

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.694>

<https://orcid.org/0009-0006-9231-610X>

VILNIAUS UNIVERSITETAS
FIZINIŲ IR TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS

Paulina Kaziukonytė

Naujų imidazolo ir 1,2,3-tiadiazolo
darinių, turinčių 1,3-benzendiolio
fragmentą, sintezė šiluminio šoko
baltymo Hsp90 slopiklių paieškai

DAKTARO DISERTACIJA

Gamtos mokslai,
Chemija (N 003)

VILNIUS 2024

Disertacija rengta 2019–2024 metais Vilniaus universitete, Chemijos ir geomokslų fakultete.

Mokslinis vadovas – doc. dr. Algirdas Brukštus (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – dr. Virginija Dudutienė (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003).

Nariai:

dr. Ringailė Lapinskaitė (Valstybinis mokslinių tyrimų institutas Fizinių ir technologijos mokslų centras, gamtos mokslai, chemija, N 003),

prof. dr. Vytas Martynaitis (Kauno Technologijos universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003),

dr. Paulius Mikulskis („Astrazeneca“ (Švedija), gamtos mokslai, chemija, N 003),

doc. dr. Denis Sokol (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, chemija, N 003).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2024 m. gruodžio mėn. 6 d. 14 val. Vilniaus universiteto Chemijos ir geomokslų fakulteto Neorganinės chemijos auditorijoje. Adresas: Naugarduko g. 24, 141 aud., Vilnius, Lietuva. Tel. +370 5 2193105; el. paštas info@chgf.vu.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto, Fizinių ir technologijos mokslų centro bibliotekose ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.694>

<https://orcid.org/0009-0006-9231-610X>

VILNIUS UNIVERSITY

CENTER FOR PHYSICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY

Paulina Kaziukonytė

Synthesis of Novel Imidazole and 1,2,3- Thiadiazole Derivatives Containing Benzene-1,3-diol Fragment for the Development of Inhibitors of Heat Shock Protein Hsp90

DOCTORAL DISSERTATION

Natural Sciences,
Chemistry (N 003)

VILNIUS 2024

The dissertation was prepared between 2019 and 2024 at Vilnius University, Faculty of Chemistry and Geosciences.

Academic supervisor –

Assoc. Prof. Dr. Algirdas Brukštus (Vilnius University, Natural Sciences, Chemistry, N 003).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Dr. Virginija Dudutienė (Vilnius University, Natural Sciences, Chemistry, N 003).

Members:

Dr. Ringailė Lapinskaitė (State research institute Center for Physical Sciences and Technology, Natural Sciences, Chemistry, N 003),

Prof. Dr. Vytas Martynaitis (Kaunas University of Technology, Natural Sciences, Chemistry, N 003),

Dr. Paulius Mikulskis (“Astrazeneca“ (Sweden), Natural Sciences, Chemistry, N 003),

Assoc. Prof. Dr. Denis Sokol (Vilnius University, Natural Sciences, Chemistry, N 003).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 14 hour on 6th of December 2024 in Room 141 of the Faculty of Chemistry and Geosciences (Vilnius University).

Address: Naugarduko Street No. 24, Room No. 141, Vilnius, Lithuania. Tel. +370 5 2193105; e-mail: info@chgf.vu.lt

The text of this dissertation can be accessed at the libraries of Vilnius University and of Center for Physical Sciences and Technology, as well as on the website of Vilnius University:

www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

PADĖKA

Norėčiau nuoširdžiai padėkoti visiems, kurie tiesiogiai ir netiesiogiai prisidėjo prie šio disertacinio darbo įgyvendinimo.

Pirmiausia, darbo vadovui doc. dr. Algirdui Brukštui, kuris, dar būnant bakalauro studente, patikėjo mano gebėjimais ir toliau mokslo bei gyvenimo kelionėje lydėjo visus šiuos metus. Kai reikėjo, jis mokė, motyvavo ir patarė, kitais atvejais suteikė erdvės ir pasižymėjo kantrybe. Taip pat doc. dr. Ievai Žutaitei, kuri šio darbo metu buvo žinių, idėjų, įkvėpimo ir pagalbos šaltinis.

Kitiems dabartiniams ir buvusiems 113 laboratorijos kolegoms – dr. Ritai Bukšnaitienei, Indrei Misiūnaitei, Viliui Petraškai, Urtei Milerytei, Ugnei Rimkaitei, Kamilei Mociūnaitei, Lukui Neverdauskui, dr. Mantui Jonušui, dr. Aurelijai Urbanaitei, Lukui Šteiniui, Justui Pošiūnui ir kitiems studentams, kurie per šiuos metus buvo kaip antros šeimos nariai, kūrė puikią atmosferą, vėl ir vėl užkrėsdavo susidomėjimu mokslu.

Dėkoju visiems, kurie prisidėjo prie šio darbo metu atliktų tyrimų ir sintezių. Vilniaus universiteto Gamtos mokslų centro tyrėjams dr. Egidijui Kazlauskui ir Mariui Gedgaudui, idėjomis prisidėjusiems prie junginių kūrimo bei atlikusiems junginių jungimosi prie Hsp90 baltymo aktyviojo centro tyrimus, bei dr. Visvaldai Kairiui, atlikusiam skaičiavimus, leidusius atrasti išvalgų nagrinėjant naujo benzofuro[2,3-*d*]imidazolo fragmento susidarymo mechanizmą. Taip pat kartu dirbusiems studentams – Ingai Valionytei, Tomui Venslauskui ir Kamilei Venskūnaitei, bei HRMS matavimus atlikusiam Martynui Malikėnui.

Taip pat norėčiau padėkoti Organinės chemijos katedros vedėjui prof. dr. Edvinui Orentui ir visiems katedros nariams, kurie skatino, mokė ir dalinosi ilgamete patirtimi, bei fakulteto bendruomenei ir žmonėms, kurie suteikė galimybių doktorantūros studijų metu užsiimti ir kita projektine bei organizacine veikla – dr. Linai Mikoliūnaitei, dr. Živilei Stankevičiūtei ir dr. Julijai Grigorjevaitei.

Begalinę padėką noriu skirti mamai, antrai pusei ir draugams, kurie visada palaiko sunkiomis akimirkomis, o džiugiomis akimirkomis džiaugiasi kartu su manimi.

TURINYS

PADĖKA.....	5
SUTRUMPINIMŲ SAŖAŠAS	7
ĮVADAS.....	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA	11
1.1. Imidazolas ir jo darinių biologinis aktyvumas.....	11
1.2. Van Leuseno imidazolo žiedo sintezė	13
1.2.1. 1,5-diarilimidazolų sintezės pastaruoju dešimtmečiu panaudojant van Leuseno imidazolų sintezę	21
1.2.2. Van Leuseno imidazolų sintezės atvejai, susidarant neįprastiems produktams.....	29
1.3. 1,2,3-tiadiazolo žiedas	32
2. REZULTATŲ APTARIMAS.....	35
2.1. 5-pakeistų 2,4-dihidroksibenzenkarbaldehidų sintezė.....	35
2.2. 1,5-dipakeistų imidazolų sintezė	36
2.3. Van Leuseno reakcijos produktų susidarymo mechanizmo tyrimas	40
2.4. 4,5-dipakeistų 1,2,3-tiadiazolų sintezė	53
2.5. Junginių Hsp90 slopinančio aktyvumo tyrimai	54
3. EKSPERIMENTINĖ DALIS	59
IŠVADOS.....	98
LITERATŪROS SAŖAŠAS.....	99
SUMMARY	110
DISERTACIJOS DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SAŖAŠAS.....	128
CURRICULUM VITAE	130

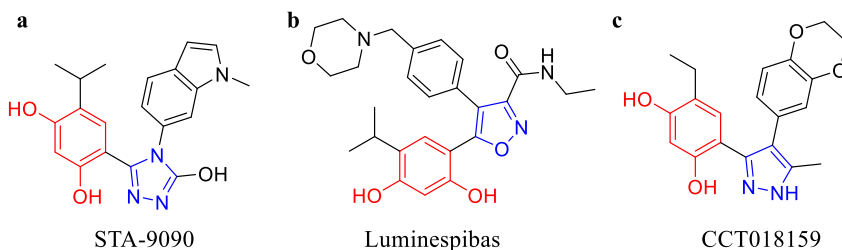
SUTRUMPINIMŲ SĄRAŠAS

Ac – acetilgrupė
ATP – adozintrifosfatas
Bn – benzilgrupė
Bu – butilgrupė
c-Bu – ciklobutilgrupė
Cdc37 – baltymas Hsp90 košaperonas
c-Hex – cikloheksilgrupė
c-Pn – ciklopentilgrupė
c-Pr – ciklopropilgrupė
DCM – dichlormetanas
DMA – dimetilacetamidas
DME – 1,2-dimetoksietanas
DMF – *N,N*-dimetilformamidas
DMS – dimetilsulfidas
DMSO – dimetilsulfoksidas
Et – etilgrupė
Hex – heksilgrupė
Hsp90 – šiluminio šoko baltymas 90 (angl. *Heat Shock Protein*)
k. t. – kambario temperatūra
LDA – ličio diizopropilamidas
Me – metilgrupė
MW – mikrobangų spinduliuotė
n-Bu – butilgrupė
NG – nueinančioji grupė
NMP – *N*-metil-2-pirolidonas
Ph – fenilgrupė
Py – piridinas
Pyr – pirimidinas
Piv – pivalilgrupė
TEA – trietilaminas
THF – tetrahidrofuranas
Tol – toluenas
Tos, Ts – tozilgrupė
TosMIC – *p*-toluensulfonilmetilizocianidas
vir.t. – virimo temperatūra

ĮVADAS

Šiluminio šoko baltymas 90 (angl. *Heat Shock Protein 90*, Hsp90) – tai vienas iš ląstelėje veikiančių baltymų šaperonų. Pagrindinė šaperonų funkcija – padėti kitiems baltymams, vadinamiems baltymais klientais, sudaryti taisyklingą, jiems būdingą tretinę struktūrą. Hsp90 dalyvauja vėlyvosiose baltymų klientų susilankstymo stadijose, taip pat reguliuoja jų veikimą juos aktyvuodamas ir stabilizuodamas^{1,2}. Šaperonai veikia ląstelėse visą jų gyvavimo laiką ir sudaro 1-2% visų baltymų įprastomis sąlygomis, bet dėl baltymams daromos žalos jie ypač suaktyvėja ląstelės streso sąlygomis ir Hsp90 kiekis padvigubėja³. Tokiu atveju Hsp90 įgauna funkciją lėtinti denatūraciją ar atstatyti denatūruotų baltymų struktūrą⁴. Nepaisant didelės Hsp90 svarbos kasdienėse ląstelių funkcijose, yra žinoma, kad Hsp90 „aptarnauja“ didelį kiekį vėžio vystymosi stadijose dalyvaujančių baltymų⁵. Dėl šių priežasčių Hsp90 yra patrauklus taikynys kuriant priešvėžinius preparatus.

Hsp90 šaperono struktūrą galima suskirstyti į tris dalis – N-galo, vidurio ir C-galo domenų. Pagrindiniu kuriamų slopiklių taikiniu iki šiol yra N-galo domenas, kuriame yra kritinis šaperono veiklai regionas – ATP jungimosi vieta. Jos užblokavimas trikdo baltymų brandinimą. Vieni svarbiausių šiame aktyviajame centre besijungiančių junginių grupių – 1,3-benzendiolio (rezorcinolio) klasės slopikliai (1 pav.). Šių junginių struktūros pagrindu yra 1,3-benzendiolio fragmentas ir kitas aromatinis žiedas, kuris turi būti atitinkamai nuo jo nutolęs. Šį atstumą bei erdvinę konformaciją užtikrina juos jungiantis penkianaris heterociklinis žiedas – triazolas, izoksazolas, pirazolas ir kiti⁶.



1 pav. Rezorcinolio dariniai. Raudona spalva pažymėtas rezorcinolio fragmentas, mėlyna spalva pažymėtas: triazolas (a), izoksazolas (b), pirazolas (c).

Nepaisant to, kad jau yra atrasta nemažai aktyvių Hsp90 slopinančių junginių, iki šiol tik vienas slopiklis – pimitespibas – sėkmingai praėjo klinikinius tyrimus ir buvo patvirtintas virškinamojo trakto navikams gydyti⁷.

Kitų junginių klinikinių tyrimų metu paaiškėjo, kad dauguma jų sukelia nepageidaujamus šalutinius poveikius, tokius kaip akių ar kepenų pažeidimai^{8,9}. Susiduriama ir su kitomis problemomis. Nepaisant to, kad vėžinės ląstelės yra jautresnės Hsp90 šaperono slopinimui nei normaliosios ląstelės, įvairūs vėžiniai susirgimai labai skirtingai atsako į slopiklių poveikį. Navikuose, kurie patys nesukelia perdėto Hsp90 baltymo kiekio padidėjimo, jo slopinimas dažnai sukelia terminio šoko atsaką, dėl ko pradeda gaminti daugiau Hsp90, ir slopinimo efektyvumas mažėja¹⁰. Nustatyta, kad tai įvyksta kai ląstelėje sumažėja baltymo izoformos Hsp90 α . Todėl buvo pasiūlyta strategija šiai problemai spręsti – selektyvių Hsp90 β slopiklių paieška, taip nesukeliant nepageidaujamo atsako. Šią galimybę jau pademonstravo viena mokslinė grupė, susintetinusi pirmąjį žinomą selektyvų Hsp90 β izoformos slopiklį KUNB31¹¹. Kitais atvejais, kai navikas sukelia perdėtą baltymo šaperono gaminimą vėžinėse ląstelėse, selektyvus Hsp90 α slopinimas yra gerokai efektyvesnė strategija^{12,13}.

Dėl šių priežasčių Hsp90 baltymo slopiklių paieška išlieka aktuali sritis, kurioje proveržį pasiekti galima sintetinant naujas junginių klases bei koncentruojantis į slopiklių selektyvumą izoformoms. Nagrinėjant literatūros šaltinius buvo pastebėta, kad beveik nėra duomenų apie penkianario žiedo imidazolo įtaką Hsp90 slopinimui bei junginių aktyvumo tyrimų, nagrinėjančių rezorcinolio žiedo 4-os padėties alkil- ir cikloalkilpakaitus.

Šioje daktaro disertacijoje apibendrintų mokslinių tyrimų tikslas – Hsp90 slopiklių tyrimams susintetinti 1,3-benzendiolio fragmentą turinčius junginius, kurie savo struktūroje turėtų penkianarius imidazolo ir 1,2,3-tiadiazolo aromatinius žiedus.

Disertacinio darbo uždaviniai:

1. Susintetinti pradinis junginius: 5-izopropil-, ciklopropilmetil-, ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil-, cikloheksilmetil-, benzil- ir fenetil-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehidus.
2. Optimizuoti van Leuseno imidazolų sintezės sąlygas ir šiuo metodu susintetinti eilę imidazolo darinių, rezorcinolio fragmente turinčių izopropil-, ciklopropilmetil-, ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil-, cikloheksilmetil-, benzil- ir fenetilpakaitus bei įvairius aril- ir alkil-*N*-pakaitus imidazolo heterocikle.
3. Ištirti van Leuseno reakcijos metu susidarančius iki šiol neaprašytus benzofuro[2,3-*d*]imidazolo trijų žiedų heterociklinę sistemą turinčius junginius ir jiems susidaryti palankias reakcijų sąlygas. Panagrinėti galimą jų susidarymo mechanizmą.

4. Susintetinti keletą analogiškų ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil- ir cikloheksilmetilpakeistų rezorcinolio ir 5-aril-1,2,3-tiadiazolo fragmentus turinčių junginių.

5. Įvertinti imidazolo *N*-pakaito, rezorcinolio 4-os padėties pakaito ir skirtingų heterociklų daromas įtakas junginių sąveikai su Hsp90 izoformomis.

Disertacinio darbo naujumas:

Darbe buvo susintetinta nauja klasė iki šiol netyrinėtų rezorcinolio-imidazolo struktūros junginių, turinčių skirtingus pakaitus imidazolo žiedo 1-oje ir rezorcinolio žiedo 4-oje padėtyse. Susintetinti ir keletas analogiškų rezorcinolio-tiadiazolo junginių. Tai leido palyginti kokią įtaką jungimuisi prie Hsp90 ir jo izoformų turi skirtingi pakaitai bei penkianariai heterociklai Hsp90 slopinimo tyrimams skirtose molekulėse.

Buvo išskirti ir išanalizuoti van Leuseno imidazolų sintezės metu susidarę iki šiol neaprašyti naujos kondensuotos heterociklinės struktūros produktai – benzofuro[2,3-*d*]imidazolai. Buvo nustatyta, kas turi įtakos jų susidarymui ir išnagrinėtas galimas šios reakcijos mechanizmas. Gautos įžvalgos leidžia praplėsti van Leuseno sintezės pritaikomumą.

Ginamieji teiginiai:

1. 1,5-dipakeisti imidazolai, turintys rezorcinolio fragmentą, yra efektyviai sintetinami van Leuseno sintezės metodu iš atitinkamų iminų ir *p*-toluensulfonilmetilizocianido.

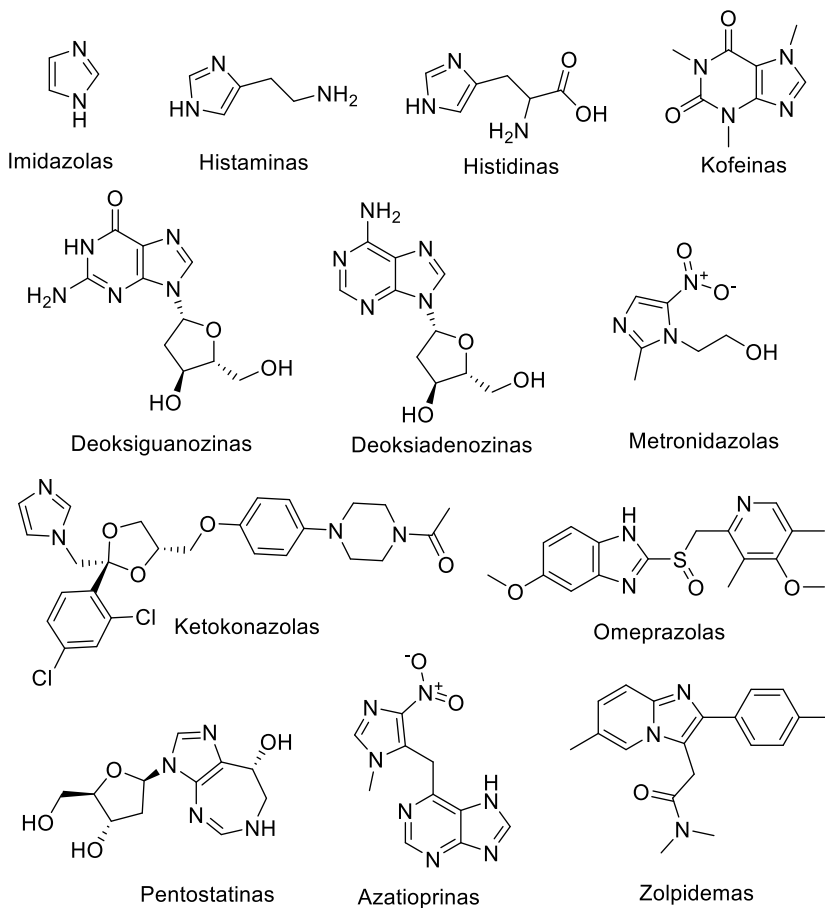
2. Iš iminų, susintetintų iš 2-oje padėtyje turinčių hidroksigrupę benzenkarbaldehidų, ir anilinų, van Leuseno sintezės metu šalia imidazolo susidaro ir naujas kondensuotas heterociklas benzofuro[2,3-*d*]imidazolas.

3. Keičiant rezorcinolio 4-os padėties izopropilpakaitą alkil- ir cikloalkilpakaitais, gerėja rezorcinolio ir imidazolo junginių selektyvumas Hsp90 α izoformai. Rezorcinolio ir tiadiazolo fragmentus turintys junginiai pasižymi stipresniu jungimusi prie Hsp90 baltymo aktyviojo centro, negu rezorcinolio ir imidazolo dariniai.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Imidazolas ir jo darinių biologinis aktyvumas

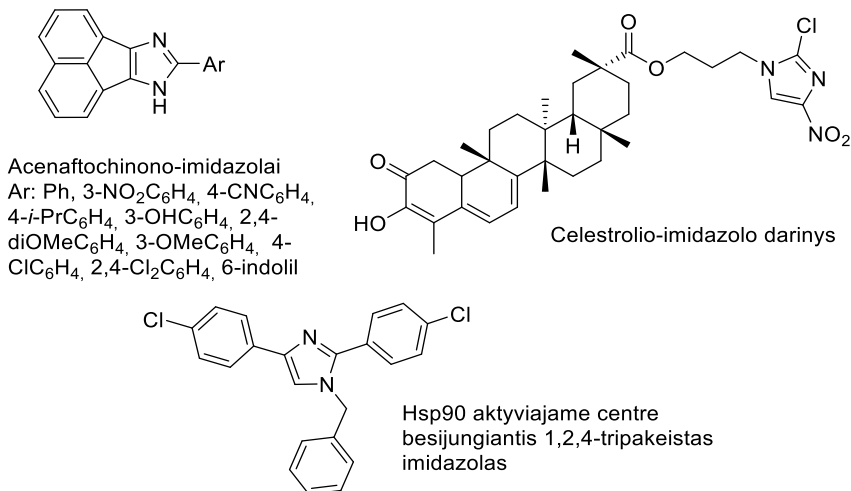
Imidazolas – tai penkianaris aromatinis heterociklinis žiedas, sudarytas iš trijų anglies ir dviejų azoto atomų 1-oje ir 3-ioje padėtyse, iš kurių vienas yra analogiškas azoto atomui piridino žiede ($-N=$), o kitas – azoto atomui pirolo žiede ($-NH-$)¹⁴. Imidazolas pasižymi amfoterinėmis savybėmis ir dideliu poliškumu¹⁵, todėl priklausomai nuo aplinkos gali būti ir vandenilinių ryšių donoras, ir akceptorius, o taip pat gali jungtis su metalais kaip ligandas. Šios savybės lemia tai, kad imidazolo fragmentas įgauna galimybę sąveikauti su daugeliu biomolekulių¹⁶. Jo struktūra yra paplitusi daugelyje gamtinių junginių, tokių kaip aminorūgštis histidinas, hormonas histaminas (2 pav.). Imidazolas, kartu su pirimidinu, yra struktūrinis vienetas svarbaus kondensuoto heterociklo – purino. Jo fragmentas taip pat sutinkamas alkaloido kofeino ir DNR sudarančių nukleozidų deoksiguanozino ir deoksiadenozino sudėtyje. Imidazolo dariniai yra plačiai naudojami sintetinėje organinėje chemijoje kaip joniniai skysčiai¹⁷, organinės superbazės¹⁸, pereinamųjų metalų kompleksavimui¹⁹ ir organokatalizei²⁰. Šio heterociklo dariniai yra naudojami agrochemijos srityje^{21–24}, tačiau turbūt plačiausiai vis dėl to yra taikomi farmacinėje ir medicininėje chemijoje²⁵. Pranešama, kad imidazolas yra 7-as pagal populiarumą heterociklinis fragmentas FDA (angl. *Food & Drug Administration*) patvirtintuose vaistuose²⁶. Jis aptinkamas tokiuose gerai žinomuose vaistuose kaip antibiotikas metronidazolas, grybelinėms infekcijoms gydyti naudojamas ketokonazolas, skrandžio opoms gydyti naudojamas omeprazolas (bei dauguma kitų vaistų, priklausančių protonų siurblio inhibitorių klasei), leukemijos gydymui naudojamas pentostatinas, imunoslopinantis vaistas azatioprinas, migdomasis preparatas zolpidemas (1 pav.). Imidazolo žiedą turintys junginiai pasižymi antibakterinėmis^{27–29}, antimikrobinėmis³⁰, priešgrybelinėmis^{30–32}, priešuždegiminėmis^{33–35}, priešvėžinėmis^{36–41}, antiparazitinėmis^{42,43}, antioksidacinėmis⁴⁴, antituberkuliozinėmis⁴⁵, antihipertenzinėmis^{46,47} ir kitomis savybėmis. Dėl šių prižasčių imidazolo žiedas yra patrauklus fragmentas naujų potencialių vaistų paieškoje.



2 pav. Imidazolas, jo natūralūs dariniai ir vaistai

Ligi šiol imidazolai nėra plačiai ištyrinėta penkianarių heterociklų klasė Hsp90 baltymo atžvilgiu. Daugiau imidazolinių struktūrų ir jų poveikio Hsp90 baltymui šaperonui tyrimų aptinkama nuo 2022 m., kas rodo didėjantį fragmento aktualumą šios klasės vaistų paieškoje (3 pav.). Autoriai Sadula ir Gaddhe pranešė⁴⁸ susintetinę dvigubų Hsp90 ir 2 tipo topoizomerazės potencialius slopiklius kondensuotus acenaftochinono ir imidazolo junginius, kuriuos patikrino *insilico* molekulinį simuliacijų metodu bei ištyrė prieš A-549 (plaučių), HeLa (gimdos kaklelio), Du-145 (prostatos), Hep-G2 (kepenų) vėžines bei normaliąsias ląsteles. Susintetinti junginiai rodė reikšmingą priešvėžinį aktyvumą, tačiau ir vidutinį toksiškumą, todėl buvo nuspręsta, kad junginiai gali būti naudojami kaip pirmtakai tolimesnei paieškai. Li ir kiti aprašė naujų celastrolio-imidazolo darinių, slopinančių Hsp90-Cdc37 šaperonų kompleksą, *in vitro* ir *in vivo* priešvėžinius tyrimus⁴⁹. Tyrėjai nustatė, kad vienas iš junginių efektyviai sukelia apoptozę ir slopina auglio

vystymąsi. Yang ir bendraautorai, siekiantys atrasti naujus Hsp90 N-galo slopiklius, aprašė 2,4-diarilimidazolų sintezę bei ištyrė jų jungimąsi prie baltymo ir poveikį krūties vėžio ląstelėms⁵⁰. Buvo atrastas mikromolinės eilės jungimąsi parodęs 1-benzil-2,4-bis(4-chlorfenil)-1*H*-imidazolas.



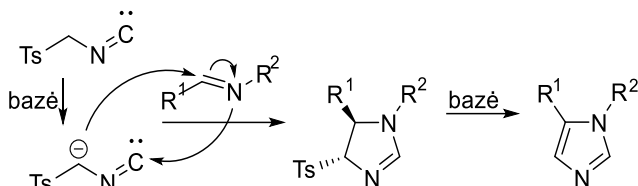
3 pav. Ištirti aktyvūs Hsp90 slopikliai, turintys imidazolo fragmentą

1.2. Van Leuseno imidazolo žiedo sintezė

Pirmas imidazolo žiedą 1858 m. susintetino Debus iš glioksaliao, formaldehido ir amoniako⁵¹. Nuo to laiko atrasta nemažai būdų šiam heterociklui sintetinti, kurie paprastai klasifikuojami pagal susiformuojančių žiedo ryšių skaičių. Renkantis tinkamą planuojamai sintezei imidazolo žiedo formavimo metodą, rekomenduojama atkreipti dėmesį į tai, kokius pakaitus įvesti jis įgalina. Žinoma daug imidazolų sintezės būdų. Iš jau minėto Debus, modifikuoto Debus–Radziszewski iš 1,2-dikarbonilinių junginių, amoniako ir aldehidų, Wallacho, *N,N'*-dipakeistą oksamidą veikiant fosforo pentachloridu, ir kitų, savo efektyvumu ypatingai išsiskiria van Leuseno imidazolų sintezės būdas, kuriam ir bus skirta ši literatūros apžvalgos dalis.

Van Leuseno imidazolų sintezė buvo pirmą kartą paminėta 1972 m.⁵², vėliau plačiau ištyrinėta⁵³ ir iki šių dienų išlieka plačiai taikoma imidazolo žiedo formavimui. Tai reakcija, kai *p*-toluensulfonilmetilizocianidui (TosMIC) reguojant su *N*-pakeistu iminu, esant bazės, suformuojamas 1,5-dipakeistas imidazolo žiedas. Šios reakcijos metu pirmiausia vyksta TosMIC rūgštinio vandenilio deprotonizacija, tada susidaręs anijonas atakuoja imino grupės elektrofilinį centrą ir įvyksta ciklizacija. Paskutinėje stadijoje nuo tarpinio junginio imidazolino reakcijos mišinyje esanti bazė atplešia protoną

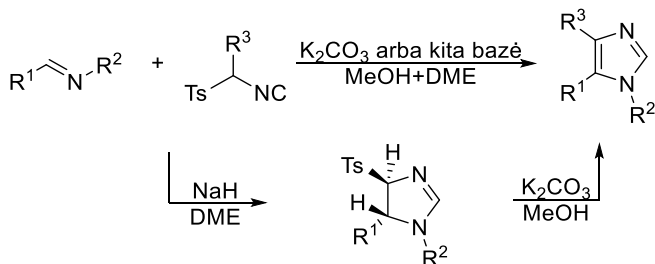
ir tozilgrupė tampa nueinančiaja grupe, susidaro 1,5-dipakeisti imidazolai (1 schema).



1 schema. Van Leuseno imidazolų sintezės reakcijos mechanizmas

Verta paminėti, kad Van Leuseno imidazolų sintezė priklauso gerokai platesnei grupei reakcijų, autoriaus publikuotų nuo 1972 m., kurias visas vienija van Leuseno reagento – *p*-toluensulfonilmetilizocianido naudojimas. Šis mokslininkas išvystė gavimo būdus tokių klasikinių penkianarių heterociklų, kaip oksazolai⁵⁴, pirolai⁵⁵, tiazolai⁵⁶. Taip pat buvo pademonstruota, kad šis reagentas gali būti pritaikomas įvesti ciangrupę⁵⁷, sujungti du alkilfragmentus⁵⁸ bei kitiems tikslams, aprašytiems apžvalgose^{59,60}.

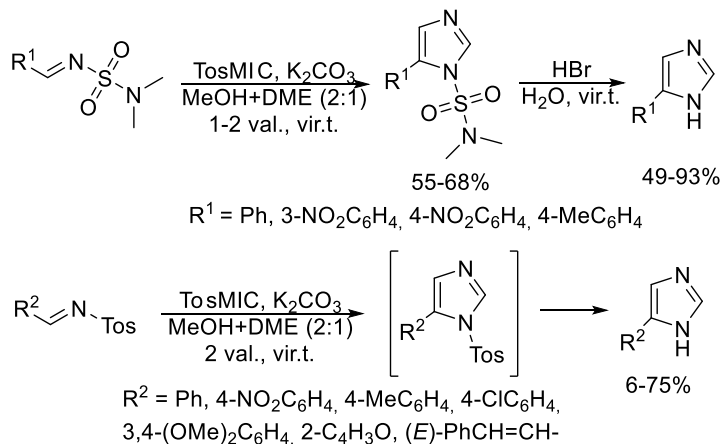
Van Leuseno reagentas imidazolų sintezėje gali būti pritaikomas itin plačiai. Tai leidžia ne tik patogus klasikinis autoriaus aprašytas 1,5-dipakeistų ir 1,4,5-tripakeistų imidazolų gavimo būdas (2 schema), bet ir jo modifikacijos, suteikiančios galimybę manipuliuoti pakaitais. Autoriaus ir kolegų publikacijoje⁵³ taip pat aprašomi išskirti tarpiniai reakcijos junginiai 1,5-dipakeisti-4-tozil-2-imidazolinai.



2 schema. Van Leuseno aprašytas 1,5-dipakeistų ir 1,4,5-tripakeistų imidazolų gavimo būdas

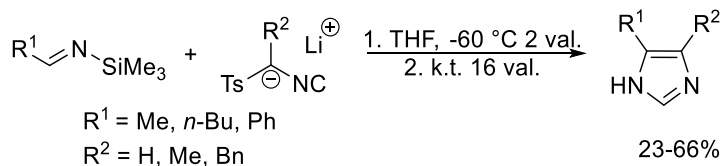
Viename iš apžvegtų literatūros šaltinių⁶¹ mokslininkai pasiūlė net kelis būdus 4(5)-monopakeistiems imidazolams gauti (3 schema). Tai buvo įmanoma pasirenkant tam tikras Šifo bazines. Iš *N*-(dimetilsulfamoil)aldiminų įprastomis sąlygomis pirmiausia buvo susintetinti 4,5-dipakeisti imidazolai, kuriuos kaitinant vandenyje su vandenilio bromidu sulfamoilgrupė buvo pašalinta susidarant monopakeistiems imidazolams 49-93% išeiga. Iš *N*-

tozilaldiminų susintetintas 1-tozil-5-pakeistas imidazolas spontaniškai persitvarkė į monopakeistą imidazolą 51-75% išeigomis, išskyrus atvejį, kai R² buvo oksazolilpakaitas, tada produktas susidarė tik 6% išeiga.



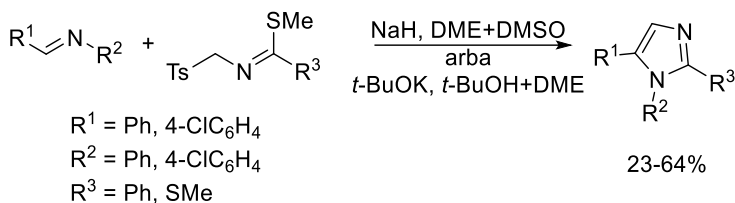
3 schema. Būdai 4(5)-monopakeistiems imidazolams sintetinti

Straipsnio⁶² autoriai aprašė atvejį, kai pavyko įgyvendinti 4-monopakeistų ir 4,5-dipakeistų imidazolų sintezę panaudojant TosMIC darinius (4 schema). Naudojamos Šifo bazės buvo paruoštos itin žemoje temperatūroje iš *N,N*-bis(trimetilsilil)formamido ir esant metilicio, butilicio ar fenilicio, tuomet į tą patį reakcijos mišinį buvo supilamas atskirai paruoštas ličio-TosMIC junginys. Priklausomai nuo to, ar buvo naudojamas TosMIC, ar jo darinys, kur vienas iš vandenilių buvo pakeistas metil- arba benzilgrupėmis, buvo gauti 4-pakeisti ir 4,5-dipakeisti imidazolai vidutinėmis 23-66% išeigomis.



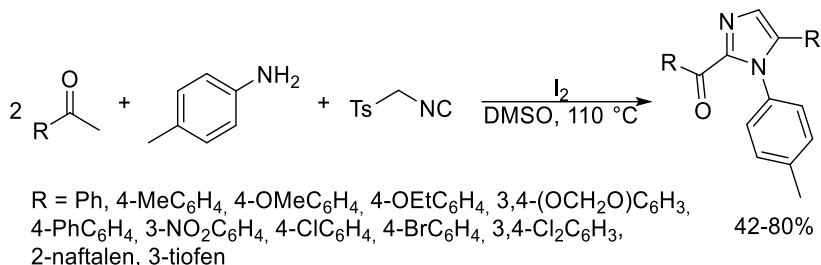
4 schema. 4-mono ir 4,5-dipakeistų imidazolų sintezė

Van Leuseno sintezė buvo pritaikyta ir 1,2,5-tripakeistų imidazolų gavimui⁶³ (5 schema). Autoriai pranešė, kad reakcijoje buvo panaudoti iki tol nežinomi *N*-tozilmetilimino dariniai, susintetinti per dvi stadijas iš *N*-tozilmetilacetamido. Jie pirmiausia buvo veikiami P₄S₁₀, susidarant tioamidams. Po to juos veikiant metilfluorsulfonatu, geromis dviejų stadijų išeigomis buvo gauti *N*-tozilmetilimino dariniai.



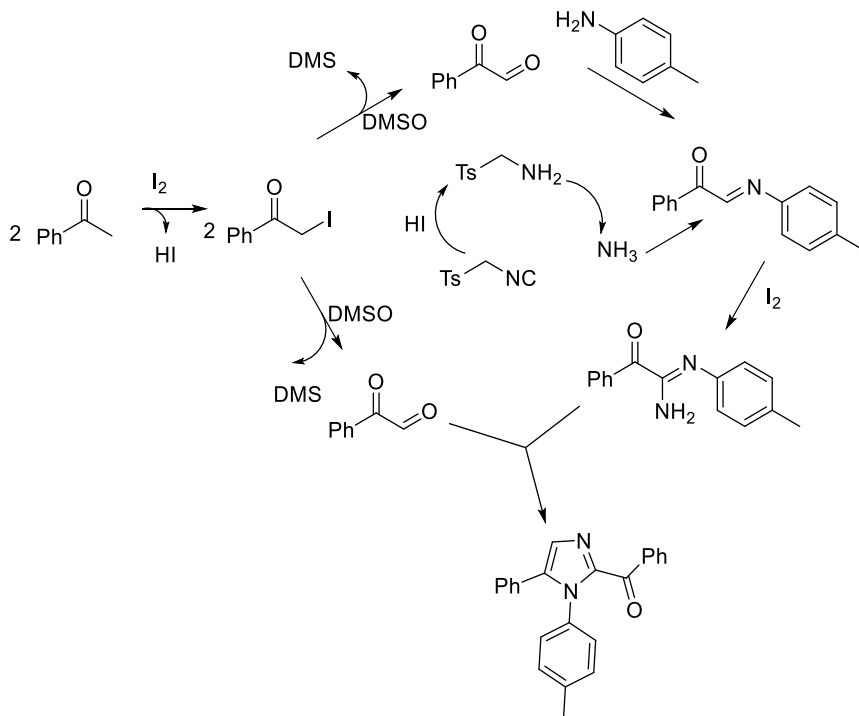
5 schema. 1,2,5-tripakeistų imidazolų sintezė

Kiti autoriai taip pat susintetino 1,2,5-tripakeistus imidazolus pritaikę visiškai kitokią strategiją⁶⁴ (6 schema). Jie taip pat naudojo *p*-toluensulfonilmetilizocianidą, tačiau mokslininkų teigimu, ši sintezė labiau primena Radziszewski tipo reakciją. Reakcijoje naudojamas ketonas reaguoja du kartus, iš viso imidazolo žiedo fragmentui suteikdamas tris anglies atomus, o TosMIC šioje reakcijoje veikia kaip vieno azoto atomo donoras. Mokslinė grupė pirmiausia atliko reakcijos sąlygų optimizavimo eksperimentus – išbandė įvairius jodo, TosMIC kiekius, temperatūros variacijas ir patikrino įvairių rūgščių poveikį reakcijos eigai. Buvo nustatyta, kad geriausi rezultatai pasiekti naudojant 2 ekv. ketono, 1 ekv. 4-metilanilino, 1 ekv. van Leuseno reagento, 1,6 ekv. jodo reakciją vykdant 110 °C. Pritaikę šias sąlygas visai eilei skirtingo pakeitimo ketonų, tripakeistus tikslinius junginius gavo 42-80% išeigomis.



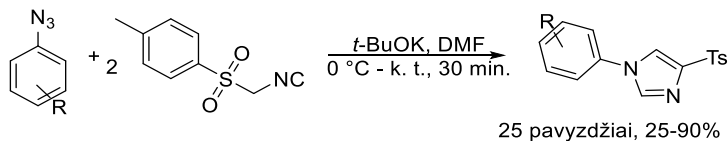
6 schema. 1,2,5-tripakeistų imidazolų sintezė

Šie autoriai publikacijoje taip pat aprašė D-žymėjimo ir ¹³C-žymėjimo eksperimentus, pagal kurių rezultatus jie pasiūlė galimą šios reakcijos mechanizmą (7 schema). Pirmiausia, jodui reaguojant su acetofenono molekule, susiformuoja α -jodacetofenonas, kuris Kornblumo oksidacijos metu, esant DMSO, virsta fenilglioksaliu, tuo pačiu metu generuojantis vandenilio jodidui. Toliau aldehidinė grupė reaguoja su *p*-toluidinu susidarant *C*-aciliminui, kuris reaguoja su aminu, susidariusiu iš TosMIC vandenilio jodido poveikyje. Šiuo atveju susidaro tarpinis junginys, kuris reaguodamas su fenilglioksaliu molekule sudaro galutinį 1,2,5-tripakeistą imidazolą.



7 schema. Mokslinės grupės⁶⁴ pasiūlytas reakcijos mechanizmas

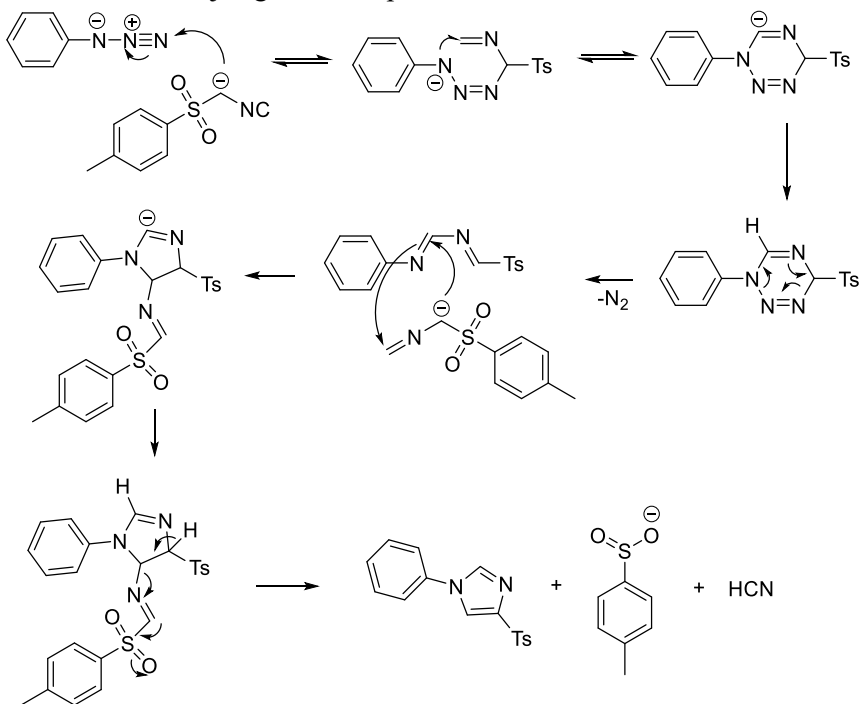
Neįprastas būdas 1-aryl-4-tosylimidazolų sintezei buvo pademonstruotas 2019 m.⁶⁵ (8 schema). Šios reakcijos metu kaip elektrofilai reaguoja arilazidai su 2 ekv. TosMIC, iš kurių vienas fragmentuojasi ir į galutinį produktą yra inkorporuojamas tik C-H fragmentas. Autoriai pateikė net 25 pavyzdžius su arilazidais, turinčiais jod-, brom-, chlor-, fluor-, metil-, metoksi-, nitro-, morfolin-, fenil- ir kitus pakaitus. Šių reakcijų išeigos siekė nuo 25 iki 90%. Buvo pastebėta, kad geriausiomis išeigomis šios reakcijos vyksta su elektronų akceptorines grupes turinčiais arilazidais.



8 schema. 1-aryl-4-tosylimidazolų sintezė

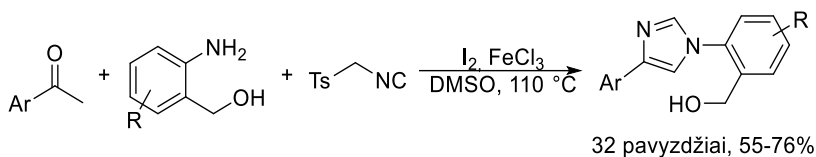
Autoriai taip pat pasiūlė galimą šios reakcijos mechanizmą (9 schema). Manoma, kad pirmiausia viena deprotonizuota TosMIC molekulė reaguoja su arilazidu susidarant šešianariui heterociklui, turinčiam net keturis azoto atomus ir neigiamą krūvį. Protonizavus šį ciklą, jis suyra atskylant azoto molekulei – susidaro junginys, turintis du dvigubuosius $C=N$ ryšius. Viena iš

jų reaguoja su antra TosMIC molekule ir susidaro imidazolino žiedas, kuriam aromatizuojantis dalis TosMIC molekulės virsta nueinančia grupe, taip susidarant šios reakcijos galutiniam produktui.



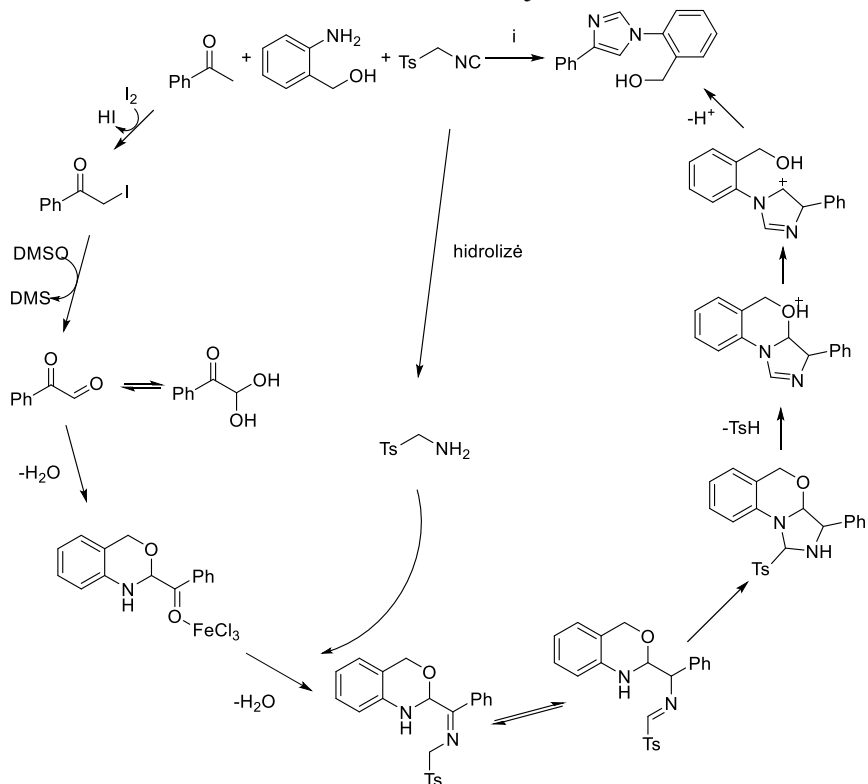
9 schema. Mokslinės grupės⁶⁵ pasiūlytas reakcijos mechanizmas

Nauja strategija buvo pasiūlyta 1,4-diarilpakeistų imidazolų sintezei, kai TosMIC reagentas buvo panaudotas kaip dviejų atomų, anglies ir azoto, sintonas⁶⁶ (10 schema). Siekdami optimizuoti reakcijos eigą, autoriai išbandė įvairias reakcijos sąlygas – skirtingą jodo kiekį, temperatūrą, įvairių rūgščių ir Liuiso rūgščių poveikį. Buvo nustatyta, kad reakcija geriausiai vyksta naudojant po 1 ekv. ketono, 2-aminofenilmetanolio darinio ir *p*-toluensulfonilmetilizocianido, pridėdant 1,6 ekv. jodo ir 1 ekv. geležies trichlorido, reakciją vykdant DMSO 110 °C temperatūroje. Po to mokslininkai patikrino šios reakcijos pritaikomumą išbandydami tiek skirtingus aromatinis ketono pakaitus, tokius kaip įvairiai pakeisti fenilo, furano, tiofeno bei kitus kondensuotus ciklus, o taip pat ir metil-, brom-, chlor-, fluorpakaitus 1-oje susidarančio imidazolo žiedo padėtyje. Buvo pademonstruoti 32 tokių junginių susidarymo pavyzdžiai, jie gauti geromis, 55-76% išeigomis. Siekdami dar labiau pabrėžti šios reakcijos panaudojamumą, autoriai publikacijoje pristatė ir gramų eilės sintezę.



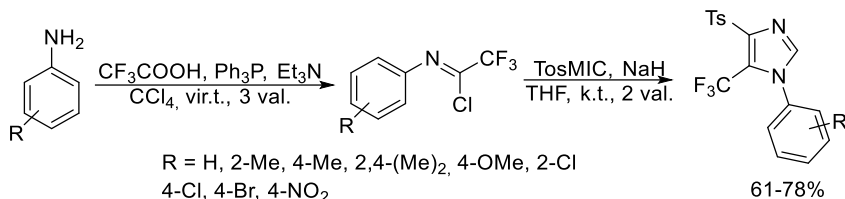
10 schema. 1,4-diarilpiperazinių imidazolų sintezė

Remdamiesi savo ankstesniais darbais, mokslininkai taip pat išnagrinėjo preliminarų šios reakcijos mechanizmą (11 schema). Teigiama, kad, pirmiausia, jodo ir DMSO poveikyje, acetofenonas yra jodinamas ir oksiduojamas Kornblumo oksidacijos metu. Toliau šis junginys reaguoja su 2-(aminofenil)metanoliumi susidarant ciklizacijos produktui, kuris buvo aptiktas reakcijos mišinyje panaudojant dujų chromatografijos metodą. Toliau yra prijungiamas tuo pačiu metu iš TosMIC ir reakcijos mišinyje susigeneravusio HI susidaręs hidrolizės produktas tozimetilaminas. Vyksta tarpinio junginio izomerizacija, tuomet intramolekulinis nukleofilinis prisijungimas susidarant imidazolidino žiedui, atsiskyla TsH bei, galiausiai, šešianaris azoto ir deguonies ciklas atsidaro ir imidazolino žiedas aromatizuojasi iki imidazolo.



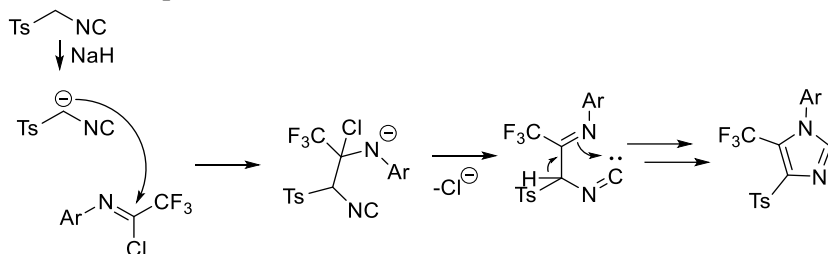
11 schema. Mokslinės grupės⁶⁶ pasiūlytas reakcijos mechanizmas

2014 m. publikacijoje⁶⁷ buvo pademonstruotas 1,4,5-tripakeisčių imidazolų, kai 4-oje padėtyje yra tozilpakaitas, gavimas naudojant modifikuotus iminų tipo junginius (12 schema). Pirmiausia iš įvairių anilinų, veikiant trifluoroacto rūgštimi anglies tetrachloride, reakcijos mišinyje esant fenilfosfino ir trietilamino, virinant 3 val. buvo gauti imidoilchloridai. Pastaruosius veikiant TosMIC ir natrio hidridu tetrahidrofurane, maišant kambario temperatūroje 2 val. buvo gauti tiksliniai junginiai 61-78% išeigomis.



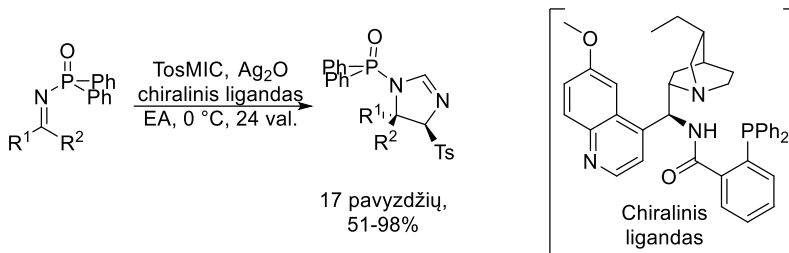
12 schema. 1,4,5-tripakeisčių imidazolų sintezė

Publikacijos autoriai taip pat pasiūlė galimą reakcijos mechanizmą (13 schema). Jie teigė, kad pirmiausia vyksta TosMIC deprotonizacija baze, susidarant stabiliam karbanijonui. Jis toliau reaguoja su *N*-ariltrifluoroacetimidoilchloridu, dėl ko intramolekulinės ciklizacijos metu susidaro tiksliniai produktai.



13 schema. Mokslinės grupės⁶⁷ pasiūlytas reakcijos mechanizmas

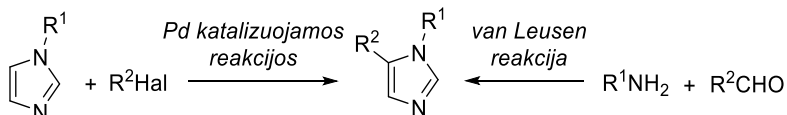
Svarbu paminėti ir 2-imidazolinų, panašių į aprašytus tarpinius van Leuseno reakcijos produktus⁵³, sintezę panaudojant TosMIC reagentą⁶⁸ (14 schema). Literatūroje yra aprašyti ir kiti pavyzdžiai sintetinant panašius junginius⁶⁹, tačiau TosMIC nėra naudojamas. Nagrinėjamu atveju buvo vykdoma ketiminų reakcija su van Leuseno reagentu, reakcijos mišinyje esant 5 mol% sidabro oksido ir 10 mol% chiralinio ligando. Buvo gauti 1,4,5,5-tetrapakeisti chiraliniai 2-imidazolinai. Publikacijoje buvo pateikta 17 pavyzdžių, reakcijų išeigos siekė 51-98%. Šis atvejis išskirtinis ir tuo, jog sintezės metu nebuvo naudojama bazė.



14 schema. 1,4,5,5-tetrapakeisčių 2-imidazolinų sintezė

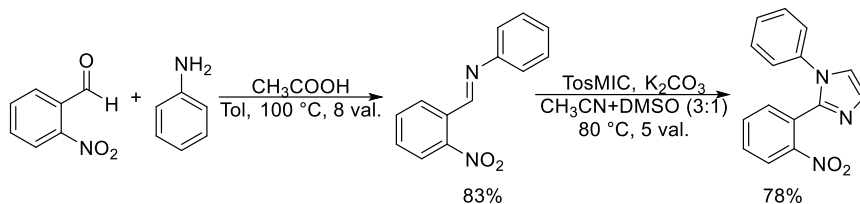
1.2.1. 1,5-diarilimidazolų sintezės pastaruoju dešimtmečiu panaudojant van Leuseno imidazolų sintezę

Šiame darbe buvo sintetinami 1,5-dipakeisti imidazolai, todėl buvo atlikta platesnė jų sintezės literatūros analizė. Pasirinktiems 1,5-diarilpakeistiems imidazolams sintetinti literatūroje per pastaruosius 10 metų buvo aptiktos dvi pagrindinės strategijos (15 schema). Naudojant paladžio katalizuojamas reakcijas, tikslinius produktus galima gauti iš 1-arilimidazolų ir arilhalogenidų, o panaudojant van Leuseno reakciją imidazolai gali būti gaunami iš įvairių arilaminų ir arilaldehidų. Van Leuseno reakcijos panaudojimas bus nagrinėjamas plačiau.



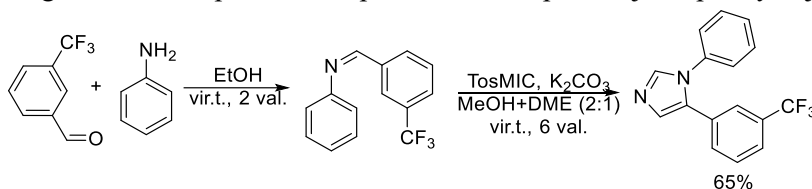
15 schema. Pagrindinės literatūroje naudojamos strategijos 1,5-dipakeistiems imidazolams sintetinti

2016 m. publikacijoje⁷⁰ mokslinė grupė, tyrusi imidazochinolino junginių priešvėžines savybes, panaudojo imidazolo darinius kaip tarpinius junginius daugiapakopėje sintezėje (16 schema). Kondensuojant 2-nitrobenzenkarboksialdehidą ir aniliną toluene su katalitiniu kiekiu acto rūgšties 8 val. 100 °C temperatūroje, buvo gautas iminas 83% išeiga. Išskirtas junginys sekančioje stadijoje, kaitinamas 80 °C temperatūroje 5 val. su TosMIC ir kalio karbonatu acetonitrilo ir dimetilsulfoksido mišinyje (3:1), sudarė imidazolą 78% išeiga. Imidazolo darinys toliau buvo panaudotas tikslinių junginių sintezėje.



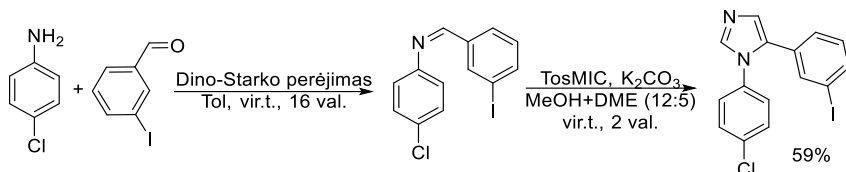
16 schema. Thigulla ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

2014 m., siekiant optimizuoti naujai atrastą RNR polimerazės slopiklį CBR703 (*N'*-hidroksi-*N*-fenil-3-(trifluormetil)-benzimidamidą), buvo susintetinti į jį panašūs junginiai, įskaitant ir imidazolinį analogą⁷¹ (17 schema). Pirmiausia iš 3-trifluormetilbenzenkarbaldehido ir anilino buvo gautas *N*-fenil-1-(3-(trifluormetil)fenil)metaniminas, kuris negryntas buvo naudojamas tolimesnėje reakcijoje su TosMIC ir K_2CO_3 , virinant 6 val. metanolio ir dimetoksietano mišinyje (2:1). Norimas imidazolas buvo gautas 65% išeiga, tačiau sustiprintu RNR polimerazės slopinimu jis nepasižymėjo.



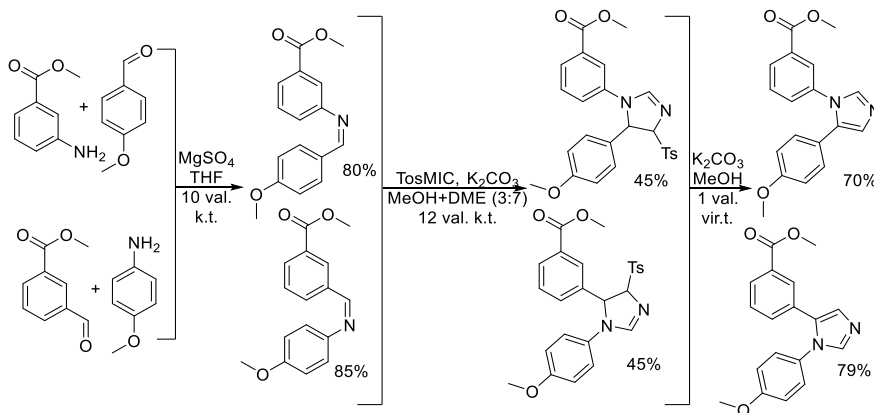
17 schema. Zhu ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

Autoriai, siekiantys pagerinti Bcl-2/Bcl-xL (baltymai, blokuojantys ląstelių apoptozę) slopiklį, pirolo darinį 5-(4-chlorfenil)-4-(3-(4-(4-((4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenil)sulfon-amid)fenil)-piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirol-3-benzenkarboksi-rūgštį, ištyrė jo imidazolinį analogą⁷². Pastarojo sintezei jie taip pat panaudojo van Leuseno imidazolų sintezę (18 schema). Pirmiausia, 4-chloranilinas ir 3-jodbenzenkarbaldehidas buvo virinami kolboje su Dino-Starko parėjimu 16 val. ir negryntas produktas buvo panaudotas reakcijoje su TosMIC ir kalio karbonatu, virinant 2 val. metanolio ir dimetoksietano mišinyje (12:5). Dviejų pakopų išeiga – 59%. Po to buvo vykdomos kitos modifikacijos norimam junginiui gauti, pakeičiant jodo atomą.



18 schema. Aguilar ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

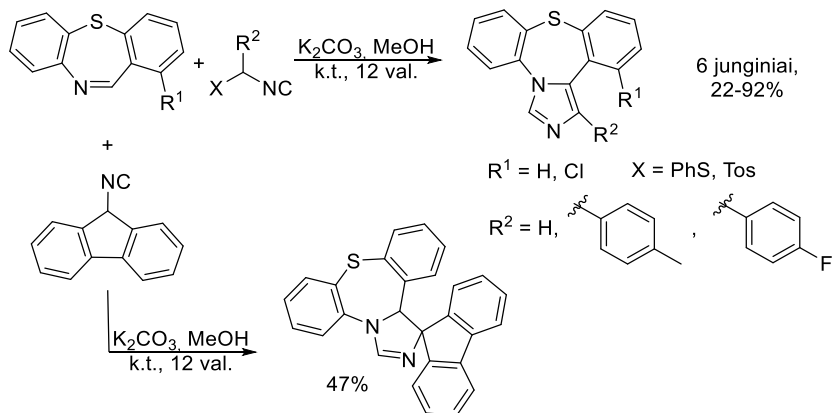
2022 m. buvo pristatyti įvairių diarilpakeistų penkianarių *N*-heteroaromatinių ciklų darinių priešvėžiniai tyrimai, kurių metu chemikai susintetino ir imidazolo darinius⁷³ (19 schema). 2 imidazoliniai junginiai su „priešingu“ pakeitimu buvo susintetinti 3 stadijomis. Pirmiausia buvo atlikta aldehido ir anilino darinių kondensacija, esant magnio sulfato (1,5 ekv.) tetrahidrofurane ir 10 val. maišant kambario temperatūroje. Gauti iminai toliau dalyvavo reakcijoje su TosMIC (3 ekv.) ir K₂CO₃ (4 ekv.) metanolio ir dimetoksietano mišinyje (3:7), 12 val. maišant kambario temperatūroje. Toliau išskirti tarpiniai 1,4,5-tripakeisti imidazolino junginiai buvo aromatizuojami ir tozilpakeitimas buvo pašalintas 1 val. pavirinus metanolyje su kalio karbonatu (3 ekv.). Vėliau atliktos kitos šoninių grandinių modifikacijos norimiems imidazolų dariniams gauti.



19 schema. Hu ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

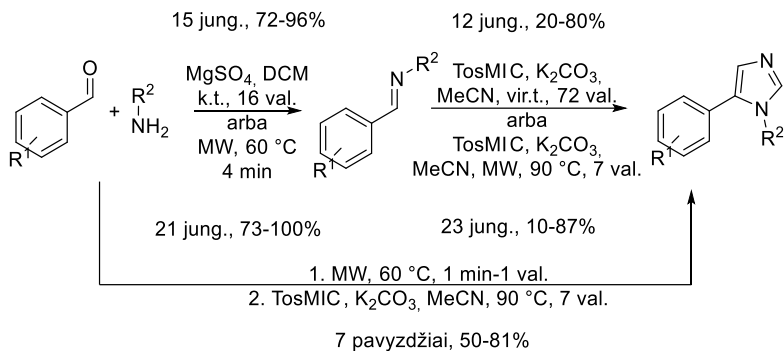
Van Leuseno metodas buvo pritaikytas ir kondensuotų imidazolų sintezėje⁷⁴ (20 schema). Panaudodami ne tik TosMIC, bet ir pakeistus jo darinius bei kitus rūgštinius izocianidus, tokius kaip fenilsulfanizocianidas ir fluorenizocianidas, jie susintetino kondensuotus keturciklius imidazo-1,5-dibenzotiazepinus. Pakeisto toluenesulfonilmetilzocianido panaudojimas leido nesudėtingai į imidazolo žiedą įvesti arilpakeitimus 4-oje padėtyje, tačiau šių junginių išeigos sumažėjo iki 22-38%, lyginant su junginiais neįvedant pakaito 4-oje padėtyje, kurių išeigos siekė 89-91% naudojant TosMIC. Vienas

iš junginių taip pat buvo susintetintas su fenilsulfanizocianidu palyginimui, šios reakcijos išeiga 92%. Panaudojus fluorenizocianidą buvo gautas sudėtingas septynciklis spirotizepinas 47% išeiga.



20 schema. Lei ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

2020 m. mokslininkai Rashamuse ir kiti, didelės apimties studijos⁷⁵ metu ištyrė ir pristatė imidazolų ir oksazolų darinių tinkamumo žmogaus imunodeficito virusui gydyti rezultatus. Tirtus imidazolus jie sintetino pasinaudodami van Leuseno reakcija, be to, sintezę išbandė atlikti dvejomis stadijomis, išskiriant produktus kiekvienoje iš jų, arba viena stadija – panaudojant vieno indo (angl. *one-pot*) metodą (21 schema). Taip pat, autoriai sintetindami junginius išbandė ir keletą sintezės metodų bei atrado, kad sintetinant tarpinius junginius iminus, sintezę galima atlikti kambario temperatūroje dichlormetane per 16 val., tačiau panašias išeigas galima gauti ir pasinaudojant MW reaktoriumi, acetonitrile 60 °C temperatūroje, tokiu atveju iki 4 min. galima sutrumpinti reakcijos laiką. Vykdam imidazolų gavimo reakciją iš iminų, panašias reakcijų išeigas gavo panaudodami bet kurias iš šių sąlygų – 72 val. virindami arba 7 val. kaitindami MW reaktoriuje 90 °C temperatūroje. Išbandę vieno indo sintezę veikiant MW, mokslininkai pastebėjo, kad gavo labai panašias išeigas, tačiau norimi produktai buvo gauti greičiau ir efektyviau.

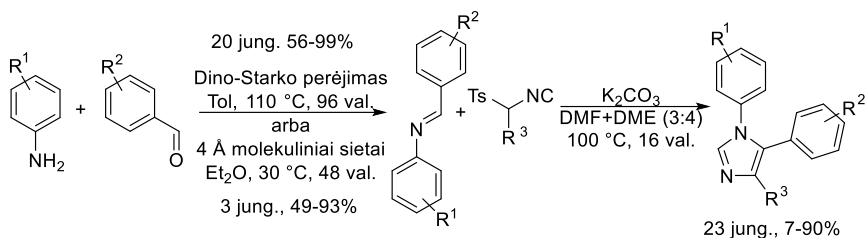


R¹ = 4-F, 2-Cl, 3-OMe, 2,4-(OMe)₂, 3,4-OCH₂O-,
 4-*t*-Bu, 3,4-(OCH₂)₂O-, 2-NO₂, 4-NO₂, H

R² = *n*-Bu, *c*-Hex, *c*-Pr, Bn, 4-BrC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₄,
 2,4-F₂C₆H₄, 2,4-Br₂C₆H₄

21 schema. Rashamuse ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

Dar vienas didelės apimties tyrimas⁷⁶ buvo publikuotas apie imidazolinių junginių struktūros ir aktyvumo sąryšį, ieškant naujų vaistų Alzheimerio ir kitoms neurodegeneratyvinėms ligoms. Pasinaudojant van Leuseno imidazolų sintezės reakcija su įprastu arba modifikuotu TosMIC reagentu ir po to sekančiomis modifikacijomis, grupė pademonstravo, kad galima gauti imidazolus, pakeistus visose 4 įmanomose padėtyse (1,2,4,5 padėčių pakeitimas; 22 schema). Tarpiniai iminai buvo ruošiami dviem būdais – 96 val. virinant toluene su Dino-Starko perėjimu arba 48 val. virinant dietilteryje su 4 Å molekuliniais sietais. Iš gautų iminų, TosMIC (arba TosMIC darinio) ir kalio karbonato, per 16 val. kaitinant 100 °C temepatūroje DMF ir DME mišinyje (3:4) buvo susintetinti tiksliniai 1,5- arba 1,4,5-pakeisti junginiai. Tolimesniems imidazolo padėčių pakeitimams vėliau buvo naudojamos šios reakcijos – chlorkpakaito 2-oje padėtyje įvedimas *N*-chlorsukcinimido pagalba arba metilpakaito 2-oje padėtyje įvedimas LDA ir metiljodido pagalba.



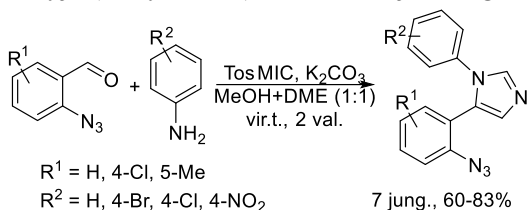
R₁ = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-Cl-2-F, 4-Cl-3-F, 4-OMe, 4-OCF₃, 6-Cl

R₂ = H, 2,5-F₂, 2,6-F₂, 2,6-F₂-3-Me, 2,6-F₂-4-Me, 2,6-F₂-4-OMe,
 2,3,6-F₃, 2,4,6-F₃, 3-Br-2,6-F₂, 3-Cl-2,6-F₂, 4-F, 4-OMe

R₃ = H, Me

22 schema. Cornec ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

2018 m. buvo publikuota⁷⁷ naujai išvystyta 1*H*-imidazol[4,5-*c*]chinolino darinių sintezė, panaudojant van Leuseno reakciją vienoje iš pradinių stadijų (23 schema). Imidazolus mokslininkai sintetino vieno indo metodu iš 2-azidobenzenkarbaldehido, atitinkamo amino, *p*-toluensulfonilmetilizocianido ir kalio karbonato, 2 val. kaitindami 76 °C temperatūroje metanolio ir 1,2-dimetoksietano mišinyje (santykiu 1:1). Šios reakcijos išeišigos siekė 60-83%.

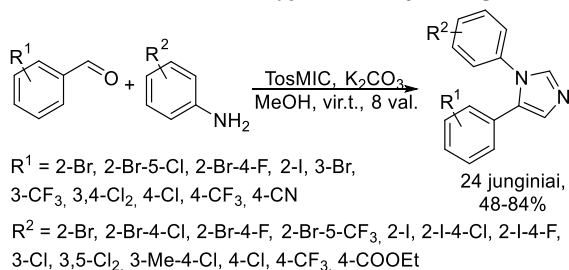


R¹ = H, 4-Cl, 5-Me

R² = H, 4-Br, 4-Cl, 4-NO₂

23 schema. Guan ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

C-H ryšio aktyvavimo tyrimų metu sintetinant kondensuotus triciklus inden[1,2-*d*]imidazolus ir imidazol[1,2-*a*]indolus taip pat buvo pasinaudota efektyviu ir patogiu vieno indo van Leuseno reakcijos variantu⁷⁸ (24 schema). Imidazolams gauti autoriai įvairius benzenkarbaldehidus ir anilinus, TosMIC ir kalio karbonatą virino 8 val. metanolyje. Reakcijų išeišigos siekė 48-84%.

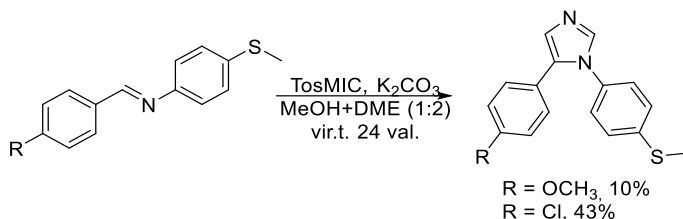


R¹ = 2-Br, 2-Br-5-Cl, 2-Br-4-F, 2-I, 3-Br,
 3-CF₃, 3,4-Cl₂, 4-Cl, 4-CF₃, 4-CN

R² = 2-Br, 2-Br-4-Cl, 2-Br-4-F, 2-Br-5-CF₃, 2-I, 2-I-4-Cl, 2-I-4-F,
 3-Cl, 3,5-Cl₂, 3-Me-4-Cl, 4-Cl, 4-CF₃, 4-COOEt

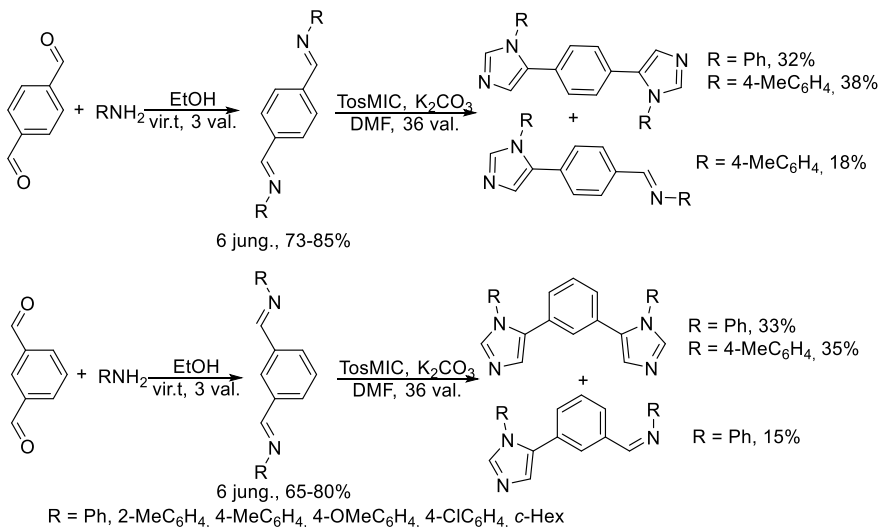
24 schema. Ren ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

Mokslinė grupė, ieškanti selektyvių ciklooksigenazės-2 slopiklių, nagrinėjo kai kurių imidazolinių darinių struktūros ir aktyvumo sąryšį⁷⁹. Šiems junginiams susintetinti buvo pasitelkta van Leuseno reakcija, po kurios vėliau sekė pakaitų įvedimas į 2-ąją ir 4-ąją imidazolo žiedo padėtis (25 schema). Nurodoma, kad 1,5-diarilimidazolai buvo susintetinti iš 4-metilsulfanilbenzilidenarilaminų, TosMIC ir kalio karbonato, metanolio ir 1,2-dimetoksietano mišinys (1:2), 24 val. virinant. Iminų sintezė publikacijoje nebuvo detalizuota.



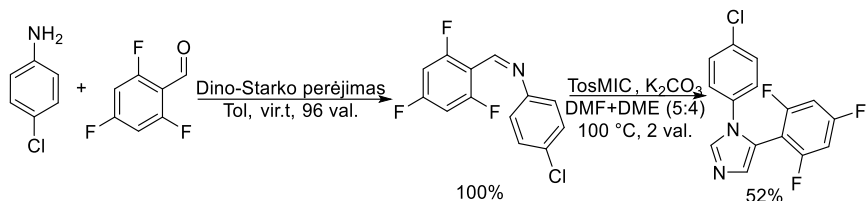
25 schema. Yang ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

2019 m. autoriai, ieškantys priešvėžinių junginių, paskelbė dimerinių imidazolų struktūros-aktyvumo sąryšio tyrimą⁸⁰. Iš pradžių iš tereftalaldehido ir izoftalaldehido bei 6 skirtingų aminių buvo susintetinta 12 dimerinių Šifo bazių (26 schema). Toliau, iš 12 susintetintų junginių, pasitelkus van Leuseno reakcijos metodą autoriams pavyko paruošti 4 simetrinius diimidazolus (su fenil- ir metilfenilpakaitais) bei išskirti 2 hibridinius analogus, turinčius po vieną imidazolo žiedą ir nesureagavusią imino grupę.



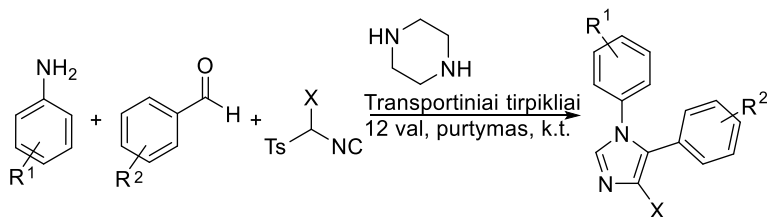
26 schema. Meenakshisundaram ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

Efektyvesnių fungicidinių preparatų paieškai buvo susintetinta ir ištirta visa eilė 1,2,4,5-pakeistų imidazolų⁸¹. Jų sintezei ankstyvose stadijose panaudojo ir van Leuseno reakciją (27 schema). Pirmiausia, kaitinant reakcijos mišinį toluene su Dino-Starko perėjimu per 96 val. buvo susintetintas iminas, kaip pranešama, 100% išeiga, po to 52% išeiga buvo gautas 1,5-dipakeistas imidazolas. Tolimesni reikalingi pakeitimai buvo atliekami jau iš šio junginio.



27 schema. Lamberth ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

Didelio masto junginių bibliotekos sintezė buvo aprašyta 2023 m.⁸². Pranešama, kad buvo atliktos net 1536 reakcijos ir paraleliai nanokiekiais buvo susintetinti net 16-os skirtingų tipų junginiai. Sintzei buvo naudojamos mikroplokštelės, kuriose vienu metu gali vykti 384 reakcijos. Tyrimui buvo pasirinktos įvairios multikomponentinės reakcijos panaudojant izocianidus. Tarp jų ir van Leuseno imidazolų sintezė, įvedant pakaitus 1,5-padėtyse (naudojant TosMIC) arba 1,4,5-padėtyse (naudojant TosMIC analogą; 28 schema).



R¹ = H, 2,4-Cl₂, 2-NO₂-4-Cl, 3-Me, 4-Cl ir kt.

R² = 2-COOMe, 2,3-(OH)₂, 2,6-F₂, 4-Cl, 4-CF₃ ir kt.

X = H arba 4-FC₆H₄

28 schema. Gao ir bendraautorių van Leuseno sintezės panaudojimas

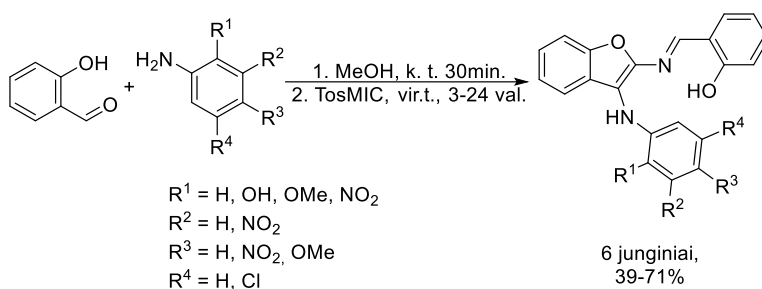
Šie mokslininkai aprašė, kad dirbant itin mažais kiekiais reakcijos sąlygos turi būti modifikuotos, nes tokie įprastai naudojami tirpikliai, kaip metanolis, THF ar DCM, yra per daug lakūs. Be to, ši automatizuota procedūra reikalauja, kad visi junginiai į celes būtų supilstomi, todėl prieš sintezę buvo pirmiausia ruošiami pradinių medžiagų tirpalai transportiniuose tirpikliuose – etilenglikolyje, 2-metoksietanolyje arba 1,2-dimetoksietane – parenkant juos

pagal medžiagų tirpumą. Imidazolai buvo gauti reagentus supilsčius į atitinkamas celes ir pridėjus bazės piperazino, tuomet celes užsandarinus ir mikroplokšteles 12 val. patalpinus į purtyklę. Tada masių spektrometru buvo atliktos reakcijų mišinių analizės ir įvertinta, kurie produktai susidarė geromis bei vidutinėmis išeigomis ir kurios reakcijos nevyko arba vyko labai prastai. Iš 96 celių, skirtų van Leuseno reakcijai, 61-oje sintezė įvyko, o 35-iose neįvyko arba susidarė labai mažas kiekis produkto. 28-oje schemeje pateikiama, kokius junginius pavyko gauti sėkmingai.

1.2.2. Van Leuseno imidazolų sintezės atvejai, susidarant neįprastiems produktams

Svarbu panagrinėti literatūros šaltinius, kuriuose aprašomi van Leuseno imidazolų sintezės panaudojimo ar panašūs atvejai, kuomet buvo išskirti kiti negu buvo tikėtasi produktai. Buvo nagrinėjamos tokios sintezės, kuriose pradiniais junginiais buvo panaudoti *N*-pakeisti iminometilfenoliai arba analogiški iminai, 2-oje žiedo padėtyje turintys hidroksigrupę.

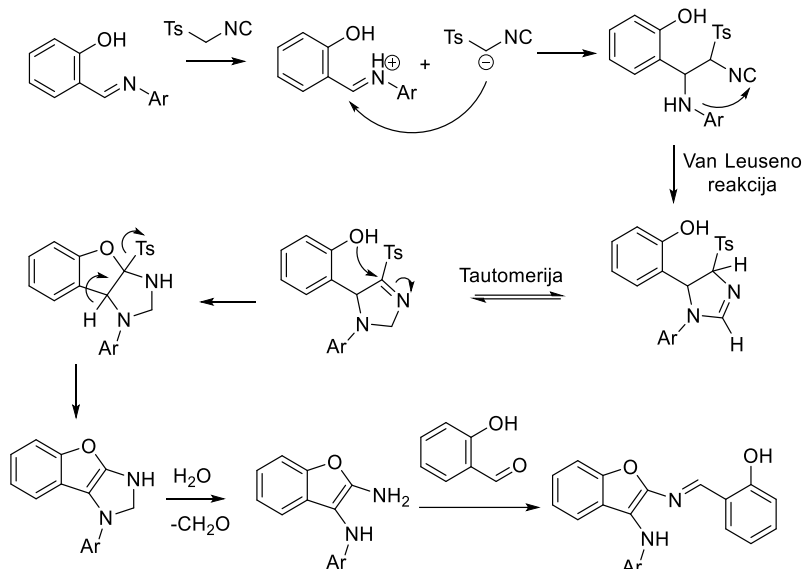
2011 m. buvo publikuota multikomponentinė sintezė⁸³, kurios metu iš 2-hidroksibenzenkarbaldehido, arilaminų ir TosMIC buvo gauti 2-(((3-arilaminobenzofuran-2-il)imino)metil)fenoliai (29 schema). Šių junginių struktūrą mokslininkai įrodė ir rentgeno spindulių difrakcijos metodu. Reakcija buvo vykdoma pirmiausia 2-hidroksibenzenkarbaldehidą ir atitinkamą aniliną maišant kambario temperatūroje taip suformuojant iminą, vėliau pridendant TosMIC ir virinant metanolyje. Produktai buvo gauti 39-71% išeigomis.



29 schema. 2-(((3-arilaminobenzofuran-2-il)imino)metil)fenolių sintezė

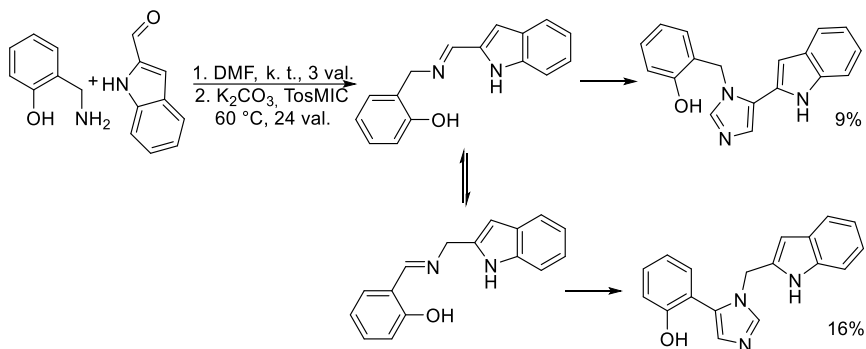
Publikacijoje mokslininkai taip pat pasiūlė galimą šių produktų susidarymo mechanizmą (30 schema). Jie teigė, kad iminas, susidaręs iš 2-hidroksibenzenkarbaldehido ir atitinkamo anilino, yra atakuojamas TosMIC anijono ir susidaręs tarpinis junginys dalyvauja van Leuseno reakcijoje.

Toliau vyksta susidariusio junginio tautomerija ir fenolinio deguonies nukleofilinė ataka, susidarant tricikliniam dariniui. Tozilgrupės eliminavimo metu susiformuoja benzofuranas, kuris reakcijos sąlygomis hidrolizuojasi ir toliau laisva aminogrupė reaguoja su dar viena 2-hidroksibenzenkarbaldehido molekule, susidarant galutiniam produktui.



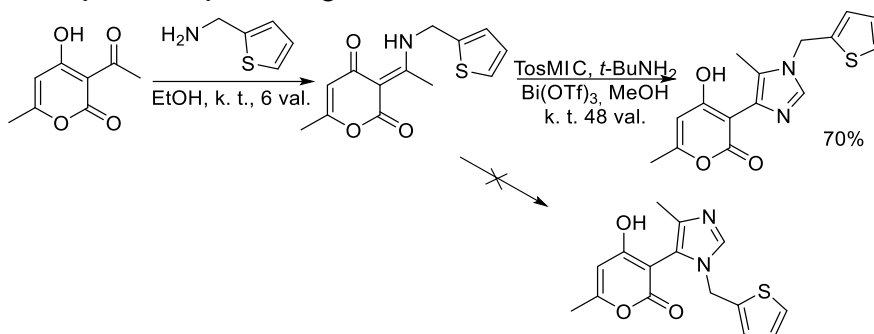
30 schema. Mokslinės grupės⁸³ pasiūlytas reakcijos mechanizmas

Potencialių indolamino 2,3-dioksigenazės slopiklių paieškos metu vykdant *N*-pakeistų 5-fenilimidazolų sintezę, van Leuseno reakcijos metu įvyko netikėtas persigrupavimas imino molekulėje⁸⁴ (31 schema). Reakcija buvo atliekama vieno indo sintezės metodu. Pirmiausia aminas ir aldehidas 3 val. buvo maišomi DMF kambario temperatūroje, kol suformuojamas iminas (-ai). Toliau, reakcijos produkto neišskyrus, buvo vykdoma van Leuseno reakcija, pridant kalio karbonato bei *p*-toluensulfonilmetilizocianido ir 24 val. kaitinant reakcijos mišinį 60 °C temperatūroje. Įvykus imino persigrupavimui, „netikėto“ jo ciklizacijos produkto susidarė netgi daugiau (16%), negu junginio, suplanuoto prieš sintezę (9%).



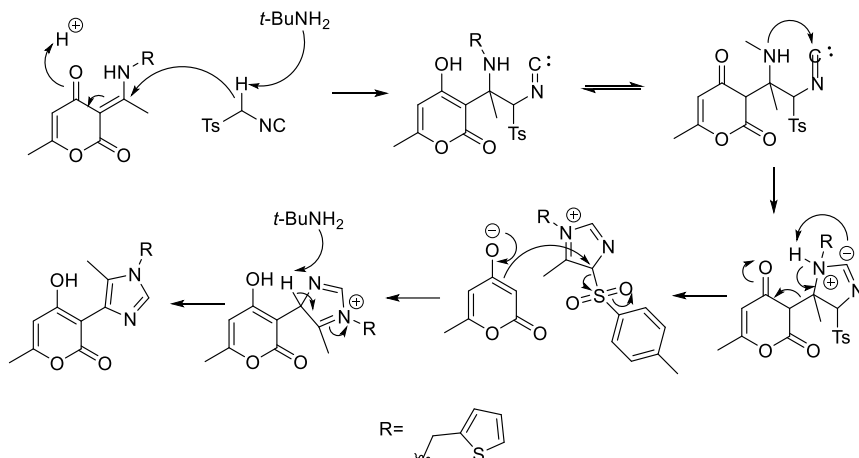
31 schema. Imino molekulės persigrupavimas

Pirmą neįprasto persigrupavimo atvejį van Leuseno sintezės metu, jų teigimu, aprašo Fodili ir kolegos⁸⁵ (32 schema). Pirmiausia, 3-acetil-4-hidroksi-6-metil-2*H*-piran-2-onas reaguoja su 2-tiofenilmetanaminu, susidarant ketiminui, kuris reakcijoje su TosMIC, mišinyje esant bismuto triflato (0,1 ekv.) ir *tert*-butilamino, sudaro persigrupavimo produktą 1,4,5-tripakeistą imidazolą 70% išeiga.



32 schema. 1,4,5-tripakeisto imidazolo susidarymas vykstant persigrupavimui

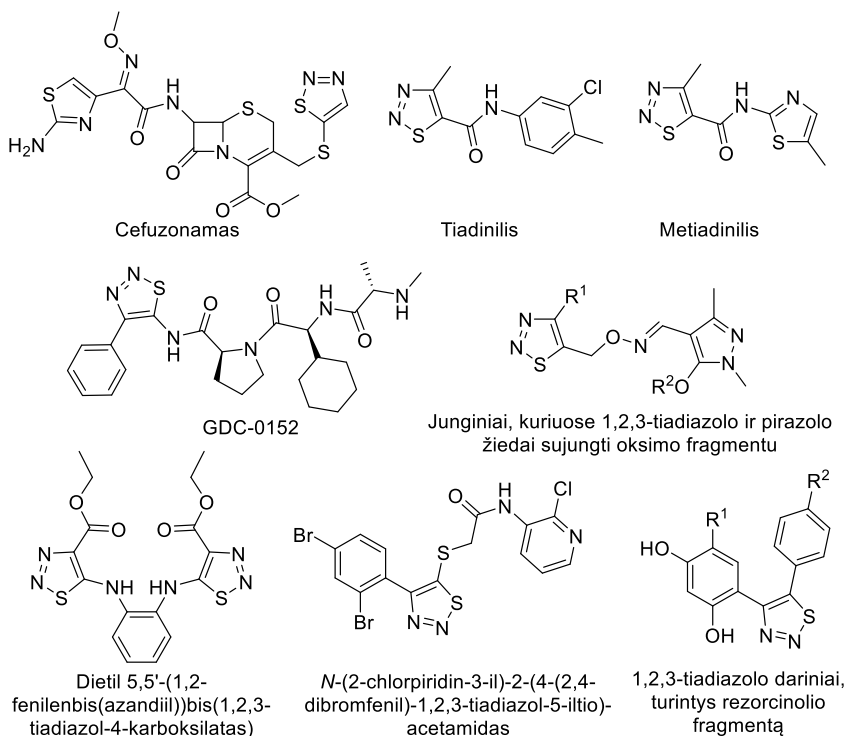
Mokslinė grupė taip pat pasiūlė galimą mechanizmą, paaiškinantį šio junginio susiformavimą (schema 33). Teigiama, kad *tert*-butilaminui atplėšus rūgštinį protoną nuo TosMIC molekulės, ši dalyvauja cikloprisijungimo reakcijoje, susidarant tarpiniam cikliniam junginiui. Vykstant protonų pernašai ir C-C ryšio skilimui, susidaro imidazolinio druska, kuri, toliau, elgdamasi kaip nukleofilas, atakuoja anglies atomą, prie kurio yra prisijungusi tozilgrupė ir ją pakeičia. Atplėšus vandenilį vyksta ryšių persitvarkymas, dėl ko susidaro galutinis produktas 1,4,5-tripakeistas imidazolas.



33 schema. Mokslininkų pasiūlytas⁸⁵ galimas reakcijos mechanizmas

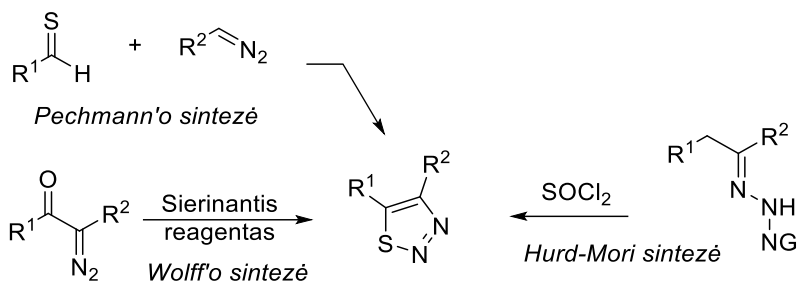
1.3. 1,2,3-tiadiazolo žiedas

Tiadiazolas – tai penkianaris heterociklinis žiedas, sudarytas iš dviejų anglies, dviejų azoto ir vieno sieros atomo. Galimi 4 tiazolo struktūriniai izomerai, tačiau šiuo atveju nagrinėsime 1,2,3-tiadiazolo žiedą. Šį fragmentą turintys junginiai pasižymi priešgrybelinėmis^{86–89}, antimikrobinėmis^{90–92}, priešvėžinėmis^{93,94}, imunosupresinėmis⁹⁵, herbicidinėmis⁹⁰, insekticidinėmis⁹⁶ ir kitomis savybėmis. 1,2,3-tiadiazolo struktūra sutinkama tokiuose komerciniuose junginiuose, kaip antibiotikas cefuzonamas, pesticidai tiadinilis ir metiadinilis, klinikiniuose tyrimuose dalyvaujantis priešvėžinis junginys GDC-0152 (3 pav.). Pastarųjų metų tyrimai taip pat atskleidė, kad kombinuoti pirazolo, oksimo ir tiadiazolo dariniai pasižymi priešvėžinėmis ir insekticidinėmis savybėmis⁹⁷, o dietil 5,5'-(1,2-fenilenbis(azandiil))bis(1,2,3-tiadiazol-4-karboksilat) ir *N*-(2-chlorpiridin-3-il)-2-(4-(2,4-dibromfenil)-1,2,3-tiadiazol-5-iltio)acetamidas pasižymi ŽIV slopinimu^{98,99}.



3 pav. Keletas svarbių 1,2,3-tiazolo struktūrą turinčių junginių

Paprastai naudojami trys pagrindiniai būdai 1,2,3-tiazolams sintetinti (34 schema). Pechmann'o sintezė¹⁰⁰, pirmą kartą aprašyta 1896 m., apima 1,3-dipolinį diazoalkanų cikloprisijungimą prie C=S ryšio. Wolfo sintezės¹⁰¹ metu generuojami ir ciklizuojami α -diazotio karboniliniai junginiai arba diazokarboniliniai junginiai yra veikiami sierinančiais junginiais, tokiais kaip Lawessono reagentas, P₄S₁₀ ar arilsulfonilazidai. Hurd-Mori reakcija¹⁰², pirmą kartą panaudota 1955 m., vyksta pirmiausia iš atitinkamo ketono suformuojant hidrazoną, kuris po to ciklizuojamas panaudojant sulfinilchloridą. Taip pat literatūroje randama ir keletas kitų būdų 1,2,3-tiazolų formavimui, pavyzdžiui, oksidacinės heterociklizacijos reakcijos ir tam tikri persigrupavimai¹⁰³. Naujausiems 1,2,3-tiazolų sintezės metodams ir susidarančių junginių cheminėms savybėms apžvelgti yra skirtas visas skyrius 4-ajame „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“ tome, publikuotame 2022 m.¹⁰⁴.



34 schema. Pagrindiniai 4,5-dipakeistų 1,2,3-tiadiazolų gavimo būdai

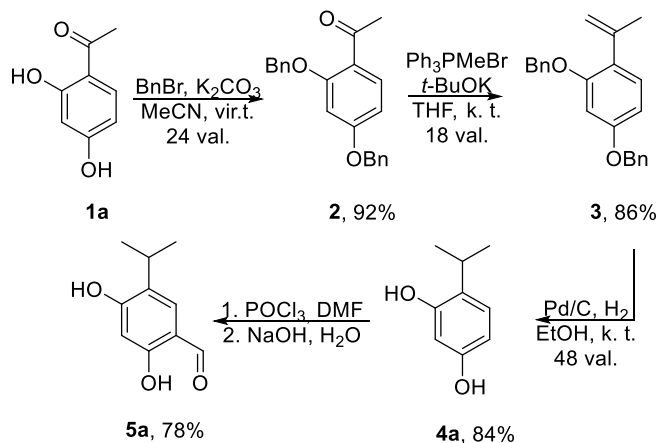
Pastaraisiais metais 1,2,3-tiadiazolai dažniausiai sintetinami naudojant Hurd-Mori reakciją, kuri be klasikinio atlikimo būdo yra sulaukusi ir daug patobulinimų. Buvo pademonstruota, kaip panaudojant joninius skysčius galima susintetinti sulfonilhidrazinus, kuriuos kondensuojant su acildariniais ir susidariusį junginį ciklizuojant sulfinilchloridu, gali būti gaunami norimi tiadiazolai¹⁰⁵. Šio metodo privalumas – patogus produkto atskyrimas nuo joninio skysčio. Liu ir kitų mokslininkų grupė parodė, kaip Hurd-Mori reakcijai galima pritaikyti ir kietafazės organinės sintezės metodą¹⁰⁶, dėl ko tiksliniai junginiai gali būti lengvai išskiriami, atplaunant juos nuo kietų dalelių, po to jas regeneruojant ir naudojant dar kartą – taigi, reakcija pasižymi tvarumu. 2016 m. tyrimas¹⁰⁷ buvo skirtas kitų veiksmingų sierinančių reagentų paieškai, kurie galėtų pakeisti vandeniui jautrų sulfinilchloridą. Išbandžius įvairias sieros, katalizatoriaus ir oksidatoriaus sistemas, buvo atrasta, kad *N*-tozilhidrazonai, kaitinami DMA su sierą ir K₂S₂O₈ geromis išėigomis sudaro 1,2,3-tiadiazolus. Ishikawa ir kiti autoriai¹⁰⁸ aprašė alternatyvų būdą sintezei panaudojant 1,10-sujungtą aloksazinio druskos ir amonio jodido katalitinę sistemą, esant sierai.

2. REZULTATŲ APTARIMAS

2.1. 5-pakeistų 2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydų sintezė

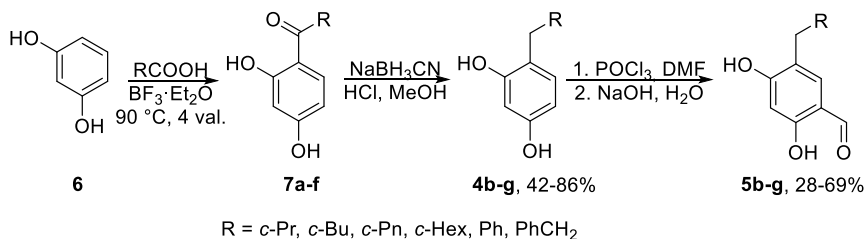
Tikslinių junginių, turinčių imidazolo arba 1,2,3-tiadiazolo žiedą, sintezė buvo pradėta nuo 4-pakeistų 1,3-benzendiolių, kurie nėra komerciškai prieinami, todėl juos teko sintetinti patiems. Jau anksčiau buvo nustatyta, kad alkilpakaitai rezorcino žiedo 4 padėtyje yra svarbūs šiam fragmentui jungiantis su Hsp90 baltymu¹⁰⁹, todėl šalia centrinio penkianario heterociklinio žiedo įtakos Hsp90 slopinimui nustatymo, buvo nutarta patyrinėti ir šių alkilpakaitų įtaką. Tam buvo nuspręsta susintetinti 5-izopropil-, 5-(ciklopropilmetil)-, 5-(ciklobutilmetil)-, 5-(ciklopentilmetil)-, 5-(cikloheksilmetil)-, 5-benzil-, 5-fenetil-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydus.

Šie aldehidai buvo sintetinami dviem skirtingais būdais. 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzenkarbaldehido sintezė atlikta per 4 stadijas (35 schema). Pirmiausia, komerciškai prieinamo 2,4-dihidroksiacetofenono **1a** hidroksigrupės buvo blokuojamos, panaudojant benzilbromidą ir kalio karbonatą, junginys **2** susidarė 92% išeiga. Siekiant karbonilinės grupės deguonies atomą pakeisti metilengrupe, toliau buvo vykdoma Wittigo reakcija, junginys **3** susidarė 86% išeiga. Kitoje stadijoje atlikta dvigubą ryšio redukcija vandenilio dujomis esant paladžio ant anglies katalizatoriui, kartu pašalinant ir abi benzilgrupes. 4-izopropil-1,3-diolis **4a** susidarė 84% išeiga. Paskutinėje stadijoje, panaudojus fosforilchloridą *N,N*-dimetilformamide, buvo atliktas Vilsmeierio-Haacko formilinimas ir junginys **5a** buvo gautas 78% išeiga.



35 schema. 2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzenkarbaldehido sintezė

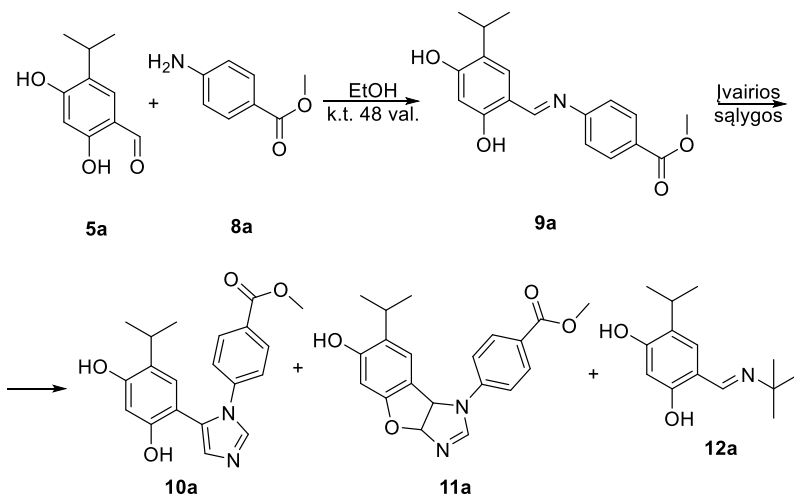
Aldehydai, turintys ciklopropilmetil-, ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil-, cikloheksilmetil-, benzil- ir fenetilgrupės (**5b-g**), buvo susintetinti per tris stadijas (36 schema). Pirmiausia buvo atliekamas 1,3-benzendiolio **6** Friedelio-Craftso 4-os padėties acilinimas atitinkamomis karboksirūgštimis, panaudojant boro trifluorido eteratą. Susidarę junginiai **7a-f** be papildomo gryninimo buvo redukuojami natrio cianborhidridu rūgštinėje terpėje, gauti 4-pakeisti 1,3-benzendioliai **4b-g**. Galiausiai, formilgrupei įvesti, vėl buvo panaudota Vilsmeierio-Haacko reakcija, kurios metu benzenkarbaldehydai **5b-g** susidarė 28-69% išeigomis.



36 schema. 2,4-dihidroksi-5-pakeistų benzenkarbaldehydų sintezė

2.2. 1,5-dipakeistų imidazolų sintezė

Iš 5-izopropil-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehido **5a** ir metil 4-aminobenzenkarboksilato **8a** maišant etanolyje kambario temperatūroje 48 val. buvo susintetintas modelinis junginys **9a**, su kuriuo toliau buvo išbandytos įvairios van Leuseno imidazolų sintezės sąlygos (37 schema). Pirmiausia išbandytos paties van Leuseno publikacijoje⁵³ pateiktos reakcijos sąlygos – naudojamas metanolio ir DME mišinys (santykiu 2:1), 1,5 ekv. TosMIC, 2 ekv. K₂CO₃, ir maišoma kambario temperatūroje 16 val. (1 lentelė, 1 eilutė). Nedidele, sumine 15% išeiga buvo išskirti produktai tikslinis imidazolas **10a** ir netikėtas benzofuro[2,3-*d*]imidazolas **11a**, kurie susidarė santykiu 2:1. Taip pat išbandytos ir kitos standartinės sąlygos, aprašytos tame pačiame straipsnyje: reakciją atliekant 20 val. 1,2-dimetoksietane kambario temperatūroje, pridėjus 1,5 ekv. TosMIC ir 2 ekv. bazės *t*-BuNH₂. Šiuo atveju buvo gautas perimininimo reakcijos produktas **12a** 30% išeiga, todėl padaryta išvada, kad panaudota bazė buvo netinkama (2 eilutė).



37 schema. Van Leuseno reakcijos sąlygų optimizavimas ir gauti produktai

1 lentelė. Van Leuseno reakcijos sąlygų optimizavimo eksperimentai su modeliniu iminiu **9a**

<i>Nr.</i>	<i>Bazė</i>	<i>Tirpiklis</i>	<i>Temperatūra</i>	<i>Laikas</i>	<i>Išeiga</i>	<i>Santykis 10a:11a</i>
1	K ₂ CO ₃	MeOH+DME (2:1)	k.t.	16 val.	15%	2:1
2	<i>t</i> -BuNH ₂	DME	k.t.	20 val.	30% ^a	-
3	K ₂ CO ₃	DME+DMF (4:3)	100 °C	2 val.	25% ^b	-
4	K ₂ CO ₃	MeOH	Δ	3,5 val.	42%	2,5:1
5	K ₂ CO ₃	MeOH	MW 40 °C	1 val.	45%	1,15:1
6	K ₂ CO ₃	MeOH+DME (2:1)	k.t.	48 val.	37%	2,2:1
7	K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	72 val.	59%	2,5:1
8 ^c	K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	72 val.	12%	3:1

a- Išskirta tik periminimo produktas **12a**

b- Išskirta tik produktas **10a**

c- Reakcija atlikta vieno indo metodu, sujungiant pradinių iminių sintezę ir van Leuseno reakciją, išskiriant tik galutinius produktus

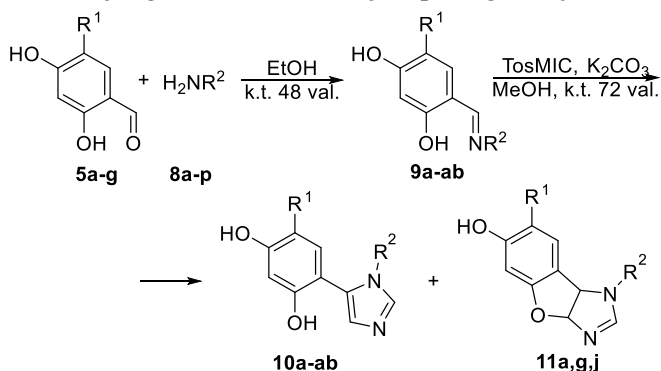
Išbandytos ir kitose publikacijose aprašytos sąlygos (1 lentelė, 3, 4 eilutės). Vykiant reakciją DME ir DMF mišinyje santykiu 4:3, 2 val. 100 °C temperatūroje su 1,5 ekv. TosMIC ir 2 ekv. K₂CO₃⁷⁶ buvo išskirtas tik

imidazolo darinys **10a** 25% išeiga. Reakciją atliekant su 1,5 ekv. TosMIC ir 2 ekv. K_2CO_3 verdančiame metanolyje 3,5 val.⁷⁸, produktai susidarė 42% sumine išeiga ir 2,5:1 santykiu.

Toliau buvo išbandytos dar keletas reakcijos sąlygų. Visais atvejais naudota 1,5 ekv. TosMIC ir 2 ekv. K_2CO_3 . Išbandžius reakciją atlikti mikrobangų reaktoriuje 40 °C temperatūroje, reakcijos eigą stebint plonasluoksnės chromatografijos metodu kas 10 min., po 1 val. galutiniai produktai išskirti 45% išeiga santykiu 1,15:1 (5 eilutė). Reakciją atliekant kambario temperatūroje 48 val. metanolio ir 1,2-dimetoksietano mišinyje 2:1, suminė išeiga pagerėjo iki 37%, produktai išskirti 2,2:1 santykiu (6 eilutė). Reakciją vykdant kambario temperatūroje gryname metanolyje 72 val., išeiga padidėjo iki 59% ir produktai **10a** ir **11a** išskirti 2,5:1 santykiu (7 eilutė).

Literatūroje aptinkama nemažai atveju, kai van Leuseno sintezei autoriai sėkmingai pritaiko vieno indo, arba multikomponentinę, reakciją^{75,77,78,82}. Nepaisant to, išbandžius šį sintezės būdą, buvo gauta tik 12% suminė išeiga (1 lentelė, 8 eilutė). Nuspręsta, kad mūsų atveju šis sintezės būdas nėra pritaikomas, nes smarkiai komplikavosi produkto gryninimas bei ženkliai sumažėjo išskirtų produktų išeiga.

Atlikus šiuos tyrimus buvo nustatyta, kad optimalios reakcijos sąlygos yra, kai 1 ekv. atitinkamo imino, 1,5 ekv. TosMIC ir 2 ekv. K_2CO_3 72 val. maišomi metanolyje kambario temperatūroje. Norint gauti tikslinius imidazolus, iš susintetintų benzenkarbaldehidų **5a-g** ir komerciškai prieinamų anilinių bei aminių **8a-p** maišant etanolyje kambario temperatūroje 48 val., pirmiausiai buvo susintetinti ir išgryninti tarpiniai junginiai – iminai **9a-ab**. Tuomet biologinio aktyvumo tyrimams optimaliomis reakcijos sąlygomis buvo susintetinta visa eilė junginių (38 schema), jie apžvelgti 2-oje lentelėje.



38 schema. 4-pakeistų 6-(1-pakeistų 1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolių ir 1-aril-7-izopropil-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazol-6-olių sintezė

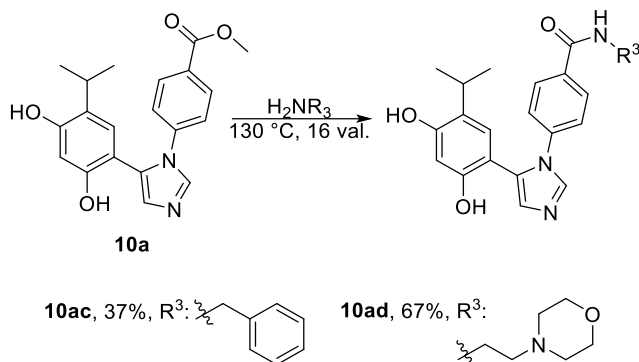
2 lentelė. Susintetinti junginiai 9-11 ir jų išeigos

Nr.	R^1	R^2	1 stadijos produktas (išeiga, %)	2 stadijos produktas (-ai) (išeiga, %)
1	<i>i</i> -Pr	4-COOMeC ₆ H ₄	9a (91)	10a (42), 11a (17)
2	<i>i</i> -Pr	C ₆ H ₅	9b (79)	10b (50)
3	<i>i</i> -Pr	2-MeC ₆ H ₄	9c (95)	10c (34)
4	<i>i</i> -Pr	4-MeC ₆ H ₄	9d (81)	10d (15)
5	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄	9e (73)	10e (57)
6	<i>i</i> -Pr	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	9f (70)	10f (36)
7	<i>i</i> -Pr	3,4,5-(OMe) ₃ C ₆ H ₂	9g (78)	10g (56), 11g (26)
8	<i>i</i> -Pr	4-OEtC ₆ H ₄	9h (73)	10h (48)
9	<i>i</i> -Pr	4-ClC ₆ H ₄	9i (80)	10i (27)
10	<i>i</i> -Pr	4-FC ₆ H ₄	9j (57)	10j (64), 11j (15)
11	<i>i</i> -Pr	4-CF ₃ C ₆ H ₄	9k (81)	10k (20)
12	<i>i</i> -Pr	Bn	9l (75)	10l (47)
13	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄ CH ₂	9m (49)	10m (43)
14	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	9n (58)	10n (52)
15	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	9o (83)	10o (52)
16	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	9p (94)	10p (52)
17	<i>c</i> -PrCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9r (41)	10r (16)
18	<i>c</i> -BuCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9s (48)	10s (10)
19	<i>c</i> -PnCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9t (72)	10t (57)
20	<i>c</i> -HexCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9u (72)	10u (56)
21	<i>c</i> -HexCH ₂	4-ClC ₆ H ₄	9v (92)	10v (48)
22	PhCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9z (89)	10z (21)
23	Ph(CH ₂) ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9aa (72)	10aa (36)
24	Ph(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄	9ab (90)	10ab (48)

Daugeliu atvejų buvo pastebėta, kad kartu su tiksliniais produktais susidaro ir netikėti, iki šiol literatūroje neaprašytos struktūros šalutiniai junginiai benzofuro[2,3-*d*]imidazolai **11**, turintys naują kondensuotą triciklinę sistemą. Išgryninti buvo tik 3 šios struktūros junginiai (**11a,g,j**), tačiau reakcijų eigą stebint plonasluoksnės chromatografijos metodu, buvo pastebėta, kad jie susidaro sintezių metu, kai R³ – tiesiogiai prijungtas aromatinis pakaitas, o prie azoto esant *sp*³ hibridizacijos anglies atomui benzofuro[2,3-*d*]imidazolai **11** nesusidaro. Plačiau apie šių junginių struktūrą ir susidarymo mechanizmą bus nagrinėjama 2.3 skyriuje.

Junginys **10a** buvo modifikuojamas iš metilkarboksilato sintetinant amidus, siekiant nustatyti pakaito dydžio įtakai junginimosi aktyvumui. Tam esteris **10a** buvo lydomas su atitinkamais aminais 130 °C temperatūroje 16

val. (39 schema). Susintetinti 2 imidazolo dariniai su *N*-morfolinetil- ir benzilpakaitais, atitinkamai 37% ir 67% išeigomis.



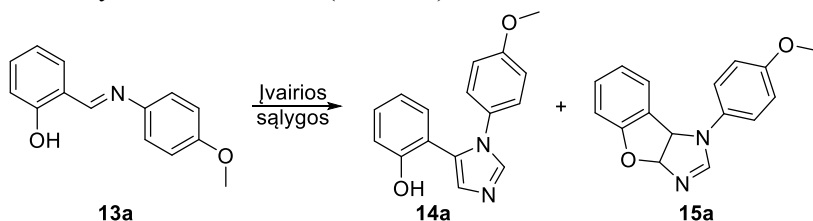
39 schema. 4-(5-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-pakeistų benzenkarboksamidų sintezė

2.3. Van Leuseno reakcijos produktų susidarymo mechanizmo tyrimas

Kaip jau minėta, van Leuseno imidazolų sintezės metu buvo išskirti netikėti šalutiniai produktai, turintys naują, literatūroje neaprašytą kondensuotą triciklinę sistemą. Mūsų atveju šios reakcijos specifika ta, kad imino grupės *o*-padėtyje yra rezorcinolio žiedo hidroksigrupė, kurios dėka ir išryškėjo reakcijos anomalijos – šalutinių produktų 13a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolų reikšmingo kiekio susidarymas. Todėl buvo nuspręsta atlikti šios reakcijos (40 schema) detalų tyrimą su modeliniu junginiu **13a**, susintetintu iš 2-hidroksibenzenkarbaldehido ir 4-metoksianilino.

Susidarančių produktų išeigos ir santykio tyrimas buvo pradėtas išbandant autoriaus van Leuseno publikacijoje⁵³ nurodytomis sąlygomis, naudojant 2 ekv. bazės kalio karbonato ir reakciją atliekant metanolio – 1,2-dimetoksietano (2:1) mišinyje (3 lentelė, 1 eilutė). Ši ir sekančios reakcijos buvo atliekamos 24 val. kambario temperatūroje, pridėjus 1,5 ekv. TosMIC (nebent nurodyta kitaip). Junginiai buvo išskirti 97% bendra išeiga, produktai **14a** ir **15a** (40 schema) susidarė santykiu 3:1. Siekiant įvertinti, kokią įtaką daro metanolio skiedimas DME, reakcija buvo atlikta vien MeOH ir vien DME (2, 3 eilutės). Metanolio atveju išeiga nežymiai pagerėjo, pasiekė 99%, o produktų santykis nepakito, tačiau reakcija dimetoksietane visai nevyko. Toliau buvo išbandyti alkoholiai etanolis ir izopropanolis (4, 5 eilutės), produktai šiose reakcijose susidarė gerokai mažesnėmis, atitinkamai 68% bei 64% išeigomis, be to, sumažėjo susidarančio triciklinio produkto dalis,

14a:15a santykiai atininkamai 3,5:1 ir 4,3:1. Toliau išbandyta visa eilė polinių aprotolinių tirpiklių. Acetonitrile (6 eilutė), lyginant su metanoliumi, reakcijos išeiga sumažėjo iki 66%, tačiau susidarančių produktų santykis išliko panašus. Tetrahidrofurane (7 eilutė) padidėjo susidarančio triciklinio junginio kiekis, produktams susidarant 2:1 santykiu, tačiau reakcija vyko lėtai ir ją nutraukus po 24 val., buvo pasiekta itin žema bendra 12% išeiga. *N,N*-dimetilformamide bei 1,2-dichlorethane (8, 9 eilutės) pasiektos vidutinės 55-65% išeigos, tačiau gerokai sumažėjo susidarančio produkto **15a** kiekis. Nustatyta, kad reakcija visiškai nevyko dichlormetane (10 eilutė).



40 schema. Van Leuseno reakcija su modeliniu junginiu **13a**

3 lentelė. Van Leuseno reakcijos sąlygų tyrimas su modeliniu junginiu **13a**

Nr.	Bazė	Tirpiklis	Temp.	Išeiga	Santykis 14a:15a
1	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH+DME (2:1)	k.t.	97%	3:1
2	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	99%	3:1
3	2 ekv. K ₂ CO ₃	DME	k.t.	-	
4	2 ekv. K ₂ CO ₃	EtOH	k.t.	68%	3,5:1
5	2 ekv. K ₂ CO ₃	i-PrOH	k.t.	64%	4,3:1
6	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeCN	k.t.	66%	3,1:1
7	2 ekv. K ₂ CO ₃	THF	k.t.	12%	2:1
8	2 ekv. K ₂ CO ₃	DMF	k.t.	65%	6,2:1
9	2 ekv. K ₂ CO ₃	DCE	k.t.	55%	5,9:1
10	2 ekv. K ₂ CO ₃	DCM	k.t.	-	
11	-	MeOH	k.t.	-	
12	2 ekv. Na ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	74%	4:1
13	2 ekv. Cs ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	69%	39:1
14	2 ekv. NaOH	MeOH	k.t.	91%	4,3:1
15	2 ekv. KO ^t -Bu	MeOH	k.t.	91%	3,6:1
16	2 ekv. TEA	MeOH	k.t.	39%	3,9:1
17	3 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	91%	8:1
18	1 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	91%	3:1
19	0,5 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	74%	2,7:1
20	0,2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	42%	3,7:1
21 ^a	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	87%	4,6:1

22 ^b	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	k.t.	91%	6,6:1
23 ^c	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	Δ	92%	-
24	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	0-5 °C	91%	6,6:1
25	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	-18 °C	80%	5,3:1
26 ^d	2 ekv. K ₂ CO ₃	MeOH	40 °C, MW	92%	3,2:1

- a- Naudota 1 ekv. TosMIC
- b- Naudota 2 ekv. TosMIC
- c- Reakcijos trukmė 4 val., susidarė tik produktas **14a**
- d- Reakcijos trukmė 5min.

Įsitikinus, kad reakcija be bazės nevyksta (3 lentelė, 11 eilutė), buvo išbandytos įvairios neorganinės ir organinės bazės. Išbandžius kitas nei K₂CO₃ karbonatines bazes Na₂CO₃ ir Cs₂CO₃ (12, 13 eilutės) buvo pastebėta, kad reakcijos įvyko 69 ir 74% išeigomis, tačiau sumažėjo susidarancio triciklinio **15a** produkto kiekis, ypač cezio karbonato atveju, reakcijos produktams **14a:15a** susidarant santykiu 39:1. Stiprios bazės, tokios kaip natrio hidroksidas ir kalio tretbutoksidas (14, 15 eilutės) lėmė labai geras 91% išeigas, tačiau šiek tiek mažesnę kiekį susidarancio benzofuro[2,3-*d*]imidazolo **15a**, abiem atvejais produktai susidarė maždaug 4:1 santykiu. Naudojant organinę bazę TEA (16 eilutė) produktai susidarė analogišku santykiu, tačiau reakcijos išeiga siekė vos 39%. Taigi, iš šių rezultatų buvo padaryta išvada, kad naudojant kalio karbonatą reakcija vyksta geriausia išeiga, o taip pat susidaro didžiausia dalis junginio **15a**.

Siekiant nustatyti, kokią įtaką reakcijos rezultatui turi panaudojamos bazės kiekis, taip pat buvo atliktos reakcijos su 3, 1, 0,5 ir 0,2 ekv. kalio karbonato (3 lentelė, 17-20 eilutės). Pastebėta, kad panaudojus 1 arba 3 ekv. bazės reakcijos išeiga nežymiai sumažėjo (lyginant su 2 ekv. panaudojimu) iki 91%. Reakcijos produktų **14a:15a** santykis panaudojus 1 ekv. bazės išliko nepakitęs (3:1), tačiau panaudojus 3 ekv., imidazolas **14a** susidarė žymiai didesniu santykiu 8:1. Naudojant 0,5 ekv. K₂CO₃, produktas **15a** susidarė netgi šiek tiek palankesniu jam santykiu 2,7:1, tačiau bendra išeiga krito iki 74%, o naudojant dar mažesnę bazės kiekį, 0,2 ekv., išeiga dar labiau sumažėjo ir siekė tik 42%, tačiau produktai susidarė tricikliniam junginiui nepalankesniu, 3,7:1 santykiu.

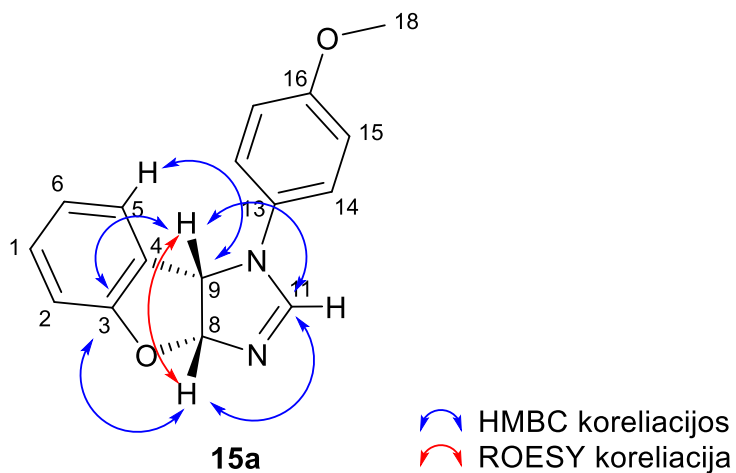
Keičiant TosMIC kiekį (3 lentelė, 21, 22 eilutės), jį padidinus iki 2 arba sumažinus iki 1 ekv., abiem atvejais išeigos šiek tiek sumažėjo (iki 87 ir 91%), o susidaranti imidazolo **14a** dalis padidėjo (**14a:15a** santykiai atitinkamai 4,6:1 ir 6,6:1). Metanolio virimo temperatūroje buvo gautas vienintelis produktas imidazolas 92% išeiga (23 eilutė). Žemose temperatūrose (24, 25 eilutės) išeigos sumažėjo iki 80 ir 91% bei susidarė didesnis kiekis imidazolo

produkto (santykiais 5,3:1 ir 6,6:1). Išbandžius sintezę atlikti mikrobangų reaktoriuje, reakcijos mišinį kaitinant 40 °C temperatūroje 5 min. (26 eilutė), buvo gauta bendra 92% išeiga, o produktai susidarė santykiu 3,2:1.

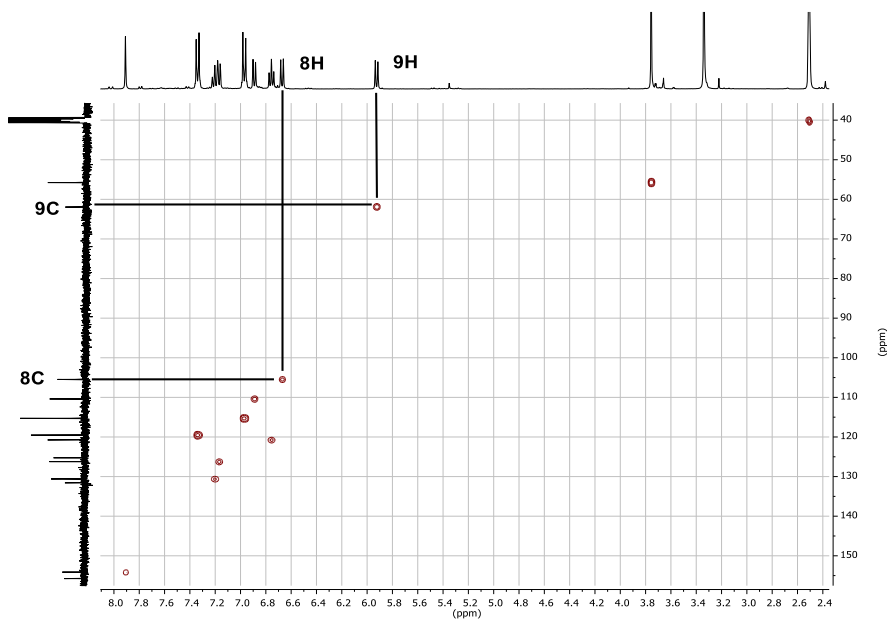
Nustatyta, kad optimalios sąlygos, kuriomis reakcija vyksta geriausia išeiga ir susidaro didžiausias šalutinio triciklinio produkto **15a** kiekis, yra, kai 1 ekv. imino **13a** maišomas metanolyje, kambario temperatūroje 24 val. su 1,5 ekv. TosMIC ir 2 ekv. K₂CO₃. Tačiau nuo jų nedaug atsilieka ir sąlygos, kai panaudojamas mikrobangų reaktorius (40 °C, 5 min.), kurios gali būti vertinamos kaip pranašesnės dėl itin trumpo reakcijos laiko. Apibendrinant visus eksperimentus galima pastebėti tendencijas, kad 13a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolo **15a** daugiausiai susidarė naudojant protoninius tirpiklius ir stiprias neorganines bazines.

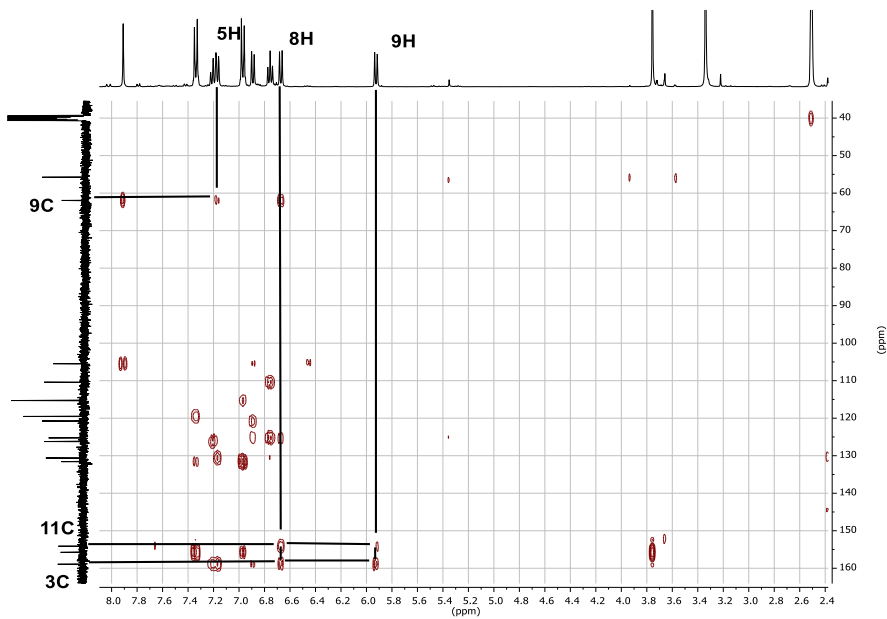
Literatūroje galima rasti duomenų, kad dalis kalio karbonato metanolyje virsta kalio metanoliatu¹¹⁰, kas, tikėtina, prisidėjo prie palankių reakcijos rezultatų, lyginant su kitais karbonatais. TosMIC kiekio padidėjimas arba sumažinimas neigiamai veikė benzofuro[2,3-*d*]imidazolo **15a** susidarymą, tas pats galioja ir bazės kiekio padidėjimui. Bazės kiekį mažinant, proporcingai mažėjo ir reakcijų išeigos. Virinant reakcijos mišinį metanolyje, vienintelis produktas buvo imidazolas, tačiau reakcijas atliekant žemose temperatūrose, priešingai nei tikėtasi, nepavyko paskatinti produkto **15a** susiformavimo.

Junginio **15a** struktūra buvo visiškai patvirtinta panaudojant 1D ir 2D branduolių magnetinio rezonanso eksperimentus (4 pav.). Remiantis protonų ir anglių, esančių šalia elektroneigiamų atomų poslinkių vertėmis ir HSQC spektru (5 pav.), protono dubletas prie 6,66 m. d. ir atitinkama anglies smailė prie 105,0 m. d. buvo priskirti C-H grupei nr. 8, o protono dubletas prie 5,91 m. d. ir atitinkama anglies smailė prie 61,5 m. d. buvo priskirti C-H grupei nr. 9. Tokį priskyrimą patvirtina ir HMBC spektre (6 pav.) stebima sąveika tarp 5H (7,17 m. d.) ir 9C (61,5 m. d.). Triciklinės struktūros susiformavimą pagrindžia protonų 8H (6,66 m. d.) ir 9H (5,91 m. d.) sąveikos su 3C (158,5 m. d.) ir 11C (153,7 m. d.) anglimis. Geriau suprasti junginio erdvinę struktūrą galima remiantis ROESY eksperimento duomenimis (7 pav.). Šiame spektre yra stebima 9H (5,91 m. d.) protono koreliacija su 8H (6,66 m. d.) signalu, kuri rodo, kad triciklinėje struktūroje esantys vandeniliai išsidėstę *syn* konformacijoje vienas kito atžvilgiu.

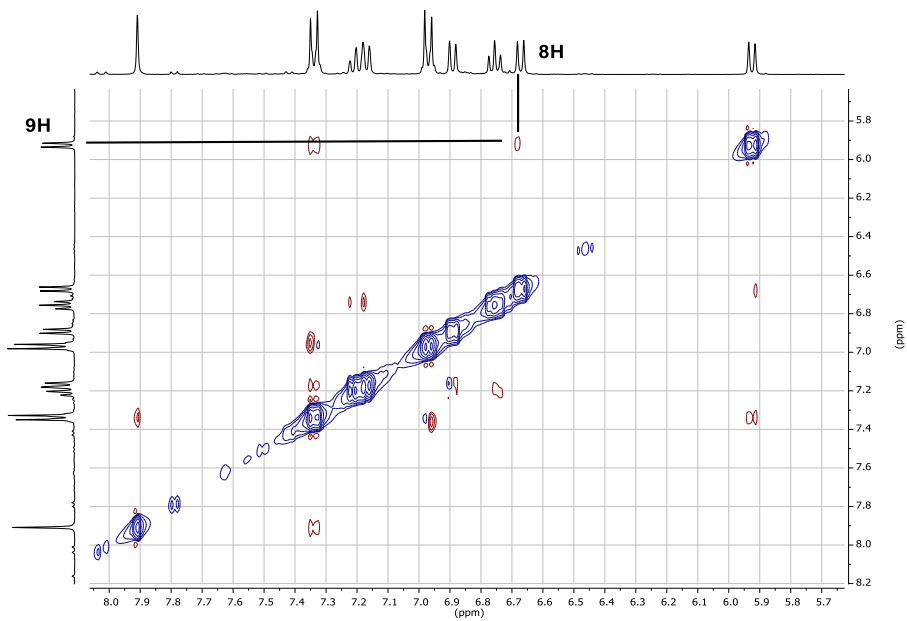


4 pav. Junginio **15a** struktūra ir stebimos svarbiausios sąveikos jai pagrįsti



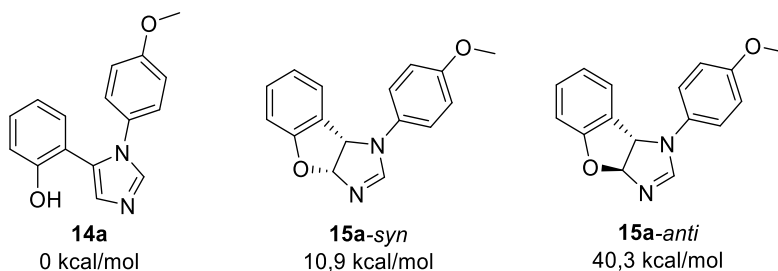


6 pav. Junginio 15a HMBC sąveikos



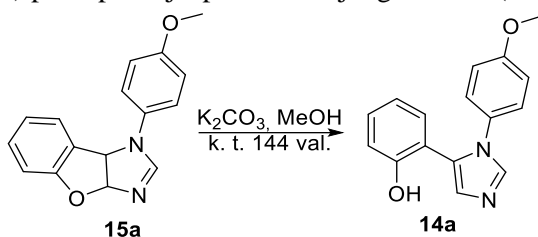
7 pav. Junginio 15a ROESY sąveikos

Galimų galutinių šios reakcijos produktų santykiniai stabilumai buvo palyginti semi-empirinių kvantinių skaičiavimų metoduⁱ (8 pav.). Nustatyta, kad **15a-syn** susiformavimas yra energetiškai palankesnis nei galimo produkto **15a-anti**, todėl po reakcijos ir išskiriamas tik vienas šių produktų. Vis dėlto, **14a** produktas yra energetiškai stabiliausias.



8 pav. Galimi reakcijos produktai ir apskaičiuoti jų santykiniai stabilumai

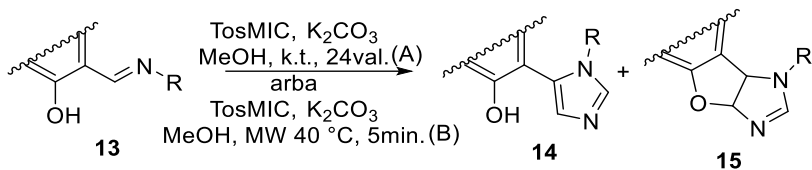
Tai patvirtino ir eksperimentiniai duomenys. Junginio **14a** iš reakcijos mišinio visada buvo išskiriama daugiausiai. Be to, pastebėta, kad nors izoliuotas bei aprotoniniuose tirpikliuose (pvz. DMSO – BMR analizės metu) ištirpintas junginys **15a** yra stabilus, bazinėmis reakcijos sąlygomis (MeOH, 2 ekv. K_2CO_3 , k.t.) per 6 paras jis pilnai virto junginiu **14a** (41 schema).



41 schema. Junginio **15a** virsmas į **14a**

Pasirinkus optimalias reakcijos sąlygas (1,5 ekv. TosMIC, 2 ekv. K_2CO_3 , maišant metanolyje kambario temperatūroje 24 val.) buvo vertinama skirtingų imidazolo heterociklo pakaitų įtaka produktų **14** ir **15** susidarymui. Palyginimui taip pat išbandytos sąlygos reakcijas atliekant mikrobangų reaktoriuje, kaitinant uždarame inde 40 °C temperatūroje 5 min. (42 schema, 4 lentelė).

ⁱ Kvantinius skaičiavimus atliko Vilniaus universiteto Gamtos mokslų centro vyresn. m. d. dr. Visvaldas Kairys



42 schema. Van Leuseno reakcijos tyrimas pakaitų įtakai nustatyti

4 lentelė. Pakaitų įtakos tyrimas produktų susidarymui

Nr.	Pradinis junginys 13	Reakcijos sąlygos	Produktas (-ai)	Išeiga, %	Santykis 14:15
1		A	14a, 15a	98	3:1
2		B	14a, 15a	92	3,2:1
3		A	14b, 15b	95	2:1
4		B	14b, 15b	80	1,9:1
5		B	14c, 15c	86	3,7:1
6		A	14d, 15d	96	15:1
7		A	14e	82	-
8		A	14f, 15f	85	1,5:1
9		B	14f, 15f	88	3,6:1
10		A	14g, 15g	59	2,5:1
11		A	14h, 15h	34	1:1,3
12		B	14h, 15h	39	2:1
13		A	14i, 15i	76	3:1
14		B	14i, 15i	90	1,3:1
15		A	14j	30	-

16	13k	A	14k	61	-
17	13l	A	14l	96	-
18	13m	A	14m, 15m	70	4,4:1
19	13n	A	14n, 15n	92	9,2:1 ^a
20	13o	A	14o	31	-
21	13p	A	14p	61	-

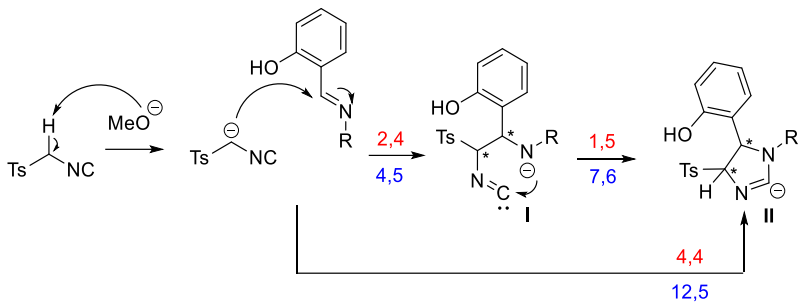
a- Junginiai **14n** ir **15n** nebuvo atskirti, junginių santykis išskaičiuotas iš BMR ¹H spektro duomenų

Pirmiausia, skirtingi pakaitai į iminų **13** molekules įvesti panaudojant įvairius anilinus (4 lentelė, 1-17 eilutės). Šioje padėtyje esant fenilpakaitui abejomis reakcijų sąlygomis buvo gautos iki 95% išeigos ir produktų **14b:15b** santykis apytiksliai 2:1 (3, 4 eilutės). Tolimesni eksperimentai atskleidė, kad arilpakaitai, turintys elektronų donorines grupes, labiau skatino imidazolų **14** susidarymą, be to, daugumoje šių atvejų produktai susidarė didesnėmis suminėmis išeigomis. Pavyzdžiui, arilpakaitas, turintis vieną metoksigrupę, lėmė apytiksliai 3:1 produktų **14a:15a** susidarymą ir išeigos siekė 92-98%, o turintis dvi šias grupes lėmė produktų **14c:15c** susidarymą santykiu 3,7:1 ir 86% išeiga (1, 2, 5 eilutės). Įvedus hidroksigrupę į 4 padėtį, produktai **14d:15d** susidarė 96% išeiga tačiau santykiu 15:1 dominavo imidazolo formavimasis, o 2-hidroksifenilpakaito atveju vienareikšmiškai susidarė tik produktas **14e** 82% išeiga (6, 7 eilutės). Arilpakaitai, turintys elektronų akceptorines grupes, daugeliu atvejų lėmė susidarančio imidazolo dalies ir bendros išeigos sumažėjimą. Be to, pastebėta, kad skirtingų reakcijų sąlygų taikymas vedė prie reikšmingai besiskiriančių susidarančių produktų kiekių ir santykių, išryškėjant atvirkštinei tendencijai, nors bendros išeigos išliko panašios.

Švitinant mikrobangomis pastebėta, kad kuo silpnesnis pakaito elektronų akceptorinis efektas, tuo didesne dalimi susidarė imidazolo **14**. Tai patvirtino šie rezultatai: su chlorgrupe gautas produktų **14f:15f** santykis 3,6:1, su nitrogrupe **14h:15h** santykis 2:1 ir su trifluormetilgrupe **14i:15i** santykis 1,3:1 (9, 12, 14 eilutės). Kambario temperatūros sąlygomis buvo pastebėtas priešingas efektas: silpnėjant elektronų akceptorinėms pakaito savybėms, mažėjo susidarančio imidazolo **14** dalis. Tai patvirtino rezultatai, kai su chlorgrupe gautas produktų **14f:15f** santykis 1,5:1, su metoksikarbonilgrupe **14g:15g** santykis 2,5:1 ir su trifluormetilgrupe **14i:15i** santykis 3:1 (8, 10, 13 eilutės), tačiau tendencijos išimtis buvo pastebėta esant pakaitui su nitrogrupe, kur produktai **14h:15h** susidarė santykiu 1:1,3 (11 eilutė). Kitų išbandytų *N*-pakaitų, tokių kaip 2-benzimidazolil-, benzil- ir cikloheksil-, bei kai kuriais 2-hidroksifenilpakaito modifikacijos atvejais buvo išskirti tik imidazolų produktai, atitinkamai **14j**, **14k**, **14l**, **14o**, **14p** (15-17, 20, 21 eilutės). Modifikuojant 2-hidroksifenilpakaitą, į aromatinį žiedą įvedus papildomų elektronų donorinių grupių, tokių kaip hidroksi- ir metoksigrupės, buvo pastebėtas reikšmingas susiformuojančio imidazolo dalies padidėjimas net iki 3 kartų (18, 19 eilutės).

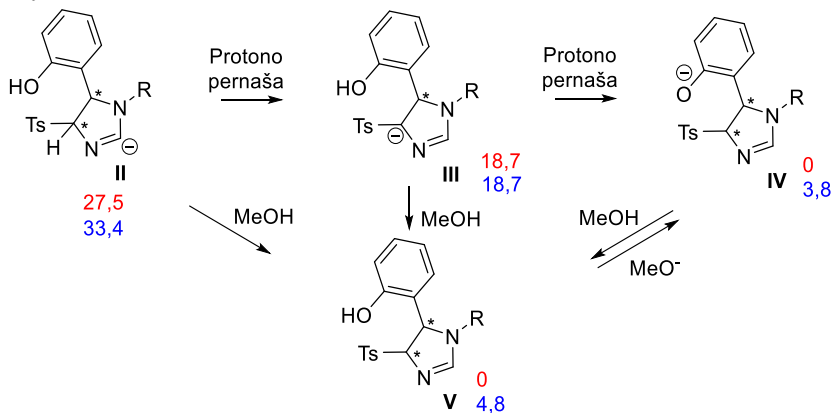
Norint plačiau panagrinėti triciklinės heterosistemos **15** susidarymo mechanizmą, santykiniams junginių stabilumams nustatyti buvo atlikti *ab initio* DFT skaičiavimai, o aktyvacinės energijos buvo apskaičiuotos semiempiriniu GFN2-xTB metodu¹¹. Skaičiavimai atlikti nagrinėjant modelinio junginio **15a** susidarymą (40 schema) ir remiantis van Leuseno pasiūlytu reakcijos mechanizmu (1 schema).

Pirmiausia vyksta TosMIC deprotonizacija ir susidariusio anijono prisijungimas prie imino **13a**, kuris gali vykti dviem būdais (43 schema). Vienas iš jų – anijono prijungimas ir susidariusio tarpinio junginio **I** ciklizacija per dvi pakopas. Kitas galimas būdas – tiesioginis ciklinio junginio **II** susiformavimas pagal [2+3] cikloprisijungimo reakcijos mechanizmą per vieną žingsnį. Šių reakcijų metu molekulėse atsiranda du chiraliniai centrai. Kadangi van Leuseno publikacijoje nebuvo atmesta galimybė susidaryti skirtingiems izomerams, buvo verta panagrinėti abu šiuos atvejus. Dvipakopės ciklizacijos atveju reikalingos aktyvacijos energijos yra atitinkamai 2,4 kcal/mol ir 1,5 kcal/mol *anti*-izomero atveju bei 4,5 kcal/mol ir 7,6 kcal/mol *syn*-izomero atveju. Tiesioginės ciklizacijos atveju reikalingos aktyvacijos energijos yra 4,4 kcal/mol *anti*-izomero atveju ir 12,5 kcal/mol *syn*-izomero atveju.



43 schema. Van Leuseno reakcijos iniciavimas. Raudonai pažymėtos aktyvacijos energijos (kcal/mol) susidarant *anti*-izomerui, mėlynai – *syn*-izomerui

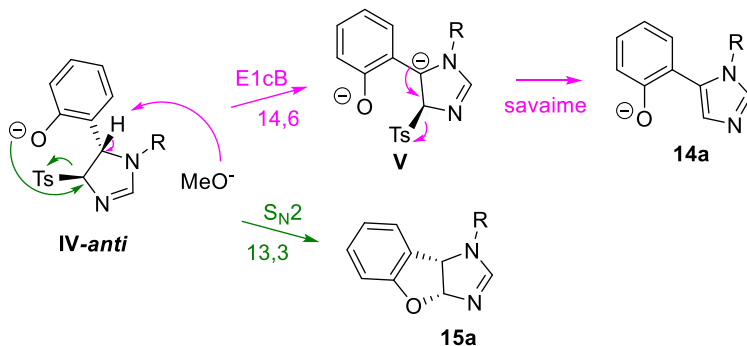
Tolimesnėse reakcijos stadijose susidaręs anijonas **II** dalyvauja protono pernašoje (44 schema). Tarpinio junginio **III** susidarymą rodo tiek santykinės stabilumų energijos (**II-anti** 27,5 kcal/mol, **II-syn** 33,4 kcal/mol, **III-anti** ir **III-syn** 18,7 kcal/mol), tiek vandenilio-deuterio apskaitimo eksperimentai, kurie buvo atlikti ir aprašyti autoriaus publikacijoje⁵³. Tolimesnę galimą protonų pernašą susidarant junginiui **IV** patvirtina jo izomerų stabilumai (**IV-anti** 0 kcal/mol, **IV-syn** 3,8 kcal/mol). Protonizuotas tarpinis junginys **V**, teoriškai, galėtų susidaryti iš bet kurio iš anijonų **II-IV**, tačiau vertinant anijonų stabilumą, labiausiai tikėtina, kad jis galėtų susidaryti grįžtosios reakcijos metu iš anijono **IV**. Mūsų atveju junginio **V** išskirti iš reakcijos mišinio nepavyko, tačiau van Leusenas praneša apie analogiško junginio susidarymą.



44 schema. Protonų pernašos reakcijos ir tarpinių junginių stabilumai (kcal/mol, susidarant *anti*-izomerui pažymėta raudonai, o *syn* – mėlynai)

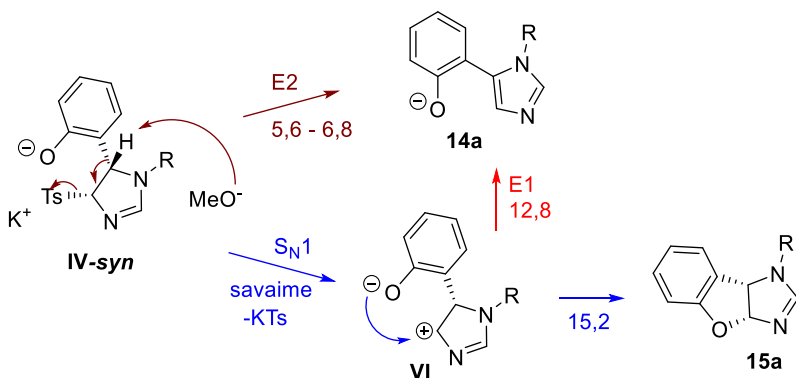
Lyginant **II-IV** anijonų ir jų izomerų stabilumą, galime numanyti, kad reakcijos metu susidaro daugiau **IV-anti** tarpinio junginio, nes tai yra

energetiškai palankiau, todėl toliau panagrinėsime *anti*-izomero virsmus (45 schema). Junginys **14a** iš *IV-anti* izomero (pažymėta rožine spalva) gali susiformuoti per tarpinį junginį konjuguotą bazę **V**, kurios susidarymui reikalinga 14,6 kcal/mol energija. Tolimesnis tozilgrupės eliminavimas susidarant produktui įvyksta savaime. Produktas **15a** iš šio izomero gali susidaryti tik S_N2 reakcijos metu (pažymėta žaliai), kai stipriai nukleofilinė fenoksigrupė sudaro C-O ryšį tuo pačiu metu eliminuojant tozilgrupę. Šiai reakcijai reikalinga 13,3 kcal/mol energija.



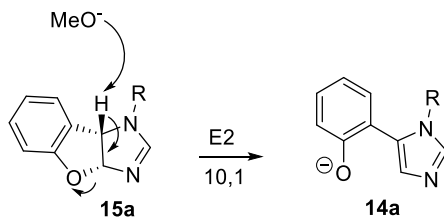
45 schema. Galimi reakcijos produktų susidarymai iš *IV-anti* izomero. Žaliai – **15a** susidarymas, rožiniai – **14a** susidarymas. Šalia rodyklių pateikti reakcijų energiniai barjerai kcal/mol

Iš kito reakcijos tarpinio junginio *IV-syn*, kurio, manome, susidaro mažiau, yra galimi keli produktų susidarymo būdai (46 schema). Junginys **14a** gali susidaryti pagal E2 mechanizmą, tam reikalinga 5,6 – 6,8 kcal/mol energija (skirtingos energijos gautos skaičiuojant su skirtingais *IV-syn* rotameriais, pažymėta rudai). Įvertinant kalio katijonų buvimą metanolio tirpale, buvo apskaičiuota, kad kalio tozilas gali atskilti savaime vykstant S_N1 reakcijai susidarant tarpiniam junginiui **VI**, kuriame nukleofilinės atakos metu gali būti suformuotas C-O ryšys susidarant produktui **15a** (pažymėta mėlynai). Šios reakcijos energinis barjeras – 15,2 kcal/mol. Tačiau junginys **VI** gali dalyvauti ir konkuruojančioje E1 reakcijoje, kurios metu pašalinamas protonas, susidarant junginiui **14a** (pažymėta raudona spalva). Šiuo atveju ši reakcija yra energetiškai palankesnė, nei S_N1, nes jos energinis barjeras 12,8 kcal/mol.



46 schema. Galimi reakcijos produktų susidarymai iš **IV-syn** izomero. Rudai ir raudonai pažymėta **14a** produkto susiformavimas, mėlynai – junginio **15a**. Šalia rodyklių pateikti reakcijų energiniai barjerai kcal/mol

Svarbu paminėti ir tai, kad reakcijos produktas **15a** gali dalyvauti eliminavimo reakcijoje pagal E2 mechanizmą susidarant junginiui **14a** (schema 47). Šio virsmo energinis barjeras – 10,1 kcal/mol.



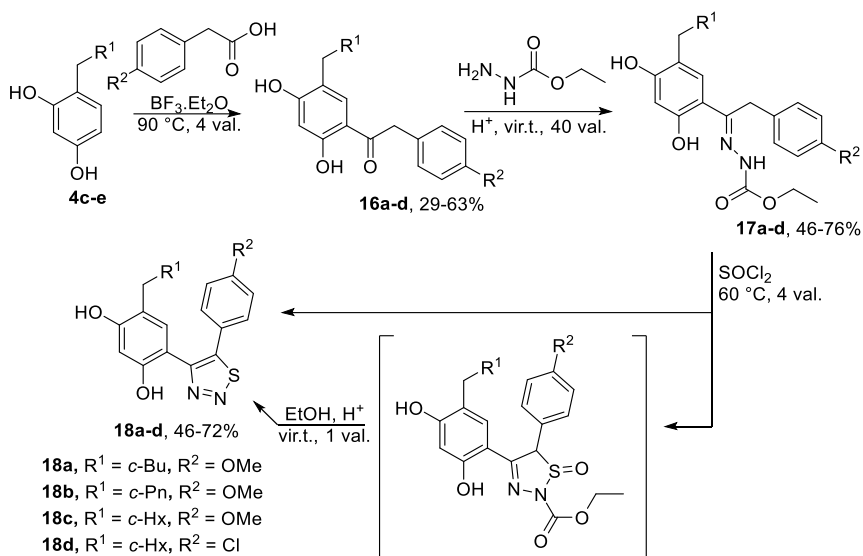
47 schema. **14a** susidarymas iš **15a**. Šalia rodyklės pateiktas reakcijos energinis barjeras kcal/mol

Apibendrinant skaičiavimų rezultatus galime teigti, kad benzofuro[2,3-*d*]imidazolo **15a** susiformavimas tikriausiai vyksta per tarpinį junginį **IV-anti**, o imidazolo susiformavimas iš šios dalelės turi aukštesnę energijos barjerą. Nagrinėjant tarpinį produktą **IV-syn**, kurio reakcijos mišinyje turėtų susidaryti mažiau, pastebime, kad energiniai reakcijų barjerai šiuo atveju veda prie labiausiai tikėtino imidazolo **14a** susiformavimo, o benzofuro[2,3-*d*]imidazolo **15a** susidarymas yra nepalankus. Nors atlikti skaičiavimai leidžia tikėtis, kad pagrindinis reakcijos produktas bus benzofuro[2,3-*d*]imidazolas **15a**, atlikti eksperimentai to nepatvirtina. Viena iš galimų susidarancio imidazolo **14a** dominavimo priežasčių – benzofuro[2,3-*d*]imidazolo **15a** santykinis nestabilumas (5 pav.) ir nedidelis virsmo į **14a** energijos barjeras (46 schema). Šis virsmas patvirtintas ir eksperimentiškai – **15a** per 6 paras bazinėmis reakcijos sąlygomis pilnai virto junginiu **14a**.

2.4. 4,5-dipakeistų 1,2,3-tiadiazolų sintezė

Mūsų laboratorijoje anksčiau susintetinti ir ištirti rezorcinolio-tiadiazolo dariniai pasižymėjo stipriu jungimusi prie Hsp90 aktyviojo centro ir priešvėžinėmis savybėmis^{112,113}. Remiantis pastarųjų struktūra siekėme praplėsti panašių junginių biblioteką ir tuo pačiu nustatyti, kaip keičiant pakaitus keičiasi molekulės aktyvumas, bei atrasti junginius pasižyminčius ne tik stipria sąveika, bet ir selektyvumu Hsp90 izoformoms. Tam tikslui įgyvendinti buvo pasirinkta susintetinti tiadiazolo dariniu su prailginta cikline alifatine grandine 1,3-benzendiolio žiede, t.y., su ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil- ir cikloheksilmetilpakaitais.

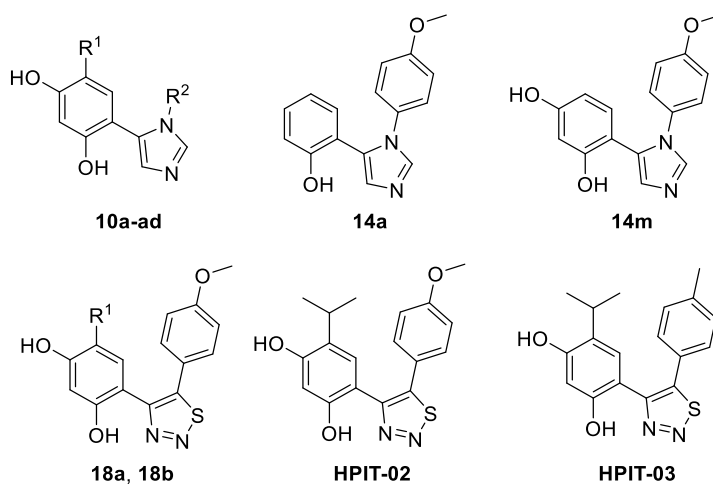
Šio darbo metu 4,5-diaril-1,2,3-tiadiazolų sintezei buvo pasirinkta Hurdo-Mori reakcija. Tikslinių junginių sintezė (48 schema) buvo pradėta nuo anksčiau susintetintų 4-ciklobutilmetil-, ciklopentilmetil- ir cikloheksilmetil-1,3-benzendiolių **4c-e**. Iš jų ir komerciškai prieinamų 4-metoksi- ir 4-chlorfenilacto rūgščių, Friedelio-Craftso acilinimo reakcijos metu, juos veikiant boro trifluorido eteratu 90 °C temperatūroje 4 val., buvo gauti ketonai **16a-d** 29-63% išeigomis. Pastarieji, virinami su etilkarbazatu, 46-76 % išeigomis sudarė hidrazonus **17a-d**, iš kurių, Hurdo-Mori reakcijos metu, veikiant sulfinilchloridu, susiformavo 4,5-diaril-1,2,3-tiadiazolai. Verta paminėti, kad antroje šios reakcijos stadijoje, pašalinus sulfinilchloridą ir reakcijos mišinį 1 val. pavirinus su katalitiniu druskos rūgšties kiekiu, tarpinis anksčiau identifikuotas reakcijos produktas etil 4-(5-pakeistas-2,4-dihidroksifenil)-5-aril-1,2,3-tiadiazol-2(5*H*)-karboksilato 1-oksidas virsta tiksliniu produktu. Atlikus šią procedūrą buvo palengvintas produktų gryninimas ir pagerintos išeigos, 1,2,3-tiadiazolai **18a-d** buvo gauti 46-72 % išeigomis.



48 schema. 4,5-diaril-1,2,3-tiadiazolų sintezė

2.5. Junginių Hsp90 slopinančio aktyvumo tyrimai

Imidazolo dariniai **10a-ad**, **14a**, **14m** ir tiadiazolo dariniai **18a**, **18b** buvo ištirti taikiniams Hsp90 α N ir mutantiniams Hsp90 α N (S52A) bei Hsp90 β N FTSA (fluorescentinio terminio poslinkio tyrimas, angl. *Fluorescent Thermal Shift Assay*) metodu (9 pav., 5 lentelė). Gauti tyrimų rezultatai taip pat palyginti su ankščiau susintetintų tiadiazolo žiedą turinčių junginių **HPIT-02** ir **HPIT-03** aktyvumais, kurie, atitinkamai, yra imidazolo darinių **10e** ir **10d** analogai.



9 pav. Hsp90 formoms ištirtų junginių struktūros

5 lentelė. Imidazolų ir tiadiazolų jungimosi prie Hsp90 izoformų FTSA eksperimentų rezultataiⁱⁱ. Eksperimentai kartoti mažiausiai 3 kartus, 50mM NaPi, 100 mM NaCl, pH 7,5 buferiniame tirpale, esant 10 μM baltymo, pridant 0-200 μM tiriamųjų junginių

Junginys	R ¹	R ²	K _d [patikimumo intervalas], μM			Santykis K _d (Hsp90βN): K _d (Hsp90αN)	
			Hsp90αN	Hsp90αN (S52A)	Hsp90βN		
Imidazolai	10a	<i>i</i> -Pr	4-COOMeC ₆ H ₄	3,5 [2,4-5]	9,5 [7,1-13]	12 [9,7-15]	3,5
	10b	<i>i</i> -Pr	C ₆ H ₅	2,1 [0,92-4,6]	5,0 [3,6-7,0]	6,8 [6,1-7,7]	3,3
	10c	<i>i</i> -Pr	2-MeC ₆ H ₄	2,6 [1,8-3,6]	6,5 [4,8-8,6]	6,9 [4,6-10]	2,7
	10d	<i>i</i> -Pr	4-MeC ₆ H ₄	0,64 [0,31-1,3]	2,1 [1,6-2,8]	1,7 [1,1-2,5]	2,5
	10e	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄	1,7 [0,64-4,6]	4,3 [3,1-5,9]	5,4 [4,8-6,2]	3,1
	10f	<i>i</i> -Pr	3,4-diOMeC ₆ H ₃	2,8 [1,8-4,4]	6,4 [3,6-11]	5,5 [2,7-11]	2,0
	10g	<i>i</i> -Pr	3,4,5-triOMeC ₆ H ₂	≥200	≥200	≥200	-
	10h	<i>i</i> -Pr	4-OEtC ₆ H ₄	1,5 [1,2-1,8]	5,4 [3,9-7,6]	4,7 [3,3-6,8]	3,2
	10i	<i>i</i> -Pr	4-ClC ₆ H ₄	2,7 [0,6-12,0]	5,4 [2,3-13]	10 [8,8-12]	3,9
	10j	<i>i</i> -Pr	4-FC ₆ H ₄	2,3 [1,4-3,6]	7,1 [6,4-7,9]	9,5 [6,4-14]	4,2
	10k	<i>i</i> -Pr	4-CF ₃ C ₆ H ₄	4,4 [2,2-8,8]	17 [7,8-37]	17 [6,9-39]	3,7
	10l	<i>i</i> -Pr	Bn	1,4 [1,0-2,0]	3,6 [2,1-6,0]	3,4 [2,3-5,0]	2,4
	10m	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄ CH ₂	0,26 [0,21-0,33]	0,6 [0,42-0,85]	0,44 [0,29-0,67]	1,7
	10n	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	3,0 [2,3-3,9]	11 [5,5-23]	7,9 [5,3-12]	2,6
	10o	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Pr	2,1 [0,7-6,5]	7,0 [3,7-13]	7,9 [3,8-16]	3,9
	10p	<i>i</i> -Pr	<i>c</i> -Hex	0,95 [0,46-1,9]	1,2 [0,5-3,0]	1,8 [1,1-2,8]	1,9
	10r	<i>c</i> -PrCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9,5 [7,3-13]	27 [23-30]	46 [32-66]	4,8
	10s	<i>c</i> -BuCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	57 [26-120]	≥200	≥200	-
	10t	<i>c</i> -PnCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	47 [28-79]	≥200	≥200	-
	10u	<i>c</i> -HexCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	27 [16-45]	≥200	≥200	-
	10v	<i>c</i> -HexCH ₂	4-ClC ₆ H ₄	≥200	≥200	≥200	-
	10z	PhCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9,6 [8,8-11]	38 [31-47]	79 [62-100]	8,3
	10aa	Ph(CH ₂) ₂	4-OMeC ₆ H ₄	24 [10-61]	62 [43-90]	57 [20-170]	2,3
10ab	Ph(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄	≥200	≥200	≥200	-	
10ac	<i>i</i> -Pr	4-(BnNHCO) C ₆ H ₄	1,7 [1,6-1,9]	2,7 [3,5-6,3]	6,0 [5,6-6,3]	3,5	
10ad	<i>i</i> -Pr	4-(morph- CH ₂ CH ₂ NHCO) C ₆ H ₄	1,9 [1,8-2,2]	10 [7,2-15]	5,5 [5,0-6,1]	2,9	
14a*	H	4-OMeC ₆ H ₄	≥200	≥200	≥200	-	
14m	H	4-OMeC ₆ H ₄	≥200	≥200	≥200	-	
Tiadiazolai	18a	<i>c</i> -BuCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	0,0019 [0,0018- 0,0022]	0,013 [0,012- 0,014]	0,0047 [0,0041- 0,0053]	2,4
	18b	<i>c</i> -PnCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	0,0026 [0,002- 0,0033]	0,02 [0,019- 0,022]	0,011 [0,01- 0,012]	4,2

ⁱⁱ Eksperimentus atliko Vilniaus universiteto Gamtos mokslų centro tyrėjai m. d. dr. Egidijus Kazlauskas ir dokt. Marius Gedgaudas

HPIT-02	<i>i</i> -Pr	4-OMeC ₆ H ₄	0,00048 [0,00031- 0,00074]	0,0047 [0,0039- 0,0056]	0,0018 [0,0017- 0,0019]	3,7
HPIT-03	<i>i</i> -Pr	4-MeC ₆ H ₄	0,00099 [0,00062- 0,0016]	0,0023 [0,0015- 0,0037]	0,0036 [0,0025- 0,0054]	3,7

* Šiame junginyje rezorcinolio žiedas pakeistas fenolio žiedu.

2.5.1. Imidazolo *N*-pakaito įtaka jungimuisi

Visi izopropilgrupę rezorcinolio fragmente turintys junginiai, kuriuose yra skirtingas tik *N*-pakaitas imidazolo žiede (**10a-p**, **10ac**, **10ad**), pasižymėjo maždaug 0,1-10 eilės mikromolių jungimusi prie Hsp90 baltymo, nepriklausomai nuo izoformos, išskyrus junginį **10g**, turintį 3,4,5-trimetoksifenilpakaitą. Šio ligando jungimasis buvo silpnesnis nei eksperimentų aptikimo riba ($\geq 200 \mu\text{M}$). Taip gali būti dėl didelio, steriškai nepaslankaus pakaito, kuris neatitiko baltymo jungimosi kišenės. Junginiai, turintys 1 arba 2 metoksipakaitus aromatiniam žiede jungėsi su baltymo aktyviuoju centru, iš jų **10e** jungėsi šiek tiek stipriau (**10e** Kd Hsp90 α N 1,7 μM , Kd Hsp90 β N 5,4 μM ir **10f** Kd Hsp90 α N 2,8 μM , Kd Hsp90 β N 5,5 μM). Kiti junginiai su įvestais dideliais *N*-pakaitais imidazolo žiede su baltymu jungėsi, tačiau pakaitų dydis ir įvestos funkcinės grupės reikšmingos įtakos jungimosi stiprumui neturėjo (**10ac** Kd Hsp90 α N 1,7 μM , Kd Hsp90 β N 6,0 μM ir **10ad** Kd Hsp90 α N 1,9 μM , Kd Hsp90 β N 5,5 μM). Geriausią jungimąsi šioje ligandų grupėje pademonstravo šie junginiai – **10m**, turintis 4-metoksifenilmetilpakaitą (Kd Hsp90 α N 0,26 μM , Kd Hsp90 β N 0,44 μM), **10d**, turintis 4-metilbenzilpakaitą (Kd Hsp90 α N 0,64 μM , Kd Hsp90 β N 1,7 μM) ir **10p**, turintis cikloheksilpakaitą (Kd Hsp90 α N 0,95 μM , Kd Hsp90 β N 1,8 μM).

Šie junginiai (**10a-p**, **10ac**, **10ad**) taip pat pasižymėjo maždaug 2-4 kartus stipresniu jungimusi prie Hsp90 α N izoformos, nei prie Hsp90 β N izoformos. Geriausią selektyvumą parodė junginys **10j**, turintis 4-fluorfenilpakaitą, kuris prie α izoformos jungėsi 4,2 karto stipriau, nei prie β izoformos, taip pat junginiai turintys 4-chlorfenil- (**10i**) bei ciklopropilpakaitus (**10o**): jų jungimosi konstantų prie skirtingų Hsp90 formų santykis 3,9. Prasčiausią selektyvumą α ir β izoformoms parodė junginys **10m**, kuris stipriai jungėsi prie abiejų izoformų ir jungimosi prie jų santykis buvo 1,7.

2.5.2. Pakaito rezorcinolio fragmente įtaka jungimuisi

Rezorcinolio žiede įvesto pakaito įtakai nustatyti buvo susintetinti junginiai, turintys izopropilpakaitą **10e**, **10i**, turintys prailgintos grandinės ciklinius pakaitus **10r-ab** ir pakaitų neturintys **14a**, **14m**. 2 pastarųjų junginių sąveika su baltymu buvo silpna, junginiai neperkopė net aptikimo ribos (≥ 200 μM), o tai patvirtino, kad šioje padėtyje pakaitas yra būtinas. Junginiai **10v** ir **10ab**, turintys cikloheksilmetil- ir fenetilpakaitus rezorcinolio žiede ir, 4-chlorfenilpakaitus imidazolo žiede, taip pat neperkopė aptikimo ribos, nors analogiškas junginys su izopropilpakaitu rezorcinolio žiede **10i** rodė vidutinio stiprumo jungimąsi (Kd Hsp90 α N 2,7 μM , Kd Hsp90 β N 10 μM). Panašią tendenciją galime pastebėti ir tarpusavyje lyginant junginius, imidazolo žiede turinčius 4-metoksifenilpakaitą: geriausiu jungimusi pasižymėjo junginys **10e** rezorcinolio žiede turintis izopropilpakaitą (Kd Hsp90 α N 1,7 μM , Kd Hsp90 β N 5,4 μM), šiek tiek silpniau jungėsi junginiai su ciklopropilmetilpakaitu **10r** (Kd Hsp90 α N 9,5 μM , Kd Hsp90 β N 46 μM), benzilpakaitu **10z** (Kd Hsp90 α N 9,6 μM , Kd Hsp90 β N 79 μM) ir fenetilpakaitu **10aa** (Kd Hsp90 α N 24 μM , Kd Hsp90 β N 57 μM). Junginių, turinčių ciklobutilmetil- **10s**, ciklopentilmetil- **10t** ir cikloheksilmetilpakaitus **10u**, jungimasis prie β izoformos neperkopė aptikimo ribos, tačiau jie pasižymėjo silpnu jungimusi prie α izoformos, gautos disociacijos konstantos, atitinkamai, 57 μM , 47 μM ir 27 μM .

Nepaisant šių junginių šiek tiek silpnesnio jungimosi, galime teigti, kad kai kurie iš šių ligandų sąlygojo geresnį selektyvumą. Pavyzdžiui, junginys **10r**, turintis ciklopropilmetilpakaitą, prie α izoformos jungėsi 4,8 karto stipriau, nei prie β , o **10z**, turintis benzilpakaitą, buvo selektyvesnis netgi 8,3 karto.

2.5.3. Imidazolo ir tiadiazolo žiedų įtaka jungimuisi

Šių žiedų daromai įtakai jungimuisi nustatyti buvo palygintos 4 poros analogiškus pakaitus turinčių tiadiazolo ir imidazolo junginių – **18a** buvo palyginta su **10s**, **18b** su **10t**, **HPIT-02** su **10e** ir **HPIT-03** su **10d**. Nagrinėjamų imidazolo junginių sąveikos su baltymu siekia 0,1-10 eilės mikromolio jungimąsi, kai tiadiazolo junginiai siekia 0,1-1 eilės nanomolio jungimąsi, t.y. pastarųjų sąveika su aktyviuoju centru yra apie 1000 kartų stipresnė. Nepaisant to, galime pastebėti, kad imidazolo junginiai gerai atkartoja analogiškų tiadiazolo junginių sąveikos tendencijas, pavyzdžiui **10s** ir **10t** (kaip ir **18a** ir **18b**) su Hsp90 aktyviuoju centru jungiasi maždaug 10 kartų prasčiau, nei **10d** ir **10e** (kaip ir **HPIT-02** bei **HPIT-03**). Nepaisant silpnesnio jungimosi, paprastesnė imidazolų sintezė turi reikšmingą

privalumą prieš tiadiazolų sintezę tiriant pakaitų įtaką jungimuisi bei selektyvumui naujų Hsp90 slopiklių paieškoje.

2.5.4. Junginių sąveikos su mutantine Hsp90 α N (S52A) forma

Žinoma, kad Hsp90 α ir β izoformų aktyvusis centras skiriasi tik dviem aminorūgštimis: α izoforma 52-oje padėtyje turi seriną, o 91-oje padėtyje izoleuciną, o β izoforma jų vietose atitinkamai turi alaniną ir leuciną. Plačiau patyrinėti šių aminorūgščių poveikį jungimuisi ir selektyvumui tarp izoformų, buvo atlikti matavimai ir su mutantine Hsp90 α forma, kurio serino aminorūgštis 52-oje pozicijoje pakeista alaninu.

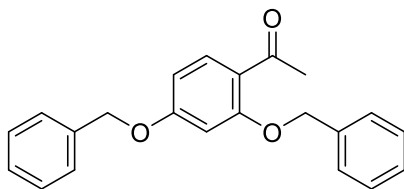
Tyrimų duomenys parodė, kad α izoformoje pakeitus 52-os padėties serino aminorūgštį alaninu, molekulių jungimosi su baltymu konstantos labai priartėja prie jungimosi su β izoforma verčių. Tai leidžia daryti išvadą, kad 52-osios aminorūgšties liekana yra esminė ir lemia junginių selektyvumą tarp izoformų.

3. EKSPERIMENTINĖ DALIS

^1H and ^{13}C BMR spektrai registruoti deuteruotuose tirpikliuose BrukerAscendTM 400 MHz spektrometru. Cheminiai poslinkiai (δ) pateikiami naudojant likutinius tirpiklių signalus CDCl_3 $\delta = 7,26$ m. d. ^1H BMR, $\delta = 77,16$ m. d. ^{13}C BMR; $\text{DMSO}-d_6$ $\delta = 2,50$ m. d. ^1H BMR, $\delta = 39,5$ m. d. ^{13}C BMR). Naudojami šie standartiniai trumpiniai multiplietiškumui nurodyti: s – singletas, d – dubletas, t – tripletas, q – kvadrupletas, p – pentetas, hept – heptetas, m – multiplietas, dd – dubletų dubletas, dt – tripletų dubletas, td – dubletų tripletas, tt – tripletų tripletas, qt – tripletų kvadrupletas ir br s – platus singletas. Struktūros priskyrimas atliktas kombinuojant BMR eksperimentus, įskaitant dvidimensius NOESY, HSQC ir HMBC. Aukštos raiškos masių spektrai (HRMS) registruoti Agilent LC/MSD TOF masių spektrometru, naudojant elektropurkštuvinę jonizaciją. IR spektrai registruoti PERKIN-ELMER 1000 FT-IR spektrometru su UATR priedu. Reakcijos buvo stebimos plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant 0,25 mm Merck silica plokšteles (60F254). Kolonėlinė chromatografija atlikta naudojant silikagelį Kieselgel 60 (40-63 μm). Lydymosi temperatūros nustatutos prietaisu “Stuart SMP10” atviruose kapiliaruose.

1-(2,4-bis(benziloksi)fenil)etanonas (**2**)

Mišinys iš 2,4-dihidroksiacetofenono (**1**, 0,18 mol, 27,0 g), bevandenio K_2CO_3 (2,4 ekv., 0,43 mol, 59 g), benzilbromido (2,2 ekv., 0,39 mol, 46,5 mL) ir acetonitrilo (300 mL) 24 val. virinamas. Į atvėsintą mišinį pilama 500 mL vandens ir reakcijos mišinys ekstrahuojamas EA (3 x 40 mL), organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Liekana kristalinama heksano : EA 6:1 mišiniu.



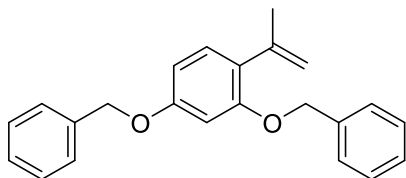
Gelsvi kristalai, lyd. t. 73 – 75 °C.
Išeiga 92%. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 10H), 6,63 – 6,60 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,55 (s, 3H) m. d. Duomenys atitinka

pateiktus literatūroje¹⁴.

(4-(1-propen-2-il)-1,3-fenilen)bis(oksi)bis(metilen)dibenzenas (**3**)

Mišinys iš bevandenio metiltrifenilfosfonio bromido (1,17 ekv., 0,16 mol, 58,2 g), kalio tretbutoksido (1,38 ekv., 0,19 mol, 22 g) ir THF (800 mL) maišomas argono atmosferoje kambario temperatūroje 30 min., po to suberiama junginys **2** (1 ekv., 0,14 mol, 45 g) ir dar 18 val. maišoma. Tirpiklis

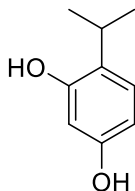
nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana filtruojama toluenu pro silikagelio sluoksnį, filtratas sukonzentruojamas rotaciniu garintuvu.



Gelsva alyva. Išeiga 86%. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,44 – 7,29 (m, 10H, ArH), 7,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,12 (s, 3H) m. d. Duomenys atitinka pateiktus literatūroje¹¹⁴.

4-izopropil-1,3-benzendiolis (**4a**)

Mišinys iš junginio **3** (1 ekv., 0,063 mol, 20,85 g), Pd/C (10%, 0,03 ekv., 1,9 mmol) ir etanolio (500 mL) maišomas 48 val. plieniniame reaktoriuje H_2 dujų atmosferoje (4-5 bar). Paladžio katalizatorius nufiltruojamas, tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu, liekana kristalinama iš CHCl_3 .



Balti kristalai, lyd. t. 84 – 86 °C. Išeiga 84%. ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,38 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,09 (hept, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,22 (d, $J = 7,1$ Hz, 6H) m. d. Duomenys atitinka pateiktus literatūroje¹¹⁴.

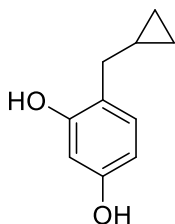
(Bendra metodika) Pakeisti (2,4-dihidroksifenil)metanonai (**7a-f**)

Mišinys iš 1,3-benzendiolio (1 ekv., 20 mmol, 2,2 g), atitinkamos karboksirūgšties (1 ekv., 20 mmol) ir $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10 mL) kaitinamas 4 val. 90 °C temperatūroje. Į atvėsintą reakcijos mišinį pilama NaOAc vandeninis tirpalas (20%, 100 mL), reakcijos mišinys maišomas 1 val. ir ekstrahuojamas EA (3 x 30 mL). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu (2 x 30 mL) ir džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Liekana negryninta naudojama sekančioje reakcijoje.

(Bendra metodika) 4-pakeisti 1,3-benzendioliai (**4b-g**)

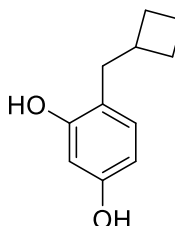
Mišinys iš junginio **7**, NaBH_3CN (50 mmol, 3,1 g), metiloranžo (20 mg) ir MeOH (100 mL) maišomas kambario temperatūroje 24 val. Į reakcijos mišinį lašinama tiek 1M HCl, kad tirpalo spalva būtų raudona visos reakcijos metu. Toliau reakcijos mišinys ekstrahuojamas DCM (3 x 30 mL), organinis sluoksnis plaunamas sočiuoju NaCl tirpalu (30 mL), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Liekana gryninama kolonelių chromatografiniu metodu, eliuentu naudojant Tol : EA mišinį santykiu 10 : 1.

4-(ciklopropilmetil)-1,3-benzendiolis (**4b**)



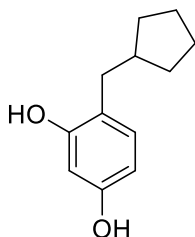
Gelsvi kristalai, lyd. t. 105 – 107 °C. Išeiga 42%. IR: $\nu_{\max} = 3265$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,29 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,75 (s, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,22 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194,7, 162,8, 161,9, 135,3, 121,2, 115,4, 103,0, 33,5, 10,2, 5,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 165,0910, rasta 165,0910.

4-(ciklobutilmetil)-1,3-benzendiolis (**4c**)



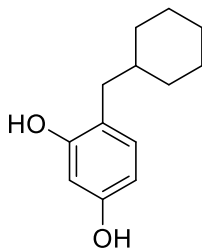
Gelsvi kristalai, lyd. t. 92 – 94 °C. Išeiga 81%. IR: $\nu_{\max} = 3246$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 3H), 2,08 – 1,99 (m, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,8, 154,5, 130,9, 119,4, 107,7, 102,9, 36,1, 36,0, 28,3, 18,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 179,1067, rasta 179,1066.

4-(ciklopentilmetil)-1,3-benzendiolis (**4d**)



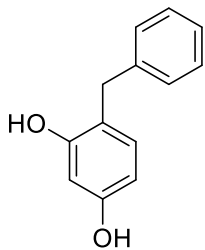
Gelsvi kristalai, lyd. t. 103 – 105 °C. Išeiga 75%. IR: $\nu_{\max} = 3280$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 2,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,09 (hept, $J = 7,4$ Hz, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 5H), 1,55 – 1,49 (m, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,5, 154,4, 131,4, 120,7, 107,7, 103,0, 40,6, 35,2, 32,6, 25,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 193,1223, rasta 193,1223.

4-(cikloheksilmetil)-1,3-benzendiolis (**4e**)



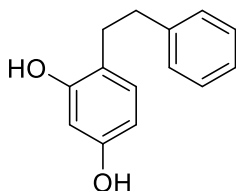
Gelsvi kristalai, lyd. t. 113 – 114 °C. Išeiga 86%. IR: $\nu_{\max} = 3287$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,38 – 6,31 (m, 2H), 4,83 – 4,72 (m, 2H), 2,40 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,73 – 1,59 (m, 5H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 1,26 – 1,09 (m, 3H), 1,01 – 0,88 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,7, 154,5, 132,0, 119,4, 107,6, 102,9, 38,7, 37,3, 33,4, 26,6, 26,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207,1380, rasta 207,1377.

4-benzil-1,3-benzendiolis (**4f**)



Rusvi kristalai, lyd. t. 74 – 75 °C. Išeiga 86%. IR: $\nu_{\max} = 3409, 3328$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,37 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,92 (s, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155,4, 154,8, 140,2, 131,8, 128,8, 128,7, 126,5, 119,5, 107,9, 103,5, 35,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201,0910, rasta 201,0905.

4-fenetil-1,3-benzendiolis (**4g**)

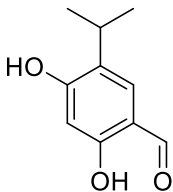


Rusvi kristalai, lyd. t. 125 – 126 °C. Išeiga 55%. IR: $\nu_{\max} = 3408, 3374$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,22 – 7,18 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 3H), 6,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J = 8,2$ Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,63 – 4,45 (m, 2H), 2,84 – 2,67 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,9, 154,5, 142,0, 131,1, 128,6, 128,6, 126,2, 120,3, 107,8, 103,2, 36,6, 31,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215,1067, rasta 215,1063.

(Bendra metodika) 5-pakeisti 2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydai (**5a-g**)

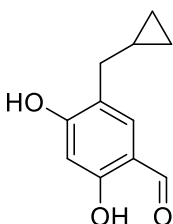
DMF (5 mL) atšaldoma iki 0 – 3 °C, į jį paeiliui sulašinama POCl_3 (2,5 ekv., 33 mmol) ir atitinkamas 1,3-benzendiolis **4** (1 ekv., 13 mmol), ištirpintas DMF (5 mL). Reakcijos mišinys maišomas 1 val. leidžiant pasiekti kambario temperatūrą, po to kaitinamas 4 val. 50 °C temperatūroje. Atvėšęs mišinys išpilamas į 6,5 g NaOH tirpalą 50 mL vandens ir 20 min. kaitinamas 70 °C. Atvėsinus rūgštinama 10 % HCl iki pH = 2-3, ekstrahuojama EA (3 x 30 mL), organinis sluoksnius plaunamas sočiuoju NaCl tirpalu (30 mL), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 , tirpiklis pašalinamas rotaciniu garintuvu. Liekana gryninama kolonėlinės chromatografijos metodu, eliuentu naudojant Tol : EA mišinį santykiu 20 : 1.

2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzenkarbaldehidai (**5a**)



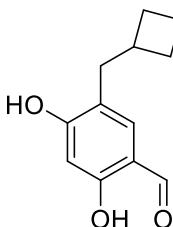
Gelsvi kristalai, lyd. t. 122 – 123 °C. Išeiga 78%. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,28 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,16 (hept, *J* = 6,8Hz, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9Hz, 6H) m. d. Duomenys atitinka pateiktus literatūroje¹¹⁵.

5-(ciklopropilmetil)-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehidai (**5b**)



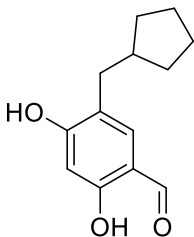
Gelsvi kristalai, lyd. t. 101 – 103 °C. Išeiga 69%. IR: ν_{\max} = 3140 (OH), 1631 (C=O) cm⁻¹. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,29 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,75 (s, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,22 (m, 2H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 194,7, 162,8, 161,9, 135,3, 121,2, 115,4, 103,0, 33,5, 10,2, 5,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₁H₁₅O₃ [M+H]⁺ 193,0859, rasta 193,0874.

5-(ciklobutilmetil)-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehidai (**5c**)



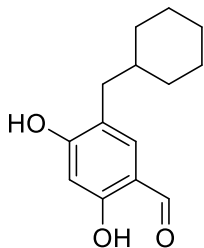
Gelsvi kristalai, lyd. t. 67 – 69 °C. Išeiga 66%. IR: ν_{\max} = 3115 (OH), 1629 (C=O) cm⁻¹. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,26 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H), 1,25 (s, 1H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 194,7, 162,6, 162,0, 135,5, 120,6, 115,3, 103,0, 35,7, 35,4, 29,8, 28,2, 18,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₂H₁₄O₃ [M+H]⁺ 207,1016, rasta 207,1014.

5-(ciklopentilmetil)-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehidai (**5d**)



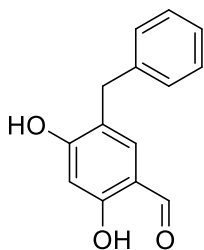
Gelsvi kristalai, lyd. t. 85 – 87 °C. Išeiga 28%. IR: ν_{\max} = 3148 (OH), 1632 (C=O) cm⁻¹. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,25 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,56 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,78 – 1,60 (m, 4H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,27 – 1,13 (m, 2H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 194,8, 162,6, 162,3, 136,1, 121,9, 115,2, 102,9, 40,1, 35,0, 32,6, 25,1 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₃H₁₆O₃ [M+H]⁺ 221,1172, rasta 221,1167.

5-(cikloheksilmetil)-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydas (**5e**)



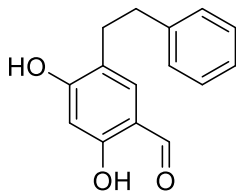
Gelsvi kristalai, lyd. t. 152 – 153 °C. Išeiga 64%. IR: $\nu_{\max} = 3388$ (OH), 1623 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,68 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,26 (s, 1H) 6,33 (s, 1H), 2,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 5H), 1,47 – 1,35 (m, 1H), 1,14 – 1,02 (m, 3H), 0,90 – 0,78 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 191,0, 163,3, 161,3, 132,7, 120,0, 114,6, 101,8, 37,4, 36,4, 32,6, 26,1, 25,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235,1329, rasta 235,1313.

5-benzil-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydas (**5f**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 85 – 86 °C. Išeiga 49%. IR: $\nu_{\max} = 3337$ (OH), 1631 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11,31 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 6H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,95 (s, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 194,7, 163,1, 161,9, 139,3, 136,2, 128,9, 128,8, 126,7, 120,7, 115,4, 103,4, 35,3 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,0859, rasta 229,0860.

5-fenetil-2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydas (**5g**)



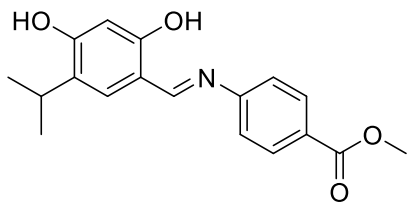
Balti kristalai, lyd. t. 149 – 150 °C. Išeiga 45%. IR: $\nu_{\max} = 3203$ (OH), 1601 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,74 (s, 2H), 9,89 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 5H), 6,41 (s, 1H), 2,79 – 2,73 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 190,7, 163,2, 161,5, 141,8, 131,7, 128,3, 128,2, 125,7, 120,8, 114,7, 101,9, 35,2, 30,9 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,1016, rasta 243,1029.

(Bendra metodika) 4-pakeisti 6-((pakeisti imino)metil)benzen-1,3-dioliai (**9a-ab**)

Mišinys iš 5-pakeisto 2,4-dihidroksibenzenkarbaldehydo (**5a-g**, 1 mmol), atitinkamo amino (**8a-p**, 1 mmol) ir etanolio (5 mL) 48 val. maišomas kambario temperatūroje. Etanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana gryninama perkristalinant arba kolonėlių chromatografijos metodu.

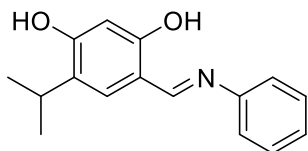
Metil 4-(2,4-dihidroksi-5-izopropilbenzilidenamino)benzenkarboksilatas

(9a)



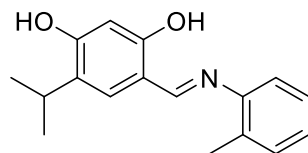
Oranžiniai kristalai, lyd. t. 181 – 183 °C. Išeiga 91 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: ν_{\max} = 3346 (OH); 1711 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,96 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,9, 164,2, 161,0, 160,5, 152,8, 130,6, 130,6, 127,0, 126,7, 121,4, 111,8, 102,1, 52,1, 25,8, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314,1392; rasta 314,1390.

4-((fenilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (9b)



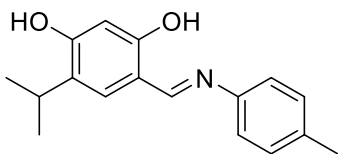
Oranžiniai kristalai, lyd. t. 164 – 166 °C. Išeiga 79 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas PE : EA = 6 : 1. IR: ν_{\max} = 3385 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,51 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,16 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162,9, 161,5, 158,6, 148,0, 130,6, 129,5, 126,9, 126,5, 121,0, 113,2, 103,6, 26,6, 22,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256,1338; rasta 256,1331.

4-izopropil-6-((*o*-tolilimino)metil)-1,3-benzendiolis (9c)



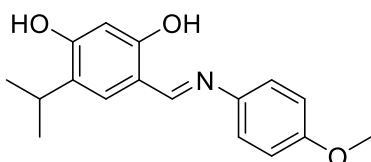
Geltoni kristalai, lyd. t. 162 – 164 °C. Išeiga 95 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas PE : EA = 4 : 1. IR: ν_{\max} = 3219 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,48 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,26 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 165,4, 161,1, 159,7, 144,6, 131,4, 131,0, 130,7, 127,9, 127,2, 126,6, 117,3, 112,4, 104,0, 26,6, 22,8, 18,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,1494; rasta 270,1494.

4-izopropil-6-((*p*-tolilimino)metil)-1,3-benzendiolis (**9d**)



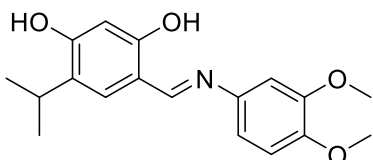
Geltoni kristalai, lyd. t. 197 – 199 °C.
Išėiga 81 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: ν_{\max} = 3259 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 4H), 7,14 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,15 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162,7, 160,7, 158,3, 145,4, 136,4, 130,4, 130,1, 126,8, 120,8, 113,2, 103,6, 26,6, 22,8, 21,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,1494; rasta 270,1485.

4-izopropil-6-((4-metoksifenilimino)metil)-1,3-benzendiolis (**9e**)



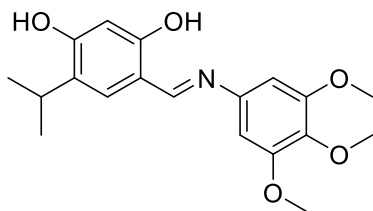
Geltoni kristalai, lyd. t. 177 – 179 °C.
Išėiga 73 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: ν_{\max} = 3243 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,49 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,16 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162,2, 159,8, 158,5, 158,0, 141,2, 130,3, 126,7, 122,0, 114,8, 113,3, 103,6, 55,7, 26,6, 22,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286,1443; rasta 286,1434.

4-izopropil-6-((3,4-dimetoksifenilimino)metil)-1,3-benzendiolis (**9f**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 153 – 155 °C.
Išėiga 70 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH : H_2O = 1 : 1. IR: ν_{\max} = 3372 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,16 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162,2, 160,0, 158,1, 149,7, 148,0, 141,6, 130,3, 126,7, 113,2, 112,4, 111,7, 105,2, 103,5, 56,3, 56,2, 26,6, 22,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,1549; rasta 316,1540.

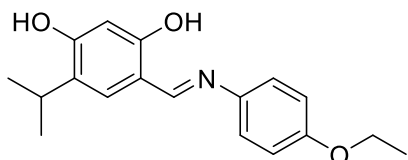
4-izopropil-6-((3,4,5-trimetoksifenilimino)metil)-1,3-benzendiolis (**9g**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 184 – 185 °C.
Išėiga 78 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: ν_{\max} = 3420, 3318 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,17 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz,

6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 162,2, 161,0, 158,4, 153,9, 144,2, 136,9, 130,5, 126,9, 113,1, 103,5, 98,4, 61,2, 56,4, 26,6, 22,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,1654; rasta 346,1646.

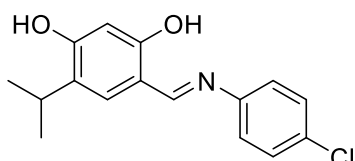
4-((4-etoksifenilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9h**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 158 – 160 °C.
Išeiga 73 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas PE : EA = 8 : 1. IR: ν_{max} = 3217 (OH) cm^{-1} .

^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H) 4,05 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,17 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163,4, 159,3, 158,8, 157,8, 140,4, 130,2, 126,9, 121,9, 115,4, 113,0, 103,7, 63,9, 26,5, 22,8, 15,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300,1600; rasta 300,1597.

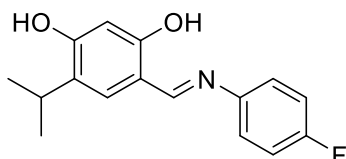
4-((4-chlorfenilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9i**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 179 – 181 °C.
Išeiga 80 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: ν_{max} = 3218 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,04 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38 –

7,32 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 3,11 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 163,4, 160,7, 160,1, 147,4, 130,4, 130,2, 129,3, 126,9, 122,9, 111,7, 102,1, 25,9, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,0948; rasta 290,0941.

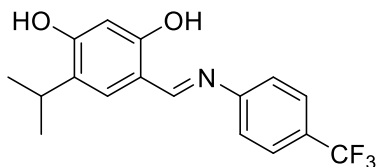
4-((4-fluorfenilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9j**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 172 – 174 °C.
Išeiga 57 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: ν_{max} = 3233 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,49 (s, 1H), 7,25 – 7,20 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,40 (s, 1H),

3,16 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161,8, 161,7, 161,4 (d, J = 245,6 Hz), 158,0, 144,7 (d, J = 3,0 Hz), 130,5, 126,8, 122,4 (d, J = 8,3 Hz), 116,3 (d, J = 22,6 Hz), 113,3, 103,5, 26,5, 22,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,1243; rasta 274,1242.

4-((4-(trifluormetil)fenilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9k**)

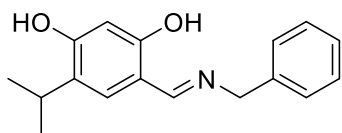


Geltoni kristalai, lyd. t. 165 – 166 °C.

Išeiga 81 %. Perkristalinta iš CHCl_3 : PE = 2 : 1. IR: $\nu_{\text{max}} = 3232$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,87 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,5$

Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,11 (hept, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 164,6, 160,9, 160,5, 152,2, 130,5, 127,0, 126,5 (q, $J = 3,5$ Hz), 126,0 (q, $J = 32,2$ Hz), 124,4 (q, $J = 271,6$ Hz), 121,8, 111,7, 102,1, 25,8, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,1211; rasta 324,1205.

4-((benzilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9l**)

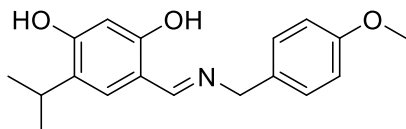


Oranžiniai kristalai, lyd. t. 128 – 132 °C.

Išeiga 75 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas CHCl_3 : MeOH = 50 : 1. IR: $\nu_{\text{max}} = 3267$ (OH) cm^{-1} . ^1H

BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06 (s, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,12 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,20 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 164,0, 161,0, 137,3, 129,7, 129,2, 128,8, 127,8, 127,7, 126,7, 111,2, 104,2, 77,4, 77,0, 76,7, 59,0, 26,3, 22,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,1494; rasta 270,1485.

4-izopropil-6-((4-metoksibenzilimino)metil)-1,3-benzendiolis (**9m**)

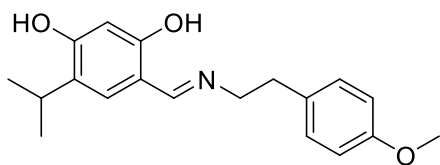


Geltoni kristalai, lyd. t. 95 – 96 °C.

Išeiga 49 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas CHCl_3 : MeCN = 10 : 1. IR: $\nu_{\text{max}} = 3249$

(OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,11 (hept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163,4, 162,1, 159,3, 130,0, 129,4, 129,0, 126,9, 114,4, 110,8, 104,5, 57,7, 55,4, 26,4, 22,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300,1600; rasta 300,1607.

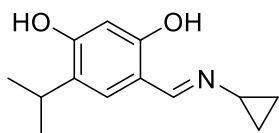
4-izopropil-6-((4-metoksifenetilimino)metil)-1,3-benzendiolis (**9n**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 75 – 77 °C. Išeiga 58 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas CHCl₃ : MeCN = 3 : 1. IR: $\nu_{\max} = 3210$ (OH) cm⁻¹. ¹H BMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,28 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 5H), 3,05 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 165,0, 162,4, 158,9, 157,6, 131,3, 129,7, 129,1, 125,5, 113,7, 110,9, 102,3, 58,9, 55,0, 36,0, 25,7, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₉H₂₄NO₃ [M+H]⁺ 314,1756; rasta 314,1749.

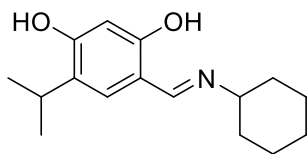
4-((ciklopropilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9o**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 154 – 157 °C. Išeiga 83 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas Tol : EA = 10 : 1. IR: $\nu_{\max} = 3261$ (OH) cm⁻¹. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,26 (s, 1H),

6,95 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,13 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,97 – 0,83 (m, 4H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 163,2, 162,0, 158,1, 129,0, 126,3, 112,4, 103,7, 38,3, 26,4, 22,9, 8,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₃H₁₈NO₂ [M+H]⁺ 220,1338; rasta 220,1330.

4-((cikloheksilimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**9p**)

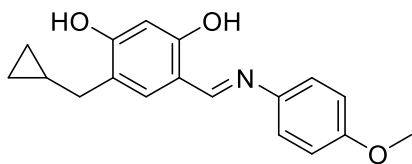


Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 169 – 173 °C.

Išeiga 94 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: $\nu_{\max} = 3221$ (OH) cm⁻¹. ¹H BMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,31 – 3,19 (m, 1H), 3,12 (hept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,93 –

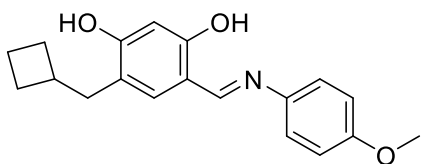
1,76 (m, 4H), 1,66 – 1,23 (m, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 169,9, 161,7, 160,8, 129,6, 126,5, 110,9, 104,8, 62,7, 34,0, 26,4, 25,4, 24,5, 22,9 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 262,1807; rasta 262,1800.

4-(ciklopropilmetil)-6-((4-metoksifenil)imino)metil-1,3-benzendiolis (**9r**)



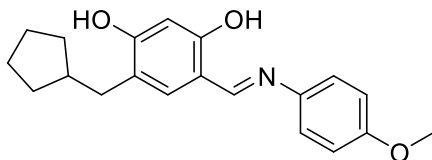
Geltoni kristalai, lyd. t. 161 – 163 °C. Išeiga 41 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: $\nu_{\max} = 3351$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,48 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,02 – 0,94 (m, 1H), 0,47 – 0,41 (m, 2H), 0,17 – 0,12 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,9, 160,8, 159,8, 157,8, 141,2, 133,2, 122,1, 120,1, 114,6, 111,7, 102,0, 55,3, 33,0, 10,7, 4,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,1438; rasta 298,1439.

4-(ciklobutilmetil)-6-(((4-metoksifenil)imino)metil)-1,3-benzendiolis (**9s**)



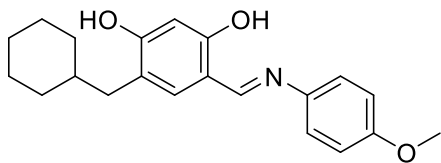
Geltoni kristalai, lyd. t. 151 – 152 °C. Išeiga 48 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: $\nu_{\max} = 3392$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,45 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,57 – 2,53 (m, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,8, 159,9, 157,8, 141,2, 133,4, 122,1, 118,9, 114,6, 111,7, 102,0, 55,3, 35,6, 35,0, 27,5, 17,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,1594; rasta 312,1598.

4-(ciklopentilmetil)-6-((4-metoksifenil)imino)metil-1,3-benzendiolis (**9t**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 160 – 162 °C. Išeiga 72 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: $\nu_{\max} = 3241$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,44 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 4H), 1,52 – 1,42 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,8, 160,7, 159,9, 157,8, 141,2, 133,9, 122,1, 120,0, 114,6, 111,7, 102,0, 55,3, 34,7, 31,9, 24,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,1751; rasta 326,1752.

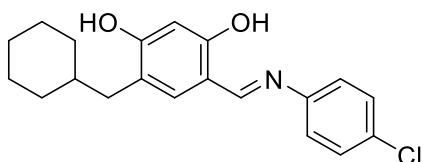
4-(cikloheksilmetil)-6-((4-metoksifenil)imino)metil-1,3-benzendiolis (**9u**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 189 – 190 °C. Išeiga 72 %. Gryninta kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentas PE : EA = 4 : 1. IR: ν_{\max} = 3274 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

8,42 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,73 – 1,50 (m, 6H), 1,26 – 1,09 (m, 3H), 1,01 – 0,89 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,7, 159,3, 158,6, 146,2, 140,4, 134,9, 121,9, 119,5, 114,8, 112,7, 103,6, 55,7, 38,4, 37,3, 33,4, 26,7, 26,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,1907; rasta 340,1907.

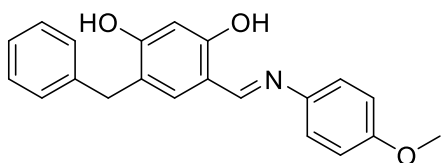
4-(((4-chlorfenil)imino)metil)-6-(cikloheksilmetil)-1,3-benzendiolis (**9v**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 138 – 140 °C. Išeiga 92 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH : H_2O = 1 : 1. IR: ν_{\max} = 3134 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13,01 (s, 1H), 10,19 (s,

1H), 8,76 (s, 1H), 7,53 – 7,28 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,35 (s, 2H), 1,73 – 1,41 (m, 6H), 1,18 – 1,01 (m, 3H), 0,96 – 0,84 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 163,7, 161,3, 147,9, 135,2, 130,6, 129,7, 123,3, 119,8, 112,0, 102,5, 38,1, 37,0, 33,2, 26,6, 26,3, 26,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1412; rasta 344,1411.

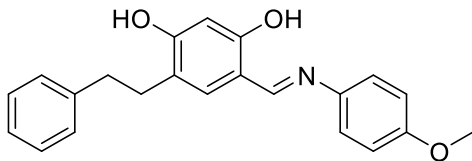
4-benzil-6-(((4-metoksifenil)imino)metil)-1,3-benzendiolis (**9z**)



Rudi kristalai, lyd. t. 157 – 158 °C. Išeiga 89 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH : H_2O = 1 : 1. IR: ν_{\max} = 3203 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13,53 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,70

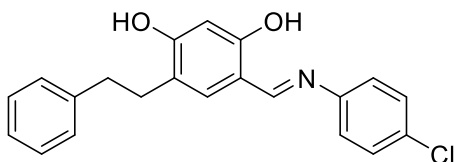
(s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 – 7,13 (m, 6H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,76 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 161,1, 160,5, 159,7, 157,8, 141,2, 141,1, 134,0, 128,5, 128,2, 125,6, 122,1, 119,5, 114,6, 111,9, 102,2, 55,3, 34,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 334,1438; rasta 334,1438.

4-fenetil-6-(((4-metoksifenil)imino)metil)-1,3-benzendiolis (**9aa**)



Geltoni kristalai, lyd. t. 149 – 150 °C. Išeiga 72 %. Perkristalinta iš *i*-PrOH. IR: $\nu_{\max} = 3306$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 7H), 6,95 – 6,89 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158,8, 158,6, 142,1, 133,9, 128,7, 128,5, 126,1, 121,8, 120,3, 114,8, 112,6, 103,8, 55,7, 36,3, 31,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,1594; rasta 348,1593.

4-(((4-chlorfenil)imino)metil)-6-fenetil-1,3-benzendiolis (**9ab**)

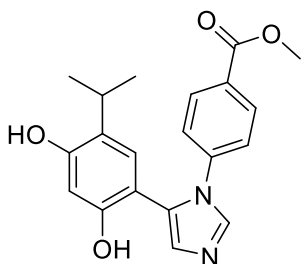


Oranžiniai kristalai, lyd. t. 132 – 134 °C. Išeiga 90 %. Perkristalinta *i*-PrOH : $\text{H}_2\text{O} = 1 : 1$. IR: $\nu_{\max} = 3186$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13,05 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,30 – 7,13 (m, 6H), 6,39 (s, 1H), 2,86 – 2,69 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 163,0, 161,1, 160,6, 147,4, 141,9, 133,8, 130,2, 129,3, 128,3, 128,2, 128,2, 125,7, 122,8, 120,1, 111,6, 102,1, 35,4, 31,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,1099; rasta 352,1099.

(Bendra metodika) 4-pakeisti-6-(1-pakeisti-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendioliai (**10a-ab**), 1-aril-7-izopropil-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[3,2-*b*]imidazol-6-oliai (**11a**, **11g**, **11j**) ir 4-((*tert*-butylimino)metil)-6-izopropilbenzen-1,3-diolis (**12a**)

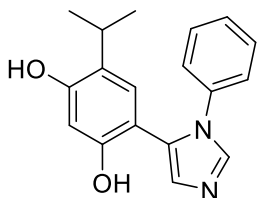
Iminas (**9a-ab**, 0,4 mmol) tirpinamas sausame metanolyje (4 mL) ir paeiliui į reakcijos mišinį suberiami *p*-toluensulfonimetilizocianidas (1,5 ekv., 0,6 mmol, 117,1 mg) bei K_2CO_3 (2 ekv., 0,8 mmol, 110,6 mg). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 72 val. Metanolis nugarintas rotaciniu garintuvu, liekana tirpinama EA (10 mL), plaunama vandeniu (15 mL) ir sočiuoju NaCl tirpalu (15 mL), džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir, tirpiklį nugarinus rotaciniu garintuvu, liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentu naudojant $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 30 : 1$.

Metil 4-(5-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)benzenkarboksilatas (**10a**)



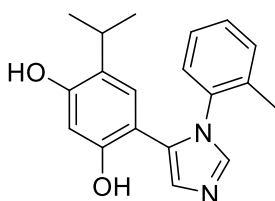
Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 248 – 250 °C. Išeiga 42 %. IR: ν_{\max} = 3432 (OH); 1706 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,33 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,00 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,6, 155,4, 153,4, 141,5, 137,2, 130,1, 129,9, 128,9, 128,2, 128,0, 125,2, 124,1, 106,7, 102,5, 52,3, 25,5, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1501; rasta 353,1493.

4-(1-fenil-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10b**)



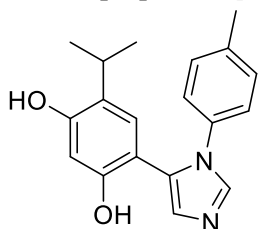
Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 231 – 233 °C. Išeiga 50 %. IR: ν_{\max} = 3441 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 3H), 7,23 – 7,16 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,96 (hept, J = 7,0 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 155,0, 153,6, 137,4, 137,3, 129,7, 129,1, 128,6, 128,2, 127,2, 124,9, 124,6, 106,9, 102,5, 25,4, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,1447; rasta 295,1438.

4-izopropil-6-(1-*o*-tolil-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10c**)



Rudi kristalai, lyd. t. 180 – 183 °C. Išeiga 34 %. IR: ν_{\max} = 3236 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,22 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 – 7,20 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,87 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 154,5, 153,4, 137,4, 136,5, 134,8, 130,7, 130,0, 128,4, 128,0, 127,1, 126,6, 124,6, 107,0, 102,5, 25,1, 22,5, 17,1 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1603; rasta 309,1594.

4-izopropil-6-(1-*p*-tolil-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10d**)

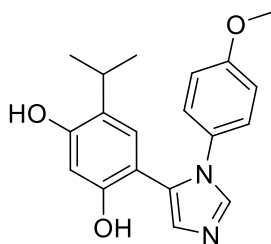


Gelsvi kristalai, lyd. t. 158 – 160 °C. Išeiga 15 %.

IR: $\nu_{\max} = 3311$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,27 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,97 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) m. d.

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 155,0, 153,6, 137,2, 136,6, 135,0, 129,8, 129,5, 128,4, 128,3, 124,9, 124,4, 107,0, 102,5, 25,4, 22,6, 20,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1603; rasta 309,1594.

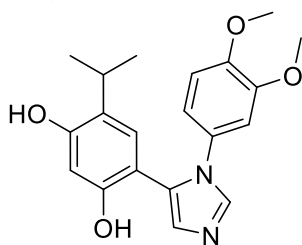
4-izopropil-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10e**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 139 – 141 °C. Išeiga 57 %. IR: $\nu_{\max} = 3421, 3289$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,97 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO-

d_6) δ : 158,3, 155,0, 153,7, 137,3, 130,4, 129,9, 128,3, 126,1, 124,9, 114,2, 107,0, 102,5, 55,4, 25,4, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,1552; rasta 325,1544.

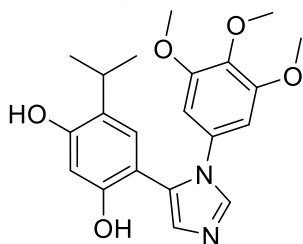
4-izopropil-6-(1-(3,4-dimetoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10f**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 213 – 215 °C. Išeiga 36 %. IR: $\nu_{\max} = 3319$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,28 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100

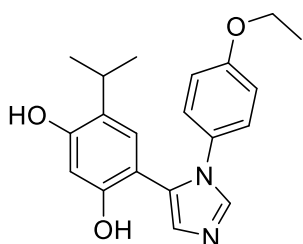
MHz, DMSO- d_6) δ : 155,1, 153,8, 148,6, 147,8, 137,1, 130,4, 129,9, 128,5, 128,2, 124,9, 116,3, 111,6, 109,0, 107,2, 102,4, 55,7, 55,3, 25,4, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,1658; rasta 355,1658.

4-izopropil-6-(1-(3,4,5-trimetoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzen-
diolis (**10g**)



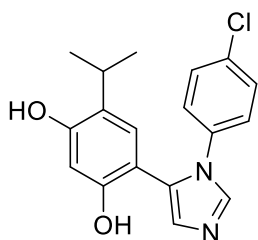
Balti kristalai, lyd. t. 127 – 129 °C. Išeiga 56
%. IR: ν_{\max} = 3440, 3348 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR
(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,28 (s, 1H), 9,13 (s,
1H), 7,91 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,51
(s, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,61 (s, 6H),
3,01 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz,
6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ :
155,1, 153,8, 152,7, 137,1, 136,1, 132,9, 129,7, 128,4, 128,3, 125,0, 107,2,
102,4, 102,1, 60,0, 55,7, 25,4, 22,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,1763; rasta 385,1756.

4-(1-(4-etoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10h**)



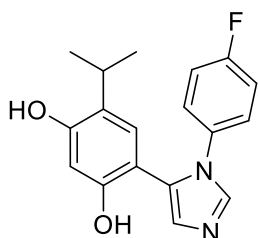
Gelsvi kristalai, lyd. t. 121 – 123 °C. Išeiga 48
%. IR: ν_{\max} = 3439, 3292 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR
(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,24 (s, 1H), 9,06 (s,
1H), 7,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz,
2H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz,
2H), 6,56 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,00 (q, J = 7,0
Hz, 2H), 2,96 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,30 (t, J =
6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)
 δ : 157,5, 154,9, 153,6, 137,3, 130,2, 129,8, 128,3, 128,2, 126,1, 124,8, 114,7,
107,0, 102,5, 63,3, 25,3, 22,6, 14,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota
 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,1709; rasta 339,1702.

4-(1-(4-chlorfenil)-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10i**)



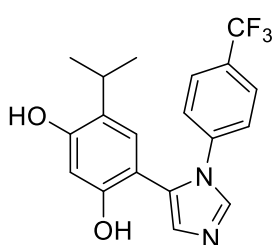
Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 166 – 168 °C. Išeiga
27 %. IR: ν_{\max} = 3303 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz,
 $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,31 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H),
7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,99
(s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,99 (hept, J = 7,0
Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100
MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,3, 153,4, 137,2, 136,4,
131,6, 129,9, 129,0, 128,6, 128,2, 126,1, 125,1, 106,6, 102,5, 25,5, 22,6 m. d.
HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,1057; rasta 329,1049.

4-(1-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10j**)



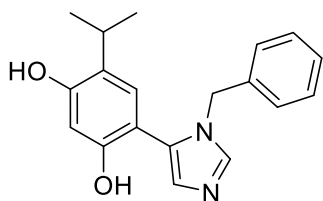
Rudi kristalai, lyd. t. 201 – 205 °C. Išeiga 64 %.
IR: $\nu_{\max} = 3273$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,30 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 2,98 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 160,9 (d, $J = 243,9$ Hz), 155,1, 153,5, 137,3, 133,8, 128,4, 128,2, 126,7 (d, $J = 8,7$ Hz), 125,0, 115,8 (d, $J = 22,9$ Hz), 106,7, 102,5, 25,4, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,1352; rasta 313,1345.

4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10k**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 130 – 132 °C. Išeiga 20 %. IR: $\nu_{\max} = 3281$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,37 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,00 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,4, 153,4, 140,9, 137,4, 129,9, 128,9, 128,2, 127,4 (q, $J = 32,2$ Hz), 126,4 (q, $J = 3,8$ Hz), 125,3, 124,8, 124,1 (q, $J = 272,2$ Hz), 106,5, 102,6, 59,8, 25,5, 22,5, 20,8, 14,1 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,1320; rasta 363,1313.

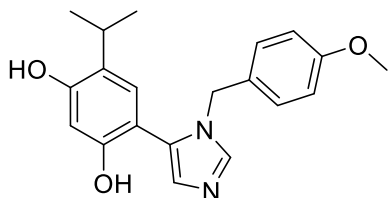
4-(1-benzil-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10l**)



Rudi kristalai, lyd. t. 118 – 121 °C. Išeiga 47 %. IR: $\nu_{\max} = 3278$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,38 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,01 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,5, 153,6, 138,1, 137,3, 130,5, 129,1, 128,3, 127,2, 127,0, 125,3, 107,2, 102,5, 48,0, 25,5, 22,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1603; rasta 309,1595.

4-izopropil-6-(1-(4-metoksibenzil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis

(10m)



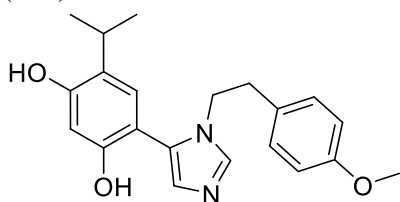
Rudi kristalai, lyd. t. 120 – 124 °C.

Išauga 43 %. IR: $\nu_{\max} = 3487, 3267$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H),

6,59 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,03 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,01 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,4, 155,5, 153,5, 137,1, 130,4, 129,9, 129,1, 128,6, 127,2, 125,2, 113,7, 107,4, 102,5, 55,0, 47,5, 25,6, 22,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,1709; rasta 339,1596.

4-izopropil-6-(1-(4-metoksifenetil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis

(10n)

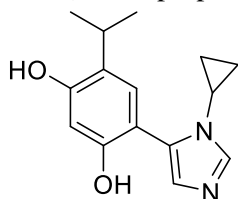


Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 127 –

129 °C. Išauga 52 %. IR: $\nu_{\max} = 3233$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,40 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (s, 1H),

6,47 (s, 1H), 3,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,08 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157,8, 155,6, 153,7, 136,9, 130,2, 130,1, 129,5, 129,0, 127,0, 125,3, 113,7, 107,5, 102,5, 54,9, 46,2, 35,4, 25,8, 22,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1865; rasta 353,1858.

4-(1-ciklopropil-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (10o)

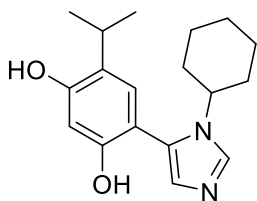


Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 124 – 126 °C. Išauga

52 %. IR: $\nu_{\max} = 3239$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,43 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,34 – 3,27 (m, 1H), 3,10 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 0,79 – 0,69 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz,

DMSO- d_6) δ : 155,3, 153,8, 136,7, 131,7, 128,3, 127,2, 125,0, 107,8, 102,5, 26,8, 25,8, 22,8, 6,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259,1447; rasta 259,1438.

4-(1-cikloheksil-1*H*-imidazol-5-il)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**10p**)

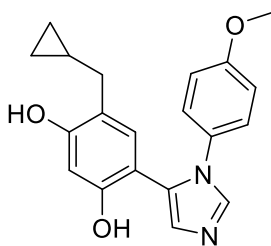


Rudi kristalai, lyd. t. 163 – 166 °C. Išeiga 34 %.

IR: $\nu_{\max} = 3353$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,40 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,72 – 3,62 (m, 1H), 3,08 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,91 – 1,57 (m, 8H), 1,19 – 1,15 (m, 2H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H) m.

d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,5, 153,8, 134,2, 129,8, 128,9, 126,2, 125,2, 107,4, 102,6, 54,1, 33,9, 25,7, 25,5, 24,8, 22,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,1916; rasta 301,1910.

4-(ciklopropilmetil)-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10r**)

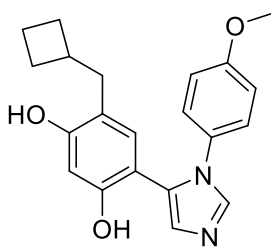


Gelsvi kristalai, lyd. t. 208 – 210 °C. Išeiga 16 %.

IR: $\nu_{\max} = 3305$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,31 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,22 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,82 – 0,73 (m, 1H), 0,32 – 0,26 (m, 2H), -0,02 – -0,07 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR

(100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,3, 155,7, 154,1, 137,3, 131,9, 130,3, 129,9, 128,2, 125,9, 118,5, 114,2, 106,9, 102,4, 55,4, 33,0, 10,6, 4,3 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,1547; rasta 337,1546.

4-(ciklobutilmetil)-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10s**)

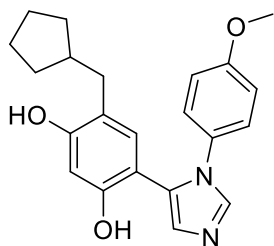


Gelsvi kristalai, lyd. t. 172 – 173 °C. Išeiga 10 %.

IR: $\nu_{\max} = 3331$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,29 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 3H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,72 – 1,66 (m, 2H), 1,52 – 1,43 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100

MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,7, 156,2, 154,2, 137,8, 132,2, 131,5, 129,6, 126,6, 126,3, 117,5, 114,3, 105,9, 102,4, 55,4, 35,5, 35,0, 27,3, 17,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,1703; rasta 351,1705.

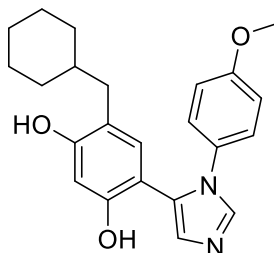
4-(ciklopentilmetil)-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10t**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 201 – 202 °C. Išeiga 57 %.

IR: $\nu_{\max} = 3309$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,21 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,53 – 1,36 (m, 6H), 1,01 – 0,92 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,3, 155,7, 154,0, 137,3, 132,6, 130,2, 129,7, 128,2, 126,0, 118,5, 114,2, 106,9, 102,5, 55,3, 34,6, 31,8, 24,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,1860; rasta 365,1861.

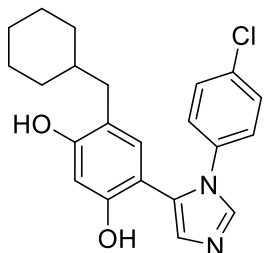
4-(cikloheksilmetil)-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10u**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 103 – 104 °C. Išeiga 56 %.

IR: $\nu_{\max} = 3283$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 3H), 1,42 – 1,35 (m, 2H), 1,30 – 1,20 (m, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 3H), 0,74 – 0,64 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,3, 155,8, 154,1, 137,3, 133,1, 130,2, 129,6, 128,3, 126,1, 117,4, 114,2, 106,7, 102,5, 55,3, 37,4, 36,7, 32,6, 26,2, 25,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,2016; rasta 379,2016.

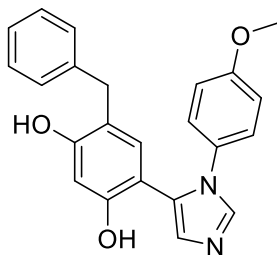
4-(1-(4-chlorfenil)-1*H*-imidazol-5-il)-6-(cikloheksilmetil)-1,3-benzendiolis (**10v**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 240 – 241 °C. Išeiga 48 %.

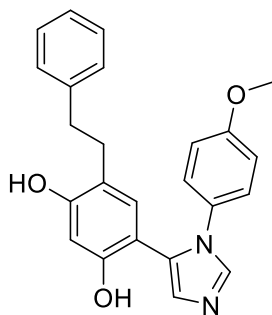
IR: $\nu_{\max} = 3283$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,17 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,12 – 1,02 (m, 3H), 0,77 – 0,65 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 156,1, 153,9, 137,3, 136,1, 133,0, 131,7, 129,5, 129,1, 128,5, 126,2, 117,6, 106,3, 102,6, 37,4, 36,6, 32,6, 26,2, 25,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,1521; rasta 383,1520.

4-benzil-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10z**)



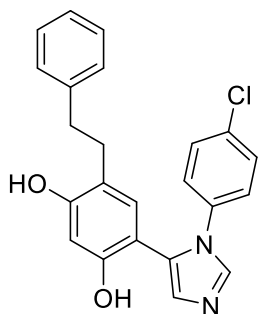
Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 117 – 118 °C. Išeiga 21 %. IR: $\nu_{\max} = 3283$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,39 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (s, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,2, 155,7, 154,5, 141,4, 137,3, 132,8, 130,2, 129,6, 128,4, 128,3, 127,9, 125,9, 125,4, 117,9, 114,2, 107,2, 102,6, 55,3, 34,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373,1547; rasta 373,1547.

4-fenetil-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**10aa**)



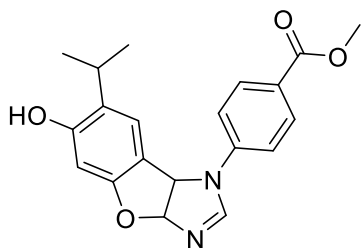
Gelsvi kristalai, lyd. t. 210 – 211 °C. Išeiga 36 %. IR: $\nu_{\max} = 3259$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,34 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,1, 155,9, 154,1, 142,1, 137,3, 132,3, 130,5, 130,0, 128,3, 128,1, 125,6, 118,1, 114,1, 107,1, 102,4, 55,3, 35,7, 30,9 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,1703; rasta 387,1702.

4-(1-(4-chlorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)-6-fenetil-1,3-benzendiolis (**10ab**)



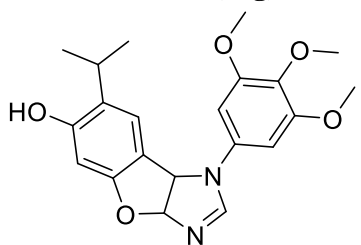
Gelsvi kristalai, lyd. t. 207 – 208 °C. Išeiga 48 %. IR: $\nu_{\max} = 3310$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,41 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 2,74 – 2,63 (m, 4H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 156,3, 153,8, 142,0, 137,2, 136,5, 132,3, 131,4, 130,1, 129,0, 128,4, 128,1, 125,6, 125,5, 118,4, 106,7, 102,5, 35,6, 31,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,1208; rasta 391,1207.

Metil 4-(6-hidroksi-7-izopropil-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[3,2-*b*]imidazol-1-il)benzenkarboksilatas (**11a**)



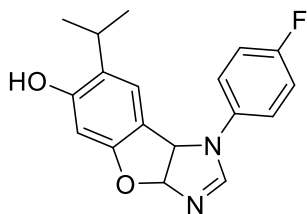
Balti kristalai, lyd. t. 197 – 199 °C. Išeiga 17 %. IR: ν_{\max} = 3265 (OH), 1711 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,00 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,9 Hz, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,8, 157,4, 156,7, 151,9, 142,0, 130,9, 126,9, 122,8, 122,6, 115,6, 114,3, 105,0, 96,9, 61,0, 51,9, 26,1, 22,8, 22,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1496; rasta 353,1493.

7-izopropil-1-(3,4,5-trimetoksifenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[3,2-*b*]imidazol-6-olis (**11g**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 186 – 188 °C. Išeiga 26 %. IR: ν_{\max} = 3292 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,54 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,61 (s, 3H), 3,01 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,04 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157,4, 156,2, 153,5, 153,3, 134,3, 133,0, 126,3, 122,7, 114,8, 105,3, 96,8, 95,2, 61,6, 60,2, 56,1, 25,9, 22,7, 22,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,1758; rasta 385,1763.

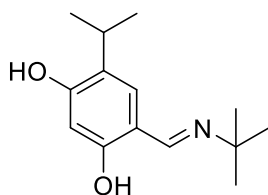
1-(4-fluorfenil)-7-izopropil-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[3,2-*b*]imidazol-6-olis (**11j**)



Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 127 – 130 °C. Išeiga 15 %. IR: ν_{\max} = 3253 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,54 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 7,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,99 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,9 Hz, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 157,9 (d, J = 239,6 Hz), 157,4, 156,3, 153,1, 134,5 (d, J = 1,7 Hz), 126,5, 122,6, 119,0 (d, J = 8,0 Hz), 116,0 (d, J = 22,5 Hz),

114,6, 105,2, 96,8, 61,7, 25,9, 22,8, 22,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $C_{18}H_{18}FN_2O_2$ $[M+H]^+$ 313,1347; rasta 313,1352.

4-((*tert*-butylimino)metil)-6-izopropil-1,3-benzendiolis (**12a**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 119 – 120 °C. Išeiga 30 %.

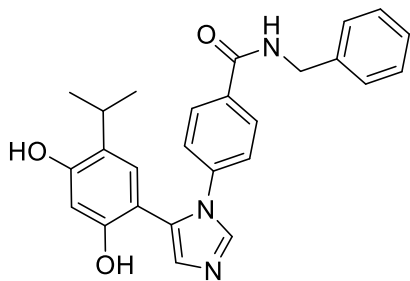
IR: $\nu_{\max} = 3225$ (OH) cm^{-1} . 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,36 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,12 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 162,1, 159,9, 133,8, 129,1, 110,9, 106,2, 103,0,

55,3, 29,4, 25,9, 22,6 m.d.

(*Bendra metodika*) 4-(5-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-pakeisti benzenkarboksamidai (**10ac**, **10ad**)

Mišinys iš metilo 4-(5-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)benzenkarboksilato (**10a**, 0,5 mmol, 176,3 mg) ir, atitinkamai, benzilamino arba 2-morfolinetilen-1-amino (5 mmol) 16 val. kaitinama 130 °C temperatūroje uždarame mėgintuvėlyje. Reakcijos mišinys atvėsinaamas ir tirpinamas 10 mL EA, plaunamas vandeniu (3 x 15 mL) ir sočiuoju NaCl tirpalu (15 mL). Organinis sluoksnius džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 ir nugarinamas rotaciniu garintuvu, liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentu naudojant $CH_3Cl : MeOH = 19 : 1$.

N-benzil-4-(5-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)benzenkarboksamidas (**10ac**)

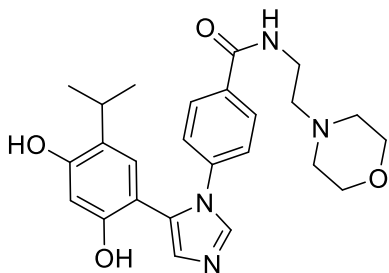


Gelsvi kristalai, lyd. t. 165 – 167 °C.

Išeiga 37 %. IR: $\nu_{\max} = 3481, 3256$ (OH), 1630 (C=O) cm^{-1} . 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,34 (s, 1H), 9,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,34 – 7,21 (m, 7H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,00 (hept, $J = 6,8$

Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,2, 155,3, 153,5, 139,8, 139,6, 137,2, 132,6, 129,9, 128,7, 128,3, 128,1, 127,3, 127,1, 126,7, 125,1, 123,8, 106,8, 102,5, 42,6, 25,5, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $C_{26}H_{26}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 428,1974; rasta 428,1966.

4-(5-(2,4-dihidroksi-5-izopropilfenil)-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-(2-morfolinetil)benzamidas (**10ad**)



Balti kristalai, lyd. t. 177 – 180 °C. Išeiga 67 %. IR: ν_{\max} = 3323 (OH), 1655 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,45 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,38 (q, J = 6,6 Hz, 2H),

3,00 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 6H), 0,98 (d, J = 6,9 Hz, 6H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,1, 155,5, 153,6, 139,3, 137,4, 133,2, 130,3, 128,4, 128,0, 125,2, 124,0, 106,3, 102,5, 66,1, 57,3, 53,2, 36,5, 25,5, 22,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,2345; rasta 451,2344.

(*Bendra metodika*) 2-(1-pakeisti-1*H*-imidazol-5-il)fenoliai (**14a-p**) ir 1-pakeisti-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolai (**15a-d**, **15f-i**, **15m-n**)

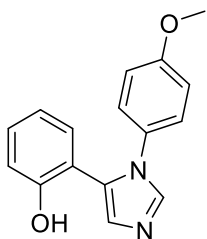
Metodas A

Iminas **13** (0,4 mmol) tirpinamas sausame metanolyje (4 mL) ir paeiliui į reakcijos mišinį suberiami *p*-toluensulfonilmetilizocianidas (1,5 ekv., 0,6 mmol, 117,1 mg) bei K_2CO_3 (2 ekv., 0,8 mmol, 110,6 mg). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Metanolis pašalinamas rotaciniu garintuvu, liekana tirpinama EA (10 mL), plaunama vandeniu (15 mL) ir sočiuoju NaCl tirpalu (15 mL), džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir, tirpiklį nugarinus rotaciniu garintuvu, liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentais naudojant CHCl_3 : MeOH = 50 : 1 – 19 : 1.

Metodas B

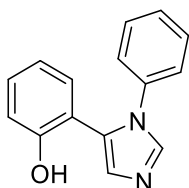
Iminas **13** (0,5 mmol) tirpinamas sausame metanolyje (5 mL) ir paeiliui į reakcijos mišinį suberiami *p*-toluensulfonilmetilizocianidas (1,5 ekv., 0,75 mmol, 146,4 mg) bei K_2CO_3 (2 ekv., 1 mmol, 138,3 mg). Reakcijos mišinys kaitinamas 5 min. mikrobangų reaktoriuje uždarame mėgintuvėlyje 40 °C. Metanolis pašalinamas rotaciniu garintuvu, liekana tirpinama EA (10 mL), plaunama vandeniu (15 mL) ir sočiuoju NaCl tirpalu (15 mL), džiovinama bevandeniu Na_2SO_4 ir, tirpiklį nugarinus rotaciniu garintuvu, liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu, eliuentais naudojant CHCl_3 : MeOH = 50 : 1 – 19 : 1.

2-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14a**)



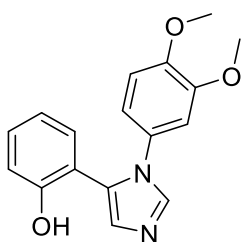
Balti kristalai, lyd. t. 186 – 187 °C. Metodas A, išeiga 74%. Metodas B, išeiga 70%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3120 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,57 (br s, 1H), 7,85 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 3H), 7,06 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,6, 1,1$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,3, 155,3, 138,0, 131,4, 130,2, 129,6, 129,6, 128,9, 125,7, 118,8, 116,8, 115,6, 114,3, 55,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267,1128, rasta 267,1129.

2-(1-fenil-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14b**)



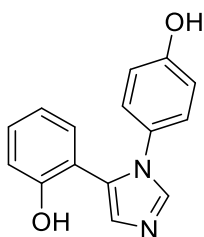
Balti kristalai, lyd. t. 217 – 219 °C. Metodas A, išeiga 63%. Metodas B, išeiga 52%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3112 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,48 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 3H), 7,22 -7,18 (m, 2H), 7,13 (td, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 2H), 6,75 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,2, 138,0, 137,3, 131,3, 129,6, 129,4, 129,2, 129,2, 127,3, 124,1, 118,8, 116,7, 115,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1022, rasta 237,1017.

2-(1-(3,4-dimetoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14c**)



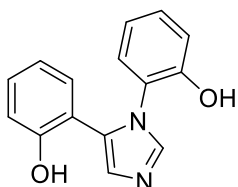
Gelsvi kristalai, lyd. t. 154 – 155 °C. Metodas B, išeiga 68%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3127 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,49 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,83 – 6,68 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,8, 148,9, 148,1, 138,2, 131,9, 130,6, 129,9, 129,8, 129,2, 119,1, 117,3, 116,3, 115,9, 111,9, 109,0, 56,0, 55,7 m. d. HRMS: apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,1239, rasta 297,1255.

2-(1-(4-hidroksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14d**)



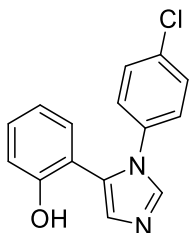
Gelsvi kristalai, m.p. 225 – 226°C. Metodas A, išeiga 90%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3261 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,68 (br s, 1H), 9,46 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 3H), 6,78 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,74 – 6,69 (m, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 156,7, 155,3, 138,0, 131,3, 129,5, 129,4, 128,7, 128,7, 125,9, 118,7, 116,8, 115,6, 115,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253,0972, rasta 253,0966.

2,2'-(1*H*-imidazol-1,5-diil)difenolis (**14e**)



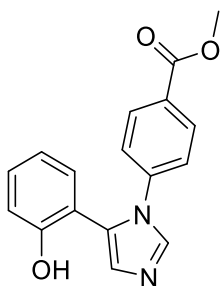
Balti kristalai, lyd. t. 197 – 198 °C. Metodas A, išeiga 82%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3352 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,73 (br s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,99 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,2, 1,4$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 6,74 (td, $J = 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 6,62 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,1, 152,3, 138,7, 130,2, 129,5, 129,2, 128,7, 128,3, 128,1, 124,4, 118,9, 118,5, 117,0, 116,5, 115,6 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253,0972, rasta 253,0967.

2-(1-(4-chlorfenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14f**)



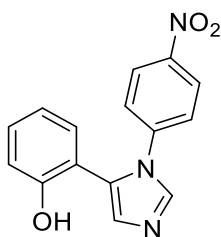
Balti kristalai, lyd. t. 185 – 186 °C. Metodas A, išeiga 51%. Metodas B, išeiga 69%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3292 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,54 (br s, 1H), 7,98 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 1,2$ Hz, H), 6,82 – 6,75 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,0, 137,9, 136,3, 131,8, 131,3, 129,9, 129,6, 129,2, 125,7, 119,1, 116,4, 115,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271,0633, rasta 271,0624.

Metil 4-(5-(2-hidroksifenil)-1*H*-imidazol-1-il)benzenkarboksilatas (**14g**)



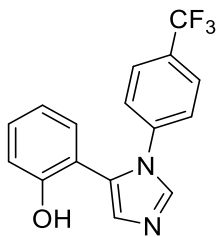
Gelsvi kristalai, lyd. t. 227 – 229°C. Metodas A, išeiga 42%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3335 (OH), 1711 (C=O). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,41 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 165,5, 154,8, 141,3, 137,9, 131,1, 130,1, 129,8, 129,6, 129,5, 128,1, 123,7, 119,1, 116,4, 115,6, 52,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,1077, rasta 295,1072.

2-(1-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14h**)



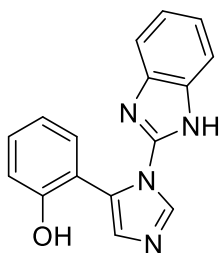
Geltoni kristalai, lyd. t. 227 – 229°C. Metodas A, išeiga 15%. Metodas B, išeiga 26%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3375 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,48 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13C BMR (101 MHz, DMSO) δ 154,6, 145,8, 142,9, 138,2, 131,2, 130,2, 129,9, 129,7, 124,8, 124,2, 119,4, 116,2, 115,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282,0879, rasta 282,0874.

2-(1-(4-(trifluormetil)fenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14i**)



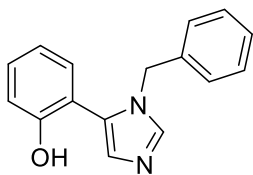
Balti kristalai, lyd. t. 180 – 181 °C. Metodas A, išeiga 57%. Metodas B, išeiga 50%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3292 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,3, 141,3, 138,6, 131,7, 130,5, 130,1, 130,0, 127,9 (q, $J = 32,2$ Hz), 126,8 (q, $J = 3,8$ Hz), 124,7, 124,5 (q, $J = 272,0$ Hz), 119,6, 116,8, 116,1 m. d. HRMS: apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,0902, rasta 305,0901.

2-(1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-1*H*-imidazol-5-yl)fenolis (**14j**)



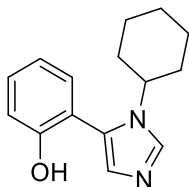
Balti kristalai, lyd. t. 235 – 236°C. Metodas A, išeiga 30%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3280 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13,30 (br s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,59 (br s, 2H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,18 – 7,10 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz, 1H), 6,90 (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 154,6, 143,6, 139,1, 134,8, 129,0, 128,1, 126,5, 122,5, 119,2, 118,7, 116,1, 114,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,1084, rasta 277,1084.

2-(1-benzil-1*H*-imidazol-5-yl)fenolis (**14k**)



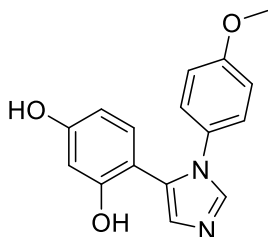
Balti kristalai, lyd. t. 189 – 190°C. Metodas A, išeiga 61%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3312 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,94 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,29 – 7,13 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 3H), 6,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,1, 138,1, 137,8, 131,9, 130,1, 129,8, 128,4, 127,8, 127,3, 126,9, 119,1, 116,9, 115,7, 48,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,1492, rasta 243,1492.

2-(1-cikloheksil-1*H*-imidazol-5-yl)fenolis (**14l**)



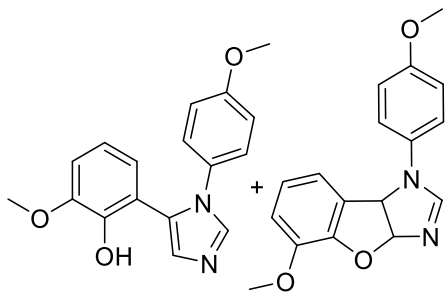
Gelsvi kristalai, lyd. t. 223 – 224°C. Metodas A, išeiga 96%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3268 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,24 (td, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,85 (td, $J = 7,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,67 (tt, $J = 11,9, 3,8$ Hz, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 2H), 1,79 – 1,55 (m, 5H), 1,24 – 1,09 (m, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 155,4, 134,8, 132,1, 129,9, 129,3, 126,7, 119,2, 117,2, 115,6, 54,4, 33,9, 25,5, 24,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,1492, rasta 243,1492.

4-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolis (**14m**)



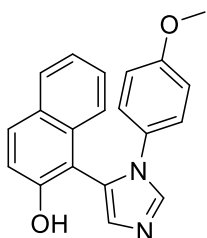
Rusvi kristalai, lyd. t. 135 – 137°C. Metodas A, išeiga 57%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3258 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,42 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 7,78 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,94 – 6,88 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,17 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,7, 158,2, 156,4, 137,4, 132,2, 130,3, 129,9, 128,3, 125,7, 114,2, 107,7, 106,4, 102,6, 55,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,1077, rasta 283,1073.

2-metoksi-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)fenolis (**14n**) ir 5-metoksi-1-(4-metoksifenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas (**15n**)



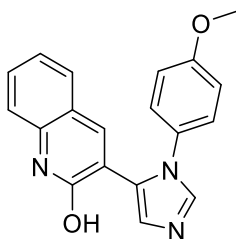
Gelsvi kristalai. Metodas A, išeiga 92% (**14n:15n** = 10:1). ^1H BMR mišinio **14n+15n** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,63 (s, 1H), 7,89 (s, 0,1H), 7,83 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,2H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,2H), 6,93 – 6,88 (m, 3,2H), 6,69 (t, $J = 7,9$ Hz, 1,2H), 6,58 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,1H), 3,76 (s, 0,3H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 0,3H), 3,74 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,3, 147,6, 144,5, 138,0, 130,0, 129,0, 129,0, 125,8, 123,0, 118,5, 116,9, 114,2, 111,6, 55,7, 55,3 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,1234, rasta 297,1235.

1-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)naftalen-2-olis (**14o**)



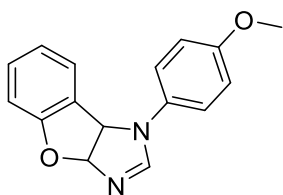
Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 240 – 242°C. Metodas A, išeiga 31%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3260 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 9,85 (br s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 3,63 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,3, 154,5, 138,1, 134,9, 130,5, 129,8, 129,7, 128,0, 127,6, 126,8, 126,4, 125,4, 123,6, 122,8, 118,0, 114,1, 108,7, 55,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 317,1285, rasta 317,1281.

3-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)chinolin-2-olis (**14p**)



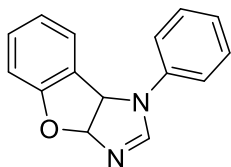
Šviesiai rudi kristalai, lyd. t. >250°C. Metodas A, išeiga 61%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3321 (OH). ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11,82 (br s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 3H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 6,95(d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 160,1, 158,6, 139,2, 138,5, 130,6, 130,4, 130,1, 128,1, 126,0, 122,3, 122,1, 118,9, 114,9, 114,5, 55,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318,1237, rasta 318,1230.

1-(4-metoksifenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas (**15a**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 140 – 141 °C. Metodas A, išeiga 24%. Metodas B, išeiga 22%. ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,90 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,5, 155,3, 153,7, 131,1, 130,2, 125,8, 124,8, 120,3, 119,1, 114,9, 110,0, 105,0, 61,5, 55,3 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267,1128, rasta 267,1125.

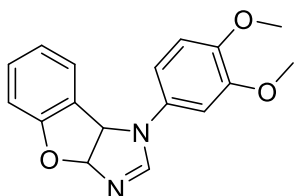
1-fenil-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas (**15b**)



Balti kristalai, lyd. t. 80 – 81 °C. Metodas A, išeiga 32%. Metodas B, išeiga 28%. ^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8,11 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,99 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 158,5, 153,0, 137,7, 130,2, 129,6, 125,9, 124,8, 122,6, 120,4, 116,7, 110,0, 104,8, 60,8 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237,1022, rasta 237,1022.

1-(3,4-dimetoksifenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas

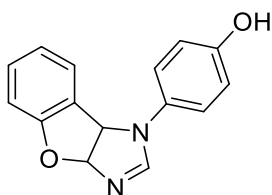
(15c)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 145 – 146 °C. Metodas B, išeiga 18%. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,97 (s, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)

m. d. ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158,5, 153,7, 149,6, 144,9, 131,5, 130,1, 125,8, 124,8, 120,3, 112,7, 109,9, 109,2, 104,9, 102,9, 61,4, 55,8, 55,8, m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₇H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 297,1239, rasta 297,1238.

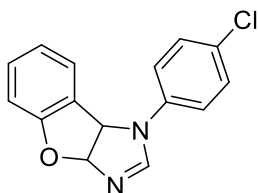
4-(3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazol-1-il)fenolis (**15d**)



Balti kristalai, lyd. t. 171 – 172°C. Metodas A, išeiga 6%. IR ν_{max}, cm⁻¹: 3275 (OH). ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 8,2

Hz, 1H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158,5, 153,9, 153,6, 130,1, 129,7, 125,8, 124,8, 120,2, 119,7, 116,0, 109,9, 105,0, 61,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₅H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺ 253,0972, rasta 253,0968.

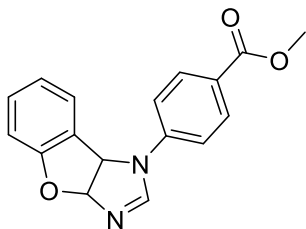
1-(4-chlorfenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas (**15f**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 135 – 136 °C. Metodas A, išeiga 34%. Metodas B, išeiga 19%. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,11 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 4H), 7,30 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,78 (td, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 5,98 (d, *J*

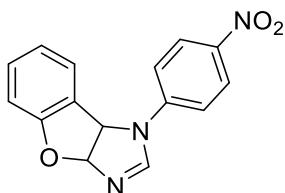
= 8,1 Hz, 1H) m. d. ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 158,4, 152,8, 136,7, 130,4, 129,5, 126,2, 125,9, 124,6, 120,6, 118,3, 110,1, 104,7, 60,9 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota C₁₅H₁₂ClN₂O [M+H]⁺ 271,0638, rasta 271,0636.

Metil 4-(3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazol-1-il)benzoatas (**15g**)



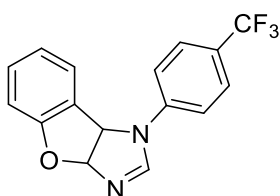
Gelsvi kristalai, lyd. t. 182 – 183°C. Metodas A, išeiga 17%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 1711 (C=O). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 165,6, 158,4, 152,2, 141,7, 131,0, 130,3, 125,9, 124,4, 122,9, 120,6, 115,6, 110,1, 104,4, 60,8, 51,7 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295,1077, rasta 295,1076.

1-(4-nitrofenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas (**15h**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 168 – 170 °C. Metodas A, išeiga 19%. Metodas B, išeiga 13%. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,4, 151,9, 143,4, 141,2, 130,7, 126,1, 125,8, 124,2, 120,9, 115,8, 110,3, 104,4, 60,9 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282,0879, rasta 282,0874.

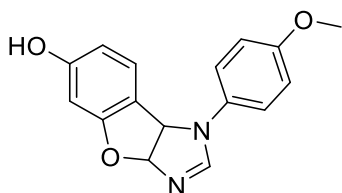
1-(4-(trifluormetil)fenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazolas (**15i**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 146 – 147 °C. Metodas A, išeiga 19%. Metodas B, išeiga 40%. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,29 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,4, 152,3, 141,0, 130,4, 126,9 (q, $J = 3,7$ Hz), 126,0, 124,5, 124,4 (q, $J = 271,1$ Hz), 122,1 (q, $J = 32,2$ Hz), 120,7, 116,2, 110,2, 104,5, 60,7 m. d. HRMS: apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,0902, rasta 305,0907.

1-(4-metoksifenil)-3a,8b-dihidro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazol-6-olis

(15m)



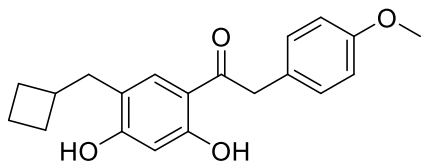
Rusvi kristalai, lyd. t. 120 – 122°C. Metodas A, išeiga 13%. IR ν_{\max} , cm^{-1} : 3248 (OH). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,54 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,99 – 6,89 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,15 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 5,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160,0, 159,5, 155,2, 153,5, 131,2, 126,1, 118,8, 115,3, 114,8, 107,5, 105,7, 97,2, 61,3, 55,3 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 283,1077, rasta 283,1072.

(Bendra metodika) 1-(5-alkil-2,4-dihidroksifenil)-2-ariletanonai (16a-d)

Mišinys iš 4-alkilbenzen-1,3-diolio (4c-e, 5 mmol), atitinkamos 2-arilacto rūgšties (5 mmol) ir $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (5 mL) 4 val. kaitinama 90 °C. Atvėsinus iki kambario temperatūros, supilama 25 mL 20% NaOAc tirpalo ir 1 val. maišoma. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas EA (3 x 15 mL), organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaHCO_3 tirpalu (2 x 15 mL), džiovinamas bevandeniu Na_2SO_4 nugarinamas rotaciniu garintuvu. Liekana gryninama kolonelių chromatografijos metodu, elientu naudojant Tol : EA = 20 : 1.

1-(5-(ciklobutilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)etanonas

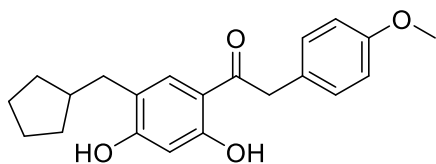
(16a)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 139 – 141 °C. Išeiga 43%. IR: $\nu_{\max} = 3249$ (OH), 1604 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,52 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,64 – 2,52 (m, 3H), 2,08 – 1,98 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 202,5, 163,9, 161,0, 158,8, 132,3, 130,5, 126,7, 119,4, 114,4, 113,4, 103,5, 55,4, 44,3, 36,0, 35,6, 28,2, 18,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327,1591, rasta 327,1589.

1-(5-(ciklopentilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)etanonas

(16b)

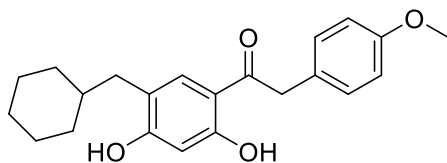


Gelsvi kristalai, lyd. t. 118 – 120 °C. Išeiga 45%. IR: ν_{\max} = 3265 (OH), 1604 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,50 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J =

8,6 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,08 (hept, J = 7,6 Hz, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 4H), 1,55 – 1,48 (m, 2H), 1,21 – 1,10 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 202,5, 163,9, 161,0, 158,8, 132,9, 130,5, 126,7, 120,5, 114,4, 113,3, 103,5, 55,4, 44,4, 40,3, 35,3, 32,6, 25,1 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,1747, rasta 341,1745.

1-(5-(cikloheksilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)etanonas

(16c)

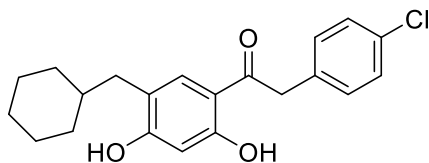


Gelsvi kristalai, lyd. t. 134 – 136 °C. Išeiga 63%. IR: ν_{\max} = 3262 (OH), 1600 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,51 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 2H),

6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,77 (br,s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,41 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 5H), 1,52 – 1,42 (m, 1H), 1,22 – 1,12 (m, 3H), 0,97 – 0,86 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 202,6, 163,8, 161,1, 158,7, 133,5, 131,0, 130,5, 126,7, 119,3, 114,3, 113,2, 103,5, 55,4, 44,3, 38,3, 37,3, 33,3, 26,6, 26,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,1904, rasta 355,1902.

2-(4-chlorfenil)-1-(5-(cikloheksilmetil)-2,4-dihidroksifenil)etanonas

(16d)



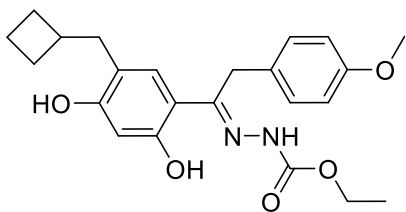
Gelsvi kristalai, lyd. t. 178 – 180 °C. Išeiga 29%. IR: ν_{\max} = 3275 (OH), 1628 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 12,37 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J =

8,5 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,41 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,75 – 1,66 (m, 5H), 1,52 – 1,41 (m, 1H), 1,21 – 1,11 (m, 3H), 0,94 – 0,88 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 201,5, 163,9, 161,1, 133,3, 133,2, 133,1, 130,8, 129,0, 119,4, 113,2, 103,6, 44,4, 38,3, 37,4, 33,3, 26,6, 26,3 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,1408, rasta 359,1392.

(Bendra metodika) Etil-2-(1-(5-alkil-2,4-dihidroksifenil)-2-ariletiliden)hidrazin-1-karboksilatų (17a-d)

Mišinys iš ketono (16a-d, 2 mmol), etilhidrazinkarboksilato (1,25 ekv., 2,5 mmol, 0,26 g) ir acto rūgšties (0,5 mL) etanolyje (25 mL) 40 val. virinamas. Susidarę kristalai filtruojami ir perkristalinami iš *i*-PrOH.

Etil-2-(1-(5-(ciklobutilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)-etiliden)hidrazin-1-karboksilatas (17a)

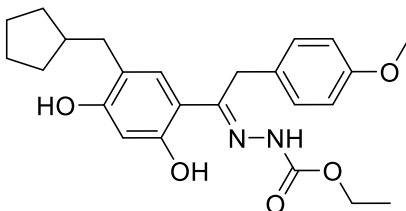


Balti kristalai, lyd. t. 187 – 189 °C.

Išeiga 75%. IR: ν_{\max} = 3378, 3257 (OH, NH), 1711 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,86 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz,

2H), 6,27 (s, 1H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 1,84 – 1,68 (m, 4H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,4, 157,8, 157,3, 154,6, 154,1, 129,6, 129,1, 128,2, 117,6, 114,0, 110,2, 102,9, 61,1, 55,0, 35,7, 35,0, 30,5, 27,3, 17,7, 14,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,2071, rasta 413,2068.

Etil-2-(1-(5-(ciklopentilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)-etiliden)hidrazin-1-karboksilatas (17b)

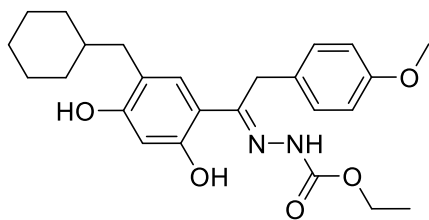


Balti kristalai, lyd. t. 168 – 170 °C.

Išeiga 76%. IR: ν_{\max} = 3329, 3216 (OH, NH), 1702 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,69 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz,

2H), 6,27 (s, 1H), 4,18 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,04 – 0,94 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,3, 157,7, 157,3, 156,7, 154,2, 130,2, 129,1, 128,3, 118,7, 114,0, 110,1, 102,9, 61,1, 55,0, 34,8, 31,7, 30,6, 24,4, 14,5, 14,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,2227, rasta 427,2223.

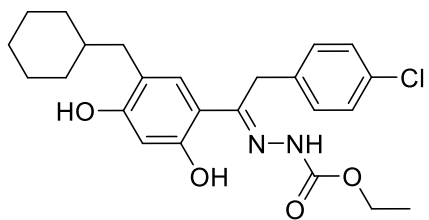
Etil-2-(1-(5-(cikloheksilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-2-(4-metoksifenil)-etiliden)hidrazin-1-karboksilat (17c)



Balti kristalai, lyd. t. 175 – 176 °C.

Išeiga 58%. IR: ν_{\max} = 3556, 3218 (OH, NH), 1700 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,77 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,18 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,54 – 1,47 (m, 3H), 1,40 – 1,31 (m, 2H), 1,25 – 1,19 (m, 3H), 1,05 – 0,66 (m, 4H), 0,75 – 0,64 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,3, 157,7, 157,3, 154,1, 135,3, 130,7, 129,1, 128,2, 117,5, 113,9, 109,9, 102,9, 62,0, 61,1, 54,9, 37,4, 36,7, 32,6, 26,2, 25,7, 14,5 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441,2384, rasta 441,2384.

Etil-2-(2-(4-chlorfenil)-1-(5-(cikloheksilmetil)-2,4-dihidroksifenil)-etiliden)hidrazin-1-karboksilat (17d)



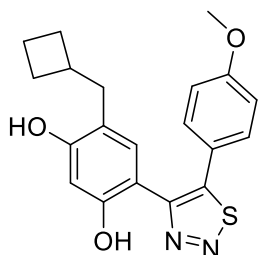
Balti kristalai, lyd. t. 119 – 120 °C.

Išeiga 46%. IR: ν_{\max} = 3520, 3224 (OH, NH), 1710 (C=O) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,70 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,58 – 1,42 (m, 4H), 1,32 – 1,27 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 – 0,95 (m, 3H), 0,71 – 0,63 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158,2, 157,4, 154,1, 143,4, 135,6, 130,9, 130,7, 129,9, 128,4, 117,5, 109,7, 102,9, 61,1, 60,1, 37,3, 36,6, 32,5, 26,1, 25,7, 14,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,1889, rasta 445,1888.

(Bendra metodika) 4-alkil-6-(5-aril-1,2,3-tiadiazol-4-il)-1,3-benzendioliai (18a-d)

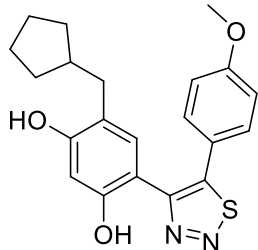
Mišinys iš hidrazono (17a-d, 1 mmol) ir SOCl_2 (5 mL) 4 val. kaitinamas 60 °C temperatūroje. Tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje, liekana tirpinama etanolyje (10 mL), pridedama konc. HCl (0,5 mL) ir mišinys 1 val. virinamas. Etanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu ir liekana gryninama kolonėlių chromatografijos metodu eliuentu naudojant Tol : EA = 10 : 1.

4-(ciklobutilmetil)-6-(5-(4-metoksifenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-1,3-benzendiolis (**18a**)



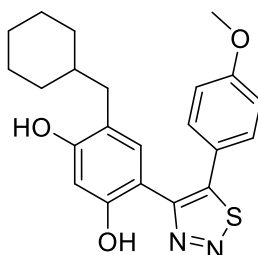
Balti kristalai, lyd. t. 163 – 164 °C. Išeiga 52%.
IR: ν_{\max} = 3286 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,39 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 4H), 1,52 – 1,42 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161,2, 156,0, 155,8, 155,7, 149,7, 130,9, 129,6, 119,8, 118,9, 115,1, 108,5, 104,4, 55,7, 35,8, 35,4, 28,3, 18,4 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,1267, rasta 369,1267.

4-(ciklopentilmetil)-6-(5-(4-metoksifenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-1,3-benzendiolis (**18b**)



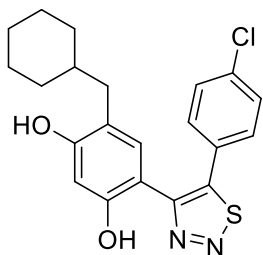
Balti kristalai, lyd. t. 179 – 180 °C. Išeiga 56%.
IR: ν_{\max} = 3292 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,29 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,56 – 1,40 (m, 6H), 1,01 – 0,93 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 161,1, 155,9, 155,8, 155,8, 149,7, 130,9, 130,2, 120,0, 119,7, 115,1, 108,5, 104,4, 55,6, 39,9, 35,1, 32,6, 25,0 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,1424, rasta 383,1429.

4-(cikloheksilmetil)-6-(5-(4-metoksifenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-1,3-benzendiolis (**18c**)



Balti kristalai, lyd. t. 180 – 182 °C. Išeiga 46%.
IR: ν_{\max} = 3292 (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,16 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,13 – 1,06 (m, 3H), 0,80 – 0,64 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 160,9, 155,8, 155,7, 155,5, 149,7, 130,8, 130,7, 119,5, 118,8, 114,9, 108,2, 104,2, 55,4, 38,0, 37,0, 33,2, 26,5, 26,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,1580, rasta 397,1580.

4-(5-(4-chlorfenil)-1,2,3-tiadiazol-4-il)-6-(cikloheksilmetil)-1,3-benzendiolis (**18d**)



Gelsvi kristalai, lyd. t. 203 – 204 °C. Išeiga 72%.
IR: $\nu_{\max} = 3288$ (OH) cm^{-1} . ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,66 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 2,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,72 – 1,57 (m, 3H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,23 – 1,19 (m, 1H), 1,13 – 1,06 (m, 3H), 0,80 – 0,64 (m, 2H) m. d. ^{13}C BMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 156,2, 156,0, 155,7, 147,9, 136,2, 130,8, 130,7, 129,7, 126,4, 119,0, 107,8, 104,4, 38,0, 37,0, 33,2, 26,4, 26,2 m. d. HRMS (ESI): apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,1085, rasta 401,1085.

IŠVADOS

1. Optimizuotos 4-izopropil-6-(1-pakeistų 1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolių sintezės sąlygos naudojant van Leuseno reakciją. Jas pritaikius buvo susintetinti ir kiti 4-alkil-6-(1-pakeisti 1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendioliai. Junginiai gauti 10-64% išeigomis.

2. Nustatyta, kad van Leuseno imidazolų sintezės metu, pradiniais junginiais panaudojant benzenkarbaldehidus, 2-oje padėtyje turinčius hidroksigrupę ir anilinus, šalia tikslinių imidazolo darinių susidaro, ir nauja, iki šiol neaprašyta heterociklinė benzofuro[2,3-*d*]imidazolo sistema.

3. Atlikus van Leuseno reakcijos sąlygų tyrimą nustatyta, kad benzofuro[2,3-*d*]imidazolo heterociklinės sistemos susidarymą skatina protoninių tirpiklių ir stiprių neorganinių bazių naudojimas. Jos taip pat susidaro daugiau, kai reakcijoje naudojami iminai, susintetinti iš anilinių, turinčių elektronų akceptorinius pakaitus. Daugiausiai šių produktų susidaro reakciją vykdant kambario temperatūroje.

4. Remiantis semi-empiriniais van Leuseno reakcijos skaičiavimų duomenimis, nustatyta, kad benzofuro[2,3-*d*]imidazolai susiformuoja pagal S_N2 reakcijos mechanizmą per tarpinį junginį, esantį *anti*-konformacijoje, o tikslinis imidazolas susidaro iš *syn*-konformacijoje esančio tarpinio junginio pagal $E2$ reakcijos mechanizmą. Imidazolas taip pat susidaro ir iš benzofuro[2,3-*d*]imidazolų pagal $E2$ reakcijos mechanizmą, kas ir nulemia eksperimentiškai pastebėtą imidazolų dominavimą reakcijos produktuose.

5. Hurdo-Mori reakcijos sąlygomis 46-72% išeigomis buvo susintetinti 4-alkil-6-(5-aril-1,2,3-tiadiazol-4-il)-1,3-benzendioliai.

6. Hsp90 slopinimo tyrimams buvo susintetinta 30 naujų junginių. Tyrimai parodė, kad tiadiazolą turintys junginiai kur kas geriau jungiasi su baltymu, nei savo struktūroje turintys imidazolo žiedą. Nustatyti imidazolo junginių aktyvumai suteikia vertingos informacijos apie pakaitų įtaką slopiklių jungimuisi baltymo aktyviajame centre. Nustatyta, kad didžiausiu aktyvumu pasižymėjo izopropilrezorcinolio-imidazolo dariniai, turintys 4-metilfenil-, 4-metoksifenilmetil- ir cikloheksilpakaitus 1-oje imidazolo padėtyje. Be to, eksperimentiniai duomenys parodė, kad visi aktyvūs susintetinti junginiai maždaug 2-4 kartus geriau sąveikauja su Hsp90 α izoforma, nei su Hsp90 β . Pakeitus rezorcinolio 4-izopropilpakaitą benzilpakaitu, 4-benzil-6-(1-(4-metoksifenil)-1*H*-imidazol-5-il)-1,3-benzendiolio selektyvumas izoformoms išaugo net iki 8,3 karto.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. P. Csermely, T. Schnaider, C. Soti, Z. Prohaszka, G. Nardai. "The 90-kDa Molecular Chaperone Family: Structure, Function, and Clinical Applications. A Comprehensive Review". *Pharmacol. Ther.* 1998. 79(2): 129–168. 10.1016/s0163-7258(98)00013-8.
2. L. H. Pearl, C. Prodromou. "Structure, function, and mechanism of the Hsp90 molecular chaperone". *Advances in Protein Chemistry*. Elsevier, 2001. Pp. 157–186. 10.1016/S0065-3233(01)59005-1.
3. L. Whitesell, S.L. Lindquist. "HSP90 and the chaperoning of cancer". *Nat. Rev. Cancer*. 2005. 5(10): 761–772. 10.1038/nrc1716.
4. B. C. Freeman, R.I. Morimoto. "The human cytosolic molecular chaperones hsp90, hsp70 (hsc70) and hdj-1 have distinct roles in recognition of a non-native protein and protein refolding." *EMBO J.* 1996. 15(12): 2969–2979.
5. Y. Miyata, H. Nakamoto, L. Neckers. "The Therapeutic Target Hsp90 and Cancer Hallmarks". *Curr. Pharm. Des.* 2013. 19(3): 347–365. 10.2174/138161213804143725.
6. J. Sanchez, T.R. Carter, M. Cohen, B.S.J. Blagg. "Old and New Approaches to Target the Hsp90 Chaperone". *Curr. Cancer Drug Targets*. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2020. 20(4). 10.2174/1568009619666191202101330.
7. S. M. Hoy. "Pimitepsib: First Approval". *Drugs*. 2022. 82(13): 1413–1418. 10.1007/s40265-022-01764-6.
8. L. Whitesell, S. Santagata, N.U. Lin. "Inhibiting HSP90 to Treat Cancer: A Strategy in Evolution". *Curr. Mol. Med.* 2012. 12(9): 1108–1124. 10.2174/156652412803306657.
9. L. Whitesell, N.U. Lin. "HSP90 as a platform for the assembly of more effective cancer chemotherapy". *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 2012. 1823(3): 756–766. 10.1016/j.bbamcr.2011.12.006.
10. L. Whitesell, R. Bagatell, R. Falsey. "The Stress Response: Implications for the Clinical Development of Hsp90 Inhibitors". *Curr. Cancer Drug Targets*. 2003. 3(5): 349–358. 10.2174/1568009033481787.
11. A. Khandelwal, C.N. Kent, M. Balch, S. Peng, S.J. Mishra, J. Deng, et al. "Structure-guided design of an Hsp90 β N-terminal isoform-selective inhibitor". *Nat. Commun.* 2018. 9(1): 425. 10.1038/s41467-017-02013-1.
12. S. Maiti, D. Picard. "Cytosolic Hsp90 Isoform-Specific Functions and Clinical Significance". *Biomolecules*. 2022. 12(9): 1166. 10.3390/biom12091166.

13. M. Vogt, N. Dienstbier, J. Schliehe-Diecks, K. Scharov, J.-W. Tu, P. Gebing, et al. "Co-targeting HSP90 alpha and CDK7 overcomes resistance against HSP90 inhibitors in BCR-ABL1+ leukemia cells". *Cell Death Dis.* Nature Publishing Group, 2023. 14(12): 1–15. 10.1038/s41419-023-06337-3.
14. A. Richaud, N. Barba-Behrens, F. Méndez. "Chemical Reactivity of the Imidazole: A Semblance of Pyridine and Pyrrole?" *Org. Lett.* American Chemical Society, 2011. 13(5): 972–975. 10.1021/ol103011h.
15. D. Christen, J.H. Griffiths, J. Sheridan. "The Microwave Spectrum of Imidazole; Complete Structure and the Electron Distribution from Nuclear Quadrupole Coupling Tensors and Dipole Moment Orientation". *Z. Für Naturforschung A.* De Gruyter, 1981. 36(12): 1378–1385. 10.1515/zna-1981-1220.
16. P. Molina, A. Tárraga, F. Otón. "Imidazole derivatives: A comprehensive survey of their recognition properties". *Org. Biomol. Chem.* The Royal Society of Chemistry, 2012. 10(9): 1711–1724. 10.1039/C2OB06808G.
17. Y. A. Elhamarnah, M. Nasser, H. Qiblawey, A. Benamor, M. Atilhan, S. Aparicio. "A comprehensive review on the rheological behavior of imidazolium based ionic liquids and natural deep eutectic solvents". *J. Mol. Liq.* 2019. 277: 932–958. 10.1016/j.molliq.2019.01.002.
18. K. Vazdar, R. Kunetskiy, J. Saame, K. Kaupmees, I. Leito, U. Jahn. "Very Strong Organosuperbases Formed by Combining Imidazole and Guanidine Bases: Synthesis, Structure, and Basicity". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. 53(5): 1435–1438. 10.1002/anie.201307212.
19. S. S. Batool, W.T.A. Harrison, Q. Syed, M.S. Haider. "Syntheses and crystal structures of mixed-ligand copper(II)–imidazole–carboxylate complexes". *J. Coord. Chem.* Taylor & Francis, 2018. 71(9): 1380–1391. 10.1080/00958972.2018.1460471.
20. M. Zhou, E. He, L. Zhang, J. Chen, Z. Zhang, Y. Liu, et al. "Development of a new bicyclic imidazole nucleophilic organocatalyst for direct enantioselective C-acylation". *Org. Chem. Front.* The Royal Society of Chemistry, 2019. 6(24): 3969–3972. 10.1039/C9QO01025D.
21. W. Hao, G. Zhong, M. Hu, J. Luo, Q. Weng, M. Rizwan-ul-Haq. "Control of citrus postharvest green and blue mold and sour rot by tea saponin combined with imazalil and prochloraz". *Postharvest Biol. Technol.* 2010. 56(1): 39–43. 10.1016/j.postharvbio.2009.10.003.
22. Y. Song, D. Xu, H. Lu, L. He, L. Chen, J. Shao, et al. "Baseline sensitivity and efficacy of the sterol biosynthesis inhibitor triflumizole against *Botrytis cinerea*". *Australas. Plant Pathol.* 2016. 45(1): 65–72. 10.1007/s13313-015-0384-1.

23. J. G. L. Ferreira, E.S. Orth. "Degradation of Pesticides with Waste Product: Imidazole-Functionalized Rice Husk Catalyst for Organophosphate Detoxification". *J. Braz. Chem. Soc. Sociedade Brasileira de Química*, 2017. 28: 1760–1767. 10.21577/0103-5053.20170027.
24. Y. Wang, L. Fu, Z. Xu, S. Ji, P. Zhuang. "Determination of Cyazofamid and Its Metabolite in Oily Agricultural Products with HPLC-MS/MS". *J. Chromatogr. Sci.* 2022. 60(10): 970–976. 10.1093/chromsci/bmac005.
25. S. Agarwal. *Imidazole-based drug discovery*. Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2022.
26. R. D. Taylor, M. MacCoss, A.D.G. Lawson. "Rings in Drugs: Miniperspective". *J. Med. Chem.* 2014. 57(14): 5845–5859. 10.1021/jm4017625.
27. S. Khabnadideh, Z. Rezaei, A. Khalafi-Nezhad, R. Bahrinajafi, R. Mohamadi, A.A. Farrokhrooz. "Synthesis of *N*-Alkylated derivatives of imidazole as antibacterial agents". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. 13(17): 2863–2865. 10.1016/S0960-894X(03)00591-2.
28. G. C. Moraski, J.A. Thanassi, S.D. Podos, M.J. Pucci, M.J. Miller. "One-step syntheses of nitrofuranyl benzimidazoles that are active against multidrug-resistant bacteria". *J. Antibiot. (Tokyo)*. Nature Publishing Group, 2011. 64(10): 667–671. 10.1038/ja.2011.67.
29. B. Lu, F. Lu, L. Ran, K. Yu, Y. Xiao, Z. Li, et al. "Self-assembly of natural protein and imidazole molecules on gold nanoparticles: Applications in wound healing against multi-drug resistant bacteria". *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. 119: 505–516. 10.1016/j.ijbiomac.2018.07.167.
30. H. B' Bhatt, S. Sharma. "Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Some Tri-Substituted Imidazole/thiazole Derivatives". *J. Heterocycl. Chem.* 2015. 52(4): 1126–1131. 10.1002/jhet.1992.
31. S. Jeanmart, J. Gagnepain, P. Maity, C. Lamberth, F. Cederbaum, R. Rajan, et al. "Synthesis and fungicidal activity of novel imidazole-based ketene dithioacetals". *Bioorg. Med. Chem.* 2018. 26(8): 2009–2016. 10.1016/j.bmc.2018.02.051.
32. N.-H. Park, K.-H. Shin, M.K. Kang. "34 - Antifungal and Antiviral Agents". In: F.J. Dowd, B.S. Johnson, A.J. Mariotti, editors. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition)*. Mosby, 2017. Pp. 488–503. 10.1016/B978-0-323-39307-2.00034-5.
33. E. Toja, D. Selva, P. Schiatti. "3-Alkyl-2-aryl-3H-naphth[1,2-d]imidazoles, a novel class of nonacidic antiinflammatory agents". *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 1984. 27(5): 610–616. 10.1021/jm00371a010.

34. A. Husain, S. Drabu, N. Kumar, M.M. Alam, S. Bawa. "Synthesis and biological evaluation of di- and tri-substituted imidazoles as safer anti-inflammatory-antifungal agents". *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2013. 5(2): 154–161. 10.4103/0975-7406.111822.
35. A. Awasthi, M.A. Rahman, M. Bhagavan Raju. "Synthesis, In Silico Studies, and In Vitro Anti-Inflammatory Activity of Novel Imidazole Derivatives Targeting p38 MAP Kinase". *ACS Omega.* American Chemical Society, 2023. 8(20): 17788–17799. 10.1021/acsomega.3c00605.
36. B. K. Keppler, D. Wehe, H. Endres, W. Rupp. "Synthesis, antitumor activity, and x-ray structure of bis(imidazolium) (imidazole)pentachlororuthenate(III), (ImH)₂(RuImCl₅)". *Inorg. Chem.* American Chemical Society, 1987. 26(6): 844–846. 10.1021/ic00253a014.
37. I. Antonini, F. Claudi, G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, S. Martelli. "Heterocyclic quinones with potential antitumor activity. 2. Synthesis and antitumor activity of some benzimidazole-4,7-dione derivatives". *J. Med. Chem.* American Chemical Society, 1988. 31(1): 260–264. 10.1021/jm00396a041.
38. T. Inoue, O. Shimosato, N. Matsuo, Y. Mori, Y. Shinozaki, J. Lin, et al. "Hydrophobic structure of hairpin ten-ring pyrrole-imidazole polyamides enhances tumor tissue accumulation/retention *in vivo*". *Bioorg. Med. Chem.* 2018. 26(9): 2337–2344. 10.1016/j.bmc.2018.03.029.
39. D. A. James, K. Koya, H. Li, S. Chen, Z. Xia, W. Ying, et al. "Conjugated indole-imidazole derivatives displaying cytotoxicity against multidrug resistant cancer cell lines". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. 16(19): 5164–5168. 10.1016/j.bmcl.2006.07.020.
40. F. Bellina, N. Guazzelli, M. Lessi, C. Manzini. "Imidazole analogues of resveratrol: synthesis and cancer cell growth evaluation". *Tetrahedron.* 2015. 71(15): 2298–2305. 10.1016/j.tet.2015.02.024.
41. Y. Özkay, İ. Işıkdağ, Z. İncesu, G. Akalın. "Synthesis of 2-substituted-*N*-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity". *Eur. J. Med. Chem.* 2010. 45(8): 3320–3328. 10.1016/j.ejmech.2010.04.015.
42. M. G. Blanco, M.S. Vela Gurovic, G.F. Silbestri, A. Garelli, S. Giunti, D. Rayes, et al. "Diisopropylphenyl-imidazole (DII): A new compound that exerts anthelmintic activity through novel molecular mechanisms". *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018. 12(12): e0007021. 10.1371/journal.pntd.0007021.
43. G.-L. Liu, Y. Hu, X.-H. Chen, G.-X. Wang, F. Ling. "Synthesis and anthelmintic activity of coumarin–imidazole hybrid derivatives against *Dactylogyrus intermedius* in goldfish". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. 26(20): 5039–5043. 10.1016/j.bmcl.2016.08.090.

44. P. N. Kalaria, S.P. Satasia, J.R. Avalani, D.K. Raval. "Ultrasound-assisted one-pot four-component synthesis of novel 2-amino-3-cyanopyridine derivatives bearing 5-imidazopyrazole scaffold and their biological broadcast". *Eur. J. Med. Chem.* 2014. 83: 655–664. 10.1016/j.ejmech.2014.06.071.
45. S. G. Alegaon, K.R. Alagawadi, P.V. Sonkusare, S.M. Chaudhary, D.H. Dadwe, A.S. Shah. "Novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. 22(5): 1917–1921. 10.1016/j.bmcl.2012.01.052.
46. B. Szabo. "Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action". *Pharmacol. Ther.* 2002. 93(1): 1–35. 10.1016/S0163-7258(01)00170-X.
47. K. Nikolic, D. Agbaba. "Imidazoline Antihypertensive Drugs: Selective II-Imidazoline Receptors Activation". *Cardiovasc. Ther.* 2012. 30(4): 209–216. 10.1111/j.1755-5922.2011.00269.x.
48. A. Sadula, L. Gaddhe. "Synthesis, computational studies and biological evaluation of novel Acenaphthoquinone-imidazole derivatives as dual inhibitors of HSP90 and Topo II in cancer therapy". *Results Chem.* 2023. 5: 100796. 10.1016/j.rechem.2023.100796.
49. N. Li, M. Xu, L. Zhang, Z. Lei, C. Chen, T. Zhang, et al. "Discovery of Novel Celastrol–Imidazole Derivatives with Anticancer Activity In Vitro and In Vivo". *J. Med. Chem. American Chemical Society*, 2022. 65(6): 4578–4589. 10.1021/acs.jmedchem.1c01293.
50. M. Yang, C. Li, Y. Li, C. Cheng, M. Shi, L. Yin, et al. "Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking study of 2,4-diarylimidazoles and 2,4-bis(benzyloxy)-5-arylpyrimidines as novel HSP90 N-terminal inhibitors". *J. Enzyme Inhib. Med. Chem. Taylor & Francis*, 2022. 37(1): 2551–2565. 10.1080/14756366.2022.2124407.
51. H. Debus. "Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal". *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1858. 107(2): 199–208. 10.1002/jlac.18581070209.
52. A. M. van Leusen, O.H. Oldenzien. "Synthesis of tosyl-substituted imidazoles from tosylmethylisocyanide and imidoyl chlorides". *Tetrahedron Lett.* 1972. 13(23): 2373–2374. 10.1016/S0040-4039(01)85306-5.
53. A. M. van Leusen, J. Wildeman, O.H. Oldenzien. "Base-Induced Cycloaddition of Sulfonylmethyl Isocyanides to C,N Double Bonds. Synthesis of 1,5-Disubstituted and 1,4,5-Trisubstituted Imidazoles from Aldimines and Imidoyl Chlorides". *J. Org. Chem.* 1977. 42(7): 1153–1159.

54. A. M. Van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius. "A Novel and Efficient Synthesis of Oxazoles from Tosylmethylisocyanide and Carbonyl Compounds". *Tetrahedron Lett.* 1972. 23: 2369–2372.
55. A. M. Van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. Van Leusen. "A New and Simple Synthesis of the Pyrrole Ring System from Michael Acceptors and Tosylmethylisocyanides". *Tetrahedron Lett.* 1972. 52: 5337–5340.
56. O. H. Oldenziel, A. M. Van Leusen. "A New Synthesis of Thiazoles from Tosylmethylisocyanide and Carboxymethyl Dithioates". *Tetrahedron Lett.* 1972. 27: 2777–2778.
57. O. H. Oldenziel, A. M. Van Leusen. "A Simple One-Step Synthesis of 2-Cyanoadamantane, a Precursor to Adamantane-2-Carboxylic Acid". *Synth. Commun.* 1972. 2(5): 281–283. 10.1080/00397917208061981.
58. J. S. Yodov, P. S. Ready, B. V. Joshi. "A convenient reduction of alkylated tosylmethyl isocyanides: Applications for the synthesis of natural products 11RRL(H) Communication No. 2204." *Tetrahedron.* 1988. 44(23): 7243–7254. 10.1016/S0040-4020(01)86095-6.
59. D. V. Leusen, A.M.V. Leusen. "Synthetic Uses of Tosylmethyl Isocyanide (TosMIC)". *Organic Reactions.* John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Pp. 417–666. 10.1002/0471264180.or057.03.
60. K. Kumar. "TosMIC: A Powerful Synthon for Cyclization and Sulfonylation". *ChemistrySelect.* 2020. 5(33): 10298–10328. 10.1002/slct.202001344.
61. R. Ten Have, M. Huisman, A. Meetsma, A. M. Van Leusen. "Novel synthesis of 4(5)-monosubstituted imidazoles via cycloaddition of tosylmethyl isocyanide to aldimines". *Tetrahedron.* 1997. 53(33): 11355–11368. 10.1016/S0040-4020(97)00717-5.
62. N.-Y. Shih. "Novel synthesis of N-unsubstituted imidazoles using N-trimethylsilylimines". *Tetrahedron Lett.* 1993. 34(4): 595–598. 10.1016/S0040-4039(00)61628-3.
63. H. A. Houwing, J. Wildeman, A.M. van Leusen. "Preparation of n-tosylmethylimino compounds and their use in the synthesis of oxazoles, imidazoles and pyrroles". *Tetrahedron Lett.* 1976. 17(2): 143–146. 10.1016/S0040-4039(00)93043-0.
64. J. Zhang, Q. Gao, X. Wu, X. Geng, Y.-D. Wu, A. Wu. "Dual Roles of Methyl Ketones in Radziszewski-Type Reaction: Formal [2 + 1 + 1 + 1] Synthesis of 1,2,5-Trisubstituted Imidazoles". *Org. Lett.* 2016. 18(7): 1686–1689. 10.1021/acs.orglett.6b00607.
65. C. Necardo, A.I. Alfano, E. Del Grosso, S. Pelliccia, U. Galli, E. Novellino, et al. "Aryl Azides as Forgotten Electrophiles in the Van Leusen

Reaction: A Multicomponent Transformation Affording 4-Tosyl-1-arylimidazoles". *J. Org. Chem.* 2019. 84(24): 16299–16307. 10.1021/acs.joc.9b02546.

66. X. Geng, C. Wang, C. Huang, Y. Bao, P. Zhao, Y. Zhou, et al. "Employing TosMIC as a C1N1 'Two-Atom Synthons' in Imidazole Synthesis by Neighboring Group Assistance Strategy". *Org. Lett.* 2020. 22(1): 140–144. 10.1021/acs.orglett.9b04060.

67. A. S. Bunev, M. A. Vasiliev, V. E. Statsyuk, G. I. Ostapenko, A. S. Peregudov. "Synthesis of 1-aryl-4-tosyl-5-(trifluoromethyl)-1H-imidazoles". *J. Fluor. Chem.* 2014. 163: 34–37. 10.1016/j.jfluchem.2014.04.013.

68. A. Franchino, J. Chapman, I. Funes-Ardoiz, R. S. Paton, D.J. Dixon. "Catalytic Enantio- and Diastereoselective Mannich Addition of TosMIC to Ketimines". *Chem. - Eur. J.* 2018. 24(67): 17660–17664. 10.1002/chem.201804099.

69. I. Ortín, D. J. Dixon. "Direct Catalytic Enantio- and Diastereoselective Mannich Reaction of Isocyanoacetates and Ketimines". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. 53(13): 3462–3465. 10.1002/anie.201309719.

70. Y. Thigulla, M. Akula, P. Trivedi, B. Ghosh, M. Jha, A. Bhattacharya. "Synthesis and anti-cancer activity of 1,4-disubstituted imidazo[4,5-c]quinolines". *Org. Biomol. Chem.* 2016. 14(3): 876–883. 10.1039/C5OB01650A.

71. W. Zhu, J. Haupenthal, M. Groh, M. Fountain, R.W. Hartmann. "New Insights into the Bacterial RNA Polymerase Inhibitor CBR703 as a Starting Point for Optimization as an Anti-Infective Agent". *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. 58(7): 4242–4245. 10.1128/AAC.02600-14.

72. A. Aguilar, H. Zhou, J. Chen, L. Liu, L. Bai, D. McEachern, et al. "A Potent and Highly Efficacious Bcl-2/Bcl-xL Inhibitor". *J. Med. Chem.* 2013. 56(7): 3048–3067. 10.1021/jm4001105.

73. S. Hu, Y. Li, W. Kan, T. Ding, H. Gu, T. Zhang, et al. "Novel orthodiphenyl five-member N-heteroaromatic compounds as potent anticancer cell agents". *Med. Chem. Res.* 2022. 31(6): 936–948. 10.1007/s00044-022-02894-y.

74. X. Lei, G. Angeli, A. Dömling, C.G. Neochoritis. "Dibenzothiazepine Based MCR Chemistry". *Eur. J. Org. Chem.* 2022. 2022(20): e202200220. 10.1002/ejoc.202200220.

75. T. J. Rashamuse, A.T. Harrison, S. Mosebi, S. Van Vuuren, E.M. Coyanis, M.L. Bode. "Design, synthesis and biological evaluation of imidazole and oxazole fragments as HIV-1 integrase-LEDGF/p75 disruptors and inhibitors of microbial pathogens". *Bioorg. Med. Chem.* 2020. 28(1): 115210. 10.1016/j.bmc.2019.115210.

76. A.-S. Cornec, L. Monti, J. Kovalevich, V. Makani, M.J. James, K.G. Vijayendran, et al. "Multitargeted Imidazoles: Potential Therapeutic Leads for Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases". *J. Med. Chem.* 2017. 60(12): 5120–5145. 10.1021/acs.jmedchem.7b00475.
77. Z.-R. Guan, Z.-M. Liu, M.-W. Ding. "New efficient synthesis of 1H-imidazo-[4,5-c]quinolines by a sequential Van Leusen/Staudinger/aza-Wittig/carbodiimide-mediated cyclization". *Tetrahedron.* 2018. 74(50): 7186–7192. 10.1016/j.tet.2018.10.052.
78. Z.-L. Ren, S. Cai, Y.-Y. Liu, Y.-Q. Xie, D. Yuan, M. Lei, et al. "C(sp²)-H Functionalization of Imidazole at the C2- and C4-Position via Palladium-Catalyzed Isocyanide Insertion Leading to Indeno[1,2-*d*]imidazole and Imidazo[1,2-*a*]indole Derivatives". *J. Org. Chem.* 2020. 85(16): 11014–11024. 10.1021/acs.joc.0c01454.
79. Z. Yang, Y. Fang, J.-M. Kim, K.-T. Lee, H. Park. "Synthesis of Halogenated 1,5-Diarylimidazoles and Their Inhibitory Effects on LPS-Induced PGE2 Production in RAW 264.7 Cells". *Molecules.* 2021. 26(20): 6093. 10.3390/molecules26206093.
80. S. Meenakshisundaram, M. Manickam, T. Pillaiyar. "Exploration of imidazole and imidazopyridine dimers as anticancer agents: Design, synthesis, and structure–activity relationship study". *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2019. 352(12): 1900011. 10.1002/ardp.201900011.
81. C. Lamberth, R. Dumeunier, S. Trah, S. Wendeborn, J. Godwin, P. Schneider, et al. "Synthesis and fungicidal activity of tubulin polymerisation promoters. Part 3: Imidazoles". *Bioorg. Med. Chem.* 2013. 21(1): 127–134. 10.1016/j.bmc.2012.10.052.
82. L. Gao, S. Shaabani, A. Reyes Romero, R. Xu, M. Ahmadianmoghaddam, A. Dömling. "'Chemistry at the speed of sound': automated 1536-well nanoscale synthesis of 16 scaffolds in parallel". *Green Chem.* 2023. 25(4): 1380–1394. 10.1039/D2GC04312B.
83. Ma. García-González, E. González-Zamora, R. Santillan, N. Farfán. "Synthesis of 2-Imino-3-aminobenzofurans via Multicomponent Reactions from TosMIC". *Synlett.* 2011. 2011(03): 308–310. 10.1055/s-0030-1259325.
84. M. G. Brant, J. Goodwin-Tindall, K.R. Stover, P.M. Stafford, F. Wu, A.R. Meek, et al. "Identification of Potent Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitors Based on a Phenylimidazole Scaffold". *ACS Med. Chem. Lett.* 2018. 9(2): 131–136. 10.1021/acsmedchemlett.7b00488.
85. M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, M. Vedrenne, N. Saffon-Merceron, C. Lherbet, P. Hoffmann. "The first example of an unusual rearrangement in the van Leusen imidazole synthesis". *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. 51(10): 940–943. 10.1007/s10593-015-1801-7.

86. L. Chen, Y.-J. Zhu, Z.-J. Fan, X.-F. Guo, Z.-M. Zhang, J.-H. Xu, et al. "Synthesis of 1,2,3-Thiadiazole and Thiazole-Based Strobilurins as Potent Fungicide Candidates". *J. Agric. Food Chem.* 2017. 65(4): 745–751. 10.1021/acs.jafc.6b05128.
87. L. Chen, B. Zhao, Z. Fan, M. Hu, Q. Li, W. Hu, et al. "Discovery of Novel Isothiazole, 1,2,3-Thiadiazole, and Thiazole-Based Cinnamamides as Fungicidal Candidates". *J. Agric. Food Chem.* 2019. 67(45): 12357–12365. 10.1021/acs.jafc.9b03891.
88. B. Giray, A.E. Karadağ, Ö.Ş. İpek, H. Pekel, M. Güzel, H.B. Küçük. "Design and synthesis of novel cylopentapyrazoles bearing 1,2,3-thiadiazole moiety as potent antifungal agents". *Bioorganic Chem.* 2020. 95: 103509. 10.1016/j.bioorg.2019.103509.
89. T. A. Kalinina, V.I. Balandina, K.L. Obydenov, P.A. Slepukhin, Z. Fan, V.A. Bakulev, et al. "Synthesis, Fungicidal Activity and Plant Protective Properties of 1,2,3-Thiadiazole and Isothiazole-Based N-acyl-N-arylalaninates". *Molecules.* 2023. 28(1): 419. 10.3390/molecules28010419.
90. F. Cheng, D. Shi. "Synthesis and Herbicidal Activity of Acylpyrazole Derivatives Containing 1,2,3-Thiadiazole Moiety". *J. Heterocycl. Chem.* 2012. 49(4): 732–736. 10.1002/jhet.790.
91. H. Başpınar Küçük, Z. Banu Salt, E. Mataracı Kara, A. Sayık Mehan, A.S. Yusufoglu. "Synthesis of novel 1,2,3-thiadiazoles and 1,2,3-selenadiazoles as new antimicrobial agents". *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2019. 194(9): 903–908. 10.1080/10426507.2019.1576676.
92. H. Beyzaei, Z. Khosravi, R. Aryan, B. Ghasemi. "A green one-pot synthesis of 3(5)-substituted 1,2,4-triazol-5(3)-amines as potential antimicrobial agents". *J. Iran. Chem. Soc.* 2019. 16(12): 2565–2573. 10.1007/s13738-019-01714-2.
93. K. Paulrasu, A. Duraikannu, M. Palrasu, A. Shanmugasundaram, M. Kuppasamy, B. Thirunavukkarasu. "Synthesis of 4-methyl-N'-(3-alkyl-2r,6c-diarylpiperidin-4-ylidene)-1,2,3-thiadiazole-5-carbohydrazides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities". *Org Biomol Chem.* 2014. 12(31): 5911–5921. 10.1039/C4OB00739E.
94. C. Wang, Z. Wang, M. Gao, Y. Li, Y. Zhang, K. Bao, et al. "Design, synthesis and anticancer activity of 5-aryl-4-(4-arylpiperazine-1-carbonyl)-1,2,3-thiadiazoles as microtubule-destabilizing agents". *Bioorganic Chem.* 2021. 106: 104199. 10.1016/j.bioorg.2020.104199.
95. C. Fan, Y. Wang, P. Lu, X. Xue, J. She. "Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-[(7-pyridin-4-yl-2, 3- dihydro-benzofuran-2-yl) Methyl]-(4-methyl-1, 2, 3-thiadiazole-5-yl) Formamide as a Potent

Immunosuppressant Agent”. *Lett. Drug Des. Discov.* 2014. 11(3): 375–379. 10.2174/15701808113106660084.

96. H. Wang, Z. Yang, Z. Fan, Q. Wu, Y. Zhang, N. Mi, et al. “Synthesis and Insecticidal Activity of *N* - *tert* -Butyl- *N* , *N* '-diacylhydrazines Containing 1,2,3-Thiadiazoles”. *J. Agric. Food Chem.* 2011. 59(2): 628–634. 10.1021/jf104004q.

97. H. Dai, S. Ge, G. Li, J. Chen, Y. Shi, L. Ye, et al. “Synthesis and bioactivities of novel pyrazole oxime derivatives containing a 1,2,3-thiadiazole moiety”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. 26(18): 4504–4507. 10.1016/j.bmcl.2016.07.068.

98. P. Zhan, X. Liu, Z. Li, Z. Fang, Z. Li, D. Wang, et al. “Novel 1,2,3-thiadiazole derivatives as HIV-1 NNRTIs with improved potency: Synthesis and preliminary SAR studies”. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. 17(16): 5920–5927. 10.1016/j.bmc.2009.07.004.

99. C. Pannecouque, B. Szafarowicz, N. Volkova, V. Bakulev, W. Dehaen, Y. Mély, et al. “Inhibition of HIV-1 Replication by a Bis-Thiadiazolbenzene-1,2-Diamine That Chelates Zinc Ions from Retroviral Nucleocapsid Zinc Fingers”. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. 54(4): 1461–1468. 10.1128/AAC.01671-09.

100. H. V. Pechmann, A. Nold. “Ueber die Einwirkung von Diazomethan auf Phenylsenföhl”. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1896. 29(3): 2588–2593. 10.1002/cber.18960290336.

101. L. Wolff. “Ueber 1,2,3-Thiodiazole”. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1904. 333(1): 1–21. 10.1002/jlac.19043330102.

102. C. D. Hurd, R.I. Mori. “On Acylhydrazones and 1,2,3-Thiadiazoles”. *J. Am. Chem. Soc.* 1955. 77(20): 5359–5364. 10.1021/ja01625a047.

103. D. J. Wilkins. “1,2,3-Thiadiazoles”. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III.* Elsevier, 2008. Pp. 467–486. 10.1016/B978-008044992-0.00507-1.

104. V. A. Bakulev, T. V. Beryozkina, W. Dehaen. “1,2,3-Thiadiazoles”. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV.* Elsevier, 2022. Pp. 318–347. 10.1016/B978-0-12-409547-2.14792-4.

105. A. Kumar, M. K. Muthyala, S. Choudhary, R.K. Tiwari, K. Parang. “Tonic Liquid as Soluble Support for Synthesis of 1,2,3-Thiadiazoles and 1,2,3-Selenadiazoles”. *J. Org. Chem.* 2012. 77(20): 9391–9396. 10.1021/jo301607a.

106. Z. Liu, Y. Mu, J. Lin, Y. Chen. “Traceless Solid-Phase Synthesis of 1,2,3-Thiadiazole Derivatives from Resin-Bound Acylhydrazine”. *Synth. Commun.* 2008. 38(24): 4407–4414. 10.1080/00397910802369521.

107. J. Chen, Y. Jiang, J.-T. Yu, J. Cheng. “TBAI-Catalyzed Reaction between *N*-Tosylhydrazones and Sulfur: A Procedure toward 1,2,3-Thiadiazole”. *J. Org. Chem.* 2016. 81(1): 271–275. 10.1021/acs.joc.5b02280.
108. T. Ishikawa, M. Kimura, T. Kumoi, H. Iida. “Coupled Flavin-Iodine Redox Organocatalysts: Aerobic Oxidative Transformation from *N*-Tosylhydrazones to 1,2,3-Thiadiazoles”. *ACS Catal.* 2017. 7(8): 4986–4989. 10.1021/acscatal.7b01535.
109. A. Khandelwal, V.M. Crowley, B.S.J. Blagg. “Resorcinol-Based Grp94-Selective Inhibitors”. *ACS Med. Chem. Lett.* 2017. 8(10): 1013–1018. 10.1021/acsmedchemlett.7b00193.
110. A.Yu. Platonov, A.N. Evdokimov, A.V. Kurzin, H.D. Maiyoroova. “Solubility of Potassium Carbonate and Potassium Hydrocarbonate in Methanol”. *J. Chem. Eng. Data.* 2002. 47(5): 1175–1176. 10.1021/je020012v.
111. C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme. “GFN2-xTB—An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions”. *J. Chem. Theory Comput.* 2019. 15(3): 1652–1671. 10.1021/acs.jctc.8b01176.
112. I. Cikotiene, E. Kazlauskas, J. Matulienė, V. Michailovienė, J. Torresan, J. Jachno, et al. “5-Aryl-4-(5-substituted-2,4-dihydroxyphenyl)-1,2,3-thiadiazoles as inhibitors of Hsp90 chaperone”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. 19(4): 1089–1092. 10.1016/j.bmcl.2009.01.003.
113. E. Kazlauskas, A. Brukstus, H. Petrikas, V. Petrikaite, I. Cikotiene, D. Matulis. “Improving the Hsp90 Inhibitors Containing 4-(2,4-Dihydroxyphenyl)-1,2,3-thiadiazole Scaffold: Synthesis, Affinity and Effect on Cancer Cells”. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2017. 17(11). 10.2174/1871520617666170213121718.
114. P. A. Brough, W. Aherne, X. Barril, J. Borgognoni, K. Boxall, J.E. Cansfield, et al. “4,5-Diarylisoaxazole Hsp90 Chaperone Inhibitors: Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer”. *J. Med. Chem.* 2008. 51(2): 196–218. 10.1021/jm701018h.
115. D. Chen, A. Shen, J. Li, F. Shi, W. Chen, J. Ren, et al. “Discovery of potent *N*-(isoxazol-5-yl)amides as HSP90 inhibitors”. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. 87: 765–781. 10.1016/j.ejmech.2014.09.065.

SUMMARY

INTRODUCTION

Heat Shock Protein 90 (Hsp90) is a protein chaperone whose main function is to assist other proteins, known as client proteins, to form their proper tertiary structure. Hsp90 participates in the late stages of folding protein clients and regulates their activity by activating and stabilizing them^{1,2}. Chaperones are active in cells throughout their lifetime and typically constitute 1-2% of all proteins under normal conditions. However, due to protein damage, they are particularly activated during cellular stress and the amount of Hsp90 can double³. In such cases, Hsp90 slows down protein denaturation or restoration of the structure of denatured proteins⁴. Despite its critical role in daily cellular functions, Hsp90 is known to support a large number of proteins involved in cancer progression⁵. For these reasons, Hsp90 is an attractive target for the development of anticancer agents.

The structure of Hsp90 chaperone is divided into three domains: the N-terminal, middle and C-terminal domains. The primary target of inhibitors under development is the N-terminal domain, which contains the ATP binding site, a critical region for chaperone activity. One of the most important groups of compounds that bind to this active site is the benzene-1,3-diol (resorcinol) class of inhibitors (Figure 1). These compounds are based on a benzene-1,3-diol fragment and another aromatic ring, which must be positioned at a specific distance. This spatial arrangement is maintained by a five-membered heterocyclic ring – such as triazole, isoxazole, pyrazole and others – that connects the two rings⁶.

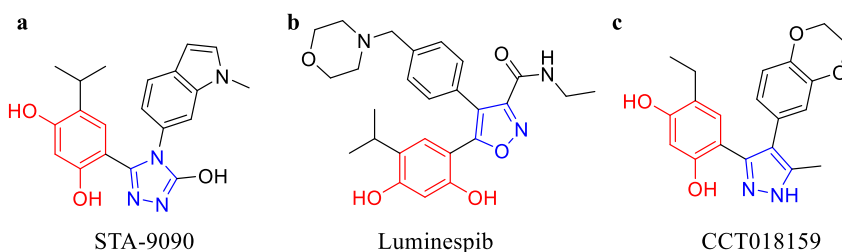


Figure 1. Resorcinol derivatives. Resorcinol fragment marked in red, triazole (a), isoxazole (b), pyrazole (c) marked in blue

While several Hsp90-inhibiting compounds have been discovered, only one, pimitespib, has successfully completed clinical trials and been approved for gastrointestinal tumors⁷. Other inhibitors have shown unwanted side effects, such as liver or eye damage^{8,9}. Furthermore, despite cancer cells being

more sensitive to Hsp90 inhibition, their responses vary significantly. In tumors that do not overexpress Hsp90, inhibition can trigger a heat shock response, increasing Hsp90 production and reducing efficacy¹⁰. This occurs when levels of the Hsp90 α isoform decrease. Therefore, a strategy to solve this problem has been proposed – the development for selective inhibitors of Hsp90 β . This possibility has already been demonstrated by the synthesis of the first known selective inhibitor, KUNB31¹¹. In cases where tumors overproduce the chaperone, selective inhibition of Hsp90 α proves to be a more effective approach^{12,13}.

Therefore, the search for inhibitors of the Hsp90 protein remains a relevant area, where a breakthrough can be achieved by synthesizing new classes of compounds and focusing on the selectivity of inhibitors for isoforms, which might depend on various substitutions. Literature analysis showed little to no data on the influence of the five-membered ring imidazole on Hsp90 inhibition, as well as no studies on the activity of compounds examining the alkyl and cycloalkyl substituents of the 4th position of the resorcinol ring.

The aim of this study was to synthesize compounds containing a benzene-1,3-diol fragment, which would have five-membered imidazole and 1,2,3-thiadiazole aromatic rings in their structure, to identify potential novel Hsp90 inhibitors.

Dissertation tasks:

1. Synthesize starting compounds: 5-isopropyl-, cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, cyclohexylmethyl-, benzyl- and phenethyl-2,4-dihydroxybenzaldehydes.
2. Optimize the conditions for the van Leusen imidazole synthesis, use this method to synthesize a series of resorcinol-imidazole derivatives.
3. To study the novel benzofuro[2,3-*d*]imidazoles formed during the van Leusen reaction. Examine favorable reaction conditions and the possible mechanism leading to their formation.
4. Synthesize several analogous resorcinol-thiadiazole compounds containing the same substituents as resorcinol-imidazoles.
5. Evaluate the influence of imidazole *N*-substituent, resorcinol 4th position substituent and different heterocycles on the interaction of compounds with Hsp90 isoforms.

The novelty of the dissertation:

In this work, a new class of never previously explored resorcinol-imidazole compounds with different substituents was synthesized. Several analogous

resorcinol-thiadiazole compounds were synthesized as well. This made it possible to compare the influence of different substituents and five-membered heterocycles on the binding to Hsp90 and its isoforms in molecules intended for Hsp90 inhibition studies.

The never previously reported products of a new condensed heterocyclic structure benzofuro[2,3-*d*]imidazoles were isolated during the van Leusen imidazole synthesis. It was determined what affects their formation and the possible mechanism of this reaction was analyzed. The insights gained allow for the expansion of the applicability of the van Leusen synthesis.

Defense statements:

1. 1,5-disubstituted imidazoles bearing a resorcinol moiety are efficiently synthesized by the van Leusen reaction from the corresponding imines and *p*-toluenesulfonylmethylisocyanide.

2. In the van Leusen synthesis, imines, formed from benzaldehydes containing a hydroxy group in the 2nd position and anilines, form a new condensed heterocycle benzofuro[2,3-*d*]imidazole together with imidazole. The tricyclic structure is formed *via* S_N2 mechanism.

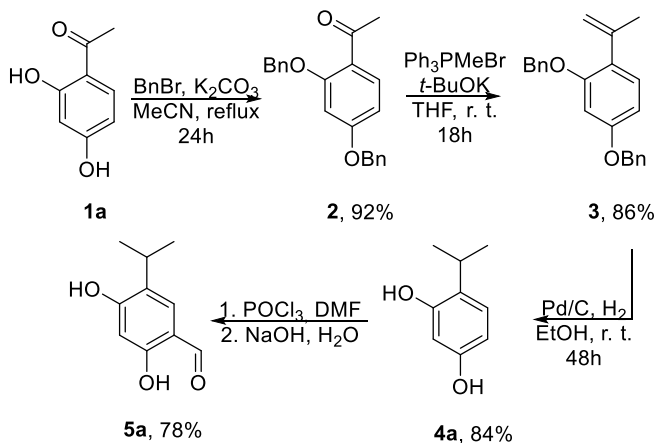
3. Changing the isopropyl substituent at the 4th position of resorcinol with alkyl and cycloalkyl substituents enhances the selectivity of resorcinol-imidazole compounds for the Hsp90 α isoform. Resorcinol-thiadiazole compounds exhibit stronger binding to the active site of the Hsp90 protein than resorcinol-imidazole derivatives.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis of 5-substituted-2,4-dihydroxybenzaldehydes

The synthesis of target compounds containing both imidazole and 1,2,3-thiadiazole rings starts from 4-substituted-benzene-1,3-diols, which are not commercially available, so they had to be synthesized. Alkyl substitutions at the fourth position of the resorcinol ring are crucial for binding to the Hsp90 protein¹⁰⁹. To investigate the influence of these alkyl substituents alongside the central five-membered heterocyclic ring, we aimed to synthesize 5-isopropyl-, 5-(cyclopropylmethyl)-, 5-(cyclobutylmethyl)-, 5-(cyclopentylmethyl)-, 5-(cyclohexylmethyl)-, 5-benzyl-, 5-phenethyl-2,4-dihydroxybenzaldehydes.

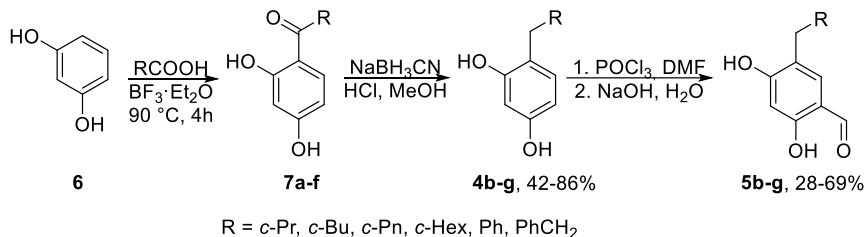
These aldehydes were synthesized in two different ways. The synthesis of 2,4-dihydroxy-5-isopropylbenzaldehyde was carried out in 4 steps (Scheme 1). First, the hydroxy groups of commercially available 2,4-dihydroxyacetophenone **1a** were blocked using benzyl bromide and potassium carbonate, affording compound **2** in 92% yield. The Wittig reaction was carried out to replace the oxygen atom by the methylene group, compound **3** was formed in 86% yield. In the next step, the double bond and both benzyl groups were reduced with hydrogen gas in the presence of a Pd/C catalyst. 4-Isopropyl-1,3-diol **4a** was formed in 84% yield. Vilsmeier–Haack formylation was performed using phosphoryl chloride in *N,N*-dimethylformamide and the starting compound **5a** was obtained in 78% yield.



Scheme 1. Synthesis of 2,4-dihydroxy-5-isopropylbenzaldehyde

Aldehydes bearing cyclopropylmethyl, cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, cyclohexylmethyl, benzyl, and phenethyl groups (**5b–g**)

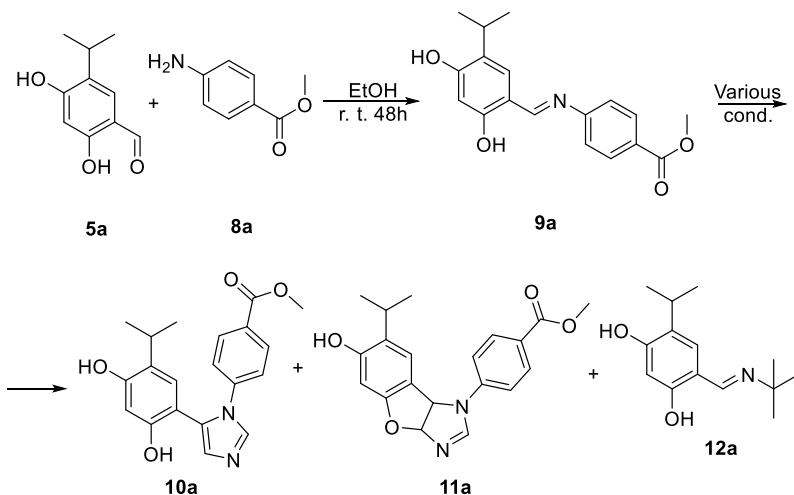
were synthesized by a 3-step procedure (Scheme 2). First, Friedel-Crafts 4th position acylation of benzene-1,3-diol **6** with the corresponding carboxylic acids was carried out using boron trifluoride etherate. The resulting compounds **7a-f**, without purification, were further reduced to the compounds **4b-g** by using sodium cyanoborohydride in an acidic medium. Finally, the Vilsmeier-Haack reaction was again used to introduce the formyl group and benzaldehydes **5b-g** were formed in 28-69% yields.



Scheme 2. Synthesis of 2,4-dihydroxy-5-substituted-benzaldehydes

Synthesis of 1,5-disubstituted imidazoles

For further testing under various conditions of the van Leusen imidazole synthesis, a model compound **9a** was synthesized from 5-isopropyl-2,4-dihydroxybenzaldehyde **5a** and methyl 4-aminobenzoate **8a** (Scheme 3). First, the reaction conditions of van Leusen's publication were tested – a mixture of methanol and DME (2:1), 1.5 equiv. TosMIC, 2 eq. K₂CO₃ was stirred at room temperature for 16h. Target imidazole **10a** and by-product benzofuro[2,3-*d*]imidazole **11a** were isolated in a small overall yield of 15% in a 2:1 ratio. Other standard conditions described in the same article were also tested: reaction in DME with 1.5 equiv. TosMIC, 2 eq. base *t*-BuNH₂ was stirred at room temperature for 20 h. In this case, the reaction product **12a** was obtained in 30% yield.



Scheme 3. Optimization of van Leusen reaction conditions and products obtained

Next, the conditions described in other publications were tested. By carrying out the reaction in a mixture of DME and DMF (4:3) for 2h at 100 °C with 1.5 equiv. TosMIC and 2 equiv. K_2CO_3 , only the imidazole **10a** was isolated in 25% yield. In the reaction with 1.5 equiv. TosMIC and 2 equiv. K_2CO_3 in boiling methanol for 3.5h⁷⁸, the products were formed in 42% overall yield and 2.5:1 ratio.

Next, several more reaction conditions were tested. In all cases, 1.5 eq. TosMIC and 2 equiv. K_2CO_3 were used. Reaction conditions in a microwave reactor at a temperature of 40 °C for 1h gave final products in 45% yield at a ratio of 1.15:1. When the reaction was carried out at room temperature for 48 h in MeOH and DME (2:1), the overall yield improved to 37% and the products were isolated in a 2.2:1 ratio. When the reaction was carried out at room temperature in methanol for 72h, the yield increased to 59% and products **10a** and **11a** were isolated in a 2.5:1 ratio.

A number of cases can be found in the literature, when the authors successfully apply the one-pot procedure to the van Leusen reaction. However, only 12% overall yield was obtained when this synthesis route was tested. This method lead to complicated purification and the yield of isolated products was significantly reduced.

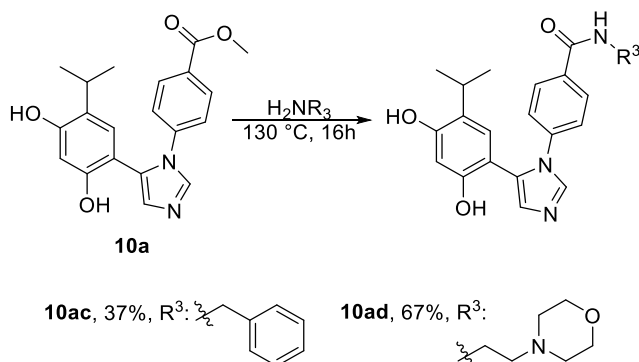
From these studies, it was determined that the optimal reaction conditions were 1 equiv. of the corresponding imine, 1.5 equiv. TosMIC and 2 equiv. K_2CO_3 stirred in methanol at room temperature for 72h.

To obtain the target imidazoles, imines **9a-ab** were first synthesized from the previously prepared benzaldehydes **5a-g** and commercially available

21	<i>c</i> -HexCH ₂	4-ClC ₆ H ₄	9v (92)	10v (48)
22	PhCH ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9z (89)	10z (21)
23	Ph(CH ₂) ₂	4-OMeC ₆ H ₄	9aa (72)	10aa (36)
24	Ph(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄	9ab (90)	10ab (48)

In many reactions, it was observed that together with the target products, unexpected side compounds benzofuro[2,3-*d*]imidazoles **11** containing a new condensed tricyclic system are formed, the structure of which has not been described in the literature so far. While only three of these compounds (**11a,g,j**) were purified, thin-layer chromatography revealed their formation in all syntheses where R³ is a directly attached aromatic substituent. In contrast, when an *sp*³ hybridized carbon is attached to nitrogen, benzofuro[2,3-*d*]imidazoles **11** do not form. The structure and mechanism of formation of these compounds will be discussed in more detail in the following chapter.

To assess the impact of larger substituents on inhibitory activity, we modified compound **10a** to form amides. Ester **10a** reacted with the corresponding amines at 130 °C for 16h (Scheme 5). Imidazole derivatives with *N*-morpholineethyl and benzyl substituents were synthesized in 37% and 67% yields, respectively.

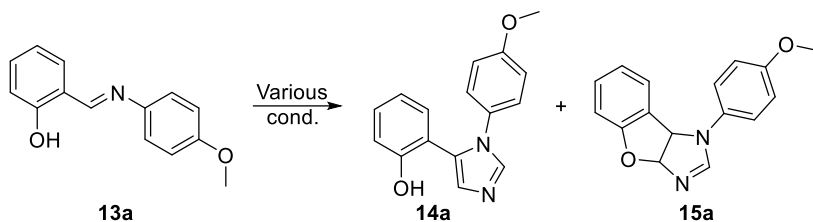


Scheme 5. Synthesis of 4-(5-(2,4-dihydroxy-5-isopropylphenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)-*N*-substituted-benzamides

Study of the mechanism of the formation of products of the Van Leusen reaction

Unexpected side products containing a novel fused tricyclic system were isolated during the Van Leusen imidazole synthesis. In our case, the specificity of this reaction arises from the hydroxy group of the resorcinol ring being located in the *o*-position of the imine group there, leading to significant amounts of side products **13a,8b**-dihydro-1*H*-benzofuro[2,3-*d*]imidazoles. To

investigate this further, we conducted a detailed study using the model compound **13a** (Scheme 6), synthesized from 2-hydroxybenzaldehyde and 4-methoxyaniline. The results, showing the effects of various reaction conditions on product yield and ratio, are summarized in Table 2.



Scheme 6. Van Leusen reaction with model compound **13a**

Table 2. Study on the effect of various reaction conditions with model compound **13a**

<i>No.</i>	<i>Base</i>	<i>Solvent</i>	<i>Temp.</i>	<i>Yield</i>	<i>Ratio 14a:15a</i>
1	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH+DME (2:1)	r. t.	97%	3:1
2	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	99%	3:1
3	2 eq. K ₂ CO ₃	DME	r. t.	-	
4	2 eq. K ₂ CO ₃	EtOH	r. t.	68%	3.5:1
5	2 eq. K ₂ CO ₃	<i>i</i> -PrOH	r. t.	64%	4.3:1
6	2 eq. K ₂ CO ₃	MeCN	r. t.	66%	3.1:1
7	2 eq. K ₂ CO ₃	THF	r. t.	12%	2:1
8	2 eq. K ₂ CO ₃	DMF	r. t.	65%	6.2:1
9	2 eq. K ₂ CO ₃	DCE	r. t.	55%	5.9:1
10	2 eq. K ₂ CO ₃	DCM	r. t.	-	
11	-	MeOH	r. t.	-	
12	2 eq. Na ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	74%	4:1
13	2 eq. Cs ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	69%	39:1
14	2 eq. NaOH	MeOH	r. t.	91%	4.3:1
15	2 eq. KO ^{<i>t</i>} -Bu	MeOH	r. t.	91%	3.6:1
16	2 eq. TEA	MeOH	r. t.	39%	3.9:1
17	3 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	91%	8:1
18	1 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	91%	3:1
19	0,5 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	74%	2.7:1
20	0,2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	42%	3.7:1
21 ^a	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	87%	4.6:1
22 ^b	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	r. t.	91%	6.6:1
23 ^c	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	Δ	92%	-
24	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	0-5 °C	91%	6.6:1

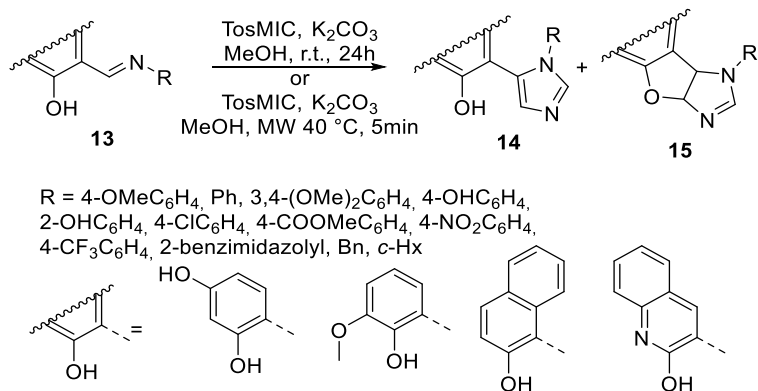
25	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	-18 °C	80%	5.3:1
26 ^d	2 eq. K ₂ CO ₃	MeOH	40 °C, MW	92%	3.2:1

a - 1 eq. of TosMIC was used; b - 2 eq. of TosMIC was used; c - reaction time was 4h, only product **14a** was isolated; d - reaction time was 5min

The optimal conditions under which the reaction proceeds in the best yield and produces the highest amount of the tricyclic side product **15a** were found to be stirring of imine **13a** in methanol at room temperature for 24h with 1.5 equiv. TosMIC and 2 equiv. K₂CO₃, but the conditions using a microwave reactor (40 °C, 5 min) were a close second. Summarizing all the experiments, it can be observed that 13a,8b-dihydro-1H-benzofuro[2,3-*d*]imidazole **15a** was mostly formed using protic solvents and strong inorganic bases.

Literature data shows that potassium carbonate turns into potassium methanolate in methanol¹¹⁰, which possibly contributes to the favorable reaction results compared to other carbonates. Increasing or decreasing the amount of TosMIC negatively affected the formation of benzofuro[2,3-*d*]imidazole **15a**, as did increasing the amount of base. By reducing the amount of base, the yields of the reactions also decreased proportionally. Boiling the reaction mixture in methanol gave imidazole as the only product, but reactions at low temperatures, contrary to expectations, failed to promote the formation of product **15a**.

After selecting the optimal reaction conditions (1.5 eq TosMIC, 2 eq K₂CO₃ and stirring in methanol at room temperature for 24h), the influence of different imidazole heterocycle substituents on the formation of products **14** and **15** was evaluated (Scheme 7). For comparison, the conditions were also tested by performing the reactions in a microwave reactor, heating in a closed container at 40 °C for 5 min. Experiments revealed that aryl substituents containing electron-donating groups favored the formation of imidazoles **14** and higher overall yields. Aryl substituents containing electron-acceptor groups led to a comparatively more of a benzofuro[2,3-*d*]imidazole formation but decreased the overall yield.



Scheme 7. Study on the influence of substituents

The structure of compound **15a** was fully confirmed using 1D and 2D NMR experiments (Figure 2). Based on the shift values of the protons and carbons near the electronegative atoms and the HSQC spectrum, the proton doublet at 6.66 ppm and the corresponding carbon peak at 105.0 ppm were assigned to C-H group no. 8, and the proton doublet at 5.91 ppm and the corresponding carbon peak at 61.5 ppm were assigned to C-H group no. 9. The formation of the tricyclic structure is supported by the HMBC spectrum interactions of protons 8H and 9H with both 3C and 11C carbons. Correlation 8H-9H is observed on ROESY spectrum, which indicates that the hydrogens in the tricyclic structure are arranged in the *syn* conformation in respect to each other.

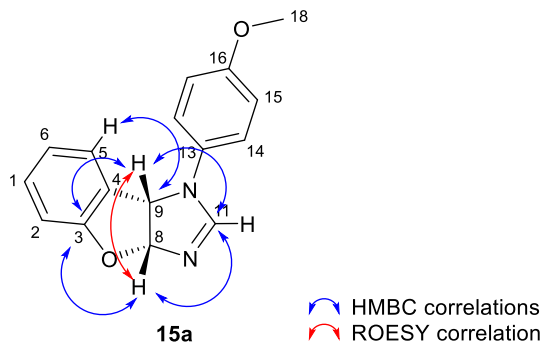
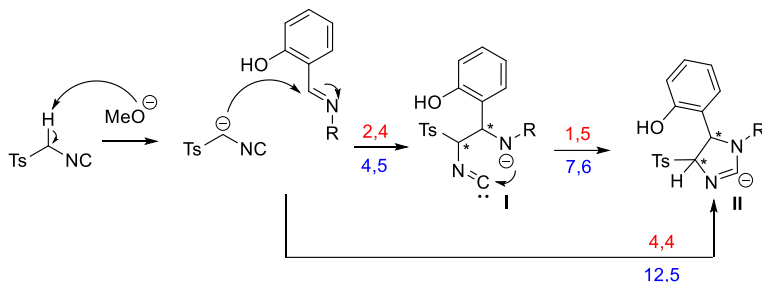


Figure 2. The structure of compound **15a**

To further explore the mechanism of the formation of the tricyclic heterosystem of the unexpected product **15**, *ab initio* DFT calculations were performed to determine the relative stabilities of the compounds, and the activation energies were calculated using the semi-empirical GFN2-xTB

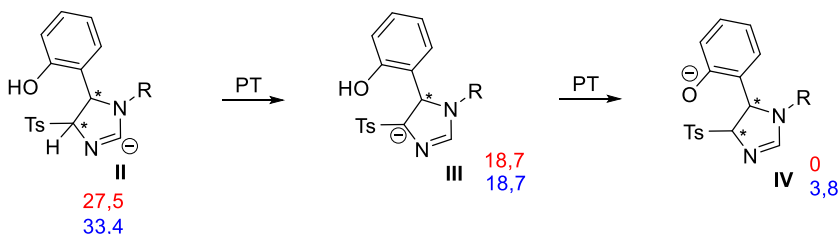
method¹¹¹. Our analysis focused on the formation of the model compound **15a** (Scheme 6) and based on the reaction mechanism proposed by van Leusen.

First, reaction of the deprotonized TosMIC with imine **13a** occurs, which can proceed in two ways (Scheme 8). One of which is the addition of an anion and the subsequent cyclization in two steps. Another possible route is the direct formation of the cyclic compound **II** by a [2+3] cycloaddition reaction mechanism in one step. During these reactions, two chiral centers appear in the molecules. Since van Leusen's publication did not rule out the possibility of different isomers, it was worth considering both cases.



Scheme 8. Initiation of the Van Leusen reaction. Activation energies (kcal/mol) for the formation of the *anti*-isomer are marked in red, for the *syn*-isomer in blue

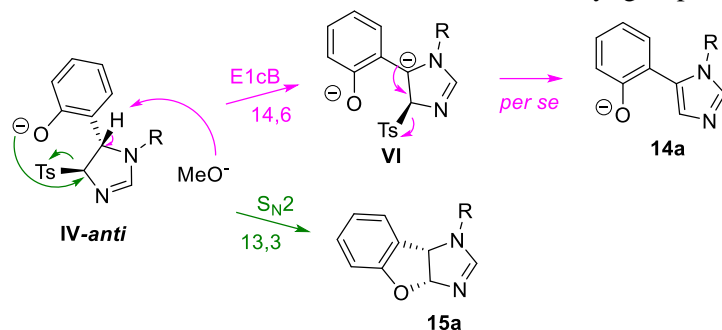
The anion **II** formed in the further stages of the reaction participates in proton transfer (Scheme 9). Formation of compound **IV** is suggested by the stabilities of its isomers.



Scheme 9. Proton transfer reactions and stabilities of intermediate compounds (kcal/mol, formation of the *anti*-isomer is marked in red and *syn* is marked in blue)

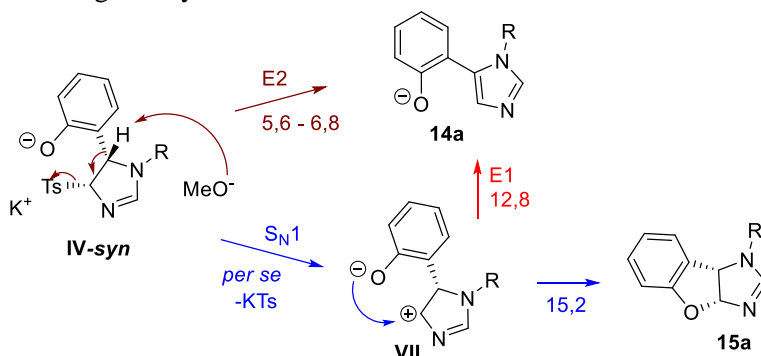
Comparing the stability of **II-IV** anions and their isomers, we can assume that more of the **IV-anti** intermediate is formed during the reaction because it is energetically more favorable, so we will further examine the transformations of the anti isomer (Scheme 10). Compound **14a** from the **IV-anti** isomer (marked in pink) can be formed *via* the intermediate conjugate base **VI**. Further elimination of the tosyl group with product formation occurs

spontaneously. Product **15a** from this isomer can only be formed in an S_N2 reaction (marked in green), when the strongly nucleophilic phenoxy group forms a C–O bond with simultaneous elimination of the tosyl group.



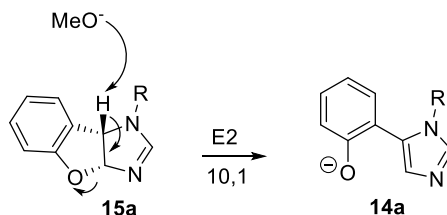
Scheme 10. Possible formations of reaction products from the **IV-anti** isomer. Green - formation of **15a**, pink - formation of **14a**. The energy barriers of reactions in kcal/mol are given next to the arrows

From another reaction intermediate, **IV-syn**, which we believe is less likely to be formed, several pathways are possible for product formation (Scheme 11). Compound **14a** can be formed by the E2 mechanism (marked in brown). Evaluating the presence of potassium cations in the methanol solution, it was calculated that potassium tosylate can be cleaved by a spontaneous S_N1 reaction to form intermediate **VII**, in which a C–O bond can be formed during nucleophilic attack to form product **15a** (marked in blue). However, compound **VII** can also participate in the competing reaction of E1, which removes the proton to form compound **14a** (marked in red). In this case, this reaction is energetically more favorable than S_N1 .



Scheme 11. Possible formations of reaction products from the **IV-syn** isomer. Formation of product **14a** is marked in brown and red, compound **15a** in blue. The energy barriers of reactions given in kcal/mol

It is also important to mention that the reaction product **15a** can participate in the elimination reaction following the E2 mechanism to form compound **14a** (Scheme 12).



Scheme 12. Formation of **14a** from **15a**. Next to the arrow is the reaction energy barrier in kcal/mol

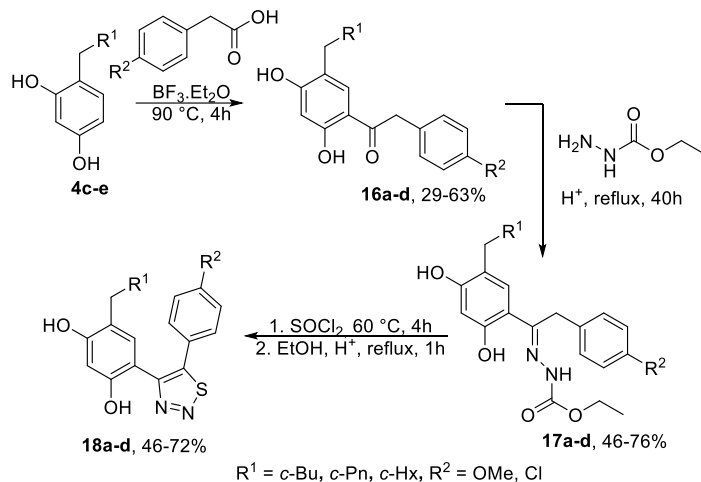
Summarizing the results of the calculations, we can say that the formation of benzofuro[2,3-*d*]imidazole **15a** probably takes place via the intermediate compound **IV-anti**, and the formation of imidazole from this particle has a higher energy barrier. Examining the minor intermediate **IV-syn**, we note that the energetic barriers of the reactions in this case lead to the most likely formation of imidazole **14a**, while the formation of benzofuro[2,3-*d*]imidazole **15a** is disfavored. Although the calculations allow us to expect that the main product of the reaction will be benzofuro[2,3-*d*]imidazole **15a**, the experiments do not confirm this. One of the possible reasons for the dominance of the formed imidazole **14a** is the relative instability of the benzofuro[2,3-*d*]imidazole **15a** and the small energy barrier for the conversion to **14a** (Scheme 12).

Synthesis of 4,5-disubstituted-1,2,3-thiadiazoles

The resorcinol-thiadiazole derivatives previously synthesized and studied in our laboratory had strong binding to the active center of Hsp90. Based on the structure of the latter, we sought to expand the library of similar compounds and at the same time determine how the activity of the molecule changes when changing the substituents. It was important to discover compounds demonstrating not only strong interactions, but selectivity for Hsp90 isoforms as well. To achieve this aim, it was chosen to synthesize a thiadiazole derivatives with cyclic aliphatic chains in the benzene-1,3-diol ring, i.e., with cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl, and cyclohexylmethyl substitutions.

The Hurd-Mori reaction was chosen for the synthesis of 4,5-diaryl-1,2,3-thiadiazoles. The synthesis of the target compounds (Scheme 13) was started from previously synthesized 4-cyclobutylmethyl, cyclopentylmethyl and

cyclohexylmethylbenzene-1,3-diols **4c-e**. Ketones **16a-d** were obtained in 29–63% yields by the Friedel-Crafts acylation reaction. Condensation reaction with ethylcarbamate formed hydrazones **17a-d** in 46–76% yields, from which 4,5-diaryl-1,2,3-thiadiazoles **18a-d** were synthesized by the Hurd-Mori reaction in 46–72% yields.



Scheme 13. Synthesis of 4,5-diaryl-1,2,3-thiadiazoles

Studies on Hsp90 inhibitory activity of compounds

Imidazole derivatives **10a-ad**, **14a**, **14m** and thiadiazole derivatives **18a**, **18b** (Figure 3) were tested for targets Hsp90 α N, mutant Hsp90 α N (S52A) and Hsp90 β N by FTSA (Fluorescent Thermal Shift Assay) method. The obtained results were also compared with the previously synthesized thiadiazole compounds **HPIT-02** and **HPIT-03**.

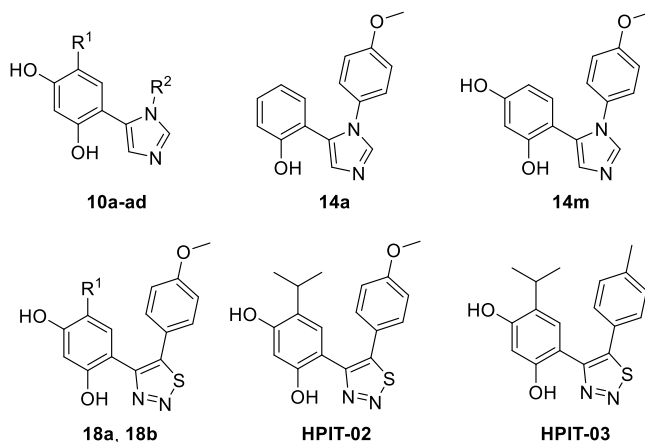


Figure 3. Structures of compounds tested on Hsp90 isoforms

Effect of imidazole *N*-substituent

All isopropylresorcinol compounds containing differing *N*-substituents (**10a-p**, **10ac**, **10ad**) showed binding of approximately 0.1-10 micromolar order to the Hsp90 protein, regardless of the isoform, except for compound **10g**, which had 3,4,5-trimethoxyphenyl substituent. Binding of this ligand was weaker than the experimental detection limit ($\geq 200 \mu\text{M}$). This may be due to a large, sterical backbone that did not fit in the binding site of the protein. Compounds with 1 or 2 methoxy substituents in the aromatic ring bound to the active center of the protein, of which **10e** bound slightly more strongly (**10e** Kd Hsp90 α N 1.7 μM , Kd Hsp90 β N 5.4 μM and **10f** Kd Hsp90 α N 2.8 μM , Kd Hsp90 β N 5.5 μM). Other compounds with large *N*-substituents in the imidazole ring bound to the protein, but the size of the substituents and the introduced functional groups did not significantly affect the binding strength (**10ac** Kd Hsp90 α N 1.7 μM , Kd Hsp90 β N 6.0 μM and **10ad** Kd Hsp90 α N 1.9 μM , Kd Hsp90 β N 5.5 μM). The best binding in this group of ligands was shown by compounds **10m** containing 4-methoxyphenylmethylene substituent (Kd Hsp90 α N 0.26 μM , Kd Hsp90 β N 0.44 μM), **10d** containing 4-methylbenzyl substituent (Kd Hsp90 α N 0.64 μM , Kd Hsp90 β N 1.7 μM) and **10p** containing a cyclohexyl substituent (Kd Hsp90 α N 0.95 μM , Kd Hsp90 β N 1.8 μM).

These compounds (**10a-p**, **10ac**, **10ad**) also showed approximately 2-4 times stronger binding to the Hsp90 α N isoform than to the Hsp90 β N isoform. The best selectivity was shown by compound **10j**, which has a 4-fluorophenyl substituent, which bound to the α isoform 4.2 times stronger than to the β isoform, as well as compounds containing 4-chlorophenyl- (**10i**) and cyclopropyl substituents (**10o**): their binding constants to different Hsp90 isoforms was at ratio 3.9. The worst selectivity for α and β isoforms was shown by compound **10m**, which strongly bound to both isoforms and the binding ratio was 1.7.

Effect of substitution in the resorcinol moiety

To determine the influence of the substituent introduced in the resorcinol ring, compounds with isopropyl substituent **10e**, **10i**, with extended chain cyclic substituents **10r-ab** and without substituents **14a**, **14m** were synthesized. The interaction of the latter 2 compounds with the protein was weak, the compounds did not even exceed the detection limit ($\geq 200 \mu\text{M}$), confirming that the substitution at this position is necessary. Compounds **10v** and **10ab** with cyclohexylmethyl and phenethyl substitutions on the resorcinol

ring and 4-chlorophenyl substitution on the imidazole ring also did not exceed the detection limit, although the analogous compound with an isopropyl substitution on the resorcinol ring **10i** showed moderate binding (Kd Hsp90 α N 2.7 μ M, Kd Hsp90 β N 10 μ M). A similar trend was observed when comparing compounds with a 4-methoxyphenyl substituent in the imidazole ring: the compound **10e** with an isopropyl substituent in the resorcinol ring showed the best binding (Kd Hsp90 α N 1.7 μ M, Kd Hsp90 β N 5.4 μ M), compounds with cyclopropylmethyl substituent **10r** (Kd Hsp90 α N 9.5 μ M, Kd Hsp90 β N 46 μ M), benzyl-substituted **10z** (Kd Hsp90 α N 9.6 μ M, Kd Hsp90 β N 79 μ M) and phenethyl-substituted **10aa** (Kd Hsp90 α N 24 μ M, Kd Hsp90 β N 57 μ M) demonstrated only weaker binding. Compounds with cyclobutylmethyl **10s**, cyclopentylmethyl **10t**, and cyclohexylmethyl substituents **10u** could not be measured for binding to the β isoform, but showed weak binding to the α isoform, resulting in dissociation constants of 57 μ M, 47 μ M, and 27 μ M, respectively.

Despite the weaker binding of these compounds, some of these ligands led to better isoform-selectivity. For example, compound **10r**, which has a cyclopropyl methyl substituent, bound to the α isoform 4.8 times more strongly than to β , while **10z**, which has a benzyl substituent, was even 8.3 times more selective.

Influence of imidazole and thiadiazole rings

To determine the influence of these rings on binding, 4 pairs of thiadiazole and imidazole compounds with analogous substituents were compared - **18a** was compared with **10s**, **18b** with **10t**, **HPIT-02** with **10e** and **HPIT-03** with **10d**. The interactions with the protein of these imidazole compounds reach 0.1-10 order of micromolar binding, while thiadiazole compounds reach 0.1-1 order of nanomolar binding, which means that the interaction with the active center of the latter is about 1000 times stronger. Nevertheless, we can notice that the imidazole compounds reproduce well the interaction trends of the analogous thiadiazole compounds, for example **10s** and **10t** (analogous to **18a** and **18b**) bind to the active site of Hsp90 about 10 times weaker than **10d** and **10e** (like **HPIT-02** and **HPIT-03**). Despite the weaker binding, the simpler synthesis of imidazoles has a significant advantage over the synthesis of thiadiazoles in studying the influence of substituents on binding and selectivity in the search for new Hsp90 inhibitors.

CONCLUSIONS

1. The van Leusen synthesis conditions of 4-alkyl-6-(1-substituted 1*H*-imidazol-5-yl)benzene-1,3-diols were optimized. Imidazoles were synthesized in 10-64% yields.

2. It was established that during the synthesis of Van Leusen imidazoles, 2-((arylimino)methyl)phenols formed a novel heterocyclic benzofuro[2,3-*d*]imidazole system in addition to the target imidazole derivatives.

3. After studying the van Leusen reaction conditions, it was established that the formation of the benzofuro[2,3-*d*]imidazole heterocyclic system is promoted by the use of protic solvents and strong inorganic bases. They are also formed more when imines synthesized from anilines with electron acceptor substituents are used in the reaction. The largest amount of these products is formed by carrying out the reaction at room temperature.

4. Based on semi-empirical calculations of the van Leusen reaction, it was found that benzofuro[2,3-*d*]imidazole is formed *via* S_N2 reaction pathway from an intermediate compound in the *anti*-conformation, while the target imidazole's the most optimized pathway is from an intermediate compound in the *syn*-conformation *via* E2 reaction. Imidazole is also formed from benzofuro[2,3-*d*]imidazole *via* the E2 reaction pathway, which determines the experimentally observed dominance of imidazole in the reaction mixture.

5. Under Hurd-Mori reaction conditions, 4-alkyl-6-(5-aryl-1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzene-1,3-diols were synthesized in 46-72% yields.

6. 30 new compounds were synthesized for Hsp90 inhibition studies. They have shown that thiadiazole-containing compounds bind to the protein much better than compounds containing an imidazole ring. Nevertheless, data of imidazole compounds provide valuable information on the influence of substituents on the binding of inhibitors in the active center of the protein. Isopropylresorcinol-imidazole structures containing 4-methylphenyl, 4-methoxyphenylmethyl and cyclohexyl substituents at the 1st position of the imidazole were found the most active. In addition, experimental data showed that all active synthesized compounds interact approximately at least 2-4 times better with the Hsp90 α isoform than with Hsp90 β . The best isoform selectivity was shown by compound 4-benzyl-6-(1-(4-methoxyphenyl)-1*H*-imidazol-5-yl)benzene-1,3-diol at 8.3 times.

DISERTACIJOS DARBO TEMA PASKELBTŲ PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Publikacijos moksliniuose žurnaluose

1. P. Kaziukonytė, T. Venslauskas, K. Venskūnaitė, I. Žutautė, A. Brukštus, *Chemija*, 2023, 34 (4), 163-170;
2. M. Gedgaudas, P. Kaziukonytė, V. Kairys, A. Mickevičiūtė, A. Zubrienė, A. Brukštus, D. Matulis, E. Kazlauskas, *Eur. J. Med. Chem.* 2024, 273, 116505;
3. P. Kaziukonytė, V. Petraška, V. Kairys, A. Brukštus, I. Žutautė, *Asian J. Org. Chem.* 2024, e202400170.

Konferencijų tezės

1. P. Kaziukonytė, I. Valionytė, A. Brukštus, Investigation of 2-((Substituted Imino)methyl)phenols 1,3-Cycloaddition Reactions, Open Readings Abstract Book, Vilnius, Lithuania, March-20, 2020, p. 171;
2. L. Neverdauskas, P. Kaziukonytė, A. Brukštus, Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Potential Inhibitors for Hsp90, Open Readings Abstract Book, Vilnius, Lithuania, March 16-19, 2021, p. 393;
3. P. Kaziukonytė, E. Kazlauskas, A. Brukštus, 4-Isopropyl-6-(1-Substituted 1H-Imidazol-5-yl)benzene-1,3-diols as Potential Hsp90 Inhibitors, Chemistry and Chemical Technology Book of Abstracts, Vilnius, Lithuania, September 24, 2021, p. 44;
4. P. Kaziukonytė, K. Venskūnaitė, T. Venslauskas, A. Brukštus, Synthesis of 1,5-Disubstituted Imidazoles as Potential Hsp90 Inhibitors, Open Readings Abstract Book, Vilnius, Lithuania, March 15-18, 2022, p. 404;
5. P. Kaziukonytė, V. Petraška, K. Venskūnaitė, T. Venslauskas, A. Brukštus, Van Leusen Reaction Application and Investigation in the Synthesis of Potential Hsp90 Inhibitors, Balticum Organicum Syntheticum [BOS] Program and Abstracts, Vilnius, Lithuania, July 3-6, 2022, p. 98;
6. P. Kaziukonytė, K. Venskūnaitė, T. Venslauskas, E. Kazlauskas, M. Gedgaudas, I. Žutautė, A. Brukštus, Synthesis and Evaluation of Hsp90 Inhibition of 1,5-Disubstituted Imidazoles, 19 Blue Danube

- Symposium on Heterocyclic Chemistry Book of Abstracts, Bratislava, Slovakia, August 22-24, 2022, p. 51;
7. P. Kaziukonytė, V. Petraška, A. Brukštus, Synthesis of 5-(2,4-Dihydroxyphenyl)imidazole Derivatives as Potential Hsp90 Inhibitors, Chemistry and Chemical Technology 2023 Conference Book, Vilnius, Lithuania, March 10, 2023, p. 75;
 8. L. Neverdauskas, P. Kaziukonytė, A. Brukštus, Synthetic Pathway Investigation of Benzimidazole Derivatives as Potential Inhibitors for Hsp90, Open Readings Abstract Book, Vilnius, Lithuania, April 18-21, 2023, p. 41;
 9. V. Petraška, P. Kaziukonytė, I. Žutautė, A. Brukštus, Study of Formation of 1-Aryl-3a,8b-dihydro-1H-benzofuro[2,3-d]imidazoles During The Van Leusen Reaction, Open Readings Abstract Book, Vilnius, Lithuania, April 18-21, 2023, p. 113.

CURRICULUM VITAE

Paulina Kaziukonytė

Gimimo data: 1995 09 18
El. paštas: paulina.kaziukonyte@chgf.vu.lt

Išsilavinimas:

2019 – 2024 Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, doktorantūros studijos
2017 – 2019 Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, Chemijos magistro laipsnis
2013 – 2017 Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, Chemijos bakalauro laipsnis
2009 – 2013 Vilniaus Mykolo Biržiškos gimnazija

Darbo patirtis:

2024.09 – dabar Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, lektorė
2023.09 – 2024.08 Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, jaunesnioji asistentė
2021.10 – dabar Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, jaunesnioji mokslo darbuotoja
2017.08 – dabar Vilniaus universitetas, Chemijos ir geomokslų fakultetas, Organinės chemijos katedra, laborantė

Kita veikla:

- Tarptautinės konferencijos „Chemistry and Chemical Technology 2023“ organizacinio komiteto narė;
- „Jaunųjų chemikų laboratorijos“ užsiėmimai moksleiviams;
- Skaitmeninio turinio kūrimas dalyvaujant projekte „Aukštųjų mokyklų tinklo optimizavimas ir studijų kokybės gerinimas Šiaulių universitetą prijungiant prie Vilniaus universiteto”.

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 15 egz.