

Pakeistų 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidinų sintezė

E. Urbonavičiūtė, R. Vaickelionienė, V. Mickevičius

Kauno technologijos universitetas,
Radvilėnų pl. 19, LT-50270 Kaunas, Lietuva
El. paštas rita.vaickelioniene@ktu.lt

crossref <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.64.2.6020>

Gauta 2013 m. spalio 29 d.; priimta spaudai 2013 m. gruodžio 27d.

Ištirtos 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido cheminės savybės, susintetinti junginiai, 5-oksopirolidino cikle turintys hidrazono, dimetilpirolo, dimetilpirazolo, oksadiazolo, triazolo, semikarbazido pakaitus. Susintetintų junginių struktūra patvirtinta IR, ^1H , ^{13}C BMR spektrų duomenimis.

Ivadas

Sparčiai besiplėtojant medicinai, veterinarijai, biotechnologijai, chemijos pramonei, nuolat reikalingi nauji, efektyvūs sintetiniai ar gamtiniai biologiškai aktyvūs junginiai. Tarp šių junginių svarbią vietą užima penkianariai ir šešianariai heterocikliniai junginiai. Pirolo ir pirazolo dariniai plačiai naudojami farmacijos ir agrochemijos pramonėje gaminant vaistinius preparatus ir žemės ūkio kultūrų apsaugos priemones. Pavyzdžiui, pirolo struktūrinis fragmentas yra citotoksinių vaistų netropsino ir distamicino, cholesterolio kiekį mažinančio preparato atorvastatino sudėtyje, pirolo dariniams būdingos priešgrybelinės [1], antimikrobinės [2] savybės, jie yra potencialūs dopamino antagonistai [3], naudojami hiperlipidemijai gydyti [4]. Pirazolo heterociklas yra celekoksibo (*Celebrex*) – vaisto nuo uždegimo, sildenafilo (*Viagra*), antidepresantų ir prieštraukulinių [5], priešepileptinių, antimikrobinų preparatų [6] – sudėtyje. Triazino ciklinę sistemą turintiems junginiams būdingas priešgrybelinis [7], ŽIV slopinamasis [8], priešvėžinis, antimikrobinis [8, 9] poveikis.

Semikarbazidai yra svarbi junginių klasė, turinti daug biologinių savybių. Nustatytas jų prieštraukulinis [10], prieštuberkuliozinis [11], antibakterinis (prieš *B. cereus*, *P. microbilis*, *M. luteus* ir *K. pneumonia* bakterijas) [12] poveikis, be to, tai tarpiniai junginiai azoto heterociklinių junginių sintezėje.

Tęsiant darbus heterociklinių junginių sintezės ir tyrimų [13, 14] srityje ir atsižvelgiant į galimas panašios struktūros junginių taikymo sritis šiame darbe buvo susintetinti nauji, 1,3-dipakeisti 5-oksopirolidinai, savo struktūroje turintys hidrazono, pirazolo, pirolo, triazolo, triazino ar oksadiazolo fragmentus.

Eksperimentinė dalis

Susintetintų junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III (400 MHz ir 100 MHz) spektrometru. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), tirpiklis – deuteriuotas dimetilsulfoksidas (DMSO- d_6). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis

dalimis (m. d.), IR spektrai užrašyti PERKIN ELMER Spectrum Bx FT-IR (KBr tabl.) aparatu. Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (plokštelės Silicagel 60 F_{254} , ryškinta ultravioletinėje šviesoje, $\lambda = 254$ nm ir 366 nm). Produktų lydymosi temperatūra nustatyta aparatu B-540, elementinė analizė atlikta analizatoriumi CE-440.

1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (2)

Metil 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksilato (1) (5 mmol, 1,47 g), hidrazinhidrato (10 mmol, 0,5 g) ir 2-propanolio (10 ml) mišinys maišomas 40 °C temperatūroje 20 h, susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu ir džiovinami. Išeiga – 1,12 g (76 %), lyd. t. – 182–183 °C (iš 2-propanolio ir vandens mišinio).

IR (v, cm^{-1}): 3329 (NH, NH₂), 1697, 1657 (2C=O).

^1H BMR, δ , m. d.: 2,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-4), 3,16–3,28 (m, 1H, H-3), 3,70–3,87 (m, 2H, H-2), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (s, 2H, NH₂), 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H, H-3'), 8,10–8,27 (m, 2H, H-4', H-6'), 9,26 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR, δ , m. d.: 33,83, 35,53, 51,32, 56,75, 112,59, 124,02, 124,28, 127,04, 140,10, 159,81, 171,13, 172,66.

Apskaičiuota, %: C 48,98; H 4,80; N 19,04. C₁₂H₁₄N₄O₅. Nustatyta, %: C 49,10; H 4,88; N 19,22.

Bendrasis N'-(fenilmetiliden)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų 3a–h sintezės būdas. Atitinkamo benzaldehido (6,25 mmol), hidrazido 2 (5 mmol, 1,48 g) ir 2-propanolio (25 ml) mišinys virinamas 5 h, atvėsintas, susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, džiovinami.

N'-[(4-fenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (3a).

Išeiga 1,32 g (69 %), lyd. t. – 226–227 °C (iš 2-propanolio).

IR (v, cm^{-1}): 3065 (NH), 1693, 1676 (2C=O).

^1H BMR, δ , m. d.: 2,67–2,86 (m, 2H, H-4), 3,83–4,89 (m, 1H, H-3), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,00–4,20 (m, 2H, H-2), 7,31–7,37 (m, 1H, H-3'), 7,39–7,48 (m,

3H, H-3'', H-4'', H-5''), 7,66–7,73 (m, 2H, H-2'', H-6''), 8,03 (s, 1H (0,35), (E), N=CH), 8,22 (s, 1H (0,65), (Z), N=CH), 8,21–8,25 (m, 2H, H-4', H-6'), 11,59 (s, 1H (0,65), (Z), NH), 11,64 (s, 1H (0,35), (E), NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 32,87, 33,78, 34,36, 36,23, 50,70, 51,18, 56,76, 56,79, 112,61, 124,11, 124,22, 124,36, 126,75, 127,00, 127,02, 128,78, 129,84, 130,06, 134,06, 140,12, 143,49, 146,92, 159,87, 168,35 172,58, 172,74, 173,21.

Apskaičiuota, %: C 59,68; H 4,74; N 14,65. C₁₉H₁₈N₄O₅. Nustatyta, %: C 59,59; H 4,80; N 14,70.

N'-[(4-bromfenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3b).

Išga – 2,0 g (87 %), lyd. t. – 266–267 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 2972 (NH), 1705, 1673 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,65–2,86 (m, 2H, H-4), 3,80–3,89 (m, 1H, H-3), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,00–4,22 (m, 2H, H-2), 7,28–7,38 (m, 1H, H-3'), 7,53–7,75 (m, 4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''), 7,99 (s, 1H (0,35), (E), N=CH), 8,20 (s, 1H (0,65), (Z), N=CH), 8,16–8,27 (m, 2H, H-4', H-6'), 11,64 (s, 1H (0,65), (Z), NH), 11,69 (s, 1H (0,35), (E), NH).

Apskaičiuota, %: C 49,47; H 3,71; N 12,15. C₁₉H₁₇BrN₄O₅. Nustatyta, %: C 49,53; H 3,75; N 12,23.

N'-[(4-chlorfenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3c).

Išga – 1,78 g (86 %), lyd. t. – 271–272 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 2975 (NH), 1704, 1673 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,65–2,86 (m, 2H, H-4), 3,82–3,90 (m, 1H, H-3), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,00–4,21 (m, 2H, H-2), 7,29–7,37 (m, 1H, H-3'), 7,43–7,54 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7,65–7,76 (m, 2H, H-2'', H-6''), 8,01 (s, 1H (0,35), (E), N=CH), 8,20 (s, 1H (0,65), (Z), N=CH), 8,18–8,26 (m, 2H, H-4', H-6'), 11,63 (s, 1H (0,65), (Z), NH), 11,69 (s, 1H (0,35), (E), NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 32,89, 33,74, 34,29, 36,21, 50,66, 51,15, 56,76, 112,58, 124,17, 124,34, 126,98, 128,38, 128,62, 128,82, 132,99, 134,25, 140,11, 142,24, 145,61, 159,85, 168,43, 172,54, 172,69, 173,27.

Apskaičiuota, %: C 54,62; H 4,34; N 13,41. C₁₉H₁₈ClN₄O₅. Nustatyta, %: C 54,55; H 4,22; N 13,35.

N'-[(4-dimetilaminofenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3d).

Išga – 1,8 g (85 %), lyd. t. – 204–205 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 2897 (NH), 1698, 1675 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,62–2,76 (m, 2H, H-4), 2,94, 2,95 (2s, 6H, N(CH₃)₂), 3,81–3,87 (m, 1H, H-3), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,01–4,15 (m, 2H, H-2), 6,69–6,74 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7,29–7,36 (m, 1H, H-3'), 7,45–7,53 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7,89 (s, 1H (0,65), (Z), N=CH), 8,06 (s, 1H (0,35), (E), N=CH), 8,19–8,26 (m, 2H, H-4', H-6'), 11,28 (s, 1H (0,65), (Z), NH), 11,32 (s, 1H (0,35), (E), NH).

Apskaičiuota, %: C 59,15; H 5,67; N 16,42. C₂₁H₂₄N₅O₅. Nustatyta, %: C 59,28; H 5,60; N 16,35.

N'-[(4-metoksifenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3e).

Išga – 1,59 g (77 %), lyd. t. – 183–184 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 2969 (NH), 1673 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,63–2,86 (m, 2H, H-4), 3,62–4,23 (m, 3H, H-2, H-3), 3,78 (s, 3H (0,60), (Z), OCH₃), 3,79 (s, 3H (0,40), (E), OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 6,92–7,06 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7,28–7,38 (m, 1H, H-3'), 7,56–7,70 (m, 2H, H-2'', H-6''), 7,96 (s, 1H (0,65), (Z), N=CH), 8,15 (s, 1H (0,35), (E), N=CH), 8,18–8,26 (m, 2H, H-4', H-6'), 11,46 (s, 1H (0,65), (Z), NH), 11,50 (s, 1H (0,35), (E), NH).

Apskaičiuota, %: C 58,11; H 5,12; N 13,55. C₂₀H₂₁N₄O₆. Nustatyta, %: C 57,90; H 5,20; N 13,54.

N'-[(3,4-dimetoksifenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3f).

Išga – 1,99 g (90 %), lyd. t. – 212–213 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 2953 (NH), 1694, 1673 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,67–2,85 (m, 2H, H-4), 3,70–4,20 (m, 3H, H-2, H-3), 3,78, 3,80 (2s, 6H, 2OCH₃), 3,94 (s, 3H (0,60), (Z), OCH₃), 3,96 (s, 3H (0,40), (E), OCH₃), 6,95–7,02 (m, 1H, H-5''), 7,15–7,38 (m, 3H, H-3', H-2'', H-6''), 7,94 (s, 1H (0,60), (Z), N=CH), 8,13 (s, 1H (0,40), (E), N=CH), 8,18–8,28 (m, 2H, H-4', H-6'), 11,47 (s, 1H (0,60), (Z), NH), 11,51 (s, 1H (0,40), (E), NH).

Apskaičiuota, %: C 57,01; H 5,01; N 12,66. C₂₁H₂₂N₄O₇. Nustatyta, %: C 57,07; H 5,09; N 12,71.

N'-[(4-hidroksifenil)metiliden]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3g).

Išga – 1,63 g (82 %), lyd. t. – 267–268 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 3237 (NH, OH), 1673 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,63–2,86 (m, 2H, H-4), 3,75–4,20 (m, 3H, H-2, H-3), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 6,81 (s, 2H, H-3'', H-5''), 7,33 (s, 1H, H-3'), 7,52 (s, 2H, H-2'', H-6''), 7,92 (s, 1H (0,60), (Z), N=CH), 8,09 (s, 1H (0,40), (E), N=CH), 8,21 (s, 2H, H-4', H-6'), 9,90 (s, 1H, OH), 11,38 (s, 1H (0,60), (Z), NH), 11,92 (s, 1H (0,40), (E), NH).

Apskaičiuota, %: C 57,14; H 4,80; N 14,03. C₁₉H₁₉N₄O₆. Nustatyta, %: C 57,21; H 4,71; N 14,19.

1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-N'-[(4-nitrofenil)metiliden]-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (3h).

Išga – 2,03 g (95 %), lyd. t. – 279–281 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν, cm⁻¹): 2977 (NH), 1703, 1676 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,70–2,85 (m, 2H, H-4), 3,85–4,08 (m, 2H, H-2), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,10–4,26 (m, 1H, H-3), 7,30–7,36 (m, 1H, H-3'), 7,80–8,00 (m, 2H, H-2'', H-6''), 8,11 (s, 1H (0,70), (Z), N=CH), 8,21 (s, 1H (0,30), (E), N=CH), 8,19–8,33 (m, 4H, H-4', H-6', H-3'', H-5''), 11,87 (s, 1H (0,70), (Z), NH), 11,93 (s, 1H (0,30), (E), NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 25,42, 32,91, 33,71, 34,27, 36,27, 50,59, 51,08, 56,79, 112,62, 123,98, 124,11, 124,18,

124,40, 126,97, 127,71, 127,95, 140,12, 140,34, 140,42, 141,24, 144,47, 147,63, 147,80, 159,89, 168,83, 172,51, 172,64, 173,67.

Apskaičiuota, %: C 53,40; H 4,01; N 16,39. C₁₉H₁₇N₅O₇. Nustatyta, %: C 53,21; H 4,08; N 16,63.

Bendrasis *N'*-(propan ar butan-2-iliden)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspirolidin-3-karbohidrazidų 4a, b sintezės būdas. Hidrazido **2** (5 mmol, 1,48 g) ir atitinkamo ketono (30 ml) mišinys virinamas 5 h, atvėsinaamas, susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, džiovinami.

1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-*N'*-(propan-2-iliden)-5-okspirolidin-3-karbohidrazidas (4a).

Išga – 1,14 g (68 %), lyd. t. – 214–215 °C (iš 2-propanolio).

IR (v, cm⁻¹): 3196 (NH), 1698, 1674 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 1,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H, CH₃), 1,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃), 2,61–2,79 (m, 2H, H-4), 3,72–3,80 (m, 1H, H-3), 3,86–4,04 (m, 2H, H-2), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 7,29–7,37 (m, 1H, H-3'), 8,15–8,28 (m, 2H, H-4', H-6'), 10,20 (s, 1H (0,50), (Z), NH), 10,32 (s, 1H (0,50), (E), NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 17,05, 17,56, 24,91, 25,18, 32,89, 33,92, 34,44, 35,78, 50,93, 51,54, 56,76, 112,60, 124,08, 124,15, 124,36, 127,09, 140,12, 151,14, 156,16, 159,90, 168,22, 172,75, 172,82, 173,32.

Apskaičiuota, %: C 53,89; H 5,43; N 16,76. C₁₅H₁₈N₄O₅. Nustatyta, %: C 53,79; H 5,53; N 16,81.

***N'*-(butan-2-iliden)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspirolidin-3-karbohidrazidas (4b).**

Išga – 1,33 g (76 %), lyd. t. – 206–207 °C (iš 2-propanolio).

IR (v, cm⁻¹): 3200 (NH), 1698, 1683 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,84, 1,86, 1,90, 1,91 (4s, (0,50:0,30:0,10:0,10) 3H, CH₃), 2,17–2,34 (m, 2H, CH₂), 2,58–2,81 (m, 2H, H-4), 3,72–3,82 (m, 1H, H-3), 3,85–4,06 (m, 2H, H-2), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 7,27–7,40 (m, 1H, H-3'), 8,10–8,31 (m, 2H, H-4', H-6'), 10,18, 10,25, 10,35, 10,42 (4s, (0,30, 0,10, 0,50, 0,10) 1H, NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 10,23, 10,71, 16,01, 16,03, 31,35, 31,49, 32,80, 33,97, 34,64, 35,83, 50,79, 51,55, 56,74, 112,60, 124,06, 124,18, 124,34, 127,05, 140,12, 154,37, 159,87, 168,30, 172,76, 172,88, 173,39.

Apskaičiuota, %: C 55,17; H 5,79; N 16,08. C₁₆H₂₀N₄O₅. Nustatyta, %: C 55,24; H 5,86; N 16,13.

4-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)karbonil]-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (5). Hidrazido **2** (5 mmol, 1,48 g), 2,4-pentandiono (10 mmol, 1 g, 0,98 ml), 2-propanolio (35 ml) mišinys, esant kataliziniam druskos rūgšties kiekiui (0,3 ml), virinamas 5 h, tirpiklis nudistiliojamas rotaciniu garintuvu, likutis du kartus plaunamas vandeniu užverdant. Susidarę kristalai, filtruojami, plaunami 2-propanoliu, džiovinami. Išga – 0,35 g (20 %), lyd. t. – 164–165 °C (iš 2-propanolio).

IR (v, cm⁻¹): 1717, 1699 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,18 (s, 3H, CH₃), 2,49 (s, 3H, CH₃), 2,73–2,87 (m, 2H, H-4), 3,90–4,09 (m, 2H, H-2),

3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,45–4,55 (m, 1H, H-3), 6,23 (s, 1H, =CH-), 7,33 (d, *J* = 9,00 Hz, 1H, H-3'), 8,17–8,26 (m, 2H, H-4', H-6').

¹³C BMR, δ, m. d.: 13,49, 14,01, 33,14, 36,82, 50,86, 56,78, 111,47, 112,62, 124,24, 124,50, 126,82, 140,12, 143,78, 152,05, 159,91, 172,20, 172,30.

Apskaičiuota, %: C 56,98; H 5,06; N 15,63. C₁₇H₁₈N₄O₅. Nustatyta, %: C 56,89; H 5,11; N 15,56.

***N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-okspirolidin-3-karboksamidas (6).** Hidrazido **2** (5 mmol, 1,48 g), 2,5-heksandiono (10 mmol, 1,14 g, 1,1 ml), 2-propanolio (60 ml) mišinys, esant kataliziniam acto rūgšties kiekiui (0,3 ml), virinamas 5 h, mišinys atvėsinaamas, susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu ir džiovinami. Išga – 1,63 g (87 %), lyd. t. – 234–235 °C (iš 2-propanolio ir dimetilformamido mišinio).

IR (v, cm⁻¹): 3273 (NH), 1699, 1669 (2C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 1,98, 2,01 (2s, 6H, 2CH₃), 2,69–2,83 (m, 2H, H-4), 3,48–3,57 (m, 1H, H-3), 3,85–4,06 (m, 1H, H-2), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 5,66 (s, 2H, 2=CH), 7,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H-3'), 8,21–8,28 (m, 2H, H-4', 6'), 10,89 (s, 1H, NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 10,84, 10,89, 33,48, 35,25, 51,07, 56,80, 103,03, 112,68, 124,21, 124,48, 126,63, 126,69, 126,90, 140,14, 159,91, 171,54, 172,44.

Apskaičiuota, %: C 58,06; H 5,41; N 15,05. C₁₈H₂₀N₄O₅. Nustatyta, %: C 58,00; H 5,52; N 15,12.

1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-4-(5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)pirolidin-2-onas (7). Hidrazido **2** (5 mmol, 1,48 g), amonio acetato (50 mmol, 3,85 g), 1,2-difenil-1,2-etandiono (5 mmol, 1,05 g) ir acto rūgšties (20 ml) mišinys virinamas 7 h, atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu (25 ml). Gauta dervinė-kristalinė medžiaga plaunama vandeniu (2 × 35 ml). Mišinys užvirinamas, atvėsinaamas, vanduo dekantuojamas. Paskui likutis tirpinamas verdančiame 2-propanolyje (20 ml), filtruojamas, filtratas atvėsinaamas. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, džiovinami. Išga – 1,3 g (61 %), lyd. t. – 113–114 °C (iš 2-propanolio).

IR (v, cm⁻¹): 1696 (C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,98–3,16 (m, 2H, H-4), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,10–4,19 (m, 1H, H-3), 4,27–4,42 (m, 2H, H-2), 7,32–7,55 (m, 11H, 10 H_{arom}, H-3'), 8,20–8,29 (m, 2H, H-4', 6').

¹³C BMR, δ, m. d.: 35,54, 38,10, 52,90, 56,75, 112,62, 124,05, 124,33, 127,16, 128,36, 128, 47, 129,24, 129,42, 129,61, 130,63, 135,29, 135,36, 140,11, 155,79, 156,03, 159,87, 166,85, 172,81.

Apskaičiuota, %: C 66,80; H 4,53; N 14,98. C₂₆H₂₁N₅O₄. Nustatyta, %: C 66,74; H 4,60; N 14,97.

1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas (9). Hidrazido **2** (5 mmol, 1,4 g), kalio hidroksido miltelių (12 mmol, 0,67 g), anglies disulfido (7,5 mmol, 0,57 g, 0,45 ml) ir 2-propanolio (30 ml) mišinys virinamas 6 h, tirpiklis nudistiliojamas rotaciniu garintuvu, likutis skiedžiamas vandeniu (30 ml), tirpalas parūgštinamas praskiesta (1:1) druskos rūgštimi iki pH = 1, atvėsinaamas. Susidarę

kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, džiovinami. Išeiga – 0,88 g (52 %), lyd. t. – 226–228 °C (iš 2-propanolio).

IR (v, cm⁻¹): 2916 (NH), 1669 (C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,74–2,82 (m, 2H, H-4), 3,94 (s, 3H, OCH₃), 3,96–4,09 (m, 3H, H-2, H-3), 7,30–7,35 (m, 1H, H-3'), 8,02–8,52 (m, 2H, H-4', 6'), 14,48 (pl.s, 1H, NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 29,26, 33,41, 50,48, 56,79, 112,60, 124,23, 124,60, 126,51, 140,09, 159,82, 163,83, 171,67, 177,98.

Apskaičiuota, %: C 46,43; H 3,60; N 16,66. C₁₃H₁₂N₄O₅S. Nustatyta, %: C 46,34; H 3,70; N 16,58.

2-[1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]-N-fenilhidrazinkarboksamidas (10). Hidrazido **2** (5 mmol, 1,5 g), fenilizocianato (10 mmol, 1,2 g, 1,1 ml), metanolio (30 ml) mišinys virinamas 2 h, atvėsinamas, dalis tirpiklio nudistiliuojama, likutis atvėsinamas, susidarę kristalai filtruojami, plaunami metanolio ir džiovinami. Išeiga – 1,62 g (77 %), lyd. t. – 206–208 °C (iš metanolio).

IR (v, cm⁻¹): 3347, 3323, 3242 (NH), 1674 (3C=O).

¹H BMR, δ, m. d.: 2,61–2,72 (m, 2H, H-4), 3,36–3,44 (m, 1H, H-3), 3,79–3,98 (m, 2H, H-2), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 6,92–7,48 (m, 6H, H-3', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 8,12 (s, 1H, NH), 8,17–8,26 (m, 2H, H-4', H-6'), 8,80 (s, 1H, NH), 9,93 (s, 1H, NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 33,62, 35,21, 51,14, 56,78, 112,65, 118,42, 121,89, 124,09, 124,38, 127,00, 128,61, 139,50, 140,12, 155,22, 159,85, 172,18, 172,59.

Apskaičiuota, %: C 55,20; H 4,63; N 16,94. C₁₉H₁₉N₅O₆. Nustatyta, %: C 55,36; H 4,71; N 17,10.

2-[1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotioamidas (11). Hidrazido **2** (5 mmol, 1,5 g), fenilizotiocianato (10 mmol, 1,35 g, 1,19 ml), metanolio (30 ml) mišinys virinamas 2 h, atvėsinamas, dalis tirpiklio nudistiliuojama, likutis atvėsinamas, skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai filtruojami, plaunami metanolio ir džiovinami. Išeiga – 1,73 g (88 %), lyd. t. – 188–190 °C (iš metanolio).

IR (v, cm⁻¹): 3284, 3175 (NH), 1681 (2C=O), 1193 (C=S).

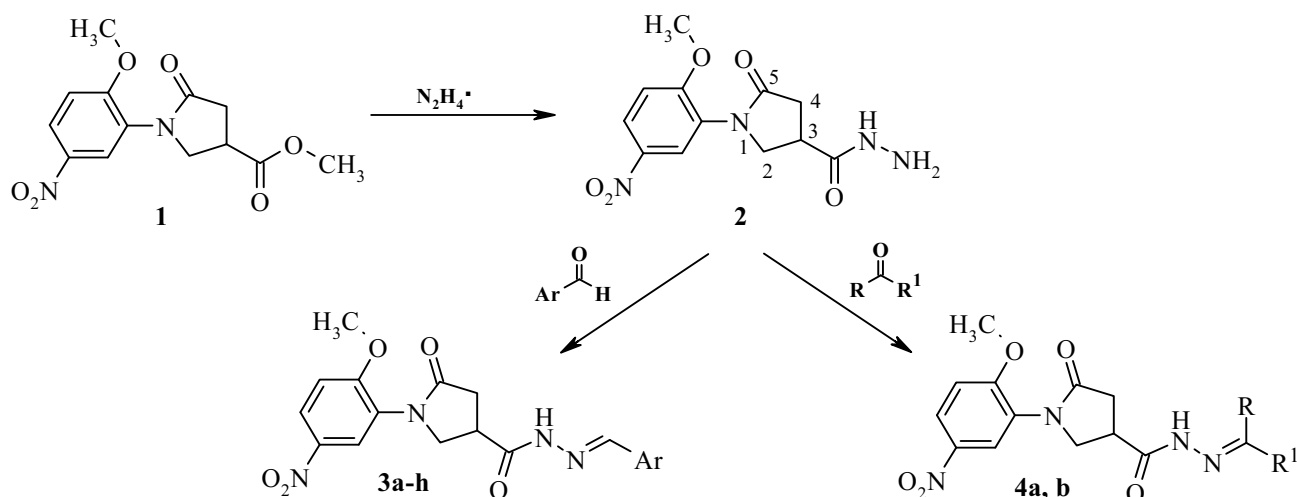
¹H BMR, δ, m. d.: 2,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H-4), 3,36–3,44 (m, 1H, H-3), 3,87–3,97 (m, 2H, H-2), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 7,13–7,50 (m, 6H, H-3', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 8,18–8,26 (m, 2H, H-4', H-6'), 9,60 (s, 2H, NH), 10,18 (s, 1H, NH).

¹³C BMR, δ, m. d.: 33,60, 51,02, 56,80, 112,67, 124,07, 124,38, 127,02, 138,98, 140,12, 159,83, 172,43, 172,60, 180,93.

Apskaičiuota, %: C 53,14; H 4,46; N 16,31. C₁₉H₁₉N₅O₅S. Nustatyta, %: C 53,06; H 4,55; N 16,39.

Rezultatai ir jų aptarimas

Pradinio junginio 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (**2**) sintezei reikalingas metilkarboksilatas **1**, gautas pagal literatūroje [15] aprašytą metodiką. Šildant esterį **1** su hidrazino monohidrato pertekliumi 2-propanolyje 40 °C temperatūroje 20 h susintetintas hidrazidas **2** (1 schema).



Čia **a**) Ar = C₆H₅, **b**) Ar = 4-Br-C₆H₄, **c**) Ar = 4-Cl-C₆H₄, **d**) Ar = 4-(H₃C)₂-N-C₆H₄, **e**) Ar = 4-H₃CO-C₆H₄, **f**) Ar = 3,4-(H₃CO)₂-C₆H₃, **g**) Ar = 4-HO-C₆H₄, **h**) Ar = 4-O₂N-C₆H₄; **4a** R = R¹ = CH₃; **4b** R = CH₃, R¹ = C₂H₅

1 schema. 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido kondensacija su aromatiniais aldehidais ir monoketonais

Bandant hidrazinolizę atlikti aukštesnėje temperatūroje per trumpesnę laiką gerų rezultatų nesulaukta, nes tokiomis sąlygomis greičiausiai vyksta dar ir nitrogrupės redukcija ir reakcijos mišinys tamsėja. Kitame etape atlikta hidrazido **2** kondensacija su

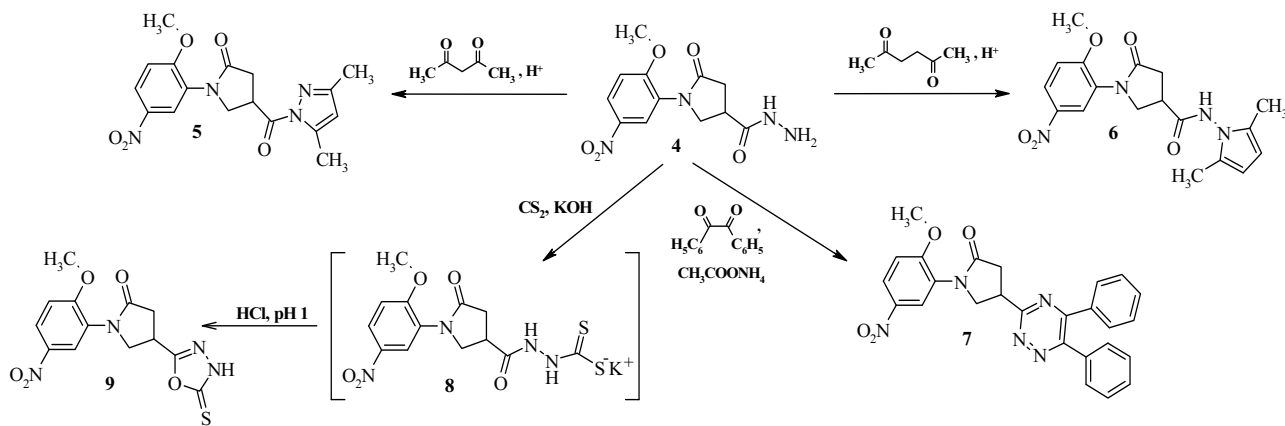
aromatiniais aldehidais – benzaldehidu, *p*-brom-, *p*-chlor-, *p*-dimetilamino-, *p*-metoksi-, 3,4-dimetoksi-, *p*-hidroksi-, *p*-nitrobenzaldehydais. Nustatyta, kad šių reakcijų metu susidarę *N'*-(fenil-metiliden)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidai **3a–h** (1 schema). Jų ¹H

BMR spektruose, palyginti su pradinio junginio spektru, nėra aminogrupei būdingo singletų, tačiau 6,70–8,30 m. d. intervale esančių signalų integralinis intensyvumas atitinka dviejų aromatinių žiedų protonų skaičių, taip pat 7,90–8,20 m. d. intervale stebimi du N=CH fragmento protono signalai, kurie įrodo minėtų junginių susidarymą ir šie junginiai DMSO-*d*₆ tirpale egzistuoja *E/Z* izomerų pavidalu, kur vyrauja *Z* izomeras. Panašios struktūros junginiai ir jų izomerizacija aprašyta literatūros šaltinyje [16]. Junginių **3a–h** IR spektruose 1673–1705 cm⁻¹ intervale matomos intensyvios adsorbcijos juostos, būdingos C=O grupėms.

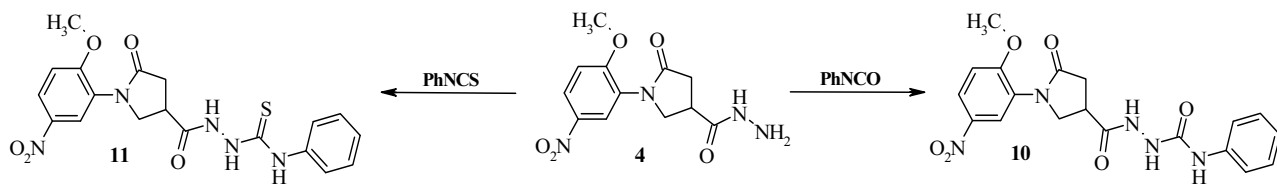
Kondensuojant hidrazidą **2** su monoketonais: 2-propanonu ir 2-butanonu, atitinkamai gauti *N'*-(propan-2-iliden)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**4a**) ir *N'*-(butan-2-iliden)-1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**4b**) (1 schema). Šių ¹H BMR spektruose nebėra pradinio junginio aminogrupės singletų; **4a** junginio spektre esant 1,86 ir 1,92 m. d. matomi du dviejų CH₃ grupių protonų dubletai ir du NH grupės protono singletai (10,20 ir 10,32 m. d., santykiu 0,50 : 0,50). Šis junginys DMSO-*d*₆ tirpale, kaip ir hidrazonai **3a–h**, egzistuoja dviejų

izomerų pavidalu. O **4b** junginio NH grupės protonas stebimas keturių singletų (10,18, 10,25, 10,35, 10,42 m. d., kurių intensyvumų santykis 0,30 : 0,10 : 0,50 : 0,10) rinkiniu ir tai rodo, kad molekulė DMSO-*d*₆ tirpale egzistuoja keturiomis skirtingomis erdvinėmis būsenomis. Čia, be izomerų posūkio, stebimi ir geometriniai izomerai. Taip pat šio junginio ¹H BMR spektre esant 1,02 m. d. matomas CH₂CH₃ grupės tripletas ir CH₃ grupės keturi singletai (1,84, 1,86, 1,90, 1,91 m. d.), CH₂ grupės multiptetas, esantis 2,17–2,34 m. d. intervale.

Kitame darbo etape ištirtos 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (**2**) reakcijos su diketonais: 2,4-pentandionu, 2,5-heksandionu ir 1,2-difenil-1,2-etandionu (2 schema). Reaguojant hidrazidui **2** su 2,4-pentandionu arba 2,5-heksandionu 2-propanolyje ir mišinyje atitinkamai esant kataliziniam druskos rūgšties arba acto rūgšties kiekiui, pirmuoju atveju gautas pirazolo darinys **5**, antruoju – pirolo darinys **6**. Junginio **5** susidarymą patvirtina dviejų metilo grupių singletai esant 2,18 ir 2,49 m. d. bei pirazolo žiedo CH grupės singletas esant 6,23 m. d. ¹H BMR spektre ir signalai esant 13,49, 14,01 (2CH₃), 111,47 (CH_{pirazol}) m. d. ¹³C BMR spektre.



2 schema. 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido ciklizacija į azolų ir azino darinius



3 schema. 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijos su organiniais izocianatais

Pirolų žiedo susiformavimą junginyje **6** įrodo ¹H BMR spektre esantys dviejų CH₃ grupių singletai esant 1,98 ir 2,01 m. d. bei C=CH-CH=C fragmento CH grupių intensyvus singletas esant 5,66 m. d. ¹³C BMR spektre pirolų žiedo atitinkamų grupių anglies atomų signalai matomi esant 10,84, 10,89 ir 103,03 m. d. Reakcijoje su 1,2-difenil-1,2-etandionu, mišinyje esant dideliu amonio acetato pertekliui, gautas 1,2,4-triazino darinys **7**. Pastarojo susidarymą įrodymui informatyvus yra ¹³C BMR spektras: signalas esant 166,85 m. d. (N=C-N) ir signalai esant 155,79 ir 156,03 m. d. (Ph-C=C-Ph) rodo

susiformavusį šešianarį heterociklą. **7** junginio ¹H BMR spektre 7,32–7,55 m. d. ir 8,20–8,29 m. d. srityse esančių signalų integralinis intensyvumas atitinka trijų benzeno žiedų protonų skaičių. Virinant hidrazidą **2** su anglies disulfidu metanolyje, mišinyje esant kalio hidroksido, susintetintas ditiokarbazatas **8**. Reakcijos mišinį parūgštinus praskiesta druskos rūgštimi iki pH 1 ditiokarbazatas ciklizuojasi ir susidaro 1,3,4-oksadiazol-5-onas **9** (3 schema), kurio ¹³C BMR spektre signalai esant 177,98 ir 163,83 m. d. priskirti atitinkamai C=S ir N=C-O fragmentų anglies atomams. Šio junginio ¹H

BMR spektre esant 14,48 m. d. matomas platus oksadiazolo žiedo NH protono singletas. 1-(2-Metoksi-5-nitrofenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)-pirolidin-2-ono (**9**) IR spektre esant 2916 cm⁻¹ matoma NH, esant 1669 cm⁻¹ – C=O, esant 1336 cm⁻¹ – C=S grupių sugerties juostos.

Atlikus hidrazido **2** reakcijas su organiniais izocianatais (fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu) metanolyje mišinio virimo temperatūroje, susintetinti semikarbazidas **10** ir tiosemikarbazidas **11** (3 schema). Šių junginių ¹H BMR spektruose esant 8,12, 8,80, 9,93 m. d. (**10**) ir 9,60, 10,18 (**11**) m. d. matomi trijų NH grupių singletai, o 6,92–8,26 (**10**) ir 7,11–8,26 (**11**) m. d. intervaluose – dviejų aromatinių žiedų aštuonis protonus atitinkantys signalai. ¹³C BMR spektruose smailės esant 155,22, 172,18 ir 172,59 m. d. (**10**) atitinka tris karbonilines grupes, o signalai esant 172,43, 172,60, 180,93 m. d. (**11**) – dvi C=O ir C=S grupės. **10** ir **11** junginių IR spektruose sugerties juostos esant atitinkamai 3347, 3323, 3242 cm⁻¹ ir 3175, 3284 cm⁻¹ priskirtos trims NH grupėms. Intensyvios juostos esant 1674 cm⁻¹ atitinka tris C=O grupes junginyje **10**, esant 1681 cm⁻¹ – dvi C=O grupės, esant 1193 cm⁻¹ – C=S fragmentą junginyje **11**.

Išvados

1. Iširtos 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirrolidin-3-karbohidrazido kondensacijos reakcijos su karboniliniais junginiais ir nustatyta, kad:
 - a) reaguojant su aromatiniais aldehidais susidaro hidrazonai, kurie DMSO-*d*₆ tirpaluose dėl suvaržyto sukimosi apie CO-NH ryšį egzistuoja *E/Z* izomerų mišinių, kuriuose vyrauja *Z* izomeras, pavidalu;
 - b) reakcijų su dimetilketonu ir etilmetilketonu metu gaunami *N'*-izopropiliden(butiliden)hidrazidai, kuriems taip pat būdinga *E/Z* izomerija;
 - c) sąveikaujant su 2,4-pentandionu rūgštinėje terpėje susidaro 3,5-dimetilpirazolo darinys, su 2,5-heksandionu – gaunamas 2,5-dimetilpirolo darinys;
 - d) vykstant reakcijai su 1,2-difenil-1,2-etandionu, mišinyje esant amonio acetato susiformuoja 5,6-difenil-1,2,4-triazino ciklas.
2. Iširta 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirrolidin-3-karbohidrazido reakcija su anglies disulfidu ir kalio hidroksidu ir nustatyta, kad vykstant reakcijai susidaro kalio ditiokarbazatas, kuris dėl rūgšties poveikio ciklizuojasi į pakeistą 1,3,4-oksadiazolo darinį.
3. Nustatyta, kad 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirrolidin-3-karbohidrazidas su fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu sudaro atitinkamus semikarbazidą ir tiosemikarbazidą.

Literatūra

1. El-Gaby M. S., Gaber A. M., Atalla A. A., Abd Al-Wahab K. A. Novel synthesis and antifungal activity of pyrrole and pyrrolo[2,3-d]pyrimidine derivatives containing sulfonamido moieties // *Farmaco*. 2002. Vol. 57(8). P. 613–617.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01178-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01178-8)
2. Cocco M. T., Congiu C., Maccioni A., Schivo M. L., De Logu A., Palmieri G. Synthesis and antimicrobial activity of some pyrrole derivatives. III--2-(4-arylpiperazino)-3-ethoxycarbonyl-5-arylpyrrole derivatives // *Farmaco Sci*. 1988. Vol. 43(12). P. 951–960.
3. Loozen H. J. US 4385056 A, 1983.
4. Holub J. M., O'Toole-Colin K., Getzel A., Argenti A., Michael A. et al. Lipid-lowering effects of ethyl 2-phenacyl-3-aryl-1H-pyrrole-4-carboxylates in rodents // *Molecules*. 2004. Vol. 9. P. 135–157.
<http://dx.doi.org/10.3390/90300134>
5. Mohamed A. A., Gamal E. D. A., Abuo R., Alaa A. H. Synthesis of novel pyrazole derivatives and evaluation of their antidepressant and anticonvulsant activities // *Eur. J. Med. Chem*. 2009. Vol. 44. P. 3480–3487.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.01.032>
6. Anandarajagopal K., Anbu Jeba Sunilson J., Ilavarasu A., Thangavelpandian N., Kalirajan R. Antiepileptic and antimicrobial activities of novell-(unsubstituted/substituted)-3,5-dimethyl-1H-pyrazole derivatives // *International Journal of Chem Tech Research*. 2010. Vol. 2. N 1. P. 45–49.
7. Holla B. S., Gonsalves R., Rao S., Henoy S., Gopalkrishna H. N. Synthesis of some new biologically active bis-(thiadiazolotriazines) and bis-(thiadiazolotriazinyl)alkanes // *Farmaco*. 2001. Vol. 56(12). P. 899–903.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01119-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01119-3)
8. Abdel-Rahman R. M., Morsy J. M., Hanafy F., Amene H. A. Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti-HIV and anticancer drugs: Part I. // *Pharmazie*. 1999. Vol. 54(5). P. 347–351.
9. Abubshait S. A. and Abubshait H. A. Biological activity and mass spectra investigation of synthesized 1, 2, 4-triazine derivatives // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2012. Vol. 4(1). P. 568–579.
10. Andurkar S. V., Beguin C., Stables J. P., Kohn H. Synthesis and structural studies of aza analogues of functionalized amino acids: new anticonvulsant agents // *J. Med. Chem*. 2001. Vol. 44(9). P. 1475–1478.
<http://dx.doi.org/10.1021/jm0005171>
11. Raja S., Prakash C. R. Novel 1-(4-substituted benzyldiene)-4-(1-(substituted methyl)-2,3-dioxindolin-5-yl)semicarbazide derivatives for use against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) and MDR-TB strain // *Archives of pharmacol research*. 2013. Vol. 36(4). P. 411–422.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12272-013-0062-1>
12. Pitucha M., Polak B., Świeboda R., Kosikowska U., Malm A. Determination of the lipophilicity of some new derivatives of semicarbazide and 1,2,4-triazol-5-one with potential antibacterial activity // *Z. Naturforsch*. 2009. Vol. 64b. P. 570–576.
13. Intaitė V., Voskienė A., Vaickelionienė R., Mikulskienė G., Mickevičius V. Synthesis and structure of new 1,3-disubstituted 5-oxopyrrolidine derivatives // *Chemija*. 2012. Vol. 23. N 1. P. 52–60.
14. Vaickelioniene R., Mickevicius V., Mikulskiene G. Synthesis and characterization of 4-substituted 1-(4-halogenophenyl)pyrrolidin-2-ones with azole and azine moieties // *Heterocycles*. 2013. Vol. 87. N 5. P. 1059–1074.
<http://dx.doi.org/10.3987/COM-13-12703>

15. **Vaickelionienė R., Mickevičius V.** Cyclization products of N-fluorophenyl- β -alanines and their properties // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2006. Vol. 42(6). P. 753–760.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10593-006-0157-4>
16. **Brokaite K., Mickevicius V., Mikulskiene G.** Synthesis and structural investigation of some 1,4-disubstituted-2-pyrrolidinones // *ARKIVOC*. 2006. ii. P. 61–67.

E. Urbonavičiūtė, R. Vaickelionienė,
V. Mickevičius

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 1-(2-METHOXY-5-NITROPHENYL)-5-OXOPYRROLIDINE DERIVATIVES

S u m m a r y

A novel series of 1,3-disubstituted pyrrolidinone derivatives with hydrazone, azole, triazine, and semi- and thiosemicarbazide moieties has been prepared from 1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide. 1-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-methylcarboxylate was synthesized by esterification of the respective carboxylic acid with an excess (10 times) of methanol under reflux in the presence of a catalytic amount of sulphuric acid. Ester hydrazinolysis at a temperature of 40 °C afforded a corresponding hydrazide. The condensation of hydrazide with aromatic aldehydes gave hydrazone-type derivatives with an azomethine fragment in the molecule. 1-aryl-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide reacted easily with acetone or ethylmethylketone under reflux; the corresponding 4-alkylidenehydrazides were formed. Cyclic compounds – pyrazole, pyrrole, and triazine derivatives – were synthesized by the condensation of hydrazides with diketones 2,4-pentanedione, 2,5-hexanedione and 1,2-diphenyl-1,2-ethanedione, respectively. 2,5-Di-substituted oxadiazole was obtained from the intermediate compound – potassium dithiocarbazate, which was prepared from hydrazide, carbon disulphide, potassium hydroxide in 2-propanol under reflux. Semi- and thiosemicarbazides were synthesized by heating hydrazide with phenylisocyanate or phenylisothiocyanate in methanol.