



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**  
**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**Mindaugas Žukauskas**

**2,6–DIETILANILINO REAKCIJŲ SU AKRILO IR  
ITAKONO RŪGŠTIMIS PRODUKTAI IR JŲ SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro projektas

**Vadovas**  
prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

**Kaunas, 2018**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**  
**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**2,6–DIETILANILINO REAKCIJŲ SU AKRILO IR  
ITAKONO RŪGŠTİMIS PRODUKTAI IR JŲ SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro projektas

**Taikomoji chemija (kodas 621F10003)**

**Vadovas**

prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

**Recenzentas**

dr. Rita Vaickelionienė

**Darbą atliko**

Mindaugas Žukauskas

**Kaunas, 2018**



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Mindaugas Žukauskas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

„2,6-Dietilanilino reakcijų su akrilo ir itakono rūgštimis produktai ir jų savybės“

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2018 m. birželio mėn. \_\_ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Mindaugo Žukausko** Baigiamasis projektas tema „2,6-Dietilanilino reakcijų su akrilo ir itakono rūgštimis produktai ir jų 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

<b>SANTRAUKA</b> .....	5
<b>SUMMARY</b> .....	6
<b>SANTRUMPOS</b> .....	7
<b>ĮVADAS</b> .....	8
<b>1. LITERATŪROS APŽVALGA</b> .....	9
1.1. Hidrazidų sintezė ir savybės.....	9
1.2. Hidrazonų sintezė iš hidrazidų ir jų savybės.....	11
1.3. Pirolo darinių sintezė iš hidrazidų ir jų savybės.....	14
1.4. Diazolo darinių sintezė iš karbohidrazidų ir jų savybės.....	15
1.5. Triazolo darinių sintezė iš hidrazidų ir jų savybės.....	18
<b>2. TYRIMO METODAI</b> .....	20
2.1. Junginių struktūros nustatymas.....	20
2.2. Junginių sintezė.....	20
2.3. Antibakterinių savybių nustatymas.....	39
2.4. Antioksidacinis aktyvumas.....	39
2.4.1. Antioksidacinis aktyvumas prieš DPPH.....	39
2.4.2. Redukcinių savybių nustatymo metodas.....	40
<b>3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS</b> .....	41
3.1. 2,6-Dietilanilino reakcijos su rūgštimis.....	41
3.2. Mono- ir dihidrazido sintezė.....	41
3.3. Monohidrazido sąveika su karbonilinais junginiais.....	42
3.4. Monohidrazido reakcijų su tiobenzamidu, fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu produktai.....	45
3.5. Benzimidazolo fragmentą turinčio junginio sintezė.....	46
3.6. Dihidrazido sąveika su karbonilinais junginiais.....	49
3.7. Dihidrazido sąveika su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu.....	50
3.8. Mikrobiologiniai tyrimai.....	50
3.9. Antioksidacinių savybių tyrimai.....	52
3.10. Redukcinių savybių tyrimai.....	52
<b>IŠVADOS</b> .....	53
<b>LITERATŪROS SĄRAŠAS</b> .....	54

Žukauskas, Mindaugas. 2,6-Dietilanilino reakcijų su akrilo ir itakono rūgštimis produktai ir jų savybės. Magistro projektas, vadovas prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Fiziniai mokslai, Chemija.

Reikšminiai žodžiai: 2,6-dietilanilinas, itakono rūgštis, akrilo rūgštis, hidrazidai, hidrazonai, semikarbazidai, pirolas, diazolas, triazolas.

Kaunas, 2018. 57 p.

## Santrauka

Gamtoje aptinkami hidrazonų struktūrą ir heterociklus turintys junginiai pasižymintys įvairomis biologinėmis savybėmis. Kai kurie iš jų slopina bakterijų, virusų, grybelių, vėžinių ląstelių augimą, mažina skausmą, uždegimą, karščiavimą. Šio darbo tikslas buvo susintetinti susintetinti rūgščių hidrazidus, hidrazonus ir azotą turinčius penkianarius heterociklus, kurie galėtų pasižymėti biologiniu aktyvumu.

Atliktos 2,6-dietilanilino reakcijos su akrilo bei itakono rūgštimis. Reakcijos su itakono rūgštimi metu buvo gauta pirolidinono žiedą turinti rūgštis, o reakcijos su akrilo rūgštimi metu gauta neciklinė dirūgštis. Iš šių rūgščių atitinkamai buvo gauti monohidrazidas ir dihidrazidas. Tiek monohidrazidui, tiek dihidrazidui reaguojant su aromatiniais aldehidais buvo gauti hidrazono struktūrą turintys junginiai. Hidrazidams reaguojant su dikarbonilinais junginiais buvo gauti dimetilpirolo ar dimetilpirazolo žiedą turintys junginiai. Hidrazidus paveikus fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu susintetinti semikarbazidai, kurie šildomi su natrio hidroksidu sudarė triazolo struktūrą, o veikiant rūgštimi – tiadiazolo. Benzimidazolo ciklą turintis junginys buvo gautas pirolidinono žiedą turinčiai rūgščiai reaguojant su fenilendiaminu, o triazolas susintetintas monohidrazidą lydant su tiobenzamidu.

Atlikti dalies susintetintų junginių antioksidacinio bei redukcinio aktyvumo tyrimai, taip pat nustatytas dalies susintetintų junginių aktyvumas prieš *Mycobacterium marinum*, *Escherichia coli* ir *Xanthomonas campestris* bakterijas.

Žukauskas, Mindaugas. *Reaction Products of 2,6-Diethylaniline with Acrylic, Itaconic Acids and their Properties*. Master's Thesis in Applied Chemistry supervisor prof. Vytautas Mickevičius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Physical Sciences, Chemistry.

Keywords: 2,6-diethylaniline, itaconic acid, acrylic acid, hydrazides, hydrazones, semicarbazides, pyrrole, diazole, triazole.

Kaunas, 2018. 57 pages.

## Summary

Compounds that are found in nature containing hydrazone structure and heterocycles have diverse biological properties. Some of them inhibit the growth of bacteria, viruses, fungi, cancerous cells, reduce pain, inflammation, and fever. The aim of this work was to synthesize acids hydrazides, hydrazones and nitrogen-containing heterocycles that could have biological activity.

Reactions were performed of 2,6-diethylaniline with itaconic and acrylic acids. During the reaction with itaconic acid, a pyrrolidinone-containing acid was obtained, and non-cyclic acid was produced during the reaction with acrylic acid. Monohydrazide and dihydrazide were obtained from these acids respectively. Both monohydrazide and dihydrazide formed hydrazone-containing compounds in the reaction with aromatic aldehydes. From the reactions of hydrazides and dicarbonyl compounds - dimethylpyrrole or dimethylpyrrazole ring containing compounds was obtained. Semicarbazides have been synthesized in the reaction of hydrazides with phenylisocyanate and phenylisothiocyanate, which were later heated with sodium hydroxide and formed the triazole structure, while heating with sulfuric acid produced - thiadiazole. The benzimidazole-containing compound was obtained by reacting the acid containing pyrrolidinone ring with phenylenediamine, and triazole was synthesized by reaction of monohydrazide with thiobenzamide.

Antioxidative and reductive activity studies of some synthesized compounds were carried out, as well as the activity of some synthesized compounds against *Mycobacterium marinum*, *Escherichia coli* and *Xanthomonas campestris* bacteria.

## SANTRUMPOS

BTSA – bis(trimetilsilil)acetamidas

BtSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> – 1-(metilsulfonil)benzotriazolas

DCC – N-N'-dicikloheksilkarbodiimidis

DMSO – dimetilsulfoksidas

DSMS – didelės skyros masių spektrometrija

*E. coli* – *Escherichia coli*

EDC – 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimidis chloridas

EPJ – elektronpurkštuvinė jonizacija

HOBt – 1-hidroksibenzotriazolas

IR – infraraudonoji spektroskopija

Yb(OTf)<sub>3</sub> – iterbio (III) trifluorometansulfonatas

Lyd. t. – lydymosi temperatūra

m. d. – milijoninės dalys

*M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*

*M. marinum* – *Mycobacterium marinum*

*X. campestris* – *Xanthomonas campestris*

<sup>1</sup>H BMR – vandenilio protonų branduolinis magnetinis rezonansas

1-HBT – 1-hidroksibenzotriazolas

<sup>13</sup>C BMR – anglies izotopo <sup>13</sup>C branduolinis magnetinis rezonansas

## IVADAS

Visame pasaulyje stebimas staigus antibiotikams atsparių bakterijų sukeltų infekcijų skaičiaus augimas. Antibiotikų krizę sukėlė perteklinis ir neteisingas jų vartojimas bei sudėtingi, brangūs ir ekonomiškai mažai atsiperkantys naujų antibiotikų tyrimai [1]. Pasak Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) (angl. *World Health Organization* – WHO) sukurtos pasaulinės antibakterinės statistikos sistemos (PASS) (angl. *Global Antimicrobial Surveillance System* – GLAS) kiekvienais metais fiksuojama apie 500 000 antibiotikams atsparių infekcijų atvejų. Dažniausiai pranešama, jog antibiotikams atsparios bakterijos yra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Salmonella spp.* Atvejų dažnis, kai bakterijos yra atsparios bent vienam antibiotikui kai kuriose šalyse siekia 82 % visų infekcijų. Atsparumas vienam iš seniausiai naudojamų antibiotikų – penicilinui nuo 0 % pasiekė 52 % atvejų. O šlapimo pūslės uždegimų, sukeltų *E. coli* atsparių ciprofloksacinui, skaičius išaugo nuo 8 % iki 65 % [2]. Taip pat PSO skelbia, jog 2012 metais nuo tuberkuliozės sukeltos antibiotikams atsparios *Mycobacterium tuberculosis* mirė 170 000 žmonių [3]. Siekiant sumažinti mirštamumą ir pagerinti gydymo rezultatus būtina naujų antibakterinių medžiagų paieška.

Žinoma daug hidrazidų darinių pasižyminčių įvairiu biologiniu aktyvumu. Jau dabar komerciškai prieinami hidrazonai naudojami kaip uždegimą, skausmą mažinantys vaistai ar mikroskopinius grybus ir bakterijas veikiantys preparatai [4]. Įvairūs junginiai, kurių struktūroje yra penkianaris žiedas, turintis vieną ar daugiau azoto atomų, taip pat pasižymi biologiniu aktyvumu. Pirolo, diazolo ir triazolo žiedą turintys junginiai naudojami kaip vaistai prieš vėžį, antivirusiniai, antigrybeliniai, antibakteriniai preparatai bei vaistai nuo uždegimo [5, 6].

**Darbo tikslas:** atlikti 2,6-dietilanilino reakcijas su akrilo ir itakono rūgštimis, susintetinti rūgščių hidrazidus, hidrazonus ir azotą turinčius penkianarius heterociklus bei ištirti gautų produktų savybes.

### **Darbo uždaviniai:**

- atlikti 2,6-dietilanilino reakcijas su itakono bei akrilo rūgštimis ir susintetinti hidrazidus;
- ištirti hidrazidų reakcijas su mono– ir dikarbonilinais junginiais;
- ištirti hidrazidų reakcijas su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu, atlikti gautų produktų ciklizaciją;
- ištirti dalies susintetintų junginių antioksidacinį ir redukcinį aktyvumą;
- ištirti dalies susintetintų junginių antibakterinį poveikį prieš *Mycobacterium marinum*, *Escherichia coli* ir *Xanthomonas campestris* bakterijas.

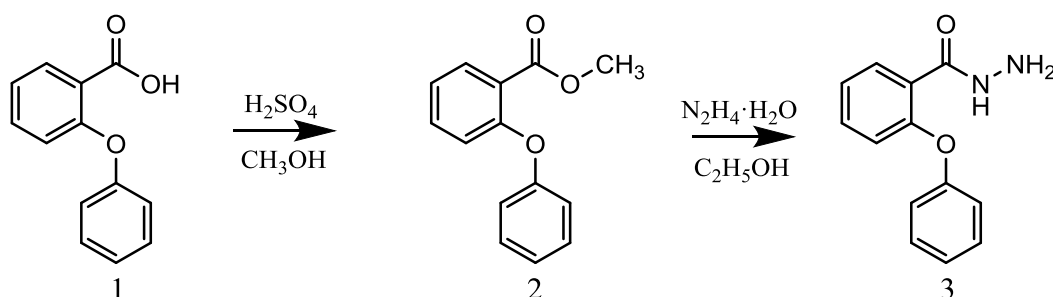


# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Hidrazidų sintezė ir savybės

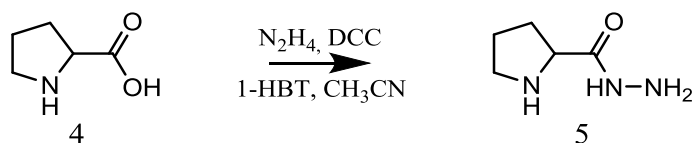
Hidrazidai ypač svarbūs medicininėje chemijoje, nes yra tarpiniai junginiai, iš kurių galima susintetinti junginius, turinčius pirolo, diazolo ir triazolo žiedus ar hidrazonus, kurie pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu ir gali būti naudojami gydyti žmonių, gyvūnų bei augalų ligas. Hidrazidus dažniausiai sintetina iš esterių, ciklinių anhidridų, acilhalogenidų. Rūgščių hidrazidus **3** lengviausia gauti iš esterių hidrazinolizės metu [7]. Iš 2-fenoksibenzoinės rūgšties (**1**) ir metanolio esterifikacijos metu panaudojus katalitinį sieros rūgšties kiekį, gautas esteris **2**, kuris po to etanolyje maišomas su hidrazinmonohidratu kambario temperatūroje (žr. 1.1 schema) [8].

### 1.1 schema



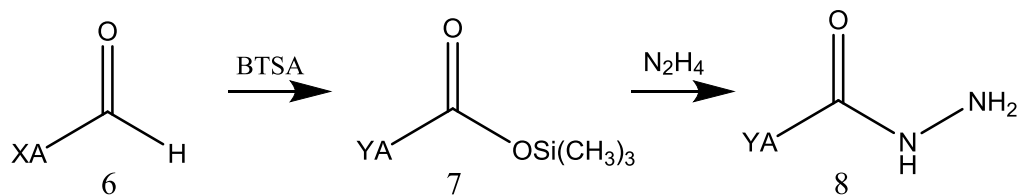
Pasinaudojus sudėtingesniu metodu Karlas Folkeris hidrazidus **5** susintetino tiesiogiai iš rūgščių. Kaip pradinis junginys buvo panaudotas *L*-prolinas (**4**). Jo kondensacijos acetonitrile reakcijoje su hidrazinu buvo panaudotas 1-hidroksibenzotiazolas (1-HBT) ir *N,N'*-dicikloheksilkarbodiimidis (DCC) (žr. 1.2 schema) [9].

### 1.2 schema



Mokslininkų grupė, vadovaujama E. P. Krysinio hidrazidų **8** sintezei iš aminorūgščių **6** panaudojo bis(trimetilsilil)acetamidą (BTSA), tačiau ši reakcija reikalauja griežtai bevandenės aplinkos (žr. 1.3 schema) [10].

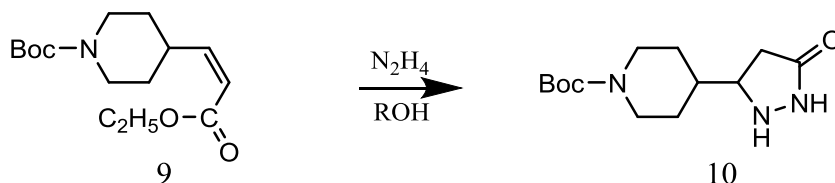
### 1.3 schema



X = Apsauginė grupė arba H  
Y =  $Si(CH_3)_3$  arba Apsauginė grupė  
A = aminorūgšties arba peptido liekana

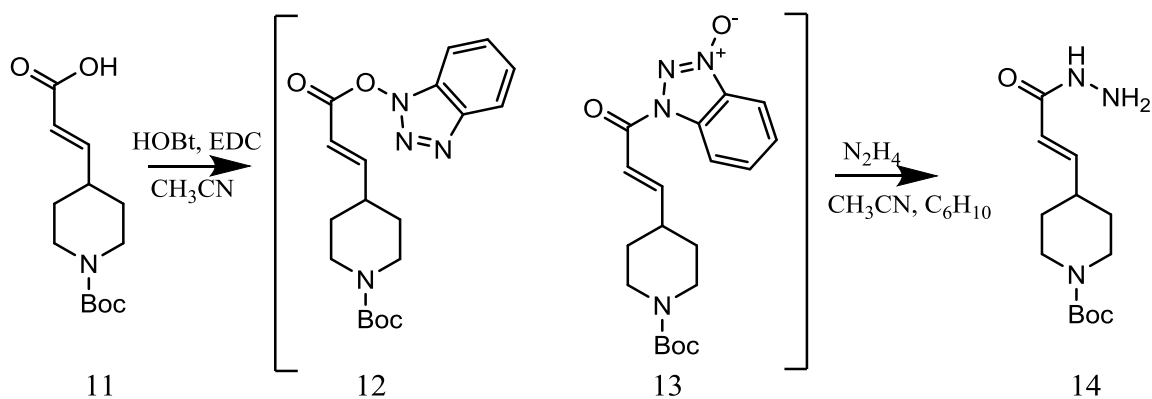
Sintetinant hidrazidus iš nesočiųjų  $\alpha,\beta$ -rūgščių esterių **9** hidrazinolizės, metodas nėra veiksmingas, nes taip pat vyksta Michaelio tipo prijungimas ir susidaro nepageidaujamas produktas – pirazolidinonas **10** (žr. 1.4 schema) [7].

### 1.4 schema



Tad Xini Zhangė mokslininkų grupė hidrazidams iš nesočiųjų  $\alpha,\beta$ -rūgščių susintetinti panaudojo jungimosi reagentus. Reakcijos metu susidaro tarpiniai produktai **12** ir **13**, kuriuos paveikus hidrazinu susidaro hidrazidas **14**. Iš pradžių nesočioji  $\alpha,\beta$ -rūgštis **11** virinama su 1-hidroksibenzotriazolu (HOBt) ir 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodi-amido chloridu (EDC) acetonitrile. Tada tarpiniai produktai acetonitrilo ir ciklohekseno mišinysje sumaišomi su hidrazinu esant 0–10 °C temperatūrai (žr. 1.5 schema) [7].

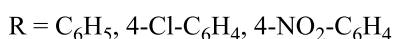
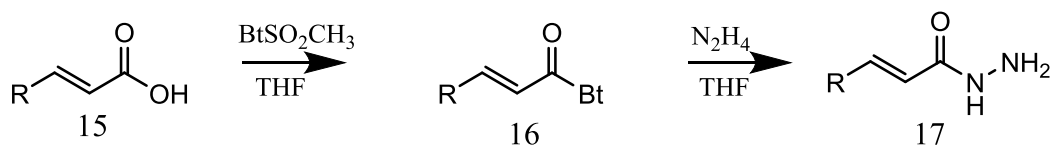
### 1.5 schema



Taip pat hidrazidus tiosogiai iš rūgščių susintetino grupė mokslininkų, pasinaudojusių 1-(metilsulfonil)benzotriazolu ( $BtSO_2CH_3$ ), kaip jungimosi reagentu. Šiuo metodu susintetintų

hidrazidų **17** išėiga buvo didesnė nei aprašyta literatūroje [11]. Tetrahidrofurane (THF) cinamono rūgšties dariniai **15** sumaišomi su  $\text{BtSO}_2\text{CH}_3$  ir virinami 12 val. Po to susidarę N-acilbenzotriazolai **16** su bevandeniu hidrazinu kambario temperatūroje maišomi apie 4 valandas (žr. 1.6 schema). Produktai perkristalinami iš benzeno.

### 1.6 schema

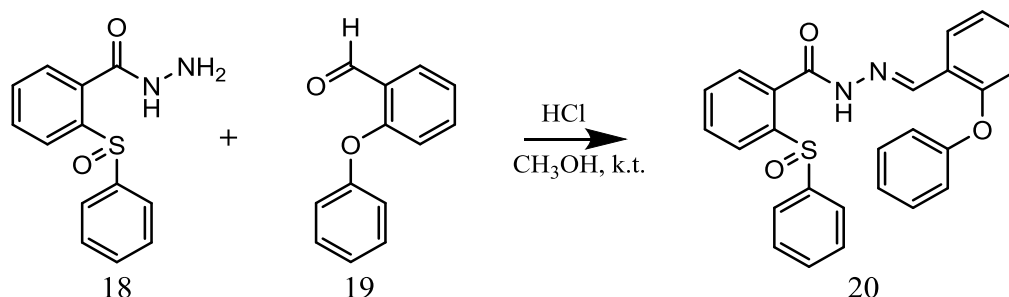


## 1.2. Hidrazonų sintezė iš hidrazidų ir savybės

Hidrazonai – junginiai, turintys  $\text{CONH-N=C}$  grupę, kuri junginiams suteikia biologinį aktyvumą. Jie gali pasižymėti antibakteriniu, antituberkulioziniu, prieštraukuliniu poveikiu. Hidrazonai dažniausiai gaunami iš rūgščių hidrazidų jiems reaguojant su aldehidais ar ketonais. Reakcijos gali būti vykdomos įvairiuose tirpikliuose arba be jų. Tarp junginių, turinčių azoto atomą, acetilhidrazonai užima svarbią vietą, jie yra svarbūs pradiniai junginiai ir tarpiniai produktai norint gauti įvairius polimerinius, heterociklinius ar biologinėmis savybėmis pasižyminčius junginius [12, 13]. Hidrazonų  $^1\text{H}$  BMR spektruose galima stebėti jiems būdingus signalus: CH ties 8–9 m. d., NH 10–13 m. d. Taip pat specifiskus signalus galima rasti ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose, CH grupės signalą galima rasti maždaug ties 145–160 m. d. [14,15]

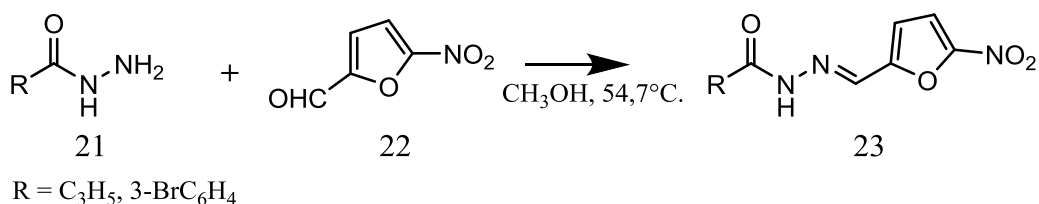
Hidrazidų kondensacija su aromatiniais aldehidais **19** yra nesudėtingas būdas norint gauti hidrazonus. Analgetinį poveikį, turintį hidrazoną **20**, pavyko susintetinti iš hidrazido **18** (žr. 1.7 schema) [7]. Reakcija buvo vykdoma metanolyje kambario temperatūroje, kaip katalizatorius buvo naudojama druskos rūgštis.

### 1.7 schema



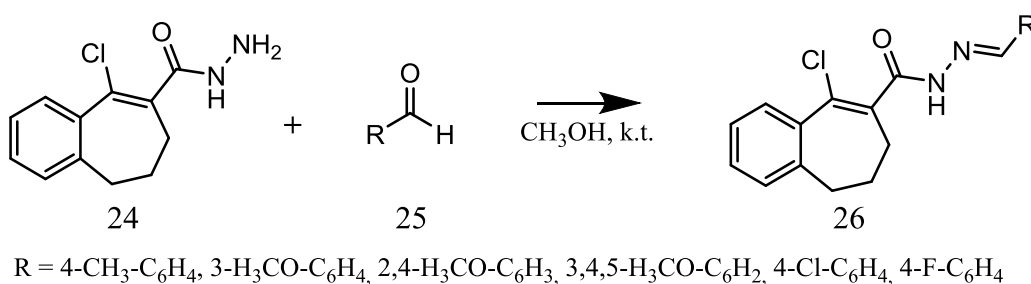
Nitrofurazono struktūrą turintys hidrazonai pasižymi antibakteriniu poveikiu. Hidrazonai **23** (žr. 1.8 schema) aprašyti straipsnyje [16] pasižymi iki 2000 kartų stipresniu antibakteriniu poveikiu negu komerciškai prieinamas antibiotikas nitrofurantoinas, kuris suardo bakterijų plazminę membraną. Šie produktai gali būti naudojami gydant infekcijas sukeltas *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ir *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 kamienų. Jų sintezei tirpikliu buvo pasirinktas metanolis, reakcija vykdoma 3 val mišinio virimo temperatūroje.

### 1.8 schema



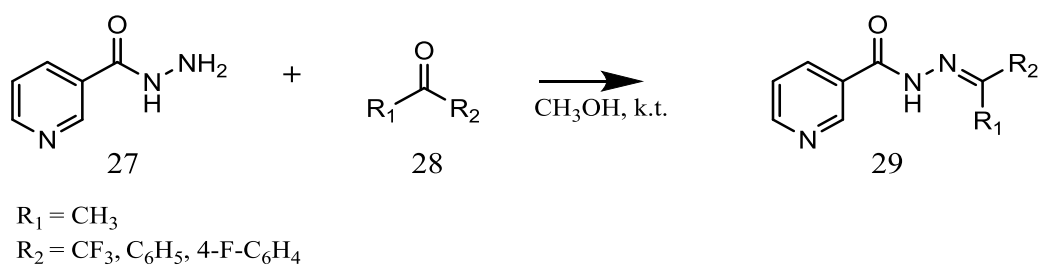
Hidrazonai **26**, aprašyti [17] tyrime, savo struktūroje turi septynnari žiedą ir pasižymi vėžinių ląstelių augimo ir proliferacijos inhibicija. Junginiai, kurių R = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-H<sub>3</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> veikia prieš kasos vėžines ląsteles, taip pat junginys turintis R = 3-H<sub>3</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> veikia prieš neuroblastomas, o produktas, turintis R = 3,4,5-H<sub>3</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, pasižymi poveikiu prieš krūties ir neuroblastomos vėžines ląsteles. Reakcijos vykdomos metanolyje kambario temperatūroje 20–30 min. Produktų išeiga – nuo 87 % iki 94 % (žr. 1.9 schema).

### 1.9 schema.



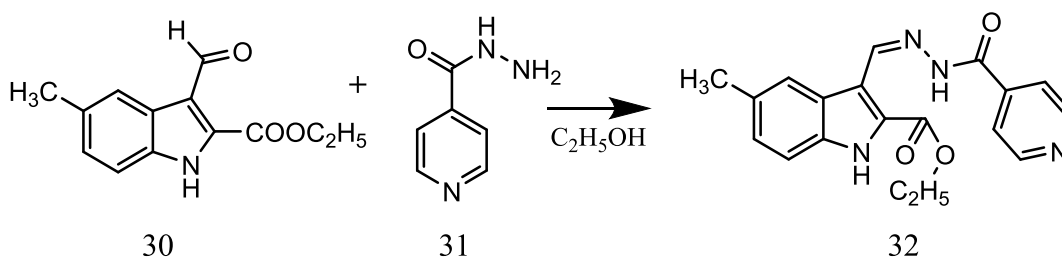
Hidrazonus taip pat galima gauti ir iš alifatinių ketonų ir hidrazidų (žr. 1.10 schema). Junginiai **29**, kurių išeiga siekia 80 % – 90 % buvo gauti nikotino rūgšties hidrazidus **27** etanolyje kondensuojant su ketonais **28**, papildomai nenaudojant rūgšties kaip katalizatoriaus. Produktų susidarymą patvirtina IR spektre matomos hidrazono NH grupės absorbcijos juosta, esanti ties ~3190 cm<sup>-1</sup> ir karbonilo grupės absorbcijos juosta, esanti ties ~1650 cm<sup>-1</sup>. Junginys, kurio R<sub>2</sub> = CF<sub>3</sub> pasižymi geromis antibakterinėmis savybėmis prieš gramteigiamas bakterijas *Staphylococcus aureus* ir gramneigiamas bakterijas *Pseudomonas aeruginosa* [18].

### 1.10 schema



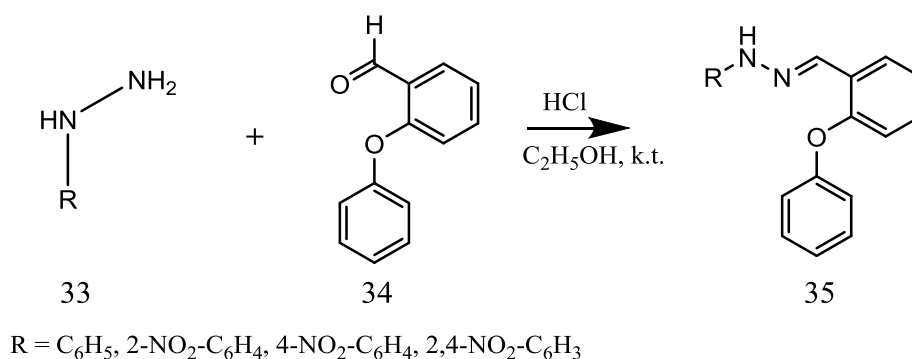
Tuberkuliozė nors ir yra išgydoma, tačiau pasak Pasaulio sveikatos organizacijos 2013 metais buvo užfiksuota apie 480 000 naujų vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų [2]. Tad naujų antibiotikų paieška prieš *M. tuberculosis* ypač svarbi. Šiuo atveju taip pat galima pasinaudoti hidrazonais. Grupei mokslininkų [19] pavyko susintetinti hidrazoną **32**, savo struktūroje turintį indolo ciklą. Šis junginys pasižymi antibakteriniu poveikiu prieš izoniazidui, antibiotikui naudojamam tuberkuliozei gydyti, atsparų *M. tuberculosis* CN-40 kamieną. Jis buvo susintetintas 2-etoksikarbonil-indolo-3-karboksialdehidui (**30**) reaguojant su izoniazidu **31** etanolyje (žr. 1.11 schema).

### 1.11 schema



Pelėse acto rūgšties sukeltam skausmui malšinti buvo panaudoti junginiai, susintetinti [8] mokslinės grupės iš Irano. Jų biologinis aktyvumas buvo lyginamas su vaistiniu preparatu – mefenamino rūgštimi, kuri pasižymi analgetiniu poveikiu. Buvo nustatyta, jog visi junginiai turi analgetinį poveikį, o junginys, turintis  $R = 2\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ , yra netgi biologiškai aktyvesnis už mefenamino rūgštį. Hidrazonai **35** buvo susintetinti kambario temperatūroje iš atitinkamų arilhidrazidų **33** ir 2-fenoksibenzilaldehido **34** etanolyje, katalizatoriumi panaudojus druskos rūgštį (žr. 1.12 schema).

### 1.12 schema

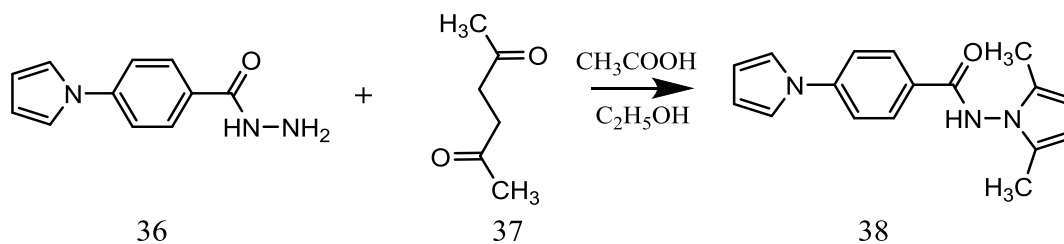


### 1.3. Pirola darinių sintezė iš hidrazidų

Heterocikliniai junginiai pasižymi įvairiomis biologinėmis savybėmis. Junginiai, savo struktūroje turintys heterociklus, naudojami gydyti metabolinius sutrikimus, širdies ir kraujagyslių bei centrinės nervų sistemos ligas, pasižymi priešuždegiminiu, priešinfekciniu ir kt. aktyvumu [20, 21].

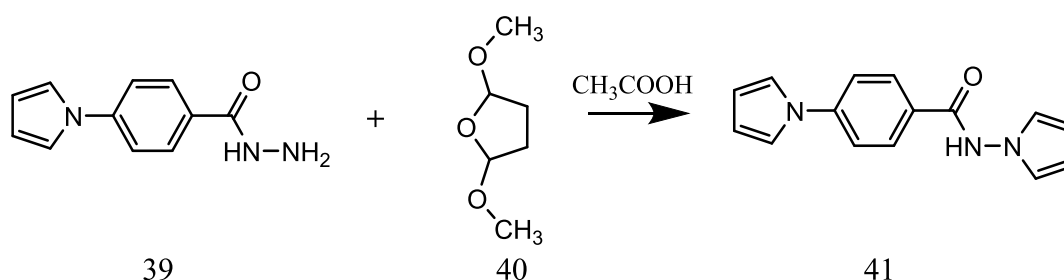
S.D.Joshi vadovaujamai mokslininkų grupei pavyko susintetinti pirola žiedą turintį junginį 38, hidrazidą paveikus diketonu [22]. Junginys pasižymi prieštuberkulioziniu poveikiu, taip pat stabdo gramteigiamų *Bacillus subtilis* ir gramneigiamų *Pseudomonas aeruginosa* bakterijų augimą. Reakcija, vykdoma etanolyje 4 valandas virinant 4-pirol-1-ilbezoinės rūgšties hidrazidą (36) ir 2,5-heksandioną (37), naudojant acto rūgštį kaip katalizatorių (žr. 1.13 schema).

### 1.13 schema



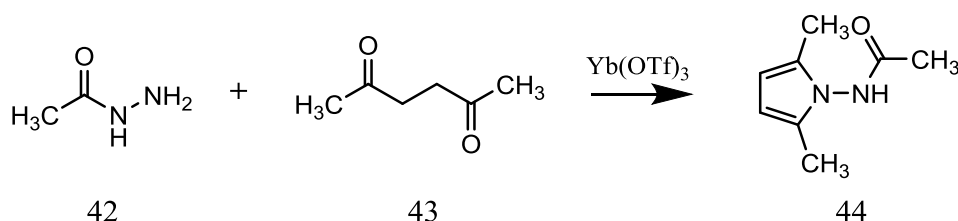
Kitame tyrime S.Djoshi su kolegomis iš 4-pirol-1-ilbezoinės rūgšties hidrazido susintetino pirola žiedą turintį junginį 41. Šis produktas esant tam tikrai dozei pasižymi antituberkulioziniu poveikiu ir neturi citotoksinio poveikio žmogaus organizmui. Reakcija vykdoma 3 valandas hidrazidą 39 virinant su 2,5-dimetoksitetrahydrofuranu (40), mišinyje esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui (žr. 1.14 schema) [22].

### 1.14 schema



Reakcijų metu, kai pirolas gaunamas iš hidrazido ir diketonų naudojant acto rūgštį kaip katalizatorių, gali susidaryti kitų produktų, nes mišinyje yra rūgštis, o reakcijos laikas gali būti gan ilgas. Tad mokslininkų grupė [23] pirolas žiedo struktūrą turintį junginį **44** gavo hidrazidą **42** paveikus diketonu **43** ir pasinaudojus  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  katalizatoriumi (žr. 1.15 schema). Reakcijos metu nebuvo naudojamas joks tirpiklis, reakcija vykdoma  $100\text{ }^\circ\text{C}$  25 minutes. Lyginant produktų išeigas nenaudojant katalizatoriaus ir pridėjus 5 mol%  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  išeiga nuo 29 % padidėja iki 95 %.

### 1.15 schema

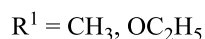
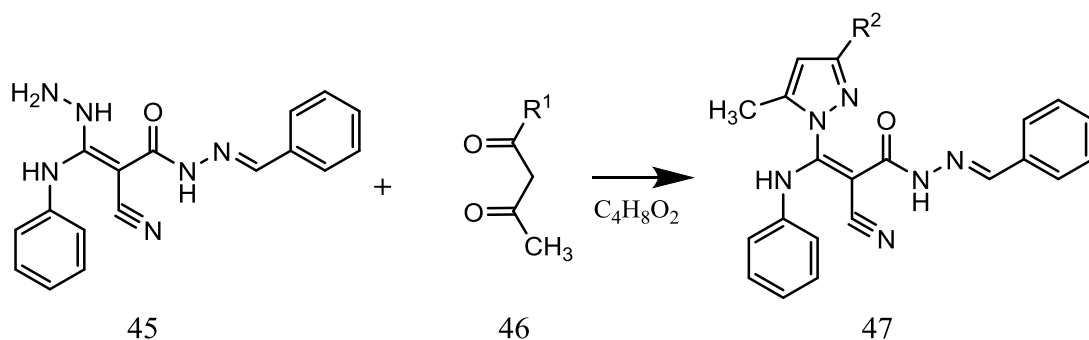


## 1.4. Diazolo darinių sintezė iš karbohidrazidų

Diazolo dariniai, taip pat kaip ir pirolas, pasižymi įvairiomis biologinėmis savybėmis. Veikia prieš bakterijas, prieš virusus, uždegimus, navikus, taip pat pasižymi nervų sistemos apsaugine funkcija ir gali jungtis prie estrogenų receptorių [24].

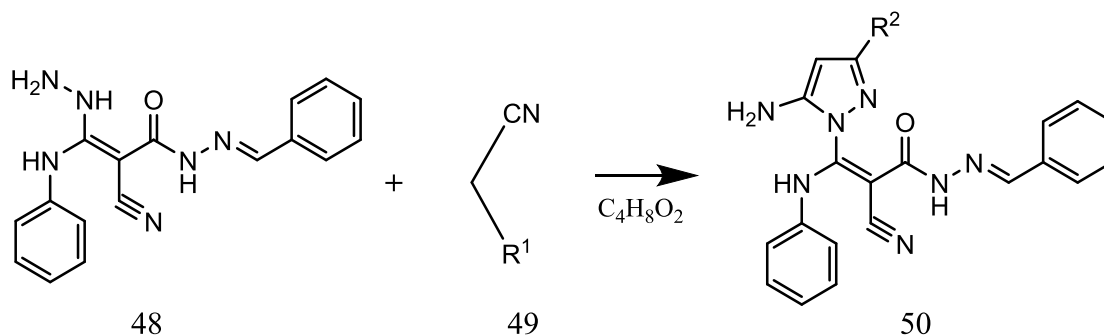
Diazolus, kaip ir pirolus galima gauti hidrazidams reaguojant su diketonais. Wagnat Wahba su kolegomis susintetino diazolus **47**, kurie pasižymi priešvėžiniu poveikiu – prieš krūtų adenokarcinomą, smulkiųjų ląstelių plaučių karcinomą ir centrinės nervų sistemos vėžį. Reakcija buvo vykdoma 1,4 dioksane 2 valandas virinant hidrazidą **45** su 2,4-pentandionu / acetilacto rūgšties etilo esteriu (**46**) (žr. 1.16 schema) [25]. Produktas gautas iš acetilacto rūgšties esterio prie pirazolo žiedo turi OH grupę, kuri šiuo atveju, lyginat produktą gautą iš 2,4-pentandiono, sumažina junginio priešvėžines savybes.

### 1.16 schema



Ši mokslininkų grupė taip pat susintetino diazolo žiedą, turintį junginį **50**, hidrazidą paveikus nitrilo dariniais. Reakcija buvo vykdoma 1,4-dioksane sumaišius hidrazidą **48** ir malononitrilą / etilcianoacetatą **49** mišinio virimo temperatūroje 4 valandas. Junginys turintis OH grupę, prijungtą prie pirazolo žiedo, buvo biologiškai aktyvesnis negu junginys turintis tik  $NH_2$  grupes prisijungusias prie pirazolo žiedo (žr. 1.17 schema) [25].

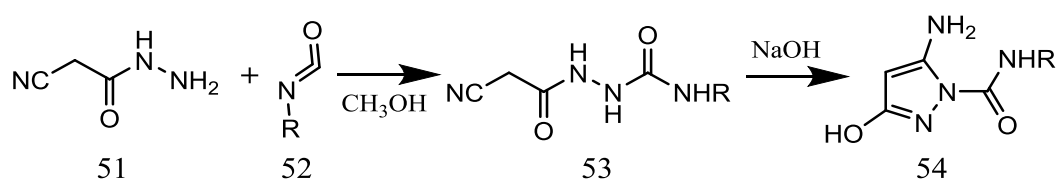
### 1.17 schema



Pirazolo žiedą turinčius junginius **54** galima lengvai susintetinti, hidrazidus **51** paveikus alkilizocianatais **52** ir produktus **53** ciklizuojant vandeniniu NaOH tirpalu. Reakcijų išeiga svyruoja nuo 48 % iki 92 % (žr. 1.18 schema) [26].

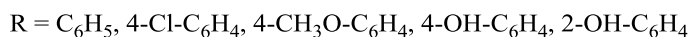
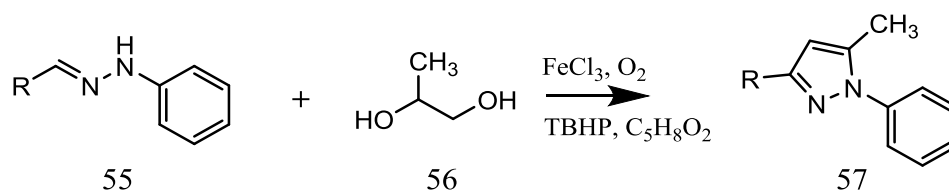


### 1.18 schema



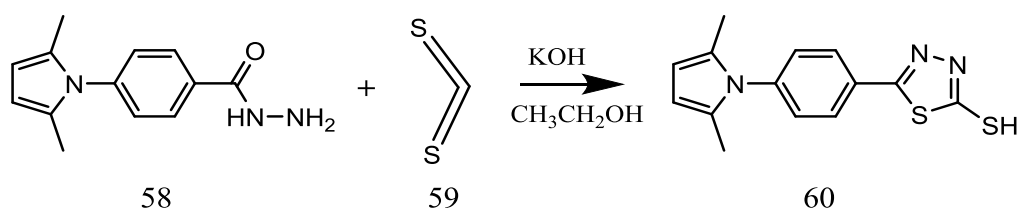
Taip pat pakeistus 1,3,5-pirazolus **57** galima susintetinti iš hidrazonų. Hidrazono **55**,  $\text{FeCl}_3$  ir propan-1,2-diolio (**56**) mišinys sumaišomas kambario temperatūroje deguonies atmosferoje. Po to į mišinį sulašinamas 2,4-pentandionas ir tertbutilhidroperoksidas (TBHP) ir kambario temperatūroje maišoma dar apie 1 valandą (žr. 1.19 schema). Šiuo būdu gautų junginių išeiga nėra labai gera ir svyruoja nuo 51 % iki 58 % [27].

### 1.19 schema



Heterociklai turintys sieros atomą taip pat pasižymi biologiniu aktyvumu. Tiadiazolai gali slopinti bakterijų ar grybelių augimą [28]. Mokslininkų grupės susintetintas junginys **60** pasižymi priešgrybeliniu poveikiu slopindamas *Aspergillus niger*, *Candida tropicalis*, *Saccharomyces cerevisiae* augimą. Tai pat stabdo gramteigiamų *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis* ir gramneigiamų *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* bakterijų augimą. Sumaišius hidrazidą **58** ir anglies disulfidą **59** reakcijos mišinys buvo virintas 14 valandų KOH absoliutaus etilo alkoholio tirpale (žr. 1.20 schema) [29].

### 1.20 schema

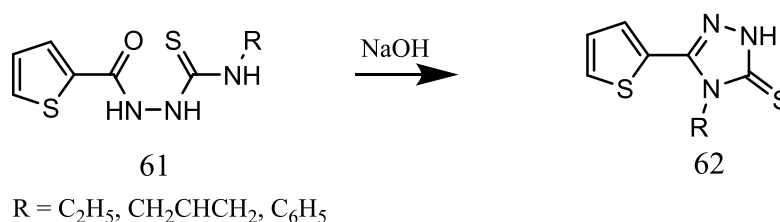


## 1.5. Triazolo darinių sintezė iš hidrazidų

Triazolo dariniai yra viena iš pagrindinių struktūrų, kurias galima rasti antibakteriniuose, antimikobakteriniuose, antimaliariniuose [30], analgetinį ir traukulius mažinantį poveikį turinčiuose vaistuose [31, 32]. Taip pat triazolai pasižymi priešūždegiminiu poveikiu inhibuodami ciklooksigenazę ir 5-lipoksigenazę, taip sukeldami mažiau šalutinių poveikių, lyginant su nesteroidiniais priešūždegiminiais vaistais kurie inhibuoja tik ciklooksigenazę [33].

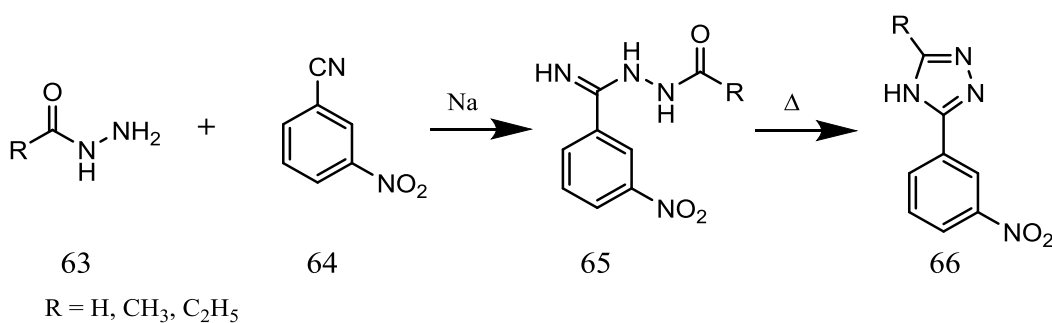
Vienas iš lengviausių triazolų sintezės būdų yra semikarbazidų ciklizacija šarmais. Mokslininkų grupė susintetino triazolo žiedą turinčius junginius **62** iš hidrazinkarbotioamidų **61** juos 3 val virinant vandeniniame 10 % NaOH tirpale (žr. 1.21 schema). Ir nors šie junginiai pasižymėjo antibakteriniu poveikiu prieš *E. coli* ir *P. aeruginosa*, tačiau jie turi dvigubai silpnesnį poveikį negu ciprofloksacinas. Taip pat jie turėjo keturis kartus silpnesnį poveikį prieš mikroskopinius grybus: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffeii*, lyginant su ciklopiroksolaminu [34].

### 1.21 schema



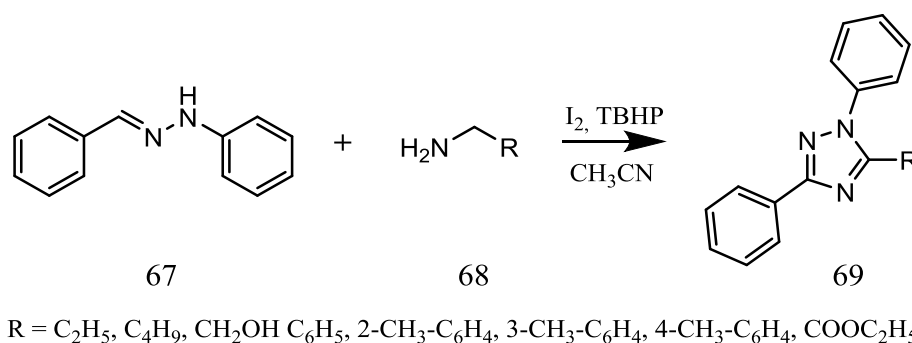
Triazolo žiedo struktūrą taip pat galima gauti iš hidrazidų. Iš pradžių acilhidrazidas **63** metanolyje virintas su 3-nitrobenzonitrilu **64**, naudojant natrij kaip katalizatorių. Lydant gautą hidrazoną **65** mokslininkams pavyko susintetinti triazolo žiedo struktūrą **66** ir pasiekti 96 % – 98 % produktų išeigą (žr. 1.22 schema) [35].

### 1.22 schema



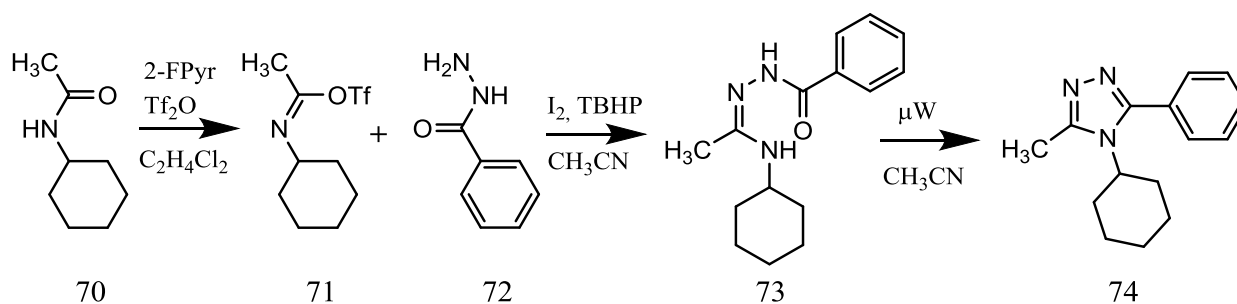
Taip pat triazolus **69** galima gauti hidrazidams **67** reaguojant su aminais **68**. Reakcijos vykdomos acetonitrile 90 °C 4 valandas kaip katalizatorių naudojant I<sub>2</sub> ir TBHP (žr. 1.23 schema). Produktų išeiga svyruoja nuo 40 % iki 90 % [36].

### 1.23 schema



Be to triazolo žiedas taip pat susidaro hidrazidams **72** reaguojant su antriniaisiais aminais **70**, aktyvintais trifluormetansulfo anhidridu (Tf<sub>2</sub>O) juos veikiant mikrobangomis. Reakcija remiasi amino aktyvacija **71** po jos sekančiu hidrazido nukleofiliniu prijungimu ir galiausiai ciklo susidarymu per tarpinį produktą **73**. Reakcija vykdoma 1,2-dichloretane kartu su 2-fluorpiridinu kaip baze, amino aktyvacija ir hidrazido prijungimas vykdomi 0 °C temperatūroje, ciklo susidarymas inicijuojamas tirpalą veikiant mikrobangomis 140 °C 2 valandas (žr. 1.24 schema). Taip pasiekama 85 % produkto **74** išeiga [37].

### 1.24 schema



Remiantis literatūros duomenimis galima tikėtis, jog darbe pavyks susintetinti junginius, kurie savo struktūroje turi heterociklo žiedą ar hidrazonų tipo junginius, kurie galėtų turėti biologinį aktyvumą. Jie gali pasižymėti bakterijų augimą slopinančiu poveikiu bei veikti kaip antioksidantai ir todėl galėtų būti panaudojami medicinoje ar žemės ūkyje.

## 2.TYRIMO METODAI

### 2.1. Junginių struktūros nustatymas

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai užrašyti *Bruker Avance III* ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  100 MHz) spektrometru. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai  $\delta$  skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). Junginių spektrinė analizė atlikta dimetilsulfoksido (DMSO- $d_6$ ) tirpaluose.

IR spektrai rašyti spektrometru *PERKIN ELMER Spectrum 100 FT-IR*.

Junginių elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE – 440 Elemental* aparatu.

Junginių masės spektrai užrašyti *Bruker Daltonics – maXis 4G* spektrometru.

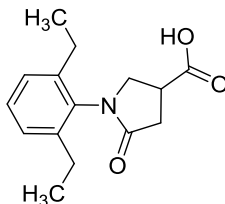
Reakcijų eiga stebėta ir gautų produktų grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *MACHEREY-NAGEL ALUGRAM® SIL G/UV254* TLC plokšteles. Plokštelės ryškintos ultravioletine šviesa ( $\lambda = 254$  nm ir 366 nm).

Lydymosi temperatūros nustatytos atvirame kapiliare ir nekoreguotos.

Junginių antioksidacinis aktyvumas nustatytas naudojami *Shimadzu UV-1280* spektrofotometrą.

### 2.2. Junginių sintezė

#### 1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (3)



Itakono rūgštis (78,06 g, 0,6 mol) ištirpinta vandenyje (200 ml), į tirpalą supiltas 2,6-dietilanilinas (1) (74,62 g, 0,5 mol). Mišinys virintas 12 val, atvėsintas. Po to tirpalas parūgštintas HCl iki pH 2. Susidarę kristalai filtruoti ir plauti vandeniu.

Išeiga 85 g (65 %). Lyd. t. 138–140 °C (kristalinta iš vandens).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1720 (COOH); 1641 (CO).

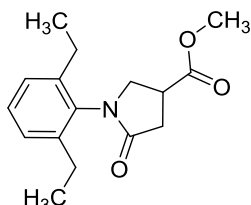
**$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 1,08–1,15 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,41–2,47 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,63 (dd,  $J = 16,8, 5,6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 2,76 (dd, 16,9, 9,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 3,39–3,46 (m, 1H, CH); 3,66–3,81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,15 (dd,  $J = 7,6, 1,7$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>); 12,73 (pl. s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 14,61; 14,87 (CH<sub>3</sub>); 23,40 (CH<sub>2</sub>); 33,32 (CH<sub>2</sub>CO); 36,39 (CH); 51,66 (NCH<sub>2</sub>); 126,30; 126,48; 128,35; 134,58; 141,81; 142,04 (C<sub>arom</sub>); 172,23; 174,62 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 262,1165 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>.

Nustatyta, DSMS (EPJ), m/z %: 262,1130 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

#### Metil 1-(2,6-dietilfenil)-5-okspiroolidin-3-karboksilat (4)



Rūgštis **3** (26,13 g, 0,1 mol) ištripta metanolyje (250 ml), į tirpalą įpilta H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 ml). Mišinys virintas 6 val, atvėsintas, metanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Po to likusi dalis mišinio užpilta 250 ml vandeniniu 10 % Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tirpalu ir pašildyta iki virimo. Mišinys atvėsintas, vandeninė fazė nupilta, likutis užpiltas 200 ml vandens ir kaitinamas iki virimo, procesą pakartojant du kartus. Mišinys atvėsintas, vandeninė dalis nupilta. Likutis užpiltas 200 ml dietileterio ir intensyviai maišomas 20 min magnetine maišykle. Mišinys šaldytas 2 val -19 °C temp., nufiltruotas į apvaliadugnę kolbą, dietileteris nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu.

Išeiga 17,76 (68 %). Junginys yra dervos pavidalo (R<sub>f</sub> = 0,8, eliuentas – metanolis:chloroformas = 1:5).

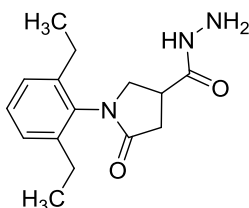
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 1,05–1,18 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O); 2,41–2,47 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,67–2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,38–3,48 (m, 1H, CH); 3,66–3,81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,12–7,17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,25 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H, H<sub>arom</sub>).

$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 14,30; 14,54 (CH<sub>3</sub>); 23,43 (2CH<sub>2</sub>); 33,69 (CH<sub>2</sub>CO); 37,01 (CH); 50,98 (NCH<sub>2</sub>); 52,34 (CH<sub>3</sub>O); 126,45; 126,49; 128,95; 134,78; 141,79; 142,42 (C<sub>arom</sub>); 171,58; 173,78 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 276,1602 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>.

Nustatyta, DSMS (EPJ), m/z %: 276,1661 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

#### 1-(2,6-dietilfenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (5)



Metilesteris **4** (18,63 g, 0,068 mol) ir hidrazinmonohidratas (10,22 g, 0,0238 mol) ištirpinti 135 ml 2-propanolio ir virinti 1 val. Mišinys ataušintas, 2-propanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu, susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti 2-propanoliu.

Išgeiga 12,59 g (67 %). Lyd. t. 161,5–163,5 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3326 (NH); 2922 (NH<sub>2</sub>); 1677; 1631 (CO).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,10–1,15 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,42–2,48 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,54–2,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,23–3,31 (m, 1H, CH); 3,56; 3,66 (dd, t,  $J = 9,7, 6,1, J = 9,2$  Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,30 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,15 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,25–7,29 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 9,24 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 14,66; 14,85 (CH<sub>3</sub>); 23,34; 23,50 (CH<sub>2</sub>); 33,79 (CH<sub>2</sub>CO); 35,26 (CH); 52,17 (NCH<sub>2</sub>); 126,26; 126,46; 128,29; 134,69; 141,74; 142,11 (C<sub>arom</sub>); 171,70; 172,37 (CO).

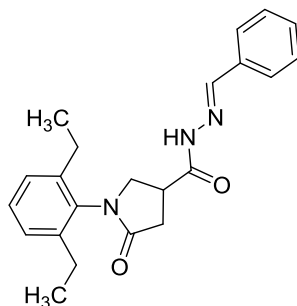
Apskaičiuota, m/z %: 276,1634 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, **DSMS** (APCI), m/z %: 276,1706 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

### Bendrasis hidrazonų **6 a-e** gavimo būdas

Atitinkamas aromatinis aldehidas (0,0027 mol) ir hidrazidas **5** (0,5g, 0,0018 mol) ištirpinti 20 ml 2-propanolio ir virinti 1,5 val. Susidarę kristalai reakcijoje su *p*-nitrobenzaldehydu nufiltruoti ir plauti eteriu. Kitų reakcijų su aldehidais metu kristalai nesusidarė, todėl 2-propanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Likučiai užpilti eteriu, susidarę kristalai nufiltruoti, plauti eteriu.

#### *N'*-benziliden-1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**6 a**)



Išgeiga 0,59 g (89 %). Lyd. t. 133–134 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3551 (NH); 1664 (C=O); 1411 (C=N).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,18 (t,  $J = 8,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,43–2,52 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,67–2,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,66–3,91 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,15–4,23 (m, 1H, CH); 7,15 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,25 (d,  $J = 7,4$

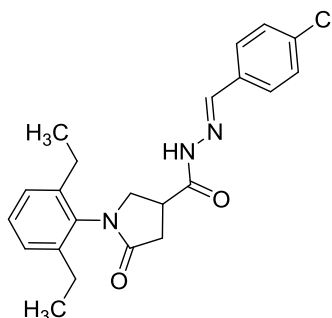
Hz, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,41–7,43 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,67–7,71 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8,03; 8,22 (2s, 1H, HCN); 11,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,70; 14,74; 14,82; 14,89 (CH<sub>3</sub>); 23,40; 23,49 (CH<sub>2</sub>); 33,32; 33,76 (CH<sub>2</sub>CO); 34,11; 36,39 (CH); 51,66; 52,04 (NCH<sub>2</sub>); 126,34; 126,45; 126,82; 127,11; 128,33; 128,83; 129,91; 134,14; 134,70; 141,76; 141,83; 142,02; 142,19; 143,55; 144,72; 147,01; 147,91 (C<sub>arom</sub>); 168,93, 172,28 172,50; 173,85 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 364,1947 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, DSMS (APCI), m/z %: 364,2020 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

### N'-(4-chlorbenziliden)-1-(2,6-dietilfenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (6 b)



Išauga 0,56 g (77 %). Lyd. t. 171–173 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

IR (KBr): ν(cm<sup>-1</sup>): 3555 (NH); 1670; 1608 (C=O); 1412 (C=N).

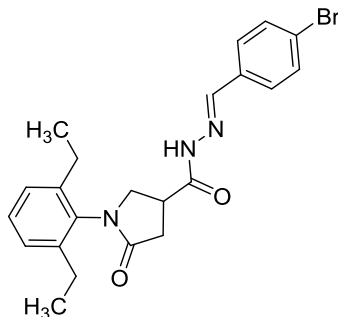
<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,17 (t, *J* = 7,7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,43–2,54 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,65–2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,65–3,9 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,16–4,83 (m, 1H, CH); 7,15 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,24–7,29 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,46–7,52 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,70–7,74 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 8,02; 8,20 (2s, 1H, HCN); 11,64; 11,69 (2s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,71; 14,80; 23,37; 23,46; 32,92; 33,71; 33,94; 36,04; 51,70; 51,98; 126,30; 126,43; 128,30; 128,46; 128,72; 128,87; 128,91; 133,08; 134,30; 134,68; 141,76; 141,81; 141,83 141,99; 144,72; 147,91; 152,27; 168,99; 172,20; 172,42; 173,95.

Apskaičiuota, m/z %: 398,1557 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, DSMS (APCI), m/z %: 398,1630 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

***N'*-(4-brombenziliden)-1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (6 c)**



Išeiga 0,5 g (62 %). Lyd. t. 124–126 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3552 (NH); 1665; 1611 (C=O); 1412 (C=N).

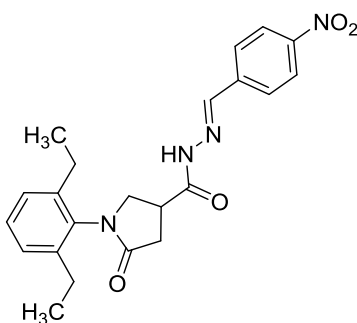
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,17 (t,  $J = 7,7$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,42–2,46 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,64–2,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,65–3,89 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,16–4,87 (m, 1H, CH); 7,15 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,25–7,28 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,60–7,68 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 8,00; 8,19 (2s, 1H, HCN); 11,64; 11,69 (2s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 14,67; 14,71; 14,80; 14,81; 23,37; 23,46; 32,92; 33,71; 33,94; 36,04; 51,70; 51,85; 123,07; 126,30; 126,43; 128,30; 128,70; 128,95; 131,79; 131,82; 133,41; 134,68; 141,81; 141,99; 142,37; 144,72; 147,91; 168,98; 172,21; 172,41; 173,96.

Apskaičiuota,  $m/z$  %: 442,1052 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ),  $m/z$  %: 442,1125 [M + H]<sup>+</sup> (94,44 %).

***N'*-(4-nitrobenziliden)-1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (6 d)**



Išeiga 0,62 g (83 %). Lyd. t. 206–207 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3462 (NH); 1668 (C=O); 1415 (C=N); 1341 (NO<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,08–1,20 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,43–2,55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,66–2,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,45–3,91 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,19–4,26 (m, 1H, CH); 7,15 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,24–7,29 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 8,12 (s, 1H, HCN); 8,23–8,31 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 11,87; 11,92 (2s, 1H, NH).



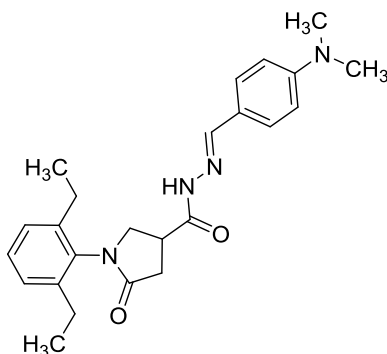
$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 14,90; 15,02; 23,58; 23,67; 33,14; 33,86; 34,10; 36,30; 51,80; 52,11; 124,20; 124,24; 126,50; 126,65; 127,98; 128,29; 128,53; 134,87; 140,63; 141,45; 141,95; 142,03; 142,20; 142,39; 144,72; 147,91; 148,08; 169,59; 172,36; 172,56; 174,96.

Apskaičiuota, m/z %: 409,1798  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ .

Nustatyta, DSMS (EPJ), m/z %: 409,1870  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100 %).

### 1-(2,6-dietilfenil)-*N'*-(4-(dimetilamino)benzilden)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas

(6 e)



Išėiga 0,5 g (67 %). Lyd. t. 156–157 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

IR (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1694; 1668 (C=O); 1407 (C=N).

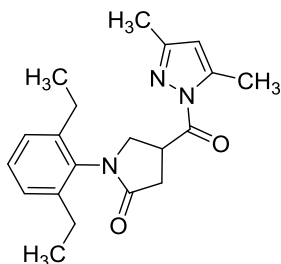
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,10–1,20 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,45–2,47 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,72 (dd,  $J = 24,8, 7,9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,94–2,96 (m, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 3,66–3,89 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,12–4,16 (m, 1H, CH); 6,73 (t,  $J = 9,7$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,16 (d,  $J = 7,1$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,26 (s, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,49 (dd,  $J = 14,0, 8,5$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,89; 8,06 (2s, 1H, HCN); 11,30 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 14,68; 14,75; 14,79; 14,86; 23,36; 23,51; 32,86; 33,82; 34,15; 35,99; 51,90; 52,13; 111,06; 111,79; 121,36; 121,48; 126,33; 126,43; 128,05; 128,28; 128,41; 134,74; 141,81; 141,99; 144,32; 147,76; 151,35; 168,22; 172,31; 172,55; 173,12.

Apskaičiuota, m/z %: 407,2428  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ .

Nustatyta, DSMS (EPJ), m/z %: 407,2442  $[\text{M} + \text{H}]^+$  (100 %).

### 1-(2,6-dietilfenil)-4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-karbonil)pirolidin-2-onas (7)



Hidrazidas **5** (0,5g, 0,0018 mol) ištirpintas 10 ml 2-propanolio, supiltas pentan-2,4-dionas (0,54 g, 0,0054 mol), įlašinta druskos rūgštis (0,05 ml) ir virinta 2 val. Pusę 2-propanolio nudistiliuota sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Likutis užpiltas 50 ml vandens, kaitinta iki užvirimo, atvėsinta, susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti eteriu.

Išeiga 0,49 g (79 %). Lyd. t. 139–141 °C (kristalinta iš etanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1720; 1699 (C=O); 1403 (C=N); 1383 (C–N).

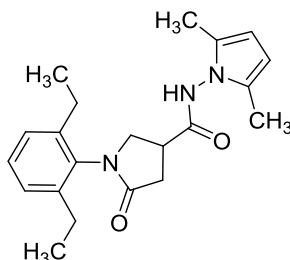
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,16 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 2,40–2,46 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 2,75–2,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,70; (dd,  $J = 10,2, 5,5$ , 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,93 (t,  $J = 9,5$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,56–4,61 (m, 1H, CH); 6,23 (s, 1H, CH<sub>pirazol</sub>); 7,13–7,17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 13,53; 14,07; 14,68; 14,81 (CH<sub>3</sub>); 23,40; 23,46 (CH<sub>2</sub>); 33,23 (CH<sub>2</sub>CO); 36,73 (CH); 51,78 (NCH<sub>2</sub>); 111,60; 126,36; 126,48; 128,41; 134,46; 141,86; 141,95; 143,84; 152,15 (C<sub>arom</sub>); 171,91; 172,92 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 340,1947 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ), m/z %: 340,2020 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

#### 1-(2,6-dietilfenil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (**8**)



Hidrazidas **5** (0,5 g, 0,0018 mol) ištirpintas 10 ml 2-propanolio, supiltas heksan-2,5-dionas (0,62 g, 0,0054 mol), įlašinta acto rūgštis (0,05 ml) ir virinta 4 val. Pusę 2-propanolio nudistiliuota sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Likutis užpiltas 50 ml vandens, kaitinta iki užvirimo, atvėsus susidarę kristalai nufiltruoti.

Išeiga 0,59 g (92 %). Lyd. t. 116–117 °C (kristalinta iš etanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3233 (NH); 1673 (C=O); 1463 (C–N).

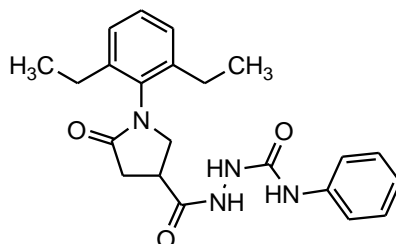
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,10 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 2,46 (dd,  $J = 14,4, 7,3$  Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,61–2,71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 2,83–2,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 3,53–3,60 (m, 1H, CH); 3,68; 3,88 (dd, t,  $J = 9,7, 4,1, J = 9,2$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,88 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 5,70 (d,  $J = 11,3$ , 2H, 2CH<sub>pirol</sub>); 7,15–7,18 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,29 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H<sub>arom</sub>); 10,89 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 10,91; 10,94; 14,67; 14,86 (CH<sub>3</sub>); 23,33; 23,45 (CH<sub>2</sub>); 33,51 (CH<sub>2</sub>CO); 35,01 (CH); 51,97 (NCH<sub>2</sub>); 103,11 (2CH<sub>pirol</sub>); 126,30; 126,50; 126,72; 126,78; 128,40; 134,51; 141,80; 142,15 (C<sub>arom</sub>); 172,12; 172,22 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 354,2103 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, DSMS (EPJ), m/z %: 354,2176 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

### 2-(2-(1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil)hidrazinil)-N-fenilacetamidas (9 a)



Hidrazidas **5** (2 g, 0,0072 mol) ištirpintas 15 ml metanolio, į tirpalą supiltas fenilizocianatas (1,02 ml, 0,0094 mol), tirpalas virintas 2 val. Pusę metanolio nudistiliuota sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti eteriu.

Išėja 2,10 g (73 %). Lyd. t. 180–182 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

IR (KBr): ν(cm<sup>-1</sup>): 3342; 3297; 3251 (NH); 1661 (C=O).

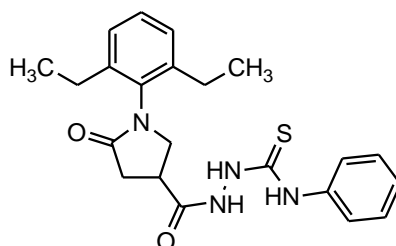
<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,44–2,50 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,58–2,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,35–3,46 (m, 1H, CH); 3,62–3,79 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,96 (t, J = 7,3, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,14–7,17 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,23–7,27 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,46 (d, 2H, H<sub>arom</sub>); 8,11; 8,79; 9,91 (3s, 3H, NH).

<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,68; 14,87 (CH<sub>3</sub>); 23,31; 23,46 (CH<sub>2</sub>); 33,56 (CH<sub>2</sub>CO); 34,84 (CH); 51,96 (NCH<sub>2</sub>); 118,46; 121,95; 126,26; 126,46; 128,34; 128,67; 134,64; 139,98; 141,75; 142,21; 155,27 (C<sub>arom</sub>); 172,28; 172,79 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 395,2005 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>.

Nustatyta, DSMS (EPJ), m/z %: 395,2078 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

### 2-(2-(1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil)hidrazinil)-N-feniletantioamidas (9 b)



Hidrazidas **5** (2 g, 0,0072 mol) ištirpintas 15 ml metanolio, į tirpalą supiltas fenilzotiocianatas (1,02 ml, 0,0072 mol), tirpalas virintas 2 val. Atvėsinus susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti eteriu.

Išeiga 2,26 g (75 %). Lyd. t. 170–172 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3149 (NH); 1709; 1681 (C=O); 1184 (C=S).

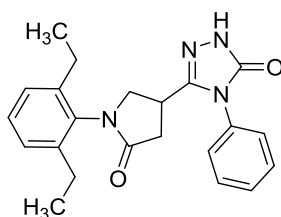
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,13 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,15 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,44–2,50 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,62–2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,40–3,47 (m, 1H, CH); 3,62–3,78 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,5 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,26–7,36 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,45 (d,  $J = 9,5$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 9,60 (s, 1H, 2NH); 9,67 (pl.s, 1H, NH); 10,08; 10,17 (2s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 14,71; 14,94 (CH<sub>3</sub>); 23,39; 23,48 (CH<sub>2</sub>); 33,56 (CH<sub>2</sub>CO); 33,06 (CH); 51,87 (NCH<sub>2</sub>); 126,29; 126,50; 128,19; 128,37; 134,65; 139,08; 141,74; 142,24 (C<sub>arom</sub>); 168,48 (CS); 172,32 (CO).

Apskaičiuota,  $m/z$  %: 411,1776 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ),  $m/z$  %: 411,1849 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

#### 5-(1-(-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas (10 a)



Semikarbazidas **9 a** (1,0 g, 0,0025 mol) ištirpintas 25 ml 4 % NaOH vandeniniame tirpale ir virintas 10 val. Tirpalas atvėsintas ir praskiestas 50 ml vandens. Kolbą laikant leduose į tirpalą sulašinta HCl iki pH 2. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti vandeniu.

Išeiga 0,59 g (59 %). Lyd. t. 220–222 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3103 (NH); 1717; 1682 (C=O); 1408 (C=N).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,02–1,13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,30–2,47 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,57–2,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,51–3,54 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 3,73–3,81 (m, 1H, CH); 7,11–7,13 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,23–7,25 (m, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,45–7,56 (m, 5H, H<sub>arom</sub>); 11,9 (s, 1H, NH).

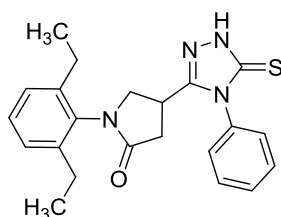
**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 14,67; 14,85 (CH<sub>3</sub>); 23,31; 23,40 (CH<sub>2</sub>); 29,19 (CH<sub>2</sub>CO); 33,36 (CH); 51,85 (NCH<sub>2</sub>); 126,36; 126,50; 127,68; 128,40; 128,94; 129,64; 134,33; 141,84; 142,01; 147,44; 154,68; 171,90 (C<sub>arom</sub>); 172,24; 174,63 (CO).

Apskaičiuota,  $m/z$  %: 377,1899 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ),  $m/z$  %: 377,1972 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

**1-(2,6-dietilfenil)-4-(4-fenil-5-tiookso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas**

**(10 b)**



Semitiokarbazidas **9 b** (1,4 g, 0,0025 mol) ištirpintas 35 ml 4 % NaOH vandeniniame tirpale ir virintas 3 val. Tirpalas atvėsintas ir praskiestas 50 ml vandens. Laikant kolbą leduose į tirpalą sulašinta HCl iki pH 2. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti vandeniu.

Išeiga 1,02 g (76 %). Lyd. t. 241–242 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3091 (NH), 1657 (C=O), 1310 (C=S), 1493 (C=N).

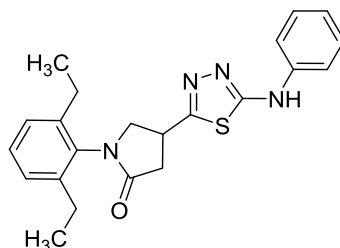
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,02 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,07 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,30–2,42 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,59 (dd,  $J = 16,7, 9,2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 2,78 (dd,  $J = 16,6, 6,4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 3,49 (dd,  $J = 9,7, 8,3$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,63 (dd,  $J = 9,6, 5,4$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,66–3,74 (m, 1H, CH); 7,12 (dd,  $J = 6,7, 5,2$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,25 (t,  $J = 7,6$ , 1H, H<sub>arom</sub>); 7,48–7,50 (m, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,54–7,58 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 13,90 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 14,69; 14,80 (CH<sub>3</sub>); 23,29; 23,41 (CH<sub>2</sub>); 29,05 (CH<sub>2</sub>CO); 33,89 (CH); 52,04 (NCH<sub>2</sub>); 126,38; 126,48; 128,44; 129,61; 129,73; 133,50; 134,25; 141,81; 142,02; 152,96 (C<sub>arom</sub>); 168,48 (CS); 171,65 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 393,1671 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ), m/z %: 393,1755 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

**1-(2,6-dietilfenil)-4-(5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirolidin-2-onas (11)**



Semitiokarbazidas **9 b** (0,7 g, 0,0017 mol) ištirpintas 10 ml koncentruotos sieros rūgšties. Virinta 2 val, mišinys atvėsintas leduose, praskiestas 50 ml vandens ir neutralizuotas NH<sub>4</sub>OH iki pH 7. Susidarę kristalai nufiltruoti.

Išeiga 0,54 g (80 %). Lyd. t. 120–122 °C (kristalinta iš 1-4,dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1693 (C=O); 1455; 1425 (C=N); 746 (C–S).

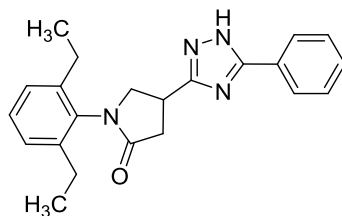
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,36–2,42 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,87 (dd, *J* = 16,6, 6,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 3,01 (dd, *J* = 16,6, 8,9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 3,75 (dd, *J* = 10,0, 5,3 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,02 (dd, *J* = 9,9, 8,0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,19–4,26 (m, 1H, CH); 7,0 (t, *J* = 7,4, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,15 (dd, *J* = 13,3, 7,5 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,27 (t, *J* = 7,6, 1H, H<sub>arom</sub>); 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,62 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 10,36 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,64; 14,88 (CH<sub>3</sub>); 23,47; 23,54 (CH<sub>2</sub>); 33,31 (CH<sub>2</sub>CO); 36,13 (CH); 54,67 (NCH<sub>2</sub>); 117,32; 121,84; 126,63; 126,50; 128,38; 129,10; 134,54; 140,67; 141,87; 142,07 (C<sub>arom</sub>); 160,65; 164,62 (CS); 172,10 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 393,1695 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ), m/z %: 393,1755 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

### 1-(2,6-dietilfenil)-4-(5-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (12)



Hidrazidas **5** (1 g, 0,0036 mol) ir tiobenzamidas (0,59 g, 0,0043 mol) 3 val lydyti 160 °C temperatūroje. Atvėsęs lydalas užpiltas 50 ml vandens ir virintas 10 min. Vanduo nupiltas, o virinimas su vandeniu pakartotas. Kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu.

Išeiğa 0,84 g (60 %). Lyd. t. 129–130 °C (kristalinta iš 1-4,dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3194 (NH); 1673 (C=O); 1462; 1441 (C=N).

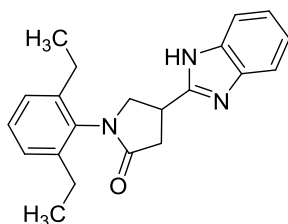
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,09–2,12 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,30–2,45 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,69–2,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,93–4,00 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,10–4,13 (m, 1H, CH); 7,01–7,15 (m, 4H, H<sub>arom</sub>); 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 8,02 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 14,72 (pl. s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 17,10; 17,17 (CH<sub>3</sub>); 20,38 (CH<sub>2</sub>); 34,99 (CH<sub>2</sub>CO); 36,29 (CH); 54,23 (NCH<sub>2</sub>); 126,20; 126,38; 127,14; 127,24; 128,26; 129,08; 130,60; 132,37; 132,42; 135,90; 137,33; 137,46 (C<sub>arom</sub>); 171,60 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 361,1950 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O.

Nustatyta, **DSMS** (EPJ), m/z %: 361,2023 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

#### 4-(1*H*-benz[*d*]imidazol-2-il)-1-(2,6-dietilfenil)pirolidin-2-onas (13)



Rūgštis **3** (2,5 g, 0,019 mol) ir *o*-fenilendiaminas (2,16 g, 0,02 mol) ištirpinti vandens ir druskos rūgšties tirpale 60 ml sumaišytam santykiu 2:1, reakcija vykdyta 48 val, 110 °C temp. Susidareę kristalai nufiltruoti.

Išeiga 2,76 g (87 %). Lyd. t. 279–281 °C (kristalinta iš 1-4,dioksano).

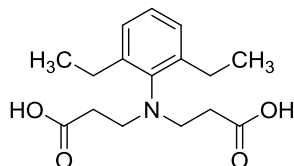
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 2,11–2,27 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,34–2,40 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,03 (dd, *J* = 16,6, 9,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 3,16 (dd, *J* = 16,6, 8,9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CO); 4,12–4,25 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,42–4,46 (m, 1H, CH); 7,05–7,18 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,49 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,78 (dd, *J* = 6,1, 3,2 Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 14,16 (s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,64; 14,88 (CH<sub>3</sub>); 23,47; 23,54 (CH<sub>2</sub>); 33,31 (CH<sub>2</sub>CO); 36,13 (CH); 54,67 (NCH<sub>2</sub>); 117,32; 121,84; 126,63; 126,50; 128,38; 129,10; 134,54; 140,67; 141,87; 142,07 (C<sub>arom</sub>); 172,10 (CO).

Apskaičiuota, m/z %: 333,1798 [M + H]<sup>+</sup>, (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O).

Nustatyta, **DSMS** (EPJ), m/z %: 333,1841 [M + H]<sup>+</sup> (100 %).

#### 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)dipropiono rūgštis (14)



2,6-dietilanilinas (**1**) (22,39 g, 0,15 mol) ištirpintas 140 ml vandens ir sumaišytas su akrilo rūgštimi (31,57 ml, 0,46 mol). Mišinys virintas 24 val. Reakcijos mišinys atvėsintas, užpiltas 150 ml vandens ir virintas 15 min. Atvėsinus mišinį vandeninė fazė nupilta ir procedūra pakartota dar du kartus. Likutis ištirpintas 300 ml dietileterio, įpilta 200 ml vandens ir intensyviai maišyta 15 min. Vandeninė fazė atskirta dalomuoju piltuvu, o dietileterio fazė šaldyta kameroje 2 val. Eterinė fazė nufiltruota ir eteris pašalintas jį nudistiliuojant sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu.

Išeiga 33,75 g (75 %). Medžiaga dervos pavidalo (R<sub>f</sub> = 0,51, eliuentas – metanolis:chloroformas = 1:5).

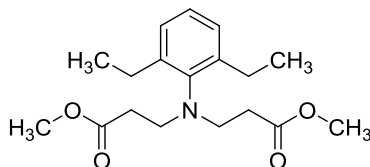
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ, m. d.: 1,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,27–2,31 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>COOH); 2,58–2,63 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,30 (dd, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 6,86–7,09 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 10,54 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 15,08; 15,40 ( $\text{CH}_3$ ); 23,71 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 34,45; 34,81 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ ); 45,32; 50,72 ( $\text{NCH}_2$ ); 122,40; 126,43; 126,65; 136,38; 144,74 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 173,40; 173,85 (CO).

Apskaičiuota, %: C 65,51; H 7,90; N 4,77;  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ .

Nustatyta, %: C 65,29; H 7,71; N 4,66.

### Dimetil 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)dipropionatas (15)



Dirūgštis **14** (29,3 g, 0,1 mol) ištripta metanolyje (100 ml), į tirpalą įpilta  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8 ml). Mišinys virintas 12 val, atvėsus, metanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Po to likusi dalis mišinio užpilta 300 ml vandeninio 10 %  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ir pašildyta iki virimo. Mišinys atvėsintas, vandeninė fazė nupilta, likutis užpiltas 200 ml vandens ir kaitintas iki virimo, procesą pakartojant du kartus. Mišinys atvėsintas, vandeninė dalis nupilta. Likutis užpiltas 200 ml dietileterio ir intensyviai maišytas 20 min magnetine maišykle. Mišinys šaldytas 2 val, nufiltruotas į apvaliadugnę kolbą, dietileteris nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu.

Išeiga 20,16 g (72 %). Medžiaga dervos pavidalo ( $R_f = 0,82$ , eliuentas – metanolis:chloroformas = 1:5).

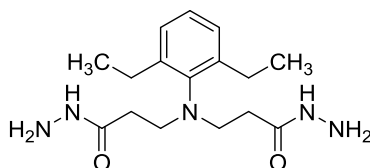
$^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 1,12 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,23 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,34–2,43 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ); 2,73–2,79 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,19 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,61–3,75 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ); 7,05 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,28 (d, ,  $J = 8,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,39 (d, ,  $J = 7,9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 15,08 ( $\text{CH}_3$ ); 23,72; 23,78 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 30,32; 34,18; ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 48,79; 51,40 ( $\text{NCH}_2$ ); 51,79 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ); 126,78; 128,03; 129,85; 131,54; 137,70; 143,43 ( $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 171,04; 172,21 (CO).

Apskaičiuota, %: C 67,26; H 8,47; N 4,36;  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ .

Nustatyta, %: C 67,04; H 8,26; N 4,13 .

### 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)di(propanhidrazidas) (16)





Diesteris **15** (8 g, 0,025 mol) ir hidrazinmonohidratas (7,5 g, 0,15 mol) ištirpinti 2-propanolyje (50 ml) ir virinti 6 val. Reakcijos mišinys atvėsintas, 2-propanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Į likusią medžiagą įpilta 20 ml dietileterio, susidarę kristalai filtruoti praplaunant dietileteriu.

Išeiga 4,94 g (62 %). Lyd. t. 114–116 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3280 (NH); 3191 (NH<sub>2</sub>); 1634 (C=O).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,15 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,13–2,17 (t,  $J = 7,9$  Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>CO); 2,56–2,62 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,19 (t,  $J = 8,4$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 4,12 (s, 4H, 2NH<sub>2</sub>); 7,04–7,10 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 8,96 (s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 15,37 (CH<sub>3</sub>); 23,71 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 34,06 (CH<sub>2</sub>CO); 51,33 (NCH<sub>2</sub>); 125,75; 126,49; 143,35; 146,27 (C<sub>arom</sub>); 170,20 (2CO).

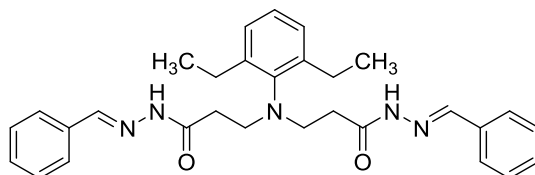
Apskaičiuota, %: C 59,79; H 8,47; N 21,79; C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 59,54; H 8,35; N 21,36.

### Bendrasis dihidrazonų **17 a-d** gavimo būdas

Dihidrazidas **16** (0,5 g, 0,0016 mol) ir atitinkamas aldehidas (0,0048 mol) ištirpinti 2-propanolyje (20 ml) ir virinti 2 val. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti 2-propanoliu ir dietileteriu.

#### 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(*N'*-benzilidin)propanhidrazidas (**17 a**)



Išeiga 0,64 g (83 %). Lyd. t. 154–155 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3192 (NH); 1651 (C=O); 1604 (C=N).

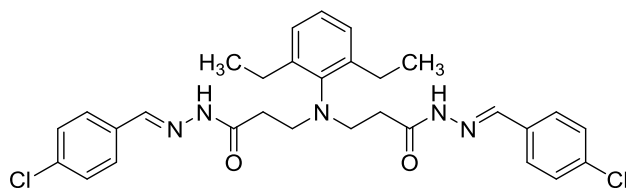
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,15 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,35–2,40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,64–2,67 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,78–2,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,35–3,41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 7,09 (t,  $J = 6,1$  Hz, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,38 (d, 6H, H<sub>arom</sub>), 7,50 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,65 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,95–8,15 (m, 2H, HCN); 11,26; 11,36 (2s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 15,32; 15,36; 23,72; 32,87; 35,83; 50,70; 56,70; 57,40; 125,81; 126,51; 126,60; 126,93; 128,67; 128,73; 129,57; 129,83; 134,23; 134,33; 142,47; 143,39; 145,77; 145,98; 146,52; 166,84; 172,87; 173,12.

Apskaičiuota, %: C 72,41; H 7,09; N 14,07; C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 72,07; H 6,84; N 13,86.

**3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(*N'*-4-chlorbenzilidin)propanhidrazidas (17 b)**



Išeiga 0,80 g (91 %). Lyd. t. 218–220 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3182 (NH); 1674 (C=O); 1608 (C=N).

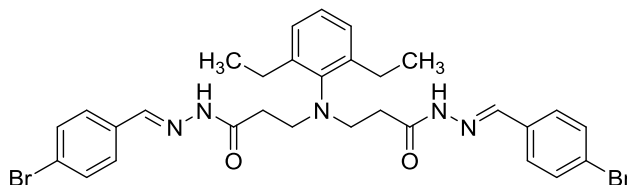
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,14 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,36 (dd,  $J = 14,3, 7,0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,63–2,67 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,77 (dd,  $J = 15,1, 8,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,35 (dd,  $J = 8,7, 5,1$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 7,07–7,14 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,38–7,52 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7,91–8,12 (m, 2H, HCN); 11,32; 11,42 (2s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 15,33; 15,38; 23,71; 32,57; 32,78; 50,35; 50,69; 51,09; 125,82; 126,52; 128,07; 128,12; 128,54; 128,72; 128,77; 128,82; 133,15; 133,98; 141,18; 141,28; 141,76; 143,36; 146,42; 146,72; 167,84; 173,18.

Apskaičiuota, %: C 63,60; H 5,87; N 12,38; C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 63,37; H 5,61; N 12,11.

**3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(*N'*-4-brombenzilidin)propanhidrazidas (17 c)**



Išeiga 0,90 g (89 %). Lyd. t. 212–213 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3182 (NH); 1674 (C=O); 1609 (C=N).

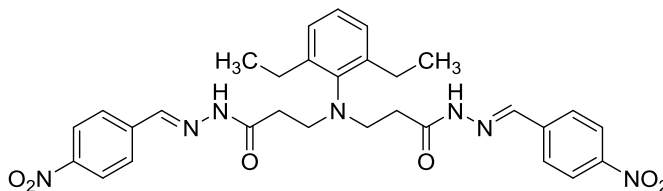
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,14 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,36 (dd,  $J = 14,4, 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,61–2,67 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,77 (dd,  $J = 14,9, 7,8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,36 (dd,  $J = 13,6, 7,6$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 7,07–7,11 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,41–7,61 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7,89–8,10 (m, 2H, HCN); 11,32; 11,42 (2s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 15,34; 15,39; 23,70; 32,56; 32,77; 50,35; 50,69; 51,09; 122,73; 125,81; 126,51; 126,54; 128,31; 128,78; 131,63; 131,73; 133,49; 141,28; 141,76; 143,36; 143,38; 145,12; 145,79; 146,02; 166,88; 173,19.

Apskaičiuota, %: C 54,98; H 5,08; N 10,69; C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 54,65; H 4,92; N 10,39.

### 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(*N'*-4-nitrobenzolidin)propanhidrazidas (17 d)



Išėiga 0,86 g (94 %). Lyd. t. 243–244 °C (kristalinta iš 2-propanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3178 (NH); 1680 (C=O); 1613 (C=N); 1515; 1345; (NO<sub>2</sub>).

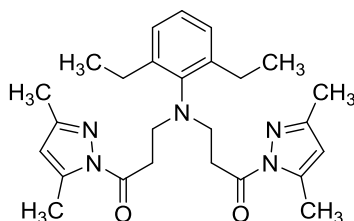
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 1,13–1,17 (t,  $J=7,5$ , 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,41 (d,  $J=14,9, 7,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,62–2,66 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,80 (dd,  $J=14,1, 6,9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,34–3,41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 7,07–7,12 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,68–8,17 (m, 8H, H<sub>arom</sub>), 8,20–8,25 (m, 2H, HCN); 11,57; 11,65 (2s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 15,34; 15,40; 23,70; 32,70; 32,77; 50,34; 50,70; 50,97; 123,84; 123,89; 123,94; 125,85; 126,55; 127,03; 127,27; 127,35; 127,78; 140,08; 140,51; 141,76; 142,65; 143,42; 148,42; 145,72; 145,99; 146,43; 166,74; 173,56.

Apskaičiuota, %: C 61,32; H 5,66; N 16,69; C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>.

Nustatyta, %: C 61,20; H 5,63; N 16,59.

### 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-onas (18)



Dihidrazidas **16** (0,45 g, 0,0014 mol) ištirpintas 10 ml 1,4-dioksano, supiltas pentan-2,4-dionas (0,56 g 0,0056 mol) ir virinta 2,5 val. 1,4-dioksanas nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Likutis užpiltas 30 ml vandens, susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti dietileteriu.

Išėiga 0,54 g (84 %). Lyd. t. 78–80 °C (kristalinta iš etanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 1728 (C=O); 1389 (C–N).

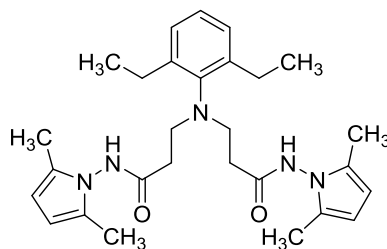
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,11 (t,  $J=7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,12 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C); 2,41 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>C); 2,54–2,59 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,15 (t,  $J=6,9$  Hz, 4H, 2CH<sub>2</sub>CO); 3,43 (t,  $J=7,0$  Hz, 4H, H<sub>2</sub>CNCH<sub>2</sub>); 6,13 (s, 2H, 2CH); 7,02–7,08 (m, 3H, H<sub>arom</sub>);

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 13,42; 14,06; 15,13 (CH<sub>3</sub>); 23,55 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 35,00; (CH<sub>2</sub>CO); 50,26 (NCH<sub>2</sub>); 111,07 (CH); 125,95; 126,50; 143,05; 148,37; 145,69; 151,15 (C<sub>arom</sub>); 172,23 (2CO).

Apskaičiuota, %: C 69,46; H 7,85; N 15,58; C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 69,64; H 7,74; N 15,52.

**3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)propanamidas) (19)**



Dihidrazidas **16** (0,5 g, 0,0016 mol) ištirpintas 15 ml 2-propanolio, supiltas heksan-2,5-dionas (0,73 g, 0,0064 mol) ir įlašinta acto rūgštis (0,05 ml), virinta 4 val. Mišinys atvėsintas ir užpiltas 20 ml vandens, susidarę kristalai nufiltruoti.

Išeiga 0,64 g (86 %). Lyd. t. 193–194 °C (kristalinta iš etanolio).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3249 (NH); 1669 (C=O).

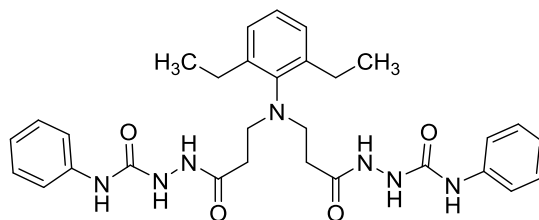
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 1,21 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 1,95 (s, 12H, 4CH<sub>3</sub>C); 2,41–2,45 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 2,67–2,73 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CO); 3,36 (dd,  $J = 14,8, 7,2$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 5,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 4H, 4CH); 7,10–7,14 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 10,59 (s, 2H, 2NH)

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 10,93; 15,35 (CH<sub>3</sub>); 23,93 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 33,79; (CH<sub>2</sub>CO); 51,06 (NCH<sub>2</sub>); 102,86 (CH); 126,65; 126,95; 126,77; 143,43; 145,66 (C<sub>arom</sub>); 170,20 (2CO).

Apskaičiuota, %: C 70,41; H 8,23; N 14,16; C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 69,84; H 8,14; N 14,02.

**2,2'-(3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(propanoil))bis(N-fenilhidrazin-1-karboksiamidas) (20 a)**



Dihidrazidas **16** (1 g, 0,0032 mol) ištirpintas 10 ml metanolio, į tirpalą supiltas fenilizocianatas (1 g, 0,0083 mol), tirpalas virintas 6 val. Metanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Likusi medžiaga užpilta 30 ml dietileterio. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti dietileteriu.

Išeiga 1,48 g (85 %). Lyd. t. 144–145 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3273 (NH); 1669; 1600 (C=O);

**$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 1,19 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,30–2,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 2,62–2,66 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,25–3,29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,34–3,41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 6,94 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H, H<sub>arom</sub>); 7,07–7,10 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,24 (t,  $J = 7,8$  Hz, 4H, H<sub>arom</sub>); 7,42 (d,  $J = 7,9$  Hz, 4H, H<sub>arom</sub>); 7,95 (s, 2H, 2NH); 8,76 (d,  $J = 35,8$  Hz, 2H, 2NH); 9,66 (d,  $J = 13,4$  Hz, 2H, 2NH).

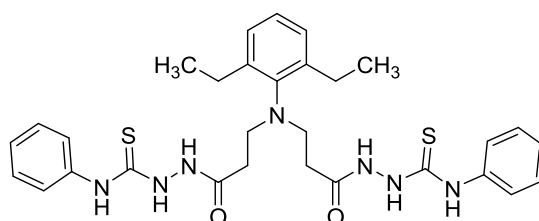
**$^{13}\text{C}$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 15,37 (CH<sub>3</sub>); 23,81 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 33,90 (CH<sub>2</sub>CO); 50,99 (NCH<sub>2</sub>); 118,42; 121,85; 125,88 126,54; 128,63; 139,61; 143,40; 146,09; 155,30 (C<sub>arom</sub>); 170,70 (CO).

Apskaičiuota, %: C 64,38; H 6,66; N 17,52; C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>.

Nustatyta, %: C 63,93; H 6,85; N 17,44.

### 2,2'-(3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(propanoil))bis(*N*-fenilhidrazin-1-karbotioamidas)

(20 b)



Dihidrazidas **16** (1 g, 0,0032 mol) ištirpintas 10 ml metanolio, į tirpalą supiltas fenilizotiocianatas (1,04 g, 0,0077 mol), tirpalas virintas 6 val. Metanolis nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu. Likusi medžiaga užpilta 30 ml dietileterio. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti dietileteriu.

Išėja 1,60 g (87 %). Lyd. t. 126–128 °C (kristalinta iš 1,4-dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3210 (NH); 1677 (C=O); 1202 (C=S).

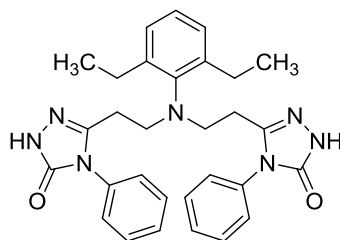
**$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 1,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,33–2,37 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CO); 2,63–2,67 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,27–3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 7,01–7,48 (m, 13H, H<sub>arom</sub>); 9,48 (pl.s, 2H, 2NH); 9,55 (pl.s, 2H, 2NH); 9,89 (pl.s, 2H, 2NH).

**$^{13}\text{C}$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ , m. d.: 15,36 (CH<sub>3</sub>); 23,80 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 33,93 (CH<sub>2</sub>CO); 50,68 (NCH<sub>2</sub>); 125,90; 126,45; 126,55; 128,03; 129,31; 139,12; 143,42; 145,98b (C<sub>arom</sub>); 170,61 (CO); 180,92 (CS).

Apskaičiuota, %: C 60,89; H 6,30; N 16,57; C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>S<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 60,58; H 6,25; N 16,28.

**5,5'-(((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas) (21 a)**



Semikarbazidas **20 a** (1,31 g, 0,0025 mol) 6 val virintas 30 ml 4 % NaOH vandeninio tirpalo. Tirpalas atvėsintas ir praskiestas 50 ml vandens. Laikant kolbą leduose į tirpalą sulašinta HCl iki pH 2. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniui.

Išėiga 1,17 g (90 %). Lyd. t. 176–177 °C (kristalinta iš 1-4,dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3184 (NH); 1706 (C=O); 1462; 1441 (C=N).

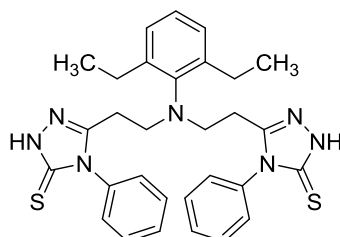
**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 0,94–1,04 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,27–2,34 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>C); 2,42–2,47 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,00–3,11 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 6,95–7,03 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,21–7,41 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); 11,63 (s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ , m. d.: 15,04 (CH<sub>3</sub>); 23,20 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26,13 (CH<sub>2</sub>C); 50,60 (NCH<sub>2</sub>); 125,80; 126,36; 127,08; 128,47; 129,27; 132,79; 142,73; 145,06; 145,28 (C<sub>arom</sub>); 181,49 (CO).

Apskaičiuota, %: C 68,81; H 6,35; N 18,72; C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>.

Nustatyta, %: C 68,64; H 6,20; N 18,56.

**5,5'-(((2,6-dietilfenil)azandiil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas) (21 b)**



Semitiokarbazidas **20 b** (1,39 g, 0,0025 mol) 6 val virintas 30 ml 4 % NaOH vandeninio tirpalo. Tirpalas atvėsintas ir praskiestas 50 ml vandens. Laikydami kolbą leduose į tirpalą sulašinta HCl iki pH 2. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniui.

Išėiga 1,07 g (77 %). Lyd. t. 260–261 °C (kristalinta iš 1-4,dioksano).

**IR** (KBr):  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3032 (NH); 1336 (C=S).

**<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 0,89–0,93 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,21–2,26 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>C); 2,44–2,47 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 3,02–3,11 (m, 4H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>); 6,93–7,04 (m, 3H, H<sub>arom</sub>); 7,23–7,45 (m, 10H, H<sub>arom</sub>); 13,68 (s, 2H, 2NH).

**<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ, m. d.: 14,96 (CH<sub>3</sub>); 23,13 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 25,63 (CH<sub>2</sub>C); 50,66 (NCH<sub>2</sub>); 125,90; 126,36; 127,98; 129,28; 129,35; 133,51; 142,63; 145,01; 150,34 (C<sub>arom</sub>); 167,52 (CS).

Apskaičiuota, %: C 64,84; H 5,99; N 17,64; C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>S<sub>2</sub>N<sub>7</sub>.

Nustatyta, %: C 64,68; H 5,97; N 17,48.

### 2.3. Antibakterinis aktyvumas

Paruošiami junginių **6 b, 7, 10 a, 11, 17 c, 18, 19, 21 b** 1 mg/ml tirpalai ir **6 b, 7, 19, 21 b** 0,5 mg/ml tirpalai dimetilsulfoksido (DMSO). Augimo terpė (1000 ml) pagaminta iš NaCl 10 g, triptono 10g, mielių ekstrakto 5 g, agar-agaro 10 g ir distiliuoto vandens.

Bakterijų optinis tankis matuotas prie 600 nm ilgio bangos. Į augimo terpę įlašinta 50 μl *E. coli* arba *X. caperstris* bakterijų, jos išsklaidytos Petri lėkštelėje. Į lėkštelę įdedami 6 diskeliai, ant kurių užlašinta 25 μl paruošto tirpalo. Lėkštelės su bakterijomis inkubuojamos 24 val. Po inkubacijos išmatuotas likusio skaidraus ploto aplink diskelius skersmuo. Į kontrolines Petri lėkšteles nebuvo dedami diskeliai ir bakterijos auginamos be antibakterinių preparatų.

### 2.4. Antioksidacinis aktyvumas

#### 2.4.1. Antioksidacinis aktyvumas prieš DPPH

Susintetintų junginių (**3, 5, 9 a, b, 16, 20 a, b**) aktyvumas įvertintas matuojant, kiek procentų 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo (DPPH) radikalo neutralizuojama. Reakcijos metu antioksidantas atiduoda vandenilį ir taip neutralizuoja laisvuosius radikalus. Susidaro stabilus DPPHH junginys. Etaloninis DPPH tirpalas paruoštas metanolyje ištirpinus 0,0024 g DPPH. Ištirpęs mišinys praskiestas metanoliu iki 100 ml. Tiriamųjų junginių tirpalai paruošti 0,01 g atitinkamo junginio ištirpinant 10 ml dimetilsulfoksido (DMSO). Mėginiai pagaminti į mėgintuvėlius įpilant 1 ml tiriamojo junginio tirpalo ir 1 ml etaloninio DPPH tirpalo ir 20 min laikant tamsoje. Palyginamasis tirpalas paruoštas mėgintuvėlyje sumaišius 1 ml DMSO bei 1 ml etaloninio DPPH tirpalo ir 20 min laikant tamsoje.

Tiriamajo bei palyginamojo mėginių tirpalai matuoti spektrofotometru prie 515 nm ilgio bangos. Prieš matuojant mėginius užrašomas gryno metanolio atraminis sugerties spektras.

Antioksidacinės mėginių savybės apskaičiuotos pagal formulę:

$$\frac{A(\text{palyginamasis}) - A(\text{tiriamasis})}{A(\text{palyginamasis})} * 100\%$$

A – optinis tankis

#### 2.4.2. Redukcinių savybių nustatymo metodas

Tiriamųjų junginių tirpalai paruošti 0,01 g atitinkamo junginio ištirpinant 10 ml DMSO. Į 0,5 ml paruoštų tiriamųjų junginių tirpalus įpilta 1,25 ml 0,2 M fosfatinio buferio ir 1,25 ml 1%  $K_3[Fe(CN)_6]$ . Tirpalai sumaišyti ir inkubuoti 20 min 50 °C vandens vonelėje. Į pašildytus tirpalus įlašinta 1,5 ml 10% trichloracto rūgšties, sumaišyta ir centrifuguota 10 min 9000 aps/min. 1,25 ml viršutinio tirpalo sumaišyta su 1,25 ml distiliuoto vandens ir 0,25 ml 0,1%  $FeCl_3$ .

Mėginių šviesos sugertis matuota spektrofotometeru prie 700 nm ilgio bangos. Prieš matuojant mėginius nuimamas 0,2 M fosfatinio buferio ir 1%  $K_3[Fe(CN)_6]$  mišinio santykiu 1:1 atraminis sugerties spektras.

Optinis tankis yra tiesiogiai proporcingas tiriamosios medžiagos redukciniam aktyvumui.

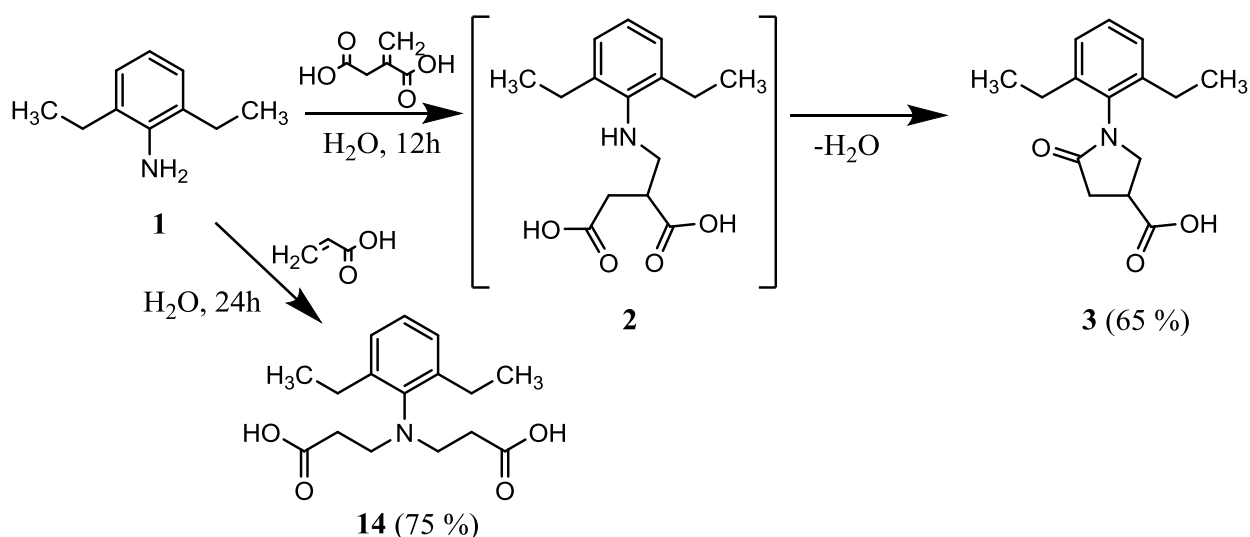


### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1. 2,6–dietilanilino reakcijos su rūgštimis

Darbe pradiniai junginiai **3**, **14** buvo gauti iš 2,6-dietilanilino (**1**) ir atitinkamų  $\alpha,\beta$ -nesočiųjų rūgščių (žr. 3.1 schema). Reguojant jam su itakono rūgštimi per tarpinį produktą **2**, kuris ciklizuojasi reakcijos metu atskylant vandeniui, susidaro 1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**3**). Šio junginio  $^1\text{H}$  BMR spektre OH grupės protono signalas yra ties 12,73 m. d., o  $\text{CH}_2\text{CO}$  ir  $\text{NCH}_2$  grupių protonų signalai atitinkamai stebimi ties 2,63, 2,76 m. d. ir 3,66-3,81 m. d. 2,6-dietilanilinui (**1**) reaguojant su akrilo rūgštimi susidaro neciklinė 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)dipropiono rūgštis (**14**). Šio junginio  $^1\text{H}$  BMR spektre OH grupių protonų signalas yra ties 10,54 m. d., o  $\text{CH}_2\text{COOH}$  ir  $\text{NCH}_2$  grupių protonų signalai atitinkamai stebimi 2,27-2,31 m. d. intervale ir 3,30 m. d.

#### 3.1 schema

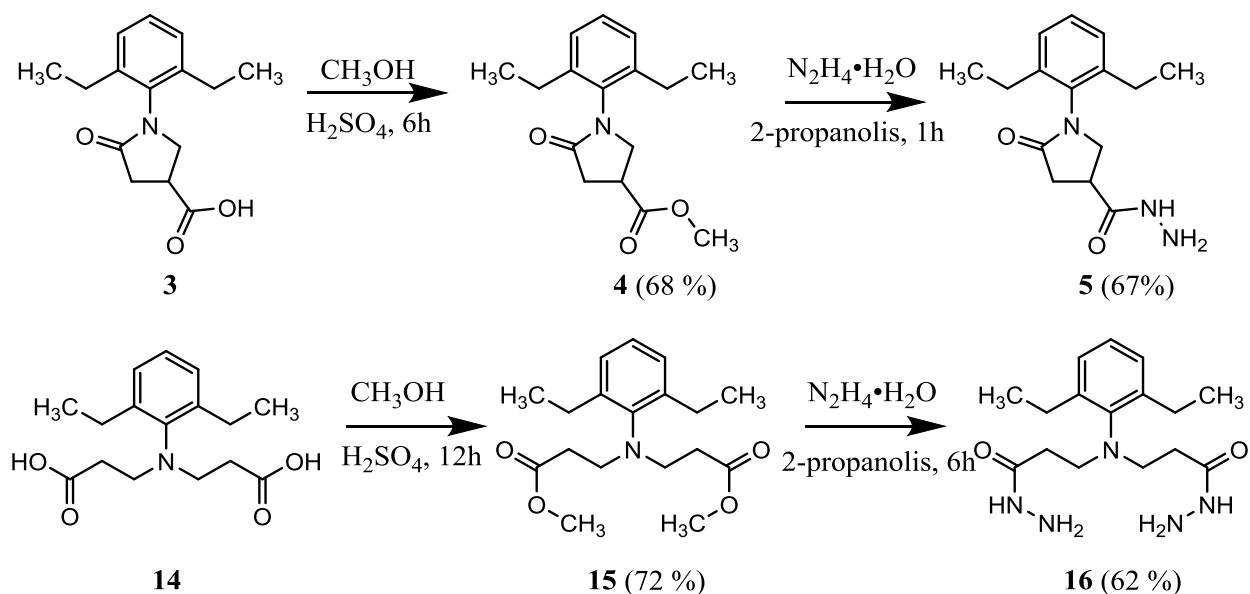


#### 3.2. Mono- ir dihidrazidų sintezė

Dėl lengvesnės sintezės hidrazidai **5**, **16** buvo gauti iš karboksirūgščių esterių **4**, **15** (žr. 3.2 schema). Esterifikacijos reakcija vykdoma junginius **3** ir **14** virinant metanolyje, kaip katalizatorių naudojant koncentruotą sieros rūgštį. Susidarę esteriai **4** ir **15**  $^1\text{H}$  BMR spektruose turi naujus singletinius  $\text{CH}_3$  grupių protonų signalus atitinkamai ties 2,15 ir 3,19, 3,39 m. d. **4** junginio  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose naujos  $\text{CH}_3$  grupės anglies signalas stebimas ties 52,34 m. d., o **15** junginio  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose naujų  $\text{CH}_3$  grupių anglies signalas stebimas ties 51,79 m. d. Esterius veikiant hidrazino monohidrato pertekliumi buvo gauti 1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**5**) ir 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)di(propanhidrazidas) (**16**). **5** junginio IR spektre stebimos naujos 3326 (NH), 2922 ( $\text{NH}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$  sugerties juostos. **16** junginio IR spektre NH

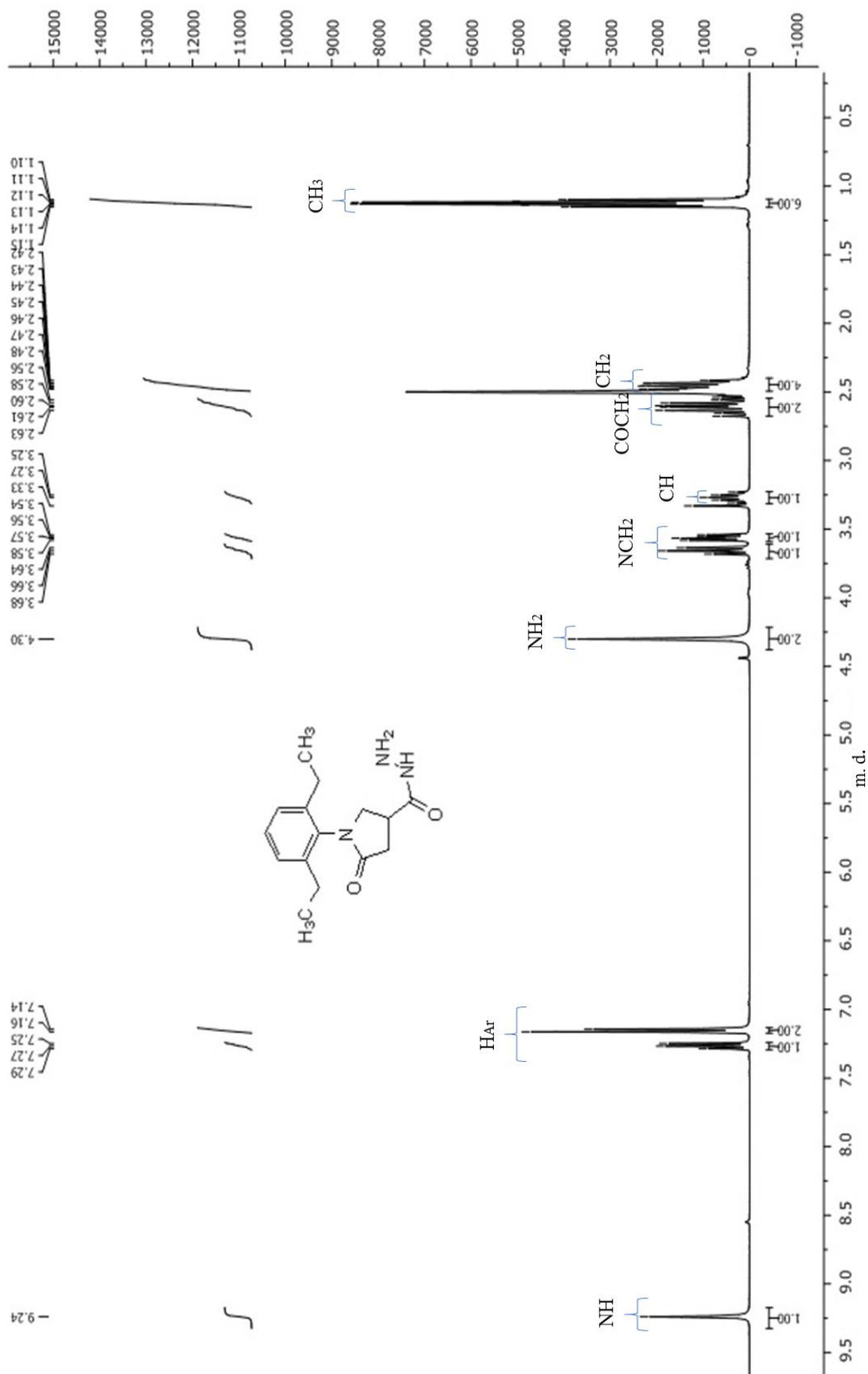
sugerties juosta stebima ties  $3280\text{ cm}^{-1}$ , o  $\text{NH}_2$   $3191\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  BMR spektruose **5** junginio NH grupės protono signalas stebimas kaip singletas ties 9,24 m. d.,  $\text{NH}_2$  protonų singletas – 4,30 m. d. (žr. 3.1 paveikslas). **16** junginio NH grupių protonų signalas stebimas kaip singletas ties 8,96 m. d., o  $\text{NH}_2$  grupės protonų singletas yra 4,12 m. d. (žr. 3.2 paveikslas).

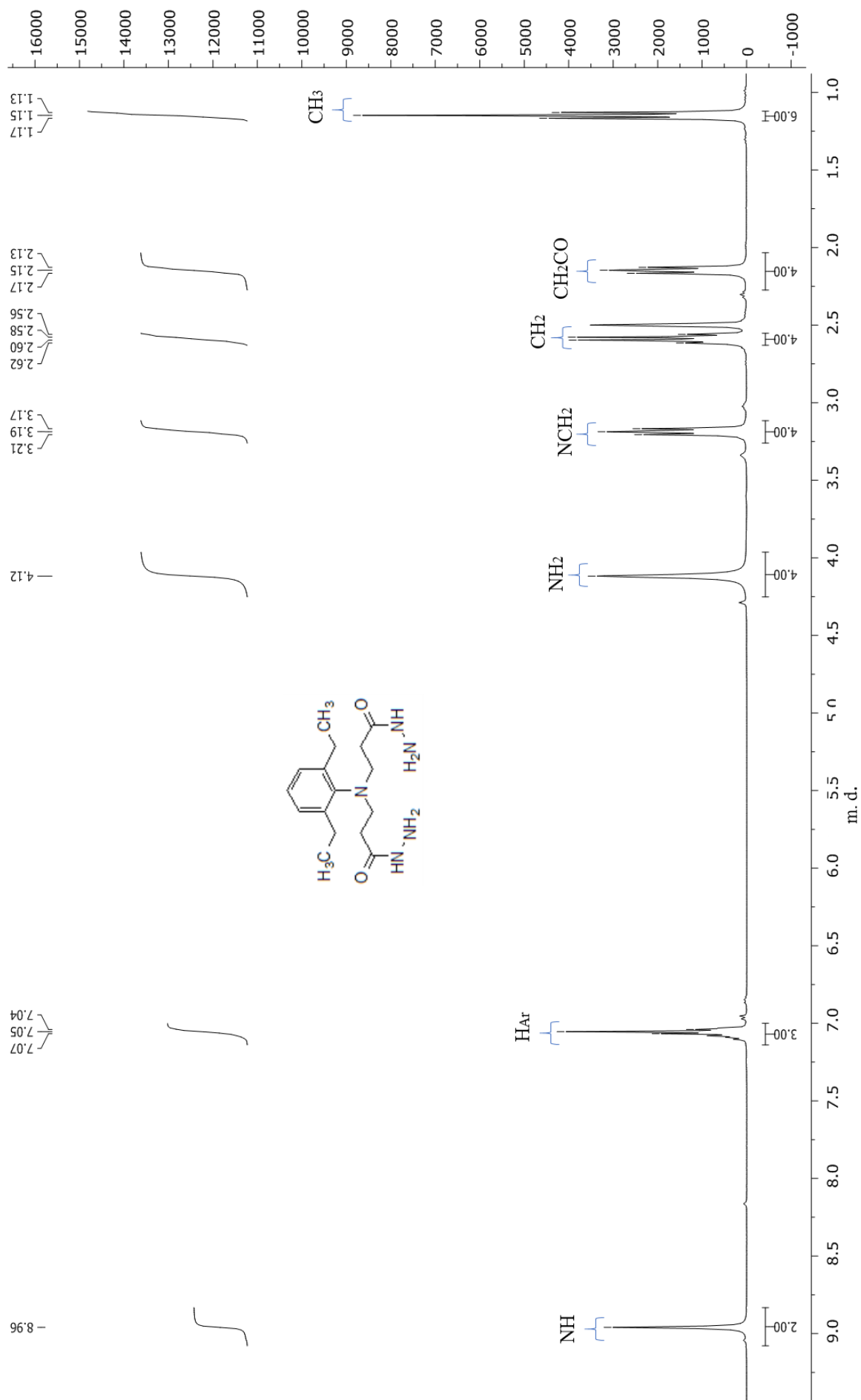
### 3.2 schema



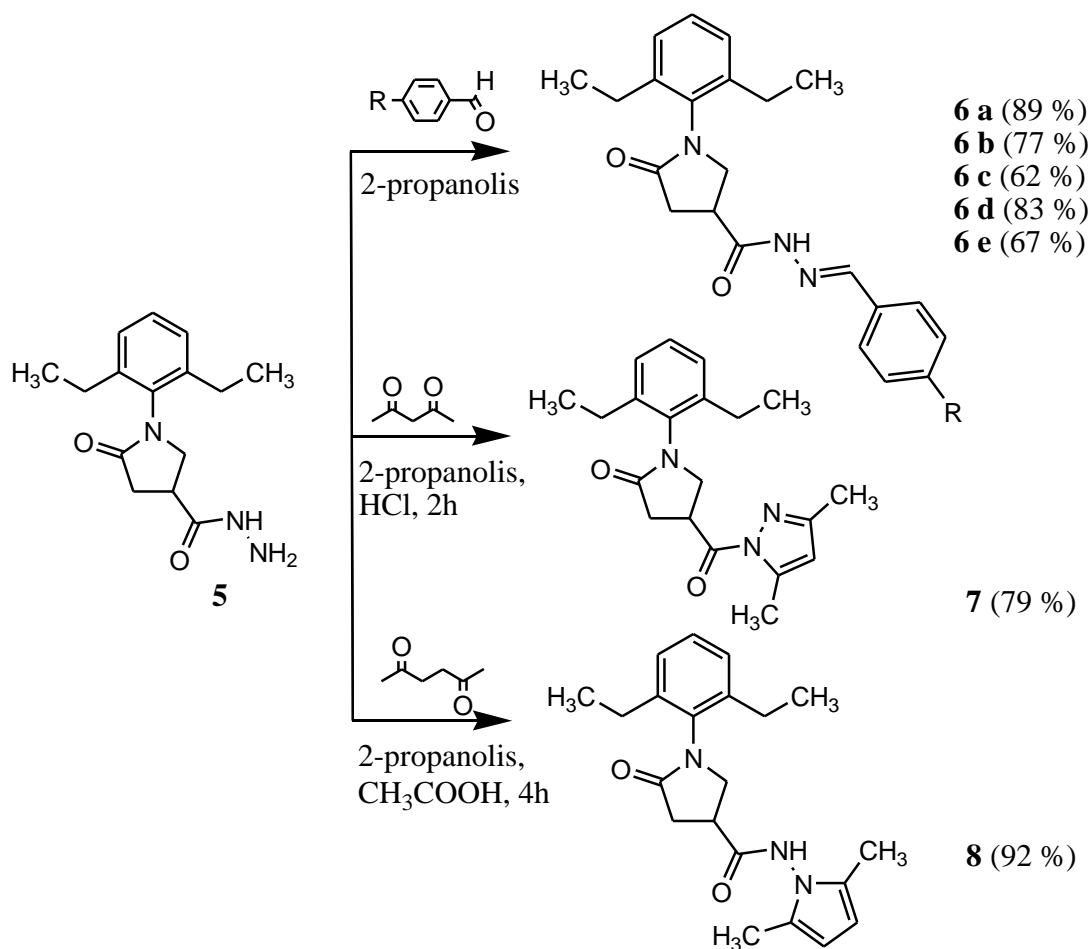
### 3.3. Monohidrazido sąveika su karbonilniais junginiais

Vykdamas 1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (**5**) kondensaciją su aromatiniais aldehidais – benzaldehydu, *p*-chlorbenzaldehydu, *p*-brombenzaldehydu, *p*-nitrobenzaldehydu, *p*-dimetilaminobenzaldehydu susidaro hidrazonai **6 a–e** (žr. 3.3 schema). Jų  $^1\text{H}$  BMR spektruose išnyksta  $\text{NH}_2$  protonų signalai, IR spektruose atsiranda HCN sugerties juostos, kurios atitinkamai yra ties  $1411$ ,  $1412$ ,  $1412$ ,  $1415$ ,  $1407\text{ cm}^{-1}$ . Išnagrinėjus **6 a–e**  $^1\text{H}$  BMR spektrus, matome, jog susidaro izomerų *Z/E* mišinys, kurių santykis yra 65/35. Virinant **5** junginį su diketonais susidaro ciklinę struktūrą turintys junginiai. Reakciją vykdamas 2-propanolyje su 2,4-pentandionu ir esant druskos rūgšties katalizatoriui susidaro dimetilpirazolo žiedą turintis produktas **7**. Jo  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimi du papildomi  $\text{CH}_3$  grupių protonų singletai ties 2,18 ir 2,51 m. d., o pirazolo žiedo CH grupės protonas stebimas ties 6,23 m. d. Reakciją vykdamas su 2,5-heksandionu ir kaip katalizatorių naudojant acto rūgštį susidaro produktas, savo struktūroje turintis dimetilpirolo žiedą **8**. Šio junginio  $^1\text{H}$  BMR spektre du naujų  $\text{CH}_3$  grupių protonų singletai yra ties 1,99 ir 2,02 m. d., jie yra mažiau deekranuoti, negu produkte, turinčiame pirazolo žiedą. Taip pat  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimas pirolo žiedo CH grupių protonų signalas ties 5,70 m. d., šių grupių anglies signalas  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimas ties 103,11 m. d.





### 3.3 schema

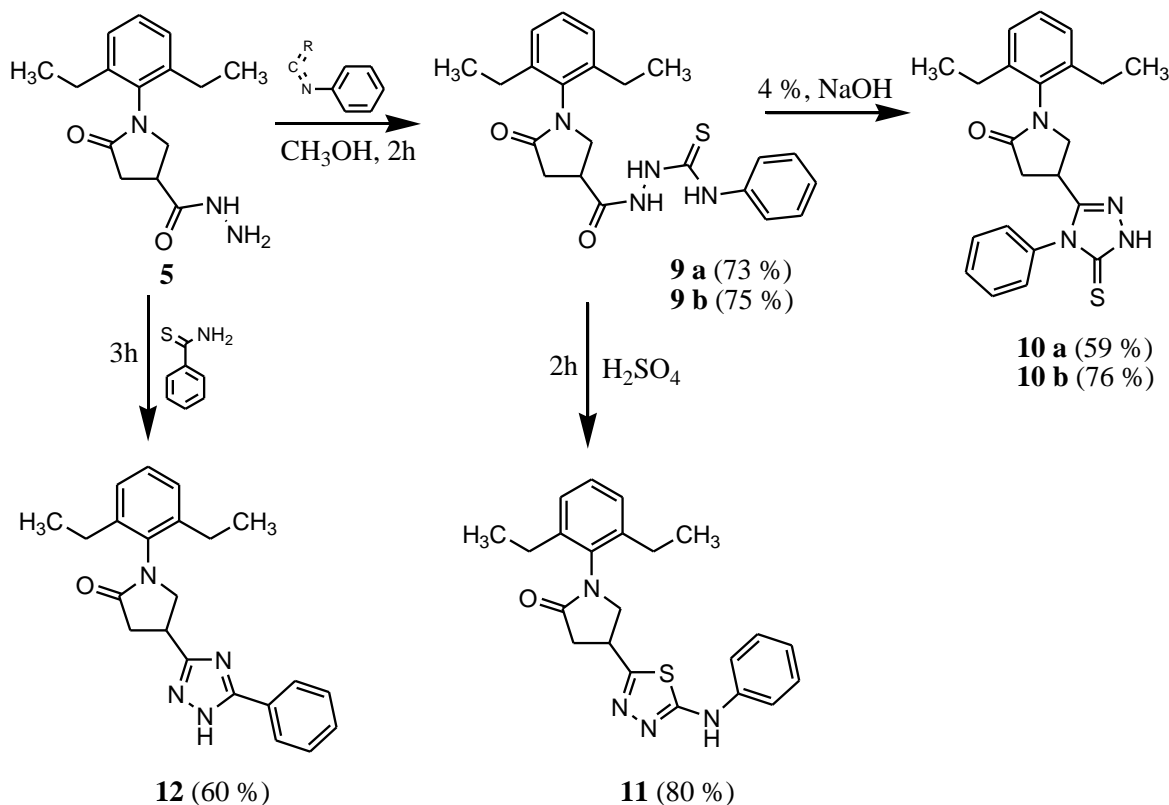


### 3.4. Monohidrazido reakcijų su tiobenzamidu, fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu produktai

Darbe kondensuojant monohidrazidą **5** su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu gauti semikarbazidai **9 a, b** (žr. 3.4 schema). Gauti necikliniai junginiai – semikarbazidai <sup>1</sup>H BMR spektruose turi tris NH grupių protonų signalus **9 a** 8,11; 8,79; 9,91 m. d. ir **9 b** 9,60; 9,67; 10,08, 10,17 m. d. (žr. 3.3 paveikslas). Dėl silpnesnės benzeno žiedo įtakos NH protonai esantys CONHPh fragmente yra labiau ekranuoti nei esantys NHCONH fragmente. Šiuos semikarbazidus **9 a, b** virinant vandeniniame 4% NaOH tirpale buvo gauti 1,2,4-triazolo žiedą turintys produktai **10 a, b**. Jų susidarymą patvirtina intensyvus <sup>1</sup>H BMR spektruose esantis NH grupės protono singletas, būdingas penkianariam ciklui, ties 11,9 m. d. **10 a** ir 13,90 m. d. **10 b** (žr. 3.4 paveikslas). Semikarbazidus virinant koncentruotoje sieros rūgštyje buvo gautas tik tiadiazolo fragmentą turintis junginys **11**. Jo susidarymą patvirtina tai, jog <sup>1</sup>H BMR spektre stebimas tik vienas NH protono signalas ties 10,36 m. d. bei IR spektre atsiradusios dvi C=N sugerties juostos ties 1455 ir 1425 cm<sup>-1</sup>. Taip pat triazolo struktūrą turintis junginys **12** buvo gautas hidrazidą **5** lydant su

tiobenzamidu. Šiuo atveju susidariusią 1,2,4-triazolo struktūrą patvirtina IR spektre atsiradusios sugerties juostos ties 1462 ir 1441  $\text{cm}^{-1}$ , priklausančios C=N. Taip pat  $^1\text{H}$  BMR spektre nebelieka  $\text{NH}_2$  grupės protonų signalo ir atsiranda vienas platus NH protono singletas ties 14,72 m. d.

### 3.4 schema

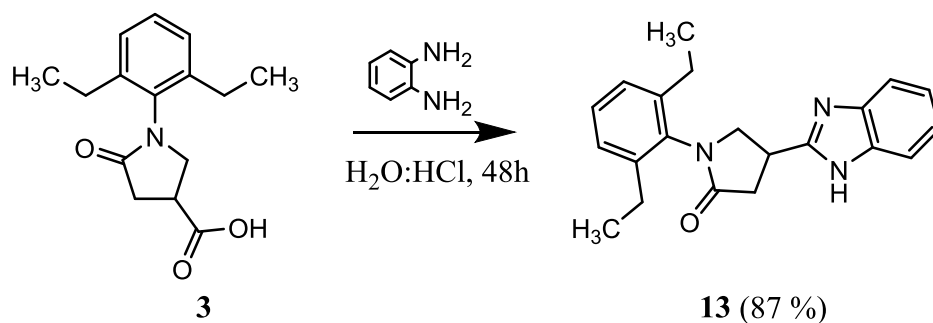


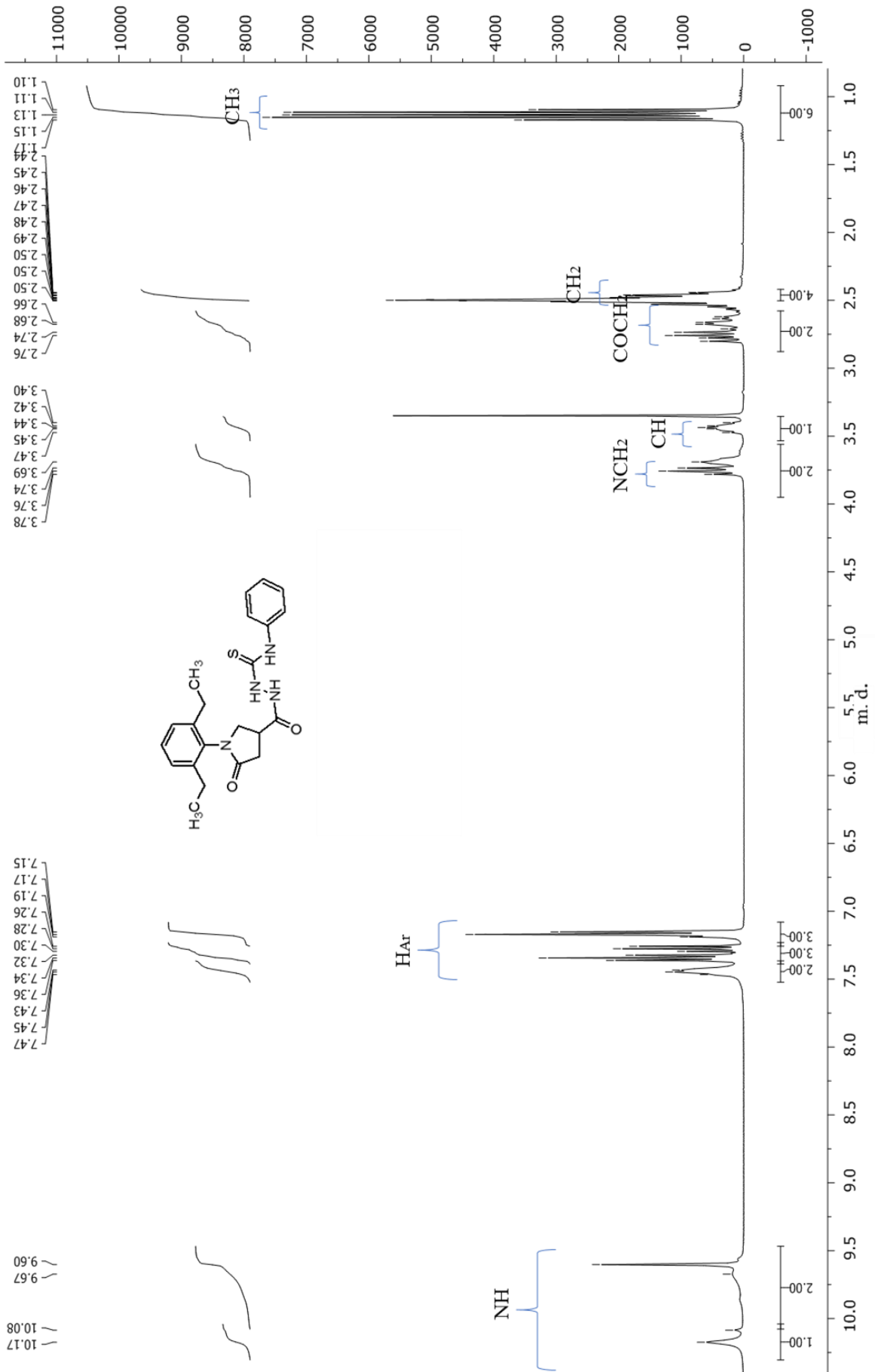
R = a) O, b) S.

### 3.5. Benzimidazolo fragmentą turinčio junginio sintezė

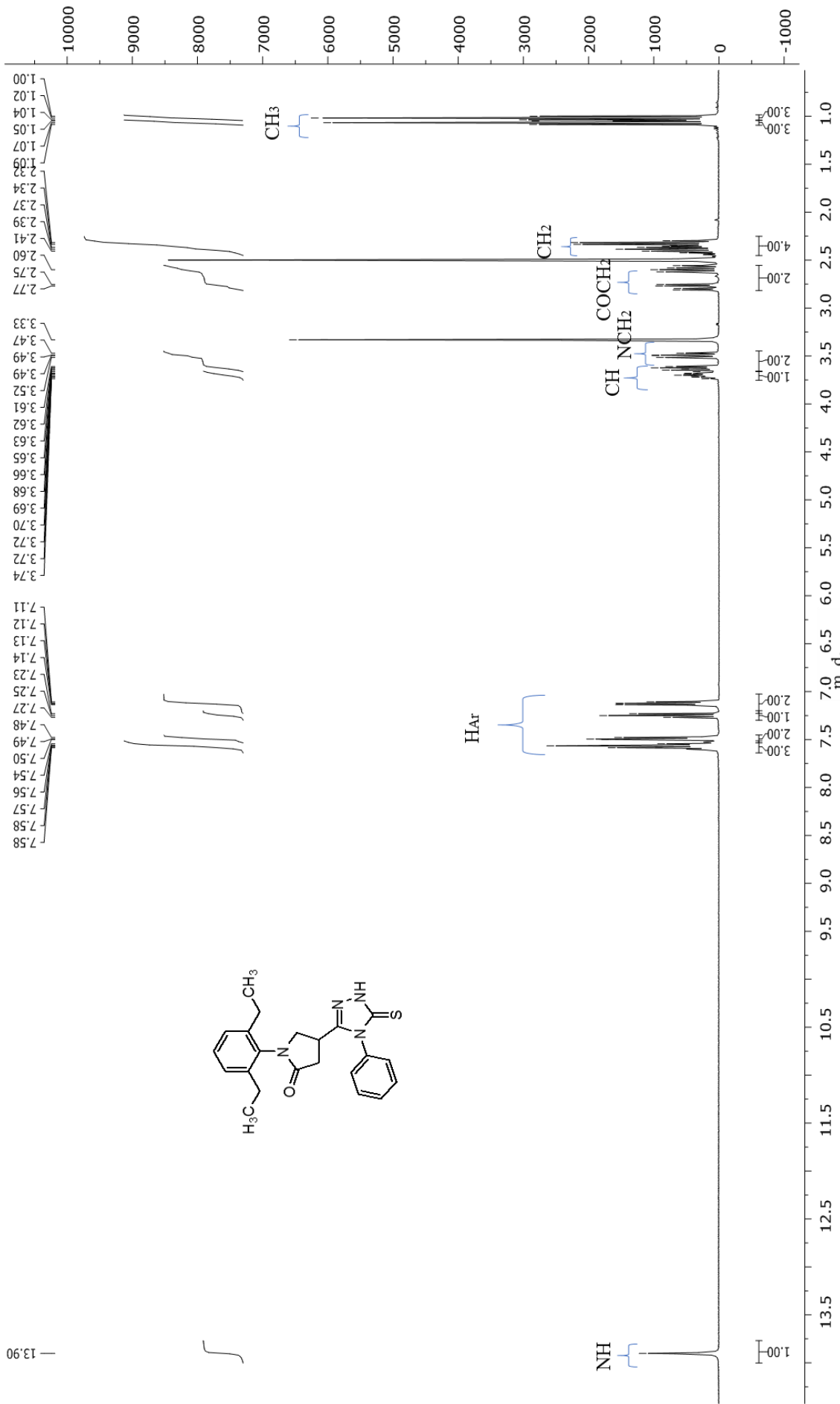
Naudojant Filipo metodą druskos rūgšties ir vandens mišinyje santykiu 2:1 iš 1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties (**3**) ir *o*-fenilendiamino gautas produktas turintis diazolo žiedo struktūrą (žr. 3.5 schema). Junginio struktūrą patvirtina  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrų duomenys.

### 3.5 schema





**3.3 pav. 2-(2-(1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil)hidrazinil)-N-feniletantioamido (9 b) 1H BMR spektras**



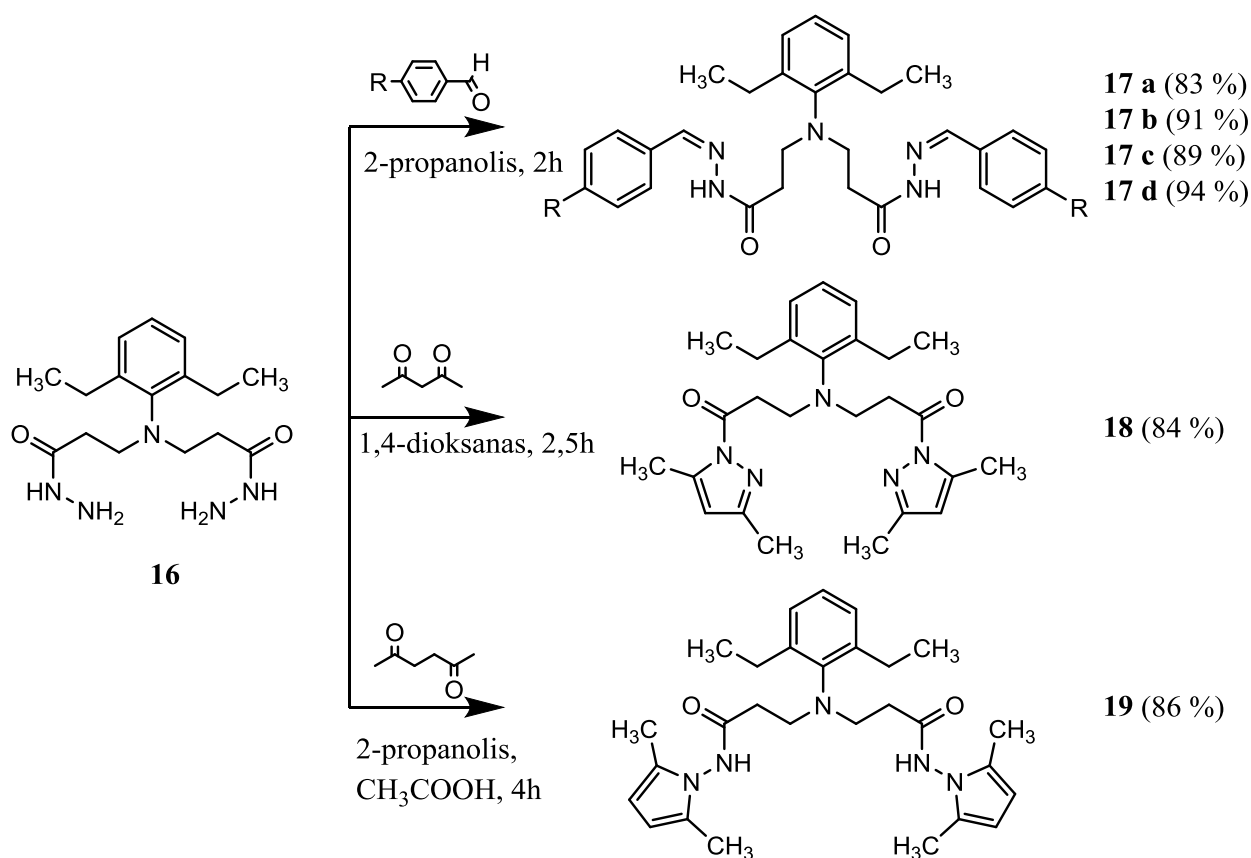
— 13,90



### 3.6. Dihidrazido sąveika su karbonilinais junginiais

Virinant dihidrazidą **16** ir atitinkamą aldehidą – benzaldehidą, *p*-chlorbenzaldehydą, *p*-brombenzaldehydą, *p*-nitrobenzaldehydą, *p*-dimetilaminobenzaldehidą 2-propanolyje susidaro hidrazono struktūrą turintys junginiai **17 a–d** (žr. 3.6 schema). Šių produktų <sup>1</sup>H BMR spektruose stebimi dviejų NH grupių protonų singletai ties 11,26; 11,36 m. d. (**a**), 11,32; 11,42 m. d. (**b**), 11,32; 11,42 m. d. (**c**), 11,57; 11,65 m. d. (**d**). Tai parodo, jog mišinys sudarytas iš Z/E izomerų, kurių santykis yra 65/35. Dihidrazido **16** kondensacija su 2,4-pentandionu vykdoma 1,4-dioksane be rūgštinio katalizatoriaus, dėl rūgštinių 2,4-pentandiono savybių. Šios reakcijos metu susidaro dimetilpirazolo struktūrą turintis produktas **18**. Jo <sup>1</sup>H BMR spektre stebimas pirazolo žiedo CH grupių protonų signalas singletu ties 6,13 m. d., o <sup>13</sup>C BMR spektruose CH grupių anglies signalas stebimas ties 111,07 m. d. Vykiant dihidrazido **16** kondensaciją su 2,5-heksandionu 2-propanolyje buvo naudojamas katalizatorius acto rūgštis. Susidaręs produktas struktūroje turi dimetilpirolo žiedo struktūrą **19**. Šio produkto <sup>1</sup>H BMR spektruose atsiranda intensyvus CH<sub>3</sub> grupių, prisijungusių prie pirolo žiedo, protonų signalas ties 1,95 m. d., o pirolo žiedo CH grupių protonų signalai stebimi ties 5,64 m. d.

#### 3.6 schema

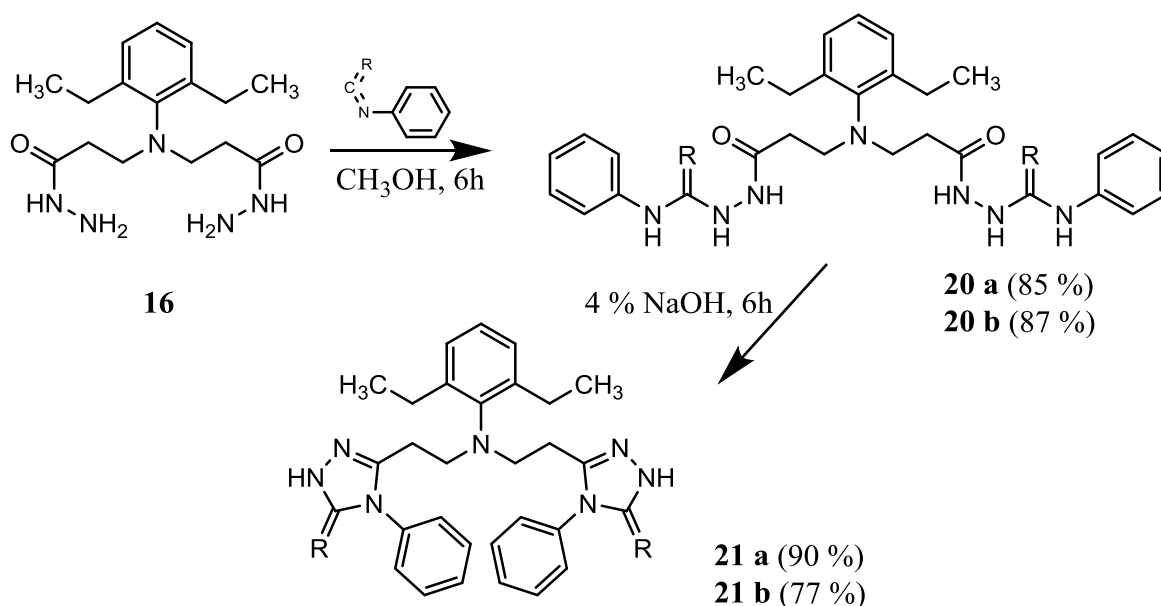


R = **a**) H, **b**) Cl, **c**) Br, **d**) NO<sub>2</sub>.

### 3.7. Dihidrazido sąveika su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu

Dihidrazidui **16** metanolyje reaguojant su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu susidaro semikarbazidai **20 a, b** (žr. 3.7 schema).  $^1\text{H}$  BMR spektruose semikarbazido **20 a** NH grupės, esančios prie benzeno žiedo, protonas stebimas kaip singletas 7,95 m. d., o **20 b** junginyje visų NH grupių protonai stebimi plačiais singletais 9,48; 9,55; 9,89 m. d., dėl tion-tiolinių formų egzistavimo. Semikarbazidus **20 a, b** virinant vandeniniame 4 % NaOH tirpale susidaro produktai, turintys triazolo žiedo struktūrą **21 a, b**. Produktai iš reakcijos mišinių išskiriami juos parūgštinus druskos rūgštimi iki pH 4. Susidariusių junginių  $^1\text{H}$  BMR spektruose stebimi NH grupių protonų singletai ties 11,63 m. d. **21 a** ir 13,68 m. d. **21 b**, kurie yra priskiriami triazolo žiede esantiems protonų signalams.

#### 3.7 schema



R = **a**) O, **b**) S.

### 3.8. Mikrobiologiniai tyrimai

Antimikrobiniai tyrimai su *M. marinum* atlikti Amsterdame Laisvajame universitete, Olandijoje. Šios bakterijos naudotos kaip alternatyva *M. tuberculosis*, dėl mažesnio patogeniškumo tyrėjui. Dėl vienodos bakterijų sienelės sandaros junginių veikimo mechanizmas yra toks pat. Buvo tirti **5, 6 a, 9 a, b, 10 a, b** junginiai, kurių aktyvumas pavaizduotas (žr. 3.1 lentelė) jų poveikis bakterijoms lygintas su izoniazidu. Tyrime junginių aktyvumas nustatytas almaro mėlio dažo testu. Šis metodas parodė, jog reikšmingo antibakterinio poveikio preparatai bakterijoms *M. marinum* neturi. Didžiausią poveikį turi **9a** junginys, tačiau net ir 1000  $\mu\text{g/ml}$

koncentracija, bakterijų gyvybingumą sumažino tik 25 %, kai kontrolinis junginys gyvybingų *M. marinum* bakterijų kiekį sumažino 72 %.

**3.1 lentelė. 5, 6 a, 9 a, 9 b, 10 a, 10 b junginių poveikis *M. marinum* bakterijoms.**

Junginių koncentracija Junginys		Ląstelių gyvybingumas, %					
		1000 µg/ml	500 µg/ml	250 µg/ml	125 µg/ml	75 µg/ml	25 µg/ml
5		81	86	92	97	99	105
6 a		90	90	91	99	100	104
9 a		75	79	83	85	85	98
9 b		85	86	90	99	100	104
10 a		82	84	84	85	89	90
10 b		80	83	84	85	96	98
Kontrolė*		28	27	39	45	68	87

\* - Izodiazidas

Atlikti dalies susintetintų junginių antibakteriniai tyrimai prieš *X. campestris* ir *E. coli* bakterijas. Kontrolinėse lėkštelėse, aktyvumas lygus 0. Junginiai **6 b**, **7** ir **21 b** pasižymi *X. campestris* ir *E. coli* bakterijų augimą slopinančiu poveikiu, taip pat *X. campestris* bakterijų augimą slopina **19** junginys (žr. 3.2 lentelė). Junginiai yra aktyvūs esant 1000 µg/ml ir 500 µg/ml tirpalų koncentracijoms, tačiau galima matyti, jog mažinant koncentraciją perpus, junginių aktyvumas taip pat sumažėja dvigubai.

**3.2 lentelė.** Dalies junginių antibakterinis aktyvumas prieš *X. campestris* ir *E. coli* bakterijas.

Junginių koncentracija Junginys		<i>X. campestris</i>		<i>E. coli</i>	
		1000 µg/ml	500 µg/ml	1000 µg/ml	500 µg/ml
6 b		0,58	0,31	0,46	0,19
7		0,48	0,15	0,36	0,15
10 a		-	-	-	-
11		-	-	-	-
17 c		-	-	-	-
18		-	-	-	-
19		0,5	0,32	-	-
21 b		0,56	0,25	0,65	0,36

### 3.9. Antioksidacinių savybių tyrimai

Didžiausią antioksidacinę aktyvumą pagal DPPH slopinimą turi **9 a** ir **20 a** junginiai. Silpniausiomis antioksidacinėmis savybėmis pasižymi **3**, **9 b** ir **20 b** junginiai (žr. 3.3 lentelė). Junginiai **9 a** ir **20 a** turi 3 NH grupes, kurios atiduodamos vandenilio protoną suteikia geras antioksidacines savybes.

**3.3 lentelė.** Junginių antioksidacinis aktyvumas slopinant DPPH.

Mėginys	Sugertis, nm	DPPH slopinimas, %
Palyginamasis	0,245	0
3	0,180	26,53
5	0,064	73,88
9 a	0,011	95,51
9 b	0,144	41,22
16	0,056	77,14
20 a	0,016	93,47
20 b	0,154	37,14

### 3.10. Redukcinių savybių tyrimai

Tiriant junginių **3**, **5**, **9 a**, **b**, **16**, **20 a**, **b** redukcines savybes redukuojant  $\text{FeCl}_3$  iki  $\text{FeCl}_2$ , gerus rezultatus parodė beveik visi junginiai, išskyrus **3**. Stipriausiomis redukcinėmis savybėmis pasižymi **9 a** ir **16** junginiai (žr. 3.4 lentelė).

**3.4 lentelė.** Junginių redukcinis aktyvumas redukuojant  $\text{FeCl}_3$ .

Mėginys	Sugertis, nm
3	0,034
5	0,815
9 a	1,006
9 b	0,775
16	0,981
20 a	0,790
20 b	0,693

## IŠVADOS

- Reaguojant 2,6-dietilanilinui su itakono rūgštimi susidaro 1-(2,6-dietilfenil)-5-oksopirrolidin-3-karboksirūgštis, o su akrilo rūgštimi – 3,3'-((2,6-dietilfenil)azandiil)dipropiono rūgštis, iš kurių buvo susintetinti hidrazidai, toliau naudoti naujų junginių sintezei.
- Nustatyta, kad hidrazidams reaguojant su monokarbonilniais junginiais (aromatiniais aldehidais) susidaro neciklinės struktūros hidrazonų tipo junginiai, kurie tirpaluose egzistuoja E/Z izomerų pavidalu, o reaguojant jiems su dikarbonilniais junginiais, susidaro ciklinės struktūros produktai – dimetilpirolai ir dimetilpirazolai.
- Nustatyta, kad hidrazidams reaguojant su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu susidaro semikarbazidų tipo junginiai, kurie šarminėje terpėje ciklizuojasi į triazolo, o rūgštinėje – į tiadiazolo darinius.
- Ištyrus junginius **3, 5, 9 a, b, 16, 20 a, b** nustatyta, kad jie pasižymi antioksidacinėmis savybėmis, taip pat junginiai **5, 9 a, b, 16, 20 a, b** turi geras redukcines savybes.
- Nustatyta, jog junginiai **6 b, 7, 21 b** slopina bakterijų *X. campestris* ir *E. coli* dauginimąsi, taip pat *X. campestris* dauginimąsi slopina **19 c** junginys. Tyrimo metu susintetinti ir Amsterdamo Laisvajame universitete tirti junginiai **5, 6 a, 9 a, 9 b, 10 a, 10 b** poveikio *M. marinum* bakterijoms neturi.

## Literatūros sąrašas

1. Ventola C. L., „The Antibiotic Resistance Crisis“, *P T*, t. 40, nr. 4, p. 277–283, bal. 2015.
2. „WHO | High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows“, *WHO*. [Interaktyvus]. Adresas: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/en/>. [Žiūrėta: 26–bal–2018].
3. „Antibiotic resistance“, *World Health Organization*. [Interaktyvus]. Adresas: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. [Žiūrėta: 26–bal–2018].
4. Verma, Garima, ir kt. „A review exploring biological activities of hydrazones“. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, t. 6, nr. 2, 2014 m., p. 69–80. *PubMed Central*, doi:10.4103/0975-7406.129170.
5. „Hydrazide–hydrazones of 3–methoxybenzoic acid and 4–tert–butylbenzoic acid with promising antibacterial activity against *Bacillus* spp: Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry:Vol 31,No sup1“. [Interaktyvus]. Adresas: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2016.1170012>. [Žiūrėta: 28–bal–2018].
6. Almasirad A, Mousavi Z, Tajik M, Assarzadeh MJ, Shafiee A. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of new methyl-imidazolyl-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;22(1):22. doi:10.1186/2008-2231-22-22.
7. Zhang Xini, Michael Breslav, Jeffrey Grimm, Kailin Guan, Aihua Huang, Fuqiang Liu, Cynthia A. Maryanoff, David Palmer, Mitul Patel, Yun Qian, Charles Shaw, Kirk Sorgi, Stephen Stefanick, and Dawei Xu. A. New Procedure for Preparation of Carboxylic Acid Hydrazides. *The Journal of Organic Chemistry*. 2002. 67 (26), 9471-9474 DOI: 10.1021/jo026288n
8. Nassiri Koopaei M, Assarzadeh MJ, Almasirad A, et al. Synthesis and Analgesic Activity of Novel Hydrazide and Hydrazine Derivatives. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*. 2013;12(4):721-727.
9. Folkers, Karl & Bowers, Cyril & B. Lutz, Wilson & Friebel, Klaus & Kubiak, Teresa & Schircks, Bernhard & Rampold, Georg. (1982). Synthesis and Bioassay of Antagonists of the Luteinizing Hormone Releasing Hormone Having the Azagly10 Moiety. *Zeitschrift Naturforschung B*.37.10.1515/znb–1982–0821.
10. Krysin, E. P., ir kt. „Preparation of Hydrazides of Amino Acids and Peptides“. *Chemistry of Natural Compounds*, t. 15, nr. 5, 1979 m. rugsėjo, p. 601–03. *Crossref*,

doi:10.1007/BF00565935. ISSN1573-8388

11. Katritzky A. R., M. Wang, ir S. Zhang, One-pot synthesis of cinnamoyl hydrazides, *The Journal of Organic Chemistry* **2004** 69 (3), 811-814 DOI: 10.1021/jo0355092. ISSN 1424-6376
12. Popiołek Ł. Hydrazide–hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. *Medicinal Chemistry Research*. 2017;26(2):287-301. doi:10.1007/s00044-016-1756-y.
13. Grybaitė B., R. Vaickelionienė, M. Stasevych, O. Komarovska-Porokhnyavets, ir V. Novikov, V. Mickevičius. „Synthesis, Transformation of 3-[(4-Arylthiazol-2-Yl)(p-Tolyl)Amino] Propanoic Acids, Bis(Thiazol-5-Yl)Phenyl-, Bis(Thiazol-5-Yl)Methane Derivatives, and Their Antimicrobial Activity“. *Heterocycles*, t. 96, nr. 1, 2018 m., p. 86. *Crossref*, doi:10.3987/COM-17-13833. ISSN 1475-6366
15. Mohareb, Rafat M., ir kt. „Novel Synthesis of Hydrazide-Hydrazone Derivatives and Their Utilization in the Synthesis of Coumarin, Pyridine, Thiazole and Thiophene Derivatives with Antitumor Activity“. *Molecules*, t. 16, nr. 1, 2010 m. gruodžio, p. 16–27. *www.mdpi.com*, doi:10.3390/molecules16010016. ISSN 1420-3049
16. Popiołek Ł, Biernasiuk A. Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazide-hydrazone moiety. *Saudi Pharmaceutical Journal* : SPJ. 2017;25(7):1097-1102. doi:10.1016/j.jsps.2017.05.006. ISSN 1319-0164
17. Yadagiri, Bandi, ir kt. „Rational Design, Synthesis and Anti-Proliferative Evaluation of Novel Benzosuberone Tethered with Hydrazide–hydrazones“. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, t. 24, nr. 21, 2014 m. lapkričio, p. 5041–44. *Crossref*, doi:10.1016/j.bmcl.2014.09.018.
18. Morjan, Rami Y., ir kt. „Antibacterial Activities of Novel Nicotinic Acid Hydrazides and Their Conversion into N -Acetyl-1,3,4-Oxadiazoles“. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, t. 24, nr. 24, 2014 m. gruodžio, p. 5796–800. *Crossref*, doi:10.1016/j.bmcl.2014.10.029.
19. Velezheva, Valeriya, ir kt. „Synthesis and Antituberculosis Activity of Indole–pyridine Derived Hydrazides, Hydrazide–hydrazones, and Thiosemicarbazones“. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, t. 26, nr. 3, 2016 m. vasario, p. 978–85. *Crossref*, doi:10.1016/j.bmcl.2015.12.049.
20. Bognár, Balázs, ir kt. „Synthesis of Azoles Condensed with, or Linked to, Nitroxides“. *Synthesis*, t. 47, nr. 07, 2015 m. sausio, p. 985–91. *Crossref*, doi:10.1055/s-0034-1379958
21. „Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery. Edited by Jie Jack Li. – Thiel – 2013 – Angewandte Chemie International Edition – Wiley Online Library“. [Interaktyvus]. Adresas:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201308187>. [Žiūrėta: 28–bal–2018].
22. Joshi, S.D., ir kt. „Synthesis of New 4-Pyrrol-1-Yl Benzoic Acid Hydrazide Analogs and Some Derived Oxadiazole, Triazole and Pyrrole Ring Systems: A Novel Class of Potential Antibacterial and Antitubercular Agents“. *European Journal of Medicinal Chemistry*, t. 43, nr. 9, 2008 m. rugsėjo, p. 1989–96. *Crossref*, doi:10.1016/j.ejmech.2007.11.016.
  23. Zuo, Bing, ir kt. „Yb(OTf)<sub>3</sub>-Catalyzed Synthesis of Pyrroles under Solvent-Free Conditions“. *Chinese Chemical Letters*, t. 20, nr. 4, 2009 m. balandžio, p. 423–26. *Crossref*, doi:10.1016/j.ccllet.2008.12.046.
  24. Naim, Mohd Javed, ir kt. „Current status of pyrazole and its biological activities“. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, t. 8, nr. 1, 2016 m., p. 2–17. *PubMed Central*, doi:10.4103/0975-7406.171694.
  25. Wardakhan, Wagnat Wahba, Ir Eman Mohamed Samir. „New Approaches For The Synthesis Of Hydrazone Derivatives And Their Antitumor Evaluation“. *Journal Of The Chilean Chemical Society*, T. 57, Nr. 2, 2012 M., P. 1118–21. *Crossref*, Doi:10.4067/S0717-97072012000200013.
  26. Majumdar, Poulomi, ir kt. „Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings“. *Chemical Reviews*, t. 114, nr. 5, 2014 m. kovo, p. 2942–77. *Crossref*, doi:10.1021/cr300122t.
  27. Panda, Niranjana, ir Ashis Kumar Jena. „Fe-Catalyzed One-Pot Synthesis of 1,3-Di- and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazoles from Hydrazones and Vicinal Diols“. *The Journal of Organic Chemistry*, t. 77, nr. 20, 2012 m. spalio, p. 9401–06. *Crossref*, doi:10.1021/jo301770k.
  28. Vaškevičienė I., V. Paketurytė, A. Zubrienė, K. Kantminienė, V. Mickevičius, ir D. Matulis, „N-Sulfamoylphenyl- and N-sulfamoylphenyl-N-thiazolyl-β-alanines and their derivatives as inhibitors of human carbonic anhydrases“, *Bioorganic Chemistry*, t. 75, p. 16–29, gruodž. 2017.
  29. Joshi, S. D., ir kt. „Synthesis, Antimicrobial and cytotoxic activity of New Heterocyclic Hybrids Based on 2,5-Dimethylpyrrole and Pyrrole Scaffolds“. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, t. 75, nr. 3, 2013 m., p. 310–23. *PubMed Central*, doi:10.4103/0250-474X.117439.
  30. Kharb R. ir M. S. Y. and P. C. Sharma, „New Insights into Chemistry and Anti-Infective Potential of Triazole Scaffold“, *Current Medicinal Chemistry*, 30–birž–2011. [Interaktyvus]. Adresas: <http://www.eurekaselect.com/74569/article>. [Žiūrėta: 28–bal–2018].
  31. Kharb, Rajeev, ir kt. „Pharmacological significance of triazole scaffold“. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, t. 26, nr. 1, 2011 m. vasario, p. 1–21. *Taylor and Francis+NEJM*, doi:10.3109/14756360903524304.



32. Roman G., „Derivatives Of 4-Phenyl-3-(Thiophen-2-Ylmethyl)-1h-1,2,4-Triazole-5(4h)-Thione“, P. 8.
33. Peyton, L. R., ir kt. „Triazole Antifungals: A Review“. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, t. 51, nr. 12, 2015 m. gruodžio, p. 705–18. *PubMed*, doi:10.1358/dot.2015.51.12.2421058.
34. Koparir, Metin, ir kt. „Synthesis and Biological Activities of Some Novel Aminomethyl Derivatives of 4-Substituted-5-(2-Thienyl)-2,4-Dihydro-3H-1,2,4-Triazole-3-Thiones“. *European Journal of Medicinal Chemistry*, t. 63, 2013 m. gegužės, p. 340–46. *Crossref*, doi:10.1016/j.ejmech.2013.02.025.
35. Khromova, N. Yu., ir kt. „Synthesis of 3,5-Disubstituted 1,2,4-Triazoles Containing an Amino Group“. *Russian Journal of Organic Chemistry*, t. 52, 2016 m. lapkričio, p. 1490–95. *DataCite*, doi:10.1134/s1070428016100195.
36. Chen, Zhengkai, ir kt. „I<sub>2</sub>-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions of Hydrazones and Amines and the Application in the Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles“. *Organic Letters*, t. 18, nr. 6, 2016 m. kovo, p. 1334–37. *Crossref*, doi:10.1021/acs.orglett.6b00277
37. Bechara, William S., ir kt. „One-Pot Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles via the Addition of Hydrazides to Activated Secondary Amides“. *Organic Letters*, t. 17, 2015 m. vasario, p. 1184–87. *DataCite*, doi:10.1021/acs.orglett.5b00128.