



**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS**  
**CHEMIJOS INSTITUTAS**  
**ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA**

**Vilius Petraška**

Chemija

Magistro baigiamasis darbas

**3-(2,4-DIHIDROKSI-5-BENZIL)ALKILKARBOKSIRŪGŠČIŲ IR  
JŲ DARINIŲ SINTEZĖ**

Darbo vadovas

Doc. dr. Algirdas Brukštus

Vilnius 2024

## TURINYS

SUTRUMPINIMAI.....	3
I. ĮVADAS .....	4
II. LITERATŪROS APŽVALGA .....	5
2.1. Hsp90 baltymas bei jo slopikliai .....	5
2.1.1. Hsp90.....	5
2.1.2. Hsp90 slopikliai.....	6
2.2. Arilacto rūgščių sintezė .....	10
2.2.1. Willgerodt-Kindlerio reakcija.....	10
2.2.2. Halogeno ar vandenilio atomo konversija į hidroksigrupę.....	11
2.2.3. Fenolio ar jo darinių <i>o</i> -pakeitimas.....	13
2.2.4. Argitoksino-636 analogų ir pirmtakų sintezė .....	13
2.2.5. Arilacto rūgščių sintezė naudojant neorganines dujas.....	15
2.2.6. Kiti įvairūs metodai .....	15
2.3. Benzimidazolų sintezė.....	17
III. REZULTATŲ APTARIMAS .....	20
3.1. Arilacto rūgščių sintezė .....	20
3.2. Benzimidazolų sintezė.....	24
3.3. Junginių Hsp90 slopinimo aktyvumo tyrimai .....	26
IV. EKSPERIMENTINĖ DALIS .....	28
IŠVADOS .....	50
SANTRAUKA .....	51
SUMMARY.....	52
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	53
DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS.....	60

## SUTRUMPINIMAI

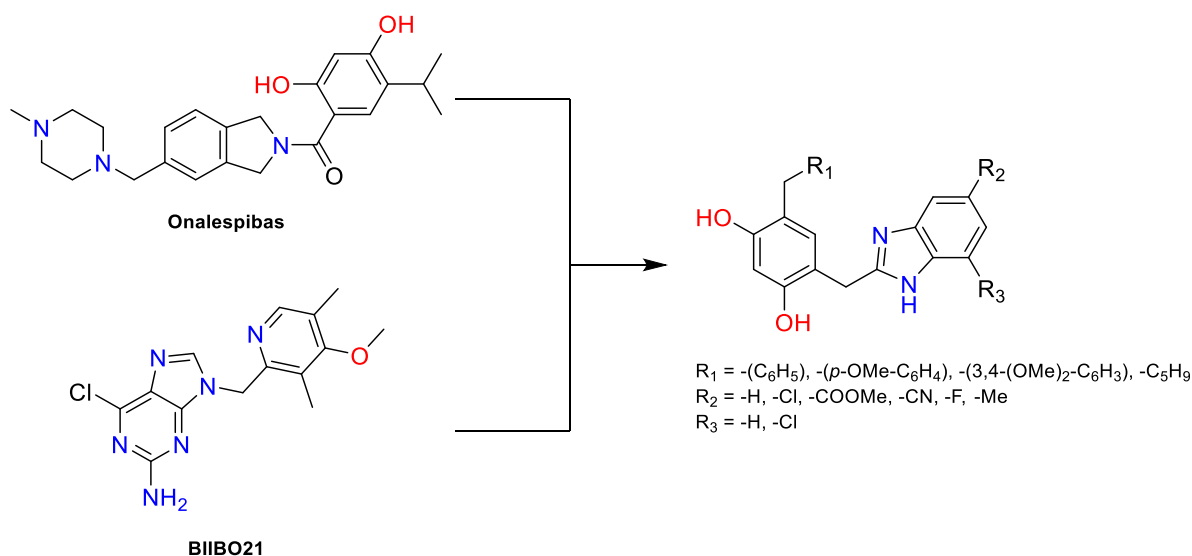
Ac – acetilgrupė  
ADP – adenzino difosfatas  
Ar – arilgrupė  
Asn – asparaginas  
Asp – asparto rūgštis  
ATP – adenzino trifosfatas  
BMR – branduolių magnetinis rezonansas  
Bn – benzilgrupė  
Bu – butilgrupė  
Cp – ciklopentilgrupė  
Cy – cikloheksilgrupė  
DCE – 1,2-dichlorešanas  
DCM – dichlormetanas  
DMF – dimetilformamidas  
DMSO – dimetilsulfoksidą  
DTBP – di-*tert*-butilperoksidą  
EA – etilacetatas  
Ekv. – ekvivalentai  
Et – etilgrupė  
FTSA – (iš angl. k. Fluorescent Thermal Shift Assay) fluorescencinis terminio poslinkio metodą  
Gly – glicinas  
Hex – heksanas  
Hsp90 – (iš angl. k. *heat shock protein*) šiluminio šoko baltymas  
HTS – (iš angl. k. *high throughput screening*) aukšto našumo atranka  
Ile – izoleucinas  
*i*Pr – izopropilgrupė  
IR - infraraudonoji spinduliuotė  
Leu – leucinas  
m. d. – milijoninės dalys  
Me – metilgrupė  
MW - (iš angl. k. *Microwave irradiation*) mikrobangos  
Ph – fenilgrupė  
PPA – polifosfororūgštis  
Ser – serinas  
TBAB – tetrabutilamonio bromidas  
Tf - trifluormetanosulfonato grupė  
TFA – trifluoracto rūgštis  
Thr – treoninas  
TLC – (iš angl. k. *thin-layer chromatography*) plonasluoksnė chromatografija  
Tol – toluenas  
Ts – toluensulfonilgrupė  
UV – ultravioletinė spinduliuotė  
WEPBA – (iš angl. k. *water extract of papaya bark ash*) papajų žievės pelenų vandens ekstraktas

## I. ĮVADAS

Hsp90 (angl. k. Heat Shock Protein) yra beveik visose (išskyrus archeobakterijų) karalystėse aptinkamas molekulinis šaperonas, priklausantis šiluminio šoko baltymų šeimai ir turintis 90 kDa molekulinę masę. Jis sudaro apie 1-2% visų ląstelėse randamų baltymų ir yra svarbus kitų proteinų susilankstymui, degradacijai bei palaiko jų struktūrą ląstelės streso sąlygomis [1–3].

Kadangi vėžinėse ląstelėse Hsp90 dalyvauja migracijos, proliferacijos, invazijos, metastazės ir kituose procesuose, jis tapo svarbiu taikiniu neurodegeneratyvinių bei vėžinių ligų gydyme [4,5]. 2020 m. Europos Sąjungoje 23% visų mirčių sudarė onkologinės ligos [6], tuo tarpu Lietuvoje 2021 m. nuo vėžinių susirgimų mirė 18,6% visų mirusių vyrų ir 14% visų mirusių moterų [7], todėl vaistų susijusių su šiomis ligomis paieška yra ypač svarbi.

Atliekant Hsp90 slopiklių tyrimus, buvo pastebėta, jog N-galo domeno ATP kišenė yra baltymo veiklai svarbus regionas, kadangi jos slopinimas trukdo baltymų brendimui ir besidauginančioms vėžinėms ląstelėms [8]. Viena iš Hsp90 N-galo domeno slopiklių grupių – dariniai su rezorcinoolio fragmentu, kurių svarba buvo pastebėta atliekant gamtinio junginio radisikolio jungimosi su Hsp90 tyrimus [9]. Buvo nustatyta, jog rezorcinoolio hidroksigrupės su Hsp90 baltymo Asp93 aminorūgštimi sudaro vandenilinius ryšius [10]. Tolimesnė farmacinių preparatų paieška vykdoma modifikuojant šį žiedą bei jungiant jį su įvairiais heterociklais. Siekiant padidinti aktyvių junginių atrankumą, bendradarbiaujant su biotermodinamikos ir vaistų tyrimų skyriumi (GMC) nuspręsta vykdyti saugesnių Hsp90 slopiklių paiešką, remiantis II fazės klinikinius tyrimus pabaigusiu vaistų – Onalespibo bei BIIBO21 – struktūromis (1 pav.).



1 pav. Onalespibas, BIIBO21 ir tiksliniai jų analogai

Šio darbo tikslai:

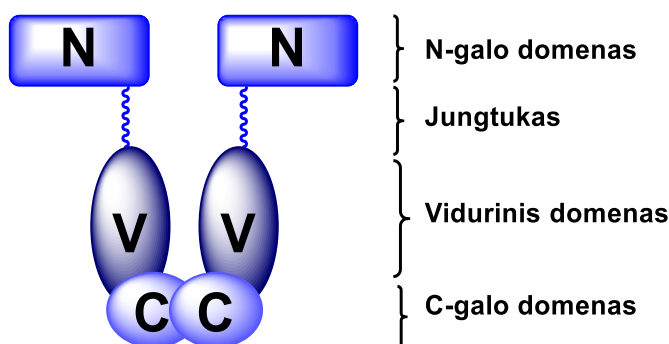
- Atlikti Hsp90 baltymo, jo slopiklių raidos, arilacto rūgščių bei benzimidazolų sintezės literatūrinę analizę;
- Susintetinti 3-(2,4-dihidroksi-5-benzil)alkilkarboksirūgštis, jų darinius ir ištirti pastarųjų efektyvumą slopinant Hsp90 baltymo aktyvumą.

## II. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. Hsp90 baltymas bei jo slopikliai

#### 2.1.1. Hsp90

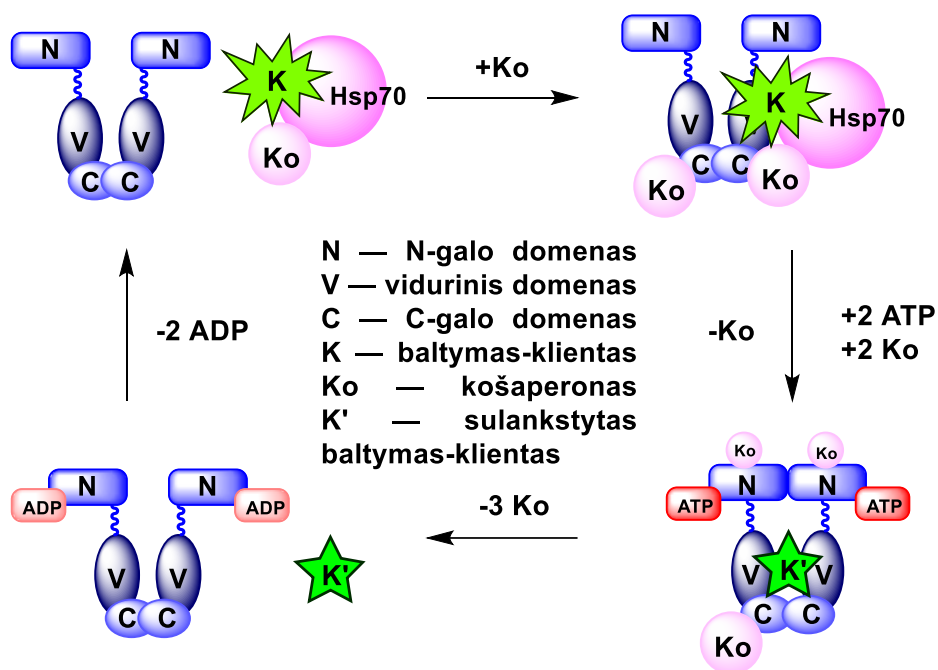
Hsp90 atlieka svarbų vaidmenį ląstelių ciklų kontrolėje, yra atsakingas už atsaką į stresą (pvz.: pasikeitusią temperatūrą ar pH), homeostazės palaikymą ir aptarnauja (sulanksto į reikiamą konformaciją) baltymus-klientus jų aktyvumo, stabilumo ar brandos procesuose. Įprastai žmogaus organizme šis šaperonas sudaro apie 1-2% visų ląstelėje sutinkamų baltymų, o streso sąlygomis jo koncentracija išauga [11]. Pats Hsp90 yra sudarytas iš 4 domenų: jungtuko, vidurinio, C-galo ir N-galo (**2 pav.**) [12]. Pastarajame iš jų ir yra randama ATP kišenė, kuri yra atsakinga už baltymo veikimą. Tuo tarpu C-galo domenai yra reikalingas baltymo dimerizacijai, jungtukas – būtinas ATP hidrolizei, o vidurinisis domenai baltymo-kliento prisijungimui [13].



**2 pav.** Supaprastinta Hsp90 struktūra

Kaip ir daugelis šaperonų, Hsp90 veikia ne savarankiškai, o su prie visų, išskyrus jungtuką, domenų prisijungiančių košaperonų pagalba. **3 pav.** pavaizduotas ciklinis Hsp90 veikimo modelis, kuriame paašškintas steroidų receptorių baltymų sulankstymas ir brendimas [4, 5].

Tyrimai parodė, jog, prie N-galo domenų prisijungus ATP, vyksta baltymo konformacijos pokytis, kurio metu šie domenai suartėja (aktyvusis centras uždaromas „dangčiu“), košaperonų bei Hsp70 pagalba baltymas-klientas yra sulankstomas ir ATP hidrolizuojamas iki ADP. Į aplinką išsiskyrus ADP, šaperonas grįžta į savo pradinę konformaciją ir iš naujo gali dalyvauti cikle. Prisijungus Hsp90 slopikliui (pvz.: geldanamycinui), prie N-galo domeno negali prisijungti ATP (konkurencinis mechanizmas), todėl šis ciklas nutraukiamas ir vyksta steroidų receptoriaus degradacija [16–18].



3 pav. Supaprastintas Hsp90 veikimo mechanizmas

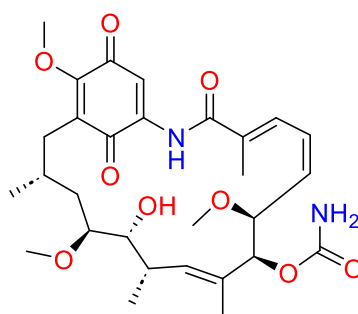
### 2.1.2. Hsp90 slopikliai

Hsp90 slopikliai yra perspektyvūs vaistai onkologinių ligų gydyme. Vėžinėse ląstelėse pastebima padidėjusi šio šiluminio šoko baltymo koncentracija, be to, jo fenotipas skiriasi nuo sveikų ląstelių Hsp90 [19]. Tyrimai parodė, kad navikuose šis molekulinis šaperonas aptarnauja daugiau nei 400 baltymų-klientų, kurie yra atsakingi už ląstelių dauginimąsi, apoptozinį vengimą, metastazę ir kitas funkcijas [20–23].

Nustatyta, jog augliuose Hsp90 aptinkamas ne tik ląstelėje ar ant jos paviršiaus, bet ir už ląstelės ribų. Nors tikslus baltymo išskyrimo į ląstelės išorę mechanizmas nėra žinomas, mokslininkai nustatė jo svarbą pirmame metastazės žingsnyje – paverčiant nejudrias vėžines ląsteles invazinėmis [19].

Kadangi navikinėse ląstelėse esantis Hsp90 pasižymi didesniu afiniškumu slopikliams, onkologai gali jį naudoti kaip taikinį vėžinių susirgimų gydyme [19]. Organizme normalias funkcijas atliekantis Hsp90 slopinamas daug mažiau, kas leido mokslininkams suformuluoti hipotezę, jog vykstant Hsp90 mutacijai, padidėja ne tik slopiklių, bet ir baltymų-klientų afiniškumas molekuliniam šaperonui [24].

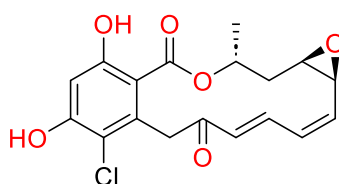
Pirmasis pastebėtas Hsp90 slopiklis geldanamycinas (4 pav.) – gamtoje randamas ansamicinų šeimos antibiotikas [25]. Prisijungęs į N-galo domene esančią ATP kišenę konkurenciniu mechanizmu, jis blokuoja baltymų-klientų prisijungimą, sustabdo šaperoninį ciklą (3 pav.) ir skatina baltymo degradaciją [26]. Nors geldanamycinas pasižymėjo geromis priešvėžinėmis savybėmis, nebuvo pradėti junginio klinikiniai tyrimai dėl jo hepatotoksiškumo ir prasto tirpumo vandenyje [17, 18].



**Geldanamicinas**

**4 pav.** Geldanamicino struktūra

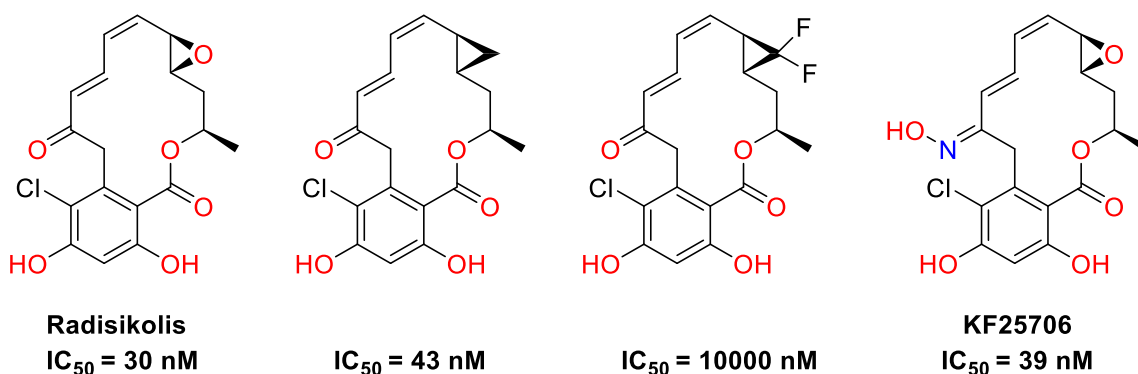
Radisikolis (**5 ir 6 pav.**) (dar žinomas kaip monordenas) yra dar vienas gamtoje randamas Hsp90 slopiklis. Jo veikimo mechanizmas yra panašus į geldanamicino – šaperono ATPazinio aktyvumo sustabdymas, fiksuojant baltymą ADP prisijungusios konformacijos būsenoje [19, 20]. Šis junginys taip pat pasižymi priešvėžiniu aktyvumu, tačiau jis chemiškai nestabilus *in vivo* [16, 21].



**Radisikolis**

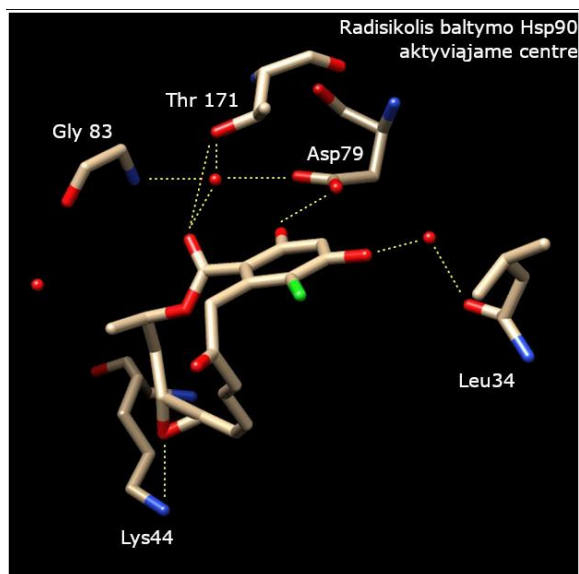
**5 pav.** Radisikolio struktūra

Mokslininkai, bandydami padidinti radisikolio metabolitinį stabilumą ir sumažinti elektrofiliškumą, susintetino jo analogus (**6 pav.**). Viena iš pasirinktų strategijų – oksirano pakeitimas į ciklopropilo žiedą [22, 23]. Deja, tai sumažino junginio efektyvumą, o ciklopropilo žiedą pakeitus į difluorociklopropaną molekulė neparodė jokio aktyvumo Hsp90 aktyviajame centre. Antra strategija stabilumui didinti – ketono pakeitimas į atitinkamą oksimą [24, 25]. Taip mokslininkai susintetino junginį KF25706, kuris pasižymėjo metabolitiniu stabilumu ir panašiu aktyvumu į radisikolį. Jį naudojant transplantaciniuose graužikų vėžio modeliuose, buvo pastebėtas auglio augimo sulėtėjimas [34].



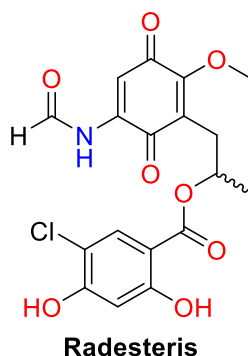
**6 pav.** Radisikolio ir jo analogų IC<sub>50</sub> vertės

Nors radisikolis ir geldanamicinas su N-galo domenu jungiasi panašiai, šių gamtinių junginių struktūros labai skiriasi. Rentgeno kristalografiniu būdu nustatius baltymo-slopiklio kompleksų struktūras, pastebėta, jog šie du junginiai su Hsp90 aktyviuoju centru sąveikauja skirtingomis funkcinėmis grupėmis [29]. Kaip pavyzdį galime naudoti radisikolio (**7 pav.**) rezorcinolio fragmentą, kuris imituoja ATP molekulės adenino žiedą, sudarydamas vandenilinius ryšius tarp fenolinių grupių ir Leu34, Asp79, Gly83, Thr171 aminorūgščių bei dviejų vandens molekulių tinklo. Tuo tarpu su minėtomis aminorūgštimis geldanamicino molekulėje sąveikauja amidinė grupė [36]. Nustatius radisikolio ir geldamicino sąveikas su baltymu, mokslininkai pradėjo kurti naujas molekules, sujungdami svarbiausias šių junginių dalis [29].



**7 pav.** Radisikolis baltymo Hsp90 aktyviajame centre

Siekiant pagerinti radisikolio stabilumą, buvo susintetintas jo analogas – radesteris (**8 pav.**). Tai hibridinė molekulė, kurioje sujungti radisikolio rezorcinolio ir geldanamicino benzochinono struktūriniai fragmentai. Ši molekulė pasižymi aktyvumu prieš krūties vėžio ląsteles bei skatina šaperono baltymų-klientų degradaciją [37]. Duomenų apie šio junginio klinikinius tyrimus nerasta.

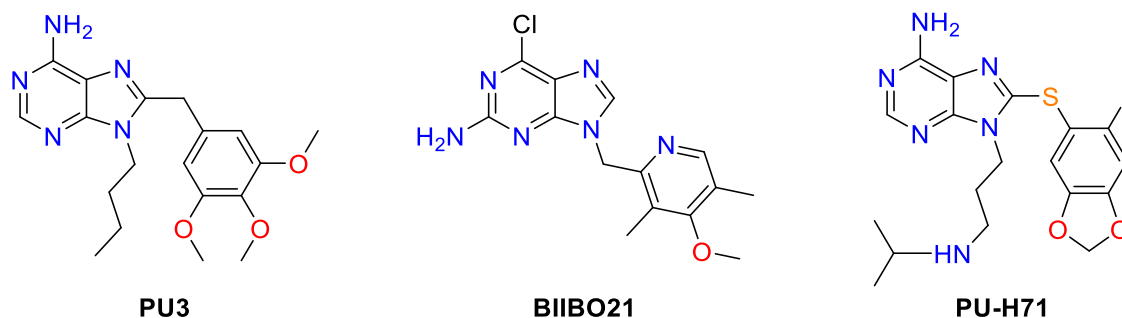


**8 pav.** Radesterio struktūra

Rezorcinolio fragmentas taip pat yra svarbus farmakoforas keliuose slopikliuose, dalyvaujančiuose klinikiniuose tyrimuose (ar jau patvirtintus vartojimui) [38]. Ganetespibas (**9 pav.**) – rezorcinolio darinys dalyvaujantis klinikinių tyrimų II fazėje krūties vėžio gydymui. Jis pasižymi







**11 pav.** Hsp90 slopiklis PU3 ir jo analogai

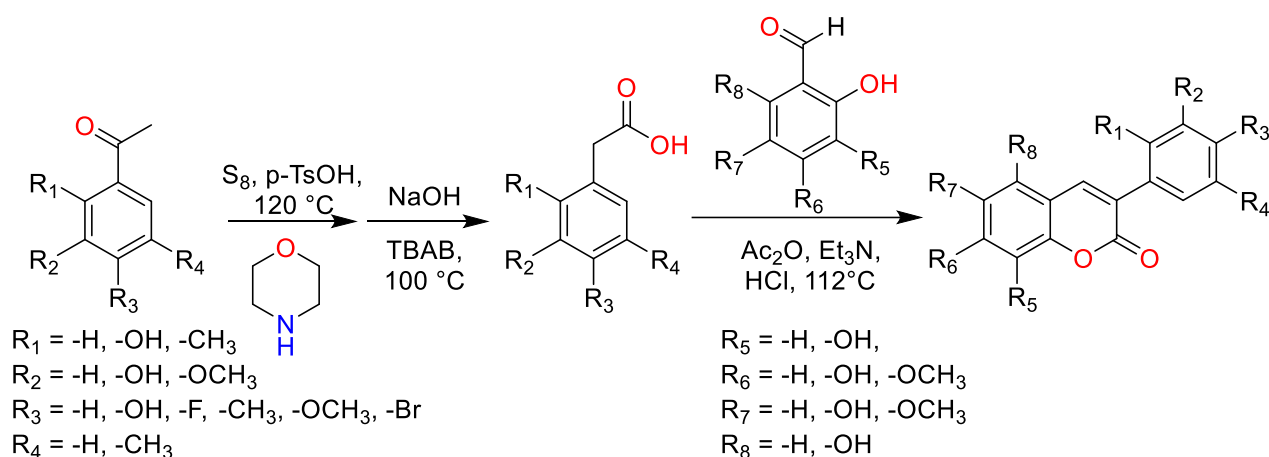
Remiantis Onalespibu, PU3 bei jo analogais, buvo nuspręsta susintetinti panašią struktūrą turinčių junginių, kuriuose izoindolinas ar purinas pakeičiamas benzimidazolo žiedu, Onalespibo izopropilgrupe – benzilgrupe bei įkomponuojamas rezorcinoolio fragmentas.

## 2.2. Arilacto rūgščių sintezė

Benzimidazolo fragmento sintezė, vykdant atitinkamos karboksirūgšties ir *o*-fenilendiamino darinio kondensaciją, yra dažnai atliekama reakcija mūsų laboratorijoje. Naudojant šiuos pradinius junginius buvo gauti ir šio darbo galutiniai produktai – potencialūs Hsp90 slopikliai. Dėl šios priežasties nutarta literatūros apžvalgoje didesnę dėmesį skirti arilacto rūgščių sintezei.

### 2.2.1. Willgerodt-Kindlerio reakcija

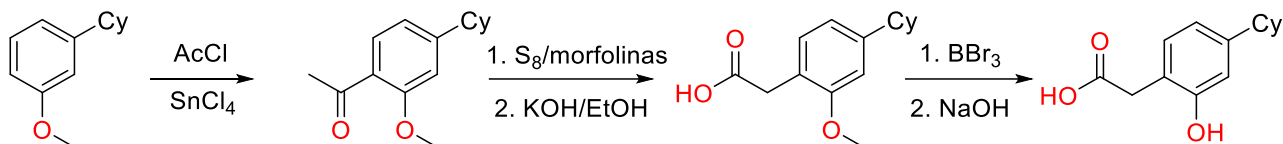
Y. Hu su kolegomis, ieškantys potencialių antidiabetinėmis savybėmis pasižyminčių medžiagų, atliko acto rūgščių (kaip tarpinių junginių 3-arilkumarinams) darinių sintezę (**1 schema**) [52].



**1 schema.** Arilacto rūgšties sintezė Willgerodt-Kindlerio reakcijos metu

Pirmame žingsnyje, buvo vykdoma Willgerodto-Kindlerio persigrupavimo reakcija, kurios metu iš ketono gaunama karboksirūgštis (išeiga siekė 73%). Šios konversijos metu karbonilo grupė visada migruoja iki terminalinio anglies atomo. Sekančiame žingsnyje buvo vykdoma Perkino reakcija, kurios metu ir buvo gaunami 3-arilkumarino dariniai [52].

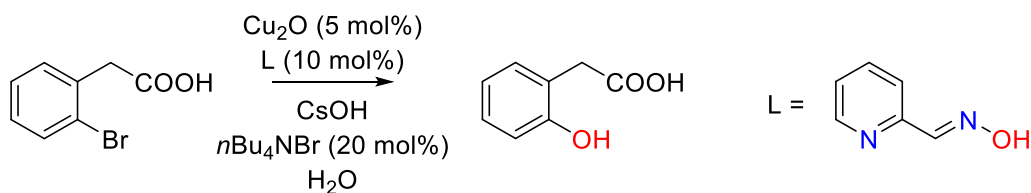
1981 m. publikuotame straipsnyje [53] D. Hauser su kolegomis aprašė naują priešūždegiminių preparatų – 2,3-dihidrobenzfuran-2-onų – klasę ir jų sintezę (**2 schema**). Šio darbo tarpiniai produktai – arilacto rūgštys. Vykdamt pradinio junginio acetilinimą Friedel-Crafts sąlygomis buvo gaunamas ketonas, kuris konvertuojamas į tioamidą Willgerodto-Kindlerio reakcijos metu. Amidas buvo hidrolizuojamas naudojant KOH etanolio tirpalą, o paskutiniame žingsnyje vyksta metoksigrupės demetilinimas naudojant BBr<sub>3</sub>. Nors sintezė susideda tik iš trijų stadijų ir naudoja lengvai prieinamus reagentus, bendra išeiga siekia vos 24%.



**2 schema.** Arilacto rūgšties sintezė iš 1-cikloheksil-3-metoksibenzono

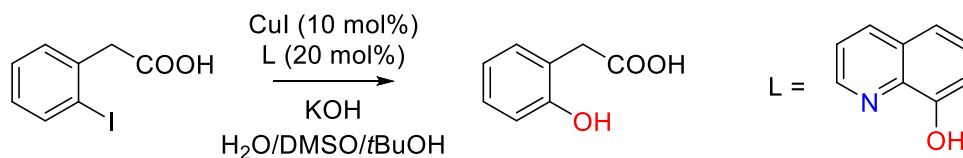
### 2.2.2. Halogeno ar vandenilio atomo konversija į hidroksigrupę

H. Fu ir D. Yang aprašė fenolių sintezę iš atitinkamų arilhalogenidų (**3 schema**) [54]. Viena iš atliktų reakcijų – 2-(2-bromfenil)acto rūgšties konversija į 2-(2-hidroksifenil)acto rūgštį. Hidroksilinimo reakcijai vandenyje buvo naudojamas vario (I) katalizatorius, ligandas, cezio hidroksidas bei tetrabutilamonio bromidas. Šios reakcijos išeiga – 98%.



**3 schema.** Bromo atomo konversija į hidroksigrupę

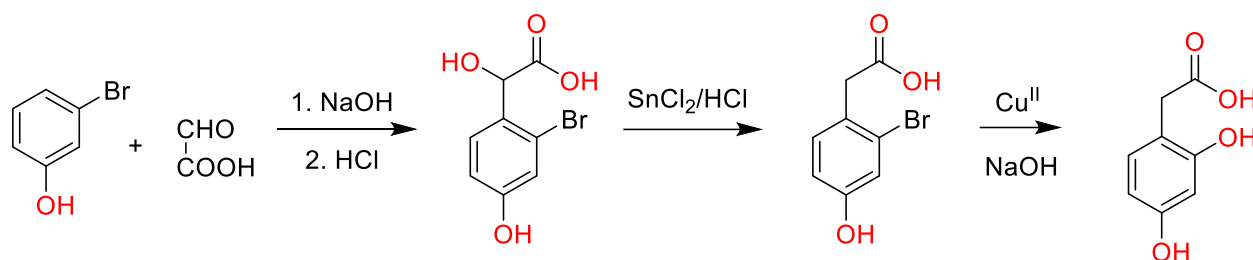
Panašaus tipo reakciją su savo komanda atliko ir D. Ma. Katalizatoriumi jie taip pat naudojo vario (I) druską, baze – šarminio metalo hidroksidą [55]. Tiesa, šiuo atveju reakcija atlikta H<sub>2</sub>O-DMSO-*t*BuOH mišinyje, o pradinis arilhalogenidas struktūroje turėjo jodo, o ne bromo atomą (**4 schema**). Šiomis sąlygomis gaunama 94% išeiga.



**4 schema.** Jodo atomo konversija į hidroksigrupę

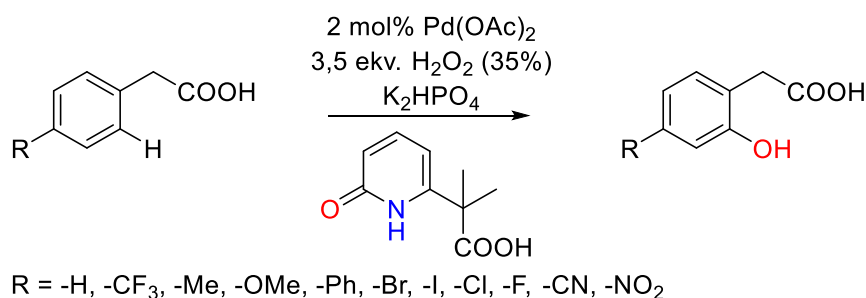
Kinijos mokslininkai atliko kumestanų sintezę, kurioje vienas iš tarpinių junginių buvo arilacto rūgštis (**5 schema**) [56]. Pradiniais junginiais buvo pasirinkti *m*-bromfenolis ir glioksilo rūgštis, kurie buvo veikiami NaOH tirpalu, o tada neutralizuojami druskos rūgštimi. Šios reakcijos produktas – 2-(2-brom-4-hidroksifenil)-2-hidroksiacto rūgštis.  $\alpha$ -Hidroksirūgščiai reaguojant su SnCl<sub>2</sub> ir HCl buvo gauta arilacto rūgštis. Ją veikiant divalenčio vario druskos ir NaOH mišiniu vyko hidroksilinimo

reakcija, kurios metu bromo atomas pakeičiamas į hidroksigrupę ir gaunamas rezorcinolio darinys. Galutinė arilacto rūgštis buvo gauta atlikus tik tris konversijas, kurių bendra išeiga buvo 61%. Norint arilacto rūgštis sintetinti naudojant čia pateiktas sąlygas, pradiniu junginiu reikėtų naudoti *m*-bromfenolį.



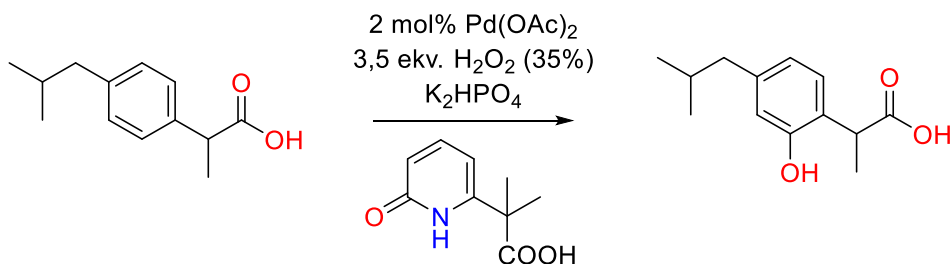
**5 schema.** Arilacto rūgšties su rezorcinolio fragmentu sintezė iš *m*-bromfenolio

JAV mokslininkas J. Q. Yu su savo komanda vykdė benzeno žiedo hidroksilinimą naudojant metalo katalizatorių (**6 schema**) [57]. Kadangi fenolio fragmentas yra randamas natūraliuose ir bioaktyviuose junginiuose, jo sintezė iš arilhalogenidų yra svarbus chemikų įrankis. Šiame darbe mokslininkai aprašė pigesnę ir aplinkai mažiau kenkiantį metodą, kuriame C-H ryšys hidroksilinamas naudojant mažus kiekius paladžio katalizatoriaus, vandeninį vandenilio peroksidą ir karboksilpiridono ligandą. Reakcijų išeigos siekė 88%.



**6 schema.** Vandenilio atomo konversija į hidroksigrupę

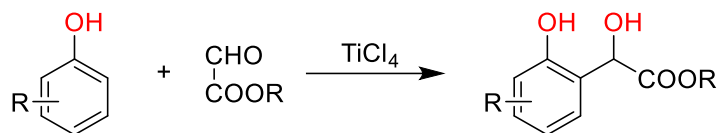
Atlikus sąlygų opmitizavimą, konversija buvo vykdoma su bioaktyviomis arilacto rūgštimis: ibuprofenu, naproksenu, ir kt. Autoriai taip pat parodė, jog reakciją galima vykdyti su didesniais medžiagų kiekiais, pvz.: su 206 g ibuprofeno (**7 schema**) [57].



**7 schema.** Vandenilio atomo konversija į hidroksigrupę ibuprofeno molekulėje

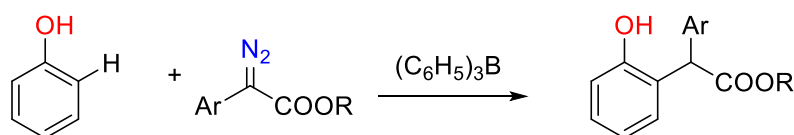
### 2.2.3. Fenolio ar jo darinių *o*-pakeitimas

Italų mokslininkai 1990 m. publikuotame straipsnyje aprašo vieno žingsnio arilhidroksiacto rūgščių esterių sintezę vykdant Friedel-Craftso alkilinimą (**8 schema**) [58]. Pradiniais junginiais buvo naudojami įvairūs fenoliai bei glioksilatai, katalizatoriumi –  $\text{TiCl}_4$ . Reakcijų išeigos buvo įvairios – nuo 23% iki 95%.



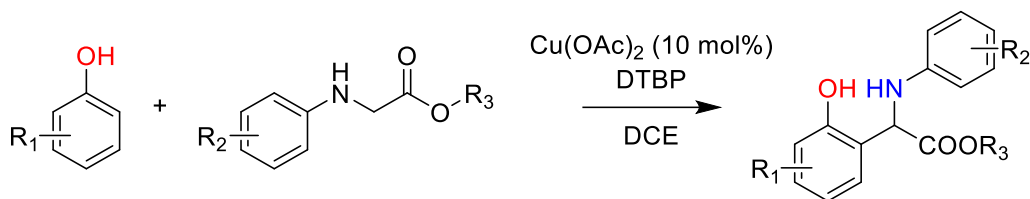
**8 schema.** Friedel-Craftso alkilinimas naudojant glioksilatus

2016 m. publikuotame straipsnyje J. Zhang aprašo arilacto rūgščių esterių sintezę naudojant boro katalizatorių (**9 schema**) [59]. Reakcijos buvo atliekamos naudojant fenolį bei 2-diazoesterius. Vieno žingsnio sintezės metu buvo gaunamas šiam darbui tinkamas *o*-pakeistas produktas, o išeigos siekė nuo 52% iki 89%.



**9 schema.** *o*-Pakeitimas naudojant diazoesterį

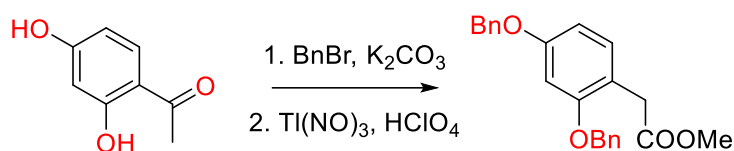
Kinijos mokslininkai 2016 m. vykdė aminoarilacto rūgščių esterių sintezę pradiniais junginiais naudojant fenolio darinius bei 2-aminorūgščių esterius (**10 schema**) [60]. Reakcijų metu gautos 53-91% išeigos. Sintezė buvo inicijuojama di-*tert*-butilperoksidu, o katalizatoriumi naudotas vario (II) acetatas.



**10 schema.** *o*-Pakeitimas naudojant 2-aminorūgštis

### 2.2.4. Argitoksino-636 analogų ir pirmtakų sintezė

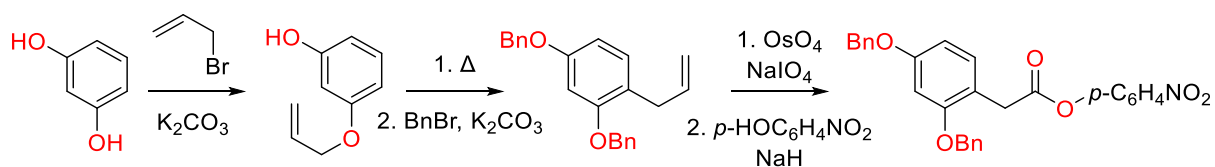
K. Nakanishi su kolegomis 1993 m. publikuotame straipsnyje aprašo vapsvose ir voruose randamų argitoksino-636 ir filantotoksino-433 analogų sintezę (**11 schema**) ir jų sąveiką su glutamato receptoriais [61]. Šiai sintezei reikalingas 2,4-dibenziloksifenilacto rūgšties esteris buvo sintetinamas iš 2,4-dihidroksiacetofenono.



**11 schema.** Acetofenono konversija į arilacto rūgšties metilesterį

Pirmame sintezės žingsnyje buvo vykdomas fenolinių hidroksigrupių blokavimas benzilgrupėmis (91% išeiga) [61]. Po funkcinių grupių benzilinimo, acetofenono darinys buvo veikiamas talio (III) druska bei perchlorato rūgštimi (Willgerodt-Kindlerio persigrupavimo sąlygos). Šios reakcijos metu buvo gautas 2,4-dibenziloksifenilacto rūgšties esteris (86% išeiga), kuris po tolimesnių konversijų buvo naudojamas jau minėtų toksinų analogų sintezei. Nors metodas susideda tik iš dviejų reakcijų, kurių bendra išeiga 78%, jame naudojamos ir toksiškos talio druskos. Panaši išeiga (73%), naudojant mažiau nuodingus ir lengviau prieinamus reagentus, gaunama jau anksčiau minėtame straipsnyje [52], kuriame taip pat atliekamas Willgerodt-Kindlerio persigrupavimas.

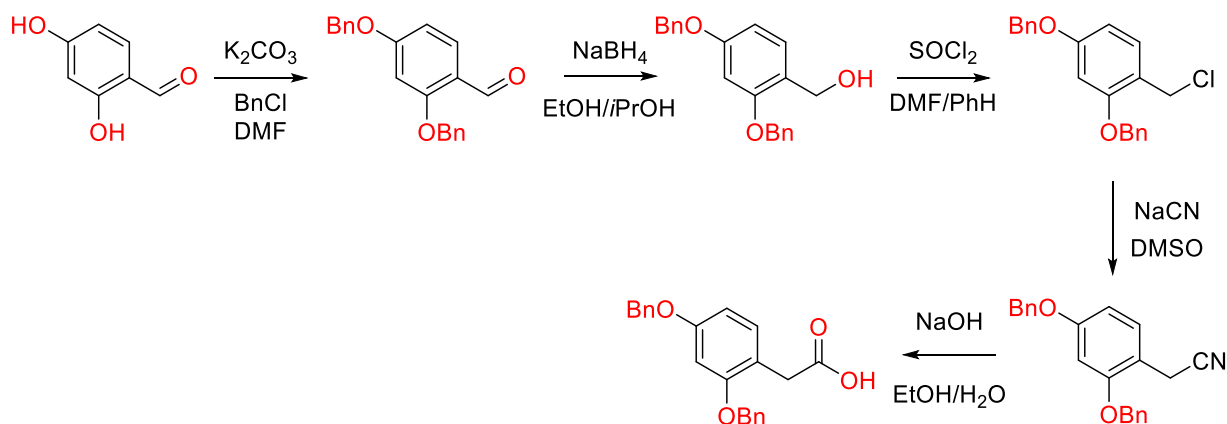
Tuo tarpu 1987 m. totalinę argiotoksino-636 sintezę Didžiosios Britanijos mokslininkai atliko vienu iš pradinių junginių pasirinkus rezorcinolį (**12 schema**) [62].



**12 schema.** Arilacto rūgšties esterio sintezė iš rezorcinolio

Rezorcinoliui reaguojant su alilbromidu, gaunamas fenolio darinys, kurį kaitinant vyksta Klaiseno persigrupavimas. Šios reakcijos produkto fenolinės hidroksigrupės taip pat blokuojamos benzilgrupėmis naudojant benzilbromidą, o dvigubas ryšys skaidomas iki karboksirūgšties. Arilacto rūgštį toliau veikiant p-nitrofenoliu gaunamas atitinkamas esteris. Šio metodo trūkumai: maža bendra reakcijų išeiga (6%) bei brangaus ir toksiško osmio tetroksido naudojimas [62].

Rusų mokslininkės, vykdžiusios totalinę argiopino (argiotoksino-636) sintezę, savo straipsnyje aprašė benzilgrupėmis apsaugotos 2-(2,4-dihidroksifenil)acto rūgšties sintezę, kurioje pirminiu junginiu buvo pasirinktas 2,4-dihidroksibenzaldehydas (**13 schema**) [63].

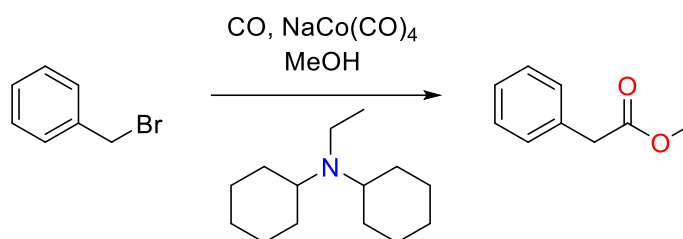


**13 schema.** 2-(2,4-dihidroksifenil)acto rūgšties sintezė 2,4-dihidroksibenzaldehydo

Pirmame žingsnyje buvo vykdomas fenolinių hidroksigrupių blokavimas benzilgrupėmis, naudojant kalio karbonatą ir benzilchloridą. Gautas aldehidas buvo redukuojamas iki hidroksigrupės naudojant natrio borhidridą etanolio ir izopropanolio mišinyje. Tuomet alkoholiui reaguojant su tionilchloridu benzene vyko hidroksigrupės pakeitimas chloro atomu. Veikiant susidariusį junginį natrio cianidu, buvo susintetintas nitrilas, o atlikus jo šarminę hidrolizę – tikslinis acto rūgšties darinys. Bendra sintezės išeiga – 93% [63].

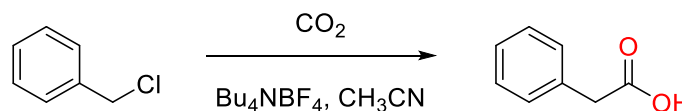
### 2.2.5. Arilacto rūgščių sintezė naudojant neorganines dujas

R. F. Heck ir D. S. Breslow atliko karboksialkilinimo reakcijas katalizatoriumi naudojant kobalto junginius anglies monoksido atmosferoje (**14 schema**) [64]. Reakcija buvo atliekama metanolyje, baze naudojant dicikloheksiletilaminą, išeiga – 25%.



**14 schema.** 2-fenilactorūgšties metilesterio sintezė iš benzilbromido naudojant anglies monoksidą

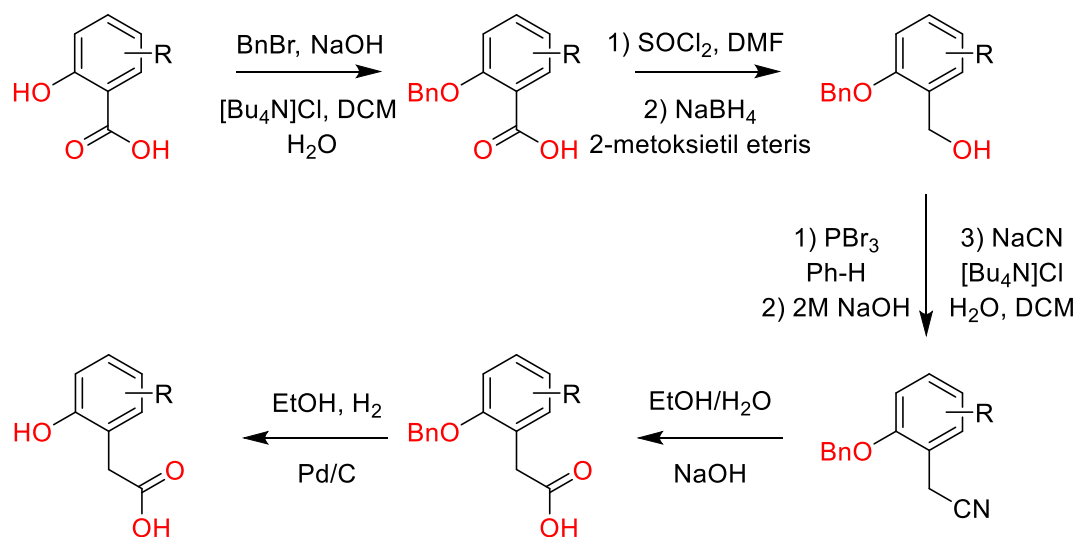
Ispanijos mokslininkai aprašė dar vieną būdą sintetinti arilacto rūgštis naudojant CO<sub>2</sub> dujas (**15 schema**) [65]. Ši reakcija buvo vykdoma elektrocheminėje celėje elektrolitu naudojant acetonitrilę ištirpinto Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> tirpalą. Sintezės išeiga – 47%.



**15 schema.** 2-fenilactorūgšties sintezė iš benzilchlorido naudojant anglies dioksidą

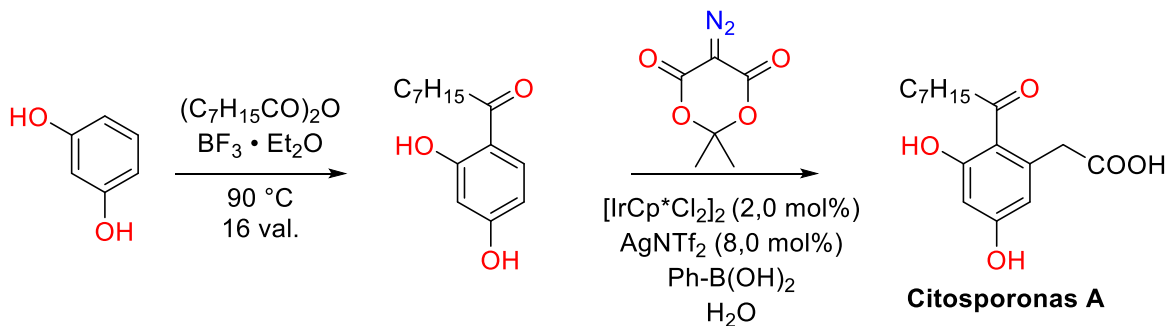
### 2.2.6. Kiti įvairūs metodai

W. A. Denny su savo komanda sintetindami priešvėžinius preparatus atliko arilacto rūgščių sintezę pradiniu junginiu pasirinkę salicilo rūgšties darinius (**16 schema**) [66]. Pirmame etape rūgšties fenolinė hidroksigrupė buvo blokuojama benzilgrupe, tada vykdoma karboksirūgšties konversija į chloranhidridą bei šio redukcija iki alkoholio. Norint prailginti anglies grandinę vienu atomu, hidroksigrupė buvo keičiama į bromo atomą, o jis į ciano grupę naudojant natrio cianidą. Atlikus acetonitrilo darinio hidrolizę iki karboksirūgšties, benzilgrupė buvo pašalinta naudojant paladį ant anglies vandenilio atmosferoje. Bendra šios penkių stadijų sintezės išeiga siekė 60%.



**16 schema.** Arilacto rūgšties sintezė iš salicilo rūgšties ar jos analogų

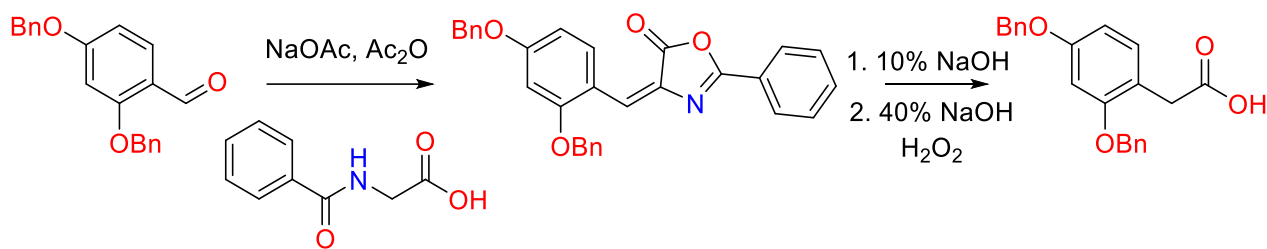
2022 m. publikuotame straipsnyje P. Patel atliko totalinę citosporonų A-C sintezę naudodamas iridžio katalizatorių (**17 schema**) [67]. Nustatęs optimalias karboksimetilinimo sąlygas, autorius išbandė jas su įvairiais acetofenonais, chromanonais, flavanonais ir junginiais su acetilgrupe. Įsitikinęs, jog šios reakcijos vyksta kaip numatyta, Indijos mokslininkas pradėjo citosporonų sintezę, pradiniu junginiu pasirinkęs rezorcinolį. Jam reaguojant su oktano rūgšties anhidridu, buvo gautas ketonas, kuris toliau buvo karboksimetilinamas naudojant iridžio katalizatorių, sidabro druską, diazo darinį ir fenilboro rūgštį vandenyje. Sintezė trumpa, šių dviejų konversijų bendra išeiga – 68%.



**17 schema.** Citosporono A sintezė iš rezorcinolio

Tyrinėjant endotelino A receptoriaus ligandus, Jungtinės Karalystės mokslininkas R. J. A. Walsh su komanda sintetino 2,4-dipakeistus benzenkarboksirūgšties darinius ir nustatė jų sąveiką su baltymo aktyviuoju centru [68]. Viena iš atliktų reakcijų – 2,4-dibenziloksifenilacto rūgšties sintezė (**18 schema**). 2,4-dibenziloksibenzaldehydai reaguojant su *N*-benzoilglicinu gautas benzelenoksazonas buvo hidrolizuojamas šarminėje terpėje iki fenilpiruvo rūgšties ir, atlikus Baeyer-Villigerio oksidaciją, gautas acto rūgšties darinys. Nors sintezė susideda iš dviejų žingsnių, bendra jų išeiga buvo vos 5%.





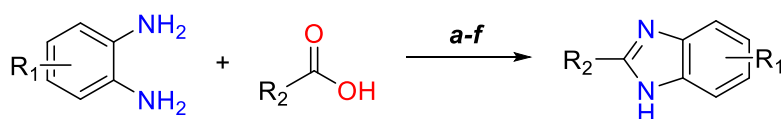
**18 schema.** 2,4-dibenziloksibenzaldehido konversija į 2,4-dibenziloksifenilacto rūgštį

Šiame skyrelyje apžvelgėme įvairius arilacto rūgščių sintezės būdus. Vienas iš populiariesnių jų gavimo metodų yra Willgerodt-Kindlerio persigrupavimas. Taip pat dažnai atliekamos reakcijos, kuriose naudojami įvairių metalų (Ir, Cu, Pd, Co ir kt.) katalizatoriai, tačiau jos pasižymi prastomis išeigomis, brangiais ar toksiškais reagentais. Iš visų aprašytų arilacto rūgščių gavimo būdų praktiškumu ir geriausiomis išeigomis pasižymėjo totalinę argiopino sintezę vykdžiusių mokslininkų metodas [63].

### 2.3. Benzimidazolų sintezė

Benzimidazolo fragmentas yra randamas įvairių vaistų, tarp jų ir protonų siurblių slopiklių (toliau PPI) šeimose. Nuo pirmųjų PPI (omeprazolo 1988 m. ir lansoprazolo 1991 m.) atradimo, mokslininkai bandė surasti kuo įvairesnių benzimidazolo fragmentų sintezės būdų tam, kad būtų supaprastintas šių ir kitų vaistų gavimas [69]. Šiame skyriuje aptarsime benzimidazolų gavimą iš karboksirūgščių ar jų darinių.

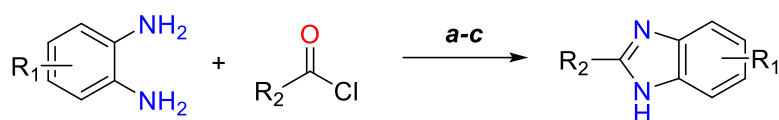
Nors benzimidazolų sintezė iš *o*-fenilendiaminų ir karboksirūgščių vykdoma jau seniai, šią reakciją galima atlikti įvairiomis sąlygomis (**19 schema**). Populiariausia iš jų – Phillipso benzimidazolų sintezė, kurioje katalizatoriumi naudojama druskos rūgštis [70]. Tiesa, kitos mokslininkų grupės yra atlikusios šią kondensaciją su polifosforo [70], acto ar boro rūgštimis [71]. Benzimidazolus taip pat galime sintetinti be tirpiklio, naudojant aukštą temperatūrą bei padidintą slėgį (pvz.: užsuktame mėgintuvėlyje) [72] arba reakciją atliekant mikrobangų reaktoriuje [70]. Pasitelkus pastarąjį metodą sutaupoma daug laiko, kadangi pilnai konversijai prireikia vos 5-10 minučių. Didžiausios išeigos sintezės su alkilkarboksirūgštimis metu gaunamos naudojant Phillipso sąlygas arba kaitinant mišinį be tirpiklio, o su aromatinėmis rūgštimis – naudojant PPA arba  $Ti(OBu)_4$  [73].



**a.**  $\Delta$ , HCl [55] **b.**  $\Delta$ , PPA/ksilenas [55] **c.**  $\Delta$ ,  $H_3BO_3$  [56] **d.** MW [55]  
**e.**  $\Delta$ , slėgis be tirpiklio [57] **f.**  $\Delta$ ,  $Ti(OBu)_4$  [58]

**19 schema.** Benzimidazolo sintezė iš *o*-fenilendiamino ir karboksirūgšties

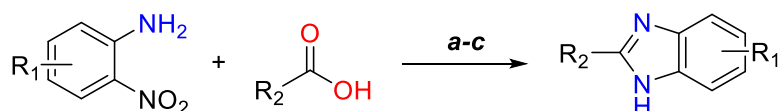
Kondensacijos reakciją galima vykdyti naudojant ir rūgščių chloranhidridus (**20 schema**). Šiam būdui yra siūlomos įvairios sąlygos, pvz.: maišymas joniniame skystyje [74], kaitinimas su  $BF_3 \cdot Et_2O$  [75] ar aplinkai draugiškesnis metodas, kuriame naudojamas vandeninis papajų žievės pelėnų ekstraktas (WEPBA) [76]. Visais atvejais gaunamos didelės reakcijų išeigos (95-97%).



**a.** Joninis skystis [59] **b.**  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  [60] **c.** WEPBA [61]

**20 schema.** Benzimidazolo sintezė iš *o*-fenilendiamino ir chloranhidrido

Dar vienas benzimidazolų sintezės būdas yra karboksirūgšties kondensacija su *o*-nitroanilinu (**21 schema**).

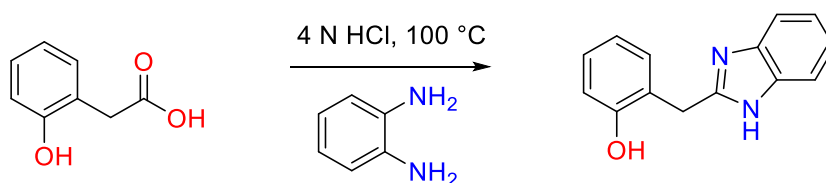


**a.**  $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$  [62] **b.**  $\text{SnCl}_2$  [63] **c.**  $\text{Pd}/\text{C}, \text{H}_2$  [64]

**21 schema.** Benzimidazolo sintezė iš *o*-nitroanilino ir karboksirūgšties

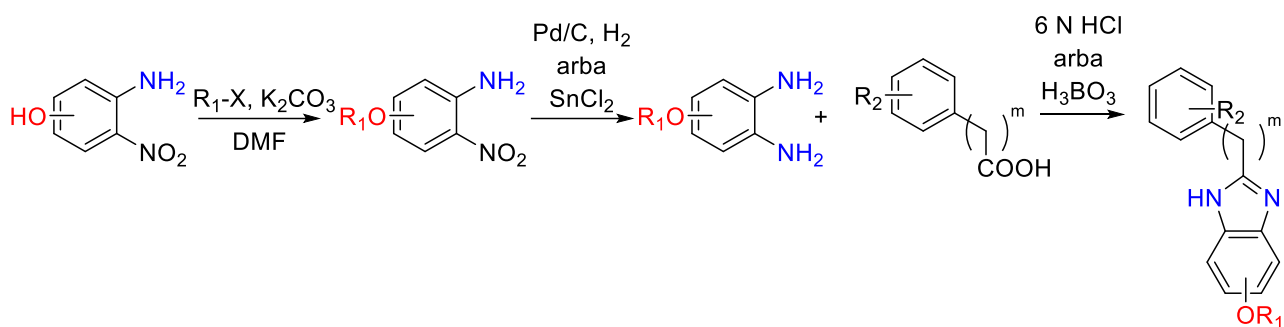
Reakcijos pradžioje, visomis nurodytomis sąlygomis [77–79] vyksta nitrogrupės redukcija iki amino, kuris toliau kondensuojasi su karboksirūgštimi susidarant benzimidazolui. Mažesnės produktų išeigos (58-77%) buvo gautos naudojant paladžio ant anglies katalizatorių bei vandenilio dujas. Tuo tarpu naudojant  $\text{Fe}/\text{NH}_4\text{Cl}$  ar  $\text{SnCl}_2$  buvo pasiektos didelės (atitinkamai 94-99% ir 89-99%) išeigos.

Jau minėtame J. Q. Yu komandos straipsnyje, atliekama 2-(2-hidroksifenil)acto rūgšties ir *o*-fenilendiamino konversija į benzimidazolą, katalizatoriumi naudojant druskos rūgštį (**22 schema**) [57]. Kad reakcija įvyktų pilnai, reagentus reikėjo kaitinti 100 °C temperatūroje 24 valandas. Gauta 47% išeiga.



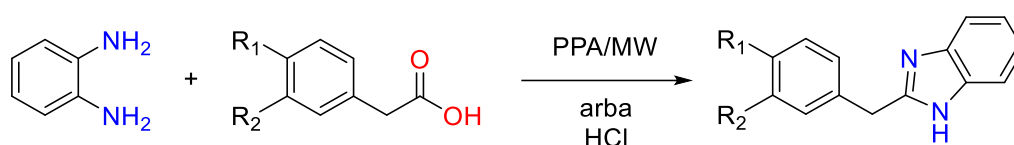
**22 schema.** Benzimidazolo sintezė iš *o*-fenilendiamino ir 2-(2-hidroksifenil)acto rūgšties

P. Korėjos mokslininkai 2017 m. publikuotame straipsnyje taip pat aprašo benzimidazolų darinių, kaip potencialių transkripcijos faktoriaus NF- $\kappa$ B slopiklių, sintezę (**23 schema**) [79]. Pirmame žingsnyje vyksta aminonitrofenolio modifikavimas alkilhalogenidu. Tada nitrogrupė redukuojama vienu iš dviejų galimų būdų ( $\text{Pd}/\text{C}, \text{H}_2$  arba  $\text{SnCl}_2$ ), o gautas diaminas dalyvauja kondensacijos reakcijoje su karboksirūgštimi, katalizatoriumi naudojant druskos arba boro rūgštį. Paskutinės stadijos išeigos siekė nuo 58% iki 77%.



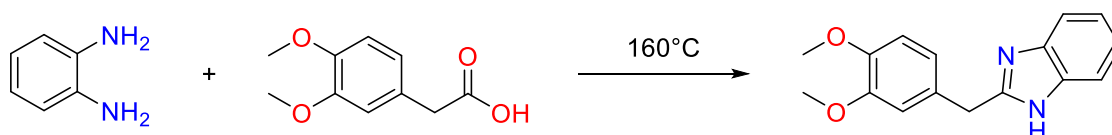
**23 schema.** Benzimidazolo sintezė iš *o*-nitroanilino darinio

O. Algul su savo komanda atliko benzimidazolų sintezę iš arilacto rūgščių naudojant mikrobangų reaktorių (**24 schema**) [80]. Kondensacijos reakcijai buvo naudojama PPA/MW arba druskos rūgštis. Sintezę atlikus su PPA buvo gautos 75-85% išeigos. Naudojant mikrobangų reaktorių reakcijos trukmė buvo sutrumpinta nuo 7 val. iki 5 min.



**24 schema.** Benzimidazolo sintezė naudojant mikrobangas

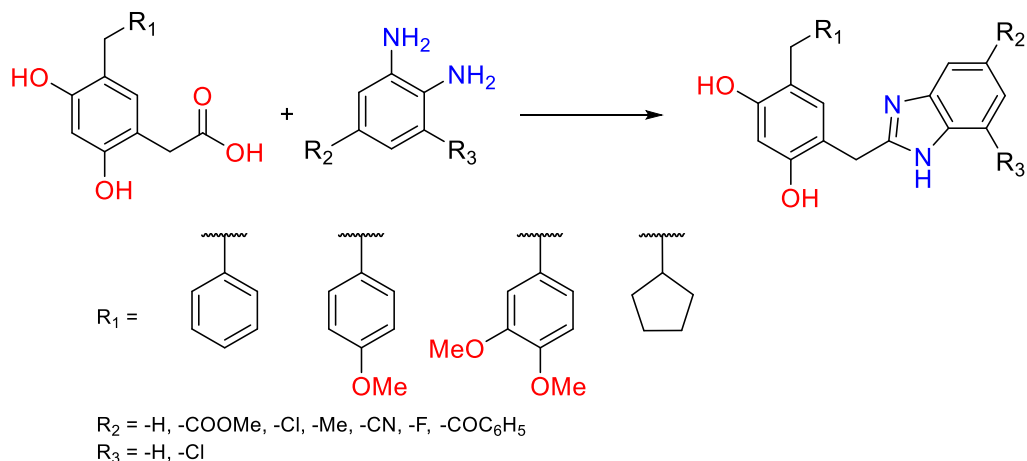
Benzimidazolo fragmentas randamas ir 2006 m. Lenkijos mokslininkų publikuotame straipsnyje [81], kuriame aprašoma vaistų nuo tuberkuliozės sintezė. Atlikus reakcijas Phillipso sąlygomis, jie nusivylė gautomis išeigomis ir nusprendė kondensaciją vykdyti kaitinant pradinis junginius 160-180°C temperatūroje be tirpiklio. Atlikus **25 schemoje** pavaizduoto benzimidazolo sintezę buvo pasiekta 69% išeiga. Be to, kadangi reakcija atliekama be tirpiklio, šis metodas yra draugiškesnis aplinkai.



**25 schema.** Benzimidazolo sintezė kaitinant pradinis junginius be tirpiklio

### III. REZULTATŲ APTARIMAS

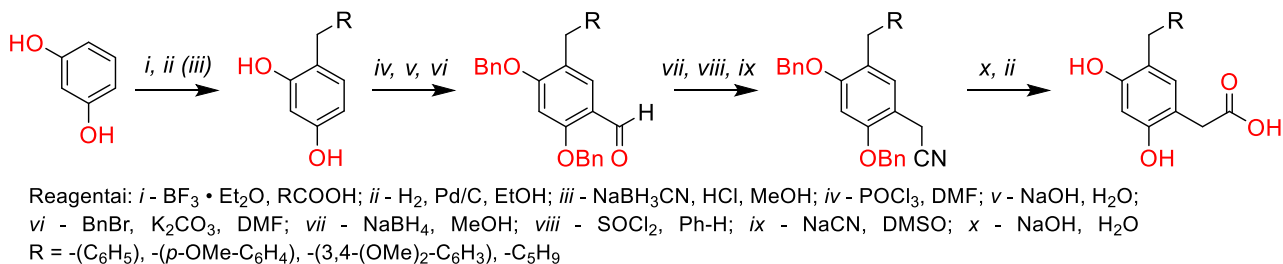
Kaip jau minėta ankstesnėje šio darbo dalyje, potencialūs Hsp90 slopikliai, turintys rezorcinolio bei benzimidazolo fragmentus, mūsų laboratorijoje dažniausiai gaunami kondensacijos reakcijos metu iš atitinkamų karboksirūgščių ir *o*-fenilendiamino darinių (**26 schema**). Kadangi tokie aminai yra komerciškai prieinami, benzimidazolų sintezei reikėjo pasiruošti tik arilacto rūgštis.



**26 schema.** Benzimidazolų sintezės schema

#### 3.1. Arilacto rūgščių sintezė

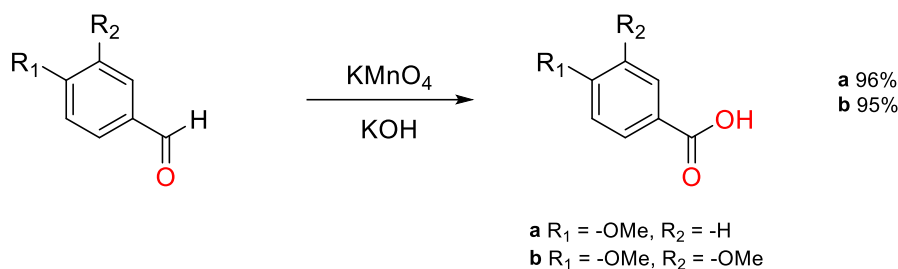
Arilacto rūgštys buvo sintetamos iš rezorcinolio devynių stadijų metu (**27 schema**), remiantis mūsų laboratorijoje taikomomis bei literatūroje aprašytomis metodikomis.



**27 schema.** Arilacto rūgščių sintezės planas

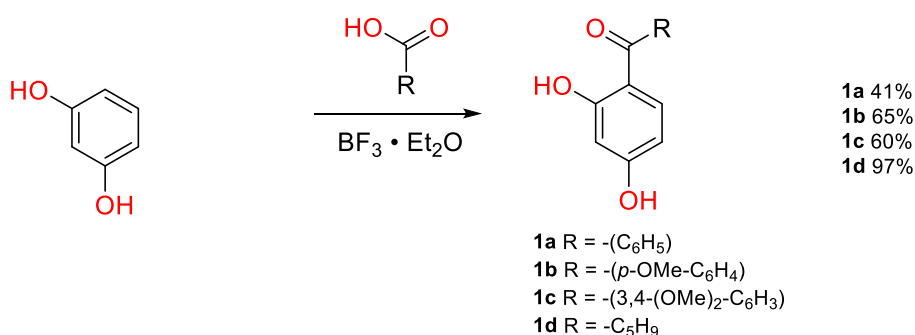
Pirmame žingsnyje buvo vykdomas rezorcinolio acilinimas naudojant keturias skirtingas karboksirūgštis. Tuomet susidaręs ketonas redukuojamas natrio cianoborohidridu arba vandenilio dujomis. Tolimesnei sintezei reikalingas aldehidas gautas vykdant Vilsmeier–Haacko reakciją, fenolio hidroksigrupės blokuojamos benzilgrupėmis, o karbonilinė grupė konvertuojama į alkoholį veikiant natrio borohidridu. Sekančioje stadijoje naudojant tionilchloridą molekulėje vietoje hidroksigrupės buvo įvedamas chloro atomas, kuris nukleofilinės reakcijos metu buvo pakeičiamas į ciangrupę. Paskutiniame žingsnyje acetonitrilo darinys buvo hidrolizuojamas iki karboksirūgšties šarminėmis sąlygomis, o benzilgrupės pašalinamos vandenilio dujomis.

Laboratorijoje turint tik dvi iš keturių pirmai stadijai reikalingų karboksirūgščių, buvo nutarta pasigaminti jas iš atitinkamų aldehydų (**28 schema**). Oksidacijai naudotas kalio permanganato šarminis tirpalas, gautos puikios 95-96% išeigos.



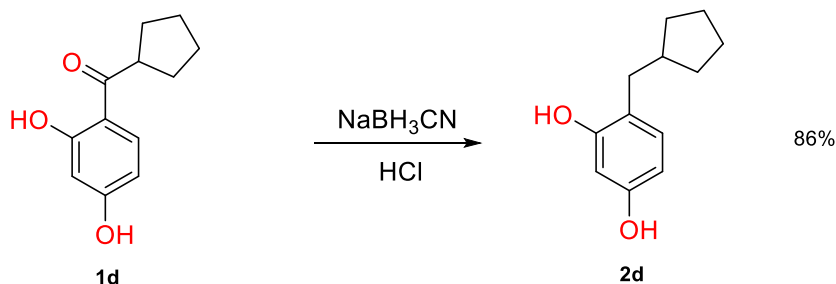
**28 schema.** Benzenkarboksirūgščių sintezė

Pirmoje stadijoje buvo vykdoma acilinimo reakcija naudojant keturias skirtingas karboksirūgštis bei Lewiso rūgštį –  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (**29 schema**). Įvedant pakaitą į 4-tą padėtį buvo gautos įvairios išeigos. Nors reakcijos su ciklopentano rūgštimi metu buvo gauta puiki išeiga (97%), naudojant benzenkarboksirūgštis ji buvo mažesnė – nuo 41% iki 65%.



**29 schema.** Rezorcinolio acilinimo reakcija

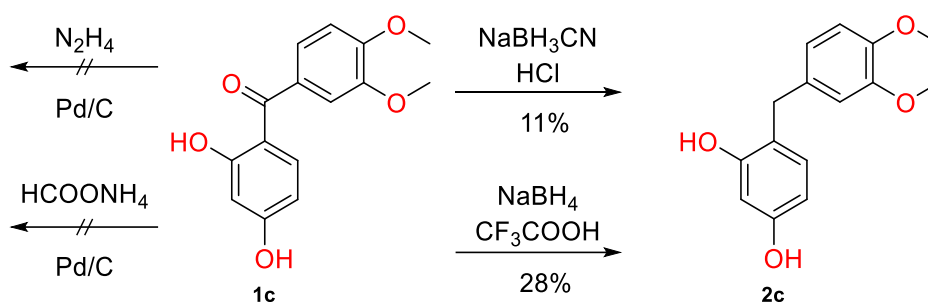
Sekančiame žingsnyje karbonilgrupė buvo redukuojama iki metilengrupės. Mūsų laboratorijoje ši reakcija dažniausiai atliekama naudojant  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Junginio **1d** redukcija atlikta be jokių sunkumų, gauta 86% išeiga (**30 schema**).



**30 schema.** Junginio **1d** redukcija naudojant  $\text{NaBH}_3\text{CN}$

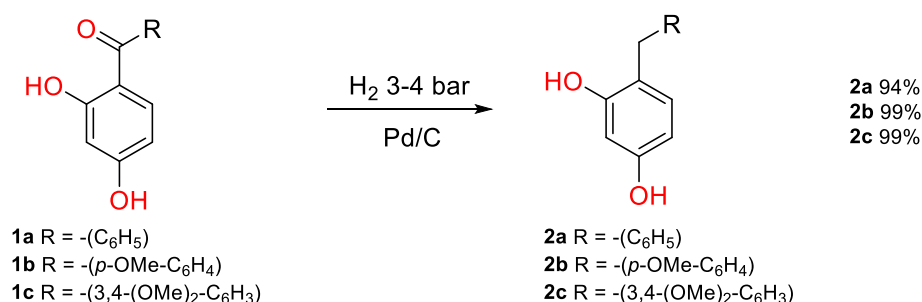
Tuo tarpu reakcijos su **1c** metu išeiga siekė vos 11%. Dėl šios priežasties buvo nuspręsta išbandyti kelias tokios konversijos metodikas (**31 schema**). Literatūroje aprašoma ketonų redukcija iki metileno grupės naudojant  $\text{NaBH}_4/\text{TFA}$ , gaunant dideles (>90%) išeigas [82]. Atlikus šią reakciją

su junginiu **1c** buvo gauta 28% išeiga. Taip pat išbandytos modifikuotos Wolff-Kishnerio sąlygos: redukcija hidrazinu bei amonio formiatu [83]. Abiem atvejais buvo naudojamas paladžio ant anglies katalizatorius, o produkto susidarymas nebuvo stebimas.



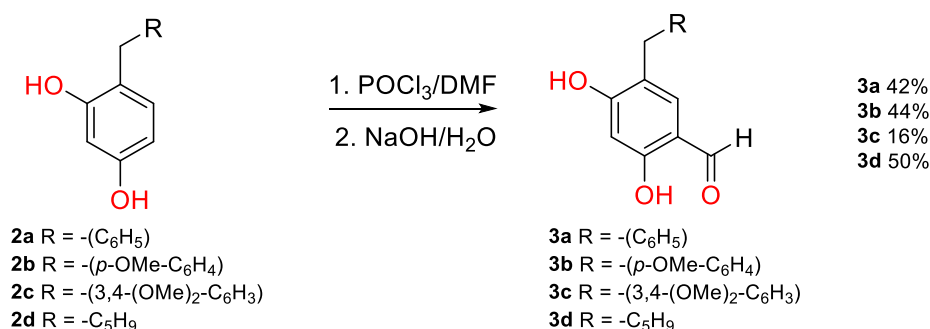
**31 schema.** Ketonų redukcijos iki metilengrupės sąlygų optimizavimas

Nusivylus gautomis išeigomis, **1c** redukciją buvo mėginta atlikti vandenilio atmosferoje (**32 schema**). Nors literatūroje tokio tipo reakcijos yra aprašytos, joms reikalinga speciali aparatūra, todėl ši metodika nebuvo išbandyta anksčiau. Medžiagą ištirpinus etanolyje ir naudojant paladžio ant anglies katalizatorių, į reaktorių buvo prileidžiama 3-4 bar  $\text{H}_2$  dujų. Šiomis sąlygomis buvo gauta puiki produkto **2c** išeiga (99%). Tuomet redukcija atlikta ir su junginiais **1a-b** (gautos atitinkamai 94% ir 99% išeigos).



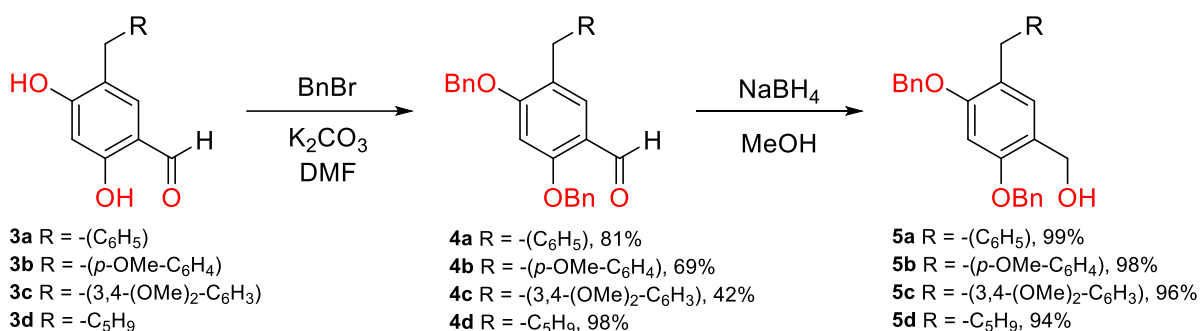
**32 schema.** **2a-c** redukcija vandenilio atmosferoje

Gavus junginius **2a-d** buvo atliktas jų formilinimas naudojant Vilsmeier–Haacko metodiką (**33 schema**) [84]. Pradiniai junginiai su DMF ir  $\text{POCl}_3$  maišomi žemoje temperatūroje per naktį, leidžiant sušilti iki kambario temperatūros. Susidaręs iminio jonas hidrolizuojamas naudojant NaOH vandeninį tirpalą. Junginių **3a, 3b** ir **3d** išeiga buvo vidutiniška (42-50%), o aldehido **3c** siekė vos 16%.



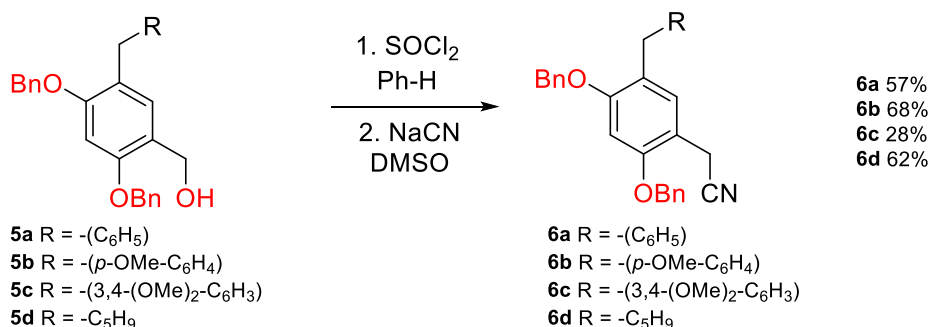
**33 schema.** Vilsmeier–Haacko reakcija

Tam, kad išvengtume pašalinių reakcijų tolimesnėse stadijose bei sumažintume molekulės poliškumą, buvo blokuojamos medžiagų **3a-d** fenolinės hidroksigrupės (**34 schema**). Šiam tikslui dėl savo lengvo pašalinimo ir inertiškumo kitų reakcijų metu buvo pasirinktos benzilgrupės. Pradinis junginys buvo ištirpintas DMF, tada suberiamas kalio karbonatas, mišinys pakaitinamas ir sulašinamas benzilbromidas. Šios stadijos produktų **4a-d** išeigos siekė nuo 42% iki 98%. Sekančiame žingsnyje buvo vykdoma aldehydų redukcija į atitinkamus alkoholius naudojant natrio borhidridą metanolyje (**34 schema**). Naudojantis šia metodika buvo gautos puikios produktų **5a-d** išeigos (94-99%).



**34 schema.** Fenolinių hidroksigrupių blokavimas ir aldehydo redukcija iki alkoholio

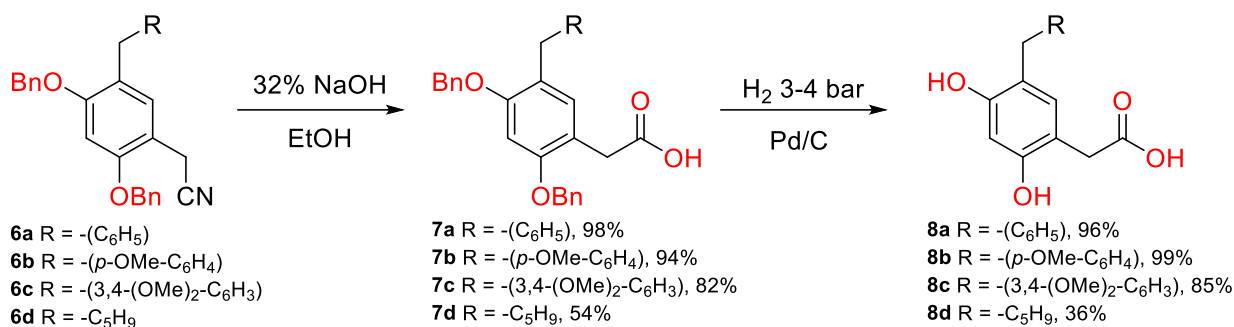
Norint prailginti anglies grandinę, į molekulę buvo įvedama ciangrupė. Tam tikslui, gauti alkoholiai **5a-d** buvo veikiami tionilchloridu (**35 schema**). Vykdam šią reakciją sausame benzene, hidroksigrupė konvertuojama į chloro atomą, o produktai be tolimesnio gryninimo naudojami sekančioje sintezėje. Joje vykdomas chloro nukleofilinis pakeitimas į ciano grupę. Reakcija atliekama DMSO, reagentu naudojant natrio cianidą. Šiame etape buvo gautos įvairios (28-68%) išeigos. Mažesnę junginio su dviem metoksigrupėmis išeigą galėjo lemti jo prastas tirpumas.



**35 schema.** Hidroksigrupės konversija į ciano grupę.

Sekančioje stadijoje acetonitrilo dariniai **6a-d** buvo hidrolizuojami iki karboksirūgščių (**36 schema**). Reakcija buvo atlikta etanolyje, reagentu naudojant natrio šarmą. Junginių su arilo pakaitu **6a-c** hidrolizė vyko sklandžiai, gautos 82-98% išeigos. Tuo tarpu reakciją atliekant su **6d**, buvo gauta vidutiniška – 54% išeiga.

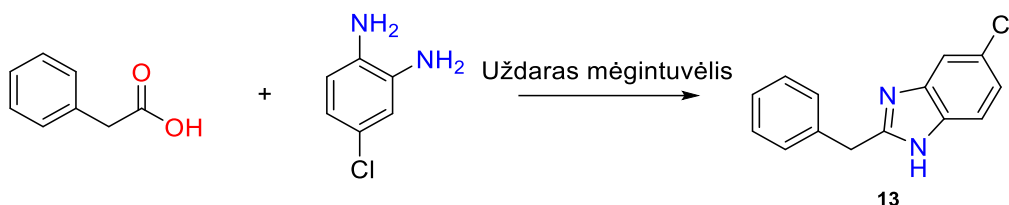
Paskutiniame arilacto rūgščių sintezės žingsnyje buvo vykdomas fenolinių hidroksigrupių debenzilinimas (**36 schema**). Naudojant vandenilio dujas bei paladžio ant anglies katalizatorių etanolyje, buvo gautos puikios **8a-c** karboksirūgščių išeigos (85-99%). Junginio **8d** redukcijos metu buvo gauta 36% išeiga.



**36 schema.** Nitrilo šarminė hidrolizė iki karboksirūgšties ir hidroksigrupių debenzilinimas

### 3.2. Benzimidazolų sintezė

Kaip jau minėta skyriaus pradžioje, galutiniai produktai – benzimidazoliai, buvo sintetinami iš arilacto rūgščių ir atitinkamų *o*-fenilendiaminų. Norint neiškeikti pasigamintų arilacto rūgščių, nutarta, naudojant fenilacto rūgštį (**37 schema**), atlikti kondensacijos reakcijos sąlygų optimizavimą (**1 lentelė**). Mūsų laboratorijoje ši reakcija dažniausiai atliekama kaitinant pradinius junginius uždareme mėgintuvėlyje aukštoje temperatūroje (170-200°C). Taip pat išbandytos literatūroje aprašytos sąlygos: katalizatoriumi naudojant HCl (Phillipso reakcija) [85], PPA [86] arba fenilacto rūgštis perteklių [85].



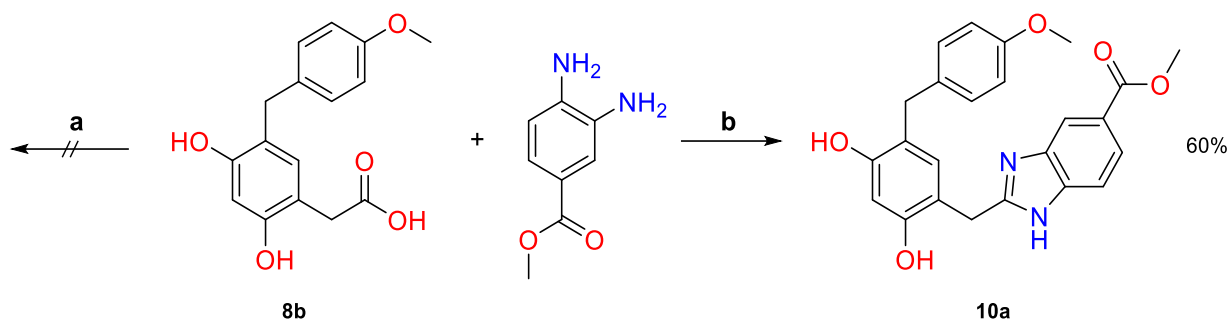
**37 schema.** 2-benzil-5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazolo sintezė

**1 lentelė.** 2-benzil-5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazolo sintezės sąlygų optimizavimas

Katalizatoriai	Temperatūra	Trukmė	Išiega
-	170 °C	24 val.	65%
Konc. HCl	100 °C	7 val.	91%
PPA	180 °C	4 val.	-
Fenilacto rūgštis perteklius (1,1 ekv.)	170 °C	6 val.	76%

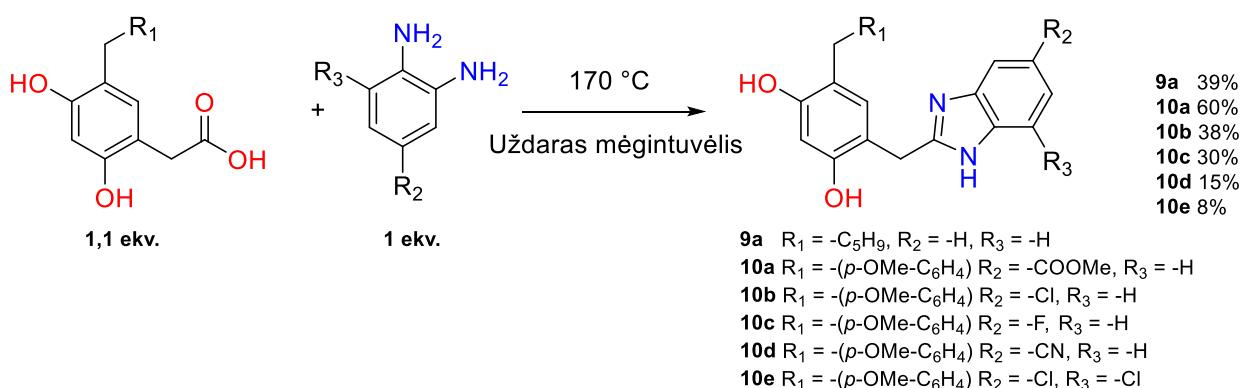
Gavus šiuos rezultatus, pabandyta atlikti reakciją tarp praeitame skyrelyje gautos arilacto rūgštis **8b** ir metil 3,4-diaminobenzoato, katalizatoriumi naudojant HCl (**a**) arba organinės rūgštis perteklių (**b**) (**38 schema**). Sintezę atliekant **b** sąlygomis buvo pastebėtas **10a** susidarymas (60% išiega), o **a** sąlygomis norimas produktas nesusidarė.





**38 schema.** Junginio **10a** sintezė naudojant skirtingas reakcijos sąlygas

Remiantis junginio **10a** išeiga, buvo atliktos potencialių Hsp90 slopiklių **9a** bei **10b-e** sintezės (**39 schema**). Naudojant 1,1 ekv. organinės rūgšties, gautos įvairios (8-60%) išeigos.



**39 schema.** Galutinių darbo produktų sintezė uždareme mėgintuvėlyje

Atliekant sintezę su 3,4-diaminobenzonitrilu bei 3,5-dichlorbenzen-1,2-diaminu, išskirti maži galutinių produktų **10d** ir **10e** kiekiai. Dėl šios priežasties nuspręsta atlikti tolimesnį reakcijos sąlygų optimizavimą (**2 lentelė**).

Remiantis literatūra [80] bei nustčius, jog junginiai **10d** ir **10e** skyla aukštose temperatūrose, nutarta **13** junginio sintezės bandyti vykdyti mikrobangų reaktoriuje (**2 lentelė**).

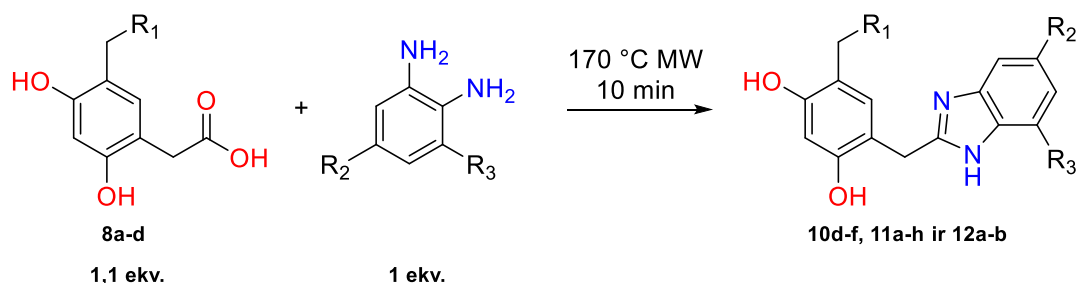
**2 lentelė.** 2-benzil-5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazolo sintezės sąlygų optimizavimas mikrobangų reaktoriuje

Metodas	Temperatūra, MW	Laikas	Išeiga	Rūgšties kiekis
<b>I</b>	150 °C	10 min	25%	1,1 ekv. rūgšties
<b>II</b>	170 °C	10 min	42%	1,1 ekv. rūgšties
<b>III</b>	200 °C	10 min	30%	1,1 ekv. rūgšties
<b>IV</b>	170 °C	20 min	42%	1,1 ekv. rūgšties
<b>V</b>	170 °C	30 min	32%	1,1 ekv. rūgšties
<b>VI</b>	170 °C	10 min	29%	1,2 ekv. rūgšties
<b>VII</b>	170 °C	10 min	9%	1 ekv., papildomai įdėta PPA

Kondensaciją atlikus įvairiose temperatūrose (**I-III metodai**), buvo pastebėta, jog didžiausia išeiga gauta 170 °C temperatūroje, o ilginant reakcijos trukmę (**IV-V metodai**) išeiga nekito arba sumažėjo. Sintezę taip pat bandyta atlikti didinant organinės rūgšties ekvivalentų skaičių arba

katalizatoriumi naudojant PPA (**VI-VII metodai**). Abiem atvejais gauta išeiga buvo mažesnė nei naudojant 1,1 ekv. arilacto rūgšties. Reakcija su druskos rūgštimi nebuvo atlikta, kadangi garuojantis HCl galėjo pakenkti mikrobangų reaktoriui.

Naudojant **II** metodą, kondensacija atlikta su susintetinta arilacto rūgštimi **8b** ir 3,4-diaminobenzonitrilu (**40 schema**). Šiomis sąlygomis gautas junginys **10d** su 49% išeiga, be to, labai sutrumpėjo reakcijos trukmė. Likusieji benzimidazolai buvo sintetinami **II** metodu (**3 lentelė**).



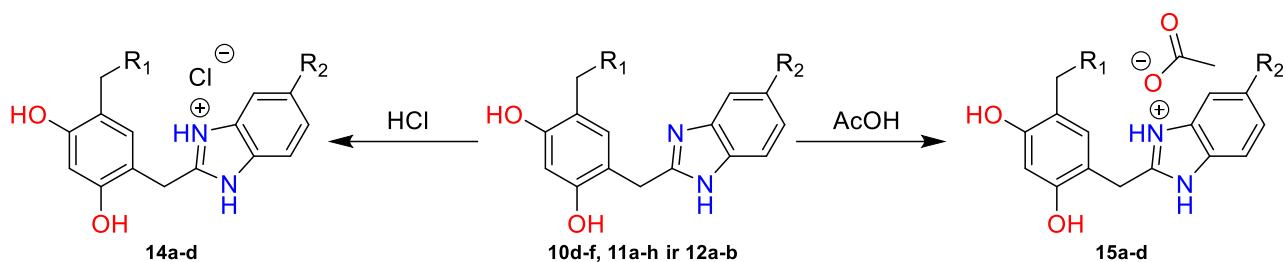
**40 schema.** Likusių benzimidazolų (**10d-f**, **11a-h** ir **12a-b**) sintezė

**3 lentelė.** Benzimidazolų (**10d-e**, **11a-g** ir **12a-b**) išeigos

Kodas	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Išeiga
<b>10d</b>	-( <i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-CN	-H	49%
<b>10e</b>	-( <i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-Cl	-Cl	36%
<b>10f</b>	-( <i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-H	-H	15%
<b>11a</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COOMe	-H	41%
<b>11b</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-Cl	-H	50%
<b>11c</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-F	-H	54%
<b>11d</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CN	-H	50%
<b>11e</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-Cl	-Cl	47%
<b>11f</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-Me	-H	55%
<b>11g</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	43%
<b>11h</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	36%
<b>12a</b>	-(3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	-COOMe	-H	16%
<b>12b</b>	-(3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	-Cl	-H	88%

### 3.3. Junginių Hsp90 slopinimo aktyvumo tyrimai

Vilniaus Universiteto Gyvybės mokslų centre atlikti kelių gautų junginių Hsp90 slopinimo efektyvumo tyrimai. Jų metu buvo naudojamas FTSA (iš angl. k. *Fluorescent Thermal Shift Assay*) metodas, kuris leidžia nustatyti susintetinto junginio bei Hsp90 jungimosi konstantą. Kuo didesnė ji, tuo efektyviau medžiaga sąveikauja su baltymo aktyviuoju centru. Atliekant **39** **schemeje** bei **3** **lentelėje** minėtų junginių tyrimus, pastebėta, kad dėl jų prasto tirpumo, gaunamos ypač mažos jungimosi konstantos. Dėl šios priežasties buvo susintetintos kelių benzimidazolų acto bei druskos rūgščių druskos (**41** **schema**) ir ištirtas jų efektyvumas šaperono Hsp90 alfa bei beta izoformų slopinime (**4** **lentelė**). Gautos druskos pasižymėjo higroskopiškumu, kas neleido toliau jų charakterizuoti.

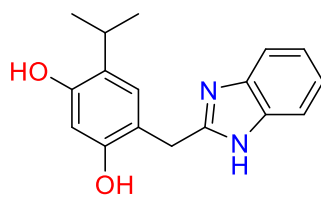


**41 schema.** Potencialių Hsp90 slopiklių pakeitimas į atitinkamas druskas

**4 lentelė.** Druskų **14a-d** ir **15a-d** jungimosi konstantos

Kodas	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Hsp90α K <sub>b</sub>	Hsp90β K <sub>b</sub>
<b>14a</b>	-( <i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	-COOMe	6,7 · 10 <sup>4</sup>	2,2 · 10 <sup>4</sup>
<b>14b</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COOMe	5,1 · 10 <sup>4</sup>	2,6 · 10 <sup>4</sup>
<b>14c</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-Me	7,5 · 10 <sup>4</sup>	2,1 · 10 <sup>4</sup>
<b>14d</b>	-(3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	-Cl	9,0 · 10 <sup>4</sup>	2,8 · 10 <sup>4</sup>
<b>15a</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-
<b>15b</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	5,2 · 10 <sup>5</sup>	2,1 · 10 <sup>5</sup>
<b>15c</b>	-(3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	-COOMe	-	-
<b>15d</b>	-(3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> )	-Cl	1,5 · 10 <sup>5</sup>	4,9 · 10 <sup>4</sup>

Lyginant junginį **15b** su anksčiau pas mus laboratorijoje sintetintu junginiu 4-((1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-izopropilbenzen-1,3-dioliu (**12 pav.**), kurio jungimosi konstanta lygi  $2,4 \cdot 10^5$ , matome, kad izopropilgrupę pakeitus benzilgrupe jungimosi konstanta padidėja dvigubai. Numanoma, kad efektyviai būtų slopinamas Hsp90 šaperonas, jungimosi konstanta turėtų būti  $10^7$  eilės.



**12 pav.** 4-((1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolis

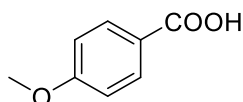
#### IV. EKSPERIMENTINĖ DALIS

Reakcijų eiga buvo stebima TLC metodu, naudojant aliuminines Merck TLC Silicagel 60 F254 plokštes. Junginiai ryškinti  $\lambda = 254$  nm arba  $\lambda = 365$  nm UV šviesa. Kolonėlinei chromatografijai buvo naudojamas silikagelis Kieselgel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ).  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrai registruoti BRUKER ASCEND 400 MHz spektrometru. Junginių spektrų aprašymuose įvesti žymėjimai: s – singletas, d – dubletas, t – tripletas, p – pentetas, h – heptetas, dd – dupletas dubletas, m – multipletas. IR spektrai registruoti PERKIN-ELMER 1000 FT-IR spektrometru su UATR priedu. Junginių lydymosi temperatūros nustatytos Stuart SMP10 prietaisu. Reakcijoms, kurioms buvo reikalingos mikrobangos buvo naudojamas mikrobangų reaktorius CEM Focused Microwave™ Synthesis System, Discover SP.

##### Benzaldehydų oksidacija į benzenkarboksirūgštis

(*Bendra metodika*). Vandenyje ištirpinama 0,11 mol (1 ekv.) KOH bei sulašinama/suberiama 0,11 mol (1 ekv.) aldehido ir 0,055 mol (0,5 ekv.)  $\text{KMnO}_4$ . Pamaišius, suberiama dar 0,055 mol (0,5 ekv.)  $\text{KMnO}_4$  ir kaitinama verdančio vandens vonioje 2 val. Tirpalui atvėsus įlašinami 5 mL etanolio. Tirpalas nufiltruotas, nuosėdas plaunant karštu vandeniu. Filtratas rūgštinamas 10% HCl tirpalu, kol pasiekiamas 2-3 pH. Nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

##### 4-metoksibenzenkarboksirūgštis



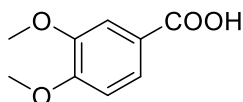
Lyd. t. 184-185 °C, išeiga 96%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 183 °C [87], išeiga 90% [88].

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,65 (s, 1H, -COOH), 7,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ar-H), 7,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H, Ar-H), 3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [89]

##### 3,4-dimetoksibenzenkarboksirūgštis



Lyd. t. 180-181 °C, išeiga 95%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 180-181 °C [90], išeiga 90% [91].

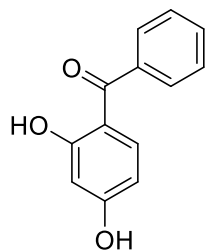
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1H, -COOH), 7,57 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Hz, 1H, Ar-H), 7,44 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, Ar-H), 7,05 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, Ar-H), 3,83 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [89]

##### Acilinimo reakcijos

(*Bendra metodika*). 0,225 mol (1 ekv.) rezorcinolio ir 0,225 mol (1 ekv.) karboksirūgšties tirpinama 50 ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Reakcijos mišinys kaitinamas 90 °C temperatūroje, eiga stebima TLC. Reakcijai pasibaigus ir tirpalui atvėsus, įpilta 60 ml 15% NaOAc tirpalo, maišoma dar 2 val. Į mišinį įpilama 30 ml  $\text{NaHCO}_3$ , ekstrahuojama EA, organinė fazė džiovinama bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ir tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Mišinys perkristalinamas iš tolueno arba gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu eluentu naudojant Tol:EA (30:1).

(2,4-dihidroksifenil)(fenil)metanonas **1a**



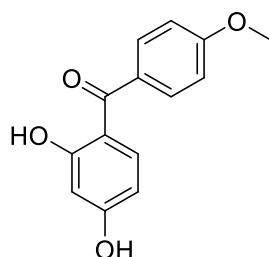
Lyd. t. 125-126 °C, išeiga 42%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 140-142 °C [92], išeiga 57% [93].

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,21 (s, 1H, -OH), 10,75 (s, 1H, -OH), 7,65 – 7,60 (m, 3H, Ar-H), 7,58 – 7,51 (m, 2H, Ar-H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-H), 6,42 – 6,36 (m, 2H, Ar-H) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [94]

(2,4-dihidroksifenil)(4-metoksifenil)metanonas **1b**



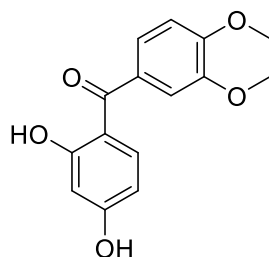
Lyd. t. 153-156 °C, išeiga 65%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 165 °C, išeiga 81% [95].

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 12,63 (s, 1H, -OH), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H), 6,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, Ar-H), 6,39 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H, Ar-H), 5,83 (s, 1H, -OH), 3,91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [96]

(2,4-dihidroksifenil)(3,4-dimetoksifenil)metanonas **1c**



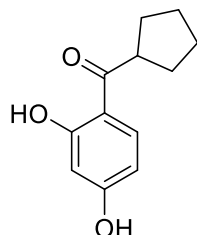
Lyd. t. 178-180 °C, išeiga 60%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 172-174 °C [97], išeigos duomenų nerasta.

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,10 (s, 1H, -OH), 10,62 (s, 1H, -OH), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar-H), 7,26 – 7,21 (m, 2H, Ar-H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar-H), 6,38 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H, Ar-H), 6,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar-H), 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [97]

### Ciklopentil(2,4-dihidroksifenil)metanonas **1d**



Balti kristalai, lyd. t. 112-115 °C, išeiga 97%.

**IR spektras:**  $\nu = 3247 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3387 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  13,09 (s, 1H, -OH), 7,68 (d,  $J = 8,8 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, -OH), 6,43 – 6,37 (m, 2H, Ar-H), 3,64 (p,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H, -CH-), 1,95 – 1,86 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,79 – 1,60 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

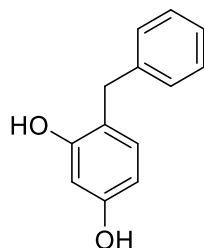
**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  207,83, 165,38, 162,92, 132,57, 113,35, 107,87, 103,54, 45,71, 30,42, 26,32 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 207,1016, rasta 207,1019 [M+H]

### Karbonilinės grupės redukcija

(*Bendra metodika*). Ketonas ištirpinamas etanolyje ir įberiama Pd/C (1 g). Mišinys uždaromas sandariame inde, kuris užvakuumuojamas ir prileidžiamas H<sub>2</sub> dujų (3-4 bar). Maišoma 5 d. Reakcijai pasibaigus nufiltruojamos nuosėdos, iš filtrato tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu.

### 4-Benzilbenzen-1,3-diolis **2a**



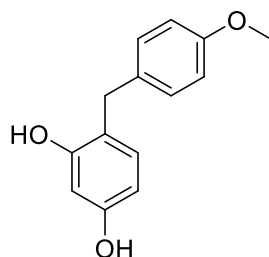
Lyd. t. 69-70 °C, išeiga 94%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 76-77 °C, išeiga 96%. [98]

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  9,19 (s, 1H, -OH), 9,02 (s, 1H, -OH), 7,26 – 7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,17 (d,  $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 7,15 – 7,10 (m, 1H, Ar-H), 6,79 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6,29 (s, 1H, Ar-H), 6,13 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 3,73 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [99]

### 4-(4-metoksibenzil)benzen-1,3-diolis **2b**



Balti kristalai, lyd. t. 126-127 °C, išeiga 99%.

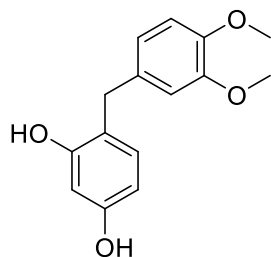
**IR spektras:**  $\nu = 3249 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3377 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  9,15 (s, 1H, -OH), 8,98 (s, 1H, -OH), 7,08 (d,  $J = 8,6 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,80 (d,  $J = 8,6 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,75 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6,28 (d,  $J = 2,4 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6,12 (dd,  $J = 8,1, 2,4 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 3,70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 157,67, 156,92, 156,00, 134,39, 130,90, 129,89, 118,86, 113,96, 106,46, 102,85, 55,42, 34,19 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 230,0943, rasta 230,0904 [M+H]

#### 4-(3,4-dimetoksibenzil)benzen-1,3-diolis **2c**



Rudi kristalai, lyd. t. 113-115 °C, išeiga 99%.

**IR spektras:** ν = 3321 cm<sup>-1</sup> (-OH) ir ν = 3378 cm<sup>-1</sup> (-OH)

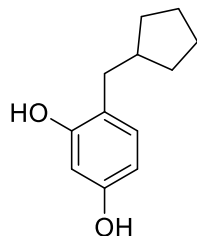
**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,16 (s, 1H, -OH), 8,99 (s, 1H, -OH), 6,85 – 6,79 (m, 2H, Ar-H), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, Ar-H), 6,29 (s, 1H, Ar-H), 6,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H), 3,69 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3,67 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 156,91, 156,00, 148,97, 147,30, 135,04, 130,90, 120,86, 118,75, 113,21, 112,38, 106,50, 102,88, 56,05, 55,86, 34,60 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 261,1021, rasta 261,1021 [M+H]

#### 4-(ciklopentilmetil)benzen-1,3-diolis **2d**

Ketonas (1 ekv.) ištirpinamas metanolyje ir suberiama NaBH<sub>3</sub>CN (3 ekv.) bei įlašinama metiloranžo. Į mišinį lašinamas 1M HCl tirpalas, palaikant pH<7. Kai tirpalo spalva nebekinta, jis maišomas dar 24 val. Tada įpilama vandens, ekstrahuojama DCM. Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Likutis plaunamas heksanu.



Gelsvi kristalai, lyd. t. 105-107 °C, išeiga 86%.

**IR spektras:** ν = 3323 cm<sup>-1</sup> (-OH) ir ν = 3387 cm<sup>-1</sup> (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H), 6,33 – 6,22 (m, 2H, Ar-H), 5,15 (s, 1H, -OH), 4,99 (s, 1H, -OH), 2,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,02 (h, *J* = 7,5 Hz, 1H, -CH-), 1,66 – 1,52 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,51 – 1,38 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,19 – 1,05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

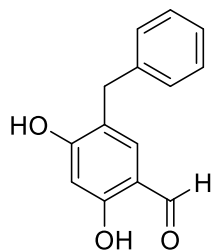
**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 154,59, 154,36, 131,29, 120,44, 107,51, 102,82, 40,52, 35,12, 32,49, 30,04, 25,58, 24,92 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 193,1223, rasta 193,1225 [M+H]

#### Vilsmeier-Haack'o reakcija

(*Bendra metodika*). Argono atmosferoje į ledo vonioje atšaldytą DMF per maždaug 20 min sulašinama POCl<sub>3</sub> (2,5 ekv.). Toliau šaldant mišinį, į jį sulašinamas DMF ištirpintas diolis. Maišoma 24 val. leidžiant sušilti iki k. t. Mišinys kaitinamas 4 val. 50 °C, tada atvėsinaamas iki k. t. ir mažais kiekiais supilama 10% NaOH (12 ekv.). Mišinys kaitinamas 30 min 70 °C temperatūroje, atvėsus lašinamas 10% HCl tirpalas, kol pasiekiamas 2-3 pH. Mišinys ekstrahuojamas EA, organinė fazė džiovinama bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Tol:EA (10:1).

### 5-benzil-2,4-dihidroksibenzaldehydas **3a**



Oranžiniai kristalai, lyd. t. 121-122 °C, išeiga 42%.

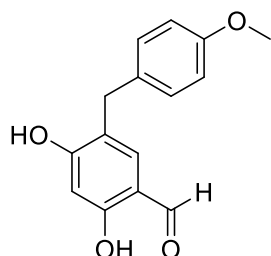
**IR spektras:**  $\nu = 1730 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ir  $\nu = 3085 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,73 (s, 2H, -OH), 9,91 (s, 1H, -CHO), 7,36 (s, 1H, Ar-H), 7,29 – 7,24 (m, 2H, Ar-H), 7,22 – 7,13 (m, 3H, Ar-H), 6,42 (s, 1H, Ar-H), 3,80 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  190,88, 163,37, 162,14, 141,31, 132,41, 129,05, 128,71, 126,24, 121,16, 115,48, 102,47, 34,80 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 229,0860, rasta 229,0857 [M+H]

### 2,4-dihidroksi-5-(4-metoksibenzil)benzaldehydas **3b**



Rudi kristalai, lyd. t. 159-160 °C, išeiga 44%.

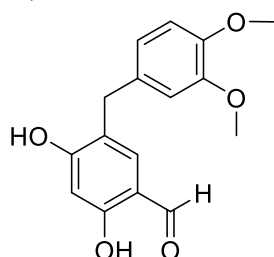
**IR spektras:**  $\nu = 1637 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ir  $\nu = 3301 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,72 (s, 1H, -OH), 10,71 (s, 1H, -OH), 9,90 (s, 1H, -CHO), 7,31 (s, 1H, Ar-H), 7,11 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,83 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  190,90, 163,33, 162,07, 157,91, 133,10, 132,20, 130,05, 121,69, 115,43, 114,15, 102,42, 55,42, 33,89 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 259,0965, rasta 259,0974 [M+H]

### 5-(3,4-dimetoksibenzil)-2,4-dihidroksibenzaldehydas **3c**



Balti kristalai, lyd. t. 172-175 °C, išeiga 16%.

**IR spektras:**  $\nu = 1639 \text{ cm}^{-1}$  ir  $\nu = 3402 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

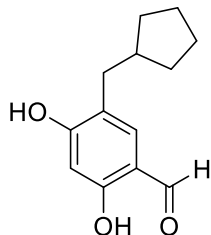
**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,74 (s, 1H, -OH), 10,72 (s, 1H, -OH), 9,90 (s, 1H, -CHO), 7,32 (s, 1H, Ar-H), 6,84 (d,  $J = 8,6 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,69 (d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6,42 (s, 1H, Ar-H), 3,73 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,71 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  191,11, 163,34, 162,06, 149,07, 147,55, 133,68, 132,38, 121,59, 121,01, 115,44, 113,30, 112,47, 102,43, 56,03, 55,92, 34,28 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 289,1071, rasta 289,1065 [M+H]



### 5-(ciklopentilmetil)-2,4-dihidroksibenzaldehydas **3d**



Gelsvi kristalai, lyd. t. 114-117 °C, išeiga 50%.

**IR spektras:**  $\nu = 1667 \text{ cm}^{-1}$  ir  $\nu = 3389 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,72 (s, 1H, -OH), 10,57 (s, 1H, -OH), 9,90 (s, 1H, -CHO), 7,36 (s, 1H, Ar-H), 6,38 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H, Ar-H), 2,44 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,09 (h,  $J = 7,4$  Hz, 1H, -CH-), 1,60 (m,  $J = 10,0, 7,0, 4,4$  Hz, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,51 – 1,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,21 – 1,09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

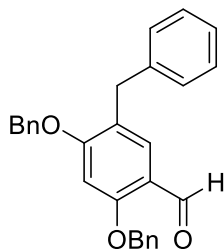
**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  191,46, 163,72, 161,82, 132,67, 121,60, 115,20, 102,30, 35,05, 32,35, 24,97 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 221,1172, rasta 221,1169 [M+H]

### Fenolinių hidroksigrupių blokavimas

(*Bendra metodika*). DMF ištirpinamas aldehidas (1 ekv.) ir K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,1 ekv.). Mišinys pašildomas iki 50 °C, tada įlašinamas BnBr (2,5 ekv.). Mišinį pakaitinus 100 °C 4 val., jis išpilamas į H<sub>2</sub>O, ekstrahuojamas DCM. Organinė fazė džiovinama Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu ir produktas gaunamas gautą kietą masę perkristalinant iš izopropanolio.

### 5-benzil-2,4-bis(benziloksi)benzaldehydas **4a**



Balti kristalai, lyd. t. 132-133 °C, išeiga 81%.

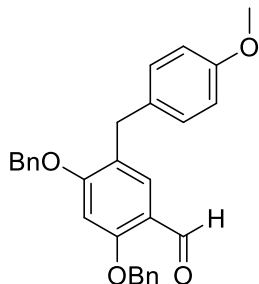
**IR spektras:**  $\nu = 1654 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,23 (s, 1H, -CHO), 7,50 (d,  $J = 9,2$  Hz, 3H, Ar-H), 7,46 – 7,31 (m, 8H, Ar-H), 7,29 – 7,21 (m, 2H, Ar-H), 7,21 – 7,12 (m, 3H, Ar-H), 7,02 (s, 1H, Ar-H), 5,30 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,89 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  187,66, 162,88, 162,12, 140,81, 136,86, 136,71, 129,54, 129,11, 129,05, 128,96, 128,73, 128,53, 128,49, 128,14, 128,05, 126,37, 123,26, 118,30, 98,99, 70,77, 70,46, 35,17 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 409,1799, rasta 409,1806 [M+H]

### 2,4-bis(benziloksi)-5-(4-metoksibenzil)benzaldehydas **4b**



Balti kristalai, lyd. t. 148-149 °C, išeiga 69%.

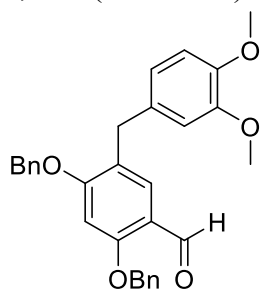
**IR spektras:**  $\nu = 1658 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,23 (s, 1H, -CHO), 7,52 – 7,44 (m, 3H, Ar-H), 7,44 – 7,32 (m, 8H, Ar-H), 7,07 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 7,01 (s, 1H, Ar-H), 6,82 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 5,30 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,82 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  187,66, 162,83, 162,03, 158,02, 136,88, 136,75, 132,60, 130,12, 129,28, 129,05, 128,98, 128,53, 128,50, 128,13, 128,06, 123,79, 118,29, 114,18, 98,95, 70,76, 70,44, 55,45, 34,23 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 439,1904, rasta 439,1946 [M+H]

2,4-bis(benziloksi)-5-(3,4-dimetoksibenzil)benzaldehydas **4c**



Rudi kristalai, lyd. t. 152-154 °C, išeiga 42%.

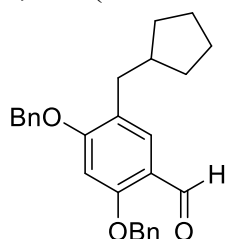
**IR spektras:**  $\nu = 1659 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  10,23 (s, 1H, -CHO), 7,52 – 7,48 (m, 3H, Ar-H), 7,43 – 7,33 (m, 8H, Ar-H), 7,02 (s, 1H, Ar-H), 6,82 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 6,65 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 5,31 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,28 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,82 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  187,69, 162,86, 162,04, 149,01, 147,57, 136,88, 136,80, 133,24, 129,30, 129,05, 128,99, 128,51, 128,29, 128,14, 128,03, 123,75, 120,99, 118,32, 113,27, 112,44, 98,94, 70,77, 70,45, 56,01, 55,71, 34,76 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 469,2010, rasta 469,2019 [M+H]

2,4-bis(benziloksi)-5-(ciklopentilmetil)benzaldehydas **4d**



Rudi kristalai, lyd. t. 131-132 °C, išeiga 98%.

**IR spektras:**  $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$  (C=O)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10,40 (s, 1H, -CHO), 7,68 (s, 1H, Ar-H), 7,47 – 7,34 (m, 9H, Ar-H), 7,29 (s, 1H, Ar-H), 6,52 (s, 1H, Ar-H), 5,14 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,13 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,63 (d,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,25 – 2,09 (m, 1H, -CH-), 1,72 – 1,65 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,63 – 1,56 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,56 – 1,47 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,27 – 1,13 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

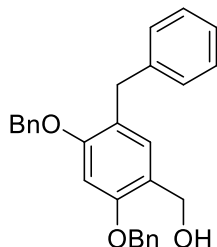
**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  188,42, 162,86, 161,50, 136,29, 136,20, 129,88, 128,76, 128,73, 128,28, 128,14, 127,26, 126,95, 124,46, 118,49, 97,13, 70,80, 70,17, 40,09, 35,21, 32,46, 24,97 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 401,2112, rasta 401,2136 [M+H]

### Aldehido redukcija iki alkoholio

(Bendra metodika). Metanolyje ištirpinamas aldehidas (1 ekv.) ir suberiamas NaBH<sub>4</sub> (1,3 ekv.). Maišoma 2 val., įpilama 50 ml H<sub>2</sub>O ir ekstrahuojama DCM. Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu.

#### (5-benzil-2,4-bis(benziloksi)fenil)metanolis **5a**



Balti kristalai, lyd. t. 83-85 °C, išeiga 99%.

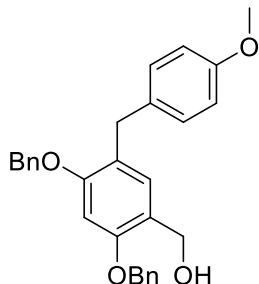
**IR spektras:**  $\nu = 3449 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,46 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 7,43 – 7,37 (m, 2H, Ar-H), 7,37 – 7,30 (m, 6H, Ar-H), 7,27 – 7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,19 – 7,13 (m, 4H, Ar-H), 6,85 (s, 1H, Ar-H), 5,12 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 4,84 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H, -OH), 4,46 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,88 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  155,78, 154,97, 141,96, 137,85, 137,72, 129,89, 128,99, 128,91, 128,84, 128,59, 128,19, 128,17, 127,90, 127,85, 126,07, 123,06, 121,42, 99,06, 70,13, 70,06, 58,11, 35,46 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 411,1955, rasta 411,1975 [M+H]

#### (2,4-bis(benziloksi)-5-(4-metoksibenzil)fenil)metanolis **5b**



Balti kristalai, lyd. t. 95-96 °C, išeiga 98%.

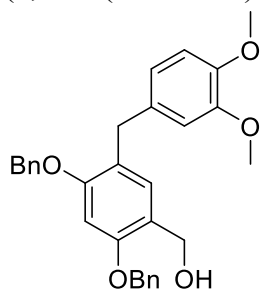
**IR spektras:**  $\nu = 3563 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H, Ar-H), 7,42 – 7,30 (m, 8H, Ar-H), 7,13 (s, 1H, Ar-H), 7,08 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar-H), 6,84 (s, 1H, Ar-H), 6,81 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ar-H), 5,11 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 4,83 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H, -OH), 4,45 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157,82, 155,70, 154,86, 137,87, 137,76, 133,84, 129,94, 129,75, 128,90, 128,85, 128,18, 128,17, 127,90, 127,85, 123,04, 121,95, 114,04, 99,05, 70,13, 70,06, 58,12, 55,44, 34,52 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 441,2061 rasta 441,2069 [M+H]

(2,4-bis(benziloksi)-5-(3,4-dimetoksibenzil)fenil)metanolis **5c**



Gelsvi kristalai, lyd. t. 126-127 °C, išeiga 96%.

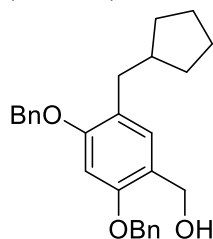
**IR spektras:**  $\nu = 3358 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  6,61 – 6,43 (m, 10H, Ar-H), 6,28 (s, 1H, Ar-H), 5,98 (s, 1H, Ar-H), 5,96 – 5,91 (m, 2H, Ar-H), 5,79 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 4,26 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3,98 (t,  $J = 5,5 \text{ Hz}$ , 1H, -OH), 3,58 (d,  $J = 5,6 \text{ Hz}$ , 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,94 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2,72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  187,69, 162,86, 162,04, 149,01, 147,57, 136,88, 136,80, 133,24, 129,30, 129,05, 128,99, 128,51, 128,29, 128,14, 128,03, 123,75, 120,99, 118,32, 113,27, 112,44, 98,94, 70,77, 70,45, 56,01, 55,71, 34,76 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 471,2166, rasta 471,2178 [M+H]

(2,4-bis(benziloksi)-5-(ciklopentilmetil)fenil)metanolis **5d**



Rudi kristalai, lyd. t. 58-59 °C, išeiga 94%.

**IR spektras:**  $\nu = 3518 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7,46 – 7,34 (m, 10H, Ar-H), 7,08 (s, 1H, Ar-H), 6,57 (s, 1H, Ar-H), 5,07 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 4,67 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,63 (d,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,17 (m, 2H, -OH ir -CH-), 1,73 – 1,62 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,56 – 1,47 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,36 – 1,17 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  156,90, 155,54, 137,37, 136,87, 131,05, 128,71, 128,57, 128,11, 127,78, 127,34, 126,97, 123,51, 121,40, 98,25, 70,50, 70,34, 61,87, 40,68, 35,30, 32,52, 24,97 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 403,2268, rasta 403,2268 [M+H]

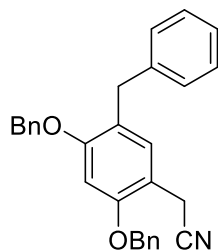
### Hidroksigrupės konversija į chloro atomą

(*Bendra metodika.*) Į bevandenį benzeną suberiamas alkoholis (1 ekv.), sulašinama (1,6 ekv.) SOCl<sub>2</sub> ir maišoma k.t. 24 val. Tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu, o gautas produktas naudojamas sekančioje stadijoje be papildomo gryninimo.

### Chloro atomo nukleofilinis pakeitimas ciano grupe

(*Bendra metodika.*) Chloro atomą turintis junginys (1 ekv.) ištirpinamas DMSO ir suberiama NaCN (2 ekv.). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., išpilamas į H<sub>2</sub>O ir ekstrahuojamas DCM. Organinė fazė džiovinama bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Tol:EA (40:1).

2-(5-benzil-2,4-bis(benziloksi)fenil)acetonitrilas **6a**



Balti kristalai, lyd. t. 110-112 °C, išeiga 57%.

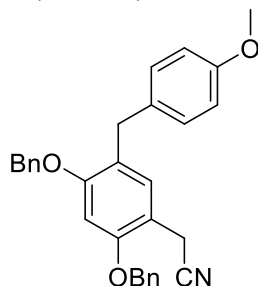
**IR spektras:**  $\nu = 2244 \text{ cm}^{-1}$  (C≡N)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,56 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar-H), 7,48 – 7,33 (m, 8H, Ar-H), 7,32 – 7,26 (m, 2H, Ar-H), 7,24 – 7,16 (m, 4H, Ar-H), 6,99 (s, 1H, Ar-H), 5,24 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,18 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,91 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  156,95, 155,63, 141,52, 137,41, 137,35, 131,48, 128,95, 128,93, 128,88, 128,66, 128,34, 128,26, 127,94, 127,93, 126,20, 122,08, 119,51, 111,42, 99,40, 70,28, 70,20, 35,22, 17,91 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 420,1959, rasta 420,1954 [M+H]

2-(2,4-bis(benziloksi)-5-(4-metoksibenzil)fenil)acetonitrilas **6b**



Balti kristalai, lyd. t. 96-97 °C, išeiga 68%.

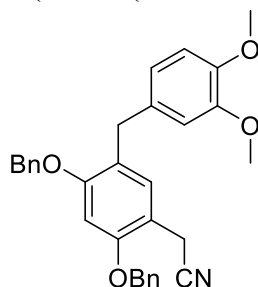
**IR spektras:**  $\nu = 2244 \text{ cm}^{-1}$  (C≡N)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,51 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, Ar-H), 7,43 – 7,30 (m, 8H, Ar-H), 7,10 (s, 1H, Ar-H), 7,07 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, Ar-H), 6,94 (s, 1H, Ar-H), 6,81 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, Ar-H), 5,20 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,14 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,80 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157,90, 156,87, 155,51, 137,45, 137,36, 133,38, 131,30, 129,90, 128,94, 128,89, 128,33, 128,27, 127,94, 127,92, 122,62, 119,52, 114,12, 111,39, 99,39, 70,26, 70,19, 55,45, 34,29, 17,90 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 450,2064, rasta 450,2060 [M+H]

2-(2,4-bis(benziloksi)-5-(3,4-dimetoksibenzil)fenil)acetonitrilas **6c**



Gelsvi kristalai, lyd. t. 98-100 °C, išeiga 28%.

**IR spektras:**  $\nu = 2255 \text{ cm}^{-1}$  (C≡N)

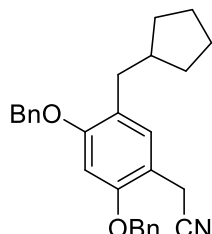
**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,52 – 7,48 (m, 2H, Ar-H), 7,43 – 7,30 (m, 8H, Ar-H), 7,11 (s, 1H, Ar-H), 6,93 (s, 1H, Ar-H), 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, Ar-H), 6,77 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, Ar-H), 6,63

(dd,  $J = 8,1, 1,9$  Hz, 1H, Ar-H), 5,19 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,14 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,79 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,75 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) m. d.

<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  156,84, 155,48, 148,90, 147,40, 137,49, 137,35, 133,93, 131,26, 128,95, 128,92, 128,34, 128,29, 127,93, 127,91, 122,52, 120,73, 119,60, 113,04, 112,30, 111,32, 99,23, 70,21, 70,11, 55,96, 55,62, 34,78, 17,90 m. d.

HRMS: apskaičiuota 480,2170, rasta 480,2178 [M+H]

#### 2-(2,4-bis(benziloksi)-5-(ciklopentilmetil)fenil)acetonitrilas **6d**



Oranžiniai kristalai, lyd. t. 75-76 °C, išeiga 62%.

IR spektras:  $\nu = 2248$  cm<sup>-1</sup> (C≡N)

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,47 – 7,30 (m, 10H, Ar-H), 7,10 (s, 1H, Ar-H), 6,53 (s, 1H, Ar-H), 5,04 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3,64 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,61 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,14 (h,  $J = 7,7$  Hz, 1H, -CH-), 1,73 – 1,59 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,53 – 1,45 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,30 – 1,13 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

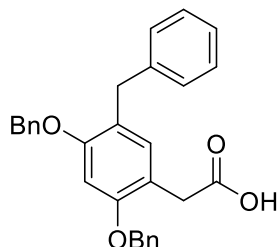
<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157,17, 154,72, 137,13, 136,62, 130,82, 128,69, 128,60, 128,14, 127,87, 127,37, 126,96, 123,96, 118,49, 110,37, 98,14, 70,58, 70,34, 40,62, 35,26, 32,48, 24,98, 18,18 m. d.

HRMS: apskaičiuota 412,2271, rasta 412,2273 [M+H]

#### Nitrilo hidrolizė iki karboksirūgšties

(Bendra metodika). Acetonitrilo darinys (1 ekv.) ištirpinamas EtOH ir supilamas 32% NaOH tirpalas (8 ekv.). Mišinys virinamas 24 val., tada aušinamas, o EtOH pašalinamas rotaciniu garintuvu. Liekana užpilama nedideliu kiekiu H<sub>2</sub>O ir tirpalas rūgštinamas ledine acto rūgštimi tol, kol pasiekiamas pH $\approx$ 3. Susidariusios nuosėdos filtruojamos ir tirpinamos DCM. Mišinys plautas vandeniu, organinė fazė džiovinama bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu eliuentu naudojant Tol:EA:AcOH (100:10:1).

#### 2-(5-benzil-2,4-bis(benziloksi)fenil)acto rūgštis **7a**



Ruda alyva, išeiga 98%.

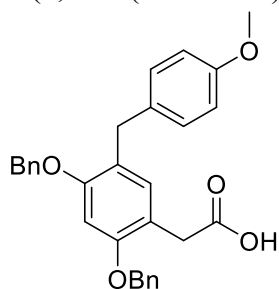
IR spektras:  $\nu = 1699$  cm<sup>-1</sup> (C=O) ir  $\nu = 3368$  cm<sup>-1</sup> (-COOH)

<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,46 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, Ar-H), 7,40 – 7,27 (m, 8H, Ar-H), 7,26 – 7,19 (m, 2H, Ar-H), 7,18 – 7,11 (m, 3H, Ar-H), 6,99 (s, 1H, Ar-H), 6,79 (s, 1H, Ar-H), 5,08 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,07 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,84 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,32 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  174,09, 155,98, 155,36, 141,99, 138,01, 137,80, 132,90, 128,95, 128,83, 128,80, 128,54, 128,13, 127,98, 127,87, 127,67, 126,01, 121,19, 118,90, 99,34, 70,19, 70,11, 37,27, 35,46 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 439,1904 rasta 439,1908 [M+H]

2-(2,4-bis(benziloksi)-5-(4-metoksibenzil)fenil)acto rūgštis **7b**



Gelsvi kristalai, lyd. t. 154-156 °C, išeiga 94%.

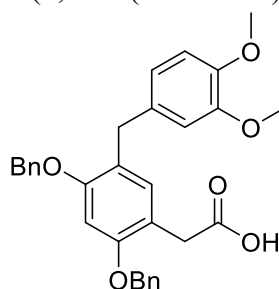
**IR spektras:**  $\nu = 1711 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ir  $\nu = 3061 \text{ cm}^{-1}$  (-COOH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,45 (d,  $J = 7,5 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 7,41 – 7,29 (m, 8H, Ar-H), 7,07 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,96 (s, 1H, Ar-H), 6,84 (s, 1H, Ar-H), 6,80 (d,  $J = 8,2 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 5,11 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 5,10 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,78 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,42 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  173,42, 157,83, 155,98, 155,91, 137,80, 137,73, 133,73, 132,74, 129,90, 128,87, 128,84, 128,19, 128,09, 127,90, 127,63, 121,87, 116,55, 114,05, 99,15, 70,11, 70,08, 55,45, 35,74, 34,41 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 469,2010, rasta 469,1974 [M+H]

2-(2,4-bis(benziloksi)-5-(3,4-dimetoksibenzil)fenil)acto rūgštis **7c**



Balti kristalai, lyd. t. 112-113 °C, išeiga 82%.

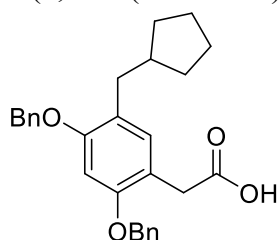
**IR spektras:**  $\nu = 1704 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ir  $\nu = 3035 \text{ cm}^{-1}$  (-COOH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,46 – 7,28 (m, 10H, Ar-H), 6,98 (s, 1H, Ar-H), 6,84 (s, 1H, Ar-H), 6,82 – 6,76 (m, 2H, Ar-H), 6,65 (dd,  $J = 8,2, 1,9 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 5,10 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3,77 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,56 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  173,45, 155,95, 155,92, 148,88, 147,33, 137,76, 134,30, 132,75, 128,89, 128,85, 128,21, 128,11, 127,86, 127,64, 121,79, 120,75, 116,33, 113,05, 112,27, 98,99, 70,02, 55,97, 55,61, 40,42, 35,62, 34,90, 21,67 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 499,2116, rasta 499,2140 [M+H]

2-(2,4-bis(benziloksi)-5-(ciklopentilmetil)fenil)acto rūgštis **7d**



Geltoni kristalai, lyd. t. 105-106 °C, išeiga 54%.

**IR spektras:**  $\nu = 1611 \text{ cm}^{-1}$  (C=O) ir  $\nu = 3068 \text{ cm}^{-1}$  (-COOH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,11 (s, 1H, -COOH), 7,47 – 7,28 (m, 10H, Ar-H), 6,95 (s, 1H, Ar-H), 6,82 (s, 1H, Ar-H), 5,11 (s, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 3,46 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,49 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,15 – 2,02 (m, 1H, -CH-), 1,62 – 1,52 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,52 – 1,38 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,25 – 1,11 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

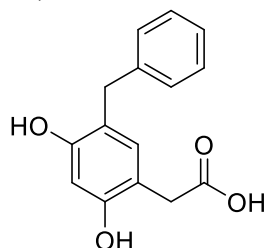
**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 173,43, 156,20, 155,61, 137,96, 137,84, 132,77, 128,92, 128,85, 128,15, 128,10, 127,68, 127,65, 122,11, 115,93, 98,99, 70,00, 40,56, 35,51, 35,29, 32,41, 24,93 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 431,2217, rasta 431,2218 [M+H]

### Benzilgrupių redukcija

(*Bendra metodika*). Acto rūgšties darinys (1 ekv.) tirpinamas EtOH, įberiama Pd/C (300 mg). Mišinys dedamas į reaktorių, kuris užvakuumuojamas ir prileidžiamas 3-4 bar vandenilio dujų. Maišoma kambario temperatūroje 1 sav., tada nufiltruojamas Pd/C, o tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu.

### 2-(5-benzil-2,4-dihidroksifenil)acto rūgštis **8a**



Geltoni kristalai, lyd. t. 156-158 °C, išeiga 96%.

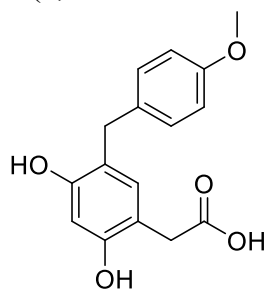
**IR spektras:** ν = 1704 cm<sup>-1</sup> (C=O), ν = 3165 cm<sup>-1</sup> (-COOH) ir ν = 3315 cm<sup>-1</sup> (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 11,51 (s, 1H, -COOH), 8,98 (s, 1H, -OH), 7,26 – 7,20 (m, 2H, Ar-H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-H), 7,12 (m, 1H, Ar-H), 6,63 (s, 1H, Ar-H), 6,26 (s, 1H, Ar-H), 4,38 (s, 1H, -OH), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,20 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 173,77, 154,73, 154,70, 142,57, 132,77, 128,93, 128,50, 125,86, 117,93, 112,71, 102,61, 35,26, 35,10 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 257,0819, rasta 257,0884 [M-H]

### 2-(2,4-dihidroksi-5-(4-metoksibenzil)fenil)acto rūgštis **8b**



Geltoni kristalai, lyd. t. 82-83 °C, išeiga 99%.

**IR spektras:** ν = 1716 cm<sup>-1</sup> (C=O), ν = 3165 cm<sup>-1</sup> (-COOH) ir ν = 3329 cm<sup>-1</sup> (-OH)

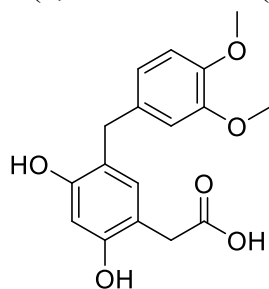
**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 10,49 (s, 1H, -COOH), 9,04 (s, 1H, -OH), 7,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-H), 6,69 (s, 1H, Ar-H), 6,34 (s, 1H, Ar-H), 4,36 (s, 1H, -OH), 3,70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,27 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 173,82, 157,67, 154,69, 154,63, 134,49, 132,52, 129,85, 118,44, 113,97, 112,82, 102,77, 55,43, 35,64, 34,18 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 287,0925, rasta 287,0977 [M-H]



2-(2,4-dihidroksi-5-(3,4-dimetoksibenzil)fenil)acto rūgštis **8c**



Rudi kristalai, lyd. t. 57-58 °C, išeiga 85%.

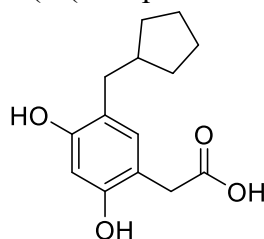
**IR spektras:**  $\nu = 1701 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $\nu = 3011 \text{ cm}^{-1}$  (-COOH) ir  $\nu = 3400 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  11,89 (s, 1H, -COOH), 9,10 (s, 1H, -OH), 6,84 – 6,77 (m, 2H, Ar-H), 6,71 (s, 1H, Ar-H), 6,66 (dd,  $J = 8,1, 1,9$  Hz, 1H, Ar-H), 6,34 (s, 1H, Ar-H), 3,69 (s, 6H, -OCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,28 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  173,31, 154,17, 154,07, 148,46, 146,80, 134,59, 132,17, 120,34, 117,87, 112,67, 112,18, 111,85, 102,17, 55,57, 55,36, 34,72, 34,08 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 319,1307, rasta 319,1301 [M+H]

2-(5-(ciklopentilmetil)-2,4-dihidroksifenil)acto rūgštis **8d**



Pilki kristalai, lyd. t. 62-66 °C, išeiga 36%.

**IR spektras:**  $\nu = 1711 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $\nu = 3118 \text{ cm}^{-1}$  (-COOH) ir  $\nu = 3409 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  11,92 (s, 1H, -COOH), 8,98 (s, 1H, -OH), 8,88 (s, 1H, -OH), 6,70 (s, 1H, Ar-H), 6,30 (s, 1H, Ar-H), 3,30 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,36 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,04 (h,  $J = 7,3$  Hz, 1H, -CH-), 1,62 – 1,52 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,50 – 1,40 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,23 – 1,08 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  173,83, 154,83, 154,10, 132,60, 129,37, 128,68, 118,61, 112,20, 102,54, 40,50, 35,30, 35,18, 32,39, 24,96 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 216,1132, rasta 249,1165 [M-H]

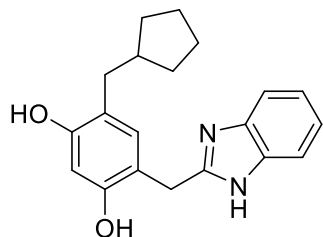
### Benzimidazolų sintezė

(Bendra metodika).

**Metodas A:** Į užsukamą mėgintuvėlį įberiama karboksirūgštis (150 mg, 1,1 ekv.) ir diaminas (1 ekv.). Mėgintuvėlis užsukamas ir kaitinamas 170 °C temperatūroje 6 val. Po numatyto laiko, į mėgintuvėlį įpilama 5 ml EA. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami EA.

**Metodas B:** Karboksirūgštis (75 mg, 1 ekv.) ir diaminas (0,9 ekv.) suberiami į mėgintuvėlį ir kaitinami mikrobangų reaktoriuje 170 °C temperatūroje 10 min. Reakcijai pasibaigus į mėgintuvėlį lašinamas 10% NaOH tirpalas, kol ištirpsta nuosėdos. Tada lašinamas 5% citrinos rūgšties tirpalas, kol pasiekiamas pH $\approx$ 7. Susidariusios nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos vandeniu. Jei reikalinga, produktai toliau gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant CHCl<sub>3</sub>:MeOH (19:1).

4-((1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(ciklopentilmetil)benzen-1,3-diolis **9a**



**Metodas A**

Rudi kristalai, lyd. t. 243-245 °C, išeiga 39%.

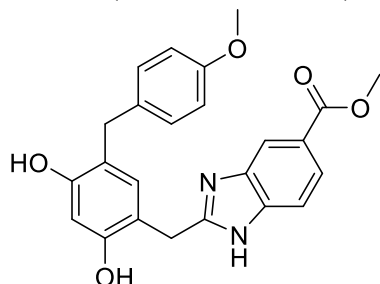
**IR spektras:**  $\nu = 3277 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3535 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  12,01 (s, 1H, -NH-), 9,48 (s, 1H, -OH), 8,97 (s, 1H, -OH), 7,55 – 7,36 (m, 2H, Ar-H), 7,15 – 7,01 (m, 2H, Ar-H), 6,74 (s, 1H, Ar-H), 6,36 (s, 1H, Ar-H), 3,96 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,35 (d,  $J = 7,4 \text{ Hz}$ , 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,02 (h,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 1H, -CH-), 1,60 – 1,49 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-), 1,47 – 1,36 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1,19 – 1,05 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  155,08, 155,01, 154,06, 132,00, 121,60, 119,08, 114,11, 103,21, 40,65, 40,51, 40,44, 35,31, 32,38, 29,73, 24,94 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 323,1755, rasta 323,1754 [M+H]

Metil 2-(2,4-dihidroksi-5-(4-metoksibenzil)benzil)-1*H*-benz[*d*]imidazol-5-karboksilatas **10a**



**Metodas A**

Violetiniai kristalai, lyd. t. 211-212 °C, išeiga 60%.

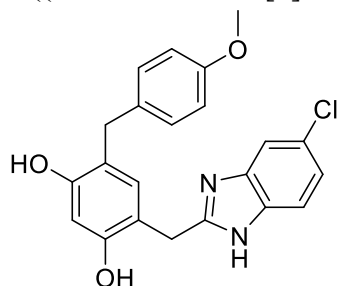
**IR spektras:**  $\nu = 1701 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $\nu = 3360 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3505 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  12,31 (s, 1H, -NH-), 9,39 (s, 1H, -OH), 9,19 (s, 1H, -OH), 8,18 – 7,96 (m, 1H, Ar-H), 7,77 (d,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H), 7,59 – 7,42 (m, 1H, Ar-H), 7,07 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,79 – 6,75 (m, 3H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,97 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,85 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  167,37, 157,64, 154,95, 154,46, 134,24, 132,18, 129,86, 122,93, 118,90, 113,91, 113,25, 103,03, 55,37, 52,37, 34,23, 29,78 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 419,1602, rasta 419,1603 [M+H]

4-((5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(4-metoksibenzil)benzen-1,3-diolis **10b**



**Metodas A**

Rudi kristalai, lyd. t. 224-225 °C, išeiga 38%.

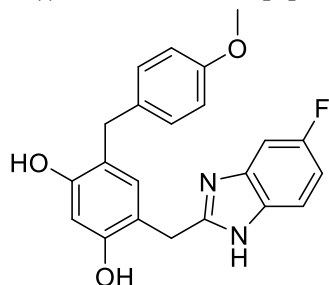
**IR spektras:**  $\nu = 3150 \text{ cm}^{-1}$  (-OH),  $\nu = 3198 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3315 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,04 (s, 1H, -NH-), 9,17 (s, 1H, -OH), 7,48 (s, 1H, Ar-H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar-H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H), 6,74 (s, 1H, Ar-H), 6,39 (s, 1H, Ar-H), 3,92 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,64 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 157,64, 156,56, 154,89, 154,45, 134,26, 132,13, 129,85, 125,86, 121,70, 118,86, 114,08, 113,91, 103,07, 55,38, 34,23, 29,69 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 395,1157, rasta 395,1157 [M+H]

4-((5-fluor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(4-metoksibenzil)benzen-1,3-diolis **10c**



#### Metodas A

Juodi kristalai, lyd. t. 212-214 °C, išeiga 30%.

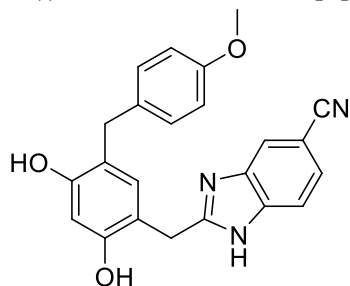
**IR spektras:** ν = 3302 cm<sup>-1</sup> (-OH) ir ν = 3478 cm<sup>-1</sup> (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,05 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, -NH-), 9,43 (s, 1H, -OH), 9,16 (s, 1H, -OH), 7,42 (d, *J* = 37,2 Hz, 1H, Ar-H), 7,23 (dd, *J* = 36,1, 9,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 6,98 – 6,91 (m, 1H, Ar-H), 6,78 (s, 1H, Ar-H), 6,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H, Ar-H), 6,39 (s, 1H, Ar-H), 3,92 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,64 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 157,63, 156,91, 155,90, 154,87, 154,45, 140,17, 134,26, 132,11, 129,85, 118,86, 114,22, 113,91, 103,12, 55,38, 34,23, 29,73 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 379,1453, rasta 379,1454 [M+H]

4-((4,6-dichlor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(4-metoksibenzil)benzen-1,3-diolis **10d**



#### Metodas B

Pilki kristalai, suskilo 130-132 °C, išeiga 49%.

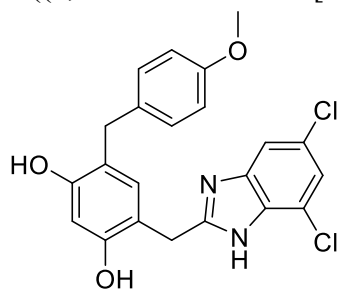
**IR spektras:** ν = 3305 cm<sup>-1</sup> (-OH) ir ν = 3397 cm<sup>-1</sup> (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,20 (s, 1H, -OH), 7,96 (s, 1H, Ar-H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,50 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H), 7,07 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H), 6,80 – 6,72 (m, 3H, Ar-H), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 3,98 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 157,64, 154,98, 154,46, 134,23, 132,20, 129,87, 125,29, 120,71, 118,89, 113,90, 113,73, 103,38, 102,97, 55,38, 34,22, 29,74 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 386,1499, rasta 386,1500 [M+H]

4-((5,7-dichlor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(4-metoksibenzil)benzen-1,3-diolis **10e**



**Metodas B**

Pilki kristalai, suskilo 123-124 °C, išeiga 36%.

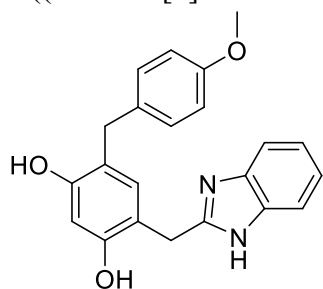
**IR spektras:**  $\nu = 3301 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3395 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  12,36 (s, 1H, -NH-), 9,36 (s, 1H, -OH), 9,19 (s, 1H, -OH), 7,43 (s, 1H, Ar-H), 7,28 (s, 1H, Ar-H), 7,07 (d,  $J = 8,1 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 6,81 – 6,71 (m, 3H, Ar-H), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 3,96 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157,64, 154,98, 154,43 134,21, 132,24, 129,87, 121,07, 118,91 113,89, 133,68, 102,98, 55,38, 40,62, 34,21, 29,70 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 429,0767, rasta 429,0745 [M+H]

4-((1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(4-metoksibenzil)benzen-1,3-diolis **10f**



**Metodas B**

Balti kristalai, 153-157 °C, išeiga 15%.

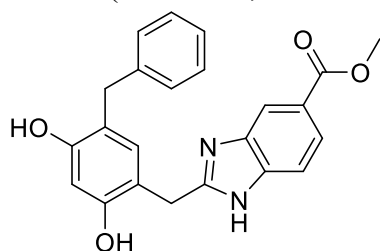
**IR spektras:**  $\nu = 3201 \text{ cm}^{-1}$  (-OH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  9,13 (s, 1H, -OH), 7,45 (dd,  $J = 6,1, 3,2 \text{ Hz}$ , 2H, Ar-H), 7,12 – 7,09 (m, 2H, Ar-H), 7,08 – 7,05 (m, 2H, Ar-H), 6,79 – 6,75 (m, 3H, Ar-H), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 3,94 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OMe), 3,66 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157,65, 154,97, 154,89, 154,55, 134,29, 132,09, 129,84, 121,69, 118,90, 114,40, 113,93, 110,28, 103,34, 79,64, 55,40, 34,24, 29,75, 29,47 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 361,1547, rasta 361,1547 [M+H]

Metil 2-(5-benzil-2,4-dihidroksibenzil)-1*H*-benz[*d*]imidazol-5-karboksilatas **11a**



**Metodas B**

Pilki kristalai, lyd. t. 174-176 °C, išeiga 41%.

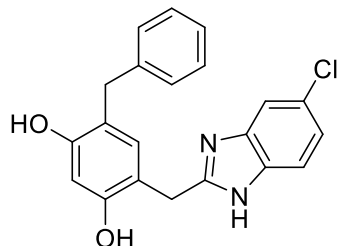
**IR spektras:**  $\nu = 1699 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $\nu = 3202 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3311 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,30 (s, 1H, -NH-), 9,22 (s, 1H, -OH), 8,06 (s, 1H, -OH), 7,79 – 7,72 (m, 1H, Ar-H), 7,55 – 7,45 (m, 1H, Ar-H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar-H), 7,19 (s, 1H, Ar-H), 7,18 – 7,15 (m, 2H, Ar-H), 7,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H), 6,82 (s, 1H, Ar-H), 6,42 (s, 1H, Ar-H), 3,98 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,85 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,73 (s, 3H, -COOCH<sub>3</sub>) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 168,52, 167,37, 155,05, 155,03, 154,60, 142,40, 132,38, 128,92, 128,48, 125,86, 124,19, 122,94, 118,38, 113,98, 103,09, 52,36, 35,16, 29,78 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 389,1496, rasta 389,1497 [M+H]

4-benzil-6-((5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)benzen-1,3-diolis **11b**



#### Metodas B

Gelsvi kristalai, suskilo 132-133 °C, išeiga 50%.

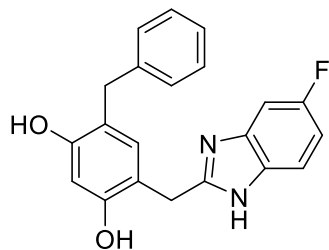
**IR spektras:** ν = 3283 cm<sup>-1</sup> (-OH) ir ν = 3367 cm<sup>-1</sup> (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,14 (s, 1H, -NH-), 9,45 (s, 1H, -OH), 9,22 (s, 1H, -OH), 7,53 – 7,41 (m, 2H, Ar-H), 7,23 – 7,18 (m, 2H, Ar-H), 7,18 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 7,14 – 7,08 (m, 2H, Ar-H), 6,79 (s, 1H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,94 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 156,56, 155,00, 154,59, 142,41, 132,32, 128,91, 128,48, 125,86, 121,71, 118,35, 114,14, 103,11, 35,16, 29,68 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 365,1052, rasta 365,1053 [M+H]

4-benzil-6-((5-fluor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)benzen-1,3-diolis **11c**



#### Metodas B

Pilki kristalai, suskilo 130-131 °C, išeiga 54%.

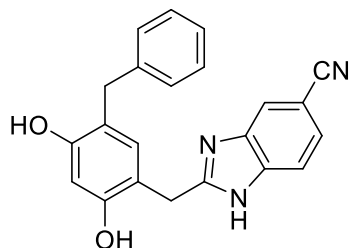
**IR spektras:** ν = 3279 cm<sup>-1</sup> (-OH) ir ν = 3389 cm<sup>-1</sup> (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,08 (s, 1H, -NH-), 9,55 (s, 1H, -OH), 9,21 (s, 1H, -OH), 7,42 (s, 1H, Ar-H), 7,25 – 7,18 (m, 3H, Ar-H), 7,18 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 7,14 – 7,08 (m, 1H, Ar-H), 7,00 – 6,91 (m, 1H, Ar-H), 6,79 (s, 1H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,93 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 154,98, 154,60, 142,42, 132,30, 128,92, 128,48, 125,86, 118,34, 114,29, 103,16, 35,16, 29,73 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 349,1347, rasta 349,1348 [M+H]

2-(5-benzil-2,4-dihidroksibenzil)-1*H*-benz[*d*]imidazol-5-karbonitrilas **11d**



**Metodas B**

Violetiniai kristalai, suskilo 147-148 °C, išeiga 50%.

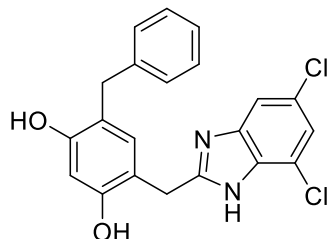
**IR spektras:**  $\nu = 2223 \text{ cm}^{-1}$  (C≡N),  $\nu = 3305 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3407 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  9,56 (s, 1H, -OH), 7,95 (s, 1H, Ar-H), 7,59 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, Ar-H), 7,49 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, Ar-H), 7,24 – 7,14 (m, 4H, Ar-H), 7,13 – 7,07 (m, 1H, Ar-H), 6,81 (s, 1H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, Ar-H), 3,98 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  158,92, 155,08, 154,71, 142,41, 132,39, 128,93, 128,48, 125,86, 125,14, 120,78, 120,33, 118,34, 115,57, 113,94, 103,20, 103,12, 35,16, 29,96 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 356,1394, rasta 356,1391 [M+H]

4-benzil-6-((4,6-dichlor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)benzen-1,3-diolis **11e**



**Metodas B**

Pilki kristalai, suskilo 131-133 °C, išeiga 47%.

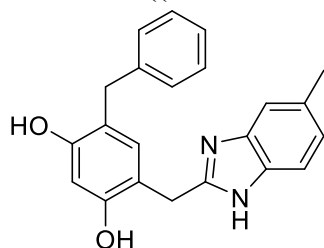
**IR spektras:**  $\nu = 3347 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3439 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  9,35 (s, 1H, -OH), 7,45 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, Ar-H), 7,27 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H, Ar-H), 7,23 – 7,18 (m, 2H, Ar-H), 7,18 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 7,13 – 7,08 (m, 1H, Ar-H), 6,79 (s, 1H, Ar-H), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 3,96 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157,57, 155,04, 154,58, 142,38, 132,34, 128,93, 128,47, 126,02, 125,86, 121,05, 118,35, 113,91, 103,04, 35,14, 29,65 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 399,0662, rasta 399,0664 [M+H]

4-benzil-6-((5-metil-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)benzen-1,3-diolis **11f**



**Metodas B**

Gelsvi kristalai, suskilo 127-128 °C, išeiga 55%.

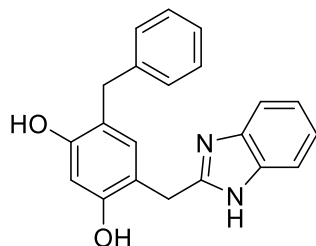
**IR spektras:**  $\nu = 3239 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3390 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  11,65 (s, 1H, -NH-), 9,86 (s, 1H, -OH), 9,19 (s, 1H, -OH), 7,32 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Ar-H), 7,23 (s, 1H, Ar-H), 7,20 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H, Ar-H), 7,18 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 7,13 – 7,08 (m, 1H, Ar-H), 6,93 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H, Ar-H), 6,78 (s, 1H, Ar-H), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 3,92 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,72 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2,38 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) m. d.

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154,94, 154,69, 154,58, 142,42, 132,20, 130,69, 128,94, 128,90, 128,48, 125,86, 123,05, 118,34, 114,58, 103,37, 35,16, 29,76, 21,72 m. d.

HRMS: apskaičiuota 345,1598, rasta 345,1600 [M+H]

4-((1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-benzilbenzen-1,3-diolis **11g**



#### Metodas B

Balti kristalai, 225-227 °C, išeiga 43%.

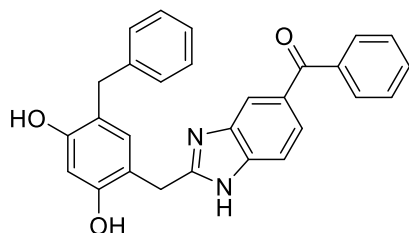
IR spektras:  $\nu = 3289\text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3539\text{ cm}^{-1}$  (-NH)

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,01 (s, 1H, -NH-), 9,64 (s, 1H, -OH), 9,16 (s, 1H, -OH), 7,48 – 7,41 (m, 2H, Ar-H), 7,23 – 7,18 (m, 2H, Ar-H), 7,18 – 7,14 (m, 2H, Ar-H), 7,13 – 7,08 (m, 3H, Ar-H), 6,80 (s, 1H, Ar-H), 6,42 (s, 1H, Ar-H), 3,95 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,73 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154,96, 154,68, 142,43, 132,26, 128,91, 128,48, 125,85, 121,60, 118,37, 114,55, 103,37, 35,17, 29,78 m. d.

HRMS: apskaičiuota 331,1441, rasta 331,1443 [M+H]

(2-(5-benzil-2,4-dihidroksibenzil)-1*H*-benz[*d*]imidazol-5-il)(fenil)metanonas **11h**



#### Metodas B

Oranžiniai kristalai, 160-164 °C, išeiga 36%.

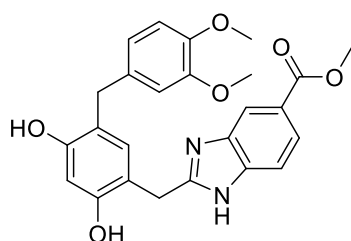
IR spektras:  $\nu = 3239\text{ cm}^{-1}$  (-OH)

$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,29 (d,  $J = 52,9\text{ Hz}$ , 1H, -OH), 9,40 (s, 1H, -OH), 9,18 (s, 1H, Ar-H), 7,86 – 7,79 (m, 1H, -NH-), 7,75 – 7,70 (m, 2H, Ar-H), 7,69 – 7,63 (m, 1H, Ar-H), 7,61 (s, 1H, Ar-H), 7,59 – 7,53 (m, 3H, Ar-H), 7,24 – 7,15 (m, 4H, Ar-H), 7,14 – 7,07 (m, 1H, Ar-H), 6,83 (s, 1H, Ar-H), 6,42 (s, 1H, Ar-H), 4,00 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,74 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

$^{13}\text{C}$  BMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,07, 154,62, 142,41, 138,76, 132,40, 130,61, 129,85, 128,93, 128,83, 128,48, 125,86, 118,40, 103,10, 79,65, 40,62, 40,26, 35,17 m. d.

HRMS: apskaičiuota 435,1703, rasta 435,1705 [M+H]

Metil 2-(5-(3,4-dimetoksibenzil)-2,4-dihidroksibenzil)-1*H*-benz[*d*]imidazol-5-karboksilatas **12a**



### Metodas B

Pilki kristalai, 197-200 °C, išeiga 16%.

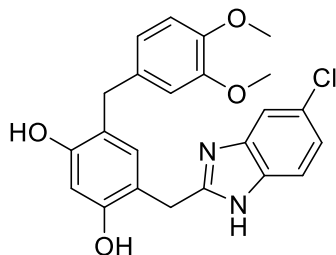
**IR spektras:**  $\nu = 3275 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3390 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  9,31 (s, 1H, -OH), 8,05 (s, 1H, Ar-H), 7,76 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H, Ar-H), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, Ar-H), 6,79 – 6,75 (m, 3H, Ar-H), 6,64 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H, Ar-H), 6,44 (s, 1H, Ar-H), 3,97 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,85 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,67 (s, 3H, -OMe), 3,64 (s, 3H, -COOMe), 3,63 (s, 3H, -OMe) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  169,80, 167,41, 156,69, 154,89, 154,61, 148,84, 147,18, 134,89, 132,00, 123,31, 122,83, 120,75, 118,67, 114,42, 112,97, 112,18, 103,38, 55,96, 55,71, 34,60, 29,79 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 449,1707, rasta 449,1707 [M+H]

### 4-((5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)metil)-6-(3,4-dimetoksibenzil)benzen-1,3-diolis **12b**



### Metodas B

Pilki kristalai, 205-207 °C, išeiga 88%.

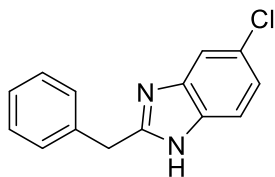
**IR spektras:**  $\nu = 3273 \text{ cm}^{-1}$  (-OH) ir  $\nu = 3406 \text{ cm}^{-1}$  (-NH)

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  7,47 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, Ar-H), 7,43 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, Ar-H), 7,09 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H, Ar-H), 6,77 (dd,  $J = 5,1, 3,1$  Hz, 2H, Ar-H), 6,74 (s, 1H, Ar-H), 6,64 (dd,  $J = 8,1, 2,0$  Hz, 1H, Ar-H), 6,42 (s, 1H, Ar-H), 3,93 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,68 (s, 3H, -OMe), 3,65 – 3,61 (m, 5H, -OMe, -CH<sub>2</sub>-), 1,72 (s, 2H, -OH) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  157,22, 155,00, 154,93, 148,88, 147,21, 135,00, 131,85, 125,58, 121,38, 120,78, 118,44, 114,52, 113,06, 112,26, 103,58, 55,99, 55,73, 55,64, 34,61, 30,00 m. d.

**HRMS:** apskaičiuota 425,1263, rasta 425,1263 [M+H]

### 2-benzil-5-chlor-1*H*-benz[*d*]imidazolas **13**



**Metodas B,** eliuentas Hex:EA 2:1

Lyd. t. 172-173 °C, išeiga 42%.

Literatūros duomenys: lyd. t. 174-176 °C [71], išeiga 98% (reakciją atliekant su HCl) [85].

**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  12,49 (s, 1H, -CHO), 7,54 (s, 1H, Ar-H), 7,49 (s, 1H, Ar-H), 7,33 (d,  $J = 4,4$  Hz, 4H, Ar-H), 7,29 – 7,20 (m, 1H, Ar-H), 7,15 (dd,  $J = 8,5, 2,1$  Hz, 1H, Ar-H), 4,18 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-) m. d.

Spektras atitinka literatūrinius duomenis. [71]



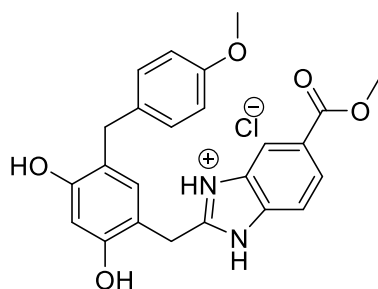
## Druskų sintezė

(Bendra metodika.)

**Druskos rūgštis druskos (14a-d):** Benzimidazolas ištirpinamas 3,5-4 N HCl 1,4-dioksano tirpale. Po 72 val. dalis tirpiklio pašalinta rotaciniu garintuvu, išsikristalinusios nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos EA.

**Acto rūgštis druskos (15a-d):** Benzimidazolas ištirpinamas 2 ml MeOH ir įpilama 1 ml AcOH. Po 72 val. dalis tirpiklio pašalinta rotaciniu garintuvu, išsikristalinusios nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos EA.

2-(2,4-dihidroksi-5-(4-metoksibenzil)benzil)-5-(metoksikarbonil)-1*H*-benz[*d*]imidazol-3-o chloridas **14a**



**<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,48 (s, 1H, -OH), 8,25 (s, 1H, Ar-H), 8,07 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar-H), 7,13 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 6,97 (s, 1H, Ar-H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar-H), 6,52 (s, 1H, Ar-H), 4,28 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,91 (s, 3H, -COOMe), 3,71 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3,70 (s, 3H, -OMe) m. d.

**<sup>13</sup>C BMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 166,11, 157,73, 157,09, 156,21, 154,86, 134,84, 134,02, 132,70, 131,61, 129,99, 126,95, 126,47, 119,36, 115,66, 114,57, 113,97, 110,04, 103,06, 55,43, 53,01, 34,28, 28,17 m. d.

## IŠVADOS

1. Atlikta arilacto rūgščių ir benzimidazolų sintezės bei Hsp90 šaperono literatūrinė analizė.
2. Pradiniu junginiu naudojant rezorcinolį, atlikta devynių stadijų arilacto rūgščių **8a-d** sintezė.
3. Norint neišeikvoti susintetintų arilacto rūgščių **8a-d**, buvo atliktas benzimidazolų kondensacijos sąlygų optimizavimas. Nustatyta, jog optimalios sąlygos vykdant reakciją be tirpiklio yra 170 °C MW, 10 min, naudojant 1,1 ekv. organinės rūgšties.
4. Hsp90 slopinimo aktyvumo tyrimams buvo susintetinti benzimidazolai **9a**, **10a-f**, **11a-h** ir **12a,b**. Dėl prasto tirpumo jie buvo paversti į atitinkamas druskas.
5. Nustatytos junginių **14a-d** ir **15a-d** jungimosi konstantos. Pastebėta, kad šeši junginiai **14a-d** ir **15 b,d** su Hsp90 baltymo alfa bei beta izoformomis sąveikauja silpnai, o du junginiai **15a,c** visiškai nesąveikauja su šaperonu.

## SANTRAUKA

### VILNIAUS UNIVERSITETAS CHEMIJOS IR GEOMOKSLŲ FAKULTETAS

VILIUS PETRAŠKA

#### **3-(2,4-dihidroksi-5-benzil)alkilkarboksirūgščių ir jų darinių sintezė**

Šiame darbe susintetinta septyniolika potencialių Hsp90 slopiklių **9a**, **10a-f**, **11a-h** ir **12a,b** atliekant kondensaciją tarp *o*-fenilendiamino darinių ir keturių skirtingų arilacto rūgščių **8a-d**. Kondensacijai reikalingos rūgštys gautos devynių stadijų sintezės metu, pradiniu junginiu naudojant rezorcinolį.

Norint neišeikvoti susintetintų arilacto rūgščių **8a-d**, buvo atliktas benzimidazolų kondensacijos sąlygų optimizavimas. Nustatyta, jog optimalios sąlygos vykdant reakciją be tirpiklio yra 170 °C MW, 10 min, naudojant 1,1 ekv. organinės rūgšties.

Dėl prasto tirpumo susintetinti junginiai buvo paversti į druskas **14a-d** ir **14a-d**, atlikta jų biologinio aktyvumo analizė – nustatytos jungimosi su Hsp90 baltymu konstantos. Šeši junginiai **14a-d** ir **15 b,d** su Hsp90 šaperonu sąveikauja silpnai, o du **15a,c** visiškai nesijungia su baltymu.

## SUMMARY

VILNIUS UNIVERSITY  
FACULTY OF CHEMISTRY AND GEOSCIENCES

VILIJUS PETRAŠKA

### Synthesis of 3-(2,4-dihydroxy-5-benzyl)alkyl carboxylic acids and their derivatives

A synthesis of seventeen potential HSP90 inhibitors **9a**, **10a-f**, **11a-h** and **12a,b** by condensation of *o*-phenylenediamine derivatives and four different arylacetic acids **8a-d** was carried out in this work. The carboxylic acids needed for this reaction were obtained through a nine-step synthesis pathway, using resorcinol as a starting compound.

In order not to waste the synthesized carboxylic acids, the optimal reaction conditions for benzimidazole condensation without using any solvent were determined. The highest yields were achieved by carrying out the reaction in a microwave reactor at a temperature of 170 °C for 10 minutes and using an excess (1.1 eq.) of the carboxylic acid.

Due to their poor solubility, the benzimidazoles were converted into corresponding salts **14a-d** and **14a-d** which were analysed as potential HSP90 inhibitors. Six compounds **14a-d** and **15b,d** exhibited weak inhibiting properties while two **15a,c** did not bind to the protein at all.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. B. Chen, D. Zhong, A. Monteiro, Comparative genomics and evolution of the HSP90 family of genes across all kingdoms of organisms, *BMC Genomics* **7**, 1–19, (2006).
2. T. Makhnevych, W.A. Houry, The role of Hsp90 in protein complex assembly, *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* **1823**, 674–682, (2012).
3. S.K. Calderwood, Heat shock proteins and cancer: intracellular chaperones or extracellular signalling ligands?, *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **373**, (2018).
4. N. Erekat, A. Al-Khatib, M. Al-Jarrah, Heat shock protein 90 is a potential therapeutic target for ameliorating skeletal muscle abnormalities in Parkinson's disease, *Neural Regen. Res.* **9**, 616–621, (2014).
5. J. Wu, T. Liu, Z. Rios, Q. Mei, X. Lin, S. Cao, Heat Shock Proteins and Cancer, *Trends Pharmacol. Sci.* **38**, 226–256, (2017).
6. EC Europa [interaktyvus]. [Žiūrėta 2023 m. liepos 20 d.] Prieiga per internetą: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes\\_of\\_death\\_statistics#Major\\_causes\\_of\\_death\\_in\\_the\\_EU\\_in\\_2021](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics#Major_causes_of_death_in_the_EU_in_2021).
7. Higienos Institutas [interaktyvus]. [Žiūrėta 2023 m. liepos 20 d.] Prieiga per internetą: [https://www.hi.lt/uploads/Statistikos\\_leidiniai\\_Sveikatos\\_statistika/la2021.pdf](https://www.hi.lt/uploads/Statistikos_leidiniai_Sveikatos_statistika/la2021.pdf)
8. C. Prodromou, S.M. Roe, Identification and Structural Characterization of the ATP/ADP-Binding Site in the Hsp90 Molecular Chaperone, *Cell* **90**, 65–75, (1997).
9. K. Sidera, E. Patsavoudi, HSP90 Inhibitors: Current Development and Potential in Cancer Therapy, *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* **9**, 1–20, (2013).
10. P.A. Brough, W. Aherne, X. Barril, J. Borgognoni, K. Boxall, J.E. Cansfield, K.M.J. Cheung, I. Collins, N.G.M. Davies, M.J. Drysdale, B. Dymock, S.A. Eccles, H. Finch, A. Fink, A. Hayes, R. Howes, R.E. Hubbard, K. James, A.M. Jordan, A. Lockie, V. Martins, A. Massey, T.P. Matthews, E. McDonald, C.J. Northfield, L.H. Pearl, C. Prodromou, S. Ray, F.I. Raynaud, S.D. Roughley, S.Y. Sharp, A. Surgenor, D.L. Walmsley, P. Webb, M. Wood, P. Workman, L. Wright, 4,5-diarylisoaxazole Hsp90 chaperone inhibitors: potential therapeutic agents for the treatment of cancer, *J. Med. Chem.* **51**, 196–218, (2008).
11. D. Picard, Heat-shock protein 90, a chaperone for folding and regulation, *Cell. Mol. Life Sci.* **59**, 1640–1648, (2002).
12. L.H. Pearl, C. Prodromou, Structure and mechanism of the Hsp90 molecular chaperone machinery, *Annu. Rev. Biochem.* **75**, 271–294, (2006).
13. S.K. Wandinger, K. Richter, J. Buchner, The Hsp90 chaperone machinery, *J. Biol. Chem.* **283**, 18473–18477, (2008).
14. D.F. Smith, D.O. Toft, Minireview: The Intersection of Steroid Receptors with Molecular Chaperones: Observations and Questions, *Mol. Endocrinol.* **22**, 2229–2240, (2008).
15. W.B. Pratt, M.D. Galigniana, Y. Morishima, P.J.M. Murphy, Role of molecular chaperones in steroid receptor action, *Essays Biochem.* **40**, 41–58, (2004).
16. B. Tillotson, K. Slocum, J. Coco, N. Whitebread, B. Thomas, K.A. West, J. MacDougall, J. Ge, J.A. Ali, V.J. Palombella, E. Normant, J. Adams, C.C. Fritz, Hsp90 (Heat Shock Protein 90) Inhibitor Occupancy Is a Direct Determinant of Client Protein Degradation and Tumor

- Growth Arrest in Vivo, *J. Biol. Chem.* **285**, 39835, (2010).
17. L. Kundrat, L. Regan, Balance Between Folding and Degradation for Hsp90-Dependent Client Proteins: A Key Role for CHIP, *Biochemistry* **49**, 7428, (2010).
  18. L. Kundrat, L. Regan, Identification of residues on Hsp70 and Hsp90 ubiquitinated by the co-chaperone CHIP, *J. Mol. Biol.* **395**, 587, (2010).
  19. J.J. Barrott, T.A.J. Haystead, Hsp90, an unlikely ally in the war on cancer, *FEBS J.* **280**, 1381–1396, (2013).
  20. P. Workman, Combinatorial attack on multistep oncogenesis by inhibiting the Hsp90 molecular chaperone, *Cancer Lett.* **206**, 149–157, (2004).
  21. H. Zhang, F. Burrows, Targeting multiple signal transduction pathways through inhibition of Hsp90, *J. Mol. Med. (Berl)*. **82**, 488–499, (2004).
  22. L. Neckers, K. Neckers, Heat-shock protein 90 inhibitors as novel cancer chemotherapeutics - an update, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **10**, 137–149, (2005).
  23. G. Chiosis, Targeting chaperones in transformed systems--a focus on Hsp90 and cancer, *Expert Opin. Ther. Targets* **10**, 37–50, (2006).
  24. A. Kamal, L. Thao, J. Sensintaffar, L. Zhang, M.F. Boehm, L.C. Fritz, F.J. Burrows, A high-affinity conformation of Hsp90 confers tumour selectivity on Hsp90 inhibitors, *Nature* **425**, 407–410, (2003).
  25. J. Li, J. Buchner, Structure, function and regulation of the hsp90 machinery, *Biomed. J.* **36**, 106–117, (2013).
  26. M. Kyle Hadden, D. Lubbers, B. J. Blagg, Geldanamycin, radicicol, and chimeric inhibitors of the Hsp90 N-terminal ATP binding site, *Curr. Top. Med. Chem.* **6**, 1173–1182, (2006).
  27. J.G. Supko, R.L. Hickman, M.R. Grever, L. Malspeis, Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **36**, 305–315, (1995).
  28. L. Neckers, T.W. Schulte, E. Mimnaugh, Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity, *Invest. New Drugs* **17**, 361–373, (1999).
  29. S.M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper, L.H. Pearl, Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin, *J. Med. Chem.* **42**, 260–266, (1999).
  30. T.W. Schulte, S. Akinaga, T. Murakata, T. Agatsuma, S. Sugimoto, H. Nakano, Y.S. Lee, B.B. Simen, Y. Argon, S. Felts, D.O. Toft, L.M. Neckers, S. V. Sharma, Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, *Mol. Endocrinol.* **13**, 1435–1448, (1999).
  31. M.W. Amolins, B.S.J. Blagg, Natural Product Inhibitors of Hsp90: Potential Leads for Drug Discovery, *Mini Rev. Med. Chem.* **9**, 140, (2009).
  32. Y. Luo, X. Yin, M. Dai, Total Synthesis of trans-Resorcylide via Macrocyclic Stille Carbonylation, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **72**, 482, (2019).
  33. Z.Q. Yang, X. Geng, D. Solit, C.A. Pratilas, N. Rosen, S.J. Danishefsky, New efficient synthesis of resorcinylic macrolides via ynolides: Establishment of cycloproparadicicol as synthetically feasible preclinical anticancer agent based on Hsp90 as the target, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 7881–7889, (2004).
  34. S. Soga, L.M. Neckers, T.W. Schulte, Y. Shiotsu, K. Akasaka, H. Narumi, T. Agatsuma, Y.

- Ikuina, C. Murakata, T. Tamaoki, S. Akinaga, KF25706, a novel oxime derivative of radicicol, exhibits *in vivo* antitumor activity via selective depletion of Hsp90 binding signaling molecules., *Cancer Res.* **59**, 2931–2938, (1999).
35. T. Agatsuma, H. Ogawa, K. Akasaka, A. Asai, Y. Yamashita, T. Mizukami, S. Akinaga, Y. Saitoh, Halohydrin and oxime derivatives of radicicol: Synthesis and antitumor activities, *Bioorganic Med. Chem.* **10**, 3445–3454, (2002).
  36. T.J. Turbyville, E.M.K. Wijeratne, M.X. Liu, A.M. Burns, C.J. Seliga, L.A. Luevano, C.L. David, S.H. Faeth, L. Whitesell, A.A.L. Gunatilaka, Search for Hsp90 inhibitors with potential anticancer activity: isolation and SAR studies of radicicol and monocillin I from two plant-associated fungi of the Sonoran desert, *J. Nat. Prod.* **69**, 178–184, (2006).
  37. G. Shen, B.S.J. Blagg, Radester, a novel inhibitor of the Hsp90 protein folding machinery, *Org. Lett.* **7**, 2157–2160, (2005).
  38. Clinical trials.gov [interaktyvus]. [Žiūrėta 2024 m. sausio 17 d.]. Prieiga per internetą: <https://clinicaltrials.gov/>
  39. T. Shimamura, S.A. Perera, K.P. Foley, J. Sang, S.J. Rodig, T. Inoue, L. Chen, D. Li, J. Carretero, Y.C. Li, P. Sinha, C.D. Carey, C.L. Borgman, J.P. Jimenez, M. Meyerson, W. Ying, J. Barsoum, K.K. Wong, G.I. Shapiro, Ganetespib (STA-9090), a nongeldanamycin HSP90 inhibitor, has potent antitumor activity in *in vitro* and *in vivo* models of non-small cell lung cancer, *Clin. Cancer Res.* **18**, 4973–4985, (2012).
  40. W. Ying, Z. Du, L. Sun, K.P. Foley, D.A. Proia, R.K. Blackman, D. Zhou, T. Inoue, N. Tatsuta, J. Sang, S. Ye, J. Acquaviva, L.S. Ogawa, Y. Wada, J. Barsoum, K. Koya, Ganetespib, a unique triazolone-containing Hsp90 inhibitor, exhibits potent antitumor activity and a superior safety profile for cancer therapy, *Mol. Cancer Ther.* **11**, 475–484, (2012).
  41. P.A. Brough, W. Aherne, X. Barril, J. Borgognoni, K. Boxall, J.E. Cansfield, K.M.J. Cheung, I. Collins, N.G.M. Davies, M.J. Drysdale, B. Dymock, S.A. Eccles, H. Finch, A. Fink, A. Hayes, R. Howes, R.E. Hubbard, K. James, A.M. Jordan, A. Lockie, V. Martins, A. Massey, T.P. Matthews, E. McDonald, C.J. Northfield, L.H. Pearl, C. Prodromou, S. Ray, F.I. Raynaud, S.D. Roughley, S.Y. Sharp, A. Surgenor, D.L. Walmsley, P. Webb, M. Wood, P. Workman, L. Wright, 4,5-Diarylisoxazole Hsp90 chaperone inhibitors: Potential therapeutic agents for the treatment of cancer, *J. Med. Chem.* **51**, 196–218, (2008).
  42. K.M.J. Cheung, T.P. Matthews, K. James, M.G. Rowlands, K.J. Boxall, S.Y. Sharp, A. Maloney, S.M. Roe, C. Prodromou, L.H. Pearl, G.W. Aherne, E. McDonald, P. Workman, The identification, synthesis, protein crystal structure and *in vitro* biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 3338–3343, (2005).
  43. S.Y. Sharp, K. Boxall, M. Rowlands, C. Prodromou, S.M. Roe, A. Maloney, M. Powers, P.A. Clarke, G. Box, S. Sanderson, L. Patterson, T.P. Matthews, K.M.J. Cheung, K. Ball, A. Hayes, F. Raynaud, R. Marais, L. Pearl, S. Eccles, W. Aherne, E. McDonald, P. Workman, *In vitro* biological characterization of a novel, synthetic diaryl pyrazole resorcinol class of heat shock protein 90 inhibitors, *Cancer Res.* **67**, 2206–2216, (2007).
  44. L. Neckers, P. Workman, Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet?, *Clin. Cancer Res.* **18**, 64–76, (2012).
  45. K. Jhaveri, T. Taldone, S. Modi, G. Chiosis, Advances in the clinical development of heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitors in cancers, *Biochim. Biophys. Acta* **1823**, 742–755, (2012).
  46. T. Nakashima, T. Ishii, H. Tagaya, T. Seike, H. Nakagawa, Y. Kanda, S. Akinaga, S. Soga, Y.

- Shiotsu, New molecular and biological mechanism of antitumor activities of KW-2478, a novel nonansamycin heat shock protein 90 inhibitor, in multiple myeloma cells, *Clin. Cancer Res.* **16**, 2792–2802, (2010).
47. A.J. Woodhead, H. Angove, M.G. Carr, G. Chessari, M. Congreve, J.E. Coyle, J. Cosme, B. Graham, P.J. Day, R. Downham, L. Fazal, R. Feltell, E. Figueroa, M. Frederickson, J. Lewis, R. McMenamain, C.W. Murray, M.A. O'Brien, L. Parra, S. Patel, T. Phillips, D.C. Rees, S. Rich, D.M. Smith, G. Trewartha, M. Vinkovic, B. Williams, A.J.A. Woolford, Discovery of (2,4-Dihydroxy-5-isopropylphenyl)-[5-(4-methylpiperazin-1-ylmethyl)-1,3-dihydroisoindol-2-yl]methanone (AT13387), a novel inhibitor of the molecular chaperone Hsp90 by fragment based drug design, *J. Med. Chem.* **53**, 5956–5969, (2010).
  48. B. Dymock, X. Barril, M. Beswick, A. Collier, N. Davies, M. Drysdale, A. Fink, C. Fromont, R.E. Hubbard, A. Massey, A. Surgenor, L. Wright, Adenine derived inhibitors of the molecular chaperone HSP90 - SAR explained through multiple X-ray structures, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **14**, 325–328, (2004).
  49. T. Taldone, G. Chiosis, Purine-scaffold Hsp90 inhibitors., *Curr. Top. Med. Chem.* **9**, 1436–1446, (2009).
  50. M.A. Dickson, S.H. Okuno, M.L. Keohan, R.G. Maki, D.R. D'Adamo, T.J. Akhurst, C.R. Antonescu, G.K. Schwartz, Phase II study of the HSP90-inhibitor BIIB021 in gastrointestinal stromal tumors., *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24**, 252–257, (2013).
  51. G. Speranza, L. Anderson, A.P. Chen, K. Do, M. Eugeni, M. Weil, L. Rubinstein, E. Majerova, J. Collins, Y. Horneffer, L. Juwara, J. Zlott, R. Bishop, B.A. Conley, H. Streicher, J. Tomaszewski, J.H. Doroshov, S. Kummar, First-in-human study of the epichaperome inhibitor PU-H71: clinical results and metabolic profile., *Invest. New Drugs* **36**, 230–239, (2018).
  52. Y. Hu, B. Wang, J. Yang, T. Liu, J. Sun, X. Wang, Synthesis and biological evaluation of 3-aryl coumarin derivatives as potential anti-diabetic agents, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **34**, 15–30, (2019).
  53. A. Clossé, W. Haefliger, D. Hauser, H.U. Gubler, B. Dewald, M. Baggiolini, 2,3-Dihydrobenzofuran-2-ones: a new class of highly potent antiinflammatory agents., *J. Med. Chem.* **24**, 1465–1471, (1981).
  54. D. Yang, H. Fu, A Simple and Practical Copper-Catalyzed Approach to Substituted Phenols from Aryl Halides by Using Water as the Solvent, *Chem. – A Eur. J.* **16**, 2366–2370, (2010).
  55. S.L. Maurer Wei; Zhang, Xiaojing; Jiang, Yongwen; Ma, Dawei, An Efficient Synthesis of Phenol via CuI/8-Hydroxyquinoline-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides and Potassium Hydroxide, *Synlett* **2010**, 976–978, (2010).
  56. X. Song, X. Luo, J. Sheng, J. Li, Z. Zhu, Z. Du, H. Miao, M. Yan, M. Li, Y. Zou, Copper-catalyzed intramolecular cross dehydrogenative coupling approach to coumestans from 2'-hydroxyl-3-aryl coumarins, *RSC Adv.* **9**, 17391–17398, (2019).
  57. Z. Li, H.S. Park, J.X. Qiao, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, Ligand-Enabled C–H Hydroxylation with Aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> at Room Temperature, *J. Am. Chem. Soc.* **144**, 18109–18116, (2022).
  58. F. Bigi, G. Casnati, G. Sartori, C. Dalprato, R. Bortolini, Highly regio- and diastereoselective Friedel-Crafts alkylation of phenols. Synthesis of 2-hydroxymandelic esters., *Tetrahedron: Asymmetry* **1**, 861–864, (1990).
  59. Z. Yu, Y. Li, J. Shi, B. Ma, L. Liu, J. Zhang, (C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>B Catalyzed Chemoselective and ortho-



- Selective Substitution of Phenols with  $\alpha$ -Aryl  $\alpha$ -Diazoesters, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 14807–14811, (2016).
60. M. Salman, Z.Q. Zhu, Z.Z. Huang, Dehydrogenative Cross-Coupling Reaction between *N*-Aryl  $\alpha$ -Amino Acid Esters and Phenols or Phenol Derivative for Synthesis of  $\alpha$ -Aryl  $\alpha$ -Amino Acid Esters, *Org. Lett.* **18**, 1526–1529, (2016).
  61. S.K. Choi, K. Nakanishi, P.N.R. Usherwood, Synthesis and assay of hybrid analogs of argiotoxin-636 and philanthotoxin-433: glutamate receptor antagonists, *Tetrahedron* **49**, 5777–5790, (1993).
  62. T.L. Shih, J. Ruiz-Sanchez, H. Mrozik, The total synthesis of argiopine (argiotoxin-636), *Tetrahedron Lett.* **28**, 6015–6018, (1987).
  63. A. Formanovsky, I. Popova, I. Mikhura, The total large-scale synthesis of argiopine, *Russ. J. Bioorganic Chem.* **35**, 752–758, (2009).
  64. R.F. Heck, D.S. Breslow, Carboxyalkylation Reactions Catalyzed by Cobalt Carbonylate Ion, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2779–2782, (1963).
  65. M.D. Otero, B. Batanero, F. Barba, CO<sub>2</sub> anion–radical in organic carboxylations, *Tetrahedron Lett.* **47**, 2171–2173, (2006).
  66. G.W. Rewcastle, G.J. Atwell, B.C. Baguley, S.B. Calveley, W.A. Denny, Potential Antitumor Agents. 58. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Substituted Xanthenone-4-acetic Acids Active against the Colon 38 Tumor in Vivo, *J. Med. Chem.* **32**, 793–799, (1989).
  67. P. Patel, Water-Mediated ortho-Carboxymethylation of Aryl Ketones under Ir(III)-Catalytic Conditions: Step Economy Total Synthesis of Cytosporones A–C, *J. Org. Chem.* **87**, 4852–4862, (2022).
  68. P.C. Astles, T.J. Brown, C.M. Handscombe, M.F. Harper, N. V Harris, R.A. Lewis, P.M. Lockey, C. McCarthy, I.M. McLay, B. Porter, A.G. Roach, C. Smith, R.J.A. Walsh, Selective endothelin A receptor ligands. 1. Discovery and structure-activity of 2,4-disubstituted benzoic acid derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **32**, 409–423, (1997).
  69. K.E. Sigterman, B. van Pinxteren, P.A. Bonis, J. Lau, M.E. Numans, Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease, *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, (2013).
  70. H.E. Hashem, Y. El Bakri, An overview on novel synthetic approaches and medicinal applications of benzimidazole compounds, *Arab. J. Chem.* **14**, 103418, (2021).
  71. P. Boggu, E. Venkateswararao, M. Manickam, D. Kwak, Y. Kim, S.-H. Jung, Exploration of 2-benzylbenzimidazole scaffold as novel inhibitor of NF- $\kappa$ B., *Bioorg. Med. Chem.* **24**, 1872–1878, (2016).
  72. M. Rope, R.W. Isensee, L. Joseph, Derivatives of 2-Phenylbenzimidazole, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1095–1096, (1952).
  73. L.Y. Shteinberg, S.A. Kondratov, V.D. Boiko, S.M. Shein, No Title, *J. Org. Chem. USSR* **2215**, 22, (1986).
  74. R.N. Nadaf, S.A. Siddiqui, T. Daniel, R.J. Lahoti, K. V Srinivasan, Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzthiazoles under ambient conditions, *J. Mol. Catal. A Chem.* **214**, 155–160, (2004).
  75. V.K. Tandon, M. Kumar, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of

- 2-substituted benzimidazoles and 3,1,5-benzoxadiazepines, *Tetrahedron Lett.* **45**, 4185–4187, (2004).
76. K. Kantharaju, P. Hiremath, One-Pot, Green Approach Synthesis of 2-Aryl Substituted Benzimidazole Derivatives Catalyzed by Water Extract of Papaya Bark Ash, *Asian J. Chem.* **30**, 1634–1638, (2018).
77. E.J. C. Hanan Bryan K.; Estrada, Anthony A.; Shore, Daniel G.; Lyssikatos, Joseph P., Mild and General One-Pot Reduction and Cyclization of Aromatic and Heteroaromatic 2-Nitroamines to Bicyclic 2*H*-Imidazoles, *Synlett* **2010**, 2759–2764, (2010).
78. D.S. VanVliet, P. Gillespie, J.J. Scicinski, Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from 2-nitroanilines using microwave conditions, *Tetrahedron Lett.* **46**, 6741–6743, (2005).
79. P. Boggu, E. Venkateswararao, M. Manickam, Y. Kim, S.-H. Jung, Exploration of SAR for novel 2-benzylbenzimidazole analogs as inhibitor of transcription factor NF- $\kappa$ B., *Arch. Pharm. Res.* **40**, 469–479, (2017).
80. O. Algul, A. Kaessler, Y. Apcin, A. Yilmaz, J. Jose, Comparative Studies on Conventional and Microwave Synthesis of Some Benzimidazole, Benzothiazole and Indole Derivatives and Testing on Inhibition of Hyaluronidase, *Molecules* **13**, 736–748, (2008).
81. H. Foks, D. Pancechowska-Ksepko, W. Kuzmierkiewicz, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopec, M. Janowiec, Synthesis and tuberculostatic activity of new benzimidazole derivatives, *Chem. Heterocycl. Compd.* **42**, 611–614, (2006).
82. G. W. Gribble, Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system, *Chem. Soc. Rev.* **27**, 395–404, (1998).
83. X.-Y. Zhou, X. Chen, Recyclable Pd/C catalyzed one-step reduction of carbonyls to hydrocarbons under simple conditions without extra base, *Tetrahedron Lett.* **61**, 151447, (2020).
84. I.M. Downie, M.J. Earle, H. Heaney, K.F. Shuhaibar, Vilsmeier formylation and glyoxylation reactions of nucleophilic aromatic compounds using pyrophosphoryl chloride, *Tetrahedron* **49**, 4015–4034, (1993).
85. M. Raban, H. Chang, L. Craine, E. Hortelano, Stereochemistry in trivalent nitrogen compounds. 42. N-(Arylthio)benzimidazoles. Torsional barriers and 1,3 rearrangement, *J. Org. Chem.* **50**, 2205–2210, (1985).
86. T. Kim, H.Y. Yang, B.G. Park, S.Y. Jung, J.-H. Park, K.D. Park, S.-J. Min, J. Tae, H. Yang, S. Cho, S.J. Cho, H. Song, I. Mook-Jung, J. Lee, A.N. Pae, Discovery of benzimidazole derivatives as modulators of mitochondrial function: A potential treatment for Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.* **125**, 1172–1192, (2017).
87. E.S. Aldeen, T. Elsaman, M.S. Mohamed, M.E. Adam, M.A. Mohamed, Synthesis, Characterization and Assessment of Local Anesthetic Activity of Some Benzohydroxamic Acids, *Asian J. Chem.* **31**, 181–185, (2018).
88. B. Juršić, Surfactant assisted permanganate oxidation of aromatic compounds, *Can. J. Chem.* **67**, 1381–1383, (1989).
89. I. Borthakur, A. Joshi, S. Kumari, S. Kundu, Metal-Free Visible-Light Induced Oxidative Cleavage of C(sp<sup>3</sup>)–C, and C(sp<sup>3</sup>)–N Bonds of Nitriles, Alcohols, and Amines, *Chem. – A Eur. J.* **30**, e202303295, (2024).

90. M.S.H. Salem, C. Dubois, Y. Takamura, A. Kitajima, T. Kawai, S. Takizawa, M. Kirihara, Light-induced autoxidation of aldehydes to peracids and carboxylic acids, *Green Chem.* **26**, 375–383, (2024).
91. L. Luo, Q. Song, Y. Li, Z. Cao, X. Qiang, Z. Tan, Y. Deng, Design, synthesis and evaluation of phthalide alkyl tertiary amine derivatives as promising acetylcholinesterase inhibitors with high potency and selectivity against Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem.* **28**, 115400, (2020).
92. P.H. Tran, H.Q. Phung, M.N. Duong, N.-N. Pham-Tran, Efficient microwave-assisted direct C-benzoylation of phenols and naphthols with benzoic acid catalyzed by bismuth triflate under solvent-free or ionic liquid conditions, *Tetrahedron Lett.* **58**, 1558–1563, (2017).
93. S.J. Valenty, J.J. Chera, D.R. Olson, K.K. Webb, G.A. Smith, W. Katz, Multitechnique depth profiling of small molecules in polymeric matrixes, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 6155–6161, (1984).
94. J. Zhang, J. Du, C. Zhang, K. Liu, F. Yu, Y. Yuan, B. Duan, R. Liu, Selective Oxidation of Alkylarenes to the Aromatic Ketones or Benzaldehydes with Water, *Org. Lett.* **24**, 1152–1157, (2022).
95. J. VanALLAN, J.F. TINKER, DERIVATIVES OF BENZOYLRESORCINOL, *J. Org. Chem.* **19**, 1243–1251, (1954).
96. F. Wu, S. Tan, Z. Fang, J. Deng, Z. He, C. Huang, C. Au, B. Yi, Substituent Effects on the Ultraviolet Absorption Properties of 2,4-Dihydroxy Dibenzophenone, *Molecules* **27**, (2022).
97. N.A. Serratore, C.B. Anderson, G.B. Frost, T.-G. Hoang, S.J. Underwood, P.M. Gemmel, M.A. Hardy, C.J. Douglas, Integrating Metal-Catalyzed C–H and C–O Functionalization To Achieve Sterically Controlled Regioselectivity in Arene Acylation, *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 10025–10033, (2018).
98. F. Zymalkowski, M. Kothari, Die Synthese einiger Benzylchinoline, *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **303**, 667–675, (1970).
99. J. Zhang, W. Xiong, Y. Wen, X. Fu, X. Lu, G. Zhang, C. Wang, Magnesium dicarboxylates promote the prenylation of phenolics that is extended to the total synthesis of icaritin, *Org. Biomol. Chem.* **20**, 1117–1124, (2022).

## DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. V. Petraška, I. Žutautė, A. Brukštus; Potencialių Hsp90 slopiklių, turinčių rezorcinolio bei benzimidazolo fragmentą, sintezė. Chemija ir cheminė technologija 2024, 2024 gegužės 17 d., Kaunas. Pirmos vietos diplomą už žodinį pranešimą.
2. V. Petraška, I. Žutautė, A. Brukštus; Synthesis of 3-(2,4-dihydroxy-5-benzyl)alkyl carboxylic acids and their derivatives. Open Readings 2024, 2024 balandžio 23-26 d., Vilnius.
3. V. Petraška, I. Žutautė; Naujos kartos dvifunkcinių rezorcinolio-imidazolo Hsp90 slopiklių sintezė. Studentų tyrimų semestrų metu 23/24 m. konferencija. 2024 gegužės 16 d., Vilnius.

Mokslinis tyrimas finansuotas Lietuvos Mokslo Tarybos lėšomis (projekto nr. P-ST-23-151).



Lietuvos  
mokslo  
taryba