



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

Artūras Peleckis

**1-(5-CHLOR-2-HIDROKSIFENIL)-5-
OKSOPIROLIDIN-3-KARBOHIDRAZIDŲ SINTEZĖ
IR SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro darbas

Vadovas

Dr. Ingrida Tumosienė

Kaunas, 2016

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**1-(5-CHLOR-2-HIDROKSIFENIL)-5-
OKSOPIROLIDIN-3-KARBOHIDRAZIDŲ SINTEZĖ
IR SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro darbas

Chemijos inžinerija (kodas 621H81004)

Vadovas

Dr. Ingrida Tumosienė

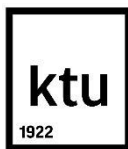
Recenzentas

Dr. Vida Buinauskaitė

Darbą atliko

Artūras Peleckis

Kaunas, 2016



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Artūras Peleckis

Studijų programa Chemijos inžinerija (kodas 621H81004)

„1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų sintezė ir savybės“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2016 m. birželio mėn. 13 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Artūro Peleckio** baigiamasis darbas tema „1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų sintezė ir savybės“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

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

_____ (vardą ir pavardę įrašyti ranka)

_____ (parašas)

TURINYS

| | |
|--|----|
| PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS | 7 |
| LENTELIŲ SĄRAŠAS | 7 |
| SANTRUMPOS | 8 |
| 1. ĮVADAS | 9 |
| 2. LITERATŪROS APŽVALGA | 10 |
| 2.1 Piroolidinonų sintezės metodai | 10 |
| 2.2 Karboksirūgščių esterių sintezė | 11 |
| 2.3 Hidrazidų sintezė | 12 |
| 2.4 Pirolo darinių ir diazolų sintezė iš hidrazinokarbonilinių junginių..... | 13 |
| 2.5 Hidrazonų sintezė iš hidrazinokarbonilinių junginių | 15 |
| 2.6 Oksadiazolų sintezė | 16 |
| 2.7 Semikarbazidų ciklizacija ir jų tioanalogų sintezė..... | 17 |
| 2.8 S-alkinimo reakcijos | 18 |
| 3. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODIKOS | 18 |
| 4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS..... | 39 |
| 5. BIOLOGINIAI TYRIMAI..... | 46 |
| 5.1 Redukcinių savybių nustatymas..... | 46 |
| 5.2 Biologiškai aktyvių junginių DPPH radikalo slopinimo nustatymas | 47 |
| 5.3 Antibakterinio aktyvumo tyrimas agaru difuziniu metodu | 48 |
| 6. REKOMENDACIJOS | 50 |
| 6.1 Sintezei naudojama pagrindinė aparatūra | 50 |
| 6.2 Gamybos technologijos aprašymas | 50 |
| 6.3 Technologinės schemos žymėjimų paaiškinimas | 51 |
| 6.4 Darbo režimo analizė | 54 |
| 7. ĮRENGINIŲ SKAIČIAVIMAI | 55 |
| 7.1 Reaktoriaus skaičiavimai | 55 |
| 7.2 Reaktoriaus maišiklio pasirinkimas ir skaičiavimas | 55 |
| 7.3 Išcentrinio siurblio skaičiavimai | 56 |
| 7.4 Rotacinio garintuvo pasirinkimas | 57 |
| IŠVADOS | 58 |
| LITERATŪRA | 59 |

Peleckis, Artūras. 1-(5-Chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų sintezė ir savybės. Chemijos inžinerijos magistro baigiamasis darbas / vadovas Dr. Ingrida Tumosienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Mokslo kryptis ir sritis: Technologijos mokslai, chemijos inžinerija.

Reikšminiai žodžiai: hidrazidai, hidrazonai, pirolidinas, tiazolas, oksadiazolas, antibakterinis aktyvumas

Kaunas, 2016. 63 p.

SANTRAUKA

Šiame darbe tirtos 1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (3) reakcijos su organiniais metilizotio-, fenilizo(tio)cianatais, aromatiniais aldehidais, alifatiniais diketonais. Gauti semikarbazidai buvo ciklizuoti, norint gauti 1,2,4-triazolo darinius. Taip pat buvo atliktos 1,2,4-triazolų S-alkilavimo reakcijos. Susintetintų junginių struktūra patvirtinta ^1H BMR, ^{13}C BMR bei masių spektroskopijos duomenimis.

Buvo tirtas visų susintetintų junginių biologinis aktyvumas. Geriausias rezultatus parodė 1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-4-(5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas. Tiriant oksidacines savybes prieš DPPH geriausias rezultatus parodė 3-[1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-il]-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onas ir 1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-4-(5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas. Geriausias redukcines savybes parodė 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-*N*-{[(4-chlorfenil)karbamoil]amino}-5-oksopirolidin-3-karboksamidas.

Suprojektuota 1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-4-(5-{[2-(4-chlorofenil)-2-oksoetil]-sulfonil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas gamybos technologinė linija.

SUMMURY

In this work synthesis reaction of 1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-oxopyrrolidin-3-carbohydrazide and its addition reactions with methyl-, phenyliso(thio)cyanate, condensation reactions with aromatic aldehyde and aliphatic diketones were conducted in order to get semi(thio)carbazides, 1,2,4-triazole and hydrazone derivatives. Was make on 1,2,4-triazole S-alkylation reaction. The structure of synthesized compounds was confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and mass spectroscopy.

Biological activity of the synthesized compounds was studied by the method of laboratory monitoring. The results showed that 3-[1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one and 1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-4-(5-sulfanylidene-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-2-one had the best antioxidant activity and 1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-*N*-{[(4-chlorophenyl) carbamoyl]amino}-5-oxopyrrolidine-3-carboxamideshowed the best reduction properties.

Technological production line of 1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-4-(5-sulfanylidene-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyrrolidin-2-one was prepared.

PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

| | |
|---|----|
| 2.1 Paveikslas. Oksadiazolai..... | 16 |
| 4.1 Paveikslas. Junginio 15 ¹ H BMR ir ¹³ C BMR spektras..... | 43 |
| 6.1 Technologinė schema..... | 51 |

LENTELIŲ SĄRAŠAS

| | |
|---|----|
| 4.1 Lentelė. Susintetintų junginių antibakterinio poveikio zona (mm) esant 1 mg/ml tirpalų koncentracijoms..... | 50 |
| 6.1 Lentelė. Darbo režimo analizė..... | 53 |
| 7.1 Lentelė. Žaliavų kiekis reikalingas reakcijai..... | 54 |

SANTURMPOS

DMSO-d₆ – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;

ROS – aktyvios deguonies formos;

MeOH – metanolis;

DPPH – 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo radikalas;

¹H BMR – protoninis branduolių magnetinis rezonansas;

¹³C BMR – anglies izotopo ¹³C branduolių magnetinis rezonansas;

MS – masių spektroskopija;

Hz – hercas;

TMS – tetrametilsilanas;

δ – cheminis poslinkis;

d – dubletas;

dd. – dvigubas dubletas;

m – multipletas;

s – singletas;

pl. – platus;

J – protonų tarpsukinės sąveikos konstanta;

ml – mililitras;

mol – molis;

g – gramas;

val. – valanda;

Lyd. t. – lydimosi temperatūra.

1. ĮVADAS

Organinės ir medicininės chemijos viena iš paskirčių – sintetinti ir tirti medžiagas, tinkančias vaistiniams preparatams. Daugelio vaistinių preparatų sudėtyje yra heterociklinių junginių. Vieni iš dažniausiai pasitaikančių – azotą turintys penkianariai ar šešianariai heterociklai, kurie sudaro svarbią natūralių ir sintetinių produktų klasę, pasižyminčių naudingomis biologinėmis savybėmis.

Pirolidinono žiedas yra daugelio biologiškai aktyvių medžiagų struktūrinis fragmentas. Šiame darbe iš 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų darinių susintetinti nauji junginiai, pasižymintys įvairiu biologiniu aktyvumu.

Klinikinių tyrimų metu gautų rezultatų organinių junginių sąveikoje su žmogaus organizmu, nustatyta, kad biologinis aktyvumas priklauso nuo junginio struktūros ir jo fizikinių ir cheminių charakteristikų. Organiniai junginiai turi įvairų biologinį aktyvumą. Hidrazidai, karbohidrazidai ir jų analogai yra gerai žinomi kaip heterocikliniai junginiai turintys daug funkcinų grupių dėl ko jie turi ypač platų biologinių aktyvumų spektrą.

Darbo tikslas – susintetinti naujus, potencialiai biologiškai aktyvius 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų darinius, ištirti jų savybes, nustatyti gautų junginių struktūrą, parinkti ir suprojektuoti hidrazido gamybos liniją.

Darbo uždaviniai:

1. Susintetinti 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidą, ištirti jo prijungimo reakcijas su fenilizo(tio)cianatais, diketonais, aldehidais.
2. Atlikti semi(tio)karbazidų ciklizaciją į 1,2,4-triazolų darinius.
3. Įvykdyti pasirinkto 1,2,4-triazoliono S-alkinimo reakcijas.
4. Įrodyti visų susintetintų junginių struktūrą.
5. Ištirti susintetintų junginių biologinį aktyvumą.
6. Suprojektuoti geriausių tyrimo rezultatus parodžiusio junginio gamybos technologinę liniją.

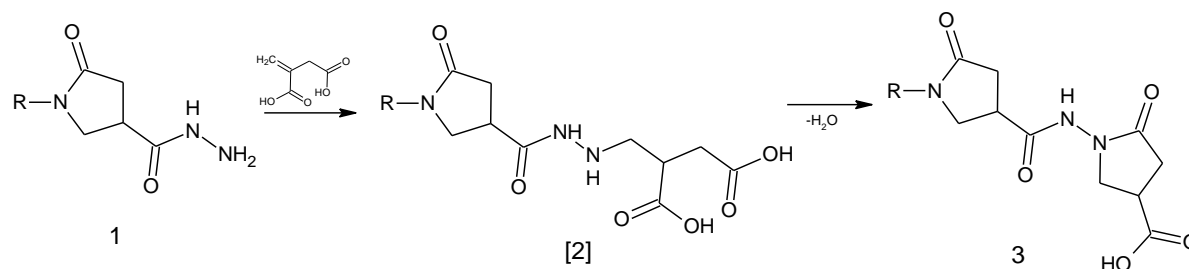
2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1 Pirolidinonų sintezės metodai

Pirolidinono žiedas yra daugelio biologiškai aktyvių medžiagų stuktūrinis fragmentas. Jiems būdingos labai įvairios farmokologinės savybės: antimikrobinės, priešvėžinės, ŽIV slopinamosios savybės, prieštraukulinės ir kt. Pirolidino fragmentą turintiems dariniams būdingos antibakterinės, antioksidacinės, citotoksinės, insekticidinės, priešūždegiminės savybės. Pirozolo dariniai veikia kaip antimikrobiniai, priešgrybeliniai, priešvirusiniai preparatai [1-3].

2-Pirolidinono dariniai svarbūs tiek medicinoje, tiek ir organinių junginių sintezėje. Hidrazidai ir hidrazonai naudojami sintetinant penkianarius heterociklinius junginius, turinčius vieną, du ar tris azoto atomus cikle. Tiek reakcijos eiga, tiek ir susidariusių reakcijos metu produktų struktūra priklauso nuo reaguojančio amino bei nesočiojo junginio struktūros.

1-(3-acetilfenil)-4-karboksi-2-pirolidinonų (3) gaunami atitinkamą aminą, itakono rūgštį vandenyje virinant 24 val (žr. 1.1 schemą). Po to ataušintas iki kambario temperatūros, mišinys skiedžiamas 10% NaOH tirpalu, pašildomas iki virimo temperatūros ir vėl atvėsinaamas. Šarminis tirpalas parūgštinaamas HCl tirpalu iki pH 1. Išsiskyres produktas filtruojamas [4-9].



R = 4-OHC₆H₄.

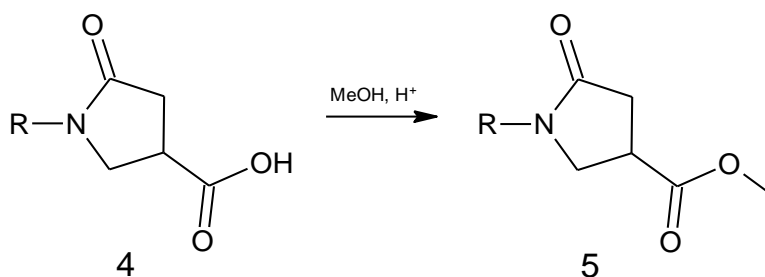
2.1 schema. Karboksirūgšties sintezė.

Reakcijos metu susidaro tarpinis junginys [2], iš kurio atskilus vandens molekulėms susidaro karboksirūgštis (3).

2.2 Karboksirūgščių esterių sintezė

Organinėje sintezėje labai dažnai pasitaikanti karboksirūgščių esterifikacijos reakcijos su alkoholiais. Karboksirūgščių esteriai naudojami medicinoje, nes pasižymi priešvėžinėmis savybėmis ir įeina į antibiotikų sudėtį. Kaip kurie esteriai pasižymi stipriomis antibakterinėmis savybėmis [10-12].

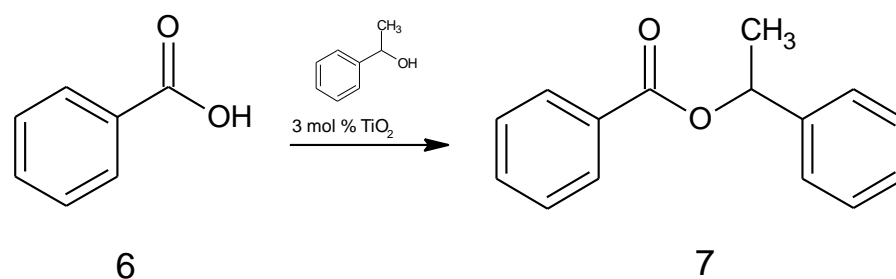
Karboksirūgščių esterifikacijos reakcijos su alkoholiais yra vienos svarbiausių ir dažniausiai naudojamų reakcijų organinėje chemijoje. Karboksirūgščių esteriai naudojami medicinoje, nes pasižymi priešvėžinėmis savybėmis ir įeina į antibiotikų sudėtį. Kai kurie esteriai pasižymi antimikrobinėmis savybėmis prieš patogeninius mikroorganizmus, tokius kaip *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas carini*. Junginys 4 ištirpintas metanolio pertekliuje, katalizatoriumi naudojant sieros rūgštį, prijungiamas metilo radikalas ir gaunamas 2-pirolidinono esteris (5).



R = C₆H₅.

2.2 schema. 2-pirolidinono sintezė.

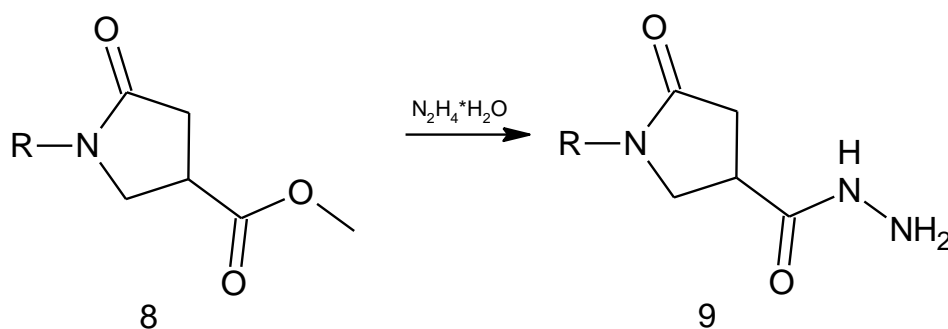
Taip pat esteriai gali būti gaunami karboksirūgšties ir alkoholio tiesioginės esterifikacijos reakcijos metu, katalizatoriumi naudojant amfoterinį, vandeniui atsparų TiO₂. Iš benzenkarboksirūgšties ir 1-feniletanolio naudojant katalizatorių reakcijai vykstant gaunamas junginys (7) (žr. 1.3 schemą).



2.3 schema. Esterinimo reakcija.

2.3 Hidrazidų sintezė

Didėjant naujų vaistų poreikiui didėja susidomėjimas naujų junginių, kurie gali pasižymėti antimikrobinėmis savybėmis. Didžiausias hidrazidų poveikis pastebimas prieš bakteriją sukelenčią tuberkuliozę *Mycobacterium tuberculosis*. Taip pat jie pasižymi antimikrobinėmis, priešuždegiminėmis, antimaliarinėmis savybėmis. Be viso šito hidrazidai naudojami organinėje chemijoje kaip ligandai sintetinant kitus junginius.



R = C₆H₅.

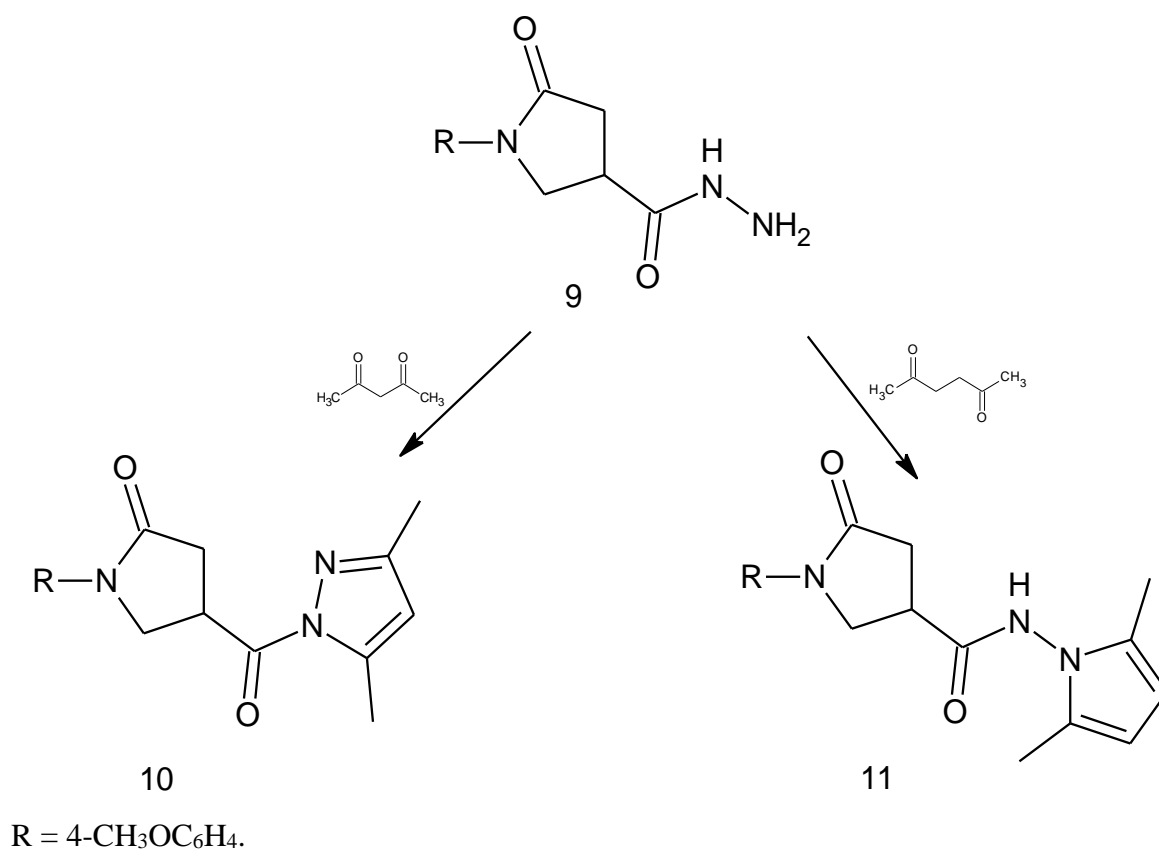
2.4 schema. Hidrazido sintezė.

Esterifikacijos reakcija vyksta esant metanolio pertekliui ir kataliziniam sieros rūgšties kiekiui pagal (žr. 1.4 schemą). Hidrazidų gavimas vykdomas iš karboksinių esterų, nes juos lengviau susintetinti, reakcijos vyksta lengviau ir greičiau. Atitinkamam esterui (8) reaguojant su hidrazinhidratu gaunamas karbohidrazidas (9) [12-20].

1.4 Pirola darinių ir diazolių sintezė iš hidrazinokarbonilinių junginių

Patvariausi ir labiausiai paplitę gamtoje yra penkianariai ir šešianariai heterociklai, su deguonies, azoto ir sieros atomais. Tokių junginių ciklo tarpatominiai valentiniai kampai mažai skiriasi nuo sp^3 ar sp^2 hibridizuoto anglies atomo valentinių kampų. Tai sąlygoja vienoda C, O, N, S atomų hibridizacija, nedidelis minėtųjų heteroatomų tūris, kuris mažai skiriasi nuo CH_2 grupės tūrio. Todėl $-CH-$ ar $-CH=$ grupės cikle pakeitus heteroatomus, beveik nesikeičia molekulinė geometrija ir ciklo įtampa [21-25].

Pirolas ir jo dariniai plačiai naudojami įvairių kitų organinių junginių sintezėje taip pat sudaro labai svarbų vaidmenį vaistinių preparatų srityje. Be to junginiai turintys pirola žiedą pasižymi biologiniu aktyvumu.



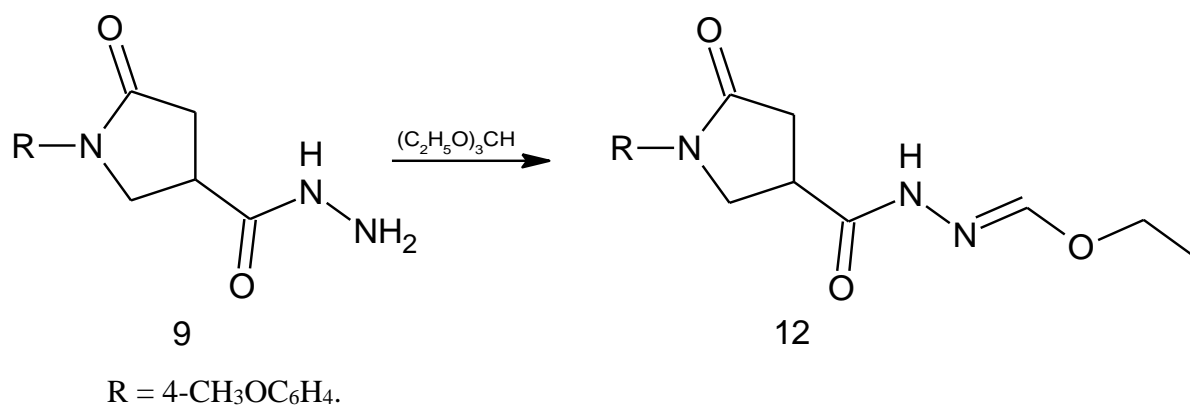
2.5 schema. Hidrazido reakcija su diketonais.

Karboksirūgščių hidrazidai, hidrazonai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu, be to jie yra naudojami penkianarių azoto turinčių heterociklinių junginių sintezėje su vienu, dviem ar trimis azoto atomais cikle. Žinoma, kad reaguojant pirminiems aminams, hidrazinams,

turintiems laisvą amonio grupę su 2,6-heksandionu susidaro N-pakeisti pirolo dariniai. Straipsniuose aprašoma rūgščių hidrazidų kondensacija su diketonais [26-29].

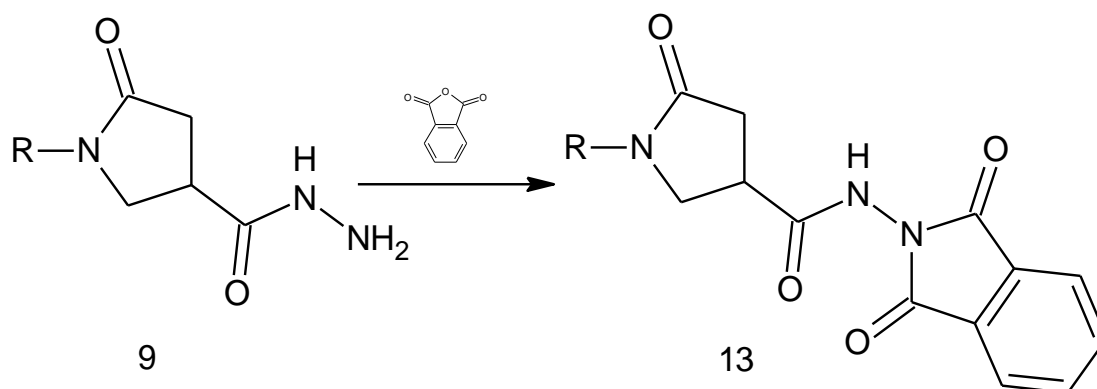
Buvo nustatyta, kad reaguojant junginiui (3) su 2,4-pentandionu vyksta reakcija naudojant druskos rūgštį kaip katalizatorių, susidaro du azoto atomus turintys penkianariai heterocikliniai junginiai – pakeisti pirozolai susidaro junginys (4), o junginiui (3) reaguojant su 2,5-heksandionu 2-propanolyje mišinio virimo temperatūroje, esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui susidaro n-pakeisti pirolo dariniai (5). Reakcijos vyksta 3 – 4 val [25-30].

Karboksirūgščių hidrazidai taip pat naudojami oksadiazolo, tiadiazolo, triazolo heterociklinėms sistemoms gauti. Karboksirūgščių hidrazidams (3) sąveikaujant su 1,1,1-trietoksietanu, žemesnėje temperatūroje susidaro eteris (6) (žr. 1.6 schemą).



2.6 schema. Hidrazido reakcija su 1,1,1-trietoksietanu.

Hidrazidui (3) reaguojant su ftalio rūgšties anhidridu acto rūgštyje susidaro junginys (7). Šie junginiai pasižymi geromis biologinėmis (antioksidacinėmis, antibakterinėmis ir antivėžinėmis) savybėmis [30-34]. Panašios reakcijos vyksta ir su kitais junginiais turinčiais aceto grupę.



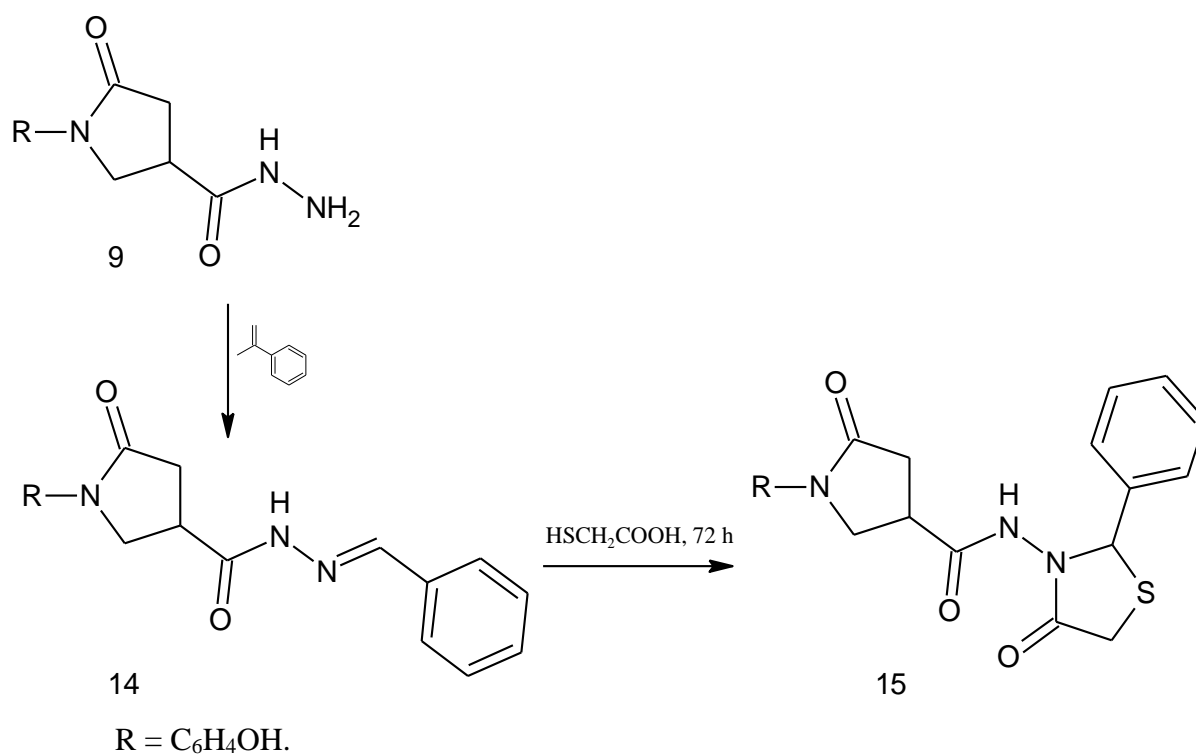
R = 4-NO₂C₆H₄.

2.7 schema. Hidrazido reakcija su su ftalio rūgšties anhidridu.

2.5 Hidrazonų sintezė iš hidrazinokarbonilinių junginių

Hidrozonai ir jų dariniai pasižymi biologinėmis savybėmis tokiomis kaip antivėžinės, analgetinės, anti-ŽIV ir antimikrobinės. Dėl lengvo paruošimo ir sintezės jie dažnai naudojami organinėje katalizėje bei organinių heterociklinių junginių sintezėje. Be to, jie atlieka labai svarbų vaidmenį naujų vaistų gamyboje [35-38].

Atitinkamiems hidrazidams kondensacijos reakcijų metu reaguojant su aromatiniais aldehidais, gaunami hidrazonai (**14**). Tolimesniose gautų hidrazonų reakcijose acto rūgštyje, mišinio virimo temperatūroje su 2-merkaptoacto rūgštimi yra gaunamas junginys (**15**).

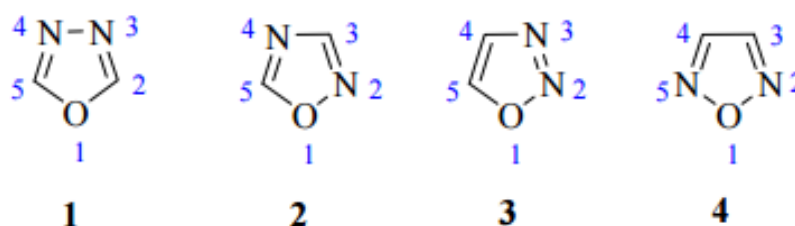


R = C₆H₄OH.

2.8 schema. Hidrazonų sintezė.

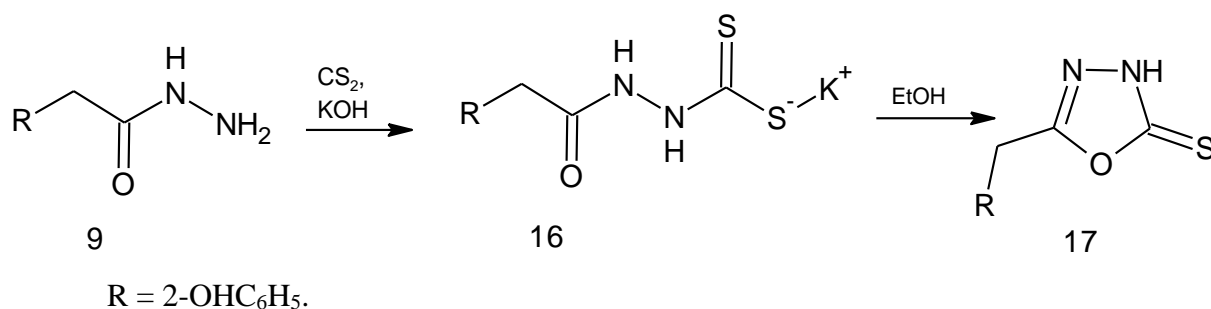
2.6 Oksadiazolų sintezė

1,3,4- oksadiazolas (**1**) yra penkianaris heterociklinis junginys, kurio sudėtyje yra vienas deguonies atomas ir du azoto atomai. Yra žinomi trys jo izomerai: 1,2,4-oksadiazolas (**2**), 1,2,3- oksadiazolas (**3**) and 1,2,5- oksadiazolas (**4**). 1,3,4- oksadiazolas ir 1,2,4-oksadiazolas yra geriau žinomi, ir plačiau ištyrinėti, nes jie žymiai svarbesni cheminėmis ir biologinėmis savybėmis. Šie junginiai įeina į antibiotikų sudėtį, aktyvūs prieš žmogaus imunodeficito virusą [39-42].



1.1 Paveikslas. Oksadiazolai.

Tarp heterociklinių junginių, 1,3,4-oksadiazolai tapo svarbus elementas naujų vaistų kūrime. Junginiai, kurių sudėtyje yra 1,3,4-oksadiazolas turi plačią biologinio aktyvumo spektrą, įskaitant antibakterinį priešgrybelinį, priešuždegiminį, antivirusinį, priešvėžinį, antihipertenzinį, prieštraukulinį ir kovos su cukriniu diabetu savybių. Iš 1,3,4-oksadiazolo heterociklinių junginių, yra galimybė atlikti įvairias chemias reakcijas, dėl kurių juos daro svarbiais gaunant junginius, kurie turi didelį biologinį potencialą.

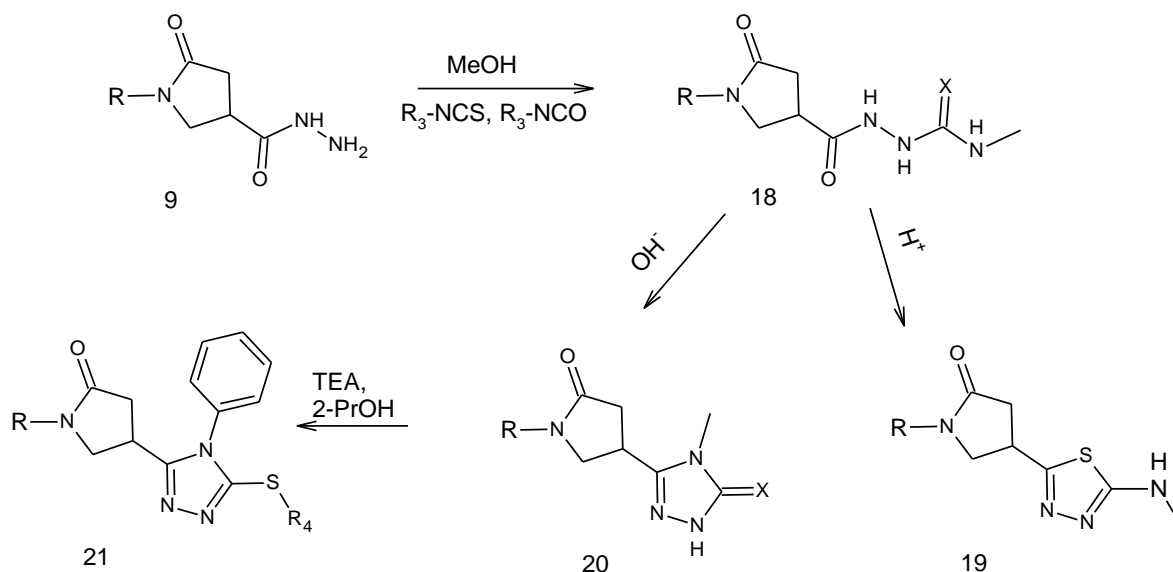


2.9 schema. 1,3,4-oksadiazolų sintezė.

Hidrazidui **9** ištirpintam etanolyje reaguojant su CS₂ esant baziniam pH (žiūrėti 1.9 schema) susidaro tarpinis junginys **16**, kuris pašildžius iki virimo temperatūros, atskyla viena sieros molekulė ir junginys ciklinasi, susidaro oksadiazolas.

2.7 Semikarbazidų ciklizacija ir jų tioanalogų sintezė

Semikarbazidai – naudojami įvairius pakaitus turinčių heterociklinių junginių sintezėje. Geba formuoti stabilius chelatus su metalų jonais, pasižymi antivirusinėmis, priešvėžinėmis bei antimalerinėmis savybėmis.[43-44]



R = 4-BrC₆H₄, X = O, S.

R₄ = C₂H₅O

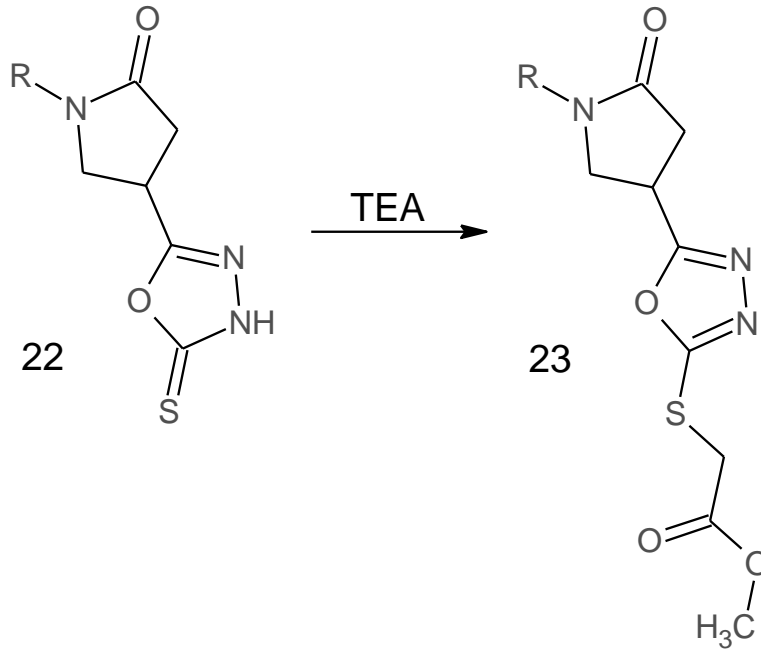
2.10 schema. 1,2,4-triazolų sintezė.

Triazolai ir jų dariniai yra labai svarbūs medicininėje chemijos ir gali būti naudojami daugelio heterociklinių junginių sintezėje, jie turi įvairų biologinį aktyvumą, antivirusinį, antibakterinį, priešgrybelinį, antituberkuliozinį, prieštraukulinį, antidepresantinį, antiuždegiminį, antivėžinį, ir t.t. Naujų triazolo junginių ir jų darinių sintezė tyrinėjama dėl galimai naujų vaistų kūrimo. Jie pasižymi itin dideliu priešvėžiniu aktyvumu.

Ciklizuoti rūgščių hidrazidų darinius galima tiek baziniais, tiek rūgštiniais reagentais. Ciklizuojant semikarbazidus (**18**) šarmine ciklizacija gaunami penkianariai triazolo dariniai (**20**), o ciklizuojant rūgštine ciklizacija gaunami junginiai turintys penkianarį žiedą su dviem azoto atomais (diazolai) (**19**). Tolimesniose junginių (**20**) reakcijų metu gaunami junginiai (**21**) [45-47].

2.8 S-alkinimo reakcijos

Taip pat šiame darbe kai kurie junginiai dalyvavo S-alkilinimo reakcijose. Šios reakcijos metu nutraukiama C=S dviguba jungtis ir prie sieros yra prijungiamas radikalas.



R = 2-NO₂C₆H₅.

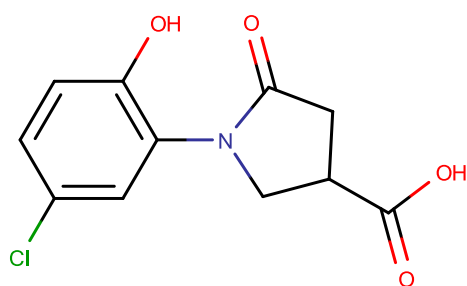
2.11 schema. S-alkilinimo reakcija.

Šios reakcijos metu junginys 22 ištirpinamas dimetilformamide, įpilama TEA, tam, kad reakcijos terpė būtų šarminė, apie 8 *pH*. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min, po to įdedama etilchloracetato. Visa reakcija vykdoma kambario temperatūroje. Reakcijos trukmė nuo 20 min iki 2 val, priklausomai nuo reakcijoje dalyvaujančių junginių [48-46].

3. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODIKOS

BMR spektrai rašyti Bruker Advance III (1H 400 MHz, 13C 100 MHz) ir Bruker Advance III (1H 700 MHz, 13C 176 MHz) spektrometrais. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai rašyti spektrometru PERKIN ELMER Spectrum 100 FT-IR, naudojant KBr tabletes. Aukštos skiriamosios gebos masių spektrai užrašyti Bruker maxis spektrometru. Reakcijos eiga stebėta ir gautų produktų grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant Merc Silica gel 60 F254 plokšteles. Plokštelės ryškintos ultravioletine šviesa ($\lambda = 254$ nm ir 366 nm). Produktų lydymosi temperatūra nustatyta automatinio aparatu APA1. Dalis reakcijų buvo atliktos naudojant mikrobangų reaktorių, kuris gerokai pagreitina reakcijos trukmę.

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (1).



Itakono rūgštis 97,57 g (0,75 mol) ištirpinama vandenyje (200 ml), sumaišyta su 2-amino-4-chlorfenoliu 71,5 g (0,5 mol). Mišinys virintas 24 val., atvėsinus reakcijos mišinys skiestas 300 ml 10 % NaOH tirpalu. Pašildomas iki virimo temperatūros ir vėl atšaldomas iki 20 °C

temperatūros. Nesureagavęs aminas atskiriamas filtruojant, šarminis tirpalas parūgštinamas HCl iki pH 2. Išsiskybę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu. Gryninimui perkristalinamas iš 5 % šarminio tirpalo į 10 % HCl tirpalą. Išėiga 84 g, (86 %). Lyd.t. 176–177 °C.

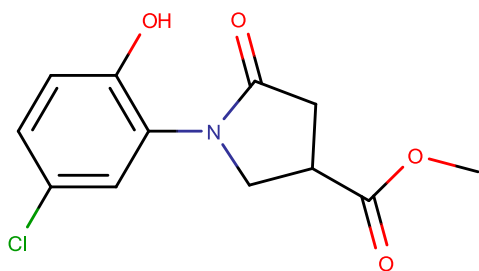
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,61 – 2,70 (m, 2H, COCH₂); 3,36 – 3,42 (m, 1H, CH); 3,84 – 9,93 (m, 2H, NCH₂); 6,94 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H Ar); 7,19 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,23 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 9,99 (pl.s, 1H, OH); 12,73 (pl.s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (33,47 (CH); 36,16 (CH₂); 50,56 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (118,02; 121,85; 126,51; 127,83; 151,73) (C_{ar}); 172,28 (C=O); 174,14 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₁H₁₀ClNO₄ 255,0298, nustatyta 256,0374 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3174 (OH), 1636, 1740 (C=O).

Metil 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-okspiroolidin-3-karboksirūgšties esteris (2).



5-okspiroolidin-3-karboksi rūgštis (1) 12,78 g (0,05 mol) ištirpintas metanolyje (100 ml) įpilta sieros rūgštis (3 ml), mišinys virintas 18 val., sieros rūgštis pilama visiškai ištirpus pradinei medžiagai. Atvėsinus tirpalą įpilta Na_2CO_3 tirpalo, kol pH tampa 7 – 8, susidariusius produktui filtruojama, plaunama vandeniu. perkristalinama virinant metanolyje su aktyvinta anglimi, filtruojamas į šaltą vandenį, susidaro kristalai. Produktas filtruotas, plautas vandeniu. Išeiga 2,38 g. (68 %). Lyd.t. 145–146 °C.

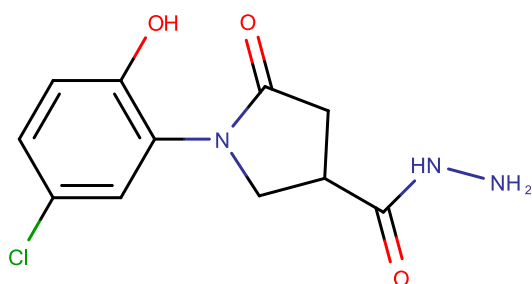
^1H BMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 2,64 – 2,72 (m, 2H, COCH_2); 3,47 – 3,52 (m, 1H, CH); 3,70 (s, 3H, CH_3); 3,85 – 3,95 (m, 2H, NCH_2); 6,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,19 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,24 (d, $J = 2,8$, 1H, Ar); 9,97 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ : (33,32 (CH); 35,95 (CH_2); 50,33 (CH_2N)) ($\text{C}_{\text{pyrrolid}}$); 52,03 (OCH_3); (117,98; 121,84; 126,37; 127,84; 127,87; 151,71) (C_{ar}); 171,96 ($\text{C}=\text{O}$); 173,04 ($\text{C}=\text{O}$).

HRMS (ESI) apskaičiuota $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ 269,0455, nustatyta 270,0542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR: ν , cm^{-1} : 3059 (OH), 1659, 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1135 (OCH_3).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3).



5-okspiroolidin-3-karboksirūgšties esteris (2) 8,09 g (0,03 mol), ištirpintas izoproponolyje (80 ml), visiškai ištirpus įpiltas hidrazin hidratas 3 ml (0,06 mol), mišinys virintas maišant 90 min., susidaro balti kristalai. Atvėsinus gautas produktas filtruojamas, plaunamas vandeniu. perkristalinamas virinant metanolyje su aktyvinta anglimi, filtruojamas į šaltą vandenį, susidaręs produktas, filtruotas, plautas vandeniu ir džiovintas. Išeiga 2,88 g. (66 %). Lyd.t. 193–194 °C.

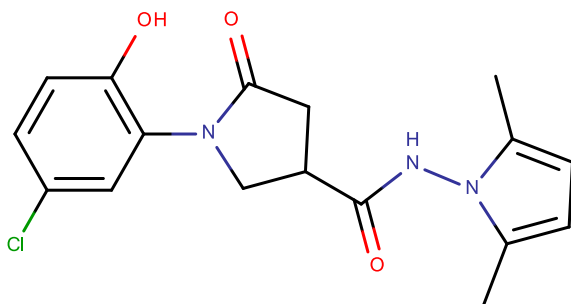
^1H BMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ : 2,54 – 2,61 (m, 2H, COCH_2); 3,19 – 3,24 (m, 1H, CH); 3,72 (t, 1H, NCH_2); 3,83 (t, 1H, NCH_2); 4,33 (s, 2H, NH_2); 6,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,19 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, Ar); 9,30 (s, 1H, NH); 9,96 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (34,12 (CH); 35,50 (CH $_2$); 51,22 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,97; 121,83; 126,51; 127,84; 127,88; 151,75) (C_{ar}); 171,50 (C=O); 172,45 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₁H₁₂ClN₃O₃ 269,0657, nustatyta 270,0645 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3360 (NH $_2$), 3301 (NH), 3078 (OH), 1636, 1695 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-5-okspiroolidin-3-karboksamidas (4).



5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas izopropanolyje (40 ml), įpiltas 2,5-heksandionas 0,5 ml (4 mmol) ir ledinė acto rūgštis (1 ml), mišinys virintas maišant 110 °C temp. Atvėsus skiedžiamas vandeniu (50

ml), vėl pakaitintas iki virimo temperatūros. Atvėsus filtruotas, plautas vandeniu. Perkristalinimas iš izopropanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išyga 0,32 g. (59 %). Lyd.t. 203–204 °C.

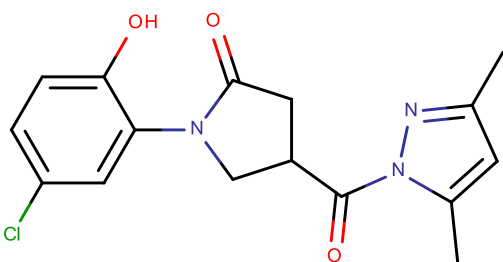
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,99 – 2,02 (s, 3H, CH $_3$); 2,07 – 2,10 (s, 3H, CH $_3$); 2,72 – 2,74 (m, 2H, COCH $_2$); 3,51 – 3,53 (m, 1H, CH); 3,85 – 3,95 (m, 2H, NCH $_2$); 6,95 – 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,20 – 7,22 (dd, J = 2,8 Hz, J = 9,1 Hz, 1H, Ar); 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar); 10,00 (s, 1H, NH); 10,88 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,85 (CH $_3$); (33,55 (CH); 35,23 (CH $_2$); 50,99 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); 102,99 (CH_{pirol}); (117,93; 121,83; 126,37; 126,64; 127,85; 127,93; 151,72) (C_{ar}); 171,62 (C=O); 172,11 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₇H₁₈ClN₃O₃ 347,1037, nustatyta 348,1117 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3260 (NH), 3193 (OH), 1593, 1666 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-karbonil) pirolidin-2-onas (5).



Metodas A. 5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas 2-propanolyje (25 ml). Į karštą tirpalą supiltas 2,4-pentandionas 3 ml (6 mmol) ir įlašintas HCl (keli lašai). Mišinys virintas maišant 5 val. Po reakcijos mišinys

nudistiliuotas rotaciniu garintuvu, užpiltas vandeniu (100 ml), pašildytas iki virimo temperatūros, kad pilnai ištirtu likusi medžiaga. Vėstant susidaro balti kristalai, filtruotas, plautas vandeniu. Perkristalintas iš izopropanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu.

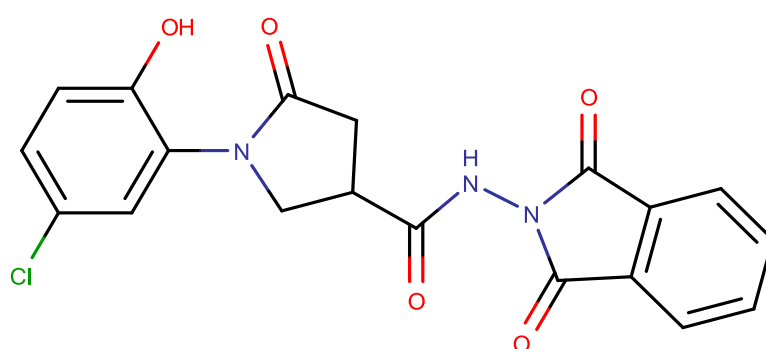
Metodas B. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**3**) 0,2 g (0,75 mmol.), 2-propanolio (5 ml) ir 2,4-pentandiono (1 ml) mišinys veikiamas mikro bangų reaktoriuje 100 W 100 °C temp. 20 min. Po reakcijos mišinys nudistiliuotas rotaciniu garintuvu, skiestas vandeniu (50 ml), pakaitintas iki virimo temperatūros. Vėstant susidaro balti kristalai, filtruota, plauta vandeniu. Perkristaninta iš izopropanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga A (0,44 g. 82 %), B (0,12 g. 60 %). Lyd.t. 98–100 °C.

¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 1,22 – 1,23 (m, 3H, N=C-CH₃); 1,23 – 1,24 (m, 3H, N=C-CH₃); 2,59 – 2,72 (m, 2H, CH₂CO); 3,82 – 3,94 (m, 2H, NCH₂); 4,94 – 5,00 (m, 1H, CH); 3,85 – 3,95 (m, 2H, NCH₂); 6,92 – 7,23 (m, 3H, Ar); 10,02 (s, 1H, OH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 21,43 (CH₃); (33,29 (CH); 36,20 (CH₂); 50,43 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (117,98; 121,84; 126,38; 127,89; 151,74) (C_{ar}); 172,11 (C=O); 172,17 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₆H₁₇ClN₄O₃ 348,0989, nustatyta 348,1109 [M]⁺

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N-(1,3-diokso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-2-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (**6**).



5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**3**) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas acto rūgštyje (5 ml), įdėta Ftalio rūgštis 0,59 g (4 mmol), mišinys virintas maišant 4 valandas, susidarė rausvi kristalai. Gautas produktas

filtruotas, plautas vandeniu. Perkristalintas iš izopropanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi (rausvos spalvos kristalai pasidarė balti), filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išeiga 0,31 g. (57 %). Lyd.t. 263–265 °C.

¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 2,65 – 2,69 (m, 2H, COCH₂); 2,76 – 2,8 (m, 2H, CH₂); 3,58 – 3,63 (m, 1H, CH); 3,83 – 3,85 (s, 3H, CH₃); 4,02 – 4,05 (s, 1H, NCH); 6,94 –

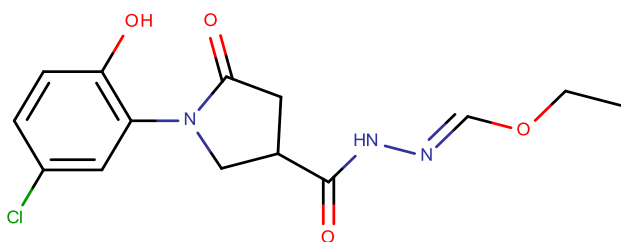
6,96 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,2 – 7,25 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 7,95 – 7,99 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, Ar); 10,02 (s, 1H, NH); 10,98 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (33,56 (CH); 34,90 (CH₂); 50,80 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (117,95; 121,82; 123,71; 126,32; 127,87; 129,38; 135,24; 151,71) (C_{ar}); 164,97 (C=O); 171,87 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₉H₁₄ClN₃O₅ 401,0778, nustatyta 400,0693 [M-H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3267 (OH), 3016 (NH), 1657, 1678, 1750, 1797 (C=O).

Etil-*N*-[1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]karbohidrazonatas (7).



5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas 1,1,1 – trietoksietane 0,73 ml (4 mmol), pakaitintas iki virimo temperatūros ir paliktas vėsti.

Susidariusios nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu. Perkristalinamas iš tolueno, jame ištirpinta pavirinus ir palikta kristaliniuosi. Susidaręs produktas filtruojamas, plaunamas vandeniu, dar kartą perkristalinamas ištirpinus izopropanolyje ir pavirinamas su aktyvinta anglimi, filtruojamas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruojami plaunami vandeniu. Išėja 0,45 g. (64 %). Lyd.t. 134–132 °C.

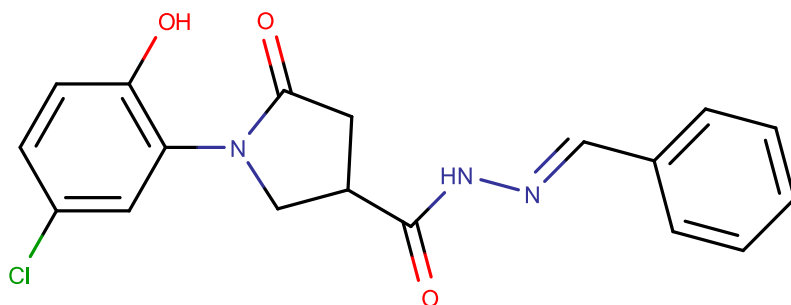
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 1,24 – 1,30 (m, 3H, CH₃); 2,62 – 2,74 (m, 2H, COCH₂); 3,74 – 3,91 (m, 2H, CH₂); 4,03 – 4,16 (m, 2H, CH₂); 6,92 – 7,24 (m, 3H, Ar); 9,90 (s, 1H, OH); 10,14 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 15,22 (CH₃); (34,90 (CH); 35,86 (CH₂); 50,56 (CH₂N)) (C_{pirolid}); 61,74(CH₂O); (117,94; 121,77; 126,52; 127,69; 127,78; 127,85; 151,76) (C_{ar}); 156,43 (CHO); 172,47 (C=O); 172,79 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₄H₁₆ClN₃O₄ 325,0829, nustatyta 362,1064 [M-H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3236 (OH), 3080 (NH), 1686, 1664 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-[fenilmetiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazonas (8).



5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) visiškai ištirpintas metanolyje (15 ml), įpiltas 0,2 ml (2 mmol) benzaldehidas. Mišinys virintas 2 val.

Atvėsinus, iškritę kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Perkristalinta iš dimetilformamido ir vandens mišinio, pavirinta ir filtruota į šaltą vandenį. Išeiga 0,24 g. (45 %). Lyd.t. 228–230 °C.

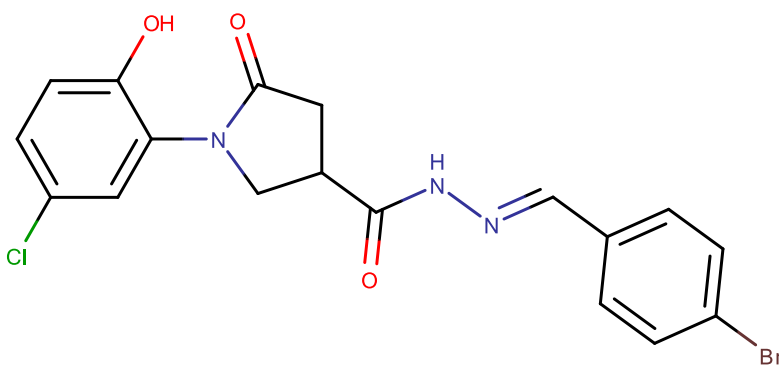
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,63 – 2,84 (m, 2H, COCH $_2$); 3,81 – 3,89 (m, 1H, CH); 3,92 – 4,17 (m, 2H, NCH $_2$); 6,90 – 7,75 (m, 8H, Ar); 8,04 (s, 0,65H, N=CH); 8,22 (s, 0,35H, N=CH); 10,03 (s, 1H, OH); 11,56 (s, 0,65H, NH); 11,66 (s, 0,35H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (33,96 (CH); 34,19(CH $_2$); 51,09 (CH $_2$ N))(C_{pirolid}); (118,01; 121,82; 126,58; 130,12; 134,08; 146,99; 151,73) (C_{ar}); 143,56; (C=N); 172,55 (NC=O); 173,49 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{18}$ H $_{16}$ ClN $_3$ O $_3$ 357,0880, nustatyta 358,0958 [M+H] $^+$

IR: ν , cm $^{-1}$: 3158 (OH), 3060 (NH), 1653, 1704 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-[(4-bromofenil)metiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazonas (9).



Ši reakcija yra analogiška junginio (8) reakcijai. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas metanolyje (15 ml) ir įpiltas metanolyje (10 ml)

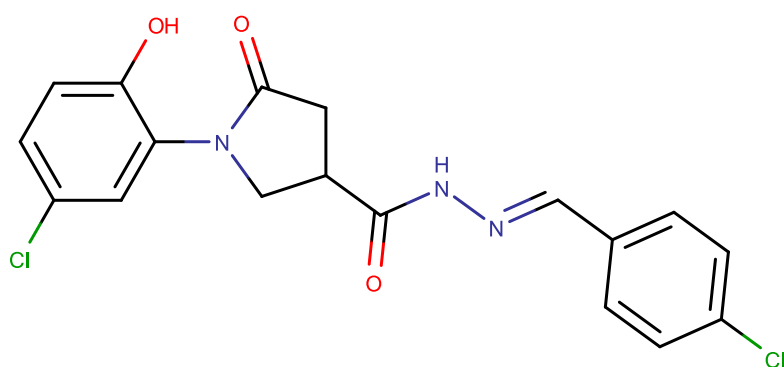
ištirpintas p-bromobenzaldehidas 0,74 g (4 mmol). Mišinys virintas 30 min. Susidarę baltos spalvos kristalai. Atvėsinus, iškritę kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Perkristalinama iš dimetilformamido ir vandens mišinio, pavirinta ir filtruota į šaltą vandenį. Išeiga 0,32 g. (59 %). Lyd.t. 249–250 °C.

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,66 – 2,80 (m, 2H, COCH $_2$); 3,37 – 3,43 (m, 1H, CH); 3,82 – 4,15 (m, 2H, NCH $_2$); 6,93 – 7,67 (m, 7H, Ar); 8,02 (s, 0,65H, N=CH); 8,21 (s, 0,35H, N=CH); 9,98 (s, 1H, OH); 11,64 (s, 0,65H, NH); 11,69 (s, 0,35H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 33,87 (CH); 34,12 (CH $_2$); 51,02 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,97; 121,84; 122,99; 126,46; 128,85; 131,73; 133,33; 142,32; 151,67) (C_{ar}); 145,71 (CH=N); 172,42 (C=O); 173,48 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{18}$ H $_{15}$ BrClN $_3$ O $_3$ 434,9985, nustatyta 436,0060 [M+H] $^+$

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-[(4-chlorofenil)metiliden]-5-okspiroolidin-3-karbohidrazonas (10).



Ši reakcija yra analogiška junginio (8) reakcijai. 5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas 15 ml metanolyje ir įpilta 10 ml metanolyje ištirpintas 4-

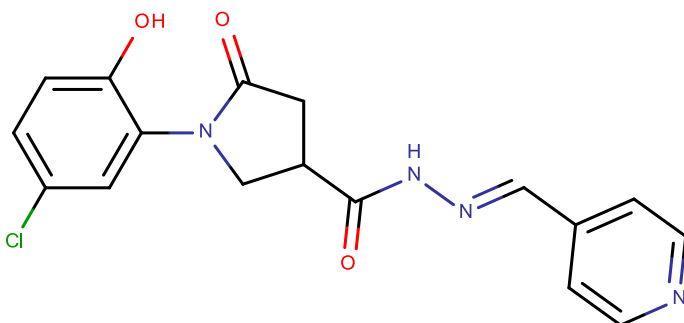
chlorbenzaldehydas 0.56 g (4 mmol). Mišinys virintas maišant 60 min. Susidaro baltos spalvos kristalai. Atvėsinus, iškritę kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Perkristalinama iš dimetilformamido ir vandens mišinio, pavirintas, filtruotas į šaltą vandenį. Išeiga 0,32 g. (59 %). Lyd.t. 239–240 °C.

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,66 – 2,82 (m, 2H, COCH $_2$); 3,38 – 3,43 (m, 1H, CH); 3,82 – 4,13 (m, 2H, NCH $_2$); 6,93 – 7,74 (m, 7H, Ar); 8,03 (s, 0,65H, N=CH); 8,23 (s, 0,35H, N=CH); 9,99 (s, 1H, OH); 11,63 (s, 0,65H, NH); 11,70 (s, 0,35H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (33,78 (CH); 35,17 (CH $_2$); 51,66 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,98; 121,83; 126,47; 127,84; 128,63; 132,99; 134,47; 142,22; 151,70) (C_{ar}); 145,63 (CH=N); 172,43 (C=O); 173,48 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{18}$ H $_{15}$ Cl $_2$ N $_3$ O $_3$ 391,0490, nustatyta 392,0562 [M+H] $^+$

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-[(piridin-4-il)metiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazonas (11).



Ši reakcija yra analogiška junginio (8) reakcijai. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas dioksane (25 ml) ir įpilta 4-piridin karboksaldehido

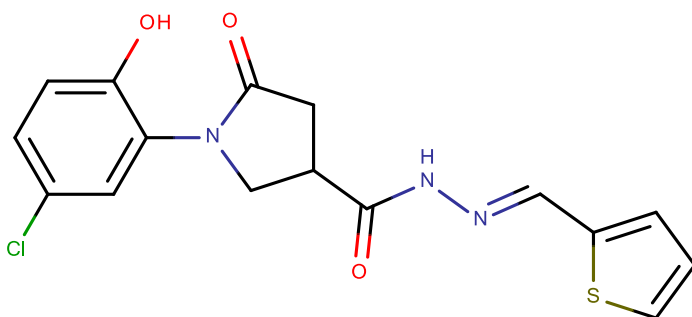
0,37 ml (4 mmol). Mišinys virintas maišant 20 val. Tirpalas nudistiliuotas rotaciniu garintuvu, nuosėdos ištirpintos karštame dimetilformamido ir vandens mišinyje, filtruotas į šaltą vandenį. Perkristalinama iš dimetilformamido ir vandens mišinio, pavirintas, filtruotas į šaltą vandenį. Išeiga 0,29 g. (54 %). Lyd.t. 246–247 °C.

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,68 – 2,79 (m, 2H, COCH₂); 3,38 – 3,47 (m, 1H, CH); 3,83 – 4,16 (m, 2H, NCH₂); 6,93 – 7,67 (m, 7H, Ar); 8,02 (s, 0,65H, N=CH); 8,23 (s, 0,35H, N=CH); 8,64 – 8,67 (m, 2H, 2HC=N); 9,98 (s, 1H, OH); 11,85 (s, 0,65H, NH); 11,89 (s, 0,35H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (34,11 (CH); 36,19 (CH₂); 50,94 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (117,95; 117,99; 120,70; 121,85; 126,46; 127,87; 141,18; 151,68) (C_{ar}); 168,95 144,54 (CH=N); 150,17 (CH=N); 172,38 (C=O); 173,84 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₇H₁₅ClN₄O₃ 358,0832, nustatyta 359,0911 [M+H]⁺

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-[(tiofen-2-il)metiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazonas (12).



Ši reakcija yra analogiška junginio (8) reakcijai. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas dioksane (25 ml) ir įpilta 2-tiofenkarboksaldehido 0,37

ml (4 mmol). Mišinys virintas maišant 20 val. Tirpalas nudistiliuotas rotaciniu garintuvu, nuosėdos ištirpintos karštame dimetilformamido ir vandens mišinyje, filtruotas į šaltą vandenį.

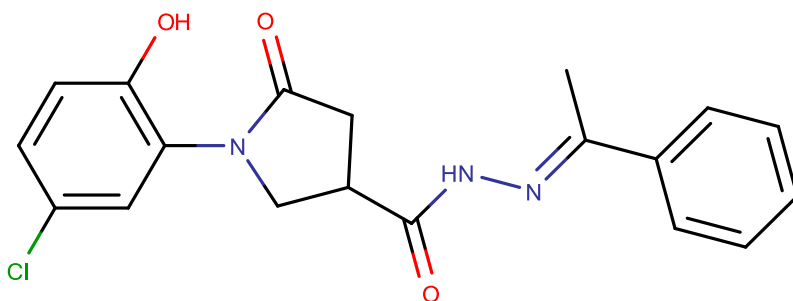
Perkristalinama iš dimetilformamido ir vandens mišinio, pavirintas, filtruotas į šaltą vandenį. Susidarę balti kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga 0,32 g. (59 %). Lyd.t. 234 – 235 °C.

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,63–2,69 (m, 2H, COCH $_2$); 3,35 – 3,39 (m, 1H, CH); 3,80 – 4,04 (m, 2H, NCH $_2$); 6,93 – 7,66 (m, 7H, Ar); 8,22 (s, 0,65H, N=CH); 8,45 (s, 0,35H, N=CH); 9,99 (s, 1H, OH); 11,56 (s, 0,65H, NH); 11,58 (s, 0,35H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 34,18 ((CH); 36,16 (CH $_2$); 51,05 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,98; 121,84; 126,52; 127,88; 128,33; 138,50; 138,87; 151,71) (C_{ar}); 126,45 (CH=N); 142,14 (C=S); 172,42 (C=O); 173,03 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{16}$ H $_{14}$ ClN $_3$ O $_3$ S 363.0444, nustatyta 364.0522 [M+H] $^+$

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-[1-feniletiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazonas (13).



5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**3**) 0,4 g (1,5 mmol) ištirpintas metanolyje (15 ml), įdėta acetofenono 0,24 ml (2 mmol). Mišinys virintas

maišant 2 val. Atvėsusus tirpalui, skiedžiama vandens, tirpalas susidrumsčia ir iškrenta nuosėdos. Gautas produktas filtruojtas ir plautas eteriu. Perkristalinamas iš metanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išeiga 0,26 g. (65%). Lyd.t. 210–212 °C.

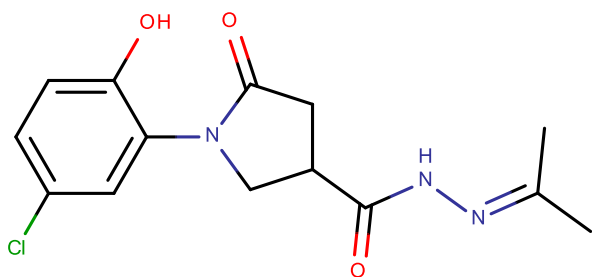
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,32 (s, 3H, CH $_3$); 2,66 – 2,80 (m, 2H, CH $_2$) 3,80 – 3,89 (m, 1H, CH); 3,96 – 4,07 (m, 2H, CH $_2$); 4,15 – 4,23 (m, 1H, CH); 6,93 – 7,82 (m, 8H, Ar); 8,20 (s, 0,65H, N=CH); 8,47 (s, 0,35H, N=CH); 9,98 (s, 1H, OH); 10,61 (s, 0,65H, NH); 10,79 (s, 0,35H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,17 (CH $_3$); (34,28 (CH); 36,14 (CH $_2$); 51,39 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (118,19; 121,83; 125,94; 126,56; 127,87; 128,35; 138; 151,66) (C_{ar}); 148,01 (C=N); 169,18 (C=O); 172,44 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{19}$ H $_{18}$ ClN $_3$ O $_3$ 371,1037, nustatyta 372,1112 [M+H] $^+$

IR: ν , cm $^{-1}$: 3258 (OH), 3172 (NH), 1662, 190 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-(propan-2-iliden)-5-oksi-pirolidin-3-karbohidrazonas (14).



Ši reakcija yra analogiška junginio (13) reakcijai. 5-oksi-pirolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,54 g (2 mmol) ištirpintas metanolyje (15 ml), įpilta acetono (2 ml). Mišinys virintas maišant 60

min. Atvėsus tirpalui skiestas vandeniu, tirpalas susidrumsčia ir iškrenta nuosėdos. Gautas produktas filtruotas ir plautas vandeniu. Perkristalinama iš metanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išeiga 0,19 g. (36 %). Lyd.t. 228–230 °C.

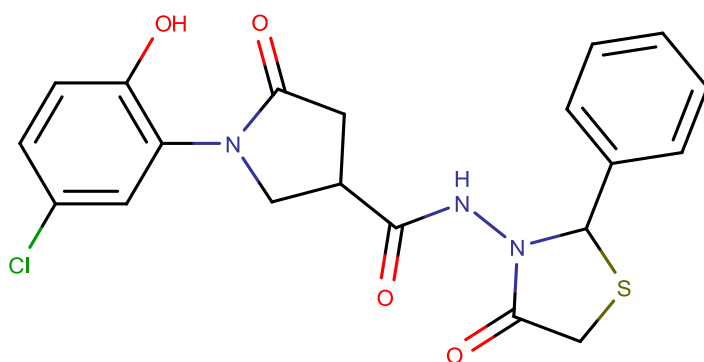
¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 1,88 – 1,95 (m, 6H, 2CH₃); 2,57 – 2,76 (m, 2H, CH₂); 3,72 – 3,80 (m, 1H, CH); 3,90 – 4,02 (m, 2H, CH₂); 6,92 – 7,25 (m, 3H, Ar); 9,95 (s, 1H, OH); 10,23 – 10,31 (m, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 17,55 (CH₃); 25,15 (CH₃); (34,12 (CH); 34,27 (CH₂); 51,40 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (117,94; 117,98; 121,85; 126,62; 127,84; 127,87; 151,68) (C_{ar}); 156,33 (C=N); 172,49 (C=O); 173,59 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₄H₁₆ClN₃O₃ 309,0880, nustatyta 310,0963 [M+H]⁺

IR: ν, cm⁻¹: 3208 (OH), 3131 (NH), 1656, 1681 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N-(4-okso-2-fenil-1,3-tiazolidin-3-il)-5-okso-pirolidin-3-karboksamidas (15).



5-oksi-pirolidin-3-karbohidrazonas (8) 0,2 g (5 mmol) ištirpintas acto rūgštyje (5 ml), įpilta merkaptio actorūgšties (0,9 ml). mišinys virintas maišant 72val. Atvėsinus tirpalą, skiedžiama

vandeniu, tirpalas susidrumsčia ir iškrenta nuosėdos. Gautas produktas filtruotas ir plautas vandeniu. Perkristalinta iš metanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi ir filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išeiga 0,11 g. (55 %). Lyd. t. 123–125 °C.

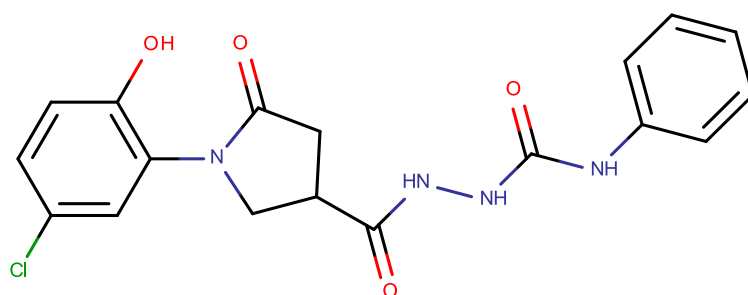
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 1,53 – 1,55 (m, 2H, CH_2); 2,46 – 2,49 (m, 2H, CH_2CO); 3,23 – 3,36 (m, 1H, CH); 3,73 – 4,16 (m, 2H, NCH_2); 5,82 (s, 0,75H, NCH); 5,83 (s, 0,25H, NCH); 6,92 – 7,48 (m, 8H, Ar); 9,97 (s, 1H, OH); 10,40 (s, 0,75H, NH); 10,42 (s, 0,25H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 19,88 (SCH_2); (34,56 (CH); 34,66 (CH_2); 50,78 (CH_2N)) ($\text{C}_{\text{pirolid}}$); 60,51 (NCH); (117,93; 121,79; 126,34; 127,56; 127,81; 137,401; 138,29; 151,65) (C_{ar}); 171,39 (C=O); 171,71 (C=O); 171,96 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ 431,0706, nustatyta 432,0963 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR: ν , cm^{-1} : 3207 (OH), 3004 (NH), 1495, 1675, 1719 (C=O).

1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (16).



5-
oksopirolidin-3-
karbohidrazidas (3)
0,54 g (2 mmol)
ištirpintas metanolyje
(15 ml), įpiltas
fenilizocianatas 0,7 ml

(6 mol), mišinys virintas maišant 2 val. Susidaro balta, medžiaga. Gauta produktas filtruotas, plautas šaltu metanoliumi ir džiovintas. Perkristalintas iš metanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išeiga 0,22 g. (41 %). Lyd.t. 138–140 °C.

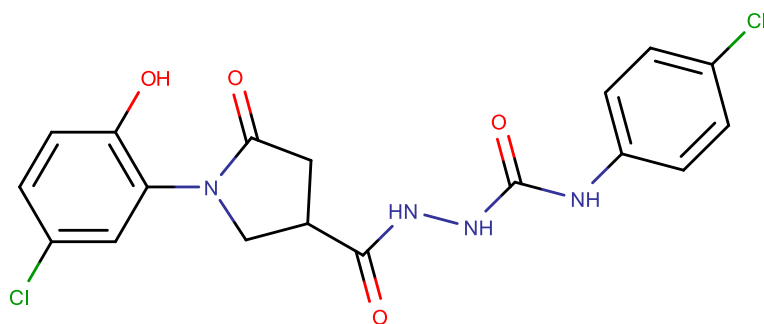
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,64 – 2,66 (m, 2H, COCH_2); 3,79 (s, 1H, NH); 3,91 – 3,96 (m, 1H, NCH); 6,91 – 7,51 (m, 8H, Ar); 8,12 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, NH); 9,93 (s, 1H, OH); 9,97 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (33,79 (CH); 35,17 (CH_2); 51,02 (CH_2N)) ($\text{C}_{\text{pirolid}}$); (117,95; 118,40; 121,87; 126,49; 127,80; 127,86; 128,58; 139,46) (C_{ar}); 151,68 (C=O); 155,14 (C=O); 172,27 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 388,0938, nustatyta 389,1013 $[\text{M}+\text{H}]^+$

IR: ν , cm^{-1} : 3039, 3272, 3416 NH, 1642, 1671, 1691 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N-[(4-chlorfenil)karbamoil]amino]-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (17).



Ši reakcija yra analogiška junginio (16) reakcijai. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 1,08 g (4 mmol) ištirpintas metanolyje (25 ml), ir įdėta 4-

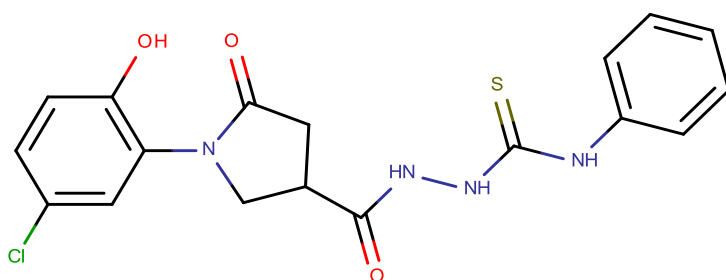
chlorfenilizocianatas 0,92 g (6 mmol). Mišinys virintas maišant 10 min. Susidarę baltos spalvos kristalai plauti vandeniu, filtruoti. Perkristalinama iš metanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruota į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga 0,61 g. (57 %). Lyd.t. 198–200 °C.

¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 2,63 – 2,67 (m, 2H, CH₂); 3,79 – 3,94 (m, 2H, CH₂); 6,93 – 7,51 (m, 7H, Ar); 8,21 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, NH); 9,94 (s, 1H, OH); 9,97 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: (33,78 (CH); 35,17 (CH₂); 51,76 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (117,94; 119,53; 119,94; 121,82; 126,48; 127,79; 127,84; 128,56; 138,08; 138,51) (C_{ar}); 153,83 (C=O); 172,26 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₈H₁₆Cl₂N₄O₄ 422,0549, nustatyta 423,0619 [M+H]⁺

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N-[(fenilkarbamotioil)amino]-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (18).



Ši reakcija yra analogiška junginio (16) reakcijai. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3) 1,08 g (4 mmol) ištirpintas

metanolyje (20 ml), įpilta fenilizotiocenato 0,9 ml (7 mmol), mišinys virintas maišant 3 val. Atvėsinus tirpalą, skiedžiama vandeniu, tirpalas susidrumsčia ir iškrianta baltos spalvos nuosėdos. Gautas produktas filtruotas, plautas vandeniu. Perkristalinama iš metanolio, pavirinta su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį. Susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga 0,87 g. (81 %). Lyd.t. 137–139 °C.

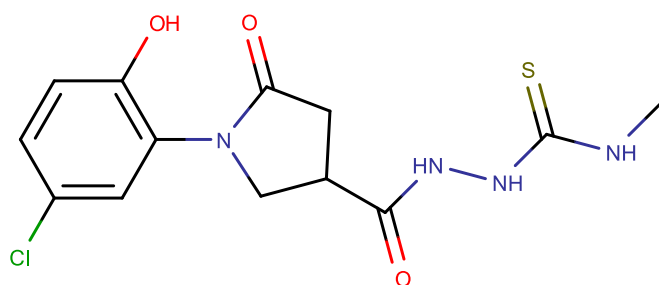
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,66 – 2,68 (m, 2H, COCH $_2$); 3,81 (s, 1H, NH); 3,85 – 3,95 (m, 2H, NCH $_2$); 6,94 – 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,17 – 7,22 (dd, J = 2,8 Hz, J = 9,1 Hz, 2H, Ar); 7,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H, Ar); 7,34 – 7,38 (dd, J = 2,8 Hz, J = 9,1 Hz, 5H, Ar); 9,62 (s, 1H, OH); 10,28 (s, 1H, NH); 11,15 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (33,84 (CH); 40,06 (CH $_2$); 50,97 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,99; 121,88; 125,96; 126,53; 127,87; 127,94; 128,81; 129,91; 139;) (C_{ar}); 151,72 (C=O); 172,37 (C=S).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{18}$ H $_{17}$ ClN $_4$ O $_3$ S 404,0710, nustatyta 405,0784 [M+H] $^+$

IR: ν , cm $^{-1}$: 2971, 3018, 3173 (NH), 1661, 1677, 1691 (C=O), 1206 (C=S).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)- N' -izotiocianato-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (19).



Ši reakcija yra analogiška junginio (16) reakcijai. 5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3) 0,4 g (1,5 mmol) ištirpintas metanolyje (15 ml), įdėta metil izotiocianato 0,22 g (3 mmol 97%).

Mišinys virintas 4 val. Atvėsus tirpalui, skiedžiama vandeniu, drumsčiasi ir iškrenta baltos nuosėdos. Gauti kristalai filtruoti, plauti vandeniu. Perkristalinama iš metanolio, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį, susidarę kristalai filtruoti plauti vandeniu. Išeiga 0,61 g. (71 %). Lyd.t. 248–250 °C.

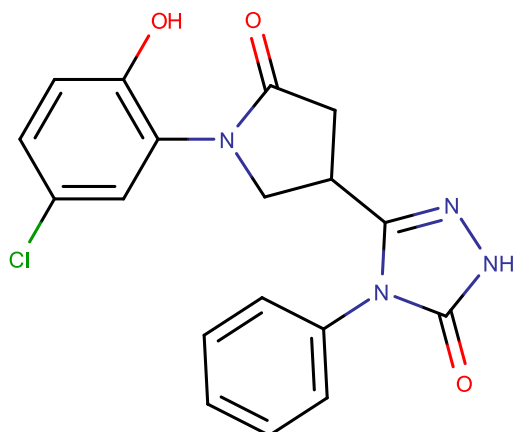
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,77 – 2,90 (m, 3H, CH $_3$); 3,47 (m, 1H, CH); 3,90 – 3,99 (s, 2H, CH $_2$); 4,09 – 4,11 (s, 1H, NCH); 6,92 – 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H, Ar); 7,19 – 7,22 (dd, J = 2,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1H, Ar); 7,25 – 7,26 (d, J = 2,8 Hz, 1H, Ar); 10,04 (s, 1H, NH); 13,68 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 28,71 (CH $_3$); (29,87 (CH); 34,05 (CH $_2$); 50,98 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,98; 121,84; 126,38; 127,93; 151,75) (C_{ar}); 152,84 (C=O); 167,30 (C=O); 171,90 (C=S).

HRMS (ESI) apskaičiuota C $_{13}$ H $_{15}$ ClN $_4$ O $_3$ S 342,0553, nustatyta 343,0740 [M+H] $^+$

IR: ν , cm $^{-1}$: 2972, 3055, 3171 (NH), 1494, 1652 (C=O), 1255 (C=S).

3-[1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-okspiroolidin-3-il]-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onas (20).



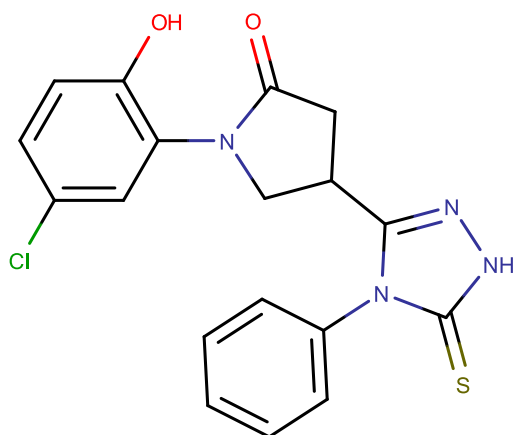
5-okspiroolidin-3-karboksamidas (**16**) 0,4 g (1 mmol,) ištirpintas KOH (25 ml 10%) tirpale, virintas 12 val. Atvėsinus tirpalą, parūgštintas 10% HCl tirpalu iki *pH* 5, susidariusios nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu. Perkristalinama iš formamido, pavirintas su aktyvinta anglimi, nufiltruotas į šaltą vandenį, susidaro nuosėdos. Susidaręs produktas filtruotas, plautos vandeniu. Išeiga 0,16 g. (40 %). Lyd.t. 123 – 125 °C.

¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 2,59–2,75 (m, 2H, CH₂); 3,59 – 3,64 (m, 2H, CH₂N); 3,68 (s, 1H, CH); 3,79 – 3,83 (m, 2H, CH₂); 6,88 – 7,57 (m, 8H, Ar); 9,52 – 9,91 (m, 1H, OH); 11,77 – 11,86 (m, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: (31,63 (CH); 34,28 (CH₂); 50,79 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (113,92; 114,65; 121,77; 123,34; 127,74; 129,53; 132,53; 137,75; 142,69; 147,16; 148,22) (C_{ar}); 171,76 (C=O); 172,87 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₃H₁₅ClN₄O₃S 370,0833, nustatyta 371,0907 [M+H]⁺

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(4-fenil-5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (21).



Ši sintezė analogiška junginio (**20**) sintezei. 5-okspiroolidin-3-karboksamidas (**18**) 0,4 g (1 mmol) ištirpintas NaOH (25 ml 10%) tirpale, virinta 12 val. Atvėsinus tirpalą parūgštinta 10% HCl tirpalu iki *pH* 5, susidariusios nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu. Perkristalinama iš formamido, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruota į šaltą vandenį. Susidaręs produktas filtruotas, plautos

vandeniu. Išeiga 0,36 g. (90 %). Lyd.t. 265–267 °C.

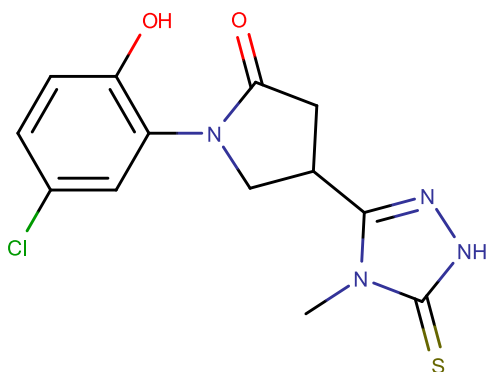
¹H BMR (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 2,72 – 2,78 (m, 2H, CH₂); 3,62 (s, 2H, CH₂N); 3,86 (s, 1H, CH); 6,87 – 7,65 (m, 8H, Ar); 9,96 (s, 1H, OH); 13,90 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (29,03 (CH); 34,30 (CH $_2$); 50,97 (CH $_2$ N)) (C_{pirolid}); (117,93; 121,80; 126,16; 127,96; 128,53; 129,59; 129,75; 133,5; 151,68) (C_{ar}); 168,33 (C=S); 171,63 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₈H₁₅ClN₄O₂S 386,0604, nustatyta 387,0679 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3069 (OH), 3018 (NH), 1665 (C=O), 1276 (C=S).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(4-metil-5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (22).



Ši sintezė analogiška junginio (20) sintezei. 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (19) 0,4 g (1,5 mmol) ištirpintas 25 ml 10% KOH tirpale, virinta 12 val. Atvėsinus tirpalą, parūgštinta 10% HCl tirpalu iki pH 5, susidariusios nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu. Perkristalinama iš formamido, pavirintas su aktyvinta anglimi, filtruotas į šaltą vandenį. Susidaręs produktas filtruotas, plautas

vandeniu. Išeiga 0,29 g. (72 %). Lyd.t. 243–245 °C.

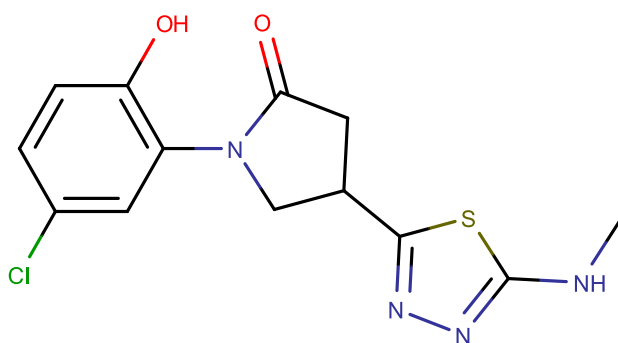
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,74 – 2,78 (m, 2H, CH $_2$); 3,40 (s, 2H, CH $_2$ N); 3,48 (s, 3H, CH $_3$); 3,95 (s, 2H, CH $_2$); 4,10 (s, 1H, CH); 6,93 – 7,26 (m, 3H, Ar); 9,99 (s, 1H, OH); 13,66 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (28,69 (CH); 29,84 (CH $_2$)) (C_{pirolid}); 34,04 (CH $_3$); 50,97 (CH $_2$ N) (C_{pirolid}); (117,98; 121,84; 126,37; 127,86; 151,71) (C_{ar}); 152,79 (C=N); 167,33 (C=O); 171,85 (C=S).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₃H₁₃ClN₄O₂S 324,0448, nustatyta 325,0519 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3171 (OH), 3055 (NH), 1652 (C=O), 1255 (C=S).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-[5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirolidin-2-onas (23).



Į 15 ml koncentruotos sieros rūgštį porcijomis sudėta 0,54 g (2 mmol) 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (19) junginio, maišyta kambario temperatūroje 3 h. Po to reakcijos mišinys sulašintas į ledo ir vandens mišinį. Susidarę

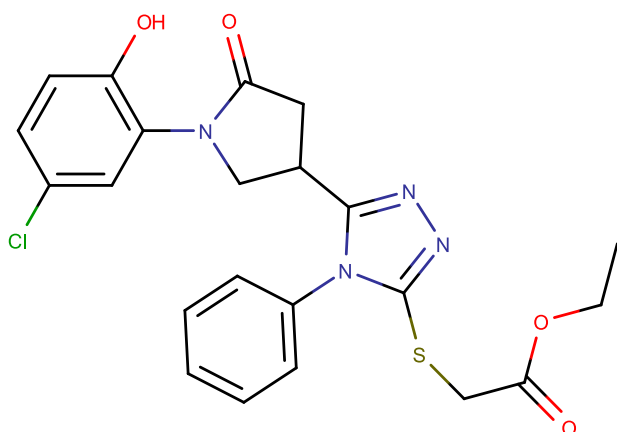
kristalai filtruoti. Perkristalinama iš metanolio, pavirinta su aktyvinta anglimi ir nufiltruotas į šaltą vandę. Susidariusi medžiaga filtruota, plauta vandeniu. Išeiga 0,12 g. (22 %). Lyd.t. 248–250 °C.

^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,74 – 2,78 (m, 2H, CH₂); 2,89 (s, 3H, CH₃); 3,40 (s, 2H, CH₂N); 3,95 (s, 2H, CH₂); 4,10 (s, 1H, CH); 6,93 – 7,25 (m, 3H, Ar); 10,02 (s, 1H, OH); 13,66 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (28,72 (CH)) (C_{pirolid}); 29,89 (CH₃); (34,09 (CH₂); 51,04 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (118,02; 121,90; 126,40; 127,91, 127,96; 151,75) (C_{ar}); 152,85 (C=N); 167,36 (C=N); 171,94 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₃H₁₃ClN₄O₂S 324,0448, nustatyta 325,0523 [M+H]⁺

Etil 2-({3-[1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-il]-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-il}sulfonil)acetatas (24).



1,2,4-triazolas (**21**) 0,54 g (1,4 mmol) ištirpintas dimetilformamide (5 ml), mišinys šarminas su trietilaminu iki pH 8 ir paliekamas ant maišyklės 25 – 30 C temp. Po 10 min į mišinį įpilta etilchoracetato 0,25 ml (2,4 mmol). Reakcija vykdoma 4 val., praskiedus vandeniu tirpalas drumsčiasi ir iškrenta derva. Gauta derva ištirpinta

metanolyje ir pavirinta su aktyvinta anglimi, nufiltruota į šaltą vandenį, susidariusius kristalus filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga 0,21 g. (39 %). Lyd.t. 173–175 °C.

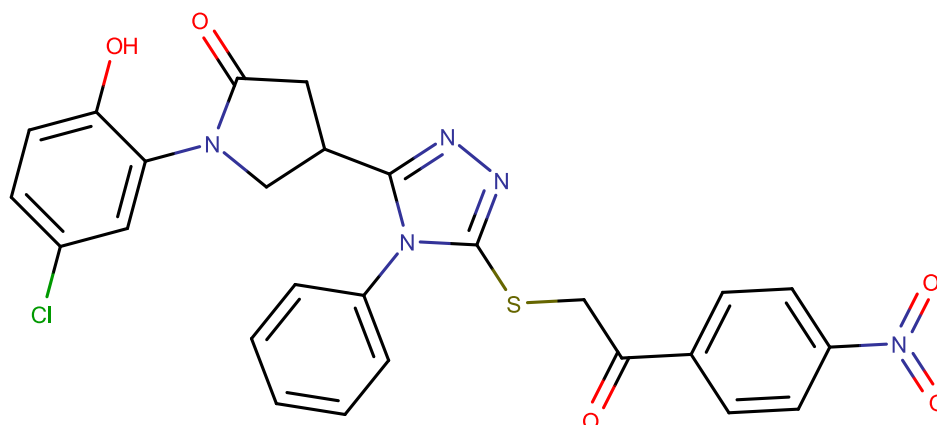
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 1,19 – 1,22 (m, 3H, CH₃); 2,55 – 2,61 (m, 2H, CH₂); 2,74 – 2,80 (m, 1H, CH); 3,69 – 3,77 (m, 2H, CH₂); 3,92 – 3,97 (m, 1H, CH); 4,01 – 4,10 (m, 2H, CH₂); 4,12 – 4,16 (m, 2H, CH₂); 6,91 – 7,65 (m, 8H, Ar); 10,09 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,90 (CH₃); 25,40 (CH) (C_{pirolid}); 33,85 (CH₂); (35,19 (CH₂); 51,82 (CH₂N)) (C_{pirolid}); 61,20 (CH₂O); (118,00; 121,77; 126,18; 127,40; 127,96; 130,07; 130,33; 132,39) (C_{ar}); 150,15 (COH); 151,83 (C=N); 156,47 (C=N); 167,96 (C=O); 171,74 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₂₂H₂₃ClN₄O₄S 472,0972, nustatyta 473,1054 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 2980 (OH), 1700, 1749 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-{5-[(2-okso-2-feniletil)sulfonil]-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}pirolidin-2-onas (25).



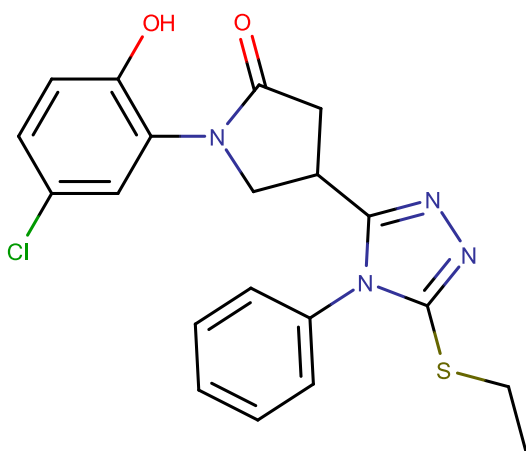
Ši sintezė analogiška junginio (**24**) sintezei. 1,2,4-triazolas (**21**) 0, 4g (1 mmol) ištirpintas dimetilformamide (5 ml), mišinys šarminas su trietilaminu iki pH 8 ir paliekamas ant maišyklės 25 – 30 C° temp. Po 10 min į mišinį įpilamas 2-bromo-4'-nitroacetofenonas 0,23 ml (2 mmol). reakcija vykdoma 4 val., praskiedus vandeniu tirpalas drumsčiasi ir iškrenta nuosėdos. Gautą medžiagą filtruota, plauta andeniu. Perkristalinama iš metanolio, pavirinus su aktyvinta anglimi, filtruota į šaltą vandenį. Filtruota, plauta vandeniu. Išieiga 0,61 g. (81 %). Lyd.t. 103–105 °C.

¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 2,57 – 2,72 (m, 2H, CH₂); 2,90 (s, 1H, CH); 3,77 – 3,93 (m, 2H, CH₂); 4,95 (s, 2H, CH₂); 6,89 – 8,37 (m, 12H, Ar); 9,98 (s, 1H, OH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: (28,73 (CH); 35,23 (CH₂); 51,92 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (118,05; 121,83; 126,19; 127,45; 127,99; 129,38; 129,82; 139,96; 150,10; 150,31) (C_{ar}); 151,87 (C=NO₂); 156,53 (C=N); 171,82 (C=O); 192,50 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₂₆H₂₀ClN₅O₅S 549,0874, nustatyta 550,0945 [M+H]⁺

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-[5-(etilsulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]pirolidin-2-onas (26).



Ši sintezė analogiška junginio (**24**) sintezei. 1,2,4-triazol (**21**) 0,4 g (1 mmol) ištirpintas dimetilformamide (5 ml), mišinys šarminamas su trietilaminu iki pH 8 ir paliekamas ant maišyklės 25 – 30 C temp. Po 10 min į mišinį įpilta etiljodido 0,16 ml (2 mmol). reakcija vykdoma 4 val., praskiedus vandeniu tirpalas drumsčiasi ir iškrenta derva. Gautą dervą ištirpinus metanolyje ir pavirinus su aktyvinta anglimi, filtruota į šaltą vandenį

susidariusius kristalus filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga 0,2 g. (50 %). Lyd.t. 160–162 °C.

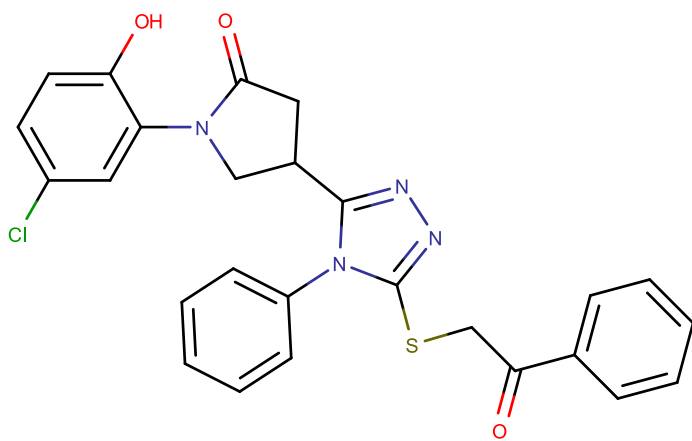
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 1.15 – 1.47 (m, 3H, CH₃); 2,52 – 2,78 (m, 2H, CH₂); 3,07 – 3,11 (m, 2H, CH₂); 3,38 (s, 1H, CH); 3,65 – 3,77 (m, 2H, CH₂); 6,91 – 7,62 (m, 8H, Ar); 10,14 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,76 (CH₃); 26,45 (CH) (C_{pirolid}); 28,76 (CH₂); (35,22 (CH₂); 51,91 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (118,03; 118,08; 121,77; 126,18; 127,99; 129,94; 132,69) (C_{ar}); 150,84 (CN); 156,28 (C=N); 171,79 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₂₀H₂₁ClN₄O₂S 414,0917, nustatyta 415,0999 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3061 (OH), 1695 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-{5-[(2-okso-2-feniletil)sulfonyl]-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}pirolidin-2-onas (27).



Ši sintezė analogiška junginio (**24**) sintezei. 1,2,4-triazol (**21**) (1 mmol 0,4g) ištirpintas dimetilformamide (5 ml), mišinys šarminamas su trietilaminu iki pH 8 ir paliekamas ant maišyklės 25 – 30 C temp. Po 10 min į mišinį įdedama 2-bromacetofenono (2

mmol 0,4 g). reakcija vykdoma 4 val., įpilus vandens tirpalas drumsčiasi ir iškrenta derva. Gauta derva ištirpinta metanolyje, pavirinta su aktyvinta anglimi, nufiltruota į šaltą vandenį susidariusius kristalus filtruoti, plauti vandeniu. Išeiga 0,30 g. (87 %). Lyd.t. 99–100 °C.

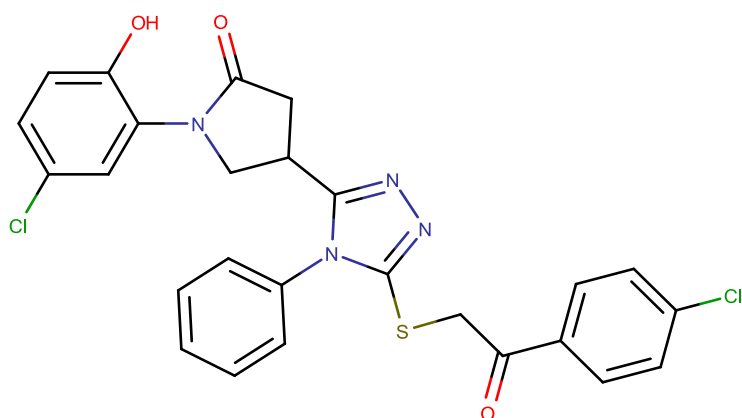
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,55 – 2,79 (m, 2H, CH₂); 3,37 (s, 1H, CH); 3,63 – 3,94 (m, 2H, CH₂) 4,91 (s, 2H, CH₂); 6,89 – 8,04 (m, 13H, Ar); 10,10 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (28,70 (CH); 35,22 (CH₂); 51,90 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (117,89; 121,76; 126,17; 127,44; 127,86; 127,96; 128,31; 128,46; 128,74; 130,06; 133,47; 150,43; 151,84) (C_{ar}); 156,37 (C=N); 171,74 (C=O); 192,97 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₂₆H₂₃ClN₄O₃S 504,1023, nustatyta 505,1095 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3063 (OH), 1498, 1680 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(5-{[2-(4-chlorofenil)-2-oksoetil]sulfonil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (28).



Ši sintezė analogiška junginio (24) sintezei. 1,2,4-triazol (21) (1 mmol 0, 4g) ištirpintas dimetilformamide (5 ml), mišinys šarmintas su trietilaminu iki pH 8 ir paliekamas ant maišyklės 25 – 30 °C temp. Po 10 min į mišinį įdėta 2-brom-4'-

chloroacetofenono 0,35 g (1,5 mmol). reakcija vykdoma 4 val., praskiedus vandeniu tirpalas drumsčiasi ir iškrenta gelsvai rusvos spalvos nuosėdos. Gautą produktą filtruoti, plauti vandeniu. Perkristalinama iš metanolio, pavirinus su aktyvinta anglimi, filtruota į šaltą vandenį. Išeiga 0,60 g. (83 %). Lyd.t. 69–70 °C.

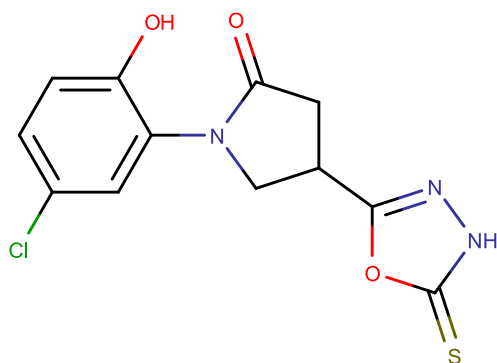
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2,59 – 2,74 (m, 2H, CH₂); 3,70 – 3,77 (m, 1H, CH); 3,94 (s, 2H, CH₂); 4,89 (s, 2H, CH₂); 6,90 – 7,66 (m, 12H, Ar); 10,13 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : (28,69 (CH); 35,20 (CH₂); 51,88 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (118,00; 121,76; 126,16; 127,96; 129,46; 130,07; 130,33; 138,59; 150,37; 151,83) (C_{ar}); 156,40 (C=N); 171,73 (C=O); 192,11 (C=O).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₂₆H₂₀Cl₂N₄O₃S 538,0633, nustatyta 539,0706 [M+H]⁺

IR: ν , cm⁻¹: 3064 (OH), 1589, 1699 (C=O).

1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas (29).



KOH (8 mmol, 0,45g) ištirpintas etanolyje (25 ml), įdedamas CS₂ (12 mmol, 0,7 ml). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min. Po to įpiltas 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**3**) 1,08g (4 mmol,) ištirpintas etanolyje (25 ml). Reakcija vykdoma maišant virimo temperatūroje 4 val. Po reakcijos mišinys nudistiliuotas rotaciniu garintuvu ir praskiestas vandeniu, iškrenta baltos spalvos nuosėdos, filtruota, plauta vandeniu. Perkristalinama iš metanolio, pavirinus su aktyvinta anglimi, filtruota į šaltą vandenį. Išeiga 0,21 g. 49 %. Lyd.t. 126–128 °C.

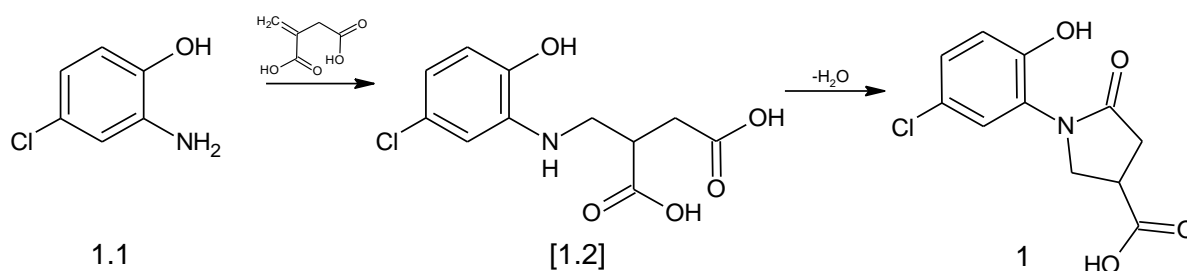
¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆), δ: 2,63 – 2,64 (m, 2H, CH₂); 2,66 (m, 1H, CH); 3,85 – 3,90 (m, 2H, CH₂); 6,97 – 7,22 (m, 3H, Ar); 10,11 (s, 1H, OH), 14,04 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ: (33,45 (CH); 36,14 (CH₂); 50,54 (CH₂N)) (C_{pirolid}); (118,02; 121,75; 126,46; 127,85; 151,79) (C_{ar}); 152,45 (C=N); 172,29 (C=O); 174,15 (C=S).

HRMS (ESI) apskaičiuota C₁₂H₁₀ClN₃O₃S 311,0131, nustatyta 312,0731 [M+H]⁺

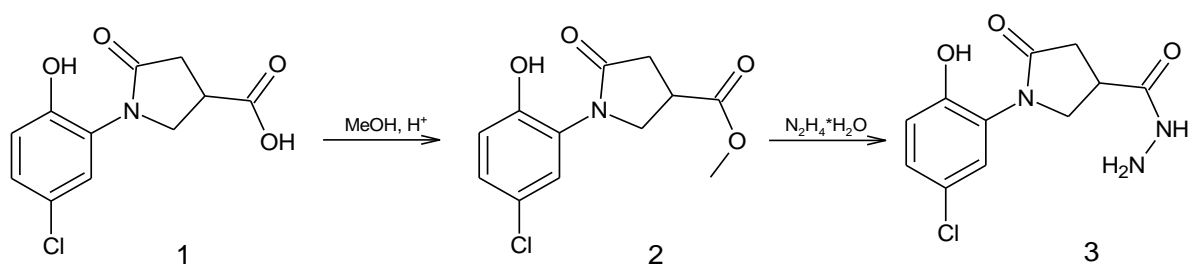
4. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Šiame darbe pradiniu junginiu buvo naudojamas 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**1**), kurio gavimo schema pateikta žemiau (žr. 3.2 schema). Pradinis junginys – 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**1**) gautas virinant mišinio virimo temperatūroje 2-amino-4-chlorfenolį (**1.1**) su itakono rūgštimi. Šios reakcijos metu atskyla vanduo ir susidaro penkianaris heterociklinis (*pirolidino*) žiedas.



4.1 schema. Pirolo žiedo susidarymo schema.

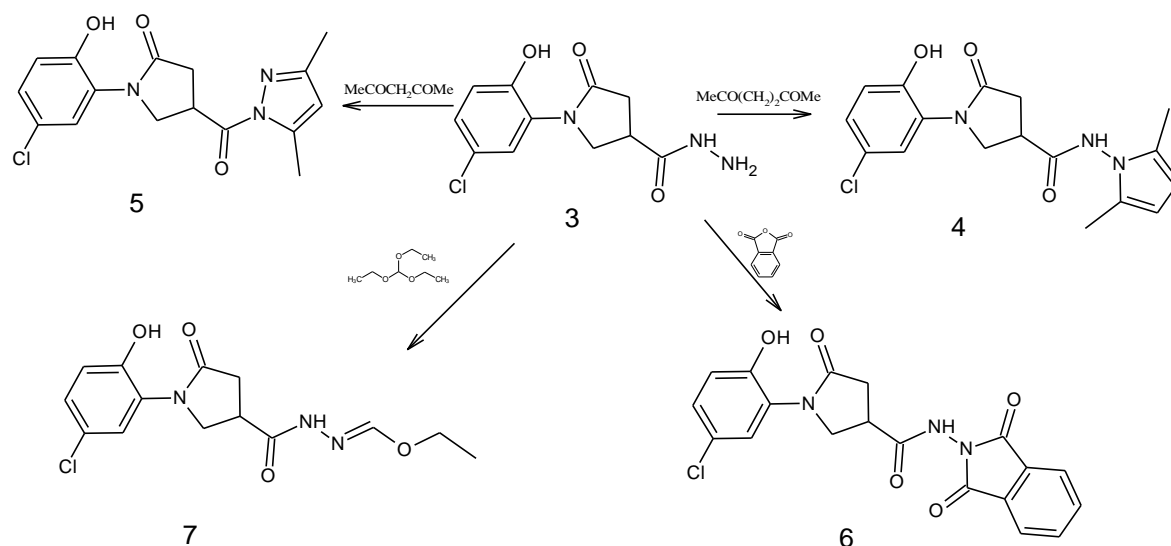
Kadangi rūgščių hidrazidai daug lengviau gaunami iš esterių, buvo atlikta susintetinto junginio **1** esterifikacija metanolio, esant kataliziniam sieros rūgšties kiekiui. Gautas metil-1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties esteris **2**. Šis esteris toliau buvo veikiamas hidrazino hidrato pertekliumi 2-propanolyje virimo temperatūroje, gauta 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **3**.



4.2 schema. Hidrazido sintezė.

Karboksirūgščių hidrazidai naudojami penkianarių azotą turinčių heterociklinių junginių su vienu, dviem ar trimis azoto atomais cikle sintezėje. Azolų dariniai **4** ir **5** susintetinti pagal (žr. 3.3 schemą) karbohidrazido **3** ir diketonų 2,5- heksandiono ir 2,4-pentandiono tarpusavio sąveikos verdančiame 2-propanolyje metu. Pirmuoju atveju katalizatoriumi naudota acto rūgštis, antruoju – druskos rūgštis. Gautieji produktai 1-(5-chlor-

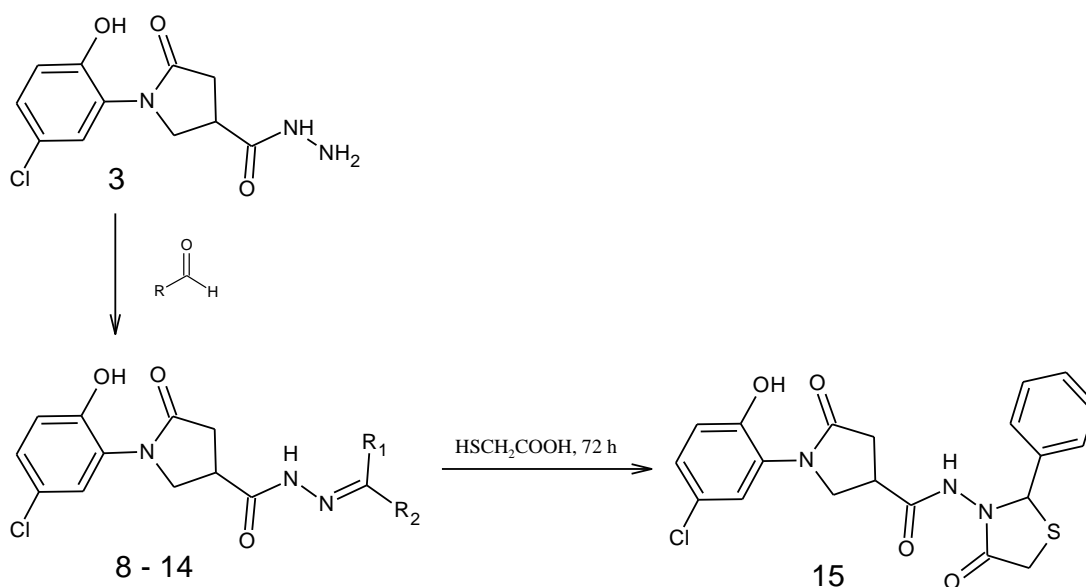
2-hidroksifenil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (**4**) ir 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-karbonil) pirolidin-2-onas (**5**). Šie junginiai nustatyti pagal būdingus pirolo žiedo dviejų metilinių (1,99–2,02 m. d. – ^1H BMR, 10,85 m. d. – ^{13}C BMR), bei dviejų =CH (5,67 m. d. – ^1H BMR, 102,99 m. d. – ^{13}C BMR) grupių ir pirozolo heterociklo metilinių (2,32 ir 2,50 m. d. – ^1H BMR, 20,23 m. d. ir 21,43 m. d. ^{13}C BMR) grupių signalus.



4.3 schema. Hidrazido reakcijos su diketonais ir anhidridais.

Atlikta hidrazido **3** reakcija su ftalio rūgšties anhidridu. Nustatyta, kad hidrazido **3** reakcijoje su ftalio rūgšties anhidridu acto rūgštyje mišinio virimo temperatūroje susidaro junginys – 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-*N*-(1,3-diokso-2,3-dihidro-1*H*-izoindol-2-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (**6**). Tai įrodo jo BMR spektras, ^1H BMR spektre 6,94–7,99 m. d. intervale, matomas dviejų aromatinių benzeno žiedų aštuonių protonų multipletas, o ^{13}C BMR spektre – papildomos, naujai susiformavusio 1,3-dioksoizoindolo fragmento anglies atomų ir dviejų C=O grupių anglies atomų ties 164,97 m. d., spektrinės linijos. Taip pat hidrazidui **3** reaguojant su 1,1,1-trietoksietanu žemesnėje temperatūroje susidaro esteris– Etil-*N*-[(1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil) karbohidrazonas (**7**). ^1H BMR spektre 1,24–1,30 m. d. intervale, matomas -CH₃, o ^{13}C BMR spektre – 15,22 m. d. (OCH₂CH₃) grupių signalai.

Šio darbo metu taip pat atliktos karborūgšties hidrazido **3** kondensacijos reakcijos su junginiais turinčiais acetilo grupę. Nustatyta, kad vykstant šioms reakcijoms pagal (žr. 3.4 schemą) susidarė karbohidrazidai (**8–14**). (**8–13**) junginių ^1H BMR spektruose, lyginant su pradinio junginio (**3**) spektru, nėra aminogrupei būdingo singlato, papildomai 6,90–7,90 m. d. Intervale, atsiranda aromatiniams protonams būdingų signalų, o 8,04–8,22 m. d. intervale, silpnėsiuose laukose, stebimi N=CH fragmento protono signalai, dviejų linijų rinkiniais ir tai rodo, kad šie junginiai DMSO tirpale egzistuoja E/Z izomerų pavidalu. Pvz., junginio **8** ^1H BMR spektre DMSO- d_6 tirpale, dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį, NH ir N=CH grupių protonų smailės stebimos dviejų linijų rinkiniais: NH – ties 11,56 m. d. ir 11,66 m. d., o N=CH – ties 8,04 m. d. ir 8,22 m. d., jų santykis 0,65 : 0,35. Kadangi Z izomerą atitinkanti linija yra labiau ekranuota ir visada yra stebima stipresniame magnetiniame lauke, galima teigti, jog šiuo atveju vyrauja Z izomeras. Junginio **14** ^1H BMR spektre, lyginant su pradinio junginio **3** spektru, taip pat nėra aminogrupei būdingo singlato, papildomai 1,88–1,95 m. d. intervale atsiranda dvi amino grupės, jo ^{13}C BMR spektre, taip pat matomos amino grupės ties 17,55 m. d. ir 25,15 m. d. Junginiuose **13** ir **14** dėl papildomos $-\text{CH}_3$ grupės, DMSO- d_6 tirpale, taip pat nelieka suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį NH.



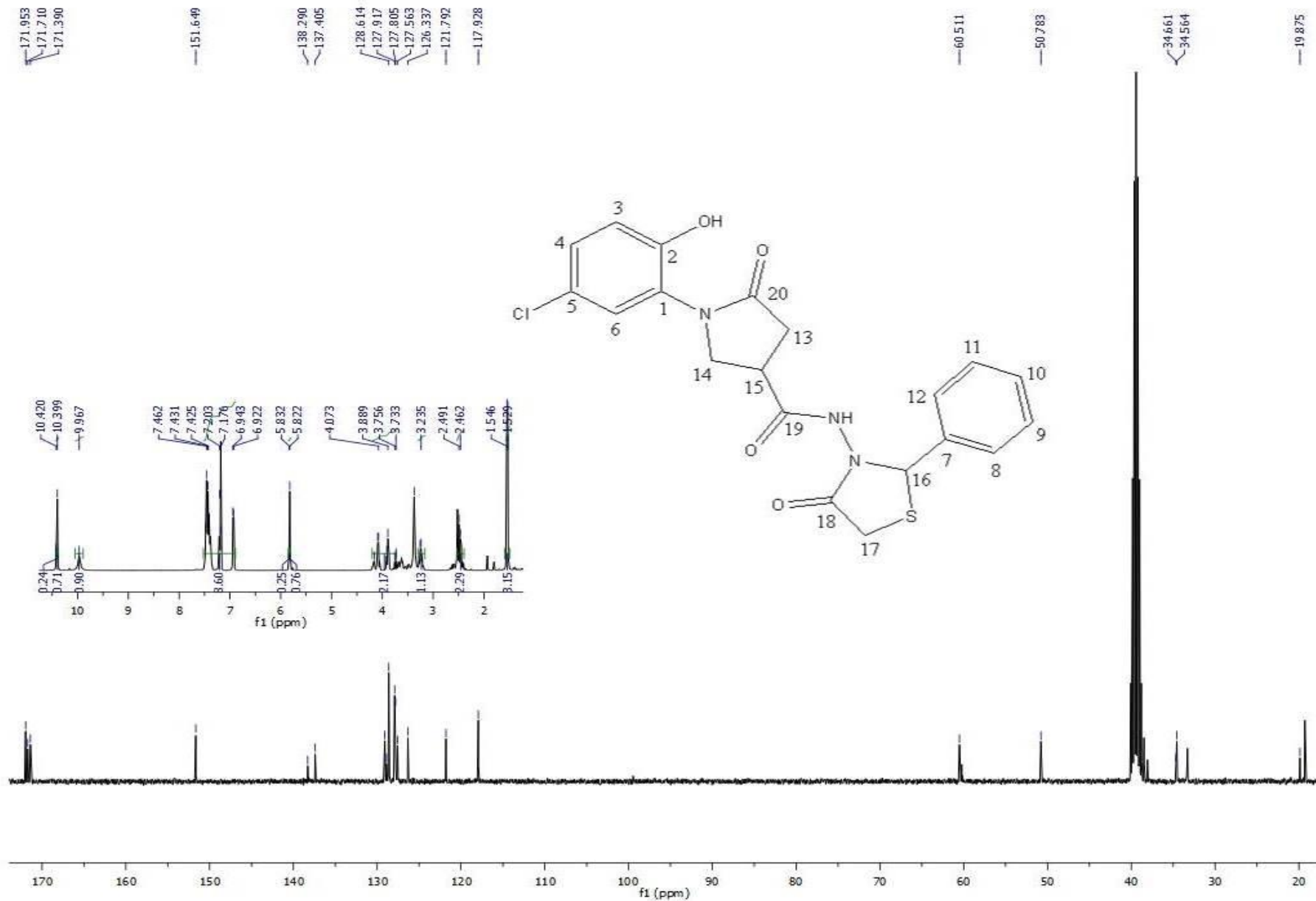
8 - 12, $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$; 9, $\text{R}_2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$; 10, $\text{R}_2 = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$; 11, $\text{R}_2 = \text{Piridin-4-il}$; 12, $\text{R}_2 = \text{Tiofen-2-il}$;
 13, 14, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$; 13, $\text{R}_2 = 4\text{C}_6\text{H}_5$; 14, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$;

4.4 schema. Hidrazido reakcija su aldehidais.

Tolesniame darbo etape buvo atlikta junginio 1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-5-okso-N'-[fenilmetiliden]pirolidin-3-karbohidrazono (**8**) reakcija su 2-merkaptacto rūgštimi. Virinant šį hidrazoną koncentruotos acto rūgšties ir 2-merkaptacto rūgšties mišinyje, susidarė 1-(5-chloro-2-hidroksifenil)-5-okso-N-(4-oxo-2-fenil-1,3-tiazolidin-3-il)pirolidin-3-karboksamidą (**15**), kurio ^1H BMR spektre, signalai esantys ties 2,40 m. d. bei 5,82 m. d., o ^{13}C BMR spektre, signalai esantys ties 19,88 m. d. ir 60,51 m. d. yra priskirti SCH_2 ir NCH grupėms, įrodo junginio (**15**) susidarymą. Taip pat žemiau pateikiama šio junginio BMR spektro pilna analizė.

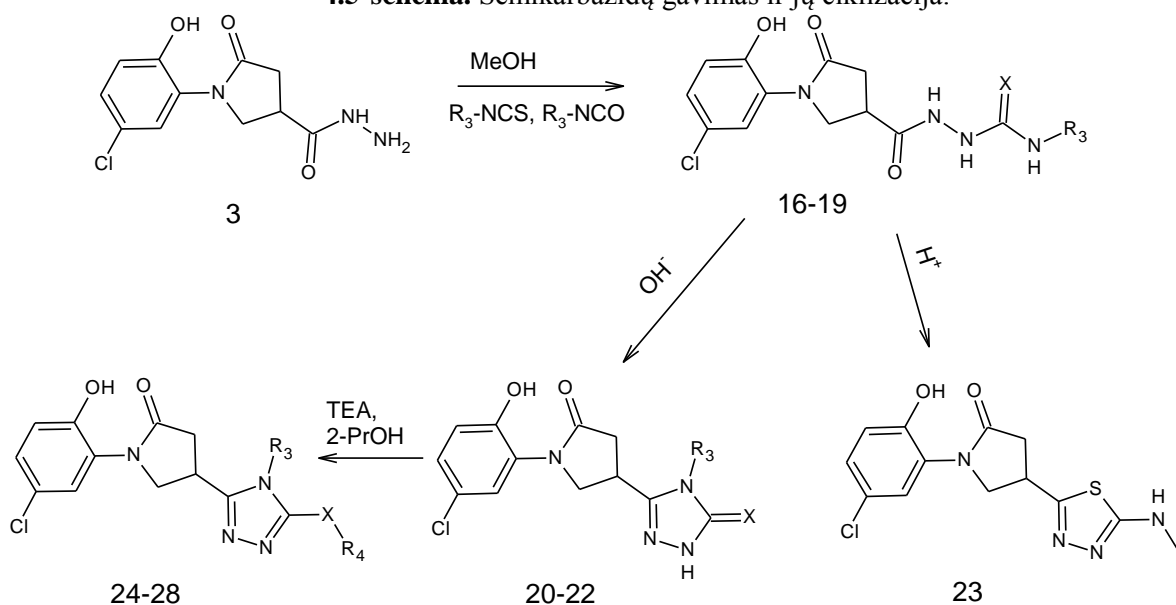
^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 1,53 – 1,55 (m, 2H, CH_2); 2,46 – 2,49 (m, 2H, CH_2CO); 3,23 – 3,36 (m, 1H, CH); 3,73 – 4,16 (m, 2H, NCH_2); 5,82 (s, 0,75H, NCH); 5,83 (s, 0,25H, NCH); 6,92 – 7,48 (m, 8H, Ar); 9,97 (s, 1H, OH); 10,40 (s, 0,75H, NH); 10,42 (s, 0,25H, NH).

^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 19,88 (SCH_2)(C17); (34,56 (CH)(C15); 34,66 (CH_2)(C13); 50,78 (CH_2N)(C14)) ($\text{C}_{\text{pirolid}}$); 60,51 (NCH)(C16); (117,93; 121,79; 126,34; 127,56; 127,81; 137,401; 138,29; 151,65) (C_{ar})(C1-6, C7-12); 171,39 (C=O)(C18); 171,71 (C=O)(C19); 171,96 (C=O)(C20).



4.1 Paveikslas. Junginio 15 BMR spektras.

4.5 schema. Semikarbazidų gavimas ir jų ciklizacija.



16, 20, X = O; $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; 17, X = O; $R_3 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$;

18, 21, X = S; $R_3 = \text{C}_6\text{H}_5$; 19, 22, X = S; $R_3 = \text{CH}_3$;

24, $R_4 = \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$; 25, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$; 26, $R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$; 27, $R_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2$; 28, $R_4 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2$;

Atliktos 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksihidrazido (**3**) reakcijos su organiniais cianatais pagal (žr. 3.5 schemą). Reakcijos buvo atliekamos metanolyje mišinio virimo temperatūroje. Išanalizavus susidariusių junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektrus, jiems buvo patvirtintos (**16-19**) molekulinės struktūros. Junginių (**16 ir 17**) ^1H BMR spektre, atsiranda 3 NH grupės ties 8,12 m. d., 8,98 m. d. ir 8,97 m. d., o ^{13}C BMR spektre, lyginant su pradiniu junginiu, atsiranda papildoma C=O grupė. Taip pat šių junginių ^1H BMR spektruose pastebimas, lyginant su pradiniu junginiu spektrais padidėjas aromatinių protonų kiekis ties 6,91–7,51 m. d. Junginių (**18**) ir (**19**) ^1H BMR spektruose, taip pat pastebimas NH grupių padaugėjimas ir junginio (**18**) aromatinių protonų padaugėjimas, o junginio (**19**) spektre, ties 2,77–2,90 m. d. matoma atsiradusi CH_3 grupė. Šių junginių ^{13}C BMR spektruose ties 172,37 m. d. ir 171,90 m. d. matoma papildoma C=O arba C=S grupė.

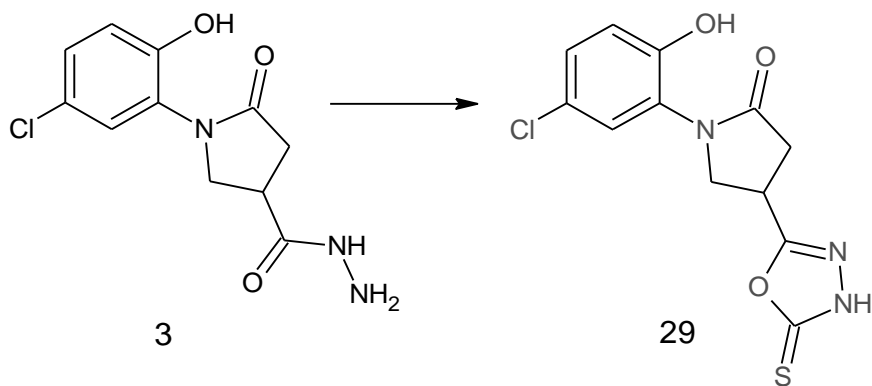
Iš literatūros duomenų yra žinoma, kad semikarbazidai gali būti ciklizuojami į diazolo ir triazolo darinius. Darbo metu buvo nustatyta, kad ciklizuojant junginius (**16, 18 ir 19**) pagal (žr. 5 schemą) šarminės ciklizacijos metodu, susidaro atitinkami 1,2,4-triazol-3-onai (**20 - 22**). Apie ciklinių junginių susidarymą galima spręsti iš šių junginių BMR spektrų duomenų. Lyginant su

junginiais (**16** – **19**) ^1H BMR spektre, lieka tik viena NH grupė. Taip pat ^{13}C BMR spektre, atsiranda C=N grupė, kuri yra naujai susidariusiame penkianariame heterocikle.

Rūgštinės ciklizacijos metu susidaro diazolo dariniai. Ciklizuojant 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-N'-izotiocianat-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidą (**19**) naudojant koncentruotą H_2SO_4 kambario temperatūroje, gaunamas 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-[5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirolidin-2-onas (**23**). Apie šio junginio susidarymą galima spręsti iš jo BMR spektro duomenų. Lyginant su pradiniu junginiu (**19**) ^1H BMR spektre, lieka tik viena NH grupė. Taip pat ^{13}C BMR spektre, nelieka vienos C=O grupės ir atsiranda dvi C=N grupės ties 167,36 m. d.

Atlikus reakcijas su 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(4-fenil-5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onu (**21**) pagal (žr. 3.4 schemą), buvo gauti junginiai (**24**–**28**). Apie susidariusius junginius sprendžiama pagal jų BMR spektrus, kuriuose ^{13}C BMR spektre, lyginant su junginio (**21**) spektru, nebelieka C=S bei NH grupių ir taip pat atsiranda papildoma, C=N grupė, penkianariame žiede.

Atlikus 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksihidrazido (**3**) reakciją su CS_2 šarminėje terpėje, buvo gautas 1,3,4-oksadiazolas (**29**) (žr. 3.5 schemą).



4.6 schema. Hidrazido reakcija su CS_2 .

Apie 1,3,4-oksadiazolo susidarymą galima matyti iš BMR spektro, ^{13}C BMR spektre, ties 152,45 m. d. atsiranda (C=N), o ties 174,15 m. d. (C=S). Taip pat nelieka vienos (C=O), bei NH_2 grupių.

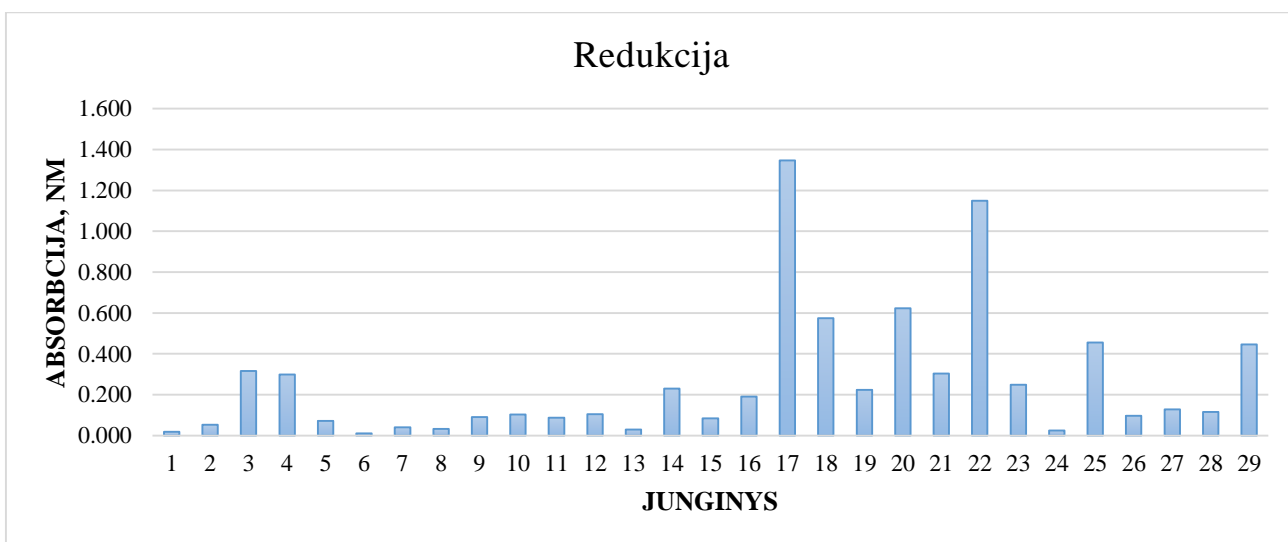
5. BIOLOGINIAI TYRIMAI

5.1 Redukcinių savybių nustatymas

Į paruoštus susintetintų junginių tirpalus (1mg/ml) supilama 2,5 ml 0,2 M fosfatinio buferio bei 2,5 ml $K_3[Fe(CN)_6]$. Sumaišoma ir inkubuojama 50 °C temperatūroje 20 min. Po to pridedama 2,5 ml 10 % trichloracto rūgšties ir sumaišoma. Centrifuguojama 10 min.

Viršutinio tirpalo (2,5 ml) sumaišoma su 2,5 ml distiliuotu vandeniu ir 0,5 ml 0,1 % $FeCl_3$. Mėginiai išmatuojami esant 700 nm bangos ilgiui. Didesnė šviesos sugertis reiškia didesnes redukcines savybes.

Numeracija grafike atitinka susintetintų junginių numeraciją skyriuje *Medžiagos ir tyrimų metodikos*.



a. **Grafikas.** Organinių junginių redukcinės savybės.

Iš gautų rezultatų, kurie yra pateikti pirmame grafike matyti, kad didžiausias redukcines savybes turi junginiai **17>22>20>18>25**. Šių junginių didžiausia šviesos sugertis ties 700 nm bangos ilgiu. Silpniausiomis redukcinėmis savybėmis pasižymi junginiai **6<1<24<13<8**. Šių junginių šviesos sugertis buvo mažiausia, o tai reiškia, ka jų redukcinės savybės yra silpniausios.

5.2 Biologiškai aktyviųjų junginių DPPH radikalo slopinimo nustatymas

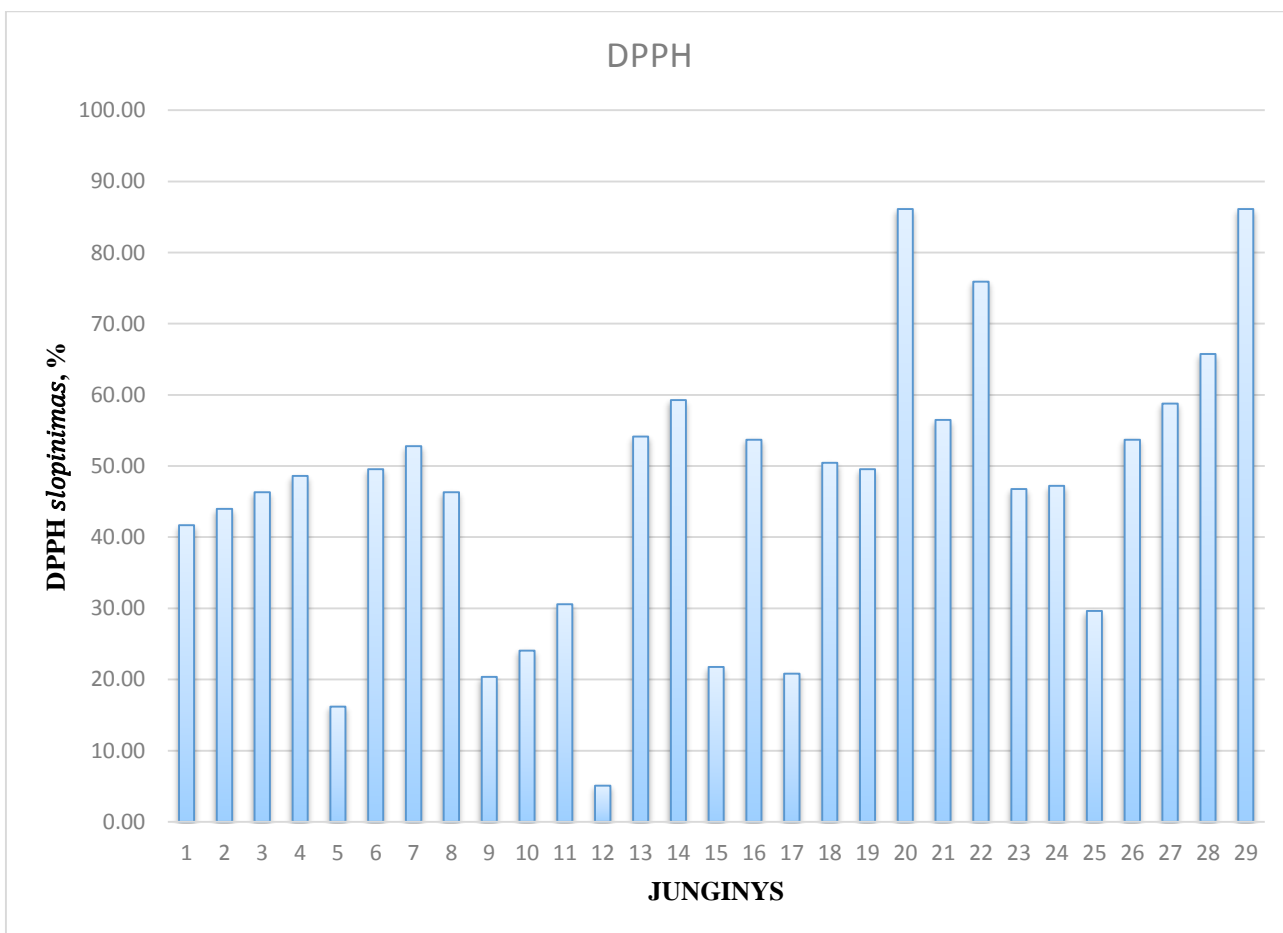
Paruošiamas 1 mM DPPH tirpalas etanolyje ir 1 ml tirpalo įpilama į 1 ml tiriamųjų junginių tirpalus (1 mg/ml). Mišiniai maišomi ir paliekami stovėti 20 min. Palyginamasis tirpalas ruošiamas santykiu 1:1, 1 ml DPPH sumaišoma su 1 ml DMSO. Po 20 min daromas tirpalų skiedimas santykiu 1:15 su DMSO – palyginamajam tirpalui su etanoliu.

Absorbicija matuojama esant 517 nm. DPPH slopinimas apskaičiuojamas naudojant formulę:

$$\%slopinimas = \left(\frac{A_B - A_A}{A_B} \right) * 100$$

Čia: A_B – palyginamojo tirpalo šviesos sugerties dydis.

A_A – tiriamojo tirpalo šviesos sugerties dydis.



5.1 Grafikas. Oksidacinis junginių aktyvumas.

Iš antro grafiko, kuris pateiktas aukščiau matoma, kad didžiausią oksidacinį aktyvumą prieš DPPH turi šie junginiai: **20>29>22>28>14>21**. Iš susintetintų junginių silpniausiu oksidaciniu aktyvumu pasižymi junginiai **12<5<9<17<15**.

5.3 Antibakterinio aktyvumo tyrimas agaru difuziniu metodu

Buvo tirtos darbo metu susintetintų junginių antibakterinis aktyvumas agaru difuziniu metodu. Ant LB terpės buvo užpilta 50 µl (*Xanthomonas campestris*, *Rhizobium radiobacter* ir *Escherichia coli*) bakterijų suspensijos ir uždėta po 6 poperinius diskus, ant kurių po to buvo užlašinta po 25 µl ampicilino ir susintetintų junginių tipalai. Petri lėkštelės sudėtos į termostatą 37 °C, ir po paros stebimas bakterijų augimas ir susintetintų junginių antibakterinis poveikis augančioms bakterijoms. Palyginimui – kaip standartas buvo naudojami antibiotikai: ampicilinas bakterijoms *Xanthomonas campestris* ir *Rhizobium radiobacter*, o bakterijai *Escherichia coli* buvo naudojamas tetramicinas. Antibiotikai buvo pasirinkti kaip didžiausią poveikį darantys bakterijoms.

Lentelėje kuri yra žemiau, pateiktas susintetintų junginių antibakterinis slopinimas. Iš gautų rezultatų, matoma, kad susintetinti junginiai geriausią antibakterinį slopinimą turi prieš *Escherichia coli* bakterijas. Didžiausią antibakterinį aktyvumą prieš *E. Coli* bakterijas turi junginiai **29>4>17>23>26**.

Prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas nustatytos minimalus antibakterinis aktyvumas tirtiems junginiams.

Susintetintų junginių silpniausias antibakterinis aktyvumas pasireiškė prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas. Prieš šias bakterijas dauguma junginių neturėjo visiškai jokio slopinimo ir augo bakterijų kolonijos. Geru biologiniu aktyvumu pasižymėjo tik trys junginiai, 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-*N'*-[fenilmetiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazonas (**8**), 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-{5-[(2-okso-2-feniletil)sulfonil]-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}pirolidin-2-onas (**27**), 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(5-{[2-(4-chlorofenil)-2-oksoetil]sulfonil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (**28**).

5.1 Lentelė. Susintetintų junginių antibakterinio poveikio zona (mm) esant 1 mg/ml tirpalų koncentracijoms.

| Junginys | <i>Xanthomonas campestris</i> | <i>Rhizobium radiobacter</i> | <i>Escherichia coli</i> |
|----------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| 1 | 1 | + | 1,5 |
| 2 | 1 | + | 3,5 |
| 3 | + | + | 4 |
| 4 | + | + | 5,5 |
| 5 | 1 | 1 | 2 |
| 6 | + | + | 1 |
| 7 | 1 | 1 | + |
| 8 | 4 | 1 | 2 |
| 9 | 2 | 2 | 3,5 |
| 10 | 2 | 2 | 2 |
| 11 | 1 | 1 | 4 |
| 12 | 1 | 2 | 2,5 |
| 13 | + | 1 | 2,5 |
| 14 | + | 1 | 4 |
| 15 | 0,5 | 1 | 2 |
| 16 | 1 | 1 | 4 |
| 17 | 1 | 1 | 4,5 |
| 18 | + | 1 | 1 |
| 19 | + | 1 | 3 |
| 20 | + | 1 | 2 |
| 21 | + | + | 2,5 |
| 22 | + | 1 | 3 |
| 23 | + | 2 | 4,5 |
| 24 | + | 1 | 4 |
| 25 | + | + | 2,5 |
| 26 | + | 1,5 | 4,5 |
| 27 | 3,5 | 1 | + |
| 28 | 4 | 1 | 3,5 |
| 29 | 1 | 2 | 6 |

+ - bakterijos auga, slopinimo nėra.

6. REKOMENDACIJOS

Kadangi 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-4-(5-sulfoniliden-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas (**29**) pasižymėjo geriausiomis biologinėmis savybėmis, todėl pateikiama būtent šio junginio technologinė schema.

6.1 Sintezei naudojama pagrindinė aparatūra

- Reaktorius;
- Išsentriniai siurbliai;
- Maišyklė;
- Aušintuvas;
- Kristalizatorius;
- Būgninis vakuuminis siurblys;
- Džiovykla;
- Termometras;

6.2 Gamybos technologijos aprašymas

Gamybos technologiją sudaro žaliavų dozatorius, okadiazolo sintezės vykdymas, filtravimas, maišymas, kristalizavimas, pakartotinis filtravimas džiovinimas.

Kalio hidroksidas sraiginiu transporteriu ST1, paduodamas į pirmą maišytuvą M1 ir tirpinamas etanolio iš talpyklos T1, kuris paduodamas išcentrinio siurbliu S1, po to iš talpyklos T2 į tą patį maišytuvą išcentrinio siurbliu S2 paduodamas CS₂. Pagrindinė žaliava – 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas sraiginiu transporteriu ST2, paduodamas į maišyklę M2, kur taip pat išcentrinio siurbliu S1 paduodamas iš talpyklos T1 etanolis. Ištirpinus medžiagas maišytuvose M1 ir M2, išsentriniais siurbliais S3 ir S4 paduodami tirpalai į reaktorių R. Sintezė vykdoma 4 valandas. Reakcijos mišinys maišomas, esant mišinio virimo temperatūrai. Reakcijos metu susidaręs H₂S šalinamas į talpyklą T3.

Pasibaigus reakcijai, susidariusi suspensija reaktoriuje R perpilama į talpyklą T4, kur išcentrinio siurblio pagalba S5 paduodamas į rotacinį garintuvą RG1. Filtratas surenkamas į

talpyklą T5, kur išcentrinio siurblio S6 pagalba likęs etanolis gražinamas į pradinę talpyklą T1. Likusi konsistensija išcentrinio siurblio S8 pagalba perkiaama į maišytuvą M3, kur taip pat išcentrinio siurblio S7 pagalba į maišytuvą M3 tiekiamas vanduo iš talpyklos T9. Iškritusias nuosėdas kartu su tirpalu išcentrinio siurblio S9 pagalba perduodamas į vakuuminį filtrą VS1. Filtratas surenkamas talpykloje T7, o susidariusi medžiaga sraigtiniu transporteriu ST2 perduodamas į kristalizatorių KR, kur taip pat išcentrinio siurblio S15 iš talpyklos T14 paduodamas metanolis. Medžiaga ištirpinama karštame metanolyje ir filtruojama į šaltą vandenį. Visa medžiaga perkiaama į talpyklą T8, kur išcentrinio siurblio S13 pagalba perkiaama į vakuuminį filtrą VS2. Susidaręs filtratas perkiaamas į talpyklą T12. Išcentriniais siurbliais S11 ir S14 iš talpyklų T7 ir T12 filtratas perpilas į talpyklą T10 kur yra išvalomas vanduo ir atskiriamas metanolis išcentrinio siurblio S12 pagalba gražinamas į pradinę talpyklą T9. Iš vakuuminio filtro susidariusi kieta medžiaga sraigtinio transporterio pagalba ST3 transportuojama į džiovintuvą. Išdžiovinus medžiagai ji perkiaama į talpyklą T11.

6.3 Technologinės schemos žymėjimų paaiškinimas

T – talpykla;

S – išcentrinis siurblys;

M – maišyklė;

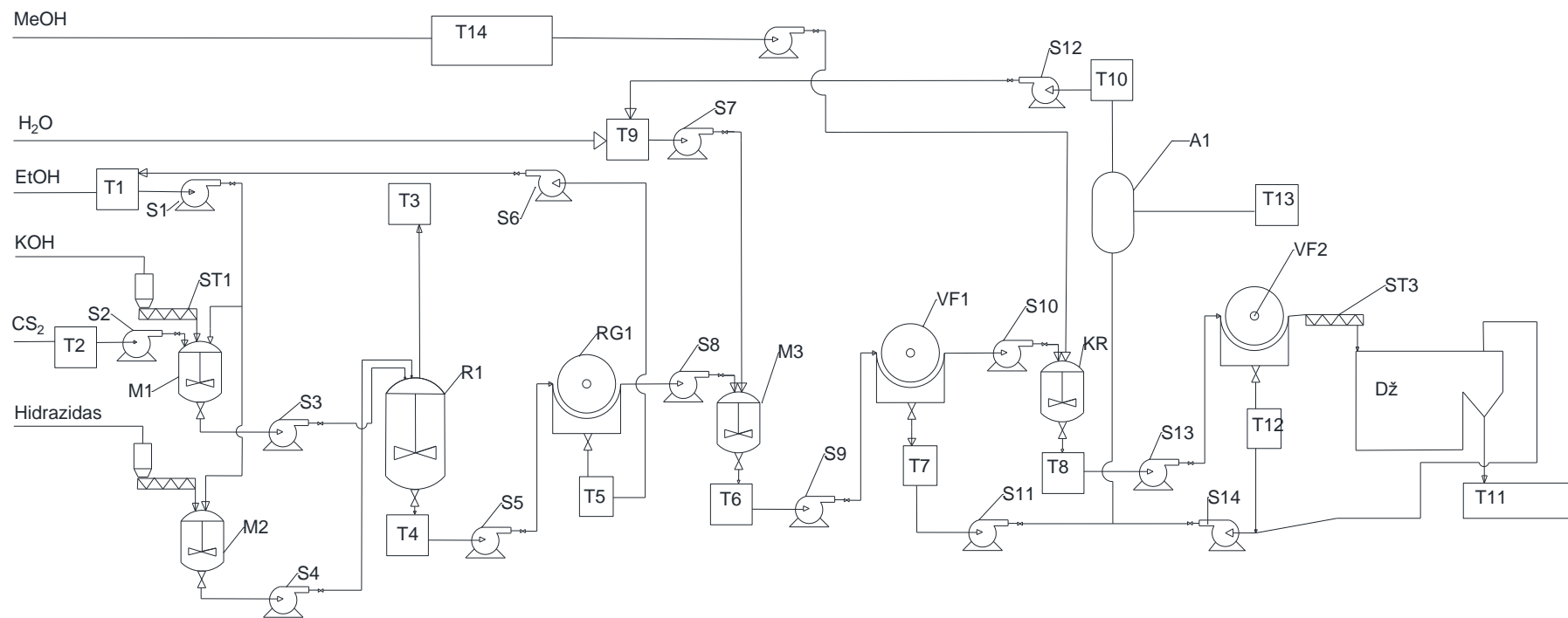
R – reaktorius;

ST – sraigtinis transporteris;

RG – rotacinis garintuvas;

VF – vakuuminis filtras;

DŽ – džiovintuvas;



6.1 Paveikslas. Technologinė gamybs linija.

6.4 Darbo režimo analizė

Detalus darbo režimas, atsižvelgiant į planuojamą gamybos normą, kuri yra 50 kg per parą, bei vykdomų procesų trukmę.

6.1 lentelė. Darbo režimo analizė

| | |
|----------------------------------|-----|
| Darbo dienų skaičius | 261 |
| Savaičių skaičius per mėnesį | 4 |
| Pamainų skaičius per parą | 1 |
| Pamainos darbo trukmė | 9 |
| Darbo dienų skaičius per savaitę | 5 |

Vienos reakcijos metu gaunama 25 kg produkto, per pamainą reakcija vykdoma du kartus, todėl bendras produkto kiekis gaunamas 50 kg.

7. ĮRENGINIŲ SKAIČIAVIMAI

7.1 Reaktoriaus skaičiavimai

Apskaičiuojamas žaliavų užimamas tūris reaktoriuje:

$$V_{\text{žaliavos}} = \frac{m_{\text{žaliavos}}}{\rho_{\text{žaliavos}}} \quad (7.1.1)$$

7.1 Lentelė. Žaliavų kiekis reikalingas reakcijai.

| Žaliava | Kiekis, mol | Tankis, kg/m ³ | Kiekis, kg | Tūris, m ³ |
|--------------------|-------------|---------------------------|------------|-----------------------|
| Etanolis | 1770,65 | 789 | 81,45 | 0,103 |
| Anglies disulfidas | 200 | 1266 | 15,23 | 0,012 |
| Hidrazidas | 163,65 | 1367 | 44,13 | 0,032 |

Vienos reakcijos metu į reaktorių pakrautų medžiagų tūris, m³:

$$V = V_{EtOH} + V_{CS_2} + V_h = 0,103 + 0,012 + 0,032 = 0,147 \text{ m}^3; \quad (7.1.2)$$

Žaliavos paskaičiuotos norint gauti 25 kg produkto, atsižvelgiant į reakcijos išeigą gautą laboratorinio darbo metu, kuri yra 49 %. Būtina parinkti reaktorių, kurio nominalusis tūris būtų toks, kad apie 30 % jo tūrio niekada nebūtų užkrauta, atsižvelgiant į galimas avarines situacijas, dėl aukštos temperatūros medžiagų tūrio padidėjimo, bei galimo netolygaus įrenginio mechaninio darbo. Pasirinkto reaktoriaus darbinis tūris turi siekti 70 %. Todėl parinkto reaktoriaus tūris negali būti mažesnis, nei 0,21 m³.

Temperatūros skirtumas reikalingas medžiagą pašildyti nuo aplinkos temperatūros iki reakcijos vyksmo temperatūros:

$$\Delta t = t_2 - t_1 = 140 - 25 = 115 \text{ }^\circ\text{C}; \quad (7.1.3)$$

7.2 Reaktoriaus maišiklio pasirinkimas ir skaičiavimas

Pagrindinis maišymo tikslas – gauti maksimalų skirtingų komponentų fazių sąlyčio paviršių. Konstrukcinis elementas, tiesiogiai priverčiantis judėti skysčiui – maišyklė.

Projektuotam reaktoriui pasirinkta mechaninio maišymo maišyklė. Propeleriniai maišikliai būna su dviem arba trimis propeleriais. Jie pasižymi siurblio efektu ir naudojami skysčio cirkuliacijai didinti. Optimaliausias maišymas pasiekiamas, kai šis santykis lygus 3 [47].

$$\frac{D}{d_m} = 3; \quad (7.2.1)$$

Čia: D – reaktoriaus darbinės dalies srities plotis, m;

d_m – propelerinio maišiklio diametras, m.

7.3 Išcentrinio siurblio skaičiavimai

Pasirinktas išcentrinis siurblys, nes jis dažniausiai naudojamas chemijos pramonėje. Šis siurblys – paprastos konstrukcijos, nedidelis, jungiamas tiesiogiai su varikliu, gali transportuoti suspensijas, veikia tolygiai. Pagrindinis šių siurblių darbo elementas – spiralės formos korpuse laisvai besisukantis siurbliaratis, tvirtinamas ant veleno.

Sukantis siurbliaračiui, skystis, stumiamas menčių ir bloškiamas išcentrinės jėgos. Skysčiui ištekant iš siurbliaračio, sumažėja jo greitis, todėl skysčio kinetinė energija virsta slėgio potencine energija, kuri reikalinga skysčiui pakelti į nurodytą aukštį. Tuo metu išcentrinės jėgos veikiančio siurbliaračio centre susidaro vakuumas, dėl kurio skystis nenutrūkstamai kyla įsiurbimo vamzdžiu. Taip pat jam reikalingas atbulinis vožtuvas, tam, kad skystis negrįžtu atgal [47].

Pradiniai duomenys:

- Laikas, per kurį etanolis siurbliu patenka į reaktorių $\tau = 2$ min;
- Tėkmės greitis $w = 1,5$ m/s;
- Aukštis, į kurį reikia pakelti, $H_{geom} = 4$ m.

Apskaičiuojamas tūrinis debitas V_s :

$$V_s = \frac{V_{EtOH}}{\tau} = \frac{0,103}{120} = 8,58 * \frac{10^{-4} m^3}{s}; \quad (7.3.1)$$

Čia: $\tau = 2$ min = 120 s;

$V_{EtOH} = 0,103$ m³.

Vamzdžio skerspjūvio plotas F nustatomas iš lygties:

$$F = \frac{V_s}{w} = \frac{8,58 \cdot 10^{-4}}{1,5} = 5,72 \cdot 10^{-4}; \quad (7.3.2)$$

Čia: w – tėkmės greitis, m/s;

V_s – tūrinis debitas, m³/s;

Iš vamzdžio skerspjūvio ploto F nustatomas vamzdžio skersmuo:

$$d = \sqrt{\frac{F}{0,785}} = \sqrt{\frac{5,72 \cdot 10^{-4}}{0,785}} = 0,27 \text{ m}; \quad (7.3.3)$$

Slėgio nuostoliai dėl greičio h_{gr} , m:

$$h_{gr} = \frac{w^2}{2 \cdot g} = \frac{1,5^2}{2 \cdot 9,81} = 0,11 \text{ m}; \quad (7.3.4)$$

Čia: g – laisvojo kritimo pagreitis 9,81 m²/s;

Slėgio nuostoliai dėl trinties h_{tr} apskaičiuojami naudojant Reinoldso kriterijų ir trinties koeficientą:

$$Re = \frac{w \cdot d \cdot \rho}{\mu} = \frac{1,5 \cdot 0,27 \cdot 789}{0,0012} = 266287,5; \quad (7.3.5)$$

Čia: Re – Reinoldso kriterijus;

ρ – etanolio tankis, kg/m³;

μ – etanolio klampa, Pa*s.

7.4 Rotacinio garintuvo pasirinkimas

Pramoniniu rotaciniu garintuvu pasirinktas R-220 SE, kuris turi 20 litrų distiliavimo kolbą, su galimybe automatizuoti distiliuojamo skysčio papildymu. Itin lengvo naudojimo, automatizuotas ir greitesnis distiliavimas [48].

IŠVADOS

1. Susintetintas 1-(5-chlor-2-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas ir ištirtos jo prisijungimo reakcijas su organiniais cianatais, diketonais, alifatiniais aldehidais. Gauti hidrazonai, semi(tio)karbazidai.

2. Pasirinkti semitiokarbazidai ciklizuoti į 1,2,4-triazolo darinius. Kuriems buvo atliktos S-alkilinimo reakcijos.

3. Susintetinti junginių struktūros buvo įrodytos ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR ir MS spektrais.

4. Taip pat buvo atliktos susintetintų junginių biologiniai tyrimai, ištirtos oksidacinės ir redukcinės savybės, bei biologinis poveikis *Xanthomon*, *Rhizobium* ir *E. Coli* ląstelių kultūrų augimui ant LB terpės.

5. Geriausiai antibakterinius rezultatus parodžiusio junginio, nubraižyta gamybos technologinė linija.

LITERATŪRA

1. Voskienė A. N-(acetilfenil)-N-(stirilkarbonilfenil)- pakeistų β -alaninų ir 4-karboksi-2-pirolidinonų sintezė ir reakcijos. Daktaro disertacija.
2. Tumosienė I. Hidrazonų ir azolų sintezė iš 3-fenilamino- ir 3-[(2-karboksietil) fenilamino] propano rūgščių darinių. Daktaro disertacija.
3. Žirgulevičiūtė Ž., Vaickelionienė R., Jonuškienė I., Anusevičius K., Mickevičius V. 1-(4-Hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties darinių sintezė ir antibakterinis aktyvumas.
4. Amal Raj A., Raghunathan R., SrideviKumarib M. R. and Raman N. Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity of a New Class of Spiro Pyrrolidines. 2003
5. Inaitė V., Voskienė A., Vaickelionienė R., Mikulskienė G., Mickevičius V. Synthesis and structure of new 1,3-disubstituted 5-oxopyrrolidine derivatives. 2012
6. Anusevičius K., Slaninaitė E., Jonuškienė I., Sapijanskaitė B., Vaickelionienė R., Mickevičius V.. Synthesis, antibacterial and antioxidant evaluation of 4-substituted 1-(4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-ones. 2014
7. Tumosienė I., Jonuškienė I., Kantminienė K., Beresnevičius Z. J. The synthesis of S-substituted derivatives of 3-[2[(4-methylphenyl)amino] ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones and their antioxidative activity. 2013.
8. Bellina F. and Rossi R. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions. 2006
9. Voskienė A., Sapijanskaitė B., Mickevičius V., Jonuškienė I., Stasevych M., Komarovska-Porokhnyavets O., Musyanovych R. and Novikov V. Synthesis and Microbiological Evaluation of New 2- and 2,3-Diphenoxysubstituted Naphthalene-1,4-diones with 5-Oxopyrrolidine Moieties. 2012.
10. Vaickelionienė R., Mickevičius V., 1-aril-4-hidrazinokarbonil-2-pirolidinonų kondensacijos su 2,4-heksandionu tyrimas. Respublikinės mokslinės konferencijos „Lietuvos mokslas ir pramonė. Organinė chemija“ pranešimų medžiaga. Kaunas. 2007, p. 68-69.
11. Mickevičius V., Beresnevičius Z. J., Mickevičius M., Sapijanskaitė B., Synthesis of 1-[[1- aryl-5-oxopyrrolidin-3-yl)carbonyl]amino}pyrrolidine-3-carboxylic acids. // p. 1100-1102.

12. <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/paal-knorr-pyrrole-synthesis.shtml>, 2008
13. Brokaitė K., Mickevičius V., Mikulskienė G., Synthesis and investigation of some 1,4-disubstituted 2-pyrrolidinones // *Khim. Geterotsikl. Soed.*, 2006, Nr. 9, p. 1336-1346.
14. Brokaitė K., Mickevičius V., Mikulskienė G., Synthesis and structural investigation of some 1,4-disubstituted 2-pyrrolidinones // *ARKIVOC.*, 2006, p. 61-67.
15. Mickevičius M., Beresnevičius Z. J., Mickevičius V., 1-aril-4-hidrazinokarbonil-2-pirolidinonų ir jų darinių sintezė ir tyrimas // *Cheminė Technologija Kauno Technologijos Universitetas*. 2004, Nr. 2(32), p. 68-74.
16. Ainsworth C., The condensation of aryl carboxylic acid hydrazines with orthoesters // *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, p. 1148-1150.
17. Mickevičius M., Beresnevičius Z. J., Mickevičius V., Synthesis 3,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives. // Lietuvos 7-oji chemikų konferencija. Pranešimų tezės. Vilniaus universitetas. 2007, p. 98.
18. Brokaitė K., Mickevičius V., 2-pirolidinono ciklą turinčių 1,3,4-oksadiazolų sintezė. // Mokslinės konferencijos „Organinė chemija“ pranešimų medžiaga. Kaunas. 2006, p. 54-55.
19. Sapijanskaitė B., Mickevičius V., 1-(9-butylkarbazol-3-il)-4-karboksi-2-pirolidinono darinių sintezė. // Mokslinės konferencijos „Lietuvos mokslas ir pramonė. Universitetų, valdžios institucijų, ūkio ir visuomenės partnerystė. // *Organinė chemija*“ pranešimų medžiaga. Kaunas. 2005, p. 45-46.
20. Vosooghi M., Akbarzadeh T., Fallah A., Fazeli M. R., Jamalifar H., Shafiee A., Synthesis of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents // *Journal of science, Islamic republic of Iran*, 2005, 16, p. 145-150.
21. Lee C. H., Cho H. I., Lee K. L., Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles having phenol or thiophenol group // *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2001, Vol. 22, No. 10, p. 1153-1155.
22. Kramer J. B., Boschelli D. H., Connor D. T., Synthesis of 2,6-di-tert-butylphenols linked to 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles // *J. Heterocyclic Chem.*, 1994, 31, p. 1439-1443.

23. Theocharis A. B., Alexandou N. E., Synthesis and and spectral data of 4,5-bis[5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-benzyl-1,2,3-triazoles // *J. Heterocyclic Chem.*, 1990, p. 1685-1688.
24. Fulop F., Semega E., Dombi G., Bernath G., Synthesis of 2-hydroxycycloalkyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles // *J. Heterocyclic Chem.*, 1990, p. 951-955.
25. Cansiz A., Koparir M., Demirdag A., Synthesis of some 4,5-substituted-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol derivatives // *Molecules*, 2004, p. 204-212.
26. El-Sayed R., Synthesis, antibacterial and surface activity of 1,2,4-triazole derivatives // *Grasas y aceites*, 2006, p. 180-188.
27. Sung K., Lee A-R., Synthesis of [(4,5-disubstituted-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]alkanoic acids and their analogues as possible antiinflammatory agents/ *J. Heterocyclic Chem.*, 1992, p. 1101-1109.
28. Havaldar F. H., Patil A. R., Syntheses of 1,2,4-triazole derivatives and their biological activity/ *E-Journal of chemistry*, 2008, p. 347-354.
29. Kane J. M., Dalton C. R., Staeger M. S., Hubert E. W., Long-range fluorine-proton coupling in 1,2,4-triazole derivatives/ *J. Heterocyclic Chem.*, 1995, p. 183-187.
30. Wujec M., Pitucha M., Dobosz m., Korsikowka U., Malm A., Synthesis and potential antimycotic activity of 4-substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- Δ^2 -1,2,4-triazoline-5-thiones/ *Acta Pharm.*, 2004, p. 251-260.
31. Sharba A. H. K., Al-Bayati R. H., Aouad M., Rezki N., Synthesis of oxadiazoles, thiadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene // *Molecules*, 2005, p. 1161-1168.
32. Rigo B., Couturier D., Studies on pyrrolidinones. Synthesis of 5-(5-oxo-2-pyrrolidinyl)-1,2,4-triazole-3-thione derivatives // *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, p. 1723-1727.
33. Chen H. S., Li Z. M., Han Y. F., Wang Z. W., New fungicidally active pyrazolyl-substituted 1,3,4-thiadiazole compounds and their preparation/ *Chinese Chemical Letters*, 1999, Vol. 10, No. 5, p. 365-366.
34. Serdar M., Gumrukcuoglu N., Alpay Karaoglu S., Demirbas N., Synthesis of some novel 3,5-diaryl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities/ *Turk J. Chem.*, 2007, p. 315-326.

35. Charistos D. A., Vagenas G. V., Tzavellas L. C., Synthesis and a UV and IR Spectral study of some 2-aryl- Δ^2 -1,3,4-oxadiazoline-5-thiones // *J. Heterocyclic Chem*, 1994, p. 1593-1598.
36. Rehani K., Scott D. A., Renaud D., Hamza H., Williams L. R., Wang H., Martin M. Cotinine-induced convergence of the cholinergic and PI3 kinase-dependent anti-inflammatory pathways in innate immune cells // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2008. Vol. 1783. N 3. P. 375–382. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.12.003>.
37. Arun Y., Bhaskar G., Balachandran C., Ignacimuthu S., Perumal P.T. Facile one-pot synthesis of novel dispirooxindole-pyrrolidine derivatives and their antimicrobial and anticancer activity against A549 human lung adenocarcinoma cancer cell line. 2013.
38. Kothayer H., Spencer S. M., Tripathi K., Westwell A. D., Palle K. Synthesis and in vitro anticancer evaluation of some 4,6-diamino-1,3,5-triazine-2-carbohydrazides as Rad6 ubiquitin conjugating enzyme inhibitors. // *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015.
39. Hafez H. N., Abdel-Rhman B. A., Sami A. Novel pyrazole derivatives with oxa/thiadiazolyl, pyrazolyl moieties and pyrazolo[4,3-d]-pyrimidine derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016.
40. Mazuryk O., Łomzik M., Martineau D., Beley M., Brindell M., Stochel G., Gros P. C. Anticancer activity of ruthenium(II) polypyridine complexes bearing pyrrolidine substituents. 2016.
41. Terzioglu N., Gu`rsoy A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazine derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. 2003.
42. Xia Y., Fan C., Zhao B., Zhao J., Shin D., Miao J. Synthesis and structureactivity relationships of novel 1-arylmethyl-3-aryl-1H-pyrazole-5-carbohydrazide hydrazine derivatives as potential agents against A549 lung cancer cells // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008.
43. Arun Y., Saranraj K., Balachandran C., Perumal P.T. Novel spirooxindolepyrrolidine compounds: Synthesis, anticancer and molecular docking studies. // *European Journal of Medicinal Chemistry* 2014.

44. Fiaux H., Kuntz D. A., Hoffman D., Janzer R. C., Rose D. R., Juillerat-Jeanneret L. Functionalized pyrrolidine inhibitors of human type II α -mannosidases as anti-cancer agents: Optimizing the fit to the active site. 2008.
45. Govindarasu K., Kavitha E., Sundaraganesan N., Suresh M., Syed Ali Padusha M. Synthesis, structural and spectral analysis of (E)-N0-(4-Methoxybenzylidene)pyridine-3-carbohydrazide dihydrate by density functional theory // European Journal of Medicinal Chemistry. 2015.
46. Davidson J. S. Some 1-aryl-4,4-dialkylsemicarbazides and their cyclization to afford 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ones // Monatshefte für Chemie, 1988, p. 1027 – 1029.
47. Kantautas A. Leskauskas B., Vaickelionis G., Valančius Z. // Chemijos inžinerija. I knyga. Technologija, Kaunas, 2006.
48. <http://www.prolabas.com/Produktai/Product-line-PDF/ProductLine/1228/ProductGroup/1064/ProductGroupL2/1104>