje [15] aprašė atitinkamų karbohidrazidų sintezės būdą bei ištyrė jų citotoksines savybes prieš keturias vėžinių ląstelių linijas: A549, HepG-2, BGC823, BT474. Tiksliniai hidrazidai buvo gauti atitinkamus esterius **1a-d** veikiant hidrazino monohidratu, metanolyje, mišinio virimo temperatūroje. Dauguma susintetintų junginių pasižymėjo stipresnėmis citotoksinėmis savybėmis, nei referencinis vaistas – 5-fluorouracilas (5-FU). Aktyviausias prieš BT474 ląstelių liniją buvo junginys **6m**, prieš BGC823 – **6g**, o prieš HepG-2 – **6k**. Gauti produktai neveikė A549 tipo ląstelių. Tyrimų rezultatai parodė, kad gautieji hidrazidai selektyviai veikia pasirinktas ląstelių linijas.



i: R^1X , $KOH/DMSO$ arba R^1X , K_2CO_3/CH_3CN . *ii*: R^2X , NaH . *iii*: $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, $MeOH$, *v.t.*

a: $R^1=n-Pr$, $R^2=n-Pr$; **b**: $R^1=Bn$, $R^2=n-Pr$; **c**: $R^1=4-MeOBn$, $R^2=n-Pr$; **d**: $R^1=3,4-(MeO)_2Bn$, $R^2=n-Pr$;

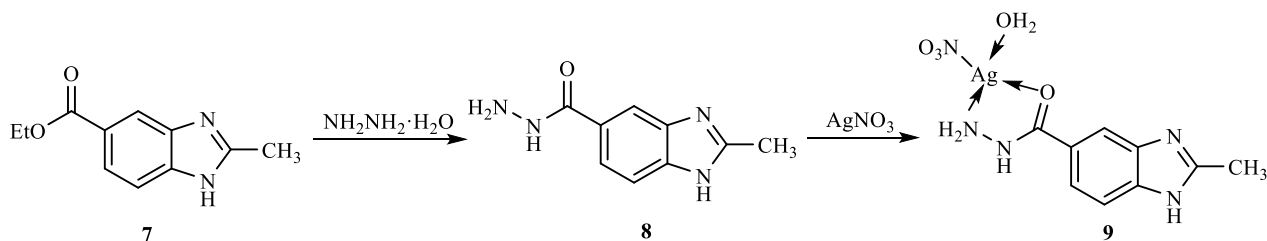
e: $R^1=2,4-Cl_2Bn$, $R^2=n-Pr$; **f**: $R^1=3,4-Cl_2Bn$, $R^2=n-Pr$; **g**: $R^1=4-FBn$, $R^2=n-Pr$; **h**: $R^1=n-Pr$, $R^2=Bn$;

i: $R^1=n-Pr$, $R^2=4-MeOBn$; **j**: $R^1=n-Pr$, $R^2=3,4-(MeO)_2Bn$; **k**: $R^1=n-Pr$, $R^2=2,4-Cl_2Bn$;

l: $R^1=n-Pr$, $R^2=3,4-Cl_2Bn$; **m**: $R^1=n-Pr$, $R^2=4-FBn$.

1.1.2 schema. Hidrazidų, turinčių benzimidazolo fragmentą, sintezė

Yra žinoma, kad 2-pakeistų benzimidazolų, turinčių $-CONHNH_2$ fragmentą, sujungtą su $Pt(II)$ atomu, kompleksai, pasižymi citotoksinėmis savybėmis [16, 17]. Tam tikslui, mokslininkai iš Egipto susintetino naujus metalų organinių junginių kompleksus, pasižyminčius geromis priešvėžinėmis savybėmis prieš du ląstelių tipus (MCF-7, A549) [18].

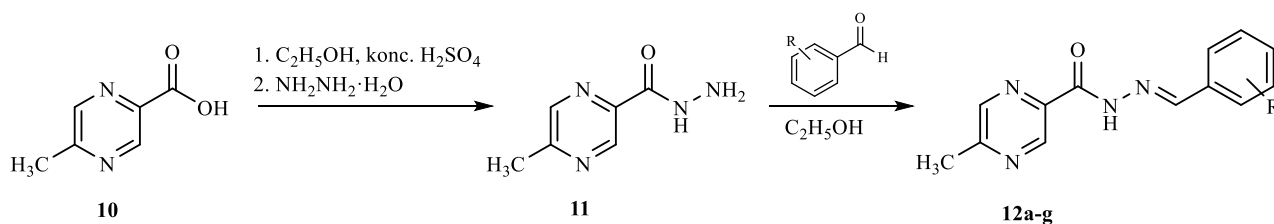


1.1.3 schema. Ag^+ organinio junginio komplekso sudarymo sintezė.

Kompleksams sudaryti buvo naudojamos įvairios metalų druskos ($CuCl_2$, $AgNO_3$, $NiCl_2$, $FeCl_3$, $MnCl_2$), ištirpintos etanolyje. Naudojamas junginys **8** taip pat ištirpinamas etanolyje ir kaitinamas $50\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje kartu su atitinkama metalo druska, santykiu 1:1, kol susidarė norimas kompleksas. Geriausias citotoksinės savybės parodė prieš krūties (MCF-7) ir plaučių (A549) vėžines ląsteles $[Ag(L)NO_3(H_2O)]$ (**9**) kompleksas, kuris gautas naudojant $AgNO_3$ druską.

Mokslininkai iš Indijos susintetino grupę karbohidrazidų, pasižyminčių antituberkuliozinėmis savybėmis prieš *Mycobacterium tuberculosis* (H₃₇Rv) [19], kurie gauti verdant 5-metilpirazino-2-karboksirūgšties ir etanolio mišinį, esant katalitiniam konc. sieros rūgšties kiekiui. Toliau, gautasis esteris veikiamas hidrazino monohidratu, o susidaręs hidrazidas **11**

kondensuojamas su įvairiais aromatiniais aldehidais etanolyje. Nustatytas gautųjų junginių **12a-g** aktyvumas esant skirtingoms tirpalų koncentracijoms (10 µg/ml, 25 µg/ml ir 50 µg/ml). Geriausias prieštuberkuliozines savybes parodė junginys **12g**, 4-oje aromatinio žiedo padėtyje turintis dimetilamino pakaitą, kuris buvo aktyvus net 10 µg/ml koncentracijos tirpale, kai kiti junginiai buvo aktyvūs tik esant 25–50 µg/ml. Taip pat buvo nustatytas hidrazono **12g** toksiškumas albinoso žiurkėms, pagal LD50 (mirtina dozė) vertę. Nenustatyta jokių klinikinių anomalijų ar mirtingumo tarp žiurkių, kurioms buvo suduota atitinkama dozė (2500 mg/kg kūno svorio) karbohidrazido.

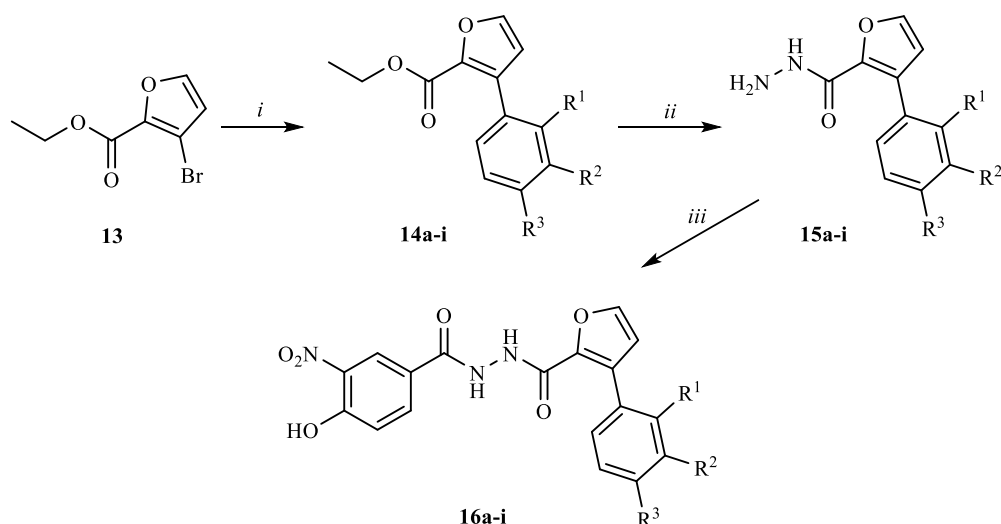


a: R=2-Cl; **b:** R=3-Cl; **c:** R=4-Cl; **d:** R=2-NO₂; **e:** R=3-NO₂; **f:** R=4-NO₂; **g:** R=4-N(CH₃)₂.

1.1.4 schema. Karbohidrazidų **12a-g** sintezė

Straipsnio [20] autoriai susintetino naujus furan-2-karbohidrazidus **16a-i**, atlikdami etil-3-bromfuran-2-karboksilato Suzuki-Miyaura reakcijas, naudojant įvairias fenilboro rūgštis. Minėtų reakcijų metu gauti tarpiniai junginiai **14a-i** buvo virinami hidrazino monohidrate, esterinę grupę konvertuojant į -NHNH₂, o pastarieji hidrazidai **15a-i**, kondensuojami su 3-nitro-4-acetoksibenzoine rūgštimi, sudarė tikslinius produktus **16a-i**.

Kaip žinoma, cAMP yra gliukagono kontroliuojamas antrinis informacijos nešiklis, stimuliuojantis gliukagono receptorių (GCGR) [21]. Manoma, kad gliukagono receptorių antagonistai inhibuoja cAMP gamybą hepatocituose. Nustatyta, kad gautieji karbohidrazidai **16a-i** yra geri GCGR antagonistai. Išskirtinai gerus rezultatus parodė produktai **16g-i**, todėl jie buvo pasirinkti išsamesniems tyrimams. Naudojant žiurkės, šuns ir žmogaus pirmines hepatocitų kultūras, įvertintas atrinktų junginių inhibicinis poveikis cAMP gamybai. Iš trijų pasirinktų junginių, tik junginys **16i** parodė geriausias inhibicines savybes. Taip pat, šis junginys nereagavo su daugiau nei 100 taikinių (fermentai, receptoriai, jonų kanalai ir t.t.), tai parodė jo selektyvumą gliukagono receptoriams. Tiriant produkto **16i** efektyvumą *in vivo* su žiurkėmis, sergančiomis II-ojo tipo diabetu, nustatytas geras bioprieinamumas ir pakankamai ilgas gyvavimo pusperiodis (6 val.).



i: fenilboro r., $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3 , THF/ H_2O , v.t. *ii*: $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, EtOH, v.t.

iii: 1. 3-nitro-4-acetoksibenzoinė rūgštis, WSC·HCl, DMF, k.t.; 2. 10% NaOH, MeOH, k.t.

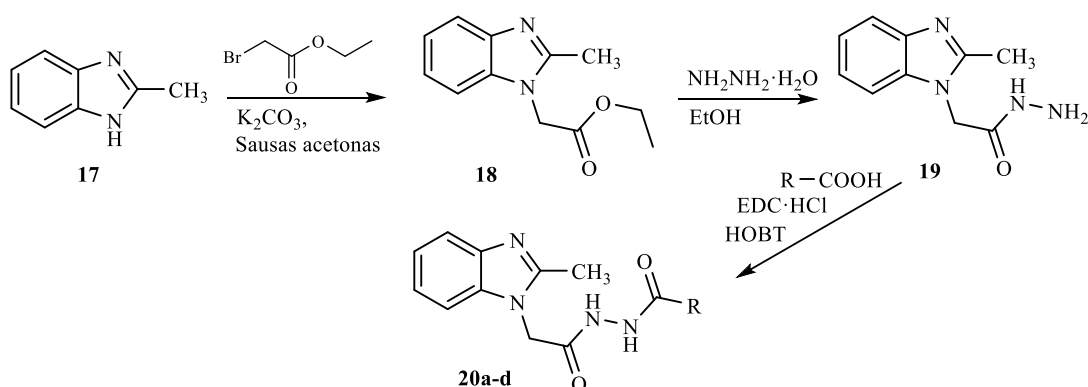
a: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=H$; **b**: $R^1=Me$, $R^2=H$, $R^3=H$; **c**: $R^1=H$, $R^2=Me$, $R^3=H$; **d**: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=Me$;

e: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=F$; **f**: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=Cl$; **g**: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=n-Pr$;

h: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=n-Butil$; **i**: $R^1=H$, $R^2=H$, $R^3=n-Pentil$.

1.1.5 schema. Furan-2-karbohidrazidų sintezė

Antidepresiniu aktyvumu išsiskiriantys benzimidazolų karbohidrazidai **20a-d** buvo gauti, benzimidazolą **17** veikiant etil bromacetatu sausame acetone, susidarant esteriumi **18** ir pastarąjį virinant su hidrazino monohidratu etanolyje [22]. Gautasis junginys **19** toliau veikiamas EDC/HOBT mišiniu bei atitinkama karboksirūgštimi ir gaunami karbohidrazidai **20a-d**.



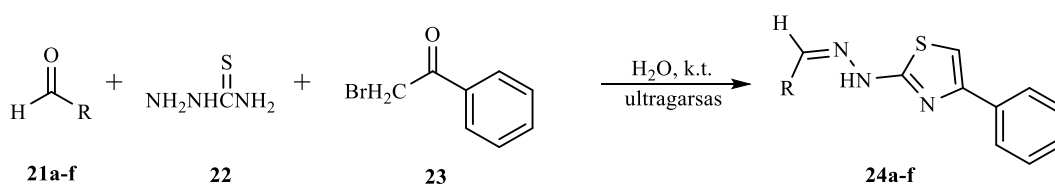
a: R=2-metil, benzil; **b**: R=4-fenoksifenil-4-oksobutanoil; **c**: R=benzil; **d**: R=3-indolglioksalil.

1.1.6 schema. Karbohidrazidų sintezė iš benzimidazolo

Ištirtos visų susintetintų karbohidrazidų **20a-d** inhibicinės savybės glikogeno sintazės kinazei-3 β (GSK-3B) bei nustatytas jų antidepresinis poveikis *in vivo*. Visi karbohidrazidų dariniai **20a-d** parodė geras inhibicines GSK-3B savybes ir pasižymėjo stipresniu antidepresiniu poveikiu,

lyginant su vaistu „*Fluoxetine*“. Šių junginių antidepresinis poveikis įvertintas dviem metodais: FST ir TST (angl. forced swim test (FST) ir angl. tail suspension test (TST)).

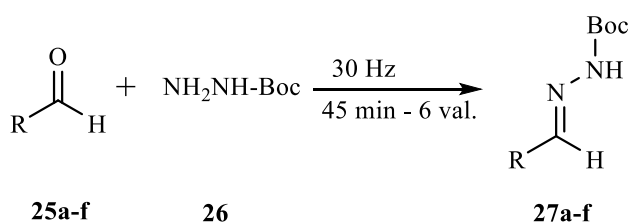
Per pastarąjį dešimtmetį didesnis susidomėjimas hidrazonų terapeutinėmis savybėmis, mokslininkus skatina ieškoti naujų jų sintezės būdų. *N*-(4-ariltiazol-2-il)hidrazonai yra gaunami per dvi reakcijos stadijas: tiosemikarbazidams reaguojant su aromatiniais aldehidais ar ketonais, gaunami tiosemikarbazonai, kurie veikiami α -bromacetofenonu, susidarant atitinkamiems hidrazonams [23]. Beieškant naujų hidrazonų sintezės būdų, straipsnio [24] autoriai sukūrė paprastą bei efektyvų *N*-(4-ariltiazol-2-il)hidrazonų sintezės metodą, naudodami ultragarsines bangas ir reakciją atlikdami per vieną stadiją esant, kambario temperatūrai, tirpikliu naudojant vandenį. Reakcija trunka iki 2 val., o visų produktų **24a-f** išeiga siekia 95 %.



a: R=C₆H₅; **b:** R=4-CH₃-OC₆H₄; **c:** R=2-ClC₆H₄; **d:** R=2-OH-4-CH₃OC₆H₃;
e: R=4-(CH₃)₂NC₆H₄; **f:** R=(CH₂)₃CH₃.

1.1.7 schema. Vienastadijinė reakcija hidrazonams **24a-f** gauti

Rutuliniai malūnai yra plačiai naudojami įvairiems mineralams smulkindami iki mikrodalelių ir neorganinėms medžiagoms paruošti bei modifikuoti. Reikia paminėti, kad sintezėje minėto tipo malūnai naudojami retai. Siekiant pritaikyti naujus, draugiškus gamtai, sintezės metodus, mokslininkai iš Prancūzijos atliko įvairių hidrazonų sintezę rutuliniu malūnu, nenaudodami tirpiklio [25].



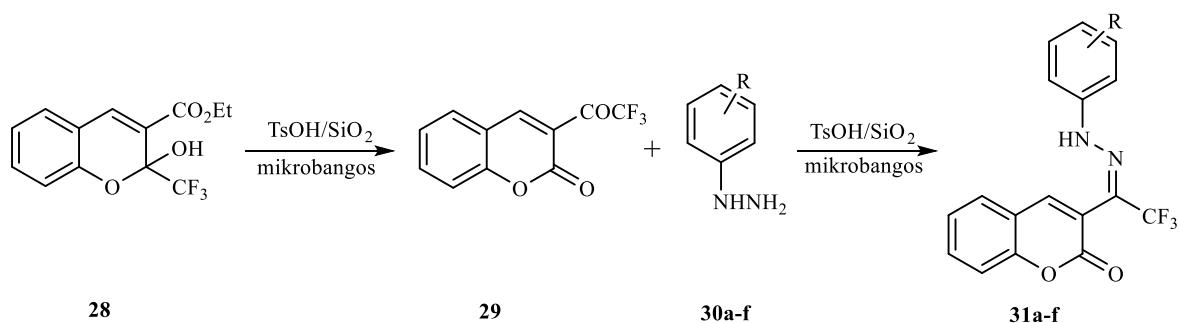
a: R=3,5-(CH₃O)₂C₆H₃; **b:** R=2-NO₂C₆H₄; **c:** R=3-NO₂-4-CH₃OC₆H₃;
d: R=C₆H₅; **e:** R=2-furan; **f:** R=2-OHC₆H₄.

1.1.8 schema. Hidrazonų sintezė rutuliniu malūnu

Reaktantai nerūdijančio plieno talpykloje buvo malami esant 30 Hz vibracijai, kambario temperatūroje. Reakcijai įvykus, gauti milteliai išimami ir išdžiovinami. Šiuo būdu sintetinant, nesusidaro joks pašalinis produktas (išskyrus vandenį) ir konversija visada įvyksta visiškai

sureaguoiant pradinius reakcijos produktams. Toks sintezės metodas įrodo, kad hidrazonus galima gauti nenaudojant tirpiklio, draugišku gamtai būdu, gera išeiga, per ganėtinai trumpą laiko tarpą.

Sintezė nenaudojant tirpiklio taip pat aprašyta darbe [26], kur mokslininkai atliko atitinkamo ketono **29** reakcijas su įvairiais fenilhidraziniais **30a-f**, reaktantus veikdami mikrobangomis. Pirmiausia buvo vykdoma fluoro pakeisto kumarino **28**, esterinės grupės konversija į ketogrupę, naudojant rūgštinį TsOH/SiO₂ katalizatorių ir veikiant mikrobangoms. Toliau, gautojo junginio **29** bei atitinkamo hidrazino **30a-f** mišinys, esant katalitiniam TsOH/SiO₂ kiekiui, veikiamas mikrobangomis ir susintetinami hidrazonai **31a-f**. Nustatyta, kad geriausia išeiga pasiekama naudojant 30 % rūgštinio katalizatoriaus kiekį bei veikiant 252 W galingumo mikrobangomis, o pats sintezės metodas gali būti naudojamas sintetinti ir kitiems biologiškai aktyviems kumarinio dariniais iš 3-(trifluoracetil)kumarinų.

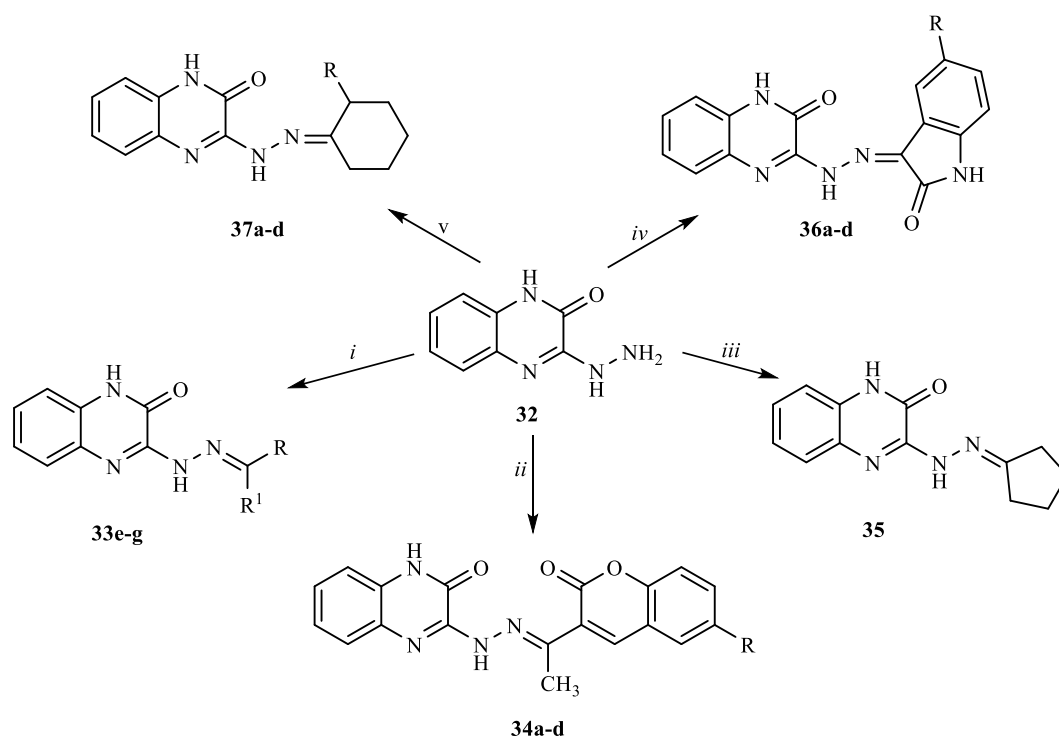


a: R=4-F; **b:** R=4-Cl; **c:** R=3-NO₂; **d:** R=4-CH₃O; **e:** R=4-CH₃; **f:** R=2,4-(CH₃)₂.

1.1.9 schema. Hidrazonų **31a-f** sintezė

Sintezę, veikiant mikrobangomis, taip pat aprašė straipsnio [27] autoriai iš Nigerijos. Visi tiksliniai produktai buvo gauti hidrazido **32** ir atitinkamo reagento mišinį veikiant mikrobangomis 140 °C temperatūroje.

Nustatytas gautųjų hidrazonų antibakterinis aktyvumas difuzijos į agarą metodu prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas. Lyginant su „*Streptomycin*“, junginiai **32**, **34c**, **36c** turėjo didesnes inhibicines zonas prieš *B. anthracis* (> 18 mm) ir *S. aureus* (> 21 mm), o panašias – prieš *B. subtilis* ir *B. cereus* – **32**, **33f**, **36c**, **37b** junginiai.



i: aciklinis ketonas; *ii*: 6-pakeistas-3-acetilkumarinas; *iii*: ciklopentanonas; *iv*: 5-pakeistas izatinas; *v*: 2-pakeistas cikloheksanonas. Reakcijų sąlygos: MW, 140 °C.

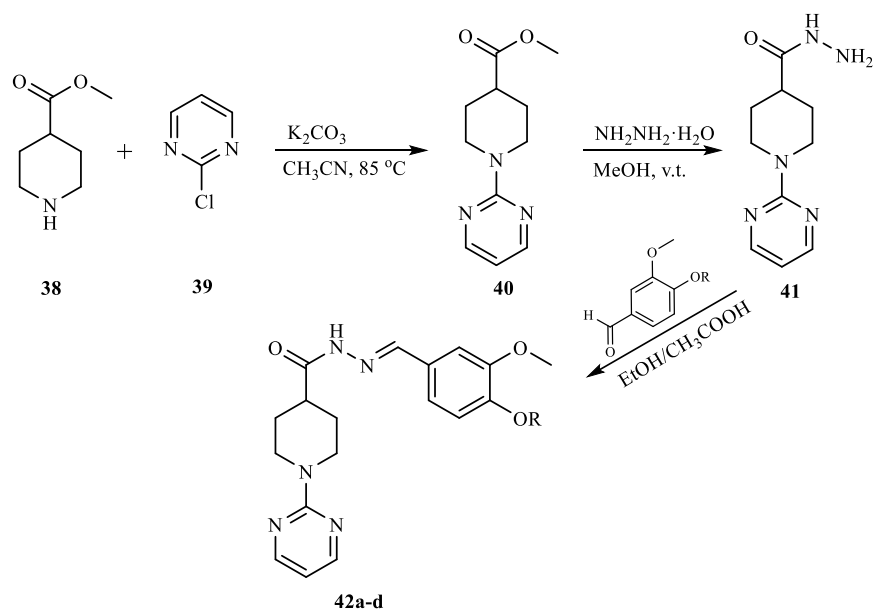
a: R=H; **b**: R=Br; **c**: R=Cl; **d**: R=CH₃; **e**: R=R¹=CH₃; **f**: R=R¹=C₂H₅; **g**: R=CH₃, R¹=C₂H₅.

1.1.10 schema. Hidrazonų gavimas naudojant mikrobangomis

Acilhidrazonai yra Šifo bazių klasė su specialia –CO–NH–N=C– struktūra. Dėl šios konstrukcijos, šios bazės turi keletą privalumų, lyginant su standartinėmis (R₂C=NR) Šifo bazėmis [28]. Kinijos mokslininkai sukūrė paprastą, efektyvų ir draugišką gamtai metodą, etiloksalato benzilidinihidrazidams sintetinti [29]. Reakcijos atliekamos etiloksalato hidrazido, atitinkamo benzenkarbaldehido ir vandens mišinį maišant kambario temperatūroje, kol pradiniai sintezės produktai iki galo sureaguoja. Reakcijų išeių intervalas yra 65–95 %.

Straipsnio [30] autoriai aprašė įdomią hidrazonų **42a-d** sintezę iš piperidino darinio **38**. Sintezė prasideda junginių **38**, **39**, K₂CO₃ ir acetonitrilo mišinį kaitinant 85 °C temperatūroje. Gautas metilo esteris **40** veikiamas hidrazino monohidratu sausame metanolyje, o susidariusio hidrazido **41** ir atitinkamo vanilino darinys, verdamas etanolio-acto rūgšties mišinyje sudaro junginius **42a-d**. Visos minėtos reakcijos atliktos azoto aplinkoje.

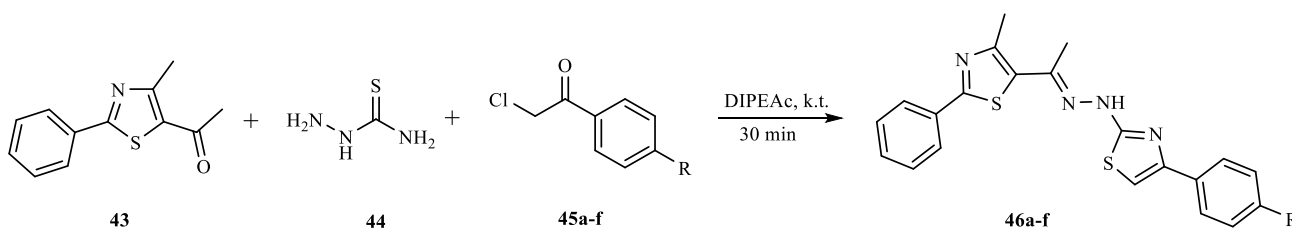
Produktų **42a-d** antibakterinis aktyvumas atliktas standartiniu diskų difuzijos metodu ir nustatyta, kad junginiai **42c** ir **42d** pasižymėjo geru antibakteriniu aktyvumu tiek prieš gramteigiamas (*S. aureus*), tiek prieš gramneigiamas (*P. aeruginosa*) bakterijas.



a: R=H; **b:** R=CH₃; **c:** R=(CH₂)₃CH₃; **d:** R=(CH₂)₂OCH₃.

1.1.11 schema. Hidrazonų **42a-d** sintezė iš piperidino darinio

Vienastadijinės-multikomponentės sintezės būdą hidrazonams gauti kambario temperatūroje, naudojant joninį skystį – diizopropiletilamonio acetatą (DIPEAc), aprašė mokslininkai straipsnyje [31]. Šioje reakcijoje naudojamas DIPEAc yra lengvai susintetinamas, stabilus, galima perdirbti ir yra pigus. Šis joninis skystis naudojamas sintezėje, turi dvi paskirtis, iš kurių, pirmoji yra gebėjimas nesunkiai ištirpinti reaktantus kambario temperatūroje, sudarant sočius tirpalus. Tokie tirpalai pagreitina pirminės ciklokondensacijos, o vėliau – kondensacijos reakcijas. Antroji paskirtis – katalizuoti reakcijas.



a: R=H; **b:** R=F; **c:** R=Cl; **d:** R=Br; **e:** R=CH₃; **f:** R=OCH₃.

1.1.12 schema. Vienastadijinė-multikomponentė sintezė hidrazonams **46a-f** gauti

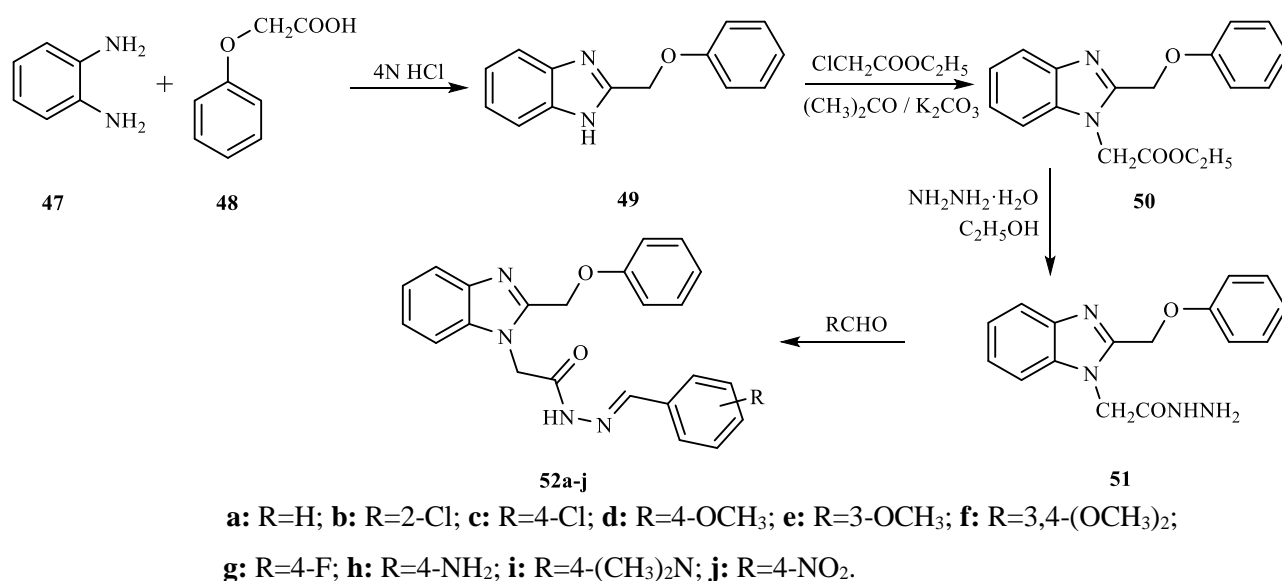
Ištirtos gautųjų junginių antituberkuliozinės savybės prieš *M. tuberculosis* (H₃₇Ra) ir *M. Bovis* (BCG). Geriausiai, minėtas tuberkuliozės mikrobakterijų rūšis, inhibavo **46f** junginys, turintis metoksi pakaitą 4-oje, vieno iš benzeno žiedų, padėtyje.

1.2 2-pakeistų benzimidazolų sintezė ir jų biologinės savybės

Kita svarbi junginių klasė yra 2-pakeisti benzimidazoliai, kurie yra naudojami ne tik medicinoje, bet, pastaraisiais metais, vis plačiau taikomi technologijų srityje. Tokių platų panaudojimo spektrą lemia šio biciklinio junginio, susidedančio iš benzeno ir imidazolo žiedų, aktyvumas.

Pirmieji benzimidazoliai (2,5- arba 2,6-dimetilbenzimidazoliai) buvo susintetinti vokiečių mokslininko Hobrecker 1872 metais, atliekant 4-metil-2-nitroacetanilido redukciją alavu, druskos rūgštyje [32].

Įdomus sintezės būdas buvo pasirinktas Indijos mokslininkų, naujiems, biologiškai aktyviems benzimidazolams gauti [33]. Sinteze prasideda standartiniu Filipso metodu *o*-fenilendiamino, fenoksiacto rūgšties ir 4N HCl mišinį maišant vandens vonioje. Gautasis benzimidazolas **49**, sausame acetone, esant kalio karbonato, reaguoja su etil chloracetatu, susidarant esterui **50**, kurį virinant etanolyje su hidrazino monohidratu, po reakcijos išskiriamas hidrazidas **51**. Tiksliniai 2-pakeisti benzimidazoliai **52a-j**, gaunami hidrazidą **51** veikiant įvairiais aldehidais.

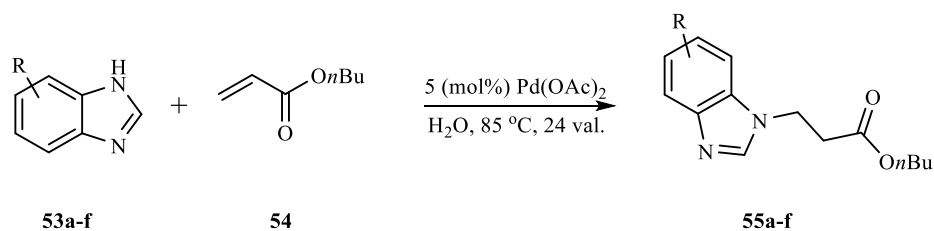


1.2.1 schema. Biologiškai aktyvių benzimidazolų **52a-j** sintezė

Nustatyta, kad junginiai **52g** ir **52j** pasižymėjo geromis antikonvulsinėmis savybėmis ir mažesniu neurotoksiškumu, lyginant su standartiniais antikonvulsiniais vaistais. Tokius rezultatus lėmė, benzeno žiede esančių NO₂ ir F pakaitų, stipresnės elektronų akceptorinės savybės.

Ieškant ekologiškų ir paprastesnių būdų, benzimidazolo dariniams gauti, Kinijos mokslininkai atliko angl. aza-Michael reakcijas, naudojant paladžio acetatą (Pd(OAc)₂) vandenyje [34]. Tokios reakcijos yra universalios ir „atomiškai-ekonomiškos“, nes gali sukurti naujus C–N ryšius, prijungiant įvairius azoto nukleofilus prie Michael akceptorių [35]. Reakcijose buvo naudojami ir

kiti katalizatoriai (PdCl₂, Ag₂O, FeCl₃), tačiau geriausius rezultatus parodė Pd(OAc)₂. Optimali šios reakcijos temperatūra buvo 85 °C.



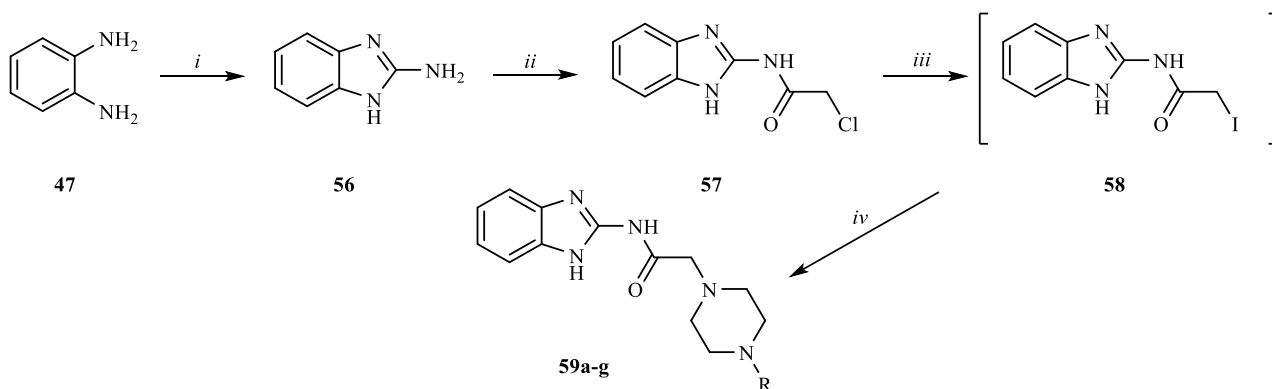
a: R=H; **b:** R=5-CH₃; **c:** R=5,6-CH₃; **d:** R=5-Cl; **e:** R=5-CO₂Et; **f:** R=6-NO₂.

1.2.2 schema. „Aza-Michael“ reakcijos, naudojant paladžio acetatą

Ištirtos susintetintų junginių biologinės savybės. Nustatyta, kad visi reakcijos produktai buvo aktyvesni prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijas lyginant su klinikiniais vaistais. Junginys **55c** pasižymėjo didžiausiu inhibiciniu aktyvumu prieš *B. subtilis* (MIK = 16 µg/ml) ir *B. proteus* (MIK = 8 µg/ml). Šis „žaliosios“ sintezės metodas palengvina biologiškai aktyvių junginių, turinčių benzimidazolo fragmentą, sintezę ir pasižymi švelniomis reakcijos sąlygomis.

Atsižvelgiant į vis labiau didėjantį žmonių, sergančių glaukoma, skaičių, tarptautinė mokslininkų grupė susintetino naujus, benzimidazolo pagrindu sudarytus, Rho kinazės inhibitorius (ROCK II) **59a-g** [36]. ROCK II mažina padidėjusį akies vidinį spaudimą, tokiu būdu lėtinant glaukomos progresavimą. Šiuo metu, tai yra vienintelis efektyvus būdas glaukamai gydyti [37]. Visi minėtos mokslininkų grupės susintetinti junginiai **59a-g** buvo lipofiliniai su teigiamu log P, todėl absorbuojami greičiau, lyginant su referenciniu standartiniu vaistu „Fasudil“. Be to, šie junginiai pasižymėjo antioksidaciniu aktyvumu, apsaugant neuronus nuo oksidacinio streso. Geriausias Rho kinazės inhibitorines savybes turėjo benzimidazolo darinys **59e**. Ir tai patvirtino tyrimai *in silico* akispūdžio mažinimui.

Pradine medžiaga naudojamas *o*-fenilendiaminas **47**. Pastarojo, brommetanitrito, NaOH ir vandens mišinys maišomas kambario temperatūroje, kol susidaro 2-aminobenzimidazolas **56**. Po to, junginys veikiamas chloracetilchloridu tetrahidrofurane (THF) 0 °C temperatūroje, esant katalizatoriui trietilaminui. Toliau, chloro atomas pakeičiamas jodu benzimidazolo **57** darinyje ir gautas tarpinis produktas **58** kartu su atitinkamais 1-pakeistais piperazinais, virinamas acetone, gaunami tiksliniai produktai **59a-g**. Reakcijos baigtis nustatoma plonasluoksnės chromatografijos metodu.



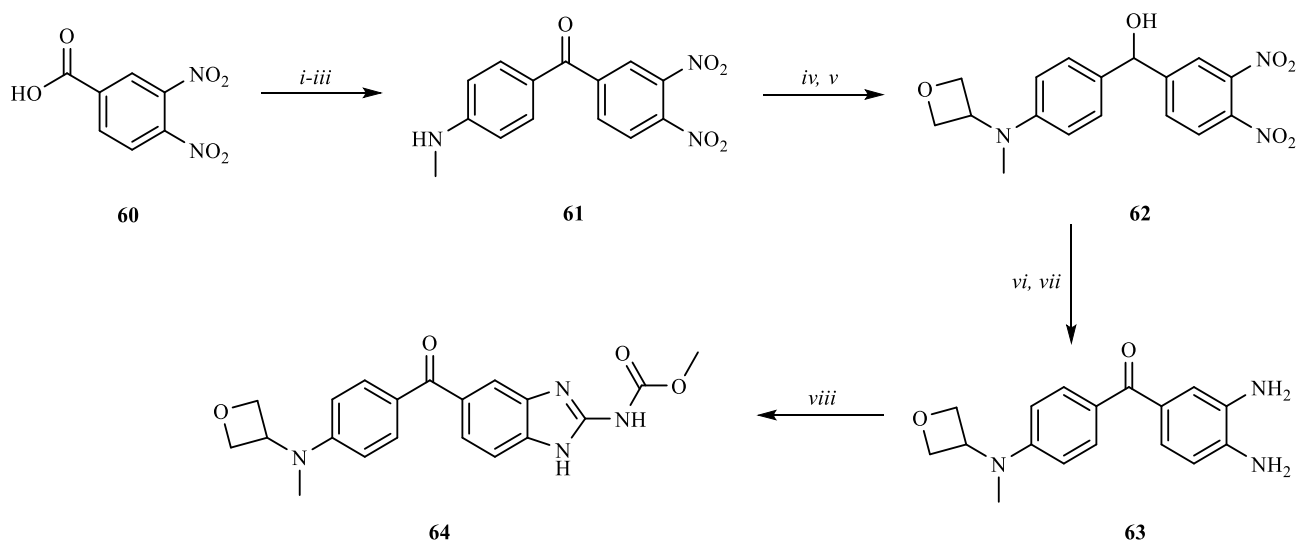
i: $CNBr$, H_2O , $NaOH$; *ii*: $ClCH_2COCl$, Et_3N , THF , $0\text{ }^\circ C$; *iii*: NaI , AcO ;
iv: 4-pakeisti piperazinai, K_2CO_3 , AcO , *v.t.*

a: R=2-piridin; **b**: R=2-pirimidin; **c**: R=benzhidril; **d**: R=4- $CH_3OC_6H_4$; **e**: R=4- $NO_2C_6H_4$;
f: R=furan-2-karbonil; **g**: R=2- $CH_3OC_6H_4$.

1.2.3 schema. Rho kinazės inhibitorių **59a-g** sintezė

Kadangi benzimidazolo dariniai gerai veikia įvairių tipų vėžines ląsteles, todėl yra naudojami medicinoje. Tačiau platesnį jų panaudojimą gydant onkologinius susirgimus, riboja jų tirpumas skysčiuose [38] ir prastas biopasisavinimas [39]. Sprendžiant šias problemas, Jungtinių Amerikos Valstijų mokslininkai susintetino benzimidazolo darinius, pasižyminčius geromis priešvėžinėmis savybėmis prieš prostatos, plaučių ir kiaušidžių vėžines ląsteles [40]. Aktyviausio junginio **64** tirpumas bei biopasisavinimas buvo padidintas prijungiant oksetano fragmentą.

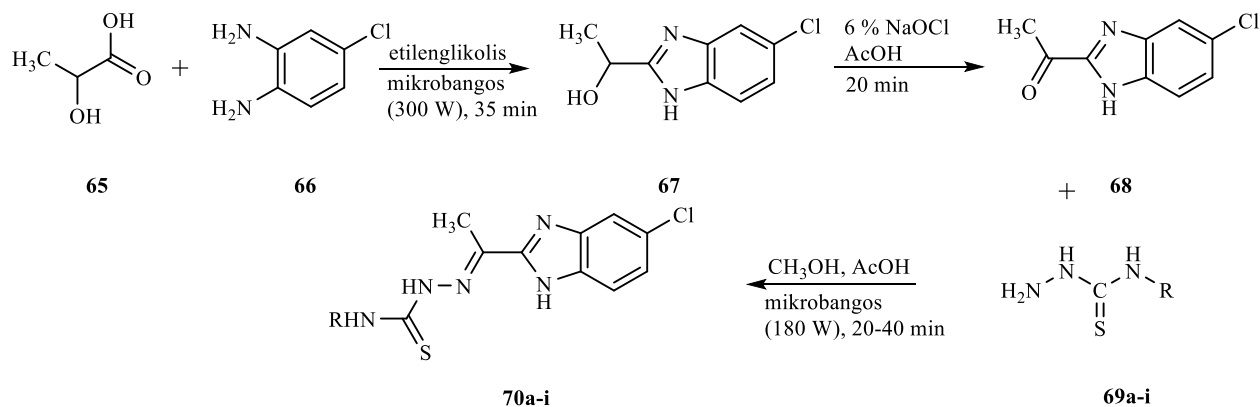
Buvo atlikti susintetinto junginio **64** *in vivo* tyrimai, siekiant nustatyti aktyvumą prieš prostatos (PC3MLN4) vėžio ląsteles. Tyrimai atlikti naudojant pelių PC3MLN4 ksenografinį auglio modelį, kuomet vėžinės ląstelės yra tiesiogiai suleidžiamos pelėms ir užauginamas vidutinio dydžio (35 mm^3) auglys. Toliau pelės yra gydomos susintetintu dariniu **64** ir priešvėžiniu vaistu „Mebendazole“. Benzimidazolas **64** efektyviau inhibavo auglio augimą pelėse lyginant su „Mebendazole“ ir beveik neturėjo žalos sveikoms ląstelėms. Gautasis junginys, panašiai, kaip ir minėtasis priešvėžinis vaistas, indukuoja vėžinių ląstelių ciklo stabdymą G2/M fazėje, sutrikdydamas tubulino veiklą. Pastebėta, kad agresyvios vėžinės ląstelės yra jautresnės tubulino veiklos trikdimui, o tuo pačiu ir junginiui **64**.



i: COCl_2 , DCM, DMF, 0 °C; *ii:* AlCl_3 , *N*-metilacetanilidas, 100 °C; *iii:* konc. HCl, H_2O ; *iv:* NaBH_4 , MeOH; *v:* 3-oksetanonas, AcOH, $\text{NaBH}_3(\text{CN})$, MeOH, mikrobangos (30 W); *vi:* angl. Dess-Martin periodinane, DCM; *vii:* Pd/C, H_2 , MeOH; *viii:* 1,3-bis(metoksikarbonil)-2-tiopseudokarbamidas, MeOH, mikrobangos (30 W).

1.2.4 schema. Benzimidazolo darinio 64 sintezė

Visiškai kitokias savybes straipsnyje [41] parodė benzimidazolų dariniai, turintys tiosemikarbazono fragmentą. Dalis, draugišku gamtai būdu, susintetintų junginių **70e-i** pasižymėjo geromis antimaliarinėmis savybėmis *in vitro* prieš *P. falciparum*.



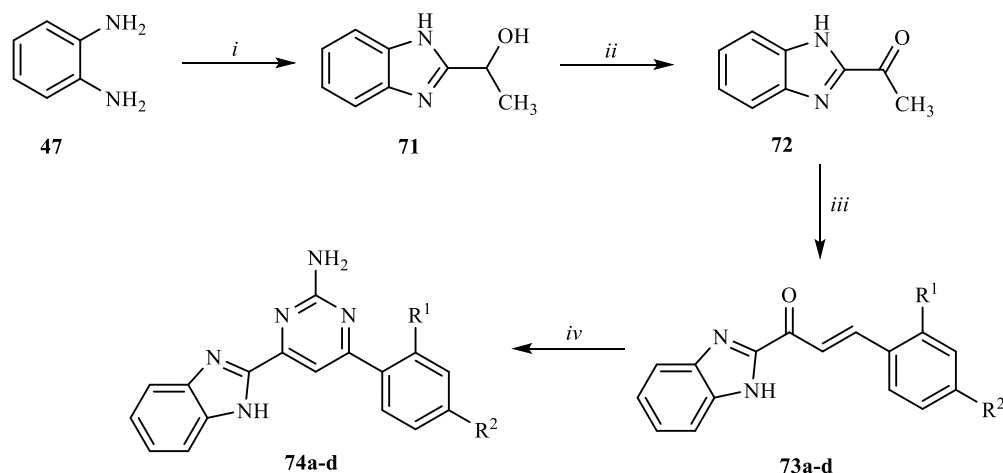
a: $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_{11}$; **b:** $\text{R}=\text{4-ClC}_6\text{H}_4$; **c:** $\text{R}=\text{4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$; **d:** $\text{R}=\text{4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; **e:** $\text{R}=\text{COC}_6\text{H}_5$;
f: $\text{R}=\text{4-FC}_6\text{H}_4$; **g:** $\text{R}=\text{4-IC}_6\text{H}_4$; **h:** $\text{R}=\text{4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; **i:** $\text{R}=\text{2,3-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$.

1.2.5 schema. Benzimidazolų, turinčių tiosemikarbazono fragmentą, sintezė

Junginiai **70a-i** gaunami per keletą reakcijų. Pirmiausiai pieno rūgšties **65**, 4-chlor-*o*-fenilendiamino **66** ir etilenglikolio mišinys veikiamas mikrobangomis (300 W) 35 min. Toliau, prie gautojo benzimidazolo **67** esanti hidroksigrupė yra oksiduojama natrio hipochloritu (NaOCl), ledinėje acto rūgštyje, žemoje temperatūroje, dėl egzoterminės reakcijos ir susidaro

ketonas **68**. Pastarasis veikiamas įvairiais alkil- arba ariltiosemikarbazidais **69a-i** metanolyje, esant keliems lašams acto rūgšties, mikrobangų poveikyje (180 W), sudaro tikslinius produktus **70a-i**.

Ypač geras antimikrobines savybes *in vitro* parodė vienas iš Kinijos mokslininkų susintetintų benzimidazolo darinių **74d** [42]. Atliekant reakciją Filipso metodu iš *o*-fenilendiamino **47** buvo gautas benzimidazolo darinys **71**, kurio hidroksigrupė kalio dichromatu oksiduojama į ketogrupę, praskiestoje sieros rūgštyje. Toliau, vykdant junginio **72** Claisen-Schmidt kondensaciją, gauti benzimidazolilchalkonai **73a-d**, kuriuos ciklizuojant su guanidino hidrochloridu, esant natrio hidridui, gaunami tiksliniai produktai **74a-d**.

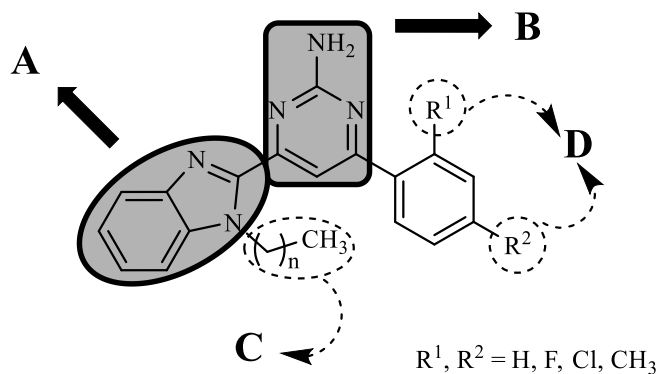


i: 2-hidroksipropano rūgšis, 4 mol/l HCl; *ii*: $K_2Cr_2O_7$, prask. H_2SO_4 ; *iii*: arilaldehidai, KOH, EtOH; *iv*: guanidino hidrochloridas, NaH, *N,N*-dimetilformamidas.

a: $R^1=H, R^2=F$; **b**: $R^1=H, R^2=Cl$; **c**: $R^1=Cl, R^2=Cl$; **d**: $R^1=H, R^2=CH_3$;

1.2.6 schema. Antimikrobinių junginių **74a-d** sintezė

To paties straipsnio autoriai pateikė tikslinių produktų **74a-d** molekules fragmentų funkcijas, kurios užtikrina biologinį aktyvumą. Benzimidazolo dalis (**A**) yra struktūrinis purino izosteras, apsaugantis nuo nukleorūgščių ir baltymų biosintezės. Pirimidino dalis (**B**) – esminis antibakterinis fragmentas, inhibuojantis dihidrofolato reduktazę (DHFR). Alkilinė grandinė (**C**) reguliuoja fiziko-chemines molekules savybes, o pakaitai R^1 ir R^2 (**D**) turi poveikį antimikrobiniam aktyvumui.



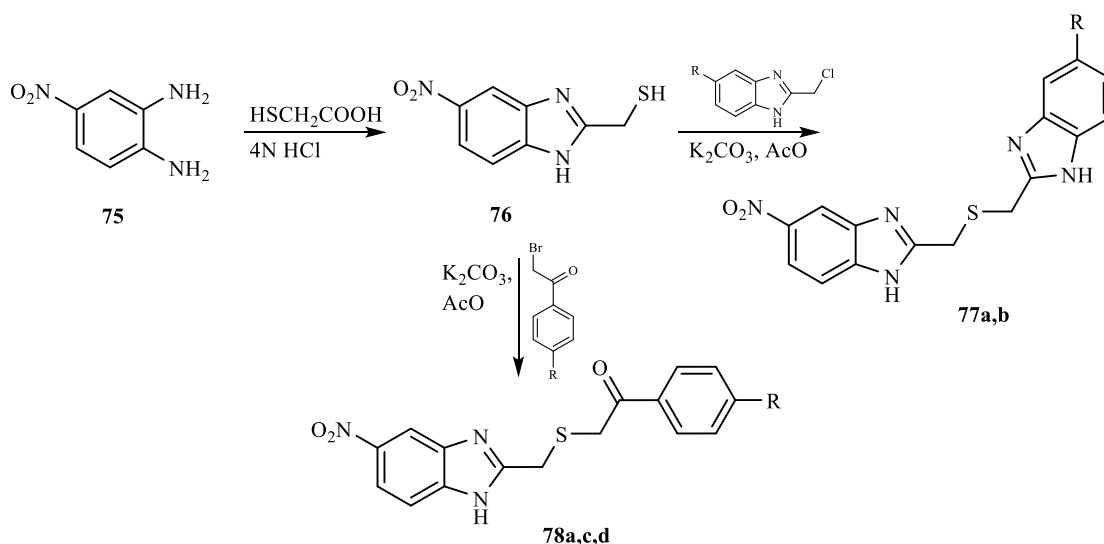
1.2.1 pav. Tikslinių produktų **74a-d** molekules fragmentų funkcijos

Geru antibakteriniu aktyvumu išsiskiriantis junginys **74d** efektyviai inhibuoja *A. flavus* (MIK = 1 µg/ml), *E. coli* DH52 (MIK = 1 µg/ml) ir *MRSA* (MIK = 8 µg/ml) augimą bei turi mažą toksiškumą ląstelėms ir nesukelia jokio bakterijų atsparumo junginiui net po 16 bakterijų kartų.

Aktyvių deguonies formų (ROS) oksidacinės pažaidos tokioms biomakromolekulėms kaip DNR, baltymai ir lipidai, sukelia ląstelių toksiškumą, o tokio efekto padarinys – ląstelė sužalojama arba miršta [43]. Sintezės produktas **74d** pasižymėjo žymiai mažesniu ROS sukūrimu nei vandenilio peroksidas, kas patvirtino minėtojo junginio saugumą. Galiausiai, molekulinio dokingo tyrimai parodė, kad junginys **74d**, suformuodamas vandenilinius ryšius, gali prisijungti prie DNR girazės.

Straipsnio [44] autoriai atliko benzimidazolo darinių, turinčių sieros atomą sintezę ir nustatė, kad kai kurie junginiai turi ne tik antimikrobinį, bet ir priešvėžinių savybių. Kaip ir daugeliui benzimidazolų gauti, mokslininkai pasirinko Filipso metodą, atliekant 5-nitro-*o*-fenilendiamino kondensacijos reakciją 4N druskos rūgštyje, susidarant benzimidazolui **76**. Pastarąjį junginį veikiant 2-chlormetilbenzimidazolais acetone, esant K₂CO₃, gaunami produktai **77a,b**, o vietoj 2-chlormetilbenzimidazolų naudojant fenacilbromido darinius, susidaro **78a,c,d**.

Produktai **77b** ir **78c** parodė itin geras antimikrobines savybes prieš *B. cereus*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. Fumigatus* ir pasižymėjo priešvėžiniu poveikiu (tiek *in vitro*, tiek *in vivo*) prieš HepG2, HCT-116, MCF-7. Be to, minėtieji junginiai buvo mažiau citotoksiški prieš sveikas ląsteles, lyginant su referenciniu vaistu 5-FU, o sąveikos su DNR vertė buvo artima vaistui „Doxorubicin“.



a: R=H; **b:** R=NO₂; **c:** R=Br; **d:** R=Cl.

1.2.7 schema. Benzimidazolų **77a,b** ir **78a,c,d** sintezė

Hidrazidai dažniausiai gaunami esterius veikiant hidrazino monohidratu, pasirinktame tirpiklyje, mišinio virimo temperatūroje. Kai kurie hidrazidai turi ne tik geras savybes prieš vėžines A549, MCF-7, HepG-2 ląsteles, bet tuo pačiu, hidrazino grupė yra puikus pagrindas kitiems, biologiškai aktyviems junginiams sintetinti. Atliekant hidrazidų kondensacijos reakciją su aromatiniais aldehidais pasirinktame tirpiklyje, nesunkiai gaunami hidrazonai, pasižymintys antibakterinėmis, antikonvulsinėmis, antituberkuliozinėmis savybėmis. Hidrazonų sintezę atliekant ultragarsinių bangų poveikyje, kenkiantys žmogaus sveikatai ir gamtai, tirpikliai, pakeičiami vandeniui.

2-pakeistų benzimidazolų gavimui dažniausiai naudojamas Filiposo metodas, atliekant *o*-fenilendiamino kondensaciją atitinkama karboksirūgštimi, 4N HCl. Ekologiškesnis ir reikalaujantis trumpesnio reakcijos laiko 2-pakeistiesms benzimidazolams gauti yra minėti reagentus veikiant mikrobangomis, pasirinktame tirpiklyje. Be antibakterinių, priešvėžinių, antioksidacinių, antikonvulsinių, priešuždegiminių savybių, kai kurie benzimidazolų dariniai pasižymi glaukomos progresavimą stabdančiomis savybėmis.

2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

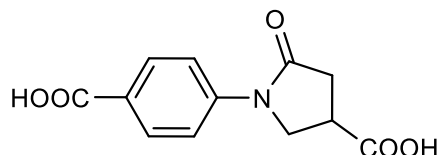
BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (400 MHz – ^1H BMR, 100 MHz – ^{13}C) ir *Bruker Avance III* spektrometru (700 MHz – ^1H BMR, 175 MHz – ^{13}C) 25 °C temperatūroje. Cheminis poslinkis išreikštas milijoninėmis dalimis (m.d.), standartu laikant tirpiklio signalą δ : CDCl_3 – 7,26 m.d. (^1H BMR) ir 77,16 m.d. (^{13}C BMR), (DMSO-d_6) – 2,50 m.d. (^1H BMR) ir 39,52 m.d. (^{13}C BMR). Kristalinių medžiagų lydymosi temperatūra nustatyta atviruose kapiliaruose su Melt-Temp aparatu ir yra nekoreguoti. Infraraudonieji spektrai užrašyti su Bruker TENSOR 27, mėginiai supresuoti į tabletes su KBr, banginė skalė ν sugraduota cm^{-1} . HRMS tyrimai atlikti *Bruker maXis* spektrometru. Reakcijų eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (naudojant Merck įmonės plokšteles, padengtas *Silikageliu 60 F₂₅₄*, ryškinta ultravioletinėje šviesoje, $\lambda=254$ nm ir 366 nm).

Grynos pradinės medžiagos buvo pirktos iš Sigma–Aldrich ir naudotos, toliau jų negryninant.

2.1 lentelė. Magistro baigiamojo darbo sintezei naudoti organiniai reagentai

Eil. Nr.	Medžiaga	Molekulinė formulė
1.	<i>p</i> -aminobenzoinė rūgštis	$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$
2.	Itakono rūgštis	$\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4$
3.	<i>o</i> -fenilendiaminas	$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$
7.	Hidrazino monohidratas	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
8.	Etil chloracetatas	$\text{C}_4\text{H}_7\text{ClO}_2$
9.	Tetrabutilamonio jodidas	$\text{C}_{16}\text{H}_{36}\text{IN}$
13.	4-metil- <i>o</i> -fenilendiaminas	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2$
14.	2,4-pentandionas	$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$
15.	2,5-heksandionas	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$
18.	Anglies disulfidas	CS_2
19.	Fenilizotiocianatas	PhNCS
20.	Benzaldehidas	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$
21.	<i>p</i> -nitrobenzaldehydas	$\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_3$
22.	<i>p</i> -fluorbenzaldehydas	$\text{C}_7\text{H}_5\text{FO}$
23.	<i>m</i> -chlorbenzaldehydas	$\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$

1-(4-karboksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (2)



Pagal žinomą metodiką [45], resintezuojama 1-(4-karboksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis. *p*-Aminobenzoinės rūgšties (32 g, 0,2336 mol), itakono rūgšties (60,7 g, 0,4670 mol) ir 150 ml vandens mišinys verdamas 6 val. Suspensijai atvėsus, susidarę kristalai yra filtruojami, plaunami dideliu vandens kiekiu, 2-propanoliu, džiovinami. Kristalinama iš 2-propanolio.

Išėiga: 43 g (74 %). Lyd. t. 297–299 °C.

^1H BMR (700 MHz) (DMSO- d_6), δ : 2,68 – 2,88 (m, 2H, COCH₂); 3,32 – 3,45 (m, 1H, CH); 3,98 – 4,12 (m, 2H, NCH₂); 7,77; 7,95 (2d, $J=8,4$ Hz, 4H, H_{Ar}); 12,84 (pl. s, 2H, 2OH).

^{13}C BMR (175 MHz) (DMSO- d_6), δ : 35,06 (COCH₂); 35,31 (CH); 49,77 (NCH₂); 118,44; 125,68; 130,12; 142,87 (C_{Ar}); 166,88 (CO); 172,52 (CO); 174,05 (CO).

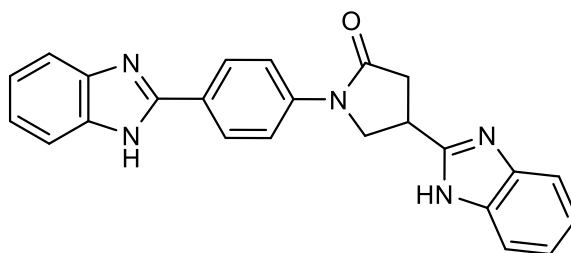
IR ν (cm⁻¹): 3120 (OH); 1705; 1671 (3CO).

MS (ESI) (m/z) [M + H]⁺ = 272 (100).

Rasta, %: C 57,97; H 4,51; N 5,69; C₁₂H₁₁O₅N.

Apskaičiuota, %: C 57,83; H 4,45; N 5,62.

3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-onas (3a)



A metodas. Į dikarboksirūgšties **2** (5 g, 0,0200 mol) ir 1,2-diaminobenzeno (5,62 g, 0,0520 mol) mišinį sulašinama 20 g skystos polifosforo rūgšties (PPA). Maišant reakcijos mišinys kaitinamas 120 °C temperatūroje 6 val. Po to, atvėsinamas iki kambario temperatūros ir neutralizuojamas 7 % Na₂CO₃ tirpalu iki pH = 9. Iškritę kristalai filtruojami, gausiai plaunami vandeniu, džiovinami. Kristalinami iš metanolio. Išėiga: 7,6 g (97 %).

B metodas. Dikarboksirūgšties **2** (1 g, 0,0040 mol), *o*-fenilendiamino (0,86 g, 0,0080 mol), NH₄Cl (0,10 g, 0,0020 mol) ir 20 ml 2-PrOH mišinys virinamas mišinio virimo temperatūroje 25

val. Toliau, tirpiklis nudistilijuojamas vakuume, rotaciniu garintuvu, o likusi sausa masė užpilama 40 ml vandens. Susidarę kristalai filtruojami, gausiai plaunami vandeniui, džiovunami.

Išėiga: 0,19 g (12 %). Lyd. t. 215–216 °C. (iš MeOH)

^1H BMR (700 MHz) (DMSO- d_6), δ : 3,01 – 3,14 (m, 2H, COCH₂); 4,01 – 4,14 (m, 1H, CH); 4,29 – 4,40 (m, 2H, NCH₂); 7,10 – 7,24 (m, 4H, H_{Ar}); 7,48 – 7,69 (m, 4H, H_{Ar}); 7,91 (d, $J=8,9$ Hz, 2H, H_{Ar}); 8,20 (d, $J=8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 12,50 (s, 1H, NH); 12,87 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 31,06 (COCH₂); 38,18 (CH); 52,52 (NCH₂); 111,56; 111,63; 118,97; 119,17; 119,76; 121,63; 122,08; 122,47; 122,85; 126,02; 127,41; 135,05; 135,44; 140,97; 143,29; 144,35 (C_{Ar}); 151,38 (N=C); 155,44 (N=C); 172,87 (CO).

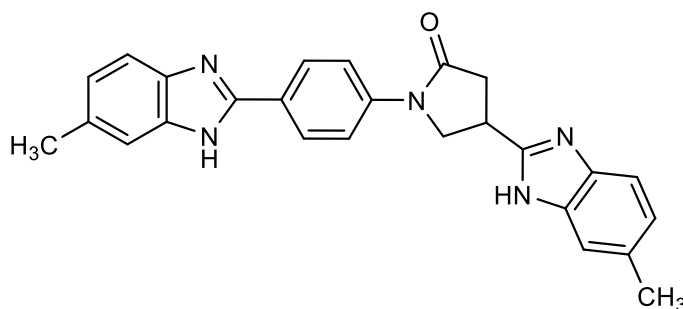
IR ν (cm⁻¹): 3197 (2NH); 1680 (CO).

MS (ESI) (m/z) [M + H]⁺ = 394 (100).

Rasta, %: C 73,15; H 4,76; N 17,91; C₂₄H₁₉N₅O.

Apskaičiuota, %: C 73,27; H 4,87; N 17,80.

3-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)pirolidin-5-onas (3b)



Į dikarboksirūgštis **2** (2 g, 0,0080 mol) ir 4-metil-1,2-diaminobenzeno (2,57 g, 0,0210 mol) mišinį sulašinama 10 g skystos polifosforo rūgštis (PPA). Maišant reakcijos mišinys kaitinamas 120 °C temperatūroje 6 val. Po to, atvėsinaamas iki kambario temperatūros ir neutralizuojamas 7 % Na₂CO₃ tirpalu iki pH = 9. Iškritę kristalai filtruojami, gausiai plaunami vandeniui, džiovunami.

Išėiga: 3,1 g (91 %). (iš MeOH)

^1H BMR (700 MHz) (DMSO- d_6), δ : 2,39 (s, 3H, CH₃); 2,42 (s, 3H, CH₃); 2,99 – 3,12 (m, 2H, COCH₂); 3,98– 4,05 (m, 1H, CH); 4,26 – 4,37 (m, 2H, NCH₂); 6,97 – 7,02 (m, 2H, H_{Ar}); 7,31 – 7,47 (m, 4H, H_{Ar}); 7,88 (d, $J=8,9$ Hz, 2H, H_{Ar}); 8,17 (d, $J=8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 12,51 (pl. s, 2H, 2NH).

^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 21,73 (CH_3); 21,81 (CH_3); 31,08 (COCH_2); 38,17 (CH); 52,57 (NCH_2); 113,99; 117,89; 117,99; 119,72; 119,92; 123,04; 123,43; 123,90; 126,19; 127,25; 128,08; 129,16; 131,16; 131,61; 140,82; 150,87 (C_{Ar}); 151,10 ($\text{N}=\text{C}$); 155,01 ($\text{N}=\text{C}$); 172,88 (CO).

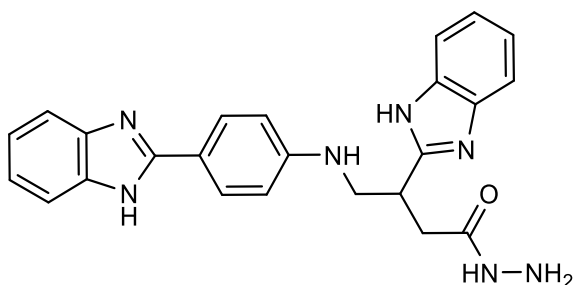
IR ν (cm^{-1}): 3411; 3243 (2NH); 1684 (CO).

MS (ESI) (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 422 (100)

Rasta, %: C 74,23; H 5,44; N 16,50.

Apskaičiuota, %: C 74,09; H 5,50; N 16,62.

4-((4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil)amino)-3-(1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazidas (4)



Benzimidazolo **3a** (2 g, 0,0052 mol) ir hidrazino monohidrato (20 ml, 0,8204 mol) mišinys verdamas 6 val. Reakcijos mišiniui atvėsus iki kambario temperatūros, jis skiedžiamas 2-propanoliu (30 ml) ir gautas tirpalas filtruojamas. Filtratas distiluojamas vakuume, rotaciniu garintuvu, iki sausos masės. Gauta dervos pavidalo masė užpilama šaltu vandeniu, gerai išmaišoma ir susidarę rausvos spalvos kristalai filtruojami, gausiai plaunami vandeniu, džiovinami. Kristalinami iš vandens ir gaunami gelsvos spalvos kristalai.

Išėiga 1,36 g (63 %). Lyd. t. 166–167 °C.

^1H BMR (700 MHz) (DMSO- d_6), δ : 2,60 – 2,73 (m, 2H, COCH_2); 3,40 – 3,46 (m, 2H, NHCH_2); 3,53 – 3,59 (m, 1H, CH); 4,42 (s, 2H, NHNH_2); 6,34 (t, $J=5,9$ Hz, 1H, NHCH_2); 6,76 (d, $J=8,6$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,09 – 7,15 (m, 4H, H_{Ar}); 7,42 – 7,58 (m, 4H, H_{Ar}); 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 2H, H_{Ar}); 9,12 (s, 1H, CONH); 12,31 (s, 1H, NH); 12,47 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 36,00 (CH); 36,17 (COCH_2); 46,92 (NHCH_2); 111,34; 112,33; 117,9; 118,63; 121,71; 128,16; 143,67; 150,41 (C_{Ar}); 152,93 ($\text{N}=\text{C}$); 156,58 ($\text{N}=\text{C}$); 170,36 (CO).

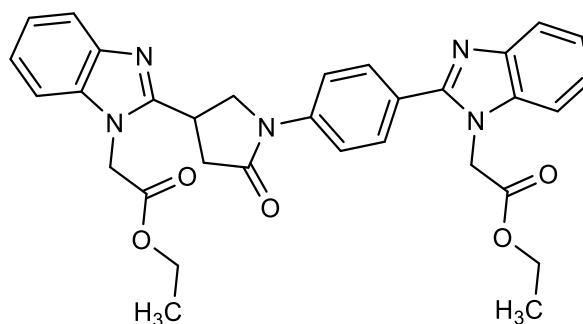
IR ν (cm^{-1}): 3410 (NHNH_2); 1611 (CO).

MS (ESI) (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 426 (100).

Rasta, %: C 67,94; H 5,36; N 23,18.

Apskaičiuota, %: C 67,75; H 5,45; N 23,04.

Etil 2-(2-(4-(4-(1-(2-etoksi-2-oksoetil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)acetatas (5)



Benzimidazolo **3a** (3 g, 0,0076 mol), K₂CO₃ (2,10 g, 0,0152 mol), tetrabutilamonio jodido (0,012 g) ir 50 ml acetono mišinys užvirinamas ir į verdantį reakcijos mišinį lėtai sulašinamas etil chloracetatas (9,9 ml, 0,0914 mol) ir verdamas 20 val. Pasibaigus reakcijai, karšta suspensija filtruojama, filtratas atvėsintas ir skiedžiamas vandeniu. Gauti kristalai filtruojami, gausiai plaunami vandeniu.

Išėiga: 3,78 g (88 %). Lyd. t. 106–107 °C. (iš MeOH)

¹H BMR (700 MHz) (DMSO-d₆), δ: 1,15 (t, *J*=7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,25 (t, *J*=7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃); 2,94 – 3,11 (m, 2H, COCH₂); 4,11 – 4,17 (m, 3H, CH₂CH₃, CHCN); 4,19 – 4,24 (m, 2H, CH₂CH₃); 4,25 – 4,37 (m, 2H, NCH₂CH); 5,23 (s, 2H, NCH₂CO); 5,32 (s, 2H, NCH₂CO); 7,19 – 7,31 (m, 4H, H_{Ar}); 7,51 – 7,72 (m, 4H, H_{Ar}); 7,75 (d, *J*=8,7 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,90 (d, *J*=8,8 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹³C BMR (100 MHz) (DMSO-d₆), δ: 14,41 (CH₂CH₃); 14,51 (CH₂CH₃); 28,88 (CH); 38,23 (COCH₂); 44,88 (NCH₂CO); 46,53 (NCH₂CO); 52,37 (NCH₂); 61,87 (CH₂CH₃); 61,96 (CH₂CH₃); 110,59; 111,06; 119,32; 119,53; 119,62; 122,39; 122,75; 122,84; 123,14; 125,58; 129,89; 136,23; 136,80; 140,93; 142,22; 142,87 (C_{Ar}); 153,34 (N=C); 155,89 (N=C); 168,71 (CH₂CO); 168,86 (CH₂CO); 172,80 (NCO).

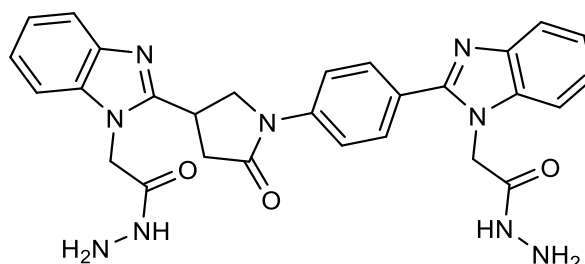
IR ν (cm⁻¹): 1732; 1708; 1611 (3CO).

MS (ESI) (*m/z*) [M + H]⁺ = 566 (100).

Rasta, %: C 67,46; H 5,54; N 12,25.

Apskaičiuota, %: C 67,95; H 5,52; N 12,38.

2-(2-(4-(4-(1-(2-hidrazinil-2-oksoetil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)acetohidrazidas (6)



Diesterio **5** (2 g, 0,0035 mol), hidrazino monohidrato (1,36 ml, 0,0283 mol) ir 20 ml 1,4-dioksano mišinys verdamas 18 val. Po to, atvėsinaamas ir susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, 2-propanoliui, chloroformui bei 1,4-dioksanu.

Išeiga: 1,62 g (85,26 %). Lyd. t. 206–207 °C.

¹H BMR (700 MHz) (DMSO-d₆), δ: 3,02 – 3,15 (m, 2H, COCH₂); 4,15 – 4,22 (m, 1H, CH); 4,31 – 4,40 (m, 2H, NCH₂CH); 4,63 (pl. s, 4H, 2NH₂); 4,86 (s, 2H, NCH₂CO); 4,95 (s, 2H, NCH₂CO); 7,18 – 7,29 (m, 4H, H_{Ar}); 7,41 – 7,47 (m, 2H, H_{Ar}); 7,61 – 7,70 (m, 2H, H_{Ar}); 7,74 – 7,90 (m, 4H, H_{Ar}); 9,59 (s, 1H, NH); 9,64 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz) (DMSO-d₆), δ: 29,02 (CH); 38,28 (COCH₂); 44,93 (NCH₂CO); 46,25 (NCH₂CO); 52,56 (NCH₂); 110,48; 111,00; 119,28; 119,34; 119,45; 119,49; 122,21; 122,58; 122,63; 122,87; 125,74; 129,91; 130,24; 136,25; 136,83; 140,91; 142,24; 142,94 (C_{Ar}); 153,66 (N=C); 156,23 (N=C); 166,47 (CH₂CO); 166,79 (CH₂CO); 172,99 (CO).

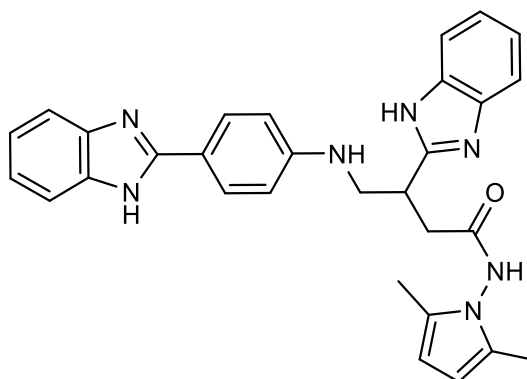
IR ν (cm⁻¹): 3279; 3203 (2NHNH₂); 1689 (2CO); 1610 (CO).

MS (ESI) (m/z) [M + H]⁺ = 538 (100).

Rasta, %: C 62,31; H 4,99; N 23,27.

Apskaičiuota, %: C 62,56; H 5,06; N 23,45.

4-((4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil)amino)-3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)butanamidas (7)



Į hidrazido **4** (0,2 g, 0,0005 mol), 2,5-heksandiono (0,35 ml, 0,0029 mol) ir 2-propanolio (5 ml) mišinį įlašinama 0,25 ml konc. druskos rūgšties ir verdama 4 val. Lakioji frakcija nudistiliuojama vakuume, rotaciniu garintuvu, o likusi sausa masė skiedžiama 30 ml vandens. Iškritę kristalai yra filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami.

Išėiga: 0,18 g (71 %). Lyd. t. 227–228 °C. (iš MeOH)

^1H BMR (700 MHz) (DMSO- d_6), δ : 1,62 (s, 3H, CH_3); 1,95 (s, 3H, CH_3); 2,93 – 3,09 (m, 2H, COCH_2); 3,56 – 3,77 (m, 2H, NHCH_2); 3,79 – 3,88 (m, 1H, CH); 5,51 (d, $J=3,1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 5,56 (d, $J=3,1$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6,89 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,01 (s, 1H, NHCH_2); 7,20 – 7,22 (m, 2H, H_{Ar}); 7,35 – 7,37 (m, 2H, H_{Ar}); 7,54 – 7,56 (m, 2H, H_{Ar}); 7,64 – 7,66 (m, 2H, H_{Ar}); 8,05 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 10,85 (s, 1H, CONH); 13,68 (pl. s., 2H, 2 CNH).

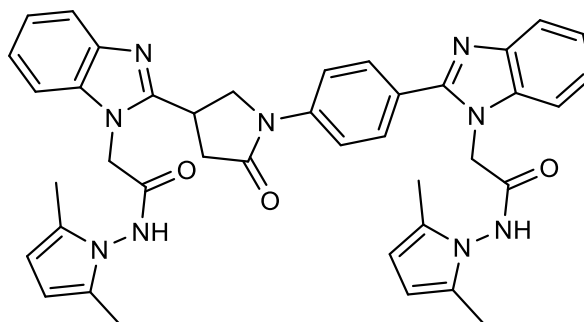
^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 10,97 (CH_3); 11,46 (CH_3); 35,44 (COCH_2); 36,01 (CH); 46,50 (NHCH_2); 103,22; 103,27 (2 $\text{C}=\text{CH}$); 112,58; 112,60; 112,68; 113,98; 114,00; 122,53; 122,55; 122,58; 122,61; 124,33; 127,03; 127,25; 129,55; 129,60; 134,64; 134,69; 139,55; 151,01 (C_{Ar}); 152,25; 155,45 (2 $\text{N}=\text{C}$); 170,44 (CO).

IR ν (cm^{-1}): 3050 (NH); 1608 (CO).

Rasta, %: C 71,78; H 5,72; N 19,33.

Apskaičiuota, %: C 71,55; H 5,80; N 19,47.

***N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-2-(2-(4-(4-(1-(2-((2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)amino)-2-oksoetil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)acetamidas (8)**



Reaktanto **6** (0,2 g, 0,0004 mol), 2,5-heksandiono (0,52 ml, 0,0044 mol), 1,4-dioksano (10 ml) ir 1 ml konc. acto rūgšties mišinys, virinamas 10 val. mišinio virimo temperatūroje. Paskui reakcijos mišinys atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu, o susidariusios nuosėdos atskiriamos nuo skystosios fazės vakuuminės filtracijos būdu ir plaunamos vandeniu.

Išėiga: 0,2 g (77 %). Lyd. t. 295–296 °C. (iš MeOH)

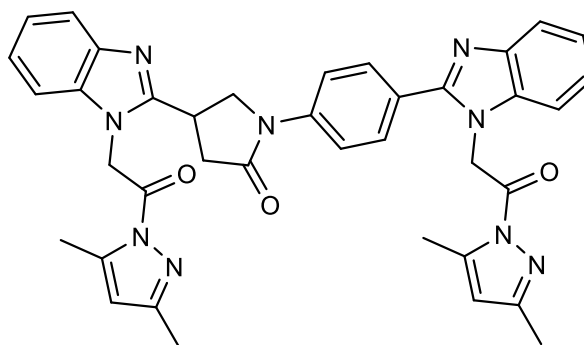
^1H BMR (700 MHz) (DMSO- d_6), δ : 1,92; 2,02; 2,06; 2,16 (4s, 12H, 4 CH_3); 2,99 – 3,18 (m, 2H, COCH_2); 4,13 – 4,41 (m, 3H, $\text{NCH}_2 + \text{CHCN}$); 5,23 (s, 2H, NCH_2CO); 5,31 (s, 2H, NCH_2CO);

5,61; 5,66; 5,78; 5,80 (4s, 4H, C=CH); 7,21 – 7,34 (m, 4H, H_{Ar}); 7,52 – 7,91 (m, 8H, H_{Ar}); 11,18; 11,23 (2s, 2H, CONH).

Rasta, %: C 68,77; H 5,26; N 18,83.

Apskaičiuota, %: C 68,56; H 5,30; N 18,94.

4-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-oksoetil)-1H-benzimidazol-2-il)-1-(4-(1-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-oksoetil)-1H-benzimidazol-2-il)fenil)pirolidin-2-onas (9)



Reaktanto **6** (0,2 g, 0,0004 mol), 2,4-pentandiono (0,46 ml, 0,0044 mol), 2-propanolio (10 ml) ir 0,25 ml konc. druskos rūgštis mišinys, virinamas 5 val. mišinio virimo temperatūroje. Paskui reakcijos mišinys atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu, o susidariusios nuosėdos atskiriamos nuo skystosios fazės vakuuminės filtracijos būdu ir plaunamos vandeniu.

Išėiga: 0,21 g (82 %). Lyd. t. 178–179 °C. (iš MeOH)

¹H BMR (700 MHz) (DMSO-d₆), δ: 1,14 (s, 3H, CH₃); 1,15 (s, 3H, CH₃); 1,24 (s, 3H, CH₃); 1,25 (s, 3H, CH₃); 2,94 – 3,11 (m, 2H, COCH₂); 4,11 – 4,19 (m, 1H, CH); 4,25 – 4,37 (m, 2H, NCH₂); 4,90 – 4,96 (m, 1H, C=CH); 4,98 – 5,04 (m, 1H, C=CH); 5,20 (s, 2H, NCH₂CO); 5,29 (s, 2H, NCH₂CO); 7,21 – 7,30 (m, 4H, H_{Ar}); 7,49 – 7,70 (m, 4H, H_{Ar}); 7,75 (d, *J*=8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 2H, H_{Ar}).

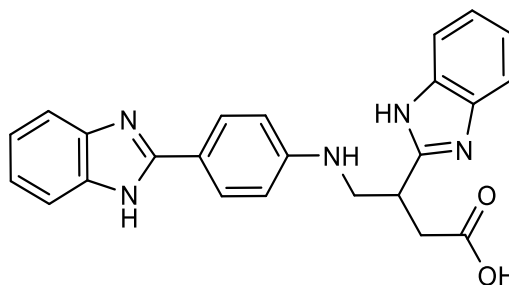
¹³C BMR (100 MHz) (DMSO-d₆), δ: 14,41; 14,51 (2CH₃); 21,84; 22,00 (2CH₃); 28,90 (CH); 38,19 (COCH₂); 45,07 (NCH₂CO); 46,73 (NCH₂CO); 52,37 (NCH₂); 69,66 (C-CH-C); 69,77 (C-CH-C); 110,52; 110,59; 119,33; 119,53; 119,61; 122,37; 122,72; 122,84; 123,12; 125,59; 125,66; 129,84; 129,96; 136,26; 136,84; 140,92; 142,21; 142,86 (C_{Ar}); 153,32 (N=C); 155,84 (N=C); 168,22 (CO); 168,36 (CO); 172,78 (CO).

IR ν (cm⁻¹): 1729 (2CO); 1674 (CO).

Rasta, %: C 68,72; H 5,25; N 18,79.

Apskaičiuota, %: C 68,56; H 5,30; N 18,94.

4-((4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil)amino)-3-(1*H*-benzimidazol-2-il)butano rūgštis (10)



3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-onas **3a** (1 g, 0,0025 mol) virinamas natrio šarmo (40 ml, 20 %) tirpale 3 val. Tada reakcijos mišinys atvėsinaamas ir neutralizuojamas 7 % acto rūgštimi iki pH = 6. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniu. Junginys **10** gryninamas drėgną produktą tirpinant 5 % NaOH tirpale (50 ml), filtruojant ir filtratą parūgštinant 10 % acto rūgštimi (40 ml). Išsiskyrusi karboksirūgštis **10** filtruojama, plaunama vandeniu, džiovinama.

Išeiga: 1,15 g (87 %). Lyd. t. 204–205 °C.

¹H BMR (400 MHz) (DMSO-d₆), δ: 2,80 – 2,94 (m, 2H, COCH₂); 3,38 – 3,44 (m, 1H, CH); 3,55 – 3,73 (m, 2H, NHCH₂); 6,42 (s, 1H, NHCH₂); 6,79 (d, *J*=8,5 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,08 – 7,57 (m, 8H, H_{Ar}); 7,93 (d, *J*=8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 12,51 (pl. s, 3H, OH+2NH).

¹³C BMR (100 MHz) (DMSO-d₆), δ: 36,08 (COCH₂); 36,64 (CH); 46,95 (NHCH₂); 112,35; 117,98; 121,67; 121,72; 128,23; 150,38 (C_{Ar}); 152,91; 156,46 (2 N=C); 173,88 (CO).

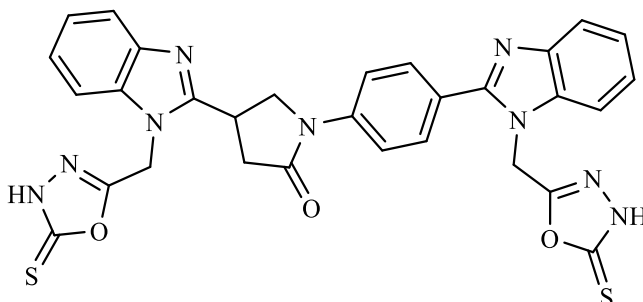
IR ν (cm⁻¹): 3165 (OH); 3394 (2NH); 1611 (CO).

MS (ESI) (m/z) [M + H]⁺ = 412 (100).

Rasta, %: C 70,16; H 5,06; N 17,12.

Apskaičiuota, %: C 70,06; H 5,14; N 17,02.

4-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(4-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)pirolidin-2-onas (11)



Iš pradžių 0,1 g (0,0018 mol) KOH ištirpinama 8 ml MeOH. Tirpalui atvėsus, į jį sulašinama 0,07 ml (0,0011 mol) CS₂ ir dar maišoma 15 min kambario temperatūroje. Paskui į mišinį atsargiai suberiama pradinė medžiaga **6** (0,2 g 0,0004 mol) ir reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 12 val. Lakiosios frakcijos nudistilijuojamos vakuume rotaciniu garintuvu, o likusi masė ištirpinama 200 ml vandens. Gautasis tirpalas virinamas su aktyvinta anglimi 3 min ir filtruojamas. Po to, filtratas atvėsinamas ir rūgštinamas prask. HCl iki pH = 1. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, džiovinami.

Išeiga: 0,18 g (81 %). Lyd. t. 262–263 °C.

¹H BMR (400 MHz) (DMSO-d₆), δ: 2,98 – 3,16 (m, 2H, COCH₂); 4,24 – 4,30 (m, 2H, NCH₂CH); 4,37 – 4,41 (m, 1H, CH); 5,72 (s, 2H, NCH₂); 5,81 (s, 2H, NCH₂); 7,20 – 7,34 (m, 4H, H_{Ar}); 7,60 – 7,73 (m, 4H, H_{Ar}); 7,84 (d, *J*=8,5 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,92 (d, *J*=8,5 Hz, 2H, H_{Ar}).

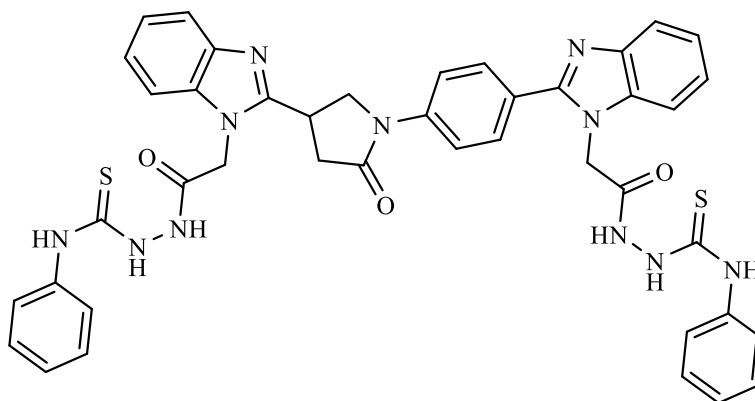
¹³C BMR (100 MHz) (DMSO-d₆), δ: 28,91 (CH); 38,28 (COCH₂); 42,69 (NCH₂C); 43,54 (NCH₂C); 52,40 (NCH₂); 110,85; 111,32; 119,48; 119,58; 119,69; 122,74; 123,18; 123,50; 124,93; 130,19; 130,23; 135,79; 136,20; 141,12; 142,20; 142,87 (C_{Ar}); 153,49 (N=C); 155,65 (N=C); 172,86 (CO); 180,63; 181,53 (2 C=S).

IR ν (cm⁻¹): 3425 (2NH); 1609 (CO); 1327 (CS).

Rasta, %: C 57,84; H 3,80; N 20,17.

Apskaičiuota, %: C 57,96; H 3,73; N 20,28.

2-(2-(2-(5-okso-1-(4-(1-(2-okso-2-(2-(fenilkarbamotiol)hidrazin)etil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)pirolidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotioamidas (12)



Reaktanto **6** 0,2 g (0,0004 mol) ir metanolio (10 ml) mišinys užvirinamas iki mišinio virimo temperatūros. Tada iš lėto sulašinama 0,18 ml (0,0015 mol) fenilizotiocianato ir verdama maišant 6 val. Toliau reakcijos mišinys atvėsinamas, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, šaltu metanoliumi, džiovinami.

Išeiga: 0,27 g (90 %). (iš MeOH)

^1H BMR (400 MHz) (DMSO-d_6), δ : 3,02 – 3,16 (m, 2H, COCH_2); 4,10 – 4,21 (m, 1H, CH); 4,27 – 4,40 (m, 2H, NCH_2CH); 5,06 (s, 2H, NCH_2CO); 5,15 (s, 2H, NCH_2CO); 7,19 – 7,93 (m, 18H, H_{Ar}); 9,72; 9,79; 9,85; 9,89 (4s, 4H, 2NHNHCS); 10,51; 10,57 (2s, 2H, NH_{Ar}).

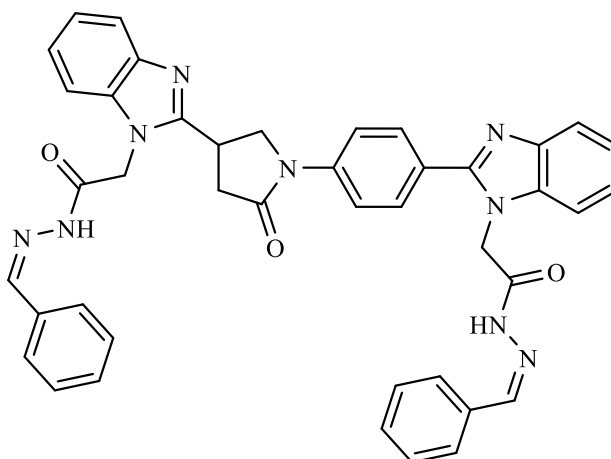
^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO-d_6), δ : 29,17 (CH); 38,33 (COCH_2); 44,86 (NCH_2CO); 46,45 (NCH_2CO); 52,54 (NCH_2); 110,49; 110,63; 110,66; 111,28; 117,52; 119,27; 119,38; 119,41; 119,51; 119,64; 119,70; 122,31; 122,72; 123,01; 128,73; 130,27; 136,37; 136,90; 139,39; 140,98; 142,21; 142,74 (C_{Ar}); 153,54 ($\text{N}=\text{C}$); 156,13 ($\text{N}=\text{C}$); 172,93 (CO).

IR ν (cm^{-1}): 3206 (2NH); 1694 (2CO); 1608 (CO).

Rasta, %: C 62,57; H 4,69; N 19,16.

Apskaičiuota, %: C 62,44; H 4,62; N 19,07.

***N'*-((*Z*)-benziliden)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-((*Z*)-benziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-okspiroolidin-1-il)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazidas**
(13a)



0,2 g (0,0004 mol) dihidrazido **6** ištirpinama 10 ml dimetilformamido (DMF). Tada atsargiai sulašinamas benzaldehidas (0,3 ml) ir reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 5 val. Mišiniui atvėsus, jis skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, 2-PrOH, MeOH, chloroformu, dietilo eteriu, džiovinami.

Išeiga: 0,22 g (82 %). Lyd. t. 254–255 °C.

^1H BMR (400 MHz) (DMSO-d_6), δ : (70/30) *Z/E* izomerų mišinys 2,96 – 3,12 (m, 2H, COCH_2); 4,10 – 4,18 (m, 1H, CH); 4,24 – 4,35 (m, 2H, NCH_2CH); 5,08; 5,54 ($2s_{(70:30)}$, 2H, NCH_2CO); 5,14; 5,61 ($2s_{(70:30)}$, 2H, NCH_2CO); 7,19 – 7,27 (m, 4H, H_{Ar}); 7,42 – 7,91 (m, 18H, H_{Ar}); 8,06; 8,26 ($2s_{(70:30)}$, 1H, $\text{N}=\text{CH}$); 8,11; 8,30 ($2s_{(70:30)}$, 1H, $\text{N}=\text{CH}$); 11,82; 12,00 ($2s_{(70:30)}$, 1H, NH); 11,88; 12,04 ($2s_{(70:30)}$, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 28,98 (CH); 38,27 (COCH $_2$); 44,66 (NCH $_2$ CO); 46,23 (NCH $_2$ CO); 52,46 (NCH $_2$); 110,58; 111,17; 119,20; 119,34; 119,41; 119,51; 122,09; 122,47; 122,59; 122,73; 122,91; 127,54; 127,58; 127,66; 129,24; 129,27; 129,85; 130,11; 130,56; 130,58; 134,31; 134,40; 134,43; 136,65; 140,88; 142,31; 142,99; 144,87; 145,00; 148,28 (C $_{Ar}$); 155,95 (N=C); 156,39 (N=C); 164,09 (N=CH $_{Ar}$); 168,56 (N=CH $_{Ar}$); 168,83 (CO); 168,94 (CO); 172,89 (CO).

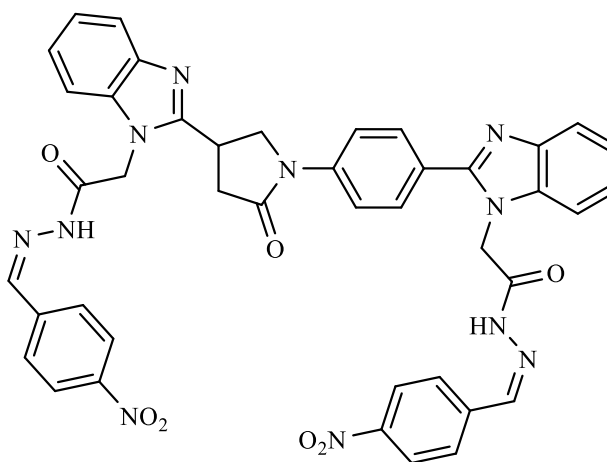
IR ν (cm $^{-1}$): 3200 (2NH); 1693 (2CO); 1610 (CO).

Rasta, %: C 70,26; H 4,98; N 17,43.

Apskaičiuota, %: C 70,67; H 4,94; N 17,66.

N'-((Z)-4-nitrobenziliden)-2-(2-(4-(4-(1-(2-((Z)-4-nitrobenziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazidas

(13b)



0,2 g (0,0004 mol) dihidrazido **6** ištirpinama 10 ml dimetilformamido (DMF). Tada atsargiai suberiamas *p*-nitrobenzaldehydas (0,49 g) ir reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 8 val. Mišiniui atvėsus, susidarę netirpūs DMF kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, 2-PrOH, MeOH, DMF, chloroformu, dietilo eteriu, džiovinami.

Išeiga: 0,23 g (77 %). Lyd. t. 212–213 °C.

^1H BMR (400 MHz) (DMSO- d_6), δ : (70/30) Z/E izomerų mišinys 2,88 – 3,12 (m, 2H, COCH $_2$); 4,10 – 4,20 (m, 1H, CH); 4,23 – 4,37 (m, 2H, NCH $_2$ CH); 5,12; 5,60 (2 $s_{(70;30)}$, 2H, NCH $_2$ CO); 5,18; 5,66 (2 $s_{(70;30)}$, 2H, NCH $_2$ CO); 7,19 – 7,32 (m, 4H, H $_{Ar}$); 7,48 – 8,00 (m, 12H, H $_{Ar}$); 8,14; 8,36 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, N=CH); 8,20; 8,39 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, N=CH); 8,24 – 8,32 (m, 4H, H $_{Ar}$); 12,08; 12,24 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, NH); 12,14; 12,26 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 28,95 (CH); 36,25 (COCH $_2$); 46,26 (NCH $_2$ CO); 47,20 (NCH $_2$ CO); 53,07 (NCH $_2$); 110,61; 110,66; 111,05; 111,21; 118,09; 119,43; 119,52; 119,60;

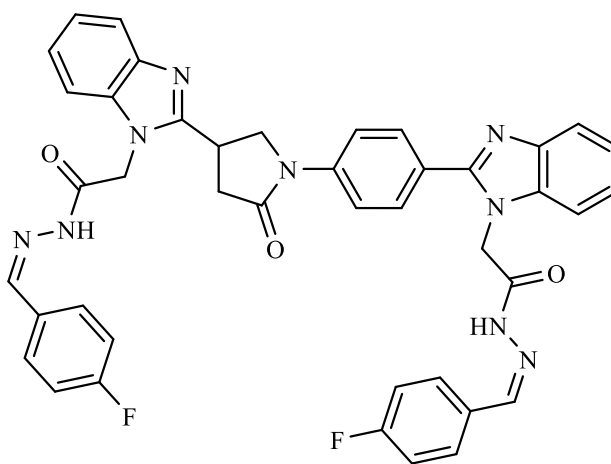
119,92; 121,47; 122,12; 122,52; 123,04; 124,39; 124,46; 124,52; 124,57; 128,47; 128,53; 128,63; 129,84; 130,08; 136,60; 140,72; 142,30; 142,66; 148,31; 148,35 (C_{Ar}); 162,77 ($N=CHAr$); 164,76 ($N=CHAr$); 169,29 (CO); 169,42 (CO); 172,86 (CO).

IR ν (cm^{-1}): 3438 (2NH); 1694 (2CO).

Rasta, %: C 62,91; H 4,20; N 19,04.

Apskaičiuota, %: C 62,76; H 4,14; N 19,17.

N'-((Z)-4-fluorobenziliden)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-((Z)-4-fluorobenziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazidas (13c)



0,2 g (0,0004 mol) dihidrazido **6** ištirpinama 10 ml dimetilformamido (DMF). Tada atsargiai suberiamas *p*-fluorbenzaldehydas (0,37 g) ir reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 5 val. Mišiniui atvėsus, jis skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, 2-PrOH, MeOH, chloroformu, dietilo eteriu, džiovinami.

Išeiga: 0,22 g (80 %). Lyd. t. 268–269 °C.

1H BMR (400 MHz) (DMSO- d_6), δ : (70/30) Z/E izomerų mišinys 2,95 – 3,13 (m, 2H, COCH₂); 4,10 – 4,20 (m, 1H, CH); 4,25 – 4,38 (m, 2H, NCH₂CH); 5,08; 5,54 (2 $s_{(70;30)}$, 2H, NCH₂CO); 5,14 – 5,61 (2 $s_{(70;30)}$, 2H, NCH₂CO); 7,17 – 7,34 (m, 8H, H_{Ar}); 7,49 – 7,92 (m, 12H, H_{Ar}); 8,05; 8,26 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, N=CH); 8,10; 8,30 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, N=CH); 11,82; 12,00 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, NH); 11,88; 12,03 (2 $s_{(70;30)}$, 1H, NH).

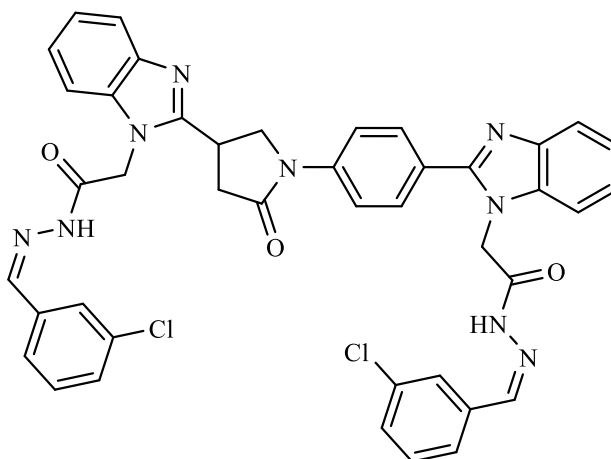
^{13}C BMR (100 MHz) (DMSO- d_6), δ : 28,96 (CH); 38,29 (COCH₂); 44,68 (NCH₂CO); 46,26 (NCH₂CO); 52,46 (NCH₂); 110,58; 111,16; 116,18; 116,22; 116,40; 116,44; 116,48; 119,19; 119,41; 119,51; 119,55; 122,08; 122,47; 122,60; 125,23; 129,74; 129,83; 129,92; 130,10; 130,94; 131,07; 131,10; 136,64; 140,87; 142,30; 142,99; 143,70; 143,85 (C_{Ar}); 153,70 (N=C); 156,40 (N=C); 162,36 (N=CHAr); 164,82 (N=CHAr); 168,84 (CO); 168,96 (CO); 172,89 (CO).

IR ν (cm⁻¹): 3207 (2NH); 1685 (2CO); 1602 (CO).

Rasta, %: C 66,98; H 4,35; N 16,70.

Apskaičiuota, %: C 67,28; H 4,44; N 16,81.

N'-((Z)-3-chlorobenziliden)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-((Z)-3-chlorobenziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazidas (13d)



0,2 g (0,0004 mol) dihidrazido **6** ištirpinama 10 ml dimetilformamido (DMF). Tada atsargiai suberiamas *m*-chlorbenzaldehydas (0,42 g) ir reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 5 val. Mišiniui atvėsus, jis skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, 2-PrOH, MeOH, chloroformu, dietilo eteriu, džiovinami.

Išeiga: 0,23 g (79 %). Lyd. t. 256–257 °C.

¹H BMR (400 MHz) (DMSO-d₆), δ : (70/30) *Z/E* izomerų mišinys 2,95 – 3,05 (m, 2H, COCH₂); 4,10 – 4,19 (m, 1H, CH); 4,23 – 4,36 (m, 2H, NCH₂CH); 5,09; 5,56 (2s_(70;30), 2H, NCH₂CO); 5,15; 5,63 (2s_(70;30), 2H, NCH₂CO); 7,17 – 7,30 (m, 4H, H_{Ar}); 7,41 – 7,92 (m, 16H, H_{Ar}); 8,03; 8,23 (2s_(70;30), 1H, N=CH); 8,08; 8,27 (2s_(70;30), 1H, N=CH); 11,89; 12,11 (2s_(70;30), 1H, NH); 11,95; 12,14 (2s_(70;30), 1H, NH).

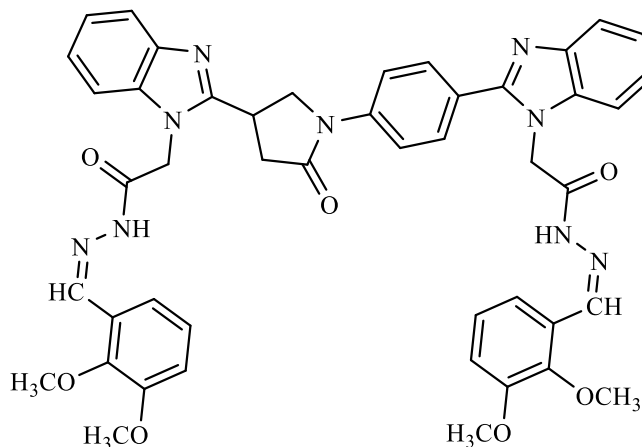
¹³C BMR (100 MHz) (DMSO-d₆), δ : 28,96 (CH); 38,25 (COCH₂); 44,75 (NCH₂CO); 46,31 (NCH₂CO); 52,47 (NCH₂); 110,62; 111,16; 119,17; 119,39; 119,53; 122,13; 122,53; 122,62; 125,91; 126,23; 126,50; 126,58; 126,64; 127,04; 129,83; 130,09; 130,20; 131,09; 131,14; 134,14; 134,17; 136,51; 136,60; 136,65; 140,85; 142,25; 142,91; 143,30; 143,46 (C_{Ar}); 153,74 (N=C); 156,38 (N=C); 164,34 (N=CH_{Ar}); 166,01 (N=CH_{Ar}); 169,05 (CO); 169,18 (CO); 172,90 (CO).

IR ν (cm⁻¹): 3393; 3207 (2NH); 1685 (2CO); 1611 (CO).

Rasta, %: C 64,26; H 4,20; N 16,21.

Apskaičiuota, %: C 64,45; H 4,25; N 16,11.

***N'*-((*Z*)-2,3-dimetoksibenziliden)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-((*Z*)-2,3-dimetoksibenziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)acetohidrazidas (13e)**



0,2 g (0,0004 mol) dihidrazido **6** ištirpinama 10 ml dimetilformamido (DMF). Tada atsargiai suberiamas 2,3-dimetoksibenzaldehidas (0,49 g) ir reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 5 val. Mišiniui atvėsus, jis skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, 2-PrOH, chloroformu, dietilo eteriu, džiovinami.

Išėiga: 0,3 g (94 %). Lyd. t. 194–195 °C. (iš MeOH)

¹H BMR (400 MHz) (DMSO-d₆), δ: (70/30) *Z/E* izomerų mišinys 2,95 – 3,10 (m, 2H, COCH₂); 3,70; 3,76; 3,79; 3,81 (4s, 12H, 4CH₃); 4,10 – 4,19 (m, 1H, CH); 4,26 – 4,36 (m, 2H, NCH₂CH); 5,05; 5,54 (2s_(70;30), 2H, NCH₂CO); 5,11; 5,61 (2s_(70;30), 2H, NCH₂CO); 6,97 – 7,07 (m, 4H, H_{Ar}); 7,17 – 7,90 (m, 14H, H_{Ar}); 8,36; 8,57 (2s_(70;30), 1H, N=CH); 8,40; 8,60 (2s_(70;30), 1H, N=CH); 11,77; 12,00 (2s_(70;30), 1H, NH); 11,83; 12,01 (2s_(70;30), 1H, NH).

IR ν (cm⁻¹): 3200; 3054 (2NH); 1682 (2CO); 1610 (CO).

Rasta, %: C 66,09; H 5,26; N 15,21.

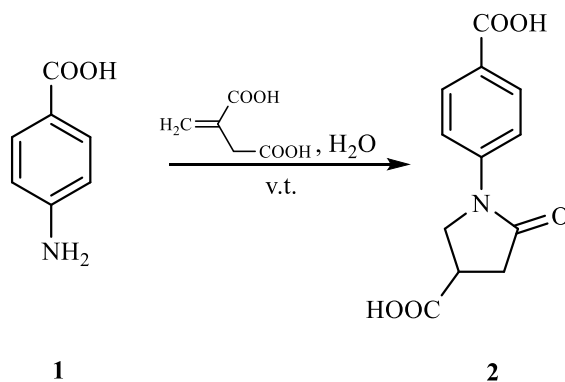
Apskaičiuota, %: C 66,26; H 5,20; N 15,12.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 1-(4-Karboksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis sintezė

Nesudėtingas sintezės būdas 5-oksopirolidinono žiedui sudaryti yra atitinkamus aminus veikiant itakono rūgštimi.

Šiame darbe, pagal žinomą metodiką [45], *p*-aminobenzoinę rūgštį **1** veikiant itakono rūgštimi, vandenyje, mišinio virimo temperatūroje 6 val., buvo gauta 70 % išeiga dikarboksirūgštis **2**, kuri toliau buvo naudojama benzimidazolo darinių **3a** ir **3b** sintezei. Resintezuotos dikarboksirūgštis **2** ^1H , ^{13}C BMR, IR spektroskopijos ir elementinės analizės duomenys sutampa su literatūroje [46] aprašytais duomenimis.



3.1.1 schema. Dikarboksirūgštis sintezė

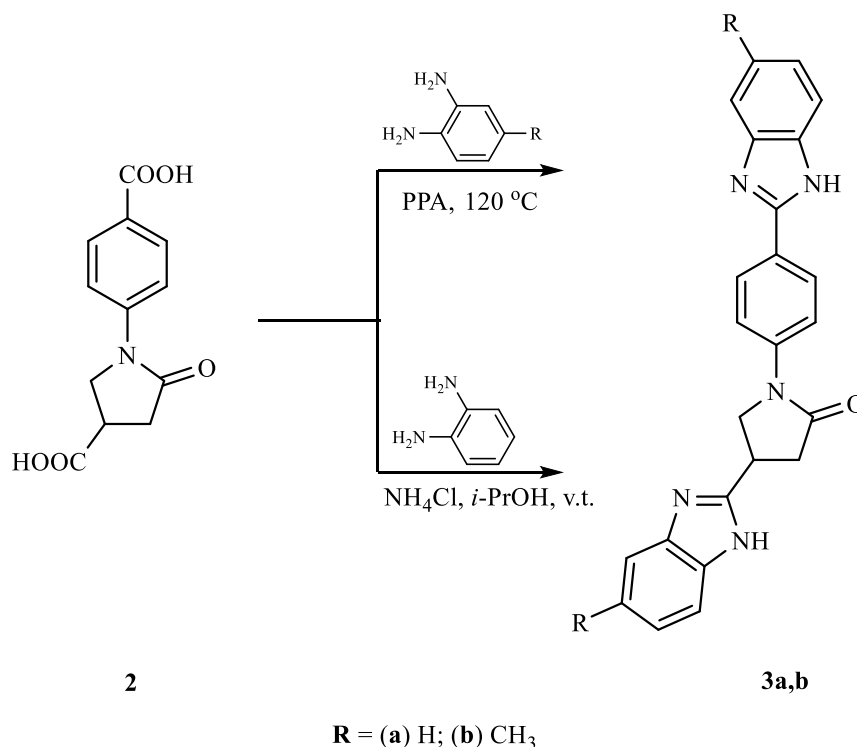
3.2 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono sintezė

Bakalauro baigiamojo darbo metu buvo gautas benzimidazolas **3a** trimis būdais: sulydant dikarboksirūgštį su *o*-fenilendiaminu; atliekant minėtų junginių sintezę Filipso metodu; veikiant reagentus 140 W galingumo mikrobangomis 15 min, metanolyje. Tačiau, reikia paminėti, kad šie metodai nebuvo pakankamai efektyvūs, norimam produktui **3a** gauti.

Ieškant draugiško gamtai sintezės metodo, buvo susintetintas benzimidazolas **3a** veikiant dikarboksirūgštį **2** ir *o*-fenilendiaminą 2-propanolyje, mišinio virimo temperatūroje, naudojant katalizatorių – amonio chloridą (NH₄Cl). Reakcija trūko 25 val. Deja, tikslinio produkto **3a** išeigos padidinti nepavyko (12 %).

Platų pritaikymą turi polifosforo rūgštis (PPA), kuri panaudojama dehidrinimo, Fišerio reakcijose, Šmito persigrupavimo ir kitose reakcijose. Taip pat, PPA gali būti naudojama kaip katalizatorius, įvairių aromatinių ketonų sintezėje, acilinimo, alkilinimo reakcijose [47-49]. Atsižvelgiant į gerą PPA reakingumą įvairiose reakcijose, ji buvo panaudota, kaip katalizatorius ir

tirpdančioji medžiaga, benzimidazolų **3a,b** sintezėje. Anksčiau minėta reakcija buvo vykdoma 120 °C temperatūroje 6 val. ir gautas reakcijos mišinys neutralizuojamas 7 % Na₂CO₃ tirpalu iki pH = 9. Išskirti kristalai perkristalinami iš MeOH.



3.2.1 schema. Benzimidazolų **3a,b** sintezė

Junginio **3a** ¹H BMR, kai tirpiklis DMSO-d₆, spektre matomi naujai susidariusių dviejų benzimidazolų fragmentų vandenilių protonų multiplėtai ties 7,10 – 7,24 m.d. ir 7,48 – 7,69 m.d. intervaluose. *p*-Pakeisto benzeno žiedo vandenilio protonų dubletai stebimi, atitinkamai ties 7,91 m.d. ir 8,20 m.d. Nebėra plataus singleto, būdingo dviems karboksigrupėms, ties 12,83 m.d., o matomi dviejų NH grupių vandenilių protonų singletai, priklausantys benzimidazolų fragmentams, ties 12,50 m.d. ir 12,87 m.d.

¹³C BMR spektre, nebėra būdingų dviems CO grupėms rezonansų ties 166,85 m.d. ir 174,06 m.d., bet yra naujos smailės ties 151,39 m.d. ir 155,42 m.d., kurios priskirtinos dviems N=C grupėms, esančioms benzimidazolų fragmentuose.

Šio junginio IR spektre stebima intensyvi C=O grupės absorbcijos juosta ties 1681 cm⁻¹ ir intensyvi dviejų NH grupių absorbcijos juosta ties 3198 cm⁻¹.

Junginio **3b** ¹H BMR spektre, be aukščiau minėtų signalų, stebimi papildomi dviejų metilo grupių, esančių 6-ose benzimidazolo žiedų padėtyse, singletai, ties 2,39 m.d. ir 2,42 m.d. Abiejų junginių (**3a,b**) likusių grupių anglies atomus atitinkančių spektrinių linijų cheminių poslinkių skirtumas beveik nekinta.

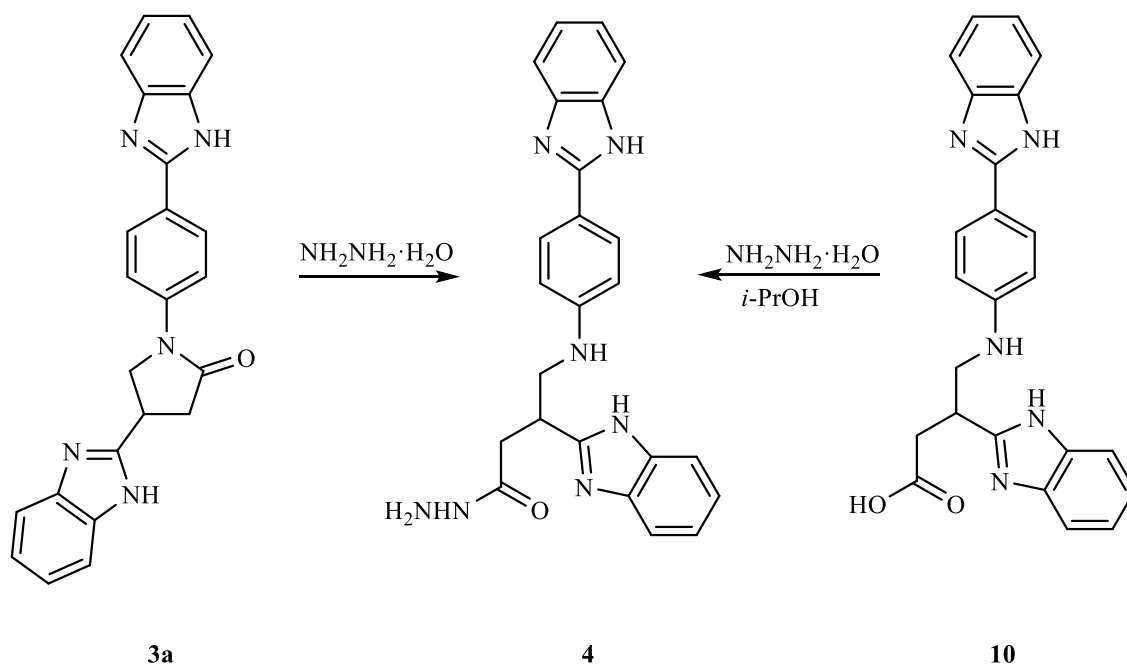
Benzimidazolo darinio **3b** ^{13}C BMR spektre, kai tirpiklis DMSO- d_6 , naujai atsiradusias dviejų metilo grupių spektrines linijas galima matyti ties 21,73 m.d. ir 21,81 m.d.

3.3 Mono- ir dihidrazidų sintezė

Rūgščių hidrazidai, turėdami nukleofilinį hidrazino fragmentą molekulėje, gali dalyvauti nukleofilinio jungimosi su elektrofilais reakcijose. Savo ruožtu, prijungimo produktai atveria naujų darinių sintezės galimybes.

Monohidrazidas **4** buvo gautas dviem būdais. Benzimidazolą **3a** veikiant hidrazino monohidrato pertekliumi, mišinio virimo temperatūroje heterociklas suyra ir susidaro 4-((4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil)amino)-3-(1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazidas **4**, 63 % išeiga. Hidrazidas **4** yra tirpus karštame vandenyje, todėl perkristalinamas iš vandens.

Kitas būdas junginiui **4** gauti yra panaudoti susintetintą aminobutano rūgštį **10**. Minėtą rūgštį veikiant hidrazino monohidratu 2-propanolyje, mišinio virimo temperatūroje 20 val., susidaro karbohidrazidas **4**.



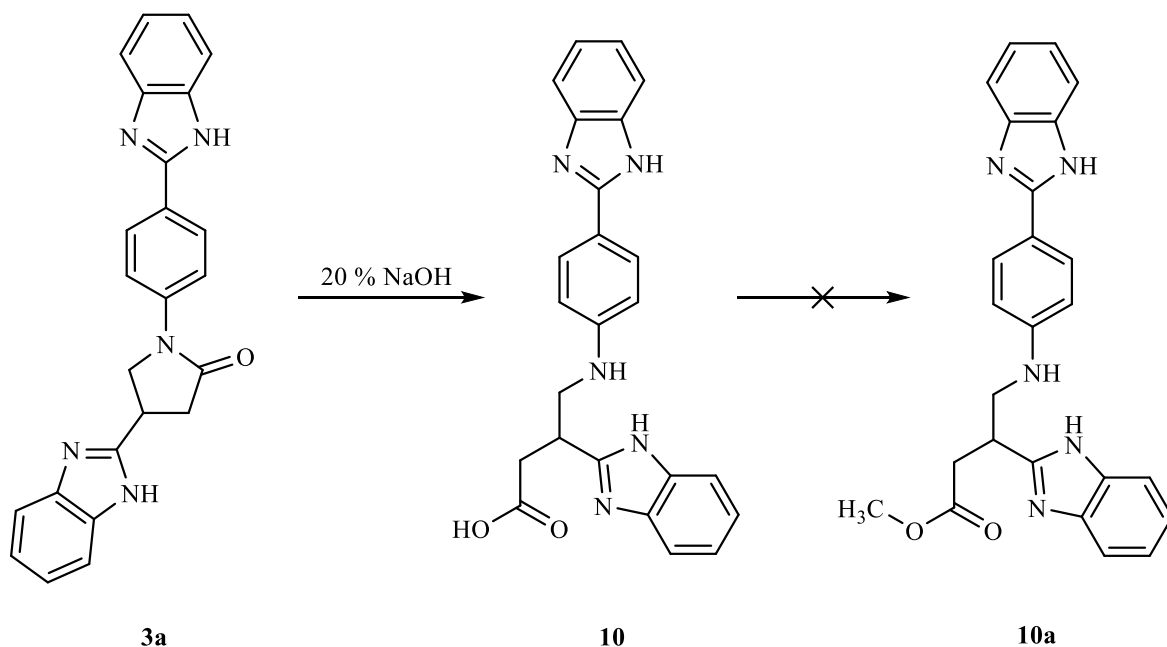
3.3.1 chema. Monohidrazido sintezė

Hidrazido **4** struktūrą patvirtina ^1H BMR, kai tirpiklis DMSO- d_6 , spektras, kuriame stebimi CH ir NCH_2 grupių protonų multipletai, pasislinkę į stipresniųjų magnetinių laukų pusę, lyginant su pradiniu junginiu **3a** ir yra atitinkamai 3,53 – 3,59 m.d. (CH); 3,40 – 3,46 m.d. (NHCH_2) intervaluose. Be to, stebimi naujai atsiradę CONHNH_2 fragmentui priklausantys singletai,

atitinkamai ties 4,42 m.d. (NH₂) ir 9,12 m.d. (CONH) bei NHCH₂ fragmento vandenilio protonui priklausantis tripletas 6,34 m.d.

Nors 5-oksopirolidinono žiedas yra atsparus rūgščių poveikiui, tačiau iš literatūros yra žinoma, kad nėra atsparus šarmams. Tuo remiantis, buvo atlikta junginio **3a** šarminė hidrolizė 20 % NaOH tirpale. Verdant junginio **3a** šarminį tirpalą 3 val., susidaro aminobutano rūgšties natrio druska, kuri neutralizuojama 7% ledine acto rūgštimi iki pH = 6 ir gaunama aminobutano rūgštis **10**.

Toliau buvo atliekama junginio **10** esterinimo reakcija metanolyje, esant katalitiniam konc. sieros rūgšties kiekiui, norint gauti esterį **10a**. Deja, išanalizavus gauto junginio **10a** ¹H ir ¹³C BMR spektrus, paaiškėjo, kad junginys **10a** nebuvo gautas. Kadangi buvo stebimi pirolidinono žiedui būdingi vandenilių protonų signalai, kurie leidžia daryti prielaidą, kad stiprių rūgščių poveikyje aminobutano rūgštis **10** ciklizuojasi, vėl sudarydama pradinį ciklinį junginį **3a**.



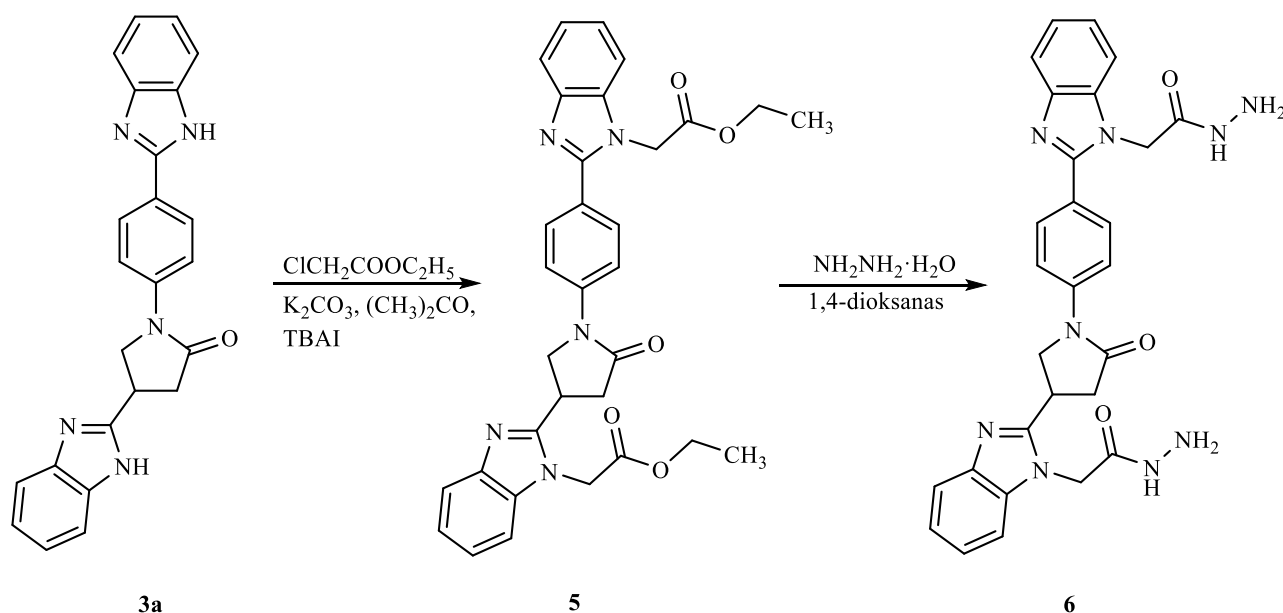
3.3.2 schema. Pirolidinono žiedo atidarymo reakcija

Junginio **10** ¹H BMR, kai tirpiklis DMSO-d₆, spektre stebimas NHCH₂ grupės vandenilio protono singletas ties 6,40 m.d., įrodantis pirolidinono žiedo atsiskyrimą, o hidroksigrupės ir dviejų NH grupių, esančių benzimidazolų žieduose, pagal integravimą atitinkančių trijų vandenilių protonų signalai, dėl persidengimo stebimi plačiu singletu ties 12,52 m.d.

Iš literatūros yra žinoma, jog esterius veikiant hidrazino monohidratu, gaunami hidrazidai, todėl dihidrazidui **6** gauti, iš pradžių buvo atliekama diesterio **5** sintezė iš benzimidazolo **3a**. 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-onas **3a** buvo veikiamas etil chloracetatu acetone, mišinio virimo temperatūroje 20 val., esant reakcijos terpėje sauso kalio karbonato ir tetrabutilamonio jodido (TBAI). Po reakcijos, karšta suspensija filtruojama tam, kad

atsikratyti netirpių druskų, o gautas filtratas skiedžiamas vandeniu. Gaunamas 88 % išeiga tikslinis junginys **5**.

Lengvai dirūgštis dihidrazidas **6** susidaro, verdant dietilo esterį **5** su hidrazino monohidratu, 1,4-dioksane.



3.3.3 schema. Dihidrazido sintezė

Kad susidarė diesteris **5**, patvirtina ¹H BMR, kai tirpiklis DMSO-d₆, spektras. Be benzeno, benzimidazolo ir piroolidinono žiedams būdingų vandenilių protonų signalų, stebimi naujai atsiradę dviejų metilo grupių vandenilių protonų tripletai ties 1,15 m.d. ir 1,25 m.d. bei dviejų metileno grupių multiplėtai atitinkamai 4,11–4,17 m.d. ir 4,19–4,24 m.d. intervaluose. Stipresniuose magnetiniuose laukuose esantis CH₂CH₃ grupės multiplėtas persidengia su piroolidinono žiedui priklausančios CH grupės signalu. Kad sureagavo abi NH grupės, esančios benzimidazolo žieduose, patvirtina nauji NCH₂CO grupėms priklausantys singletai ties 5,23 m.d. ir 5,32 m.d. bei NH grupėms priklausančių vandenilio protonų singletų nebūvimas silpnesniuose magnetiniuose laukuose.

¹³C BMR spektre, matyti naujai atsiradusios dviems metilo grupėms priklausančios spektrinės linijos ties 14,41 m.d. ir 14,51 m.d., dviems NCH₂CO grupėms – 44,88 m.d. ir 46,53 m.d., dviems CH₂CH₃ grupėms – 61,87 m.d. ir 61,96 m.d. Be piroolidinono žiedui būdingos CO grupės rezonansės ties 172,80 m.d., papildomai stebimos dar dviejų CH₂CO grupių smailės ties 168,71 m.d. ir 168,86 m.d.

Dihidrazido **6** susidarymą patvirtina ¹H BMR spektras, kai tirpiklis DMSO-d₆, kur nebestebimi dviems etilo grupėms būdingi vandenilio protonų signalai ir aiškiai matomas naujas

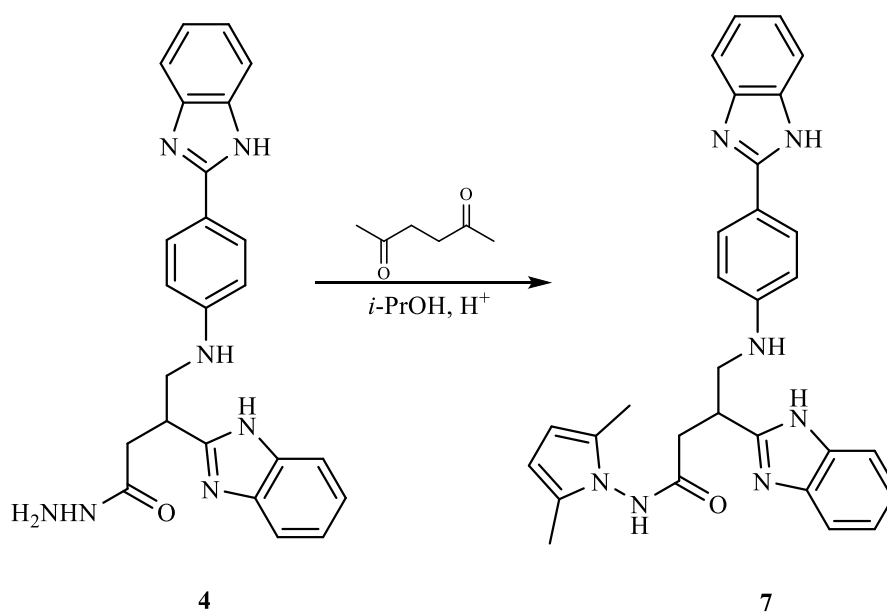
dviems NH₂ grupėms būdingas platus singletas ties 4,63 m.d. ir NH grupių vandenilių protonų singletai silpnėsiuose magnetiniuose laukuose, atitinkamai ties 9,59 m.d. bei 9,64 m.d.

Taip pat, junginio **6** ¹³C BMR spektre, nebestebimos dviems CH₂CH₃ grupėms priklausančios spektrinės linijos.

3.4 4-((4-(1H-benzimidazol-2-il)fenil)amino)-3-(1H-benzimidazol-2-il)butanhidrazido kondensacijos reakcija su 2,5-heksandionu

Hidrazidai nesunkiai reaguoja su diketonais, 2-propanolyje, esant rūgštiniam katalizatoriui, atitinkamai sudarydami pirolus arba pirazolus, turinčius dvi metilines grupes.

Šiame darbe, pirolas **7** yra gaunamas hidrazidą **4** veikiant 2,5-heksandionu propanolyje, mišinio virimo temperatūroje, esant katalitiniam koncentruotos druskos rūgšties kiekiui. Reakcijai įvykus, skystoji frakcija nudistiliuojama vakuume rotaciniu garintuvu, o likusi sausa masė praskiedžiama vandeniu.



3.4.1 schema. Monopirolas **7** sintezė

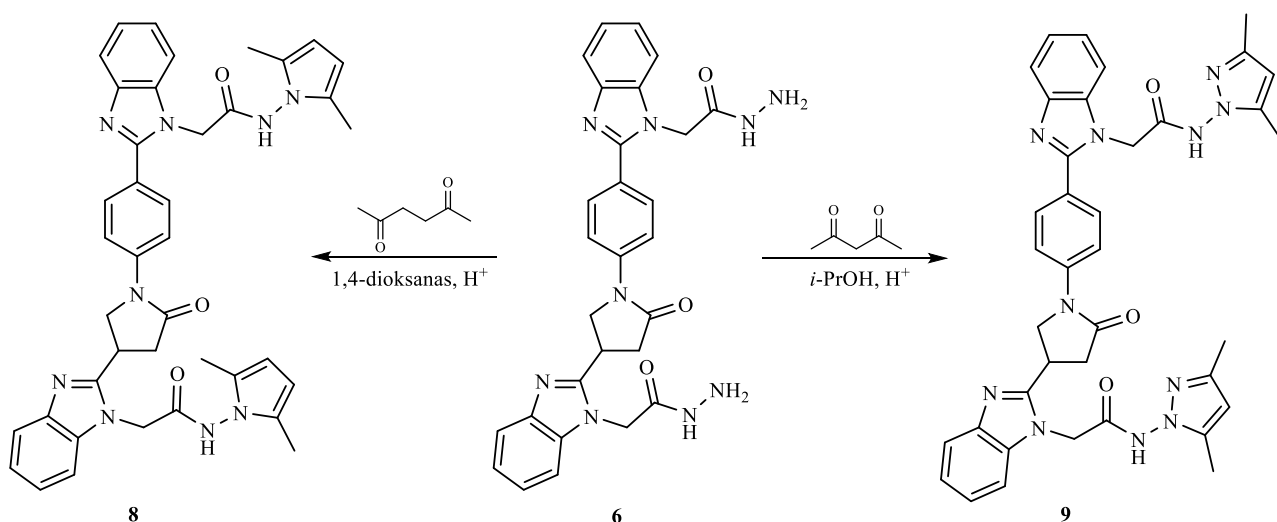
Pirolas žiedo susidarymą junginyje **7** apibūdina ¹H, ¹³C BMR spektrų analizės duomenys. ¹H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO-d₆, stebimos naujai atsiradusios, pirolas žiedo fragmento vandenilių protonams būdingos smailės: dviejų metilo grupių protonų singletai ties 1,62 m.d., 1,95 m.d. bei dviejų C=CH grupių dubletai ties 5,51 m.d. ir 5,56 m.d. Nebestebimas NH₂ grupės protonams būdingas singletas ties 4,42 m.d. lyginant su pradiniu junginiu **4**, o CONH grupės singletas yra labiau ekranuotas ir stebimas ties 10,85 m.d. Benzimidazolo NH grupių protonų signalai stebimi plačiu singletu ties 13,68 m.d.

^{13}C BMR, spektre matomos dviems CH_3 grupėms būdingos spektrinės linijos, atitinkamai ties 10,97 m.d. ir 11,46 m.d. O pirolo žiedo dviejų CH grupių singletai yra ties 103,22 m.d. ir 103,27 m.d.

3.5 Dihidrazidų reakcijos su dikarbonilniais junginiais

Dipirazolo darinys **9** buvo gautas verdant dihidrazido **6**, 2,4-pentandiono ir 2-propanolio mišinį, esant katalitiniam konc. druskos rūgšties kiekiui, 20 val.

Kondensuojant dihidrazidą **6** su 2,5-heksandionu, 2-propanolyje ir esant konc. HCl rūgšties katalizatoriui, produktas **8** nebuvo gautas net reakciją vykdant 20 val. Tuomet, pakeitus reakcijos tirpiklį 1,4-dioksanu ir naudojant katalizatoriumi konc. acto rūgštį, reakcija truko tik 10 val. Buvo susintetintas dipirolas **8**.



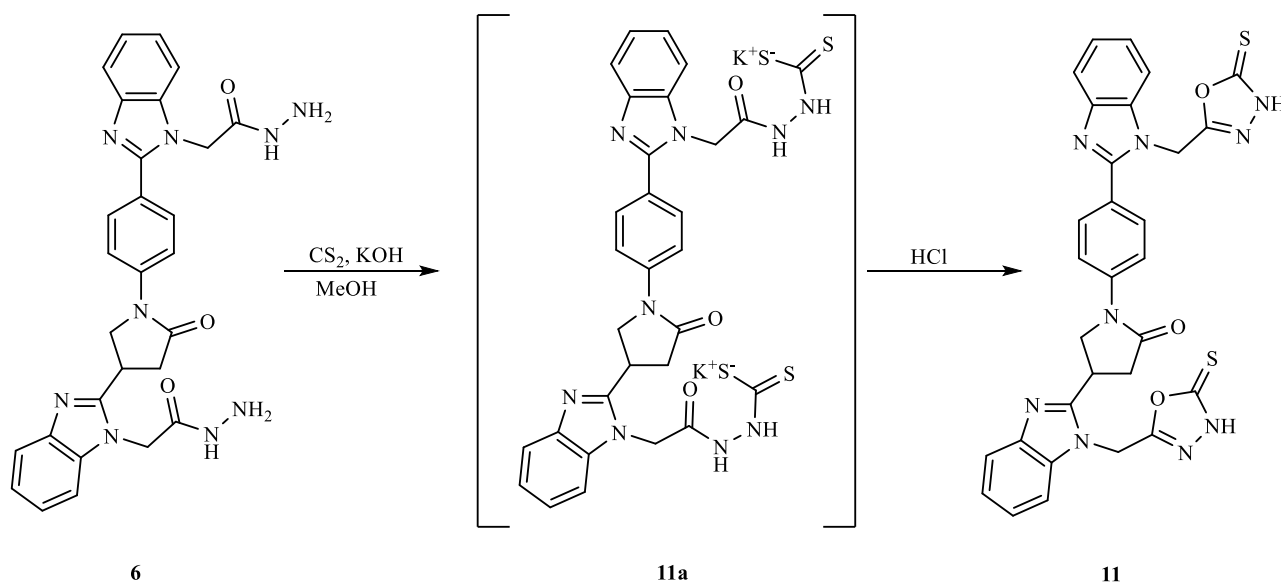
3.5.1 schema. Dipirolas ir dipirazolo sintezė

Dipirazolo **9** molekulės, ^1H BMR spektre, be 5-oksopirrolidinono, benzeno ir benzimidazolo žiedams būdingų vandenilio protonų signalų, matomi pirazolų žieduose esančių keturių metilo grupių singletai ties 1,14 m.d.; 1,15 m.d.; 1,24 m.d.; 1,25 m.d., bei dviejų CH grupių vandenilių protonų multiplėtai, atitinkamai 4,90 – 4,96 m.d. ir 4,98 – 5,04 m.d. intervaluose. Junginio **9** struktūroje esančių dviejų pirolo fragmentų būvimą patvirtina tai, kad nebėra dviejų NH_2 grupių vandenilių protonams būdingų singletų ties 4,86 m.d. ir 4,95 m.d.

O junginio **8**, turinčio savo struktūroje du pirolo žiedus, ^1H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO-d_6 , stebimi naujai atsiradę keturių CH grupių protonų singletai, ties 5,61 m.d., 5,66 m.d., 5,78 m.d., 5,80 m.d. ir du singletai, priklausantys CONH grupių protonams, atitinkamai 11,18 m.d., 11,23 m.d. Dipirolas **8** keturioms metilo grupėms priklausantys protonų singletai matomi ties 1,92 m.d., 2,02 m.d., 2,06 m.d., 2,16 m.d.

3.6 1,3,4-oksadiazolo darinio sintezė

Šiuo metu, vis dar plačiai naudojamas metodas biologiškai atkyviems 1,3,4-oksadiazolams gauti yra atitinkamus hidrazidus veikiant anglies disulfidu (CS₂) pasirinktame tirpiklyje, esant KOH. O gautą kalio druską veikiant mineraline rūgštimi (HCl), susidaro 1,3,4-oksadiazolai [50, 51].



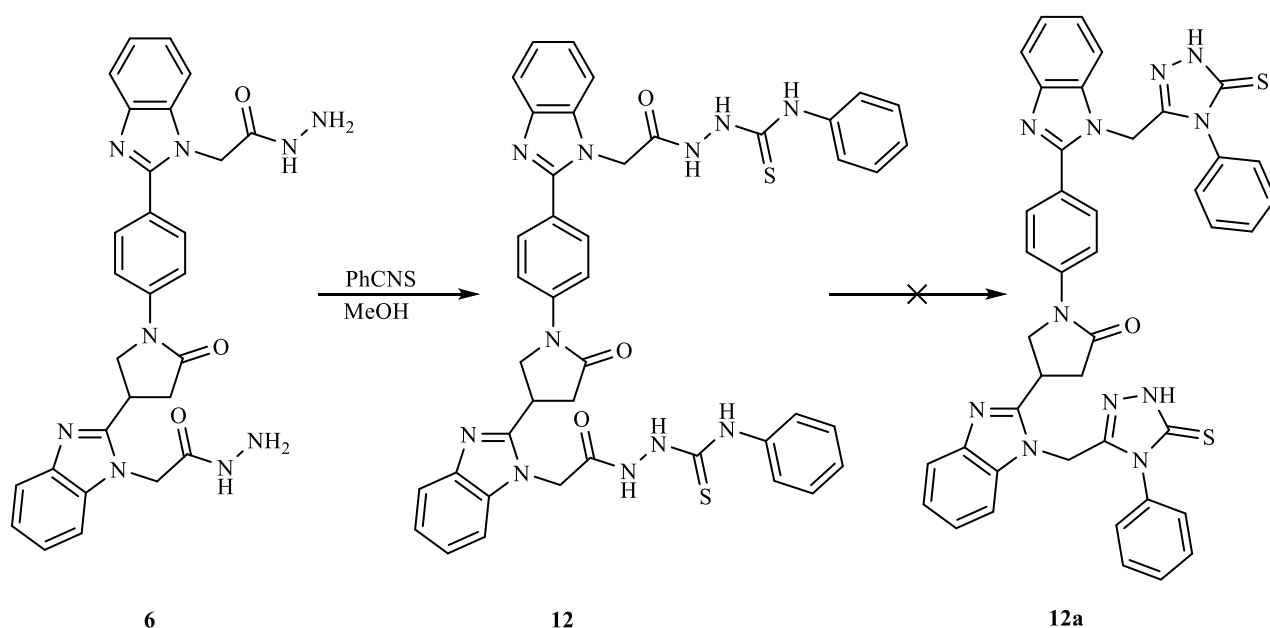
3.6.1 schema. Junginio **11** sintezė

Remiantis minėtais straipsniais, dihidrazido **6** veikimas anglies disulfidu, neišskiriant tarpinės druskos, šiame darbe leido gauti 1,3,4-oksadiazolą **11**. Pasigaminamas atitinkamos koncentracijos MeOH/KOH tirpalas ir iš lėto sulašinamas reikiamas kiekis anglies disulfido. Mišinys šaldant maišomas 15 min., dėl vykstančios stiprios egzoterminės reakcijos, tirpstant CS₂. Kalio šarmas padeda susidaryti tarpinio junginio kalio druskai **11a**, kurią rūgštinant prask. HCl iki pH = 1, gaunami 1,3,4-oksadiazolo **11** kristalai.

1,3,4-oksadiazolo **11** struktūrą patvirtina ¹H, ¹³C BMR, IR spektrai ir elementinės analizės duomenys. Jo ¹H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO-d₆, matyti dviejų NCH₂ grupių singletai ties 5,72 m.d.; 5,81 m.d. Taip pat, nebestebimi hidrazidinių NHNH₂ grupių vandenilio protonų signalai, jiems būdingose srityse. 1,3,4-oksadiazolų fragmentams būdingų NH grupių protonų greiti mainai su deuteruotais vandeniliais, neleidžia matyti šių grupių signalų. Tačiau junginio **11** ¹³C BMR spektre stebimos naujai atsiradusios ir 1,3,4-oksadiazolo žiedams priklausiančios CS grupių smailės ties 180,63 m.d. ir 181,53 m.d.

3.7 1,2,4-triazolo darinio sintezė

Šiame darbe, dihidrazidą **6** veikiant fenilizotiocianatu (PhCNS) metanolyje, mišinio virimo temperatūroje 6 val., gautas dihidrazinkarbotioamidas **12**, kuris ciklizuojamas 4 % NaOH tirpalu į 1,2,4-triazolą, mišinio virimo temperatūroje, o po to, gautą tirpalą rūgštinant prask. HCl iki pH = 2. Silpnos koncentracijos natrio šarmo tirpalas naudojamas, siekiant išvengti 5-oksopirolidinono žiedo deciklizacijos. Tačiau iš reakcijos mišinio nepavyko išskirti 1,2,4-triazolo **12a**.

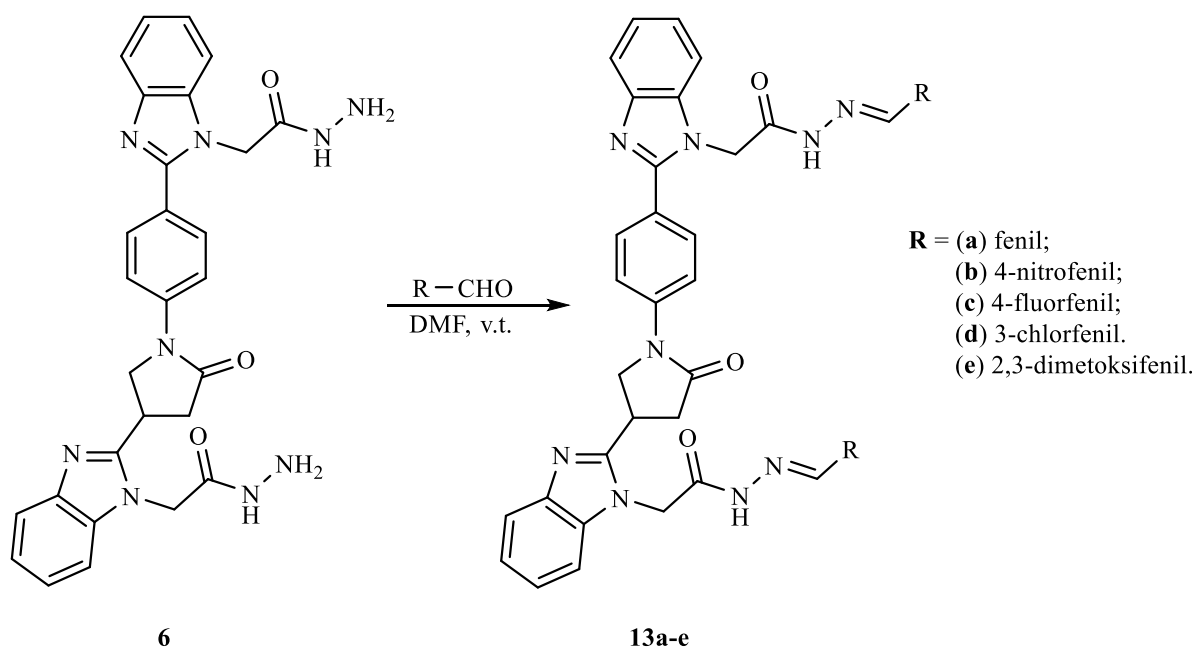


3.7.1 schema. 1,2,4-triazolo sintezė

Junginio **12** ^1H BMR, kai tirpiklis DMSO- d_6 , spektre nebestebimi NHHN $_2$ grupių vandenilių protonams būdingi signalai. Taip pat, aiškiai matyti dviejų NCH $_2$ CO grupių protoniniai singletai ties 5,06 m.d.; 5,15 m.d., o ties 9,72; 9,79; 9,85; 9,89 m.d. ir 10,51; 10,57 m.d., atitinkamai matyti dviejų NHHNCS bei dviejų NHAr grupių vandenilių protonų singletinės smailės, leidžiančios spręsti, apie susidariusį hidrazinkarbotioamidą **12**.

3.8 Dihidrazido reakcijos su aromatiniais aldehidais

Šiame darbe taip pat buvo susintetinti hidrazono dariniai **13a-e**, kurie gauti dihidrazidą **6** veikiant įvairiais aromatiniais aldehidais, dimetilformamido (DMF) mišinio virimo temperatūroje 5 val. Gautų hidrazonų **13a-e** išeigos siekė 85 %.



3.8.1 schema. Dihidrazonų sintezė

Dihidrazono **13a** ^1H BMR, kai tirpiklis DMSO-d_6 , spektre naujai atsiradę signalai stebimi dvigubais singletų rinkiniais (70 : 30). Dviejų NCH_2CO grupių singletai matomi ties 5,08; 5,54 m.d. ir 5,14; 5,61 m.d., o dviejų $\text{N}=\text{CH}$ grupių singletai yra ties 8,06; 8,26 m.d. ir 8,11; 8,30 m.d. NH grupių singletai matomi ties 11,82; 12,00 m.d. ir 11,88; 12,04 m.d.

Visų šios serijos junginių (**13a-e**) NCH_2CO , $\text{N}=\text{CH}$, NH fragmentų vandenilio atomus atitinkančių spektrinių linijų cheminių poslinkių skirtumas beveik nekinta, o linijų intensyvumo santykis visur išlieka beveik pastovus – pokyčiai labai nedideli. Juos sąlygoja fragmentų prigimtis bei spektrų registravimo sąlygos. *Z* posūkio izomero molekulės atomai yra labiau ekranuojami nei *E* izomero, signalai stebimi stipresniame magnetiniame lauke. Dėl apsunkinto sukimosi apie CO-NH ryšį amidiniame fragmente, junginiai **13a-e** stebimi, kaip posūkio *E* / *Z* izomerų mišinys, kuriame vyrauja *Z* izomerai.

3.9 Biologiniai tyrimai

Kai kuriems susintetintiems junginiams buvo atliktas mikrobiologinis tyrimas *in vitro*, tiriant aktyvumą prieš šias bakterijų kultūras:

- *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923);
- *Escherichia coli* (ATCC 8739);
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATTCC 10145);
- *L. Monocytogenes* (ATCC 19111);
- *Salmonella enterica enteritidis* (ATCC 13076);

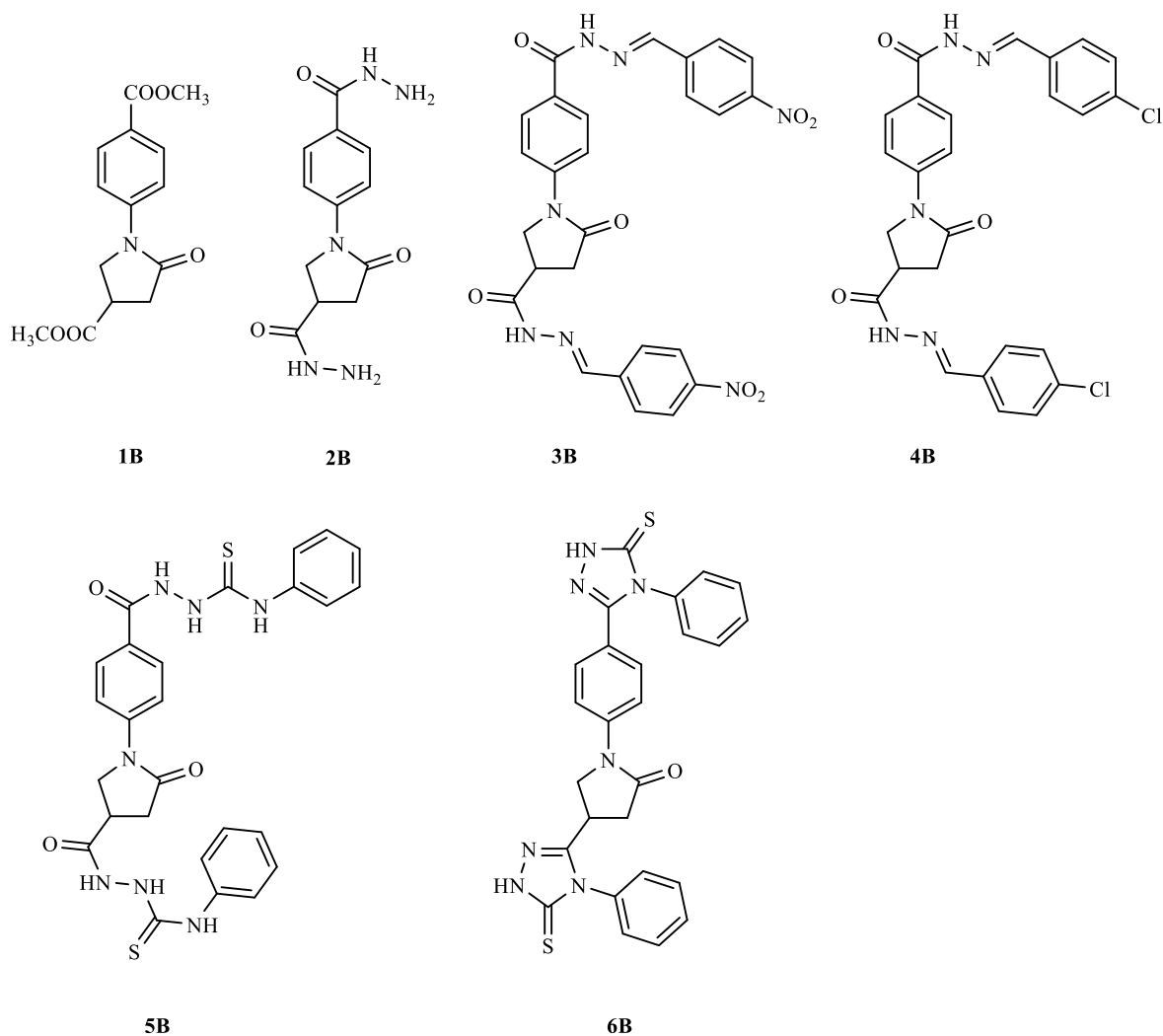
- *B. cereus* (ATCC M778; 10231).

Biologiniams tyrimams buvo paimti, bakalauro baigiamojo darbo metu susintetinti, panašios struktūros junginiai, neturintys dviejų bezimidazolo žiedų fragmentų (žr. 3.9.1 pav.).

Antibakterinis aktyvumas buvo nustatytas mažiausios inhibicinės koncentracijos (MIK) ir mažiausios baktericidinės koncentracijos (MBK) metodais.

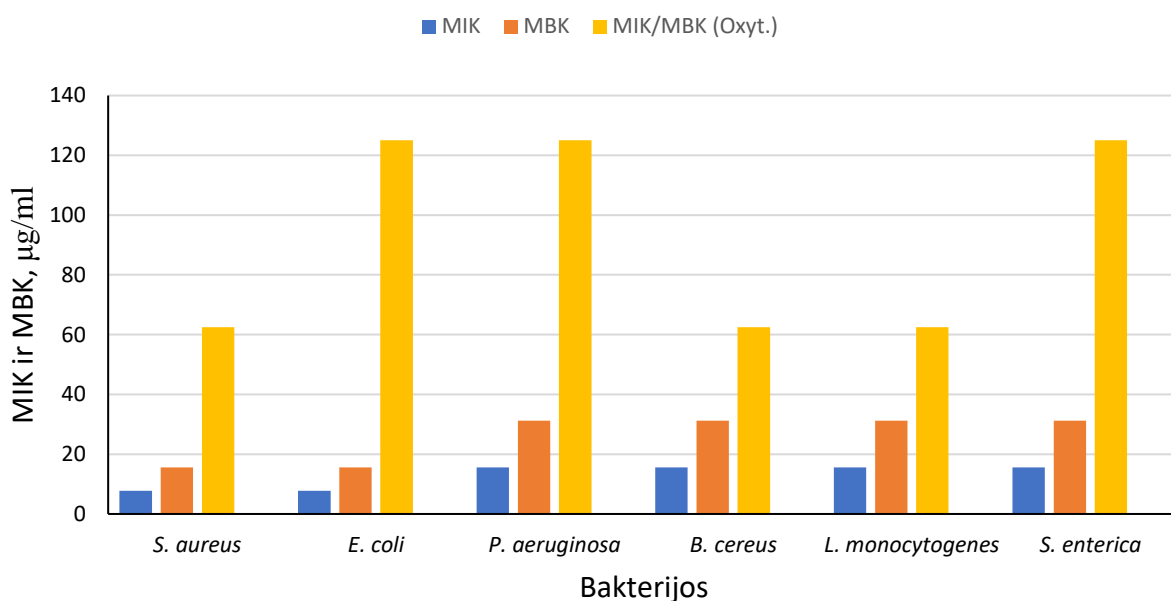
Bakteriostatinės junginių koncentracijos buvo nustatytos serijinio skiedimo (1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,6; 7,8 µg/ml) būdu, TSA sojų agaru terpėje (angl. *Trypticase soy agar*).

Susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo nustatyme, kaip kontrolė, buvo naudojamas plataus spektro antibiotikas „Oxytetracycline“. Preparatas buvo aktyvus *in vitro* prieš *S. aureus*, *B. cereus* ir *L. monocytogenes*, kai MIK / MBK = 62,5 µg/ml bei prieš *E. coli*, *S. enitritidis* ir *P. aeruginosa*, kai MIK / MBK = 125 µg/ml.



3.9.1 paveikslėlis. Bakalauro baigiamojo darbo metu susintetinti junginiai

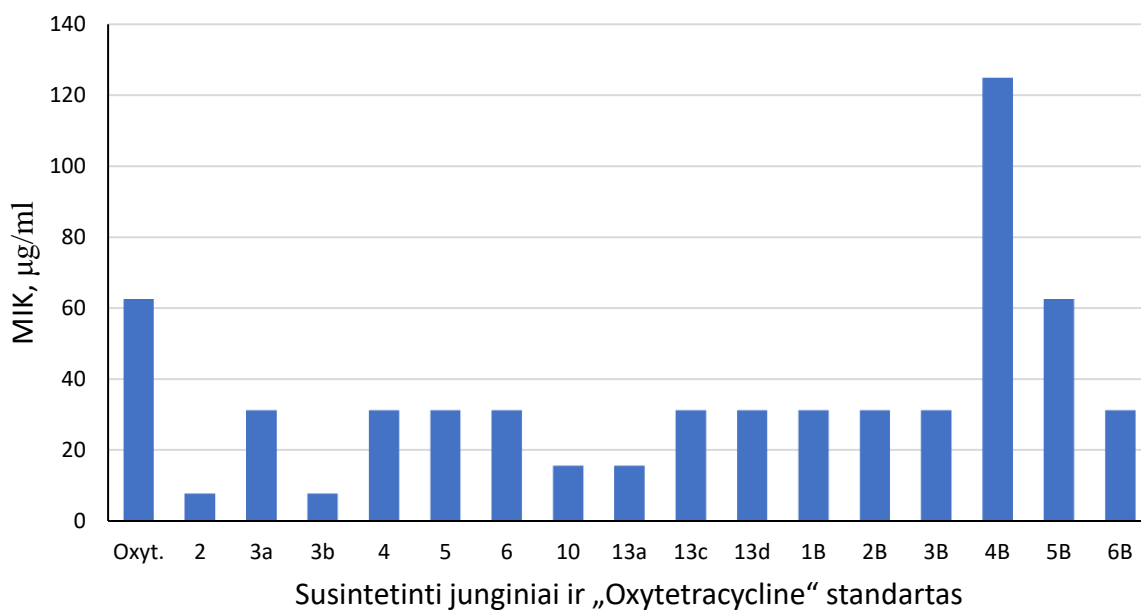
Buvo ištirtas susintetintų junginių **1B–6B**, **2–6**, **10**, **13a-d** biologinis aktyvumas, prieš anksčiau minėtas bakterijų linijas. Nustatyta, kad efektyviausi junginiai buvo **2**, **3b**, **10**, **13a**, iš kurių geriausiomis antibakterinėmis savybėmis pasižymėjo benzimidazolas **3b**. Prieš didžiąją dalį bakterijų, junginio **3b**, MIK vertė buvo 15,6 µg/ml, o prieš *S. aureus* ir *E. coli* – net 7,8 µg/ml. Lyginant panašios struktūros benzimidazolų **3a** su **3b** poveikį prieš visas tirtas bakterijas, galima teigti, kad didžiausiu antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo junginys **3b**, 6-ose benzimidazolo žiedų padėtyse turintis metilinės grupes.



3.9.2 paveikslėlis. Junginio **3b** ir „Oxytetracycline“ standarto biologinis aktyvumas

Lyginant dihidrazidų **2B** (junginys be benzimidazolo fragmento) ir **6** (junginys su dviem benzimidazolo fragmentais) antibakterinius aktyvumus matyti, kad papildomai įvesti du benzimidazolo fragmentai, biologinio aktyvumo molekulėje **2B** nepadidino.

Šių junginių MIK vertė visoms bakterijoms vidutiniškai padidėjo dvigubai ir siekė 62,5 µg/ml.



3.9.3 paveikslėlis. Susintetintų junginių aktyvumas prieš *S. aureus* bakterijas

Aktyviausias hidrazonas prieš *S. aureus* buvo **13a** (MIK = 15,6 µg/ml). Visi kiti hidrazonai, įskaitant ir susintetintus bakalauro baigiamojo darbo metu, didesniu aktyvumu prieš tirtas bakterijas nepasižymėjo. Toks požymis rodo, kad benzeno žiedo 4-padėtyje įvestos NO₂, Cl, F grupės, gautų hidrazono darinių **13a-e** antibakteriniam aktyvumui, įtakos neturėjo.

IŠVADOS

1. Rastas patogus ir didžiausią išeigą duodantis 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono sintezės metodas – 5-oksopirolidin-3-karboksirūgštį veikiant *o*-fenilendiaminu polifosforo rūgštyje ir nustatyta, kad:
 - 5-pirolidinoną veikiant hidrazino monohidratu, pertekliuje, mišinio virimo temperatūroje, susidaro monohidrazidas;
 - benzimidazolų fragmentuose, prijungtas esterines grupes veikiant hidrazino monohidratu 1,4-dioksane, mišinio virimo temperatūroje, susidaro dihidrazidas.
2. Ištirtos gautų mono- bei dihidrazidų kondensacijos reakcijos su karbonilinais junginiais ir nustatyta, kad:
 - verdant mono- arba dihidrazidą su 2,5-heksandionu, atitinkamame tirpiklyje, esant rūgštiniam katalizatoriui, gaunami 2,5-dimetilpirolai;
 - veikiant dihidrazidą su 2,4-pentandionu, 2-propanolyje, gaunamas dipirazolo darinys;
 - reaguojant dihidrazidui su aromatiniais aldehidais, susidaro dibenzilidenhidrazidai, kurie DMSO- d_6 tirpale, dėl apsunkinto sukimosi apie CO–NH ryšį amidiniame fragmente egzistuoja, kaip E / Z izomerų mišinys.
3. Dihidrazidą veikiant anglies disulfidu, gauta tarpinė kalio druska ciklizuojama druskos rūgštimi, susidarant stabiliam 1,3,4-oksatriazolo dariniui.
Dihidrazidui reaguojant su feniltioizocianatu, susidaro feniltiokarbamidas, kurį ciklizuojant šarminėje terpėje negaunamas triazolas, nes skyla 5-pirolidinono žiedas.
4. Ištirtos 3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-1-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]pirolidin-5-ono deciklizacijos reakcijos šarminiais reagentais ir nustatyta, kad:
 - 5-pirolidinono žiedas nesunkiai atsidaro junginį veikiant 20 % NaOH tirpalu ir susidaro γ -aminobutano rūgštis;
 - 5-pirolidinonas virinamas su hidrazino monohidratu 2-propanolyje, mišinio virimo temperatūroje ir gaunamas butanhidrazidas.
5. Ištirtas kai kurių gautų junginių antibakterinis aktyvumas ir nustatyta, kad:
 - visi tirti junginiai pasižymėjo biologiniu aktyvumu prieš *S. aureus* bakterijas;
 - geriausiomis antibakterinėmis savybėmis, prieš visas tirtas bakterijas, pasižymėjo junginys **3b** turintis du benzimidazolo fragmentus, kurių 6-ose padėtyse yra metilo pakaitai.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. UPPAL, G., BALA, S., KAMBOJ, S. and SAINI, M. Therapeutic Review Exploring Antimicrobial Potential of Hydrazones as Promising Lead. *Der Pharma Chemica*. 2011, 3 (1), 250-268. ISSN 0975-413X.
2. HE, H., WANG, X., SHI, L., YIN, W., et al. Synthesis, antitumor activity and mechanism of action of novel 1,3-thiazole derivatives containing hydrazide-hydrazone and carboxamide moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016, 26 (14), 3263-3270. ISSN 0960-894X.
3. YADAV, J., PANDEYA, S.N., NATH, G. and SINGH, S.P. Synthesis and Antibacterial Evaluation of some Hydrazones of Flavanoid Derivatives. *J Chem Pharm Res*. 2010, 2 (4), 558-563.
4. KUMAR, P., et al. Design, Synthesis, and Anticonvulsant Evaluation of some Novel 1, 3 Benzothiazol-2-Yl Hydrazones/Acetohydrazones. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2012, 21 (9), 2428-2442 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9768-0>.
5. ULLOORA, S., SHABARAYA, R., RANGANATHAN, R. and ADHIKARI, A.V. Synthesis, Anticonvulsant and Anti-Inflammatory Studies of New 1, 4-Dihydropyridin-4-Yl-Phenoxyacetohydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 70, 341-349 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.010>.
6. MANDEWALE, M.C., et al. Synthesis, Structural Studies and Antituberculosis Evaluation of New Hydrazone Derivatives of Quinoline and their Zn (II) Complexes. *Journal of Saudi Chemical Society* [interaktyvus]. 2016 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2016.04.003>.
7. SARKAR, S., et al. Antimalarial Activity of Small-Molecule Benzothiazole Hydrazones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016, 60 (7), 4217-4228. ISSN 1098-6596; 0066-4804.
8. XAVIER, A., THAKUR, M. and MARIE, J.M. Synthesis and Spectral Characterisation of Hydrazone Based 14-Membered Octaaza Macrocyclic Ni (II) Complexes. *J Chem Pharm Res*. 2012, 4 (2), 986-990.
9. LI, Z., et al. Benzimidazole-BODIPY as Optical and Fluorometric pH Sensor. *Dyes and Pigments* [interaktyvus]. 2016, 128, 165-169 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.01.029>.
10. YANG, W., et al. New Host Materials Based on Fluorene and Benzimidazole Units for Efficient Solution-Processed Green Phosphorescent OLEDs. *Optical Materials* [interaktyvus]. 2013, 35 (12), 2201-2207 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2013.06.015>.
11. TAHA, M., MOSADDIK, A., RAHIM, F., ALI, S., et al. Synthesis, antiglycation and antioxidant potentials of benzimidazole derivatives. *Journal of King Saud University - Science*. 2018, ISSN 1018-3647.
12. OBOT, I. B. and EDOUK, U. M. Benzimidazole: Small planar molecule with diverse anti-corrosion potentials. *Journal of Molecular Liquids*. 2017, 246, 66-90. ISSN 0167-7322.

13. BANSAL, Y. and SILAKARI, O. The Therapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2012, 20 (21), 6208-6236 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>.
14. FAN, C., ZHAO, B., WEI, F., ZHANG, G., et al. Synthesis and discovery of autophagy inducers for A549 and H460 lung cancer cells, novel 1-(2'-hydroxy-3'-aroxypopyl)-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008, 18 (14), 3860-3864. ISSN 0960-894X.
15. ZHANG, D., WANG, G., ZHAO, G., XU, W., et al. Synthesis and cytotoxic activity of novel 3-(1H-indol-3-yl)-1H-pyrazole-5-carbohydrazide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011, 46 (12), 5868-5877. ISSN 0223-5234.
16. GÜMÜŞ, F., PAMUK, İ, ÖZDEN, T., YILDIZ, S., et al. Synthesis, characterization and in vitro cytotoxic, mutagenic and antimicrobial activity of platinum(II) complexes with substituted benzimidazole ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2003, 94 (3), 255-262. ISSN 0162-0134.
17. GÜMÜŞ, F., ALGÜL, Ö, EREN, G., EROĞLU, H., et al. Synthesis, cytotoxic activity on MCF-7 cell line and mutagenic activity of platinum(II) complexes with 2-substituted benzimidazole ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2003, 38 (5), 473-480. ISSN 0223-5234.
18. GALAL, S. A., HEGAB, K. H., KASSAB, A. S., RODRIGUEZ, M. L., et al. New transition metal ion complexes with benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazides with antitumor activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, 44 (4), 1500-1508. ISSN 0223-5234.
19. MINIYAR, P. B., MOKALE, S. N. MAKHIJA, S. J. Design and synthesis of 5-methylpyrazine-2-carbohydrazide derivatives: A new anti-tubercular scaffold. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017, 10 (1), 41-46. ISSN 1878-5352.
20. HASEGAWA, F., NIIDOME, K., MIGIHASHI, C., MURATA, M., et al. Discovery of furan-2-carbohydrazides as orally active glucagon receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014, 24 (17), 4266-4270. ISSN 0960-894X.
21. LOK, S., KUIJPER, J. L., JELINEK, L. J., KRAMER, J. M., et al. The human glucagon receptor encoding gene: structure, cDNA sequence and chromosomal localization. *Gene*. 1994, 140 (2), 203-209. ISSN 0378-1119.
22. KHAN, I., TANTRAY, M. A., HAMID, H., ALAM, M. S., et al. Synthesis of benzimidazole based thiadiazole and carbohydrazide conjugates as glycogen synthase kinase-3 β inhibitors with anti-depressant activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016, 26 (16), 4020-4024. ISSN 0960-894X.
23. CHIMENTI, F., et al. A Novel Histone Acetyltransferase Inhibitor Modulating Gcn5 Network: Cyclopentylidene-4-(4'-Chlorophenyl)Thiazol-2-Yl)Hydrazone. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, 52 (2), 530-536. ISSN 0022-2623.
24. ZHANG, D., LI, J., SONG, Y., LIU, H., et al. Efficient one-pot three-component synthesis of N-(4-arylthiazol-2-yl) hydrazones in water under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2012, 19 (3), 475-478. ISSN 1350-4177.

25. NUN, P., MARTIN, C., MARTINEZ, J.LAMATY, F. Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent N-alkylation in a Ball-mill. *Tetrahedron*. 2011, 67 (42), 8187-8194. ISSN 0040-4020.
26. YANG, G., YANG, J., WANG, C., FAN, S., et al. Microwave-assisted TsOH/SiO₂-catalyzed one-pot synthesis of novel fluoro-substituted coumarin hydrazones under solvent-free conditions. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2014, 168, 1-8. ISSN 0022-1139.
27. AJANI, O. O., OBAFEMI, C. A., NWINYI, O. C.AKINPELU, D. A. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010, 18 (1), 214-221. ISSN 0968-0896.
28. M. PŘEMYSL, DANUTA S. Kalinowski, P. HAŠKOVÁ, Z. BOBROVOVÁ ir kt. The Novel Iron Chelator, 2-Pyridylcarboxaldehyde 2-Thiophenecarboxyl Hydrazone, Reduces Catecholamine-Mediated Myocardial Toxicity. - *Chem. Res. Toxicol.* 1, 208. ISSN - 0893-228X.
29. ZHAO, Z.X., CHENG, L.P. and PANG, W. Green Synthesis of Ethyl Oxalate Benzylidinyll Hydrazides. *Tetrahedron Letters*. 1-6. ISSN 0040-4039.
30. T. GOVINDASAMI, A. PANDEY, N. PALANIVELU and A. PANDEY. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 1 (3), 71-77 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: 10.4236/ijoc.2011.13012.
31. BHALERAO, M. B., DHUMAL, S. T., DESHMUKH, A. R., NAWALE, L. U., et al. New bithiazolyl hydrazones: Novel synthesis, characterization and antitubercular evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 27 (2), 288-294. ISSN 0960-894X.
32. F. HOEBRECKER. *Ber*, 1872, 5, 920-926.
33. SHAHARYAR, M., MAZUMDER, A., Salahuddin, GARG, R., et al. Synthesis, characterization and pharmacological screening of novel benzimidazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016, 9, 342-347. ISSN 1878-5352.
34. WEN, J., LUO, Y., ZHANG, H., ZHAO, H., et al. A green and convenient approach toward benzimidazole derivatives and their antimicrobial activity. *Chinese Chemical Letters*. 2016, 27 (3), 391-394. ISSN 1001-8417.
35. Bo Kai Liu, Qi Wu, Xue Qi Qian, De Shui Lv, Xian Fu Lin. N-Methylimidazole as a Promising Catalyst for the Aza-Michael Addition Reaction of N-Heterocycles. *Synthesis* [interaktyvus]. 2007, 17, 2653-2659 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: 10.1055/s-2007-983816.
36. ABBHI, V., SAINI, L., MISHRA, S., SETHI, G., et al. Design and synthesis of benzimidazole-based Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, 25 (21), 6071-6085. ISSN 0968-0896.
37. SHAHIDULLAH, M., AL-MALKI, W.H. and DELAMERE, N.A. Glaucoma-Basic and Clinical ConceptsInTech, *Mechanism of Aqueous Humor Secretion, its Regulation and Relevance to Glaucoma*. 2011. ISBN 978-953-307-591-4.

38. ČÁŇOVÁ, K., ROZKYDALOVÁ, L. and RUDOLF, E. Anthelmintic Flubendazole and its Potential use in Anticancer Therapy. *Acta Medica (Hradec Králové)* [interaktyvus]. 2017, 60 (1), 5-11 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.14712/18059694.2017.44>.
39. BAGGOT, J. and MCKELLAR, Q. The Absorption, Distribution and Elimination of Anthelmintic Drugs: The Role of Pharmacokinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* [interaktyvus]. 1994, 17 (6), 409-419 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00271.x>.
40. CHEONG, J.E., et al. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Water Soluble Benzimidazole Carbamates. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 144, 372-385 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.037>.
41. DIVATIA, S.M., RAJANI, D.P., RAJANI, S.D. and PATEL, H.D. Novel Thiosemicarbazone Derivatives Containing Benzimidazole Moiety: Green Synthesis and Anti-Malarial Activity. *Arabian Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2014 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.09.007>.
42. LIU, H., GAO, W., TANGADANCHU, V. K. R., ZHOU, C., et al. Novel aminopyrimidinyl benzimidazoles as potentially antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 143, 66-84. ISSN 0223-5234.
43. RAMAKRISHNAN, P., MACLEAN, M., MACGREGOR, S. J., ANDERSON, J. G., et al. Cytotoxic responses to 405nm light exposure in mammalian and bacterial cells: Involvement of reactive oxygen species. *Toxicology in Vitro*. 2016, 33, 54-62. ISSN 0887-2333.
44. EL-GOHARY, N. S. and SHAABAN, M. I. Synthesis, antimicrobial, anti-quorum-sensing and antitumor activities of new benzimidazole analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, 137, 439-449. ISSN 0223-5234.
45. AVNY, Y., SAGHIAN, N. and ZILKHA, A. Thermally Stable Polymers Derived from Itaconic Acid. *Israel Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 1972, 10 (5), 949-957 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1002/ijch.197200098>.
46. CHANG, K., et al. The Discovery of New Plant Activators and Scaffolds with Potential Induced Systemic Resistance: From Jasmonic Acid to Pyrrolidone. *MedChemComm* [interaktyvus]. 2016, 7 (9), 1849-1857 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: [10.1039/C6MD00261G](https://doi.org/10.1039/C6MD00261G).
47. DENTON, D. and SUSCHITZKY, H. 906. Synthetic Uses of Polyphosphoric Acid. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* [interaktyvus]. 1963, 4741-4743 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: [10.1039/JR9630004741](https://doi.org/10.1039/JR9630004741).
48. MANOLOV, S., NIKOLOVA, S. and IVANOV, I. Silica-Supported Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 4-Substituted Tetrahydroisoquinoline Derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2013, 18 (2), 1869-1880 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.3390/molecules18021869>.
49. SUN, J., et al. Synthesis of Dimethyl Carbonate from Urea and Methanol using Polyphosphoric Acid as Catalyst. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* [interaktyvus]. 2005, 239 (1-2), 82-86 [žiūrėta 2018-04-12]. Prieiga per doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2005.06.001>.

50. HUANG, Y., LIU, G., MA, L.LIU, J. 5-Heptyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione: Synthesis and flotation mechanism to chalcopyrite. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*. 2018, 61, 331-339. ISSN 1226-086X.

51. BAJAJ, S., ROY, P.P. and SINGH, J. Synthesis, Thymidine Phosphorylase Inhibitory and Computational Study of Novel 1,3,4-Oxadiazole-2-Thione Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Computational Biology and Chemistry*. ISSN 1476-9271.