



VILNIAUS UNIVERSITETAS  
CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS  
CHEMIJOS INSTITUTAS  
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

**Lukas Neverdauskas**  
Chemija  
Magistro baigiamasis darbas

**4-(2-(1*H*-BENZO[*d*]IMIDAZOL-2-IL)ETIL)-6-  
IZOPROPILBENZEN-1,3-DIOLIO SINTEZĖ  
Hsp90 SLOPIKLIŲ PAIEŠKAI**

Darbo vadovas  
doc. dr. Algirdas Brukštus

Vilnius 2023



**VILNIUS UNIVERSITY  
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES  
INSTITUTE OF CHEMISTRY  
DEPARTMENT OF ORGANIC CHEMISTRY**

**Lukas Neverdauskas**

Chemistry  
Master thesis

**SYNTHESIS OF 4-(2-(1*H*-BENZO[*d*]IMIDAZOL-2-  
YL)ETHYL)-6-ISOPROPYLBENZENE-1,3-DIOL  
AS A POTENTIAL INHIBITOR FOR Hsp90**

Scientific adviser  
doc. dr. Algirdas Brukštus

Vilnius 2023

## TURINYS

SUTRUMPINIMAI .....	4
ĮVADAS.....	5
LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
1. Arilpropiolinių karboksirūgščių sintezės .....	7
1.1. 3-(2-hidroksifenil)propiolinės rūgšties sintezių apžvalga.....	7
1.2. Kitos arilpropiolinės karboksirūgščių sintezės.....	8
2. Arilakrilo rūgščių, turinčių <i>o</i> -hidroksigrupę, sintezių apžvalga .....	9
3. Arilpropano rūgšties, turinčios <i>o</i> -hidroksigrupę, sintezės apžvalga .....	11
4. Tiesioginės 2-metilbenzimidazolų kondensacijos su karbaldehidais.....	11
REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS .....	14
1. Pradinio junginio – 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehido – sintezė.....	14
2. Tikslinio benzimidazolo sintezės tyrimai remiantis Wittigo reakcija.....	14
3. Reakcijų sąlygų paieška arilakrilo karboksirūgščių gavimui iš kumarinų.....	18
4. Išbandyti 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propano rūgšties sintezės metodai.....	19
5. Tiesioginės 2-metilbenzimidazolų kondensacijos reakcijų tyrimai .....	20
EKSPERIMENTINĖ DALIS.....	21
IŠVADOS .....	29
SANTRAUKA .....	30
SUMMARY .....	31
DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS .....	32
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	33

## SUTRUMPINIMAI

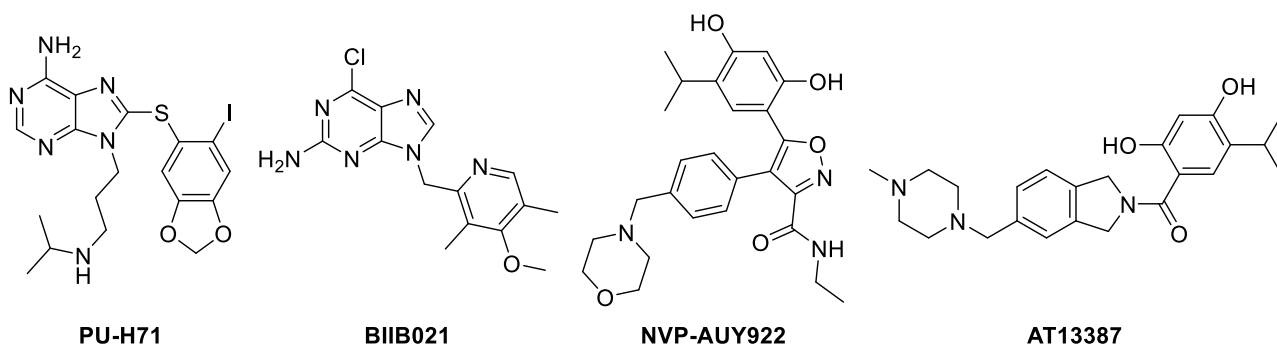
Ac – acetilgrupė  
ATP – adenzino trifosfatas  
BMR – branduolių magnetinis rezonansas  
Bn – benzilgrupė  
DCM – dichlormetanas  
DIPA – diizopropilaminas  
DMF – dimetilformamidas  
DMSO – dimetilsulfoksidas  
EA – etilacetatas  
Ekv – ekvivalentas  
Et – etilgrupė  
HRMS – (angl. *high-resolution mass spectrometry*) aukštos raiškos masių spektrometrija  
Hsp (angl. *Heat shock proteins*) – terminio šoko baltymai  
*i*-Pr – 2-propilgrupė  
IR – infraraudonieji spinduliai  
LDA – ličio diizopropilamidas  
Me – metilgrupė  
MW – mikrobangų reaktorius  
*n*-Bu – *n*-butilgrupė  
PE – petrolio eteris  
*t*-Bu – *tert*-butilgrupė  
TES – trietilsilanas  
THF – tetrahidrofuranas  
TLC – (angl. *thin-layer chromatography*) plonasluoksnė chromatografija  
Tol – toluenas  
TPPO – (angl. *triphenylphosphine oxide*) – trifenilfosfino oksidas

## ĮVADAS

Šiluminio šoko baltymai (angl. *heat shock protein; Hsp*) – tai molekuliniai šaperonai, atsakingi už daugiau nei 200 skirtingų baltymų struktūrų (dar vadinamų baltymais-klientais) pritaikymą ir palaikymą specifinėms funkcijoms atlikti [1]. Šie baltymai taip pat dalyvauja ląstelės ciklo kontrolės, signalo perdavimo, homeostazės palaikymo procesuose bei yra atsakingi už atsaką į nepalankias sąlygas, pavyzdžiui, pH pokytį, terminį šoką, ultravioletinę spinduliuotę ar cheminių medžiagų poveikį [2].

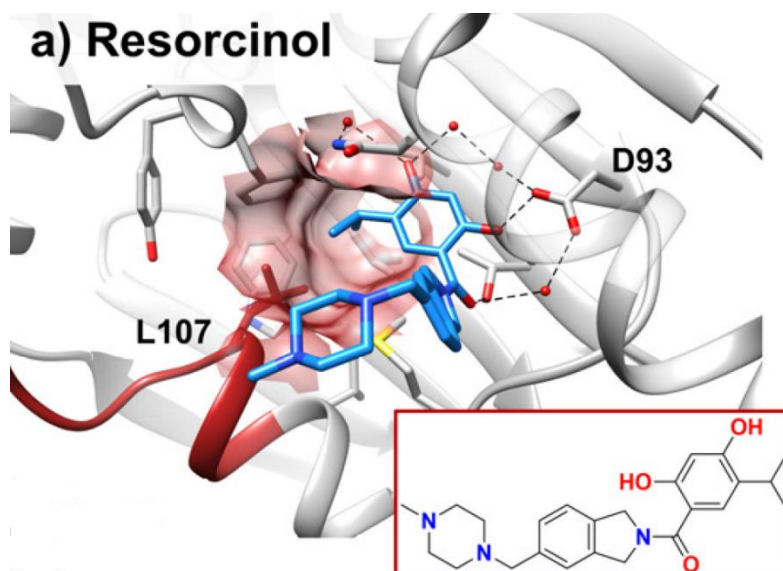
Šiluminio šoko baltymai paprastai klasifikuojami pagal molekulinę masę, o šiuo metu plačiausiai tyrinėjamas Hsp90 (molekulinė masė 90 kDa) [3]. Manoma, kad Hsp90 yra susijęs su vėžinių ląstelių išlikimu ir plitimu, kadangi šių ląstelių išlikimui reikalingos įprastai nepalankios sąlygos – hipoksija, žemas pH. Esant tokioms sąlygomis navikinių ląstelių išlikimas labiau priklauso nuo Hsp90 funkcionalumo [4], dėl šios priežasties šio baltymo slopinimas, manoma, gali būti panaudotas kaip potenciali strategija vėžinių susirgimų gydymui [5].

Šiuo metu plačiai tyrinėjami vadinami antros kartos Hsp90 slopikliai. Šie slopikliai paprastai išskiriami į purino klasę, pagrįstą struktūriniu giminingumu ATP (PU-H71, BIIB021) ir rezorcinolio klasę, pagrįsta ATP kišenės sąveika vandenilniais ryšiais su rezorcinolio fragmento funkcinėmis grupėmis (NVP-AUY922, AT13387) [4]. Minimų slopiklių pavyzdžių struktūros pavaizduotos 1 pav. Jau yra tyrinėjamos klinikinių bandymų stadijoje, o remiantis 2022 metų duomenimis [6], šiuo metu klinikiniuose bandymuose iš viso dalyvauja 18 Hsp90 slopiklių.



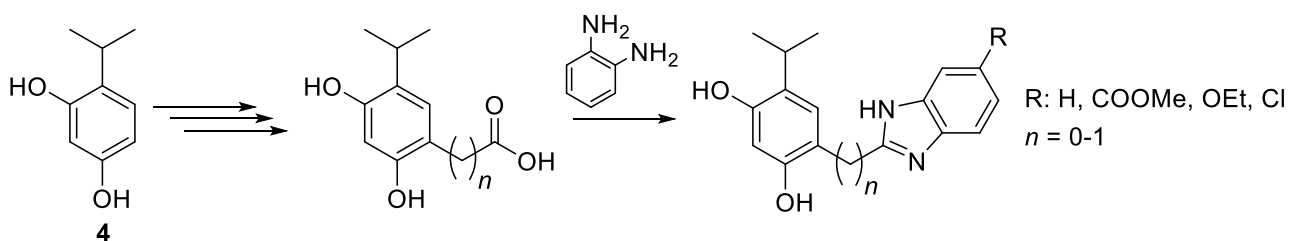
1 pav. Literatūriniame šaltinyje [4] pateiktų Hsp90 slopiklių struktūros

Mūsų laboratorijoje dirbantys tyrėjai bei studentai, kartu su VU Gyvybės mokslų centro Biotermodynamikos ir vaistų kūrimo skyriumi, ieško Hsp90 slopiklių kaip veikliųjų medžiagų potencialiems priešvėžiniams preparatams. Anksčiau publikuotas mūsų laboratorijos tyrėjų darbas [7] atskleidė, kad geriausios tikslinių junginių slopinamosios savybės stebimos tada, kai slopiklyje yra 4-izopropilbenzen-1,3-diolio fragmentas. Tokį fragmento reikšmingumą galime pagrįsti vandenilinių ryšių tarp slopiklio hidroksigrupių ir baltymo aktyviojo centro hidrofilinės dalies atsiradimu, o fragmente esantis izopropilo pakaitas tampriai sąveikauja su aktyviojo centro hidrofobine dalimi [4]. Tokią sąveiką su AT13387 slopikliu iliustruoja 2 pav.



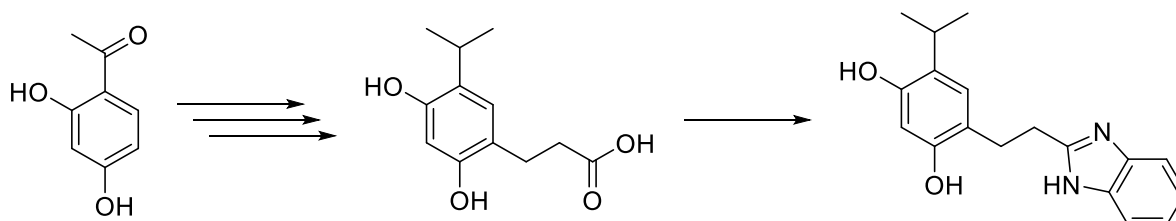
2 pav. AT13387 sąveikos su baltymo aktyvioju centru schema [8]

Ankstesni laboratorijos tyrėjų susintetinti slopikliai buvo gunami iš atitinkamų arilkarboksirūgščių, vykdant kondensacijos reakcijas su *o*-fenilendiaminu. Tikslinio junginio fragmentai – 4-izopropilbenzen-1,3-diolis ir benzimidazolas – buvo atskirti per skirtingą skaičių metileno grupių turintį jungtuką ( $n = 0-1$ ) (1 schema).



1 schema

**Šio darbo tikslas** – palyginimui su prieš tai laboratorijoje gautais junginiais, susintetinti analogiškus junginius, kuriuose minėti fragmentai būtų atskirti per 2 anglies atomus ( $n = 2$ ) (2 schema).



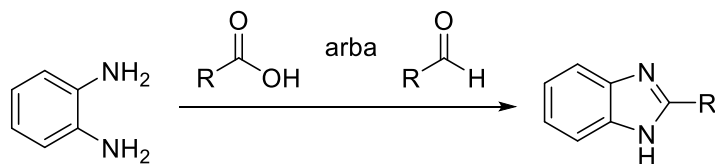
2 schema

Darbo tikslui pasiekti išsikelti šie uždaviniai:

- atlikti arilpropano, arilpropeno, arilpropiolinės rūgščių ir benzimidazolų sintezės iš karboksirūgščių ir karbaldehydų literatūros analizę;
- atlikti arilpropano, arilpropeno ir arilpropiolinės rūgščių sintezių tyrimus, įvertinti jų pritaikomumą tikslinių junginių daugiastadijinei sintezei;
- pasirinkus optimaliausią sintezės kelią, susintetinti tikslinį junginį – 4-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolį (**16**).

## LITERATŪROS APŽVALGA

Dažniausios benzimidazolų gavimo reakcijos, tai *o*-fenilendiamino kondensacijos su karboksirūgštimis arba aldehidais (3 schema). Literatūroje aprašomos ir kitos benzimidazolų gavimo reakcijos naudojant *o*-fenilendiaminą – sintezei galima naudoti esterius, rūgščių anhidridus, amidus ar nitrilus [9].

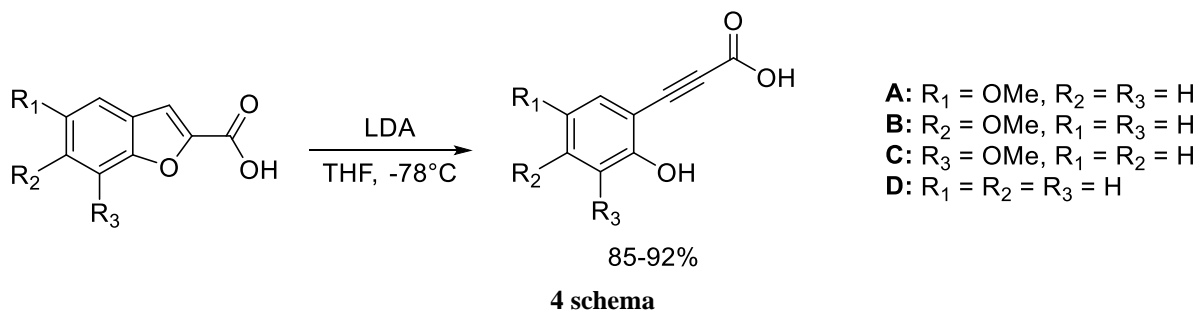


Toliau šioje dalyje apžvelgiami arilpropano, arilpropeno bei arilpropiolinės rūgščių sintezės metodai. Didesnis dėmesys skiriamas karboksirūgščių, turinčių *o*-hidroksigrupę sintezių apžvalgai, kadangi su šia reaktinga funkcinė grupe, galinčia sukelti šalutines reakcijas, darbe bandoma išskirti tarpines karboksirūgštis benzimidazolų kondensacijai. Taip pat apžvelgiami alternatyvūs, benzimidazolų sintezės metodai aprašyti moksliniuose straipsniuose.

### 1. Arilpropiolinių karboksirūgščių sintezės

#### 1.1. 3-(2-hidroksifenil)propiolinės rūgšties sintezių apžvalga

Britų mokslininkai tyrinėdami dianijonų generavimą iš benzofurankarboksirūgščių ir pritaikymą sintezei, 3-(2-hidroksifenil)propiolinę rūgštį gavo iš benzofuran-2-karboksirūgšties ją veikiant ličio diizopropilamidu (2,1 ekv.)  $-78^{\circ}\text{C}$  temperatūroje (4 schema) [10].

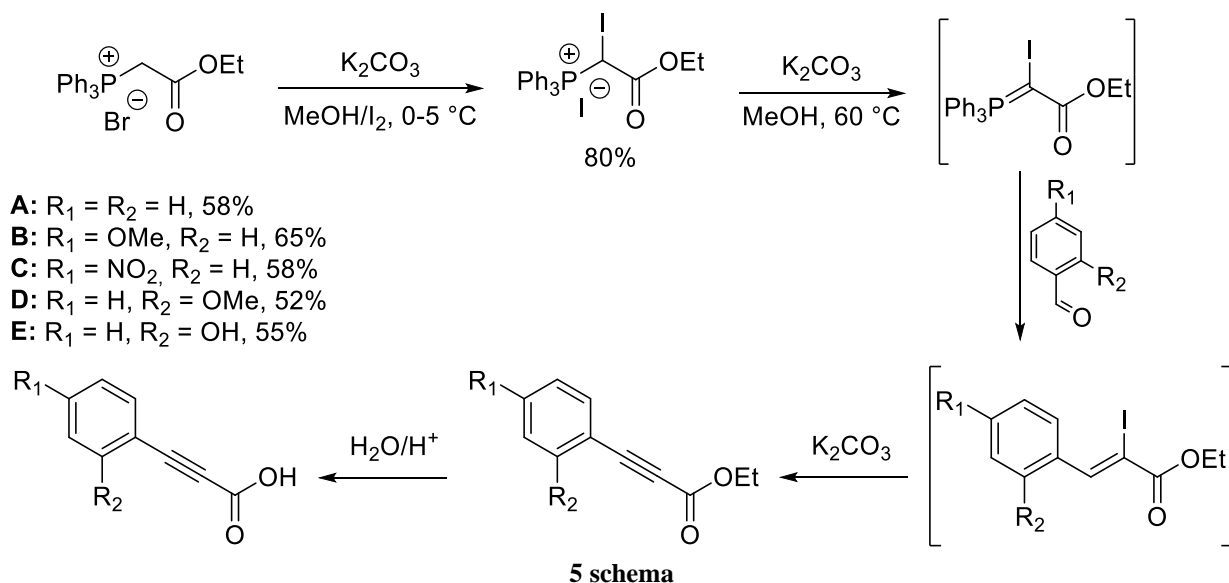


Nors gauta 3-(2-hidroksifenil)propiolinė rūgštis nebuvo autorių pageidaujamas reakcijos produktas, tačiau atlikus analogiškas reakcijas su skirtingus pakaitus turinčia benzofuran-2-karboksirūgštimi padaryta išvada, kad pastaroji metodika yra efektyvi arilpropiolinių rūgščių sintezei.

Alternatyvi 3-(2-hidroksifenil)propiolinės rūgšties sintezė pasiūlyta Orléans universiteto (Prancūzija) mokslininkų. Jų arilkarboksirūgščių sintezė pagrįsta  $\beta$ -pakeistų esterių sugeneravimu Wittigo reakcijos metu bei gauto produkto dehidrohalogeninimu ir hidrolize [11].

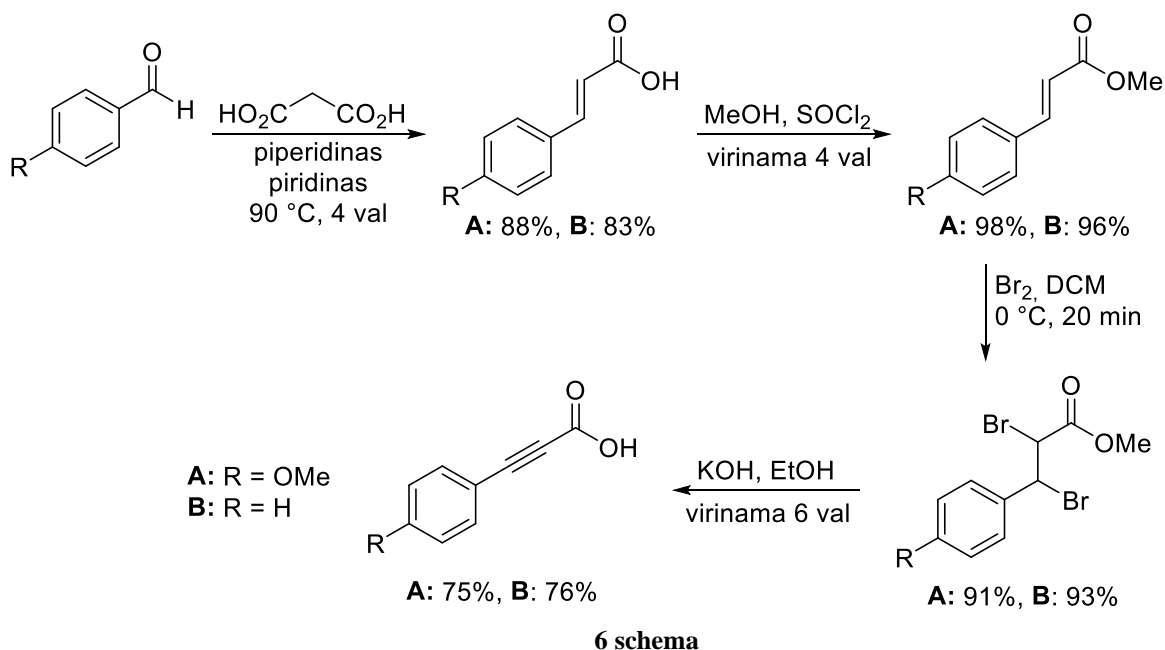
Daugiastadijinė sintezė pradedama nuo (2-etoksi-2-oksoetil)trifenilfosfonio bromido druskos jodinimo naudojant elementinį jodą metanolyje (bazė – kalio karbonatas). Izoliuota jodinta trifenilfosfonio druska toliau deprotonuojama ir verčiama ilidu naudojant tą pačią bazę metanolyje. Daugiastadijinė sintezė tęsiama toje pačioje kolboje į ją sudedant aldehydą ir pradedant Wittigo reakciją. Autoriai teigia, kad sugeneruoti  $\alpha$ -jodo- $\alpha,\beta$ -nesotūs karboksirūgšties esteriai bazinėmis sąlygomis lengvai dehidrohalogeninasi į arilpropiolinės rūgšties esterius, kurie suhidrolizuojami rūgštinėmis sąlygomis į atitinkamas arilpropiolines rūgštis. Daugiastadijinė sintezė apibendrinta 5

schemoje. Kaip pastarosios metodikos privalumą, autoriai pabrėžia aukštas išeigas, trumpus reakcijų laikus, nesudėtingą aparatūrą bei pradinių junginių prieinamumą.



## 1.2. Kitos arilpropiolinės karboksirūgščių sintezės

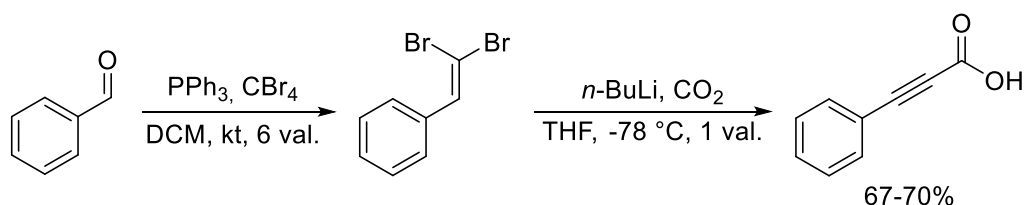
Kinų mokslininkai [12], tyrinėję 4-arilkumarino darinių sintezę, arilpropiolinę rūgštį naudojo kaip prekursorių tiksliniam junginiui gauti. Tarpiniam produktui sintetinti autoriai pasitelkė Knoevenagelio kondensacijos reakciją. Kondensacijos reakcijos metu gautoje arilakrilo rūgštyje norint įvesti trigubąjį ryšį buvo atlikta dar keletas stadijų, pateiktų 6 schemoje: gautos arilakrilo rūgšties esterifikacija veikiant tionilo chloridu metanolyje, dvigubąjo ryšio brominimas naudojant elementinį bromą dichlormetane, dehidrohalogeninimas bei esterio hidrolizė šarminėmis sąlygomis.



Alternatyvią fenilpropiolinės rūgšties sintezę pasiūlė kinų mokslininkas B. Zhao [13] savo darbe tyrinėdamas indolizinių funkcionalizavimą. Autorius savo pradinį aldehydą maišė kartu su anglies tetrabromidu ir trifenilfosfinu dichlormetane 4-6 val. Po reakcijos buvo išskirtas tarpinis produktas – (2,2-dibromovinil)benzenas, kuris toliau iki  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūros atšaldytame tetrahydrofurane buvo



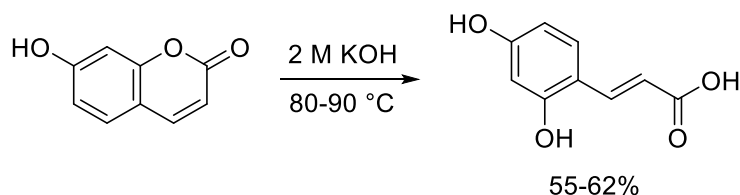
veikiamas butilličio tirpalu heksane bei sausu ledu (7 schema). Išskirtos arilpropiolinės rūgštis išeigos autoriaus darbe siekė 67-70%.



7 schema

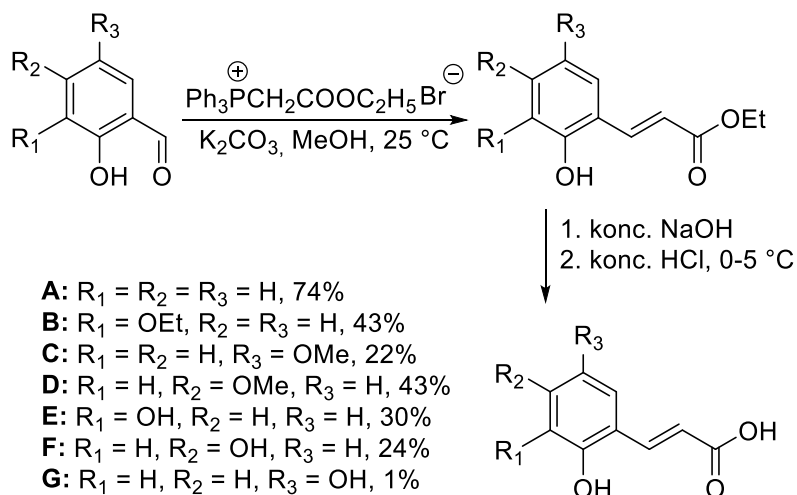
## 2. Arilakrilo rūgščių, turinčių *o*-hidroksigrupę, sintezių apžvalga

Neretai pasikartojanti arilakrilo rūgščių su *o*-hidroksigrupe sintezės metodika – kumarino žiedų suardymas. Pavyzdžiui, tiek lietuvių [14], tiek japonų [15] mokslininkams (*E*)-3-(2,4-dihidroksifenil)akrilo rūgštį pavyko gauti pradiniu junginiu naudojant 7-hidroksikumariną. Pradinis kumarinas buvo veikiamas kalio šarmo tirpalu 80-90 °C temperatūroje (8 schema). Susidariusi cinamono rūgštis išskirta ją išsodinant iš gauto mišinio HCl tirpalu.



8 schema

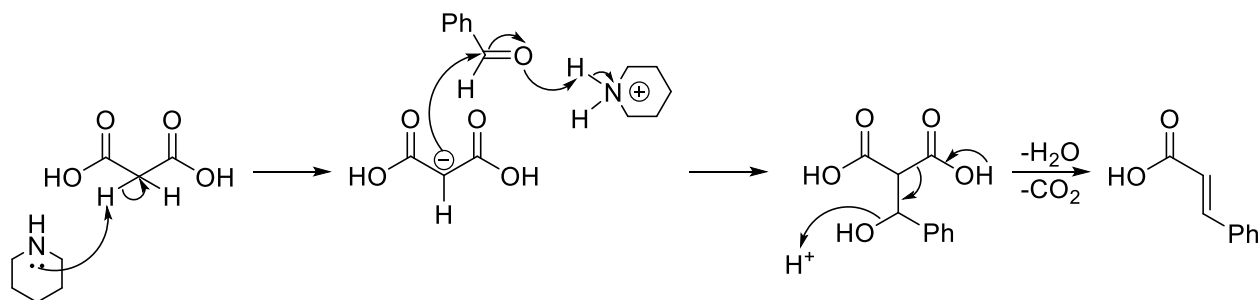
Alternatyvią 3-(2,4-dihidroksifenil)akrilo rūgštis sintezę pateikia prancūzų mokslininkai [16]. Jų siūloma karboksirūgščių sintezė pagrįsta etilesterio suformavimu iš karbaldehido naudojant Wittigo reakciją (9 schema).



9 schema

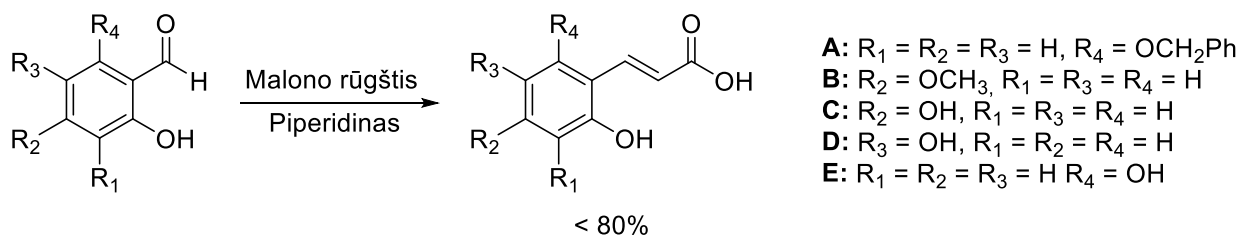
Wittigo reagentas iš trifenilfosfonio bromido druskos generuojamas deprotonizacijai naudojant kalio karbonatą metanolyje. Karbonilinę grupę pradiniame junginyje pakeitus etilakrilatu, vykdoma susidariusio esterio šarminė hidrolizė. Akrilo rūgštis, turinti *o*-hidroksigrupę, izoliuojama reakcijos mišinį rūgštinant HCl tirpalu. Pastarasis metodas pritaikytas daugeliui skirtingų *o*-hidroksibenzaldehydų, tarp jų ir 2,4-dihidroksibenzaldehydai, iš kurio gauta (*E*)-3-(2,4-dihidroksifenil)akrilo rūgštis.

Arilakrilo rūgštis dariniai gali būti gauti ir alternatyviu keliu – naudojant Knoevenagelio kondensaciją. Tai patvirtina A. Saeedo grupės chemikų darbas, tiriant potencialius cholinesterazių slopiklių sintezės metodus [17]. Tarpinio produkto – 2,4-dihidroksifenilakrilo rūgštis – sintezei buvo pasitelkta Doebnerio-Knoevenagelio kondensacija. Doebnerio modifikacijos esminis skirtumas – dikarboksirūgštis (dažniausiai malono rūgštis) naudojimas kondensacijos reakcijai. Reakcijai taip pat reikalingas katalitinis kiekis piperidino bei bazinis organinis tirpiklis (dažniausiai piridinas) [18]. Pirmoje kondensacijos stadijoje įvyksta piperidino inicijuotas grandinės prailginimas, gaunant dikarboksirūgštį. Antroje – piridino inicijuotas dikarboksirūgštis dekarboksilinimas iki (*E*)- $\alpha,\beta$ -nesočiosios karboksirūgštis [19] (10 schema).



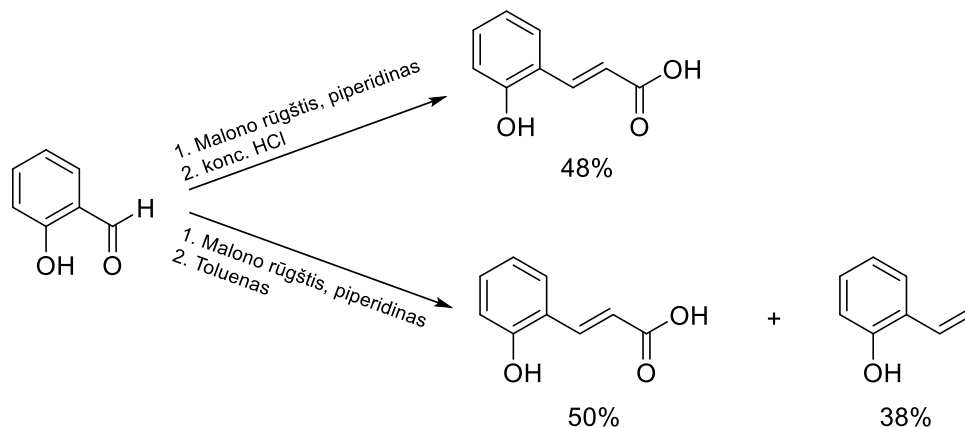
10 schema

A. Saeedo grupė įvairius karbaldehidus virino su malono rūgštimi, baze kaip katalizatoriumi naudodami piperidiną. Jų aprašytų reakcijų išeigis viršija 80% (11 schema).



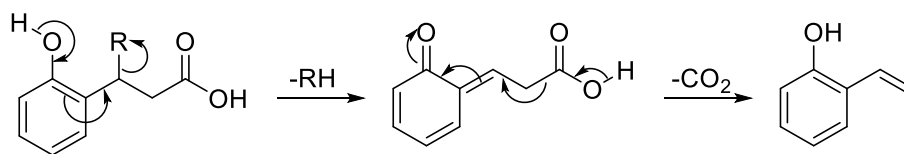
11 schema

Doebnerio modifikuota Knoevenagelio kondensacija buvo pasitelkta ir australų darbe [20]. Mokslininkai savo darbe nagrinėjo vinilfenolių susidarymą iš 2- ir 4-hidroksibenzaldehydų. Parinktos reakcijų sąlygos buvo įprastinės Knoevenagelio kondensacijos sąlygoms, tačiau buvo stebima kokie produktai susidaro nutraukiant reakciją skirtingais būdais: išpilant reakcijos mišinį į šaltą konc. HCl tirpalą arba nurotuojant tirpiklį (piridiną), o likutį paveikiant toluenu. Pradine medžiaga naudojant 2-hidroksibenzaldehydą buvo stebimi skirtingi reakcijų produktai apibendrinti 12 schemeje.



12 schema

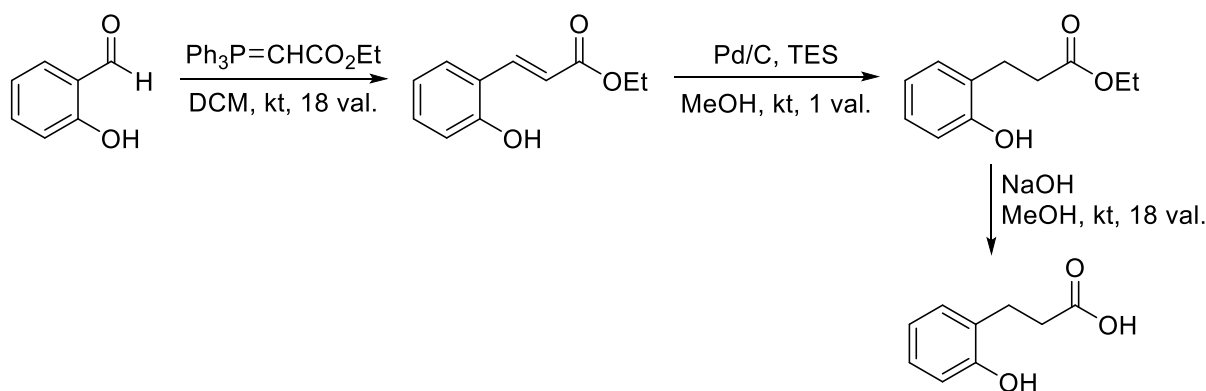
Vinilfenolio susidarymas grindžiamas papildomo dekarboksilinimo stadija esant likutinės bazės (piperidino). Vinilfenolio susidarymo reakcijos mechanizmas pateikiamas 13 schemeje.



13 schema

### 3. Arilpropano rūgštis, turinčios *o*-hidroksigrupę, sintezės apžvalga

Kinų mokslininkų darbe [21] arilpropano rūgščiai gauti pasitelkta jau aptarta Wittigo reakcija apibendrinta 14 schemeje. Daugiastadijinės sintezės metu 2-hidroksibenzaldehydas verčiamas arilaktrilo rūgštis etilesteriu, pastarajame trietilsilano (TES) pagalba suredukuojamas dvigubasis ryšys. Gautas esteris suhidrolizuojamas šarminėmis sąlygomis junginį maišant natrio šarmo ir metanolio mišinyje.



14 schema

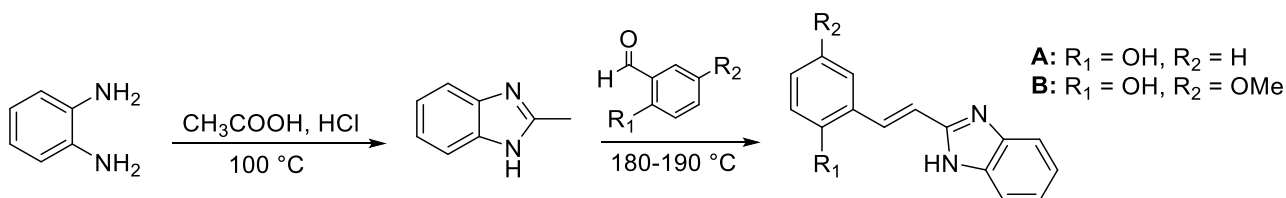
Apibendrinant aukščiau aptartus arilpropoliolių, arilpropeno ir arilpropano karboksirūgščių sintezių metodus, pastebime, kad išryškėja dvi pagrindinės reakcijų kryptys tiksliniam produktui gauti. Tai – Wittigo reakcija, karbonilinę grupę aldehide keičiant etilakrilatu, o gautą esterį suhidrolizuojant iki karboksirūgštis, arba Doebnerio-Knoevenagelio kondensacija į *trans*-akrilo rūgštis darinius. Nors šių abiejų reakcijų metu gaunamos didelės tikslinių produktų išeigos, galime pastebėti ir jų trūkumų. Wittigo reakcijos metu susidarantis šalutinis reakcijos produktas – trifenilfosfino oksidas (TPPO) – dėl savo poliškumo gali būti sunkiai atskiriamas nuo esterinę grupę turinčių junginių net ir kolonėlinės chromatografijos būdu. Tuo tarpu Doebnerio modifikuota Knoevenagelio kondensacija leidžia susintetinti tik arilpropeno ir arilpropano (suhidrinus arilakrilato rūgštis C=C ryšį) rūgštis. Palyginimui, Wittigo reakcijoje, trifenilfosfonio druską galime modifikuoti į ją įvedant labilų grupę, kurią pašalinus baze bus generuojamas trigubasis ryšys karboksirūgštyje [11].

### 4. Tiesioginės 2-metilbenzimidazolų kondensacijos su karbaldehydais

Literatūroje taip pat rasta reakcijų pavyzdžių, kuomet benzimidazolo fragmentas tiksliniame junginyje įvedamas ne tiesioginės kondensacijos su *o*-fenilendiaminu metu, bet prijungiant jau izoliuotą benzimidazolo fragmentą. Aprašomose reakcijose 2-metilbenzimidazolo kondensacija vyksta su įvairiais karbaldehydais.

Sintetindami prieštuberkuliozinius preparatus, K. P. Barot mokslininkų grupė [22], taikė aukščiau aprašytą metodiką benzimidazolo fragmento įvedimui į tikslinį junginį. Autoriai aprašo kondensacijos reakcijas tarp įvairių karbaldehydų bei 2-metilbenzimidazolo.

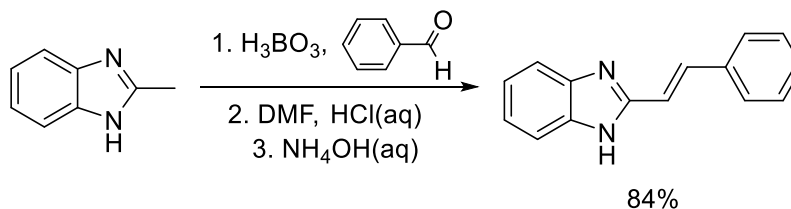
2-metilbenzimidazolas susintetintas klasikiniu Phillipso metodu, *o*-fenilendiaminą virinant acto rūgštyje su nedideliu kiekiu koncentruotos druskos rūgšties. Gautas benzimidazolas toliau sulydomas su įvairiais karbaldehydais. Autorių atliktos reakcijos apibendrinamos 15 schemoje.



15 schema

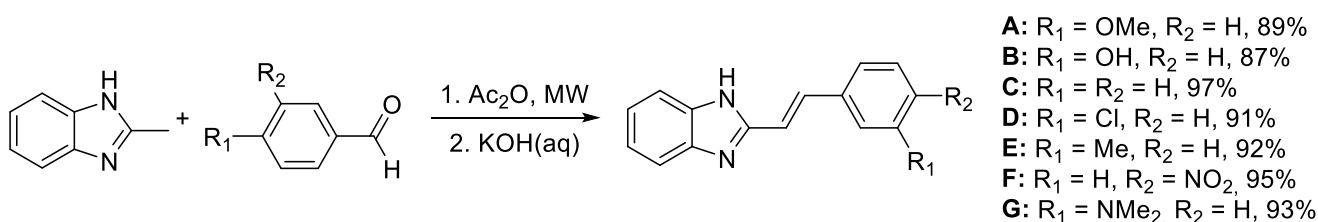
K. P. Barot grupės pasiūlytas tiesioginės kondensacijos metodas vykdomas neutraliomis sąlygomis, junginius tiesiog sulydant, tačiau literatūroje galima rasti daugiau tokių benzimidazolų kondensacijos pavyzdžių, kurios vykdomos rūgštinėmis [23, 24, 25] ar bazinėmis [26, 27, 28] sąlygomis. Keletas tokių reakcijų pavyzdžių aptariama toliau.

I. I. Popov aprašydamas 2-stirilbenzimidazolų sintezę ir chemines savybes, pateikė sintezės metodą, atliekamą rūgštinėmis sąlygomis [25]. Autoriaus aprašytoje metodikoje 2-metilbenzimidazolas lydomas su benzaldehidu ir katalitiniu kiekiu boro rūgšties 180-190 °C temperatūroje 2-3 val. (16 schema). Gautas lydinys dar 30 min šildomas DMF 150 °C, o atvėsęs mišinys paveikiamas HCl tirpalu. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir neutralizuojamos amoniako tirpalu.



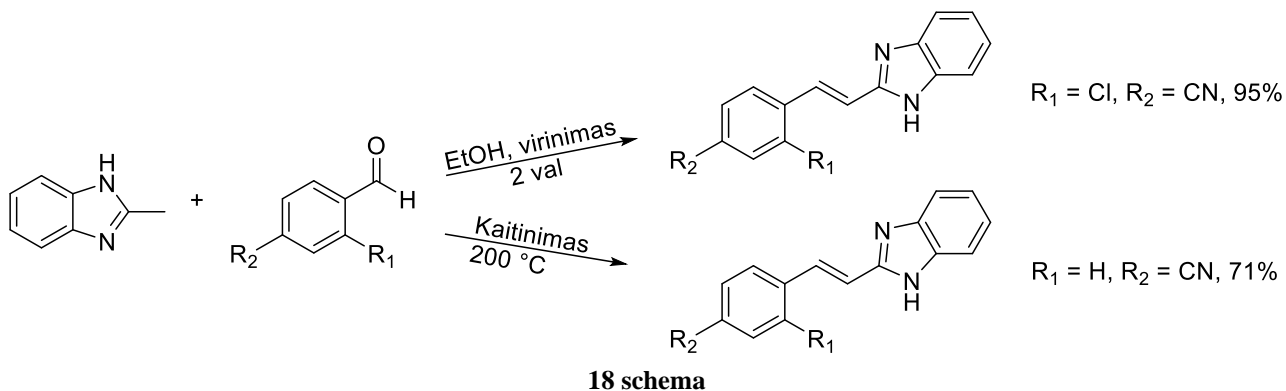
16 schema

Rūgštinės sąlygos tiesioginei benzimidazolų kondensacijai taip pat buvo pasitelktos Northwest universiteto (Kinija) mokslininkų. Autoriai 2-stirilbenzimidazolų sintezę tyrinėjo siekdami susintetinti dažų kūrimui tinkamus junginius. Tikslinius junginius autoriai susintetino naudodami katalitinį kiekį acto rūgšties anhidrido ir reakcijos mišinį kaitindami mikrobangų reaktoriumi. Perteklinė rūgštis neutralizuota bei reakcijos produktas izoliuotas atvėsusį reakcijos mišinį paveikus kalio šarmo tirpalu [24]. Aprašoma metodika pritaikyta eilei karbaldehydų, aprašytų reakcijų išeišos pateikiamos 17 schemoje.



17 schema

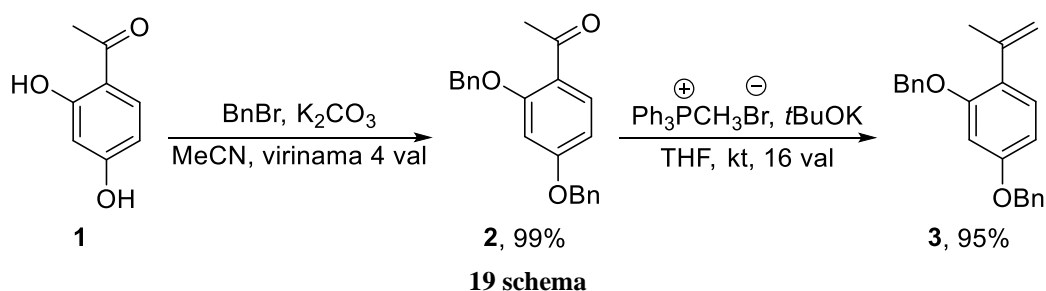
Tiesioginė benzimidazolų kondensacijos reakcija pritaikyta ir kroatų darbe tyrinėjant benzimidazo[1,2- $\alpha$ ]kvinolinų biologinį aktyvumą [26]. Pastaroji reakcija su įvairiais karbaldehidais taikyta tarpiniams produktams gauti. Autoriai aprašo, kad tokios kondensacijos reakcijos yra įmanomos tiek bazinėje, tiek neutralioje terpėje. Reakciją vykdant bazinėje terpėje, reakcijos mišinio komponentai buvo virinami etanolyje 2 val su katalitiniu kiekiu bazinio katalizatoriaus piperidino. Tikslinių produktų izoliavimui pakako tik nufiltruotų nuosėdų perkristalinimo naudojant etanolį. Tuo tarpu reakciją vykdant neutralioje terpėje, tirpiklis nebuvo naudotas – pradiniai junginiai suldyti 200 °C temperatūroje. Analogiškai, reakcijos produktui izoliuoti pakako gautų nuosėdų perkristalinimo iš metanolio. Autorių atliktos reakcijos ir gautos tikslinių produktų išeigos apibendrinamos 18 scheme.



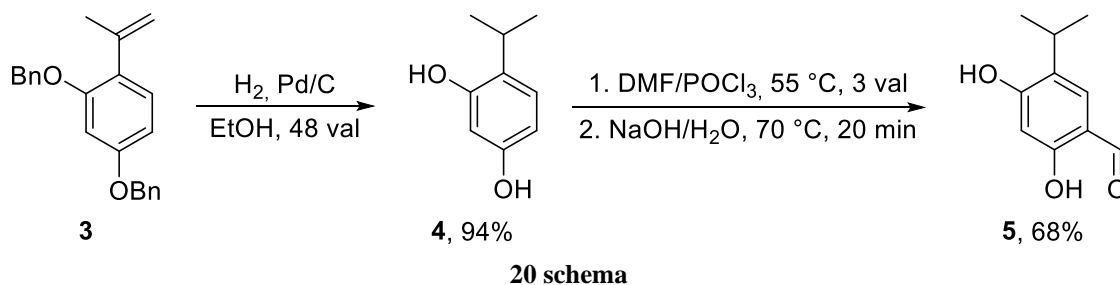
## REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

### 1. Pradinio junginio – 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehido – sintezė

Remiantis literatūrine analize, dauguma tikslinio junginio sintezių pradedama nuo medžiagos su karboniline grupe, būtina Knoevenagelio kondensacijai arba Wittigo reakcijai vykdyti. Dėl šios priežasties buvo atlikta daugiastadijinė 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehido (**5**) sintezė. Pradiniu junginiu pasirinktas komerciškai prieinamas 1-(2,4-dihidroksifenil)etan-1-onas (**1**). Pastarajame junginyje, siekiant išvengti pašalinių reakcijų, hidroksigrupės užblokuotos benzilo grupėmis virinant ketoną **1** 4 val acetonitrile su benzilbromidu ir  $K_2CO_3$ . Sekančioje stadijoje atliktas ketono karbonilinės grupės keitimas metileno grupe vykdant Wittigo reakciją. Alkenas **3** išskirtas su 95% išeiga. Auksčiau aprašytos reakcijos apibendrinamos 19 schemeje.

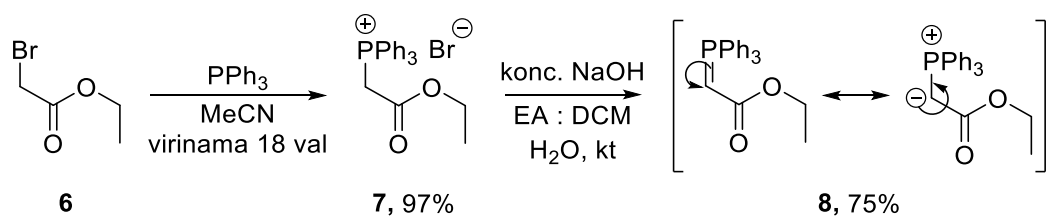


Dvigubasis C=C ryšys (((4-(prop-1-en-2-il)-1,3-fenilen)bis(oksi))bis(metilen))dibenzene (**3**) suredukuotas, o tuo pačiu ir pašalintos benzilo apsauginės grupės pasitelkus paladžio katalizuojamą katalitinės hidrogenolizės reakciją, mišinį maišant padidinto slėgio vandenilio aplinkoje. Išskirtas 4-izopropilbenz-1,3-diolis **4** buvo formilinamas kaitinant jį DMF ir fosforilchlorido mišinyje taip įvedant karbaldehidinę grupę. Pradinis 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehydas (**5**) susintetintas 68% išeiga (20 schema).



### 2. Tikslinio benzimidazolo sintezės tyrimai remiantis Wittigo reakcija

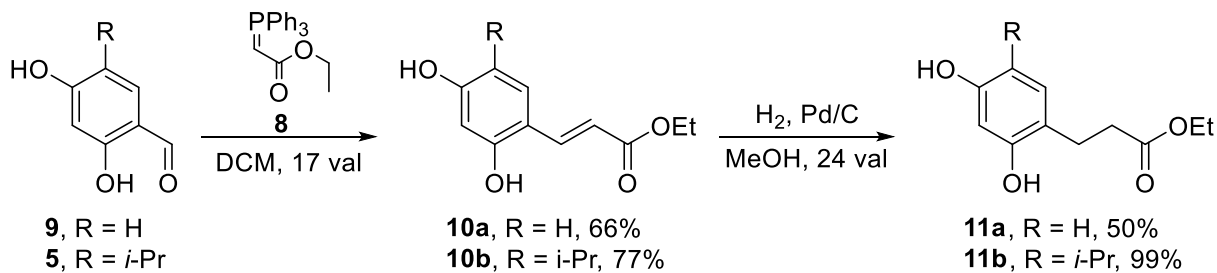
Iš pradžių nutarta arilkarboksirūgštis sintetinti remiantis Wittigo reakcija. Daugiastadijinei sintezei pasiruošta susintetinant (2-etoksi-2-oksoetil)trifenilfosfonio bromidą (**7**), kuris gautas etilbromoacetatą (**6**) virinant su trifenilfosfinu acetonitrile 18 val. Wittigo druska **7** deprotonizuota ir ilidas **8** sugeneruotas *in vitro*, (2-etoksi-2-oksoetil)trifenilfosfonio bromidą (**7**) maišant etilacetato ir DCM mišinyje su koncentruotu natrio šarmo tirpalu.



**21 schema**

Siekiant patikrinti reakcijų sąlygas, toliau buvo atliekamos reakcijos su komerciškai prieinama modeline medžiaga – 2,4-dihidroksibenzaldehidu (**9**) – turinčia visas funkcines grupes kaip ir tikslinis aldehidas (**5**) išskyrus 5-oje padėtyje esančią izopropilo grupę.

Wittigo reakcijos metu 2,4-dihidroksibenzaldehidą (**9**) maišant su etil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfanolideno)acetatu (**8**) dichlormetane gautas etil (*E*)-3-(2,4-dihidroksifenil)akrilatas (**10a**). Gautame esteryje **10a** atliktas dvigubą C=C ryšio hidrinimas reakcija maišant padidinto slėgio vandenilio aplinkoje su paladžio katalizatoriumi ir izoliuotas etil 3-(2,4-dihidroksifenil)propanoatas (**11a**). Minimoms atliktoms Wittigo ir hidrinimo reakcijoms apibendrinamos 22 schemeje. Remiantis gautais rezultatais, buvo prieita išvados, kad neblokuotos hidroksigrupės Wittigo reakcijai reikšmingos įtakos neturi ir nutarta sintezės kelią pakartoti su tiksliniu aldehidu (**5**).



**22 schema**

Taikant aukščiau išnagrinėtą Wittigo sintezės kelią tiksliniam aldehidui, teko atlikti papildomų reakcijų tyrimų produktų išiegos optimizuoti. Wittigo reakciją atliekant pirmą kartą su 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehydu (**5**) buvo gauta tik 16% etil-(*E*)-3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilato (**10b**) išieiga. Nustatyta, kad mažą reakcijos išieigą nulėmė ne reakcijos eiga, bet pasirinktas gauto junginio gryninimo būdas. Gautas etilakrilatas **10b** nuo Wittigo reakcijos šalutinio produkto TPPO atskirtas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant chloroformo : metanolio mišinį. Atliekant **10b** junginio spektrinę analizę, gauta tikslinio junginio frakcija ištirpinta deuteruotame chloroforme. BMR spektrinės analizės metu paaiškėjo, kad to paties mėginio spektrai užrašyti skirtingu laiku (ryte ir vakare) skiriasi, o tai rodo, kad mėginys chloroforme genda ir gryninimui kolonėlinės chromatografijos būdu yra reikalinga kitokia eliuentų pora. Dėl šios priežasties pirmojo bandymo metu gauta maža išieiga yra nulėmta ne reakcijos mechanizmo, bet pasirinkto gryninimo metodo.

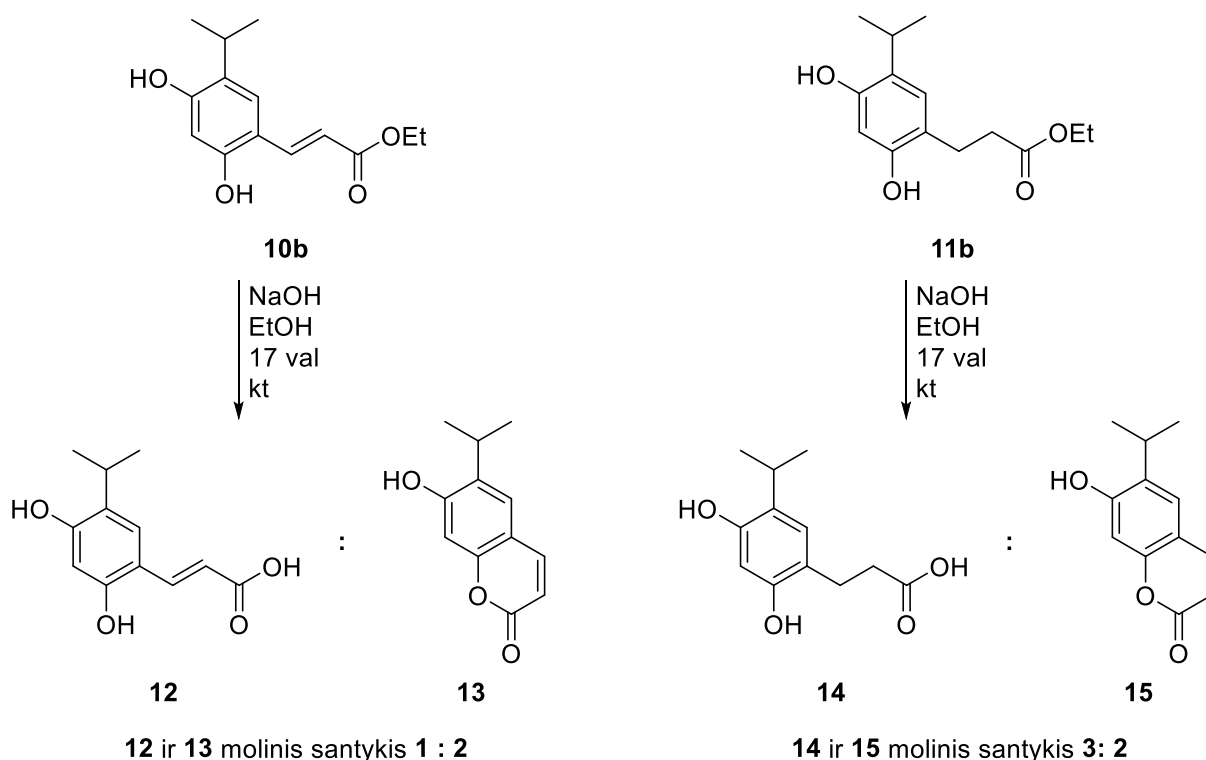
Wittigo reakcijos sąlygų palyginimui buvo išmėgintas alternatyvus būdas [29] reakcijai vykdyti. Atlikus reakcijas remiantis skirtingais metodais, didesnė etilakrilato **10b** išieiga vis dėlto buvo gauta su jau naudojama metodika – 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehydą (**5**) kambario temperatūroje maišant dichlormetane 18 val. Atlikto tyrimo rezultatai apibendrinti 1 lentelėje.

1 lentelė. Wittigo reakcijos sąlygų tyrimo rezultatai.

Naudoto ilido ( <b>8</b> ) ekvivalentas	Tirpiklis	Sąlygos	<b>10b</b> išeiga	Šaltinis
1,73	Toluenas	Virinama 4 val tamsoje	65%	[29]
1,5	DCM	18 val kambario temperatūroje	77%	[21]

Etil-(*E*)-3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilate (**10b**) dvigubasis C=C ryšys suhidrintas taip pat vykdam paladžio katalizuojamą hidrinimo reakciją gaunant junginį **11b** su 99% išeiga. Wittigo reakcijų metu išskirtų esterių sintezės ir hidrinimai apibendrinami 22 schemeje.

Susidarę esteriai **10b** ir **11b**, siekiant gauti tikslines karboksirūgštis, buvo hidrolizuojami šarminėmis sąlygomis. Reakcijų metu abiem atvejais susidarė mišiniai iš tikslinių karboksirūgščių **12** ir **14** bei ciklizacijos produktų, kumarino darinių **13** ir **15**. Ciklizacijos procesą galima paaiškinti *ortho*-padėtyje esančios hidroksigrupės bei sugeneruotos karboksirūgšties funkcinės grupės sąveika – susidaro termodinamiškai stabilus šešianaris ciklas. Gautų reakcijų mišiniai identifikuoti BMR spektrine analize, kuria remiantis apytiksliai įvertintos gautų mišinių molinės sudėtys. Svarbu pažymėti ir tai, kad reakcijų metu susidariusius mišinius išskirti kolonėlinės chromatografijos būdu yra keblu – jų komponentai dėl savo funkcinę grupių pasižymi stipriu poliškumu ir yra stipriai adsorbuojami ant sorbento. Atskyrimo metu reakcijų mišinių komponentai neišplaunami iš kolonėlės net ir poliniais tirpikliais, atskiriami tik ciklizacijos produkto pėdsakai. Tolimesnių reakcijų metu pavyko izoliuoti ir aprašyti ciklizacijos produktus **13** ir **15**. Tikslinių esterių **10b** ir **11b** hidrolizės reakcijos apibendrinamos 23 schemeje.



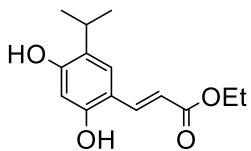
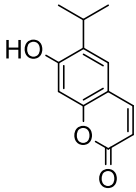
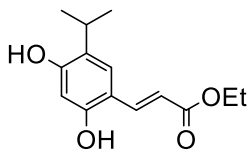
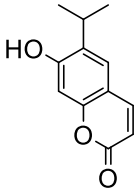
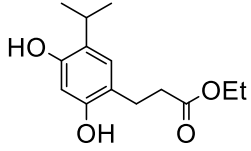
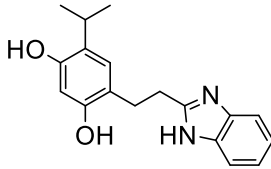
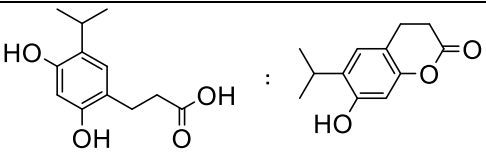
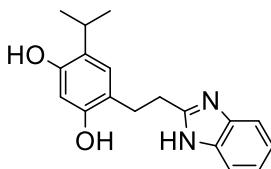
23 schema

Kadangi tarpinių karboksirūgščių sintezės metu vyko šalutinės reakcijos, nutarta išbandyti alternatyvius benzimidazolų sintezės metodus. Pirmiausia išmėgintos reakcijos su gautais esteriais **10b** ir **11b** bandant juos hidrolizuoti rūgštinėmis sąlygomis ir toje pačioje kolboje Phillipso metodu, virinant su *o*-fenilendiaminu susintetinti atitinkamus benzimidazolus. Taip pat išmėgintos reakcijos naudojant šarminės hidrolizės metu susidariusius produktų mišinius.



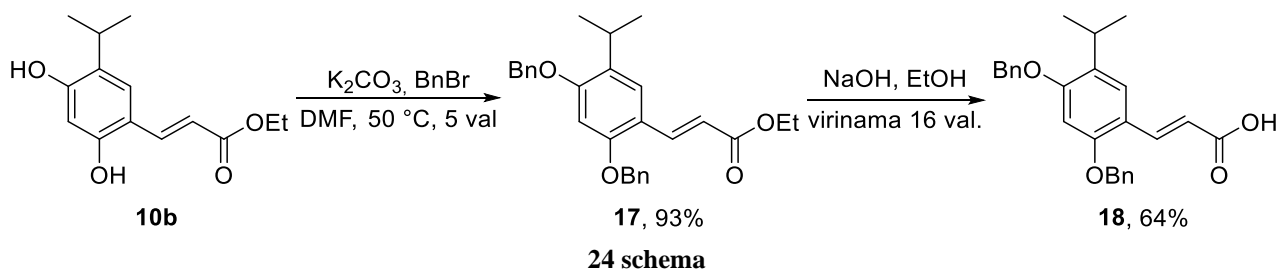
Visais atvejais buvo naudoti vienodi pradinių medžiagų – esterio ir *o*-fenilendiamino – kiekiai. Atliktų reakcijų tyrimų rezultatai apibendrinti 2 lentelėje.

**2 lentelė.** Atliktų benzimidazolų kondensacijos reakcijų tyrimai.

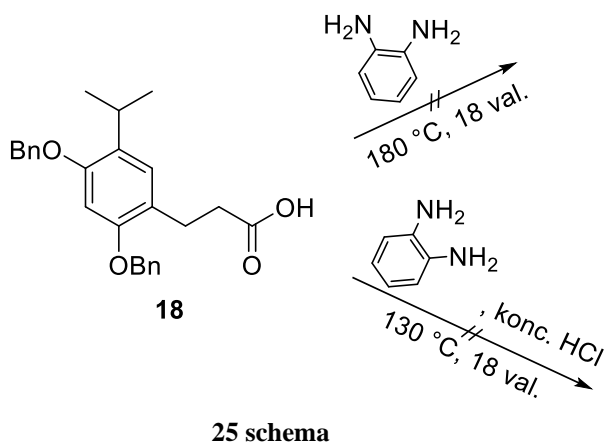
Pradinė medžiaga (-os)	Sąlygos	Izoliuotas produktas ir išeiga
 <p><b>10b</b></p>	Kaitinama be tirpiklio su <i>o</i> -fenilendiaminu 5 val 180 °C temperatūroje	 <p><b>13, 7%</b></p>
 <p><b>10b</b></p>	Kaitinama mikrobangomis su <i>o</i> -fenilendiaminu 4 M HCl tirpale 1 val 100 °C temperatūroje	 <p><b>13, 16%</b></p>
 <p><b>11b</b></p>	Virinama su <i>o</i> -fenilendiaminu 4 M HCl tirpale 16 val	 <p><b>16, 5%</b></p>
 <p><b>14</b> : <b>15</b></p> <p><b>14 ir 15 molinis santykis 3 : 2</b></p>	Kaitinama be tirpiklio su <i>o</i> -fenilendiaminu 4 val 140 °C temperatūroje	 <p><b>16, 5%</b></p>

Vykdytų reakcijų metu naudojant esterį **10b**, gaunamas intramolekulinės ciklizacijos produktas **13**. Tokį rezultatą galime pagrįsti tikėtina esterio izomerizacija į *cis*-izomerą bei ciklizacija į kumarino žiedą dėl termodinamiškai stabilaus ciklo sudarymo. Tuo tarpu reakcijų metu naudojant etil 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propanoatą (**11b**) ar jo hidrolizės mišinį, buvo izoliuota tik 5% tikslinio benzimidazolo (**16**).

Kadangi esterių **10b** ir **11b** šarminės hidrolizės metu susidariusios karboksirūgštys **12** ir **14** sąveikauja su *orto*-padėtyje esančia hidroksigrupe ir sudaro kompleksinius mišinius, buvo nutarta hidroksigrupes užblokuoti panaudojant benzilo apsaugines grupes. Tuo tikslu etil 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilatas **10b** buvo kaitinamas 50 °C temperatūros DMF, kalio karbonato ir benzilbromido mišinyje 5 val. Susidariusio etil (*E*)-3-(2,4-bis(benziloksi)-5-izopropilfenil)akrilato (**17**) hidrolizei šarminėmis sąlygomis prireikė griežtesnių sąlygų lyginant analogiškų esterių **10b** ir **11b** hidrolizės sąlygas. Junginys **17** suhidrolizuotas jį virinant 16 val etanolio ir NaOH mišinyje. Esterio **10b** blokavimo ir hidrolizės reakcijos apibendrintos 24 schemeje.



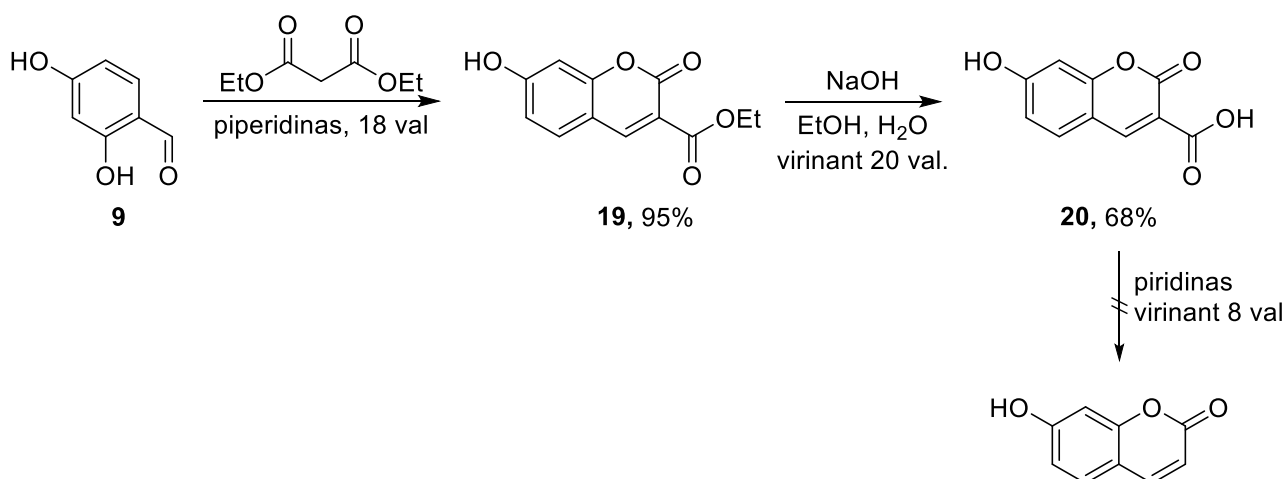
Benzimidazolų kondensacijoms naudojant karboksirūgštį su blokuotomis hidroksigrupėmis (**18**) – reakcija nevyko iš vis, nei taikant sulydymą su *o*-fenilendiaminu, nei Phillipso metoda papildomai į reakcijos mišinį įlašinus druskos rūgšties. Pastarąjį rezultatą galime paaiškinti masyviomis hidroksigrupių apsauginėmis grupėmis, kurios dėl sterinio efekto gali užstoti karboksigrupę (25 schema).



### 3. Reakcijų sąlygų paieška arilakrilo karboksirūgščių gavimui iš kumarinų

Aptartoje literatūroje *E*-cinamono rūgšties dariniai, *orto*-padėtyje turintys hidroksigrupę, sintetinami atidarant kumarino žiedą bazinėmis sąlygomis. Reakcijų tyrimui ir kumarino sintezei buvo pasitelkta ta pati modelinė medžiaga – 2,4-dihidroksibenzaldehydas (**9**).

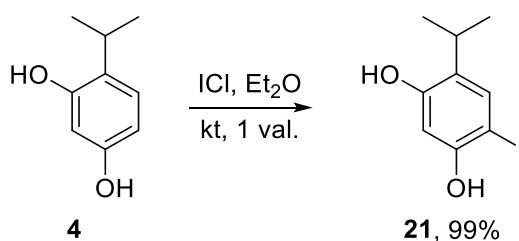
7-hidroksikumarino sintezė pradėta atliekant Knoevenagelio kondensaciją. Reakcijos metu 2,4-dihidroksibenzaldehydas (**9**) buvo veikiamas dietilmalonatu, baziniu katalizatoriumi naudojant piperidiną. Papildomas tirpiklis nebuvo naudojamas – reakcijai pakanka didesnio kiekio malono rūgšties dietilesterio, o izoliuoto etil 7-hidroksi-2-oksi-2*H*-chromeno-3-karboksilato (**19**) išeiga siekia 95%. Toliau siekiant atlikti **19** junginio hidrolizę bei dekarboksilinimą, esteris **19** buvo virinamas NaOH vandeninio tirpalo ir etanolio mišinyje. Po reakcijos pavyko išskirti tik hidrolizės produktą – 7-hidroksi-2-okso-2*H*-chromeno-3-karboksirūgštį (**20**) – susidariusios karboksirūgšties dekarboksilinimo reakcija į kumariną nevyko. Atskirai dekarboksilinimo reakcija pakartota susidariusią rūgštį **20** virinant piridine remiantis literatūroje pateikta metodika [30].



Nors karboksirūgštis **20** dekarboksilinimo reakciją hidroksigrupės teigiamas mezomerinis efektas turėtų skatinti, reakcijos mišinio pokyčiai plonasluoksnės chromatografijos būdu nebuvo stebimi. Nesėkmingą dekarboksilinimo reakciją galime pagrįsti ir nagrinėtoje literatūroje rasta informacija. N. H. Andhare ir bendraautorių darbe siekiant analogiškų kumarino žiedų atidarymo [31], 7-oje padėtyje esanti hidroksigrupė, autorių darbe reakciją stabdė. Kadangi taikytos metodikos kumarino sintezei nepasiteisino, tolimesnis *E*-cinamono rūgščių darinių susidarymo iš kumarinų reakcijų tyrimas nebuvo tęsiamas.

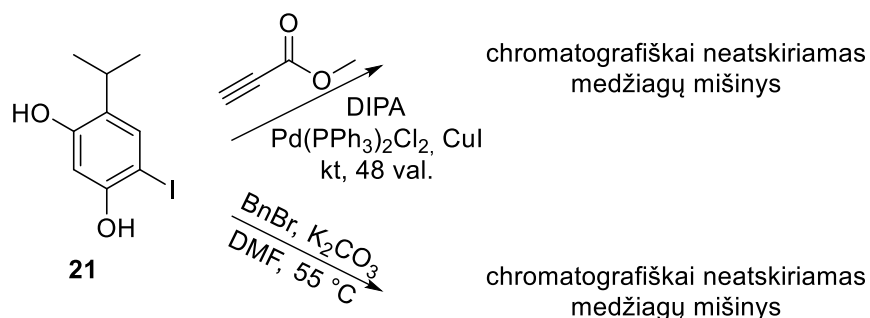
#### 4. Išbandyti 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propano rūgšties sintezės metodai

3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propano rūgšties sintezės metodų paieška buvo atliekama pasitelkiant Sonogashira kryžminio jungimo reakciją. Tam, kad būtų sugeneruotas ariljodidas reakcijai su metilpropiolatu, 4-izopropilbenzen-1,3-diolio (**4**) 4-oje padėtyje įvestas jodo pakaitas. **4** junginio jodinimo reakcija atlikta 4-izopropilbenzen-1,3-diolį veikiant jodochloridu ICl sausame eteriuje. Svarbu paminėti, kad reakcijos eigai stebėti naudota mišinio BMR analizė, kadangi ant plonasluoksnės chromatogramos plokštelės tiek pradinio junginio **4**, tiek 4-jodo-6-izopropilbenz-1,3-diolio (**21**) taškai pakyla į vienodą aukštį, t. y. jų sulaikymo faktorius  $R_f$  yra vienodas.



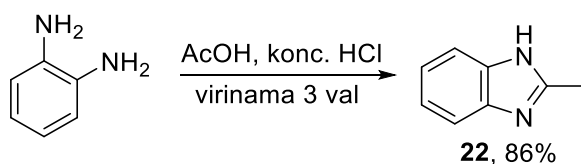
Izoliuotas ariljodidas (**21**) panaudotas Sonogashira kryžminio jungimo reakcijoje su metilpropiolatu, katalizatoriais naudojant bis(trifenilfosfino)paladžio(II) dichloridą (molinė dalis 3%) bei vario(I) chloridą (molinė dalis 2%), bazė – diizopropilaminas (DIPA). Reakcijos metu TLC pagalba identifikuoti 6 taškai, iš kurių kolonėlinės chromatografijos metu atskirtos 5 frakcijos. Atlikus spektrinę analizę paaiškėjo, kad analizuotose frakcijose tikėtinas reakcijos produktas neatskirtas – gauti mišiniai. Tokiam rezultatui paaiškinti manoma, kad *orto*-padėtyje I pakaito atžvilgiu esanti hidroksigrupė gali sukelti pašalines reakcijas bei sudaryti kompleksinius junginius su paladžio katalizatoriais. Siekiant eliminuoti pašalinių reakcijų įtaką, nutarta hidroksigupės 4-jodo-6-izopropilbenz-1,3-diolio (**21**) užblokuoti benzilgrupėmis.

Benzilinimo sąlygos, skirtos hidroksigrupėms blokuoti **21** junginyje, parinktos analogiškos kaip ir pradinių junginių sintezėje. 4-jodo-6-izopropilbenz-1,3-diolis **21** buvo kaitinamas 55 °C temperatūroje kalio karbonato, benzilbromido ir DMF mišinyje. Sintezė taip pat pasirodė esanti nesėkminga, kadangi chromatografinėje plokštelėje nebuvo įmanoma nustatyti pavienių taškų, t. y. gautas chromatografiškai neatskiriamas mišinys. Nesėkmingą sintezės metodą galime pagrįsti 4-jodo-6-izopropilbenz-1,3-diolio **21** nestabilumu – junginys laikui bėgant genda, o reakcijoje naudojama aukštesnė temperatūra, griežtesnės sąlygos galėjo nulemti junginio skilimą. Sonogashira kryžminio jungimo bei hidroksigrupių blokavimą **21** junginyje apibendrina 28 schema:



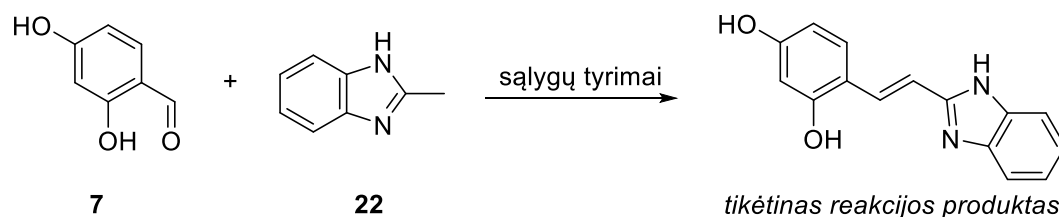
### 5. Tiesioginės 2-metilbenzimidazolų kondensacijos reakcijų tyrimai

Siekiant patikrinti alternatyvias reakcijų sąlygas tiksliniam produktui gauti, buvo išmėginta eilė sąlygų tiesioginei 2-metilbenzimidazolo kondensacijai su pasirinktu karbaldehidu. Reakcijų tyrimams vykdyti iš pradžių Phillipso metodu buvo susintetintas 2-metilbenzimidazolas (**22**), *o*-fenilendiaminą virinant su acto rūgštimi ir keliais mililitrais koncentruotos druskos rūgšties.



29 schema

Gautas benzimidazolas toliau buvo naudojamas kondensacijos reakcijų tyrimams su modeliniu 2,4-dihidroksibenzaldehidu (**7**). Reakcijų tyrimams pagal 30 schemą buvo išmėginta eilė metodų, dalis jų analogiškomis kondensacijoms buvo rasta literatūroje [23, 24, 26, 27, 28].



30 schema

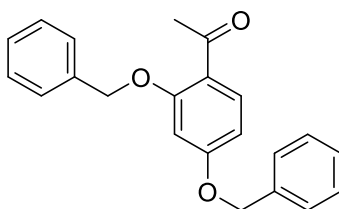
Tyrimų metu išmėgintos reakcijos su acto rūgštimi bei acto rūgšties anhidridu reakcijos mišinį kaitinant elektrinės plytelės ar mikrobangų reaktorių pagalba [23, 24]. Taip pat, išlaikant neutralias sąlygas, taikytas tiesioginis pradinių junginių sulydymas ar virinimas skirtinguose tirpikliuose su Dino-Starko perėjimu [22]. Tiesioginė kondensacija taip pat išmėginta bazinėmis sąlygomis naudojant etanolio ir piperidino mišinį arba natrio šarmą metanolyje. Deja, nei vienas išmėgintas reakcijos metodas nedavė tikėtinų rezultatų.

## EKSPERIMENTINĖ DALIS

Reakcijų eiga stebima plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub> Merc aliuminio plokšteles, stebint po ultravioletine šviesa arba naudojant vanilino ryškiklį. Eliuentai – etilacetatas, petrolio eteris, chloroformas, metanolis, toluenas ir jų mišiniai. Kolonėlinei chromatografijai buvo naudotas Silica gel 60 (0,040-0,063 mm).

Junginių lydymosi temperatūros nustatytos atviruose kapiliaruose prietaisu Stuart SMP10. IR spektrai užrašyti naudojant PERKIN-ELMER 1000 spektrometrą su UATR priedu. <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C spektrai užrašyti atitinkamai 400 MHz ir 100 MHz dažniuose spektrometru BRUKER, vidiniu standartu naudojant deuterotų tirpiklių likutines vertes. Cheminių poslinkių reikšmės pateiktos δ skalėje milijoninėmis dalimis. Aprašant <sup>1</sup>H BMR spektrus naudojami pažymėjimai: s – singletas, pl. s – platus singletas, d – dubletas, dd – dubleto dubletas, t – tripletas, k – kvartetas, sept – septetas, m – multipletas. Aukštos raiškos masių spektrai užrašyti spektrometru Agilent 6230 TOF (ESI – elektropurkštuvinė jonizacija).

### 1-(2,4-bis(benziloksi)fenil)etan-1-onas (2)



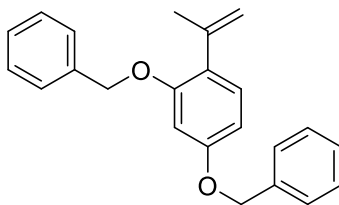
Į apvaliadugnę kolbą suberiama 1-(2,4-dihidroksifenil)etan-1-ono **1** (0,04 mol, 6 g, 1 ekv.), bevandenio kalio karbonato (0,094 mol, 12,92 g, 2,4 ekv.), užpilama 75 mL acetonitrilo ir per 15 minučių į reakcijos mišinį sulašinamas benzilbromidas (0,087 mol, 6 g, 2,2 ekv.). Reakcijos mišinys virinamas 4 val, po to išpilamas į 300 mL vandens ir paliekamas maišytis 1 val. Iškritę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami.

Balti kristalai, lyd. t. 75 °C, išeiga 99%.

Literatūros duomenys: balti kristalai, lyd. t. 75-77 °C [32].

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9,3 Hz, ArH), 7,44-7,34 (10H, m, ArH), 6,63-6,60 (2H, m, ArH), 5,11 (2H, s, OCH<sub>2</sub>), 5,09 (2H, s, OCH<sub>2</sub>), 2,55 (3H, s, CH<sub>3</sub>CO).

### (((4-(prop-1-en-2-il)-1,3-fenilen)bis(oksi))bis(metilen))dibenzenas (3)



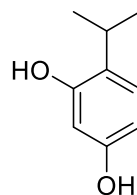
Į apvaliadugnę kolbą suberiamas metiltrifenilfosfonio bromidas (0,088 mol, 31,32 g, 1,65 ekv.), kalio *tret*-butoksidas (0,099 mol, 11,13 g, 1,87 ekv.), komponentai užpilami 250 mL sauso THF. Mišinys paliekamas maišytis 30 min. kolbą užkemšant su CaCl<sub>2</sub> vamzdeliu. Praėjus 30 min į mišinį suberiama 1-(2,4-bis(benziloksi)fenil)etan-1-onas **2** (0,053 mol, 17,65 g, 1 ekv.) ir paliekama maišytis 18 val. Reakcijos mišinys išskiriamas kolonėlinės chromatografijos būdu naudojant PE : EA mišinį santykiu 40 : 1.

Balti kristalai, lyd. t. 104 °C, išeiga 95 %.

Literatūros duomenys: skaidri alyva [33].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,49-7,34 (10H, m, ArH), 7,21 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$  Hz, ArH), 6,66 (1H, d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,4$  Hz, ArH), 6,59 (1H, dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,4$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,4$  Hz, ArH), 5,16 (2H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 1,2$  Hz,  $\text{C}=\underline{\text{CH}}_2$ ), 5,10 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 5,08 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ).

#### 4-izopropilbenzen-1,3-diolis (4)



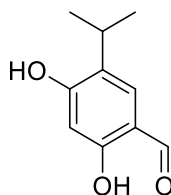
Į apvaliadugnę kolbą sudedamas (((4-(prop-1-en-2-il)-1,3-fenilen)bis(oksi))bis(metilen))dibenzenas **3** (0,047 mol, 15,5 g) bei paladžio katalizatorius ant anglies Pd/C (1 g), užpilama 400 mL etanolio. Apvaliadugnė kolba patalpinama į sandarų reaktorių, užvakuumuojama ir tada prileidžiama 4 bar  $\text{H}_2$  dujų ir maišoma 48 val. Po to katalizatorius filtruojamas, o filtratas koncentruojamas rotaciniu garintuvu.

Gelsvi kristalai, lyd. t. 83 °C, išeiga 94%.

Literatūros duomenys: balti kristalai, lyd. t. literatūroje nepateikta [33].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,03 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$  Hz, ArH), 6,39 (1H, dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,3$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,5$  Hz, ArH), 6,30 (1H, d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,5$  Hz, ArH), 4,64 (1H, pl. s., OH), 3,09 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,22 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzaldehydas (5)



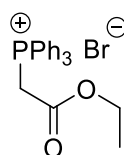
Argono aplinkoje, apvaliadugnėje kolboje supilama 12 mL DMF, tirpiklis atšaldomas ledu vonioje ir į atšalusį mišinį sulašinamas  $\text{POCl}_3$  (58 mmol, 5,37 mL, 2,5 ekv.) taip, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 5 °C. Atskirai 6 mL DMF ištirpintas 4-izopropilbenzen-1,3-diolis **4** (23 mmol, 3,5 g, 1 ekv.) sušvirkščiamas į reakcijos mišinį, kuris po to kaitinamas 55 °C alyvos vonelėje 3 val. Po kaitinimo reakcijos mišinys išpilamas į 100 mL 10% NaOH tirpalą, ir šildomas 70 °C 20 minučių. Atvėsinus mišinys rūgštinamas 10% HCl tirpalu iki pH = 2. Iškritę kristalai gausiai plaunami vandeniu.

Geltoni kristalai, lyd. t. 114 °C, išeiga 68%.

Literatūros duomenys: balti kristalai, lyd. t. 110-112 °C [34].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,31 (1H, s, OH), 9,73 (1H, s, CHO), 7,34 (1H, s, ArH), 6,35 (1H, s, ArH), 3,17 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,27 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

#### (2-etoksi-2-oksoetil)trifenilfosfonio bromidas (7)



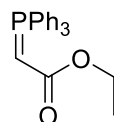
Mišinys sudarytas iš 8,64 g (32,9 mmol, 1,1 ekv.) trifenilfosfino, ir 3,33 mL (30 mmol, 5 g, 1 ekv.) etil 2-bromacetato virinamas 18 val 20 mL acetonitrilo. Po reakcijos mišinys ataušintas ledo vonioje, užpiltas 80 mL dietileterio ir paliktas maišytis 1 val. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniu.

Balti kristalai, lyd. t. 150 °C, išeiga 97%.

Literatūros duomenys: balti kristalai, lyd. t. 151-154 °C [35, 36].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,93-7,88 (3H, m, ArH), 7,83-7,74 (12H, m, ArH), 5,31 (2H, d,  $^2J_{\text{H,P}} = 14,5$  Hz, PCH<sub>2</sub>), 4,05 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,97 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

### Etil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfanolideno)acetatas (8)



Apvaliadugnėje kolbutėje paruošiama 6 mL EA ir DCM mišinio santykiu 3 : 1. Į gautą mišinį suberiama 1,5 g (2,33 mmol) (2-etoksi-2-oksoetil)trifenilfosfonio bromido (7) ir supilama 15 mL koncentruoto NaOH tirpalo. Mišinys maišomas tol, kol visa deprotonizuota druska ištirpsta organiniame sluoksnyje. Mišinys išskiriamas ekstrahuojant EA, gautas ekstraktas džiovinamas bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu.

Gelsvi kristalai, lyd. t. 124 °C, išeiga 96%.

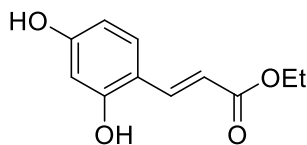
Literatūros duomenys: bespalviai kristalai, lyd. t. 126-130 °C [37].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7,67-7,57 (15H, m, ArH), 3,83 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,75 (1H, d,  $^2J_{\text{H,P}} = 14,5$  Hz, PCH), 1,10 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

### Etil (E)-3-(2,4-dihidroksifenil)akrilatai (10a-10b)

*Bendra metodika.* Apvaliadugnėje kolboje subereiama 870 mg (2,49 mmol, 1,5 ekv.) etil 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfanolideno)acetato (8) ir atitinkamo 2,4-dihidroksibenzaldehido (5, 9) (1 ekv.). Mišinio komponentai užpilami 6 mL DCM ir maišomi 18 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis nurotojamas, o sausas likutis gryninamas gradientinės kolonėlinės chromatografijos būdu. Eliuentas Tol : EA = 8 : 1 → 6 : 1.

### Etil (E)-3-(2,4-dihidroksifenil)akrilatas (10a)

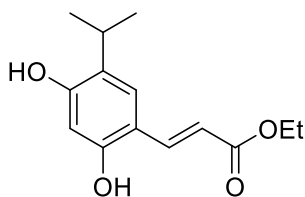


Balti kristalai, lyd. t. 147 °C, išeiga 66%.

Literatūros duomenys: bespalviai kristalai, lyd. t. 146-148 °C [38].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,12 (1H, s, OH), 9,86 (1H, s, OH), 7,75 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 16,0$  Hz, HC=CH), 7,41 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,6$  Hz, ArH), 6,38-6,34 (2H, m, ArH ir HC=CH), 6,24 (1H, dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,5$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,4$  Hz, ArH), 4,13 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,23 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

### Etil (*E*)-3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilatas (10b)



Rausvi kristalai, lyd. t. 91 °C, išeiga: 77%.

IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3274 \text{ cm}^{-1}$  (pl., OH),  $1674 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1600 \text{ cm}^{-1}$  (C=C).

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,90 (1H, s, OH), 9,81 (1H, s, OH), 7,76 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 16,0 \text{ Hz}$ , CH=CH), 7,27 (1H, s, ArH), 6,40 (1H, s, ArH), 6,37 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 16,0 \text{ Hz}$ , CH=CH), 4,13 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,05 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,23 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,27 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

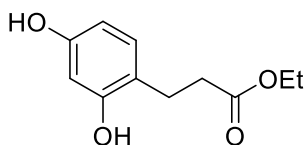
$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 167,2; 158,1; 156,2; 140,7; 126,6; 126,5; 112,6; 112,1; 102,3; 59,3; 30,7; 25,9; 22,6; 14,3.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 251,1277 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> apskaičiuota 251,1278.

### Etil 3-(2,4-dihidroksifenil)propanoatai (11a-11b)

*Bendra metodika.* Į reaktoriuje esantį indą suberiamas atitinkamas etil (*E*)-3-(2,4-dihidroksifenil)akrilatas (10a-10b), Pd/C (molinė dalis 5 %), užpilama metanoliumi. Reaktorius vakuumuojamas, po to prileidžiama 3 bar vandenilio dujų ir mišinys maišomas 24 val. Susidarę etil 3-(2,4-dihidroksifenil)propanoatai (11a-11b) išskiriami mišinį nufiltruojant nuo paladžio katalizatoriaus, o tirpiklį pašalinant sumažintame slėgyje.

### Etil 3-(2,4-dihidroksifenil)propanoatas (11a)



Ruda alyva, išeiga 50 %.

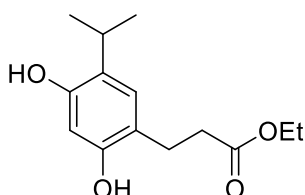
IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3356 \text{ cm}^{-1}$  (pl., OH),  $1700 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,18 (1H, s, OH), 8,99 (H, s, OH), 6,78 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,2 \text{ Hz}$ , ArH), 6,25 (1H, d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,4 \text{ Hz}$ , ArH), 6,10 (1H, dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,4 \text{ Hz}$ , ArH), 4,02 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,64 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,7 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 2,45 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,7 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,15 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 177,8; 161,9; 161,0; 135,2; 122,2; 111,1; 107,6; 64,8; 39,3; 30,2; 19,3.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 211,0965 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> apskaičiuota 211,0965.

### Etil 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propanoatas (11b)





Geltoni kristalai, lyd. t. 86 °C, išeiga: 99%.

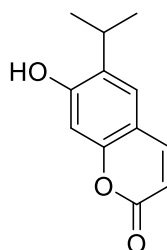
IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3316 \text{ cm}^{-1}$  (pl., OH),  $1697 \text{ cm}^{-1}$  (C=O).

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8,92 (1H, s, OH), 8,85 (1H, s, OH), 6,71 (1H, s, ArH), 6,29 (1H, s, ArH), 4,02 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,03 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,64 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,45 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,15 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1,07 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 172,7; 153,1; 153,1; 126,6; 124,4; 116,5; 102,3; 59,6; 34,3; 25,7; 25,3; 22,9; 14,1.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 253,1430  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$  apskaičiuota 253,1434.

### 7-hidroksi-6-izopropil-2H-chromen-2-onas (13)



Storasieniamie 8 mL mėgintuvėlyje suberiama 50 mg (0,2 mmol, 1 ekv.) Etil (*E*)-3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilato (**10b**) ir 22 mg (0,2 mmol, 1 ekv.) *o*-fenilendiamino. Reakcijos mišinys užpilamas 4 mL 4 M HCl tirpalu ir kaitinamas 1 val 100 °C temperatūroje mikrobangu reaktoriuje. Reakcijos mišinys neutralizuojamas sodos tirpalu, ekstrahuojamas EA. Gautas ekstraktas džiovinamas bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu, o sausas likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu. Eliuentas  $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 30 : 1.

Ruda alyva, išeiga: 16%.

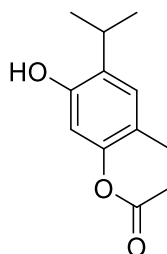
IR (KBr):  $\nu_{\max} = 3223 \text{ cm}^{-1}$  (pl., OH),  $1688 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1609 \text{ cm}^{-1}$  (C=C).

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10,58 (1H, s, OH), 7,93 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7,45 (1H, s, ArH), 6,73 (1H, s, ArH), 6,18 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9,4 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 3,19 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,18 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 160,6; 158,6; 153,4; 144,7; 132,3; 125,6; 111,2; 111,1; 101,6; 26,1; 22,4.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 205,0860  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$  apskaičiuota 205,0859.

### 7-hidroksi-6-izopropilchroman-2-onas (15)



215 mg etil 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propanoato **11b** (0,85 mmol, 1 ekv.), 86 mg natrio šarmo (2,13 mmol, 2,5 ekv.) ir 10 ml metanolio mišinys maišomas kambario temperatūroje 16 val. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, o gautas likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu. Eliuentas  $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 50 : 1.

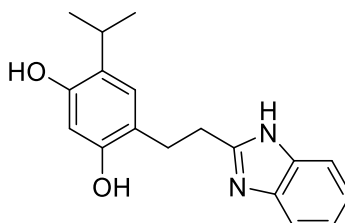
Ruda alyva, išeiga: 6%.

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9,51 (1H, s, OH), 6,99 (1H, s, ArH), 6,45 (1H, s, ArH), 3,14 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,84 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,71 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,13 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 173,1; 159,2; 157,3; 142,7; 136,8; 136,7; 130,4; 128,9; 128,8; 128,2; 128,1; 127,3; 127,2; 127,0; 116,0; 114,7; 98,1; 70,9; 70,3; 29,8; 26,6; 22,8.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 207,1020  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$  apskaičiuota 207,1018.

#### 4-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolis (16)



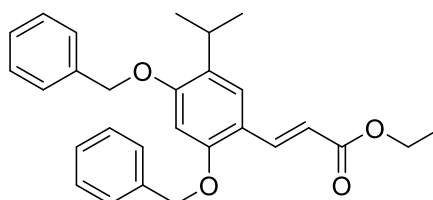
110 mg (0,396 mmol, 1 ekv.) etil 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)propanoato ir 43 mg (0,396 mmol; 1 ekv.) *o*-fenilendiamino virinama 10 mL 4 M HCl tirpale 16 val. Atvėsinius reakcijos mišinį, į jį atsargiai porcijomis pilamas sotas  $\text{NaHCO}_3$  tirpalas. Gautas tirpalas ekstrahuojamas EA, gautas ekstraktas džiovinamas bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Gauta alyva gryninama kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentas  $\text{CHCl}_3$  : MeOH = 30 : 1.

Ruda alyva, išeiga: 5%.

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12,22 (1H, s, OH), 9,30 (1H, s, OH), 8,85 (1H, s, NH), 7,46-7,44 (2H, m, ArH), 7,12-7,09 (2H, m, ArH), 6,73 (1H, s, ArH), 6,30 (1H, s, ArH), 3,05-2,96 (3H, m,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ir  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2,90 (2H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,01 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 155,1; 153,3; 153,2; 138,0; 126,9; 124,8; 121,6; 117,3; 114,3; 114,2; 102,8; 29,6; 27,7; 25,7; 22,9.

#### Etil (*E*)-3-(2,4-bis(benziloksi)-5-izopropilfenil)akrilatas (17)



200 mg (0,8 mmol, 1 ekv.) etil (*E*)-3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilato (**10b**) ir 0,23 g (1,68 mmol, 2,1 ekv.) kalio karbonato apvaliadugnėje kolbutėje pilama 5 mL DMF. Į gautą suspensiją sulašinama 0,25 mL (1,99 mmol, 0,34 g, 2 ekv.) benzilbromido. Reakcijos mišinys šildomas alyvos vonelėje 50 °C temperatūroje 5 val. Po reakcijos tirpiklis nurotuojamas, o gautas likutis gausiai plaunamas vandeniu ir ekstrahuojamas chloroformu. Gautas ekstraktas džiovinamas naudojant bevandenį natrio sulfatą, ir sukonzentruojamas rotaciniu garintuvu.

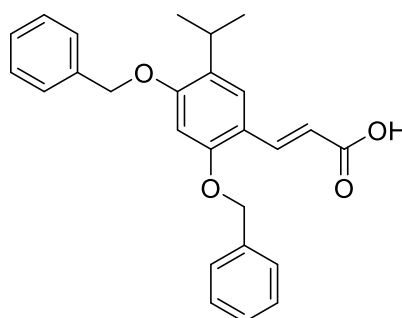
Ruda alyva, išeiga: 93%.

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}} = 1701$   $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1611  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 16,1$  Hz,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 7,41-7,36 (11H, s, ArH), 6,49 (1H, s, ArH), 6,46 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 16,1$  Hz,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 5,10 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 5,03 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 4,25 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,30 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,33 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,22 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168,1; 158,7; 156,9; 140,2; 136,9; 130,3; 128,8; 128,8; 128,7; 128,5; 128,1; 127,3; 127,2; 126,4; 116,3; 115,9; 98,2; 70,9; 70,3; 60,3; 26,6; 22,8; 14,5.  
HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 431,2211  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_4$ , apskaičiuota 431,2217.

**(E)-3-(2,4-bis(benziloksi)-5-izopropilfenil)akrilo rūgštis (18)**



300 mg (0,7 mmol, 1 ekv.) etil (*E*)-3-(2,4-bis(benziloksi)-5-izopropilfenil)akrilato (**17**) ir 167 mg (4,17 mmol, 6 ekv.) natrio šarmo virinama 10 mL etanolio 16 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, mišinys rūgštinamas 10% HCl tirpalu iki rūgščios terpės. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, džiovinami.

Rudi kristalai, lyd. t. 162 °C, išeiga: 64%.

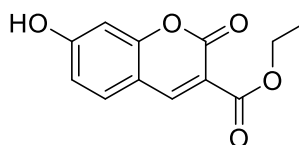
IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  = 1681  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1601  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 16,1$  Hz,  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 7,45-7,32 (10H, ArH), 6,49 (2H, m, ArH ir  $\text{HC}=\text{CH}$ ), 5,11 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 5,04 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 3,29 (1H, sept,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,0$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,22 (6H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173,1; 159,2; 157,3; 142,7; 136,8; 136,7; 130,4; 128,9; 128,8; 128,2; 128,1; 127,3; 127,2; 127,0; 116,0; 114,7; 98,1; 70,9; 70,3; 29,8; 26,6; 22,8.

HRMS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , rasta 403,1907  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{O}_4$  apskaičiuota 403,1904.

**Etil 7-hidroksi-2-okso-2H-chromen-3-karboksilatas (19)**



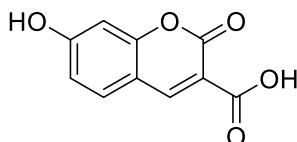
Apvaliadugnėje kolbutėje suberiamas 2,4-dihidroksibenzaldehidas **7** (1,45 mmol, 200 mg, 1 ekv.), užpilama 0,49 mL (3,19 mmol, 510 mg, 2,2 ekv.) dietilmalonato ir lašinamas piperidinas tol, kol ištirpsta visas pradinis aldehidas **7**. Reakcijos mišinys maišomas 10 val. Reakcija nutraukiama į mišinį supilant 3 mL 10% HCl tirpalo ir paliekant maišytis 1 val. kambario temperatūroje. Iškritę kristalai filtruojami, plaunami šaltu vandeniui, džiovinami.

Rausvi kristalai, lyd. t. 162 °C, išeiga 97%.

Literatūros duomenys: balti kristalai, lyd. t. 165-167 °C [39].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11,10 (1H, s, OH), 8,68 (1H, s,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7,76 (1H, d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,6$  Hz, ArH), 6,84 (1H, dd,  $^3J_{\text{H,H}} = 8,6$  Hz,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,3$  Hz, ArH), 6,73 (1H, d,  $^4J_{\text{H,H}} = 2,2$  Hz, ArH), 4,26 (2H, k,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,29 (3H, t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).

### 7-hidroksi-2-okso-2*H*-chromen-3-karboksirūgštis (20)



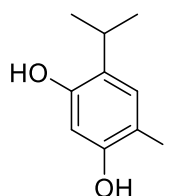
Apvaliadugnėje kolboje sudedamas etil 7-hidroksi-2-okso-2*H*-chromen-3-karboksilatą **19** (4,27 mmol, 1 g, 1 ekv.), NaOH (0,019 mol, 0,75 g, 4,4 ekv.), užpilama 25 mL vandens ir 5 mL etanolio. Reakcijos mišinys lengvai pašildomas kol ištirpsta pradinis kumarinas **19**. Reakcija vykdoma 14 val, o nutraukiama į mišinį įpylus 20 mL 10% HCl tirpalo. Susidarę kristalai filtruojami ir plaunami šaltu vandeniu.

Gelsvi kristalai, lyd. t. 257 °C, išeiga 68%.

Literatūros duomenys: gelsvi kristalai, lyd. t. 260-264 °C [40].

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,89 (1H, s, COOH), 11,07 (1H, s, OH), 8,69 (1H, s, CH=C), 7,75 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,6 Hz, ArH), 6,84 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2,3 Hz, ArH), 6,74 (1H, d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2,2 Hz, ArH).

### 4-jodo-6-izopropilbenzen-1,3-diolis (21)



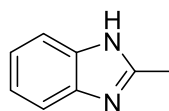
Į sausą apvaliadugnę kolbą suberiamas 4-izopropilbenzen-1,3-diolis **4** (6,58 mmol, 1 g, 1 ekv.) ir užpilamas sausu eteriu. Mišinys atšaldomas ledų vonioje ir į jį sulašinama 0,35 mL (6,58 mmol, 1,07 g, 1 ekv.) jodo chlorido ICl. Mišinys paliekamas maišytis 24 val. Po reakcijos tirpiklis nurotuojamas, o likutis ekstrahuojamas EA ir plaunamas Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> tirpalu. Ekstraktas džiovinamas bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas distiliuojant sumažinto slėgio aplinkoje.

Ruda alyva, išeiga 99%.

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,36 (1H, s, ArH), 6,47 (1H, s, ArH), 5,12 (1H, pl. s, OH), 4,94 (1H, pl. s, OH), 3,08 (1H, sept, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,21 (6H, d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6,8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22,4; 26,8; 74,6; 103,0; 130,1; 135,3; 153,4; 154,9.

### 2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazolas (22)



Mišinys sudarytas iš 2,72 g (0,025 mol, 1 ekv.) *o*-fenilendiamino, 2,7 g (0,045 mol, 1,8 ekv.) acto rūgšties ir 0,5 mL konc. HCl virinamas 7 val. Atvėšęs reakcijos mišinys neutralizuojamas amoniako tirpalu, susidariusios nuosėdos filtruojamos ir kristalinamos su aktyvinta anglimi iš vandens.

Rožiniai kristalai, lyd. t. 184°C, išeiga 68%.

Literatūros duomenys: balti kristalai, lyd. t. 184-185 °C [41].

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 12,16 (1H, s, OH), 7,46-7,41 (2H, m, Ar), 7,11-7,07 (2H, m, Ar), 2,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>).

## IŠVADOS

1. Atlikta arilpropano, arilpropeno ir arilpropiolinės rūgščių sintezės bei tiesioginės benzimidazolų kondensacijų su karbaldehidais literatūros analizė.
2. Atliktos arilpropano, arilpropeno ir arilproliolinės rūgščių sintezių tyrimai, pasitelkiant Wittigo, Knoevenagelio ir Sonogashira reakcijas. Dėl hidroksigrupių dalyvavimo pašalinėse reakcijose tarpinių karboksirūgščių izoliuoti nepavyko.
3. Atliekant daugiastadijinę arilakrilo karboksirūgšties sintezę paremta Wittigo reakcija, nustatyta, kad *orto*-padėtyje esanti hidroksigrupė su karboksirūgšties grupe dalyvauja intramolekulinėje ciklizacijoje ir sudaro kumarino darinius.
4. Atliktas tiesioginės 2-metilbenzimidazolo kondensacijos su 2,4-dihidroksibenzaldehydu (**9**) reakcijos tyrimas. Tirtomis reakcijų sąlygomis įvykdyti tiesioginę benzimidazolo kondensaciją su tirtu karbaldehydu nepavyko.
5. Daugiastadijinėje tikslinio produkto sintezėje naudojant Wittigo reakciją bei hidroksigrupių blokavimą benzilo grupėmis, pavyko išskirti tarpinę karboksirūgštį, tačiau kondensacija su *o*-fenilendiaminu į tikslinį junginį nevyko dėl apsauginių grupių sterinio efekto.
6. Atliekant daugiastadijinę sintezę paremtą Wittigo reakcija ir pritaikius alternatyvias benzimidazolų sintezės metodikas, pavyko nedidele išeiga izoliuoti tikslinį junginį – 4-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolį (**16**).

## SANTRAUKA

### VILNIAUS UNIVERSITETAS CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS

LUKAS NEVERDAUSKAS

#### **4-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolio sintezė Hsp90 slopiklių paieškai**

Šiame darbe apžvelgti arilpropano, arilpropeno ir arilpropiolinės karboksirūgščių, *orto*-padėtyje turinčių hidroksigrupę, sintezės metodai. Remiantis literatūrine analize, atlikti reakcijų tyrimai, kurių metu tyrinėtoms sąlygoms tarpinėms karboksirūgštims susidaryti. Darbe taip pat apžvelgiamos ir tyrinėjamos tiesioginės benzimidazolų kondensacijos su karbaldehidais.

Wittigo reakcija paremtos daugiastadijinės sintezės metu, taikant alternatyvius benzimidazolų sintezės metodus, nedidele išeiga susintetintas tikslinis junginys – 4-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolis (**16**). Taip pat išanalizuoti reakcijų metu gauti šalutiniai reakcijų produktai, susidarę dėl hidroksigrupių dalyvavimo šalutinėse reakcijose.

## SUMMARY

VILNIUS UNIVERSITY  
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES

LUKAS NEVERDAUSKAS

### Synthesis of 4-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)ethyl)-6-isopropylbenzene-1,3-diol as a potential inhibitor for Hsp90

This work includes a literature analysis of synthesis methods for arylpropionic, arylacrylic, and arylpropiolic acids containing an ortho-hydroxy group. Based on the literature analysis, an investigation of reaction conditions for intermediate carboxylic acids was conducted. This work also covers and analyses the direct condensation of benzimidazoles with carbaldehydes.

In a multi-step reaction pathway based on the Wittig reaction, the target compound 4-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)ethyl)-6-isopropylbenzene-1,3-diol (**16**) was isolated in a low-yield. This work also reviews isolated side products caused by unprotected hydroxy groups.

## DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. L. Neverdauskas, P. Kaziukonytė, A. Brukštus: 3-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)akrilo rūgšties sintezė potencialių Hsp90 slopiklių paieškai. Respublikinė studentų mokslinės konferencijos „Chemija ir cheminė technologija 2021“ pranešimų medžiaga, **2022**, p. 132.
2. L. Neverdauskas, P. Kaziukonytė, A. Brukštus: Synthetic Pathway Investigation of Benzimidazole Derivatives as Potential Inhibitors for Hsp90. 66-osios tarptautinės mokslinės konferencijos „Open Readings“ pranešimų medžiaga, **2023**, p. 41.



## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. M. Abbasi, H. Sadeghi-Aliabadi, M. Amanlou. Prediction of new Hsp90 inhibitors based on 3,4-isoxazolediamide scaffold using QSAR study, molecular docking and molecular dynamic simulation. *DARU, J. Pharm. Sci.* **2017**, 25 (1), 1–16.
2. K. Sidera, E. Patsavoudi. Hsp90 Inhibitors: Current Development and Potential in Cancer Therapy. *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* **2013**, 9 (1), 1–20.
3. Y. M. Liu, H. J. Tu, C. H. Wu, et al. Ring-opening of five-membered heterocycles conjugated 4-isopropylresorcinol scaffold-based benzamides as Hsp90 inhibitors suppressing tumor growth in vitro and in vivo. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 219, 113428.
4. J. H. Jeong, Y. J. Oh, Y. Lho, et al. Targeting the entry region of Hsp90's ATP binding pocket with a novel 6,7-dihydrothieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-yl amide. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 1069–1080.
5. Y. M. Liu, H. J. Tu, C. H. Wu, et al. Ring-opening of five-membered heterocycles conjugated 4-isopropylresorcinol scaffold-based benzamides as HSP90 inhibitors suppressing tumor growth in vitro and in vivo. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 219.
6. Z. N. Li, Y. Luo. HSP90 inhibitors and cancer: Prospects for use in targeted therapies (Review). *Oncol. Rep.* **2022**, 49 (1), 6.
7. E. Kazlauskas, A. Brukstus, H. Petrikas, et al. Improving the Hsp90 Inhibitors Containing 4-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1,2,3-thiadiazole Scaffold: Synthesis, Affinity and Effect on Cancer Cells. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2017**.
8. D. Bonanni, A. Citarella, D. Moi, et al. Dual Targeting Strategies on Histone Deacetylase 6 (HDAC6) and Heat Shock Protein 90 (Hsp90). *Curr. Med. Chem.* **2022**, 29 (9), 1474–1502.
9. S. I. Alaqeel. Synthetic approaches to benzimidazoles from *o*-phenylenediamine: A literature review. *J. Saudi Chem. Soc.* **2017**, 21 (2), 229–237.
10. C. D. Buttery, D. W. Knight, A. P. Nott. The generation and synthetic utility of dianions derived from benzofurancarboxylic acids. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, No. 9, 2839.
11. J. Chenault, J. F. E. Dupin. (Ethoxycarbonyliodomethyl)triphenylphosphonium Iodide: A Convenient Reagent for the Direct Synthesis of  $\beta$ -Substituted Propionic Acids via the Corresponding Esters. *Synthesis (Stuttg.)* **1987**, 1987 (05), 498–499.
12. J. Sun, W. X. Ding, K. Y. Zhang, Y. Zou. Efficient synthesis and biological evaluation of 4-arylcoumarin derivatives. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, 22 (6), 667–670.
13. B. Zhao. Pd-Catalyzed C-3 functionalization of indolizines via C–H bond cleavage. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (35), 7108.
14. A. Krikštaponis, R. Meškys. Biodegradation of 7-Hydroxycoumarin in *Pseudomonas mandelii* 7HK4 via ipso-Hydroxylation of 3-(2,4-Dihydroxyphenyl)-propionic Acid. *Molecules* **2018**, 23 (10).
15. Y. Hashidoko, T. Tanaka, S. Tahara. Induction of 4-Hydroxycinnamate Decarboxylase in *Klebsiella oxytoca* Cells Exposed to Substrates and Non-substrate 4-Hydroxycinnamate Analogs. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2001**, 65 (12), 2604–2612.
16. J. F. E. Dupin, J. Chenault. Phase Transfer Catalysed Wittig-Horner Synthesis Preparation of Hydroxycinnamic Esters from ortho Hydroxy Aromatic Aldehydes Obtention of Hydroxycinnamic Acids. *Synth. Commun.* **1985**, 15 (7), 581–586.

17. A. Saeed, P. A. Mahesar, S. Zaib, et al. Synthesis, cytotoxicity and molecular modelling studies of new phenylcinnamide derivatives as potent inhibitors of cholinesterases. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 78 (2014), 43–53.
18. G. Kök, T. Karayıldırım, K. Ay, E. Ay. The Knoevenagel-Doebner Reaction on 1,2-O-(2,2,2-Trichloroethylidene) Derivatives of D-Gluco- and D-Manno- furanose. *Molecules* **2010**, 15 (11), 7724–7731.
19. K. van Beurden, S. de Koning, D. Molendijk, J. van Schijndel. The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon–carbon bonds. *Green Chem. Lett. Rev.* **2020**, 13 (4), 85–100.
20. C. J. Simpson, M. J. Fitzhenry, N. P. J. Stamford. Preparation of vinylphenols from 2- and 4-hydroxybenzaldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (40), 6893–6896.
21. W. Sun, C. H. Ling, C. M. Au, W. Y. Yu. Ruthenium-catalyzed intramolecular arene C(sp<sup>2</sup>)-H amidation for synthesis of 3,4-dihydroquinolin-2(1 H)-ones. *Org. Lett.* **2021**, 23 (9), 3310–3314.
22. K. P. Barot, S. V. Jain, N. Gupta, et al. Design, synthesis and docking studies of some novel (R)-2-(4'-chlorophenyl)-3-(4'-nitrophenyl)-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo [1,2-c]pyrimidin-4-ol derivatives as antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 245–255.
23. Z. L. Huang, H. Lei, N. Li, et al. Novel heterocycle-based organic molecules with two-photon induced blue fluorescent emission. *J. Mater. Chem.* **2003**, 13 (4), 708–711.
24. L. Wang, X. Zhang, F. Li, Z. Zhang. Microwave-assisted solvent-free synthesis of some styryl dyes with benzimidazole nucleus. *Synth. Commun.* **2004**, 34 (12), 2245–2252.
25. I. I. Popov. Study of unsaturated azoles. 16 synthesis and reactions of 2-styrylbenzimidazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33 (8), 949–953.
26. N. Perin, J. Alić, S. Liekens, et al. Different positions of amide side chains on the benzimidazo[1,2- $\alpha$ ] quinoline skeleton strongly influence biological activity. *New J. Chem.* **2018**, 42 (9), 7096–7104.
27. A. Saady, E. Varon, A. Jacob, Y. Shav-Tal, B. Fischer. Applying styryl quinolinium fluorescent probes for imaging of ribosomal RNA in living cells. *Dye. Pigment.* **2020**, 174, 107986.
28. M. Khanusiya, Z. M. Gadhawala. Synthesis and characterisation of biologically potent novel chalcone moieties. *Orient. J. Chem.* **2016**, 32 (2), 1181–1186.
29. N. Gagey, P. Neveu, C. Benbrahim, et al. Two-photon uncaging with fluorescence reporting: Evaluation of the o-hydroxycinnamic platform. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (32), 9986–9998.
30. P. P. Mahulikar, R. B. Mane. Some unusual reactions of Meldrum's acid. Synthesis of cinnamic acids, coumarins and 2-benzyl-1-indanone. *J. Chem. Res.* **2006**, No. 1, 12–14.
31. N. H. Andhare, D. Equbal, A. K. Sinha. Coumarin as a Surrogate for the Protection-group-free Synthesis of o-Hydroxy Stilbenes: Hydrolysis-Decarboxylation-Heck Coupling Reactions in One Pot. *Chem. - An Asian J.* **2022**, 17 (19), 2–5.
32. T. Noguchi, S. Oishi, K. Honda, et al. Screening of a virtual mirror-image library of natural products. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (49), 7653–7656.
33. P.A. Brough, W. Aherne, X. Barril, et al. 4,5-Diarylisoxazole Hsp90 chaperone inhibitors: Potential therapeutic agents for the treatment of cancer. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (2), 196–218.

34. D. Chen, A. Shen, J. Li, et al. Discovery of potent *N*-(isoxazol-5-yl)amides as Hsp90 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 765–781.
35. L. Chen, B.X. Xiao, W. Du, Y.C. Chen. Quaternary Phosphonium Salts as Active Brønsted Acid Catalysts for Friedel-Crafts Reactions. *Org. Lett.* **2019**, 21 (14), 5733–5736.
36. F. Manoni, S.J. Connon. Catalytic asymmetric tamura cycloadditions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, 53 (10), 2628–2632.
37. K. Heckenbichler, A. Schweiger, L.A. Brandner, et al. Asymmetric Reductive Carbocyclization Using Engineered Ene Reductases. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57 (24), 7240–7244.
38. M.L.N. Rao, B.S. Ramakrishna. Rh-Catalyzed Deformylative Coupling of Salicylaldehydes with Acrylates and Acrylamides. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (9), 5677–5683.
39. X. Jiang, J. Guo, Y. Lv, et al. Rational design, synthesis and biological evaluation of novel multitargeting anti-AD iron chelators with potent MAO-B inhibitory and antioxidant activity. *Bioorganic Med. Chem.* **2020**, 28 (12), 115550.
40. B. Sepulveda, C. Quispe, M. Simirgiotis, et al. Gastroprotective activity of synthetic coumarins: Role of endogenous prostaglandins, nitric oxide, non-protein sulfhydryls and vanilloid receptors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26 (23), 5732–5735.
41. T. Zhang, L.Z. Huang, J. Wu, et al. Microwave-assisted synthesis of 2-substituted 1*H*-benzo[*d*]imidazoles and their antifungal activities in vitro. *Heterocycles* **2013**, 87 (7), 1545–1552.