



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

3-Pakeistų 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Šarūnas Žukauskas

Projekto autorius

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

3-Pakeistų 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Taikomoji chemija (kodas 6211CX014)

Šarūnas Žukauskas

Projekto autorius

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Doc. dr. Birutė Sapijanskaitė

Recenzentė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Šarūnas Žukauskas

3-Pakeistų 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, **Šarūno Žukausko**, baigiamasis projektas tema „3-Pakeistų 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų 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)

Žukauskas, Šarūnas. 3-Pakeistų 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir tyrimas. Chemijos Magistro baigiamasis darbas / vadovas prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: amidai, hidrazidai, hidrazonai, kondensacija, pirolidonai.

Kaunas, 2019. 56 p.

SANTRAUKA

Sintetinių, biologiškai aktyvių medžiagų paieškoje, yra svarbūs azolo fragmentą turintys junginiai, pasižymintys plačiu veikimo spektru. Šio darbo tikslas: iš 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties susintetinti amidus, įvairiai pakeistas azolų fragmentus turinčias heterociklines sistemas ir ištirti gautų junginių antibakterines savybes.

Iš 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties susintetinti amidai, benzimidazolo fragmentą turintis junginys ir metilesteris. Esteris panaudotas rūgšties hidrazidui gauti, kuris reakcijoje su kalio rodanidu sudaro 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-oną. Ištirtos jo cheminės savybės ir įvykdytos S-alkilinimo reakcijos su etilchloracetatu ir 2-bromacetofenonais. Iš gauto ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)acetato susintetintas ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazidas, o 1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-(4-pakeistifenil)-2-oksoetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onai rūgštinėje terpėje ciklizuoti į atitinkamus tiazoltriazolo darinius. Susintetinta 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butano rūgštis reakcijoje su hidrazinhidratu transformuota į 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazidą. Atliktos gautų hidrazidų cheminės transformacijos ir nustatyta, kad jiems reaguojant su 2,5-heksandionu, esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui, susidaro pirolido dariniai, tuo tarpu reakcijoje su aldehidais gaunami atitinkami hidrazonai.

Atliktas dalies junginių antibakterinio aktyvumo tyrimas prieš Gram-teigiamas *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ir Gram-neigiamas *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Escherichia coli* bakterijų padermes parodė, kad didžiausiu antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo junginiai turintys pirolido fragmentą, hidrazonas – su tiofeno ciklu, ir tiazoltriazolo fragmentą turintys junginys.

Žukauskas, Šarūnas. Synthesis and Investigation of 3-Substituted 1-[4-(Chlorophenyl)]-5-oxopyrrolidines. Master's thesis in Chemistry / supervisor prof. dr. habil. Vytautas Mickevičius. The Faculty of Chemical Technology, Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: amide, condensation, hydrazide, hydrazone, pyrrolidinone.

Kaunas, 2019, 56 p.

SUMMARY

In search of new synthetic biologically active compounds derivatives of azole bearing moiety are particularly important, because of their wide spectrum of activity. The purpose of this work is to synthesize various amides, substituted heterocyclic systems bearing azole moieties and to test their antimicrobial activity.

1-(4-Chlorophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid was used in synthesis of its methyl ester, amides and compounds bearing benzimidazole moiety. Acid hydrazide was obtained from ester and used in reaction with potassium thiocyanate to provide 1-(4-chlorophenyl)-4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-one. Its chemical characteristics were investigated and S-alkylation reactions were performed with ethyl chloracetate and 2-bromacetophenones. Ethyl ((3-(1-(4-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)sulfanyl)acetate was used to synthesize ((3-(1-(4-chlorophenyl)-5-oxopyrrolidin-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)sulfanyl)ethanehydrazide and 1-(4-chlorophenyl)-4-(5-((2-(4-substituted-phenyl)-2-oxoethyl)sulfanyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-ones, which were condensed in acidic environment to provide corresponding thiazolotriazole derivatives. 4-((4-Chlorophenyl)amino)-3-(6-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)butanoic acid was synthesized and in the presence of hydrazine hydrate transformed into 4-((4-chlorophenyl)amino)-3-(6-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)butanehydrazide. Both synthesized hydrazides were used in chemical transformations with 2,5-hexanedione and aldehydes to provide corresponding compounds bearing pyrrole moiety and hydrazones.

Part of the synthesized compounds were screened for antibacterial activity against Gram-positive *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* and Gram-negative *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Escherichia coli*. Results showed that the highest antibacterial activity have compounds bearing pyrrole moieties, hydrazone with thiophen cycle and thiazolotriazole derivative.

Turinys

Santrumpų sąrašas	7
Įvadas.....	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. Hidrazidų sintezė ir savybės	9
1.2. Hidrazonų sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių ir savybės	11
1.3. Pirolo darinių sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių	14
1.4. Diazolų sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių.....	16
1.5. Triazolų sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių.....	19
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	21
2.1. Medžiagos.....	21
2.2. Tyrimų metodai	21
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	37
3.1. Pradinių junginių sintezė	37
3.2. 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-ono (6) sintezė ir jo cheminės savybės	38
3.3. ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazido (9) reakcijos su karboniliniais junginiais	40
3.4. 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-ono (6) alkilinimo reakcijos su įvairiais acetobromfenonais produktai ir jų ciklizacijos reakcijos	42
3.5. γ -aminorūgštis ir jos hidrazido, turinčių benzimidazolo fragmentą, sintezė	43
3.6. 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)butanhidrazido (18) reakcijos su karboniliniais junginiais	44
3.7. Amidų sintezė iš 1-(4-pakeistų-fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščių.....	45
3.8. Karbamidų 26 a–c sintezė	46
4. Susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimas.....	47
Išvados	50
Literatūros sąrašas	51
Tyrimų rezultatų pristatymas konferencijose	56

Santrumpų sąrašas

^{13}C BMR – anglies izotopo ^{13}C branduolių magnetinis rezonansas;

d – dubletas;

DMSO- d_6 – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;

δ – poslinkis milijoninėmis dalimis (m.d.);

^1H BMR – protoninis ^1H branduolių magnetinis rezonansas;

HRMS – aukštos skiriamosios gebos masių spektrometrija;

Hz – hercas;

IR – infraraudonoji spektroskopija;

J – sukinio sąveikos konstanta (Hz);

Lyd. t. – lydymosi temperatūra;

M – multipletas;

m.d. – milijoninės dalys;

s – singletas;

pl. s. – platus singletas;

t – tripletas;

p – pentetas;

DMF – dimetilformamidas;

MW – mikrobangos;

DMSO – dimetilsulfoksidas;

TEA – trietilaminas;

HBTU – 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio heksafluorofosfatas.

Įvadas

Prieš 90 metų atrastas penicilinas revoliucionizavo bakterijų sukeltų ligų gydymą. Nuo to laiko, susintetintas didžiulis kiekis antibiotikų, veikiančių prieš bakterijas ir grybelius. Tačiau, netinkamas antibiotikų naudojimas smarkiai sumažino daugelio įprastai naudojamų antimikrobinių preparatų efektyvumą. Atsiradusios atsparios, naujos kilmės bakterijos ženkliai sumažino galimybę gydyti bakterinius susirgimus, todėl nauji antibiotiniai preparatai yra labai reikalingi.

Heterociklai yra didžiausia junginių klasė organinėje chemijoje. Didžioji dalis farmacinių preparatų, biologiškai aktyvių žemės ūkio chemikalų, priedų ir modifikatorių, plačiai taikomų pramonėje, savo cheminėse struktūrose turi heterociklinių fragmentų. Mokslininkai, atliekantys organinių junginių sintezę, padarė didžiulę pažangą atrandant naujus heterociklinius junginius ir plėtojant jų panaudojimą žmonijos labui.

Vieni pirmųjų sintetinių heterociklinių junginių panaudojimų medicinoje ir agrokultūroje įvyko daugiau nei prieš šimtmetį, ir nuo tada jų pritaikymas tik didėja. Daugelis vaistų ir biologiškai aktyvių medžiagų pasižyminančių priešvėžinėmis, antibiotinėmis, priešuždegiminėmis, antidepresantinėmis, antimaliarinėmis, prieš-HIV, priešgrybėlinėmis, antivirusinėmis, antidiabatinėmis, hipnotinėmis, spaudimą mažinančiomis savybėmis savo struktūroje turi heterociklinę dalį. Vieni labiausiai paplitusių tokių junginių yra įvairūs azolai – pirolai, oksazolai, tiazolai, oksadiazolai, tiadiazolai, pirazolai, triazolai, benzimidazolai, indazolai ir kt. Pvz. gyvybei svarbiausios porfirino darinių, kaip chlorofilas ir hemoglobinas, struktūros pagrindas yra funkcionalizuotos pirolo sistemos.

Šio darbo tikslas: iš 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties susintetinti amidus, įvairiai pakeistas azolų fragmentus turinčias heterociklines sistemas ir ištirti gautų junginių antibakterines savybes.

Darbo uždaviniai:

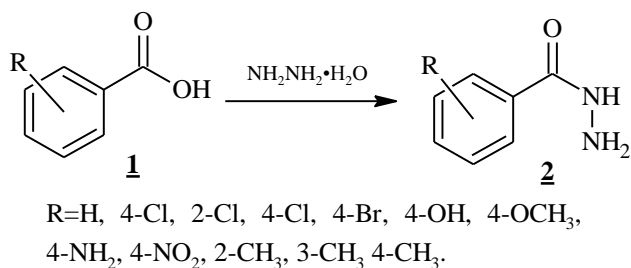
- susintetinti 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-oną, atlikti jo *S*-alkilimo reakcijas su etilchloracetatu ir 2-bromacetofenonais;
- gautą esterį transformuoti į ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazidą, o 1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-(4-pakeisti-fenil)-2-oksoetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onus cikлізуoti į atitinkamus triazoltiazolo fragmentą turinčius junginius;
- iš 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties ir 3,4-diaminotolueno susintetinti 1-(4-chlorfenil)-4-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-oną, atidaryti jo pirolidono žiedą ir gautą γ -aminorūgštį paversti hidrazidu;
- ištirti gautų hidrazidų kondensacijos reakcijas su aromatiniais aldehidais ir dikarbonilinais junginiais;
- susintetinti amidus, turinčius sulfanilamidinį fragmentą;
- ištirti dalies susintetintų junginių antibakterinį aktyvumą prieš Gram-teigiamas *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ir Gram-neigiamas *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Salmonella typhimurium* bakterijas.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Hidrazidų sintezė ir savybės

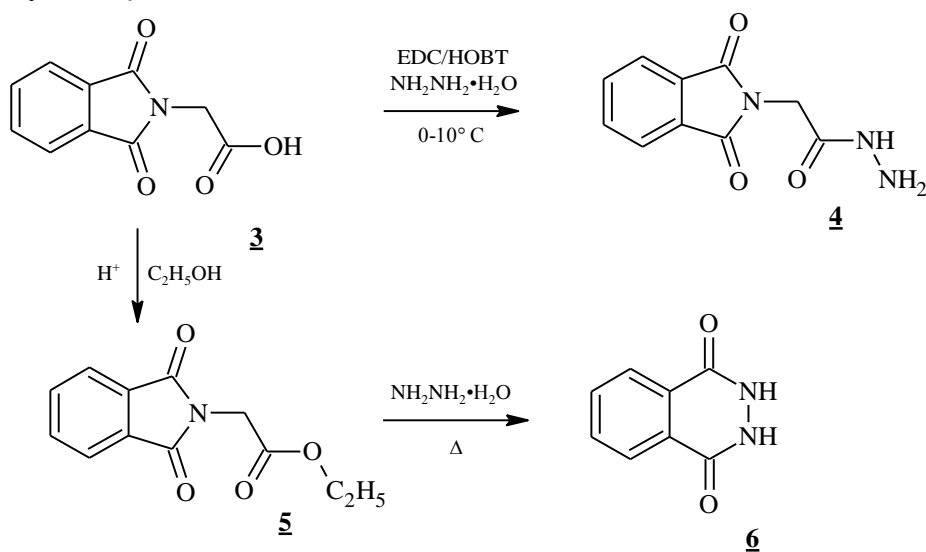
Hidrazidai – tai organiniai junginiai turintys savo struktūroje $RCONHNH_2$ grupę, kurie dažnai pasižymi įvairiomis farmakologinėmis ir biologinėmis savybėmis [1]. Iš hidrazidų gaunami įvairūs jų dariniai, kaip aminorūgštys, amidai, oksadiazolai, tiazolai, triazolai, oksazolidinonai, piridazin-oksazinonai ir kiti heterocikliniai junginiai. Taip pat, chiraliniai hidrazidai dažnai naudojami kaip katalizatoriai asimetrinėje organinių junginių sintezėje [2]. Paprastai hidrazidai sintetinami iš karboksirūgščių, jų esterių arba acilhalogenidų.

Straipsnyje [3] aprašomas efektyvus būdas gauti hidrazidus iš įvairių pakeistų fenilkarboksirūgščių **1** nenaudojant tirpiklio. Karboksirūgštis **1** su hidrazinhidratu yra sutrinami grūstuvėje ir po 10 min gaunami atitinkami hidrazidai **2** (žr. 1.1 schema).



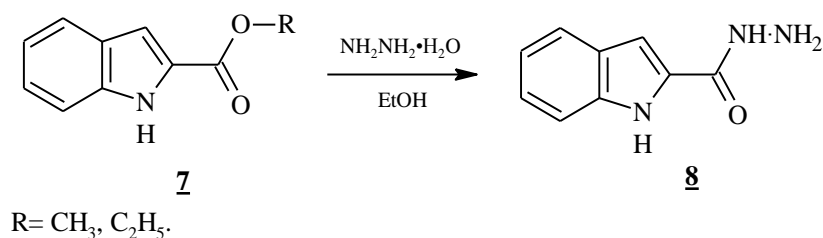
1.1 schema

Įprastai *N*-pakeistų aminorūgščių esterių hidrazinolisės reakcijos metu yra atskeliama esterinė grupė ir susidaro atitinkamas hidrazidas. Tačiau kai *N*-pakeista grupė yra ftalamidas **5**, vietoj esterinės grupės atskeliama ftalamido grupė ir gaunamas ne siekiamas *N*-ftaloilglicilhidrazidas **4**, o šalutinis produktas ftalhidrazidas **6**. Todėl *N*-ftaloilglicil hidrazidas **4** buvo susintetintas tiesiogiai iš karboksirūgšties **3** veikiant hidrazinhidratu 0–10 °C temperatūroje, naudojant 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidą (EDC) kaip prijungimo katalizatorių ir hidroksibenzotriazolą (HOBt) kaip aktyvatorių (žr. 1.2 schema) [4].



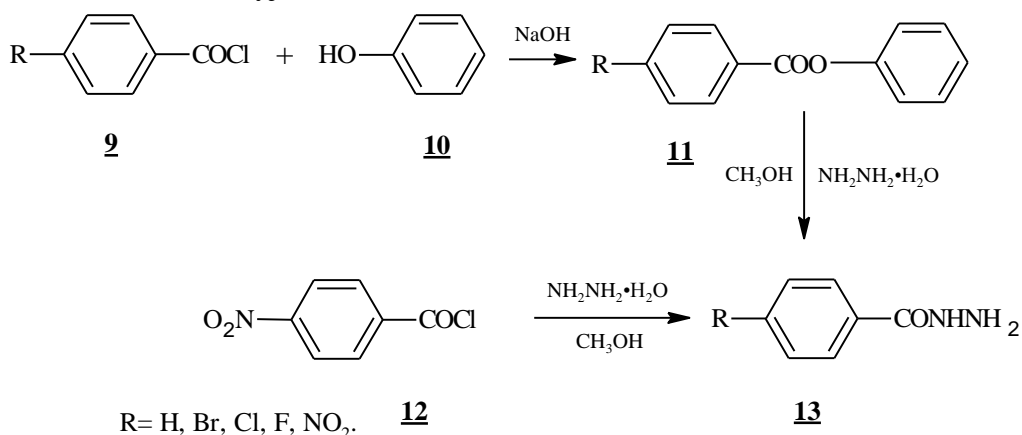
1.2 schema

Straipsnyje [5] aprašomas hidrazido gavimas iš metil arba etil indol-2-karboksilatų. Esterių **7** ir hidrazinhidrato mišinius virinant etanolyje gaunami atitinkami hidrazidai **8** (žr. 1.3 schema).



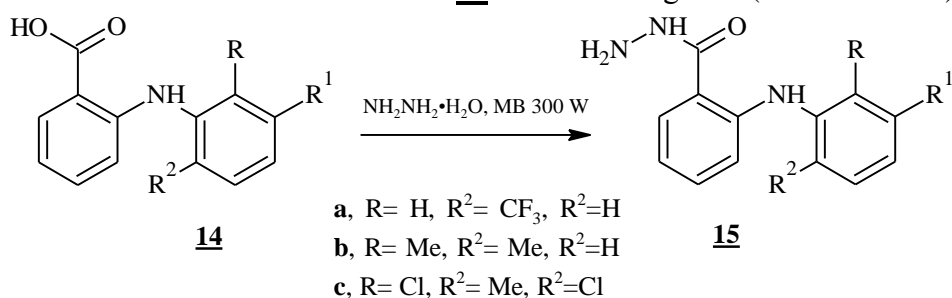
1.3 schema

Moksliniuose darbuose [6-7] aprašomi 4-pakeistų benzoinės rūgšties hidrazidų **13** sintezė. Dauguma šių hidrazidų įprastai gaunami iš esterių, 4-pakeistų fenilbenzoatų **11**, kurie gaunami 4-pakeistiems benzoilchloridams **9** reaguojant su fenoliu **10**, natrio šarmo tirpale. Kita vertus, 4-nitrobenzoinės rūgšties hidrazidas **13** yra sintetinamas tiesiogiai reaguojant 4-nitrobenzoilchloridui **12** su hidrazinhidratu metanolyje (žr. 1.4 schema).



1.4 schema

Kai įprasti metodai neveikia arba jie yra neveiksmingi hidrazidų sintezėje, dar vienas efektyvus ir ekologiškas būdas gauti hidrazidus tiesiogiai iš karboksirūgščių yra naudojant mikrobangas. Atitinkama karboksirūgštis **14** ir hidrazinhidrato perteklius uždarame inde veikiami mikrobangų 300 W 4–12 min sudaro atitinkamus hidrazidus **15** 82–96 % išeigomis (žr. 1.5 schema) [8].



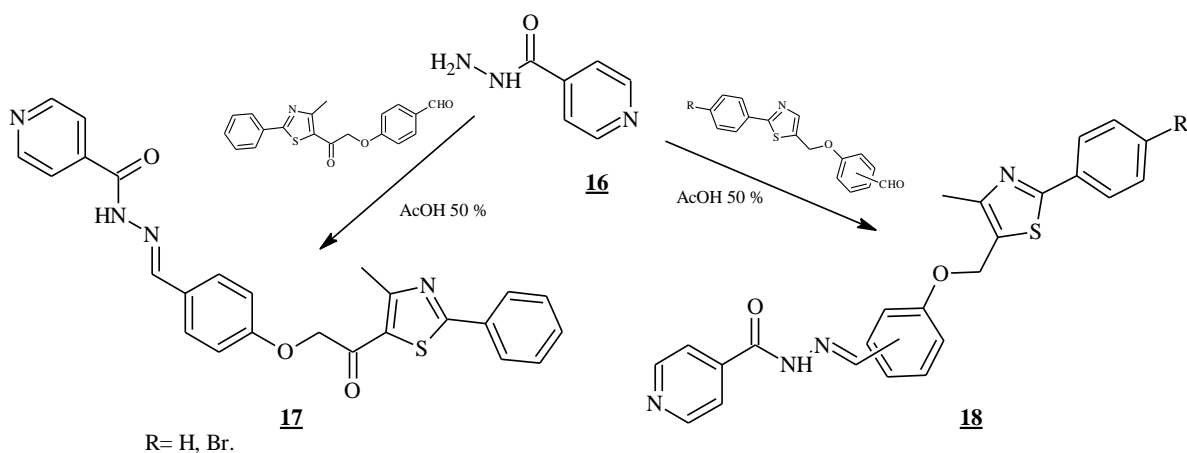
1.5 schema

1.2. Hidrazonų sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių ir savybės

Hidrazonai turintys $\text{CONHN}=\text{CH}-$ funkcinę grupę yra svarbi junginių klasė, kurią galima plėsti naujų vaistų paieškoje. Hidrazono branduolį turintys junginiai pasižymi puikiu farmakologiniu veikimu, nes jie dažnai panaudojami biologiniuose ir klinikiniuose tyrimuose. Hidrazonai gali būti panaudojami net medicininėje biotechnologijoje prijungiant vaistus į nukreiptus antikūnius t.y. vaistų pernašoje. Dvigubas ryšis esantis tarp anglies ir azotų atomų leidžia hidrazonams egzistuoti keliose geometrinėse izomerų struktūrose [9].

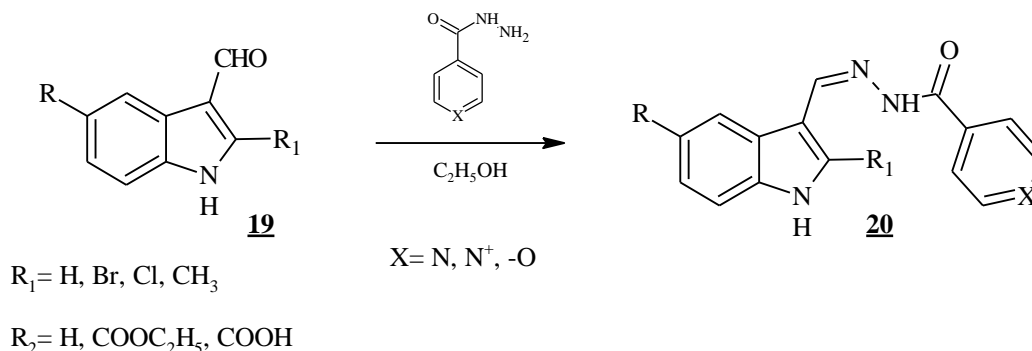
Rūgščių hidrazidus virinant su įvairiais karboniliniais junginiais metanolyje, ar etanolyje lengvai gaunami įvairūs hidrazonai. Taigi, dėl paprastos reakcijos atlikimo procedūros, galima susintetinti plačias šių junginių bibliotekas beieškant naujų bioaktyvių molekulių [10].

Rumunijos mokslininkų grupė [11] iš izonikotino rūgšties hidrazido **16** susintetino įvairius hidrazonus **17-18**, pasižymintius antibakterinėmis savybėmis. Reakcijos vykdytos su 4-[2-(4-metil-2-feniltiazol-5-il)-2-oksoetoksi]benzaldehydu ir 2, 3 ar 4-(2-ariltiazol-4-ilmetoksi)-benzaldehydais virinant reagentus 50 % acto rūgštyje (žr. 1.6 schema).



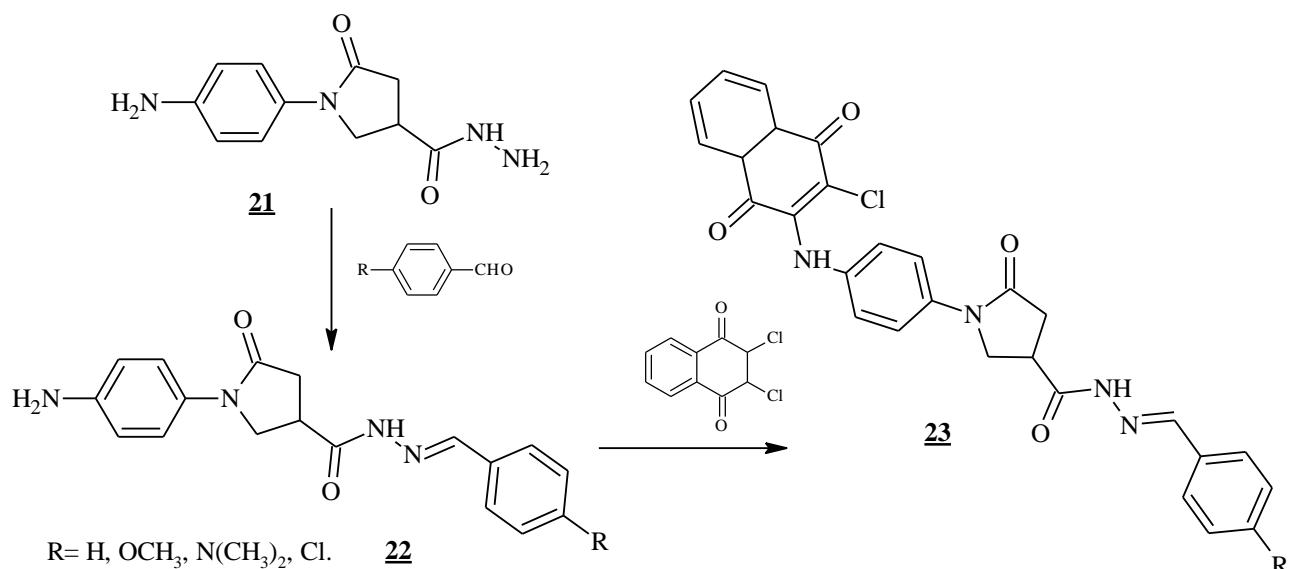
1.6 schema

Kitame moksliniame straipsnyje [12] hidrazonai **20** susintetinti iš modifikuoto indolo **19** ir arilkarbohidrazidų. Reakcijos vykdytos etanolyje mišinio virimo temperatūrose (žr. 1.7 schema). Dalis gautų junginių turinčių hidrazono struktūros elementus pasižymėjo antituberkulioziniu veikimu.



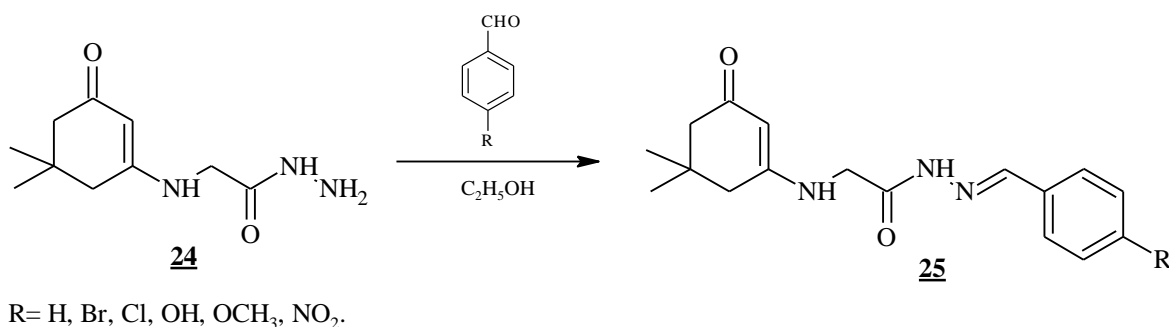
1.7 schema

Darbe [13] panašiomis reakcijos vykdymo sąlygomis gauti hidrazonai **22**, kurių dalis pasižymėjo antibakterinėmis savybėmis (žr. 1.8 schema). Taip pat dalis hidrazonų **23** turintys naftochinono fragmentą pasižymėjo ir fungicidiniu poveikiu prieš *Candida tenuis* ir *Aspergillus niger*.



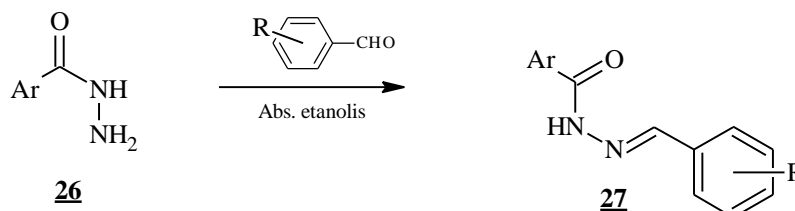
1.8 schema

Kitame darbe [14] hidrazonai **25** sintetinami iš hidrazido **24** ir atitinkamų aromatinių aldehidų etanolyje esant katalitiniam kiekiui acto rūgšties (žr. 1.9 schema). Iširtos gautų hidrazonų **25** antivirusinės savybės prieš hepatito A virusą. Didžiausią efektyvumą parodė hidrazonas turintis 4-chloropakaitą, lyginant su standartiniu priešvirusiniu vaistu amantadinu.



1.9 schema

Moksliniame straipsnyje [15] aprašyti hidrazonai pasižymintys antikonvulsantiniu poveikiu. Aril karboksirūgšties hidrazonai **27** susintetinti vykdant kondensacijos reakcijas tarp aromatinių rūgšties hidrazidų **26** su pakeistais aromatiniais aldehidais absoliučiam etanolyje (žr. 1.10 schema). Prieštraukuliniai tyrimai parodė, kad dalis junginių pasižymi geresniu poveikiu, nei etalonu naudojamas vaistas fenitoinas.

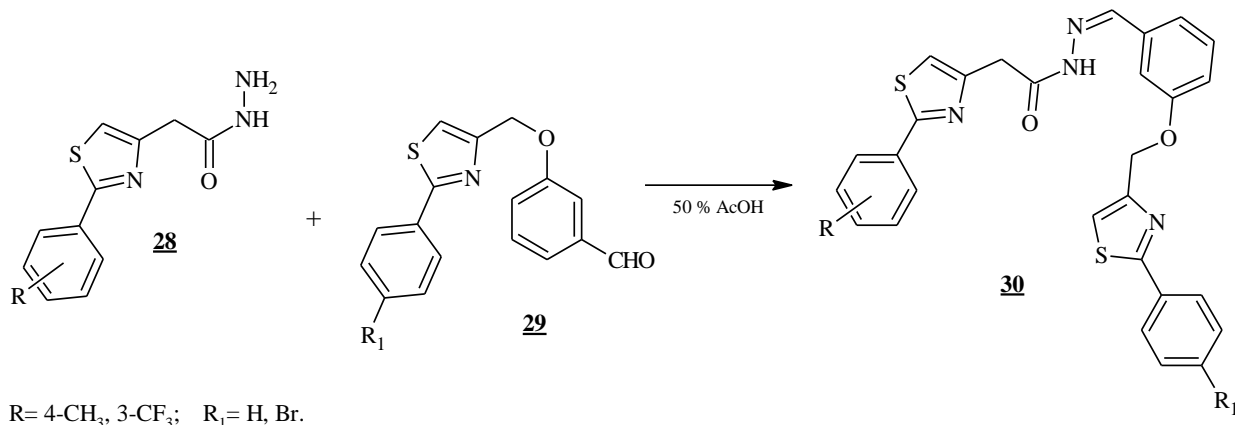


Ar= piridin-4-il, piridin-3-il, fenil, 4-metilfenil; R=4-chlor, 3-brom, 2-fluor ir kt.

1.10 schema

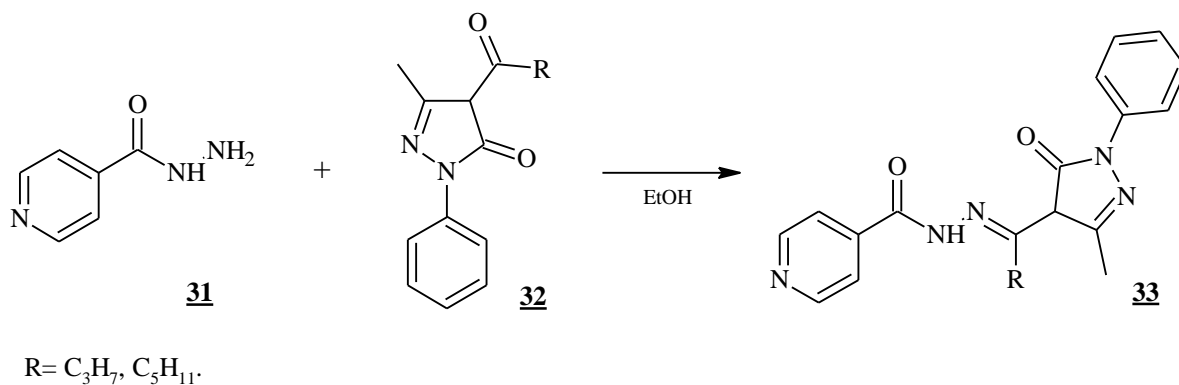
Priešuždegiminėmis savybėmis pasižyminčius hidrazonus **30** susintetino mokslininkų grupė iš Rumunijos [16] panaudodami 2-ariltiazolo hidrazido darinius **28**. Panaši heterociklinė sistema yra

įvairiuose priešūždegiminiuose vaistuose kaip fentiazakas (2-fenil-tiazolas), meloksikamas (2-metil-tiazolas), fanetizolas (2-aminotiazolas) [17]. Reakcijos vykdytos atitinkamui hidrazidui **28** reaguojant su atitinkamu aldehidu **29** 50 % acto rūgštyje (žr. 1.11 schema).



1.11 schema

Hidrazonai taip pat gaunami hidrazidams reaguojant su ketonais. Moksliniame darbe [18] aprašytos reakcijos su izonikotino rūgšties hidrazidu **31** ir 4-acil-3-metil-1-fenilpirazol-5-onais **32** (žr. 1.12 schema).



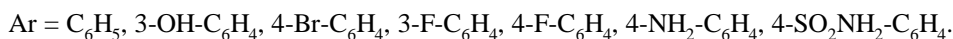
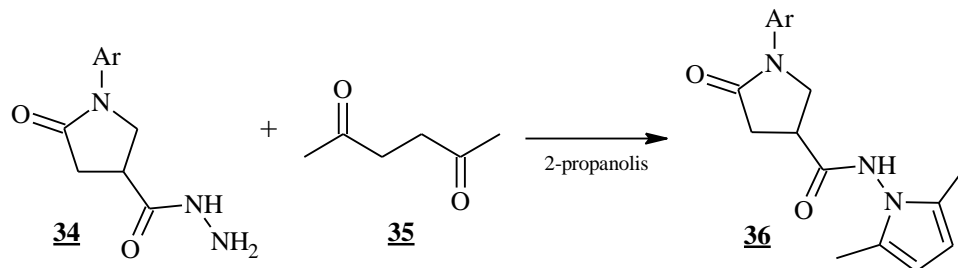
1.12 schema

Reakcijos vykdytos etanolyje mišinio virimo temperatūroje 2 h, gauti atitinkami, hidrazono struktūrą turintys, 4-acilpirazoliminai **33**.

1.3. Pirola darinių sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių

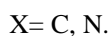
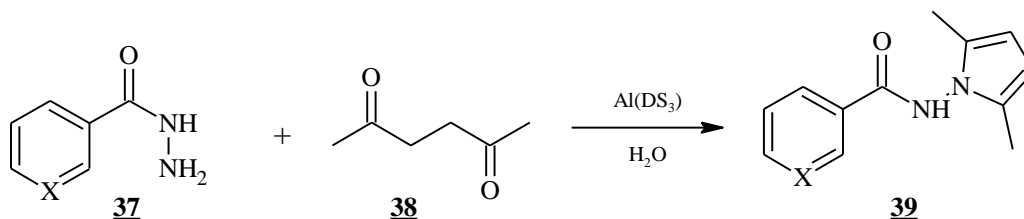
Pirola fragmentas yra vienas iš aktyvių komponentų sudėtinguose porfirinų makrocikluose, kaip hemo, chlorino, chlorofilo ar porfirinogeno. Įvairūs biologiškai aktyvūs junginiai yra susintetinami sujungiant skirtingus farmakoforus į pirola žiedą turinčias sistemas. Dažnai pirola dariniai pasižymi farmakologinėmis savybėmis ir yra naudojami kaip tarpiniai junginiai kitų organinių junginių sintezėje. [19]

Darbuose [13, 20–26] aprašomi 1-aryl-3-hidrazinokarbonil-5-okso-pirolidinonų **34** reakcijos su 2,5-heksandionu **35** (žr. 1.13 schema). Reakcijos vykdomos 2-propanolyje mišinio virimo temperatūroje 3–4 h, esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui, susidaro *N*-pakeisti pirola junginiai - 1-aryl-*N*-(2,5-dimetilpirol-1-il)-5-okso-3-pirolidinkarboksamidai **36**.



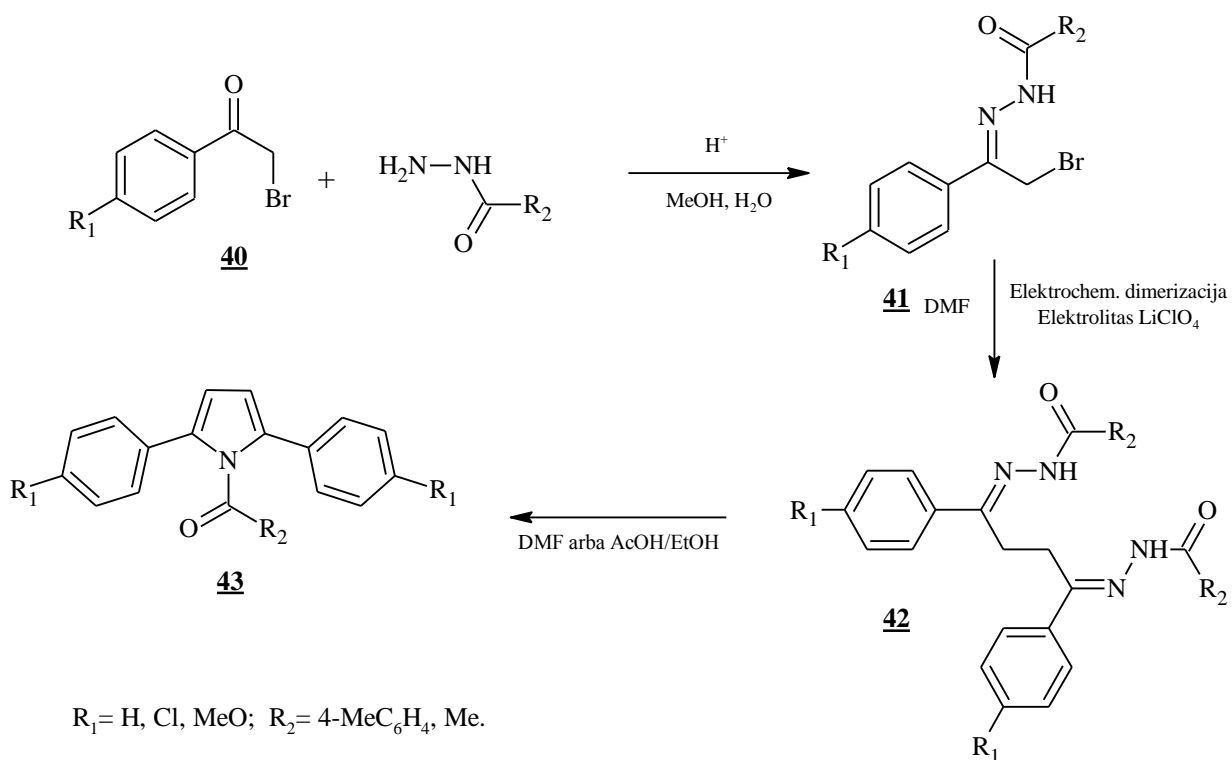
1.13 schema

Moksliniame straipsnyje [27] aprašomas stabilus ir efektyvus kombinuoto Liuiso rūgšties-surfaktanto katalizatoriaus, aliuminio dodecilsulfato trihidrato – Al(DS₃), naudojimas chemiškai selektyviai aminių **37** kondensacijos reakcijai su 2,5-heksandionu **38** vandenyje kambario temperatūroje (žr. 1.14 schema). Nors gautų pirolų **39** išeiga labai aukšta (90–96 %), tačiau reakcijų trukmė 15–30h.



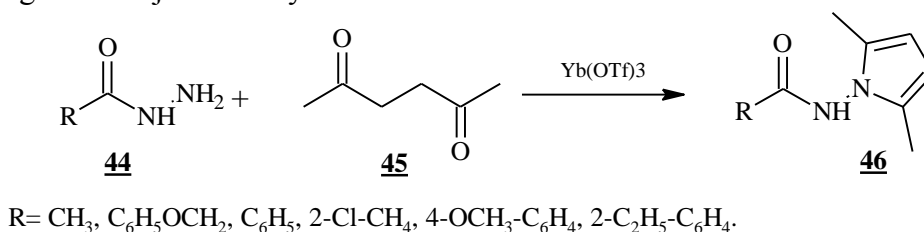
1.14 schema

Darbe [28] aprašomas lengvas ir patogus 1-*N*-acilamino-2,5-diarilpirolų **43** gavimo iš fenacilbromidų **40**. Iš pradžių fenacilbromidai **40** reakcijoje su atitinkamu hidrazidu paverčiami į fenacilbromido *N*-acilhidrazonus **41** (žr. 1.15 schema). Toliau vykdant gautų hidrazonų elektrocheminę redukciją gaunami dimeriniai di-*N*-acilhidrazonai **42**, kurie toliau kaitinami tirpiklyje sudaro tikslinius 1-*N*-acilamino-2,5-diaril-pirolus **43**.



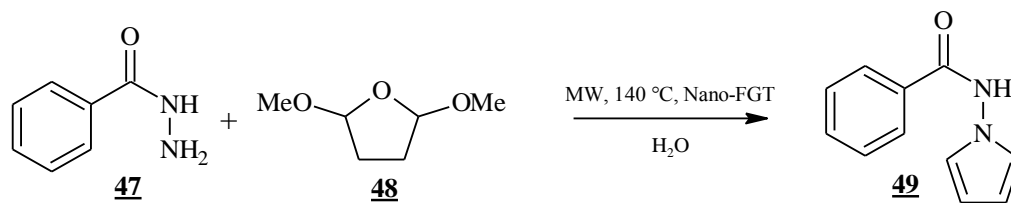
1.15 schema

Ieškant naujų, efektyvių ir ekologiškų organinių junginių sintezės metodikų mokslininkai [29] iš pradžių bandė susintetinti pirolo darinius **46**, nenaudojant tirpiklių, hidrazidų **44** reakcijose su 2,5-heksandionu **45** (žr. 1.16 schema). Tačiau prasta išeiga (29 %) privertė juos ieškoti alternatyvių sprendimų, todėl minėtą reakciją pakartojo naudojant katalizatorių $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ir pirolo produktą **46** gavo 95 % išeiga. Reakcijos buvo vykdomos 100 °C 25 min.



1.16 schema

Pirola darinius taip pat galima gauti hidrazidams reaguojant su tetrahydro-2,5-dimetoksifuranu. Mokslininkų grupė [30] iš benzoinės rūgšties hidrazido **47** ir tetrahydro-2,5-dimetoksifurano **48** gavo pirolo junginį **49**, naudojant magnetines nanodaleles iš geležies oksido ir glutationo (Nano-FGT). Reakcijos vykdytos vandenyje naudojant mikrobangas 20 min (žr. 1.17 schema).

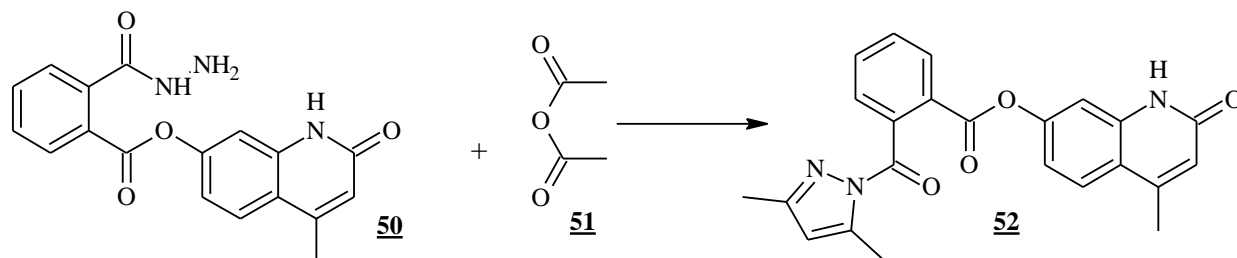


1.17 schema

1.4. Diazolų sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių

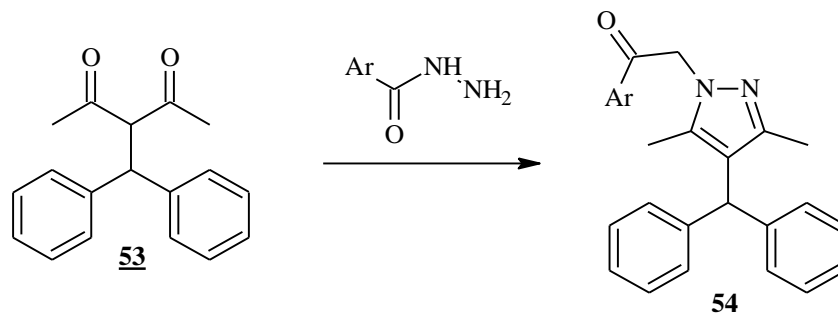
Sintetiniai junginiai, pasižymintys biologiniu aktyvumu, kartais turi penkianarius heterociklinius junginius, kurių struktūrai priklauso du azoto atomai. Dar viena svarbi junginių klasė – diazoliai, kuriai priklauso imidazoliai, benzimidazoliai, pirazoliai oksadiazoliai, tiadiazoliai. Minėti junginiai dažnai pasižymi plačiu farmakologinio veikimo spektru. [31]

Įprastai hidrazidai reaguojantys su acetilacetonu sudaro dimetilpirazolo fragmentą turinčius junginius, tuo tarpu darbe [32] aprašytas susintetintas dimetilpirazolo fragmentą turintis junginys **52** iš hidrazido **50** ir acto rūgšties anhidrido **51**, reakcija trunka apie 3 h (žr. 1.18 schema).



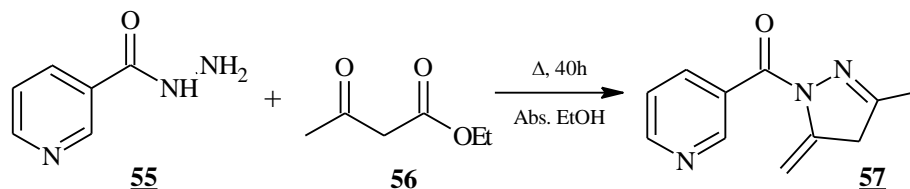
1.18 schema

Ieškant efektyvių, gamtą tausojančių, reakcijų vykdymo sąlygų moksliniame straipsnyje [33] pateikiamas „žalias“ būdas vykdyti acil hidrazidų kondensacijos reakcijas su diketonais. Pvz. 3-(difenilmetil)pentan-2,4-dionas **53** yra sutrinamas grūstuvėje su acilhidrazidu, esant katalitiniams kiekiui sieros rūgšties, ir gaunamas atitinkamas pirazolo **54** produktas po 30 min. Produktų išeiga siekia 65-85 % (žr. 1.19 schema).



1.19 schema

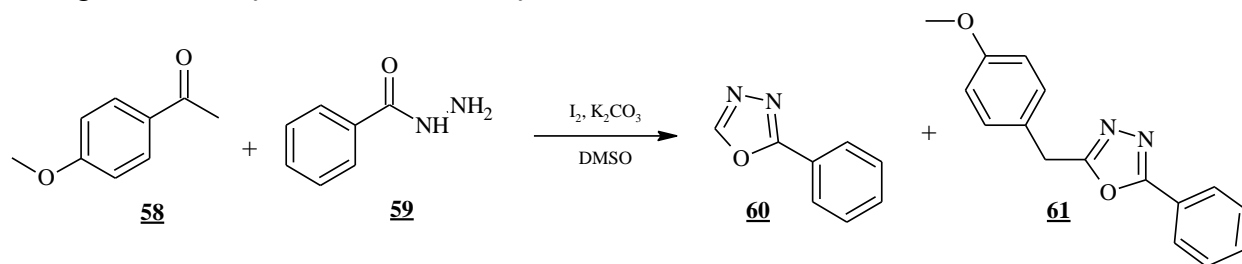
Kitame darbe [34] nikotino rūgšties hidrazidą **55** veikiant etil acetoacetatu **56**, absoliučiam etilo alkoholyje 40 h, susidaro pirazolonas **57** (žr. 1.20 schema). Susintetintas pirazolo junginys **57** buvo panaudotas kitiems junginiams gauti. Šie junginiai panaudoti priešikirmėliniuose tyrimuose.



1.20 schema

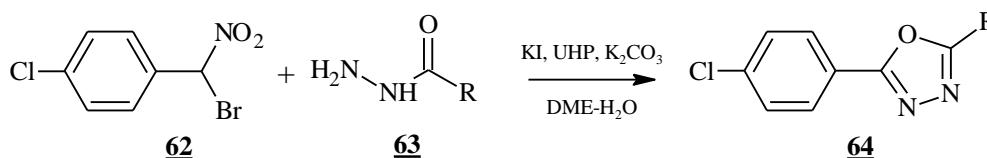
Moksliniame straipsnyje [35] aprašytas naujas būdas 1,3,4-oksadiazolams gauti, kai tiesioginis žiedo formavimas vyksta tarp hidrazido **59** ir metilketono **58**. Baze naudojant K_2CO_3 , pasiektas netikėtas ir labai efektyvus C-C ryšių nutraukimas. Šioje reakcijoje manoma, kad vyksta oksidacinis Csp_3-H ryšių nutraukimas, po kurio seka ciklizacija ir deacilinimas. Reakcija vykdyta dimetilsulfoksido 100 °C 20 h naudojant kalio karbonatą ir jodą. Gautas junginių 2-fenil-1,3,4-

oksadiazolo **60** ir (4-metoksifenil)(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metanono **61** mišinys (žr. 1.21 schema). Įvykdžius šių junginių sintezę, toliau buvo susitelkta į reakcijos optimizavimo sąlygas norint gauti tik vieną iš 1,3,4-oksadiazolų.



1.21 schema

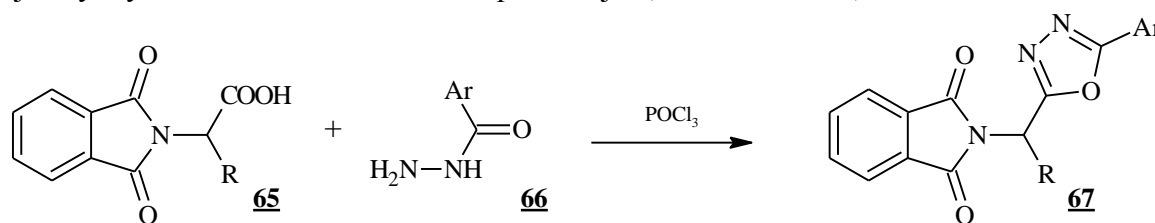
Dar vienas naujas metodas 1,3,4-oksadiazolų sintezėje aprašytas darbe [36], kuriame α -brom-nitroalkanai **62** yra prijungiami prie acilhidrazidų **63**, tiesiogiai sudarydami 2,5-dipakeistus oksadiazolus **64** ir išvengiant tarpinio 1,2-diacilhidrazido formavimosi (žr. 1.22 schema). Ši oksadiazolų sintezės metodika patraukli tuo, kad alternatyviose oksadiazolų formavimosi reakcijose reikalingi labai oksofiliniai reagentai norint cikлізуoti nesimetritinius 1,2-diacilhidrazidus.



R= Ph, 2-tienil, 2-furil, 2-piridil ir kt.

1.22 schema

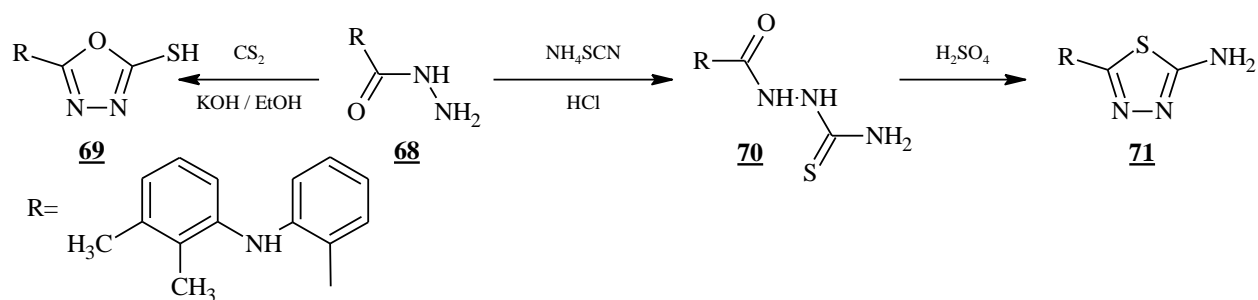
Irano mokslininkų grupė 1,3,4-oksadiazolų **67** sintezėje panaudojo *N*-ftaloil-*L*-aminorūgštis (Gly, Ala, Phe, Val, ir Leu) **65** su aroilhidrazidais **66**, kaip vandens atemėją panaudojant POCl₃. Reakcijos vykdytos 36 h mišinio virimo temperatūroje (žr. 1.23 schema) [37].



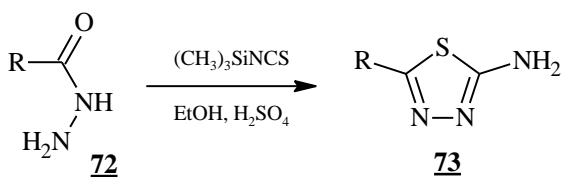
R=H, CH₃, PhCH₂, (CH₃)₂CH, (CH₃)₂CHCH₂; Ar= 4-piridil, 3-piridil.

1.23 schema

Moksliniame straipsnyje [38] pateikiami 1,3,4-oksadiazolų ir 1,3,4-tiadiazolų gavimo būdai iš hidrazido. Hidrazido **68** reakcijoje su anglies disulfidu, esant kalio šarmo, virinant 12 h etanolyje susidaro 1,3,4-oksadiazolo žiedo fragmentą turintis junginys **69**. Tuo tarpu 1,3,4-tiadiazolo junginys **71** gaunamas iš pradžių hidrazidą **68** transformuojant į tiosemikarbazidą **70** ir jį cikлізуojant koncentruotoje sieros rūgštyje (žr. 1.24 schema).

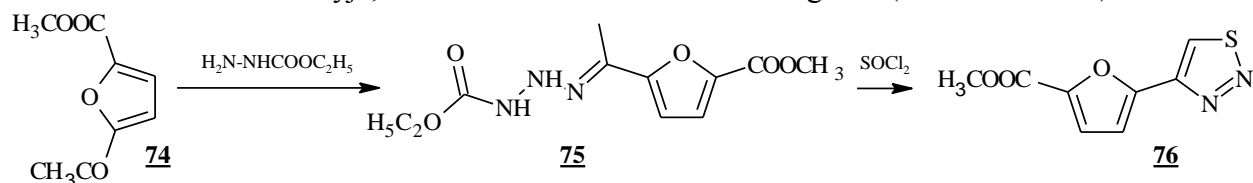


Kitame darbe [39] 1,3,4-tiadiazolo dariniai gaunami neišskiriant tarpinių semikarbazidų. Įvairūs rūgščių hidrazidai **72** reakcijoje su trimetilsililizotiocianatu sudaro tiosemikarbazidus, kurie rūgštinėje aplinkoje iškart ciklodehidratuojasi sudarydami tikslinius 2-amino-1,3,4-tiadiazolus **73** (žr. 1.25 schema). Šie junginiai gauti pakankamai aukšta išeiga (71–87 %).



R= aril, alkil, heterociklil.

Rusų mokslininkų grupė [40] 1,2,3-tiadiazolo fragmentą turintį junginį susintetino iš hidrazid-hidrazono. Iš pradžių hidrazonas **75** susintetintas reaguojant metil 5-acetil-2-furoatui **74** su karbetoksihidrazinu etanolyje, esant katalitiniam kiekiui acto rūgšties (žr. 1.26 schema).

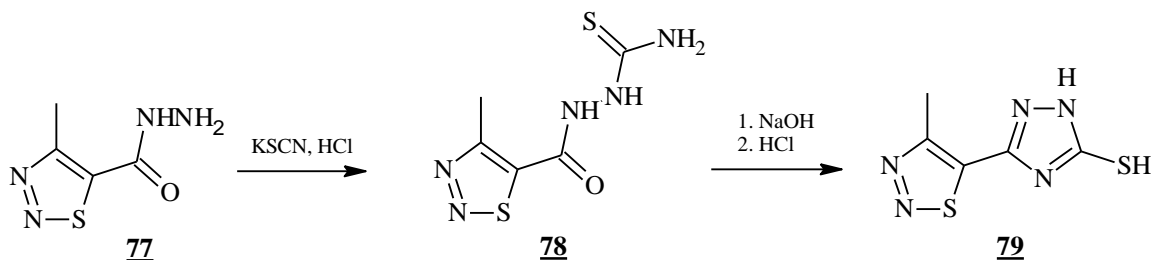


Toliau virinant hidrazoną su tionilchlorido pertekliumi chloroforme 1,5 h suformuojamas 1,2,3-tiadiazolo žiedas. Tikslinis produktas metil 5-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-2-furoatas **76** gautas 93 % išeiga.

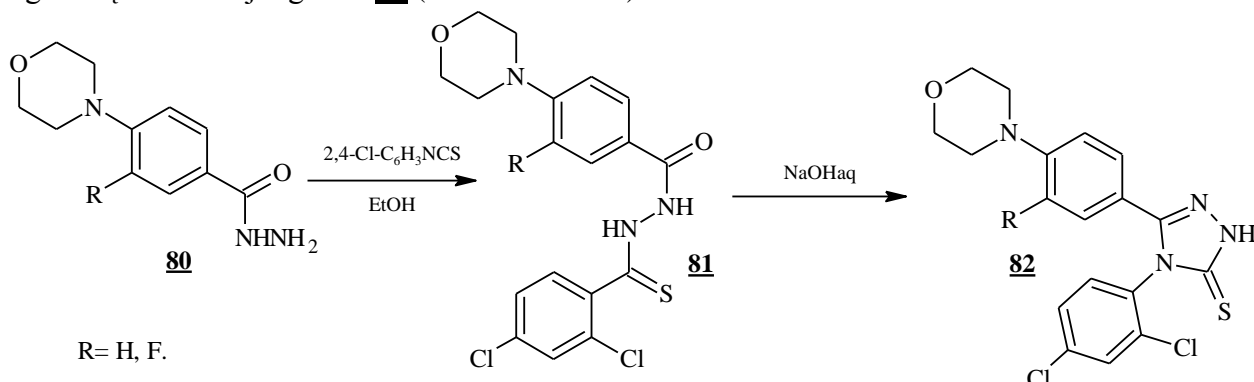
1.5. Triazolų sintezė iš hidrazinkarbonilinių junginių

Dar viena junginių klasė turinti galias šaknis medicininės ir farmacinės chemijos srityse yra triazolai. [41]

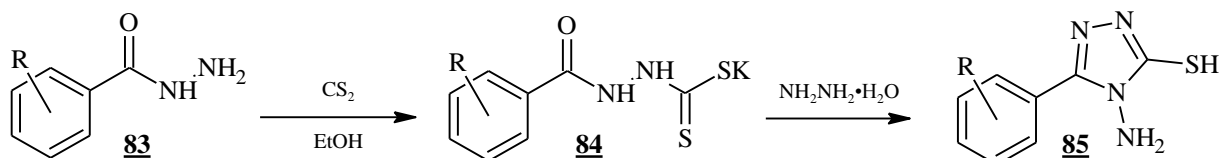
Hidrazidai taip pat gali būti panaudojami 1,2,4-triazolų sintezėje. Moksliniame straipsnyje [42] aprašomas triazolo **79** gavimo būdas iš tiosemikarbazido **78**, kuris susintetintas rūgšties hidrazidui **77** reaguojant su kalio rodanidu. Toliau gautas tiosemikarbazidas **78** šarmo poveikyje sudaro 3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiol natrio druską, o tikslinis 1,2,4-triazolas **79** gautas parūgštinant mišinį druskos rūgštimi (žr. 1.27 schema).



Dar viename darbe [43] aprašomi 1,2,4-triazolų gavimo būdai iš tiosemikarbazidų. Šiuo atveju atitinkamas karboksirūgšties hidrazidas **80** reaguodamas su 2,4-dichlorfenil izotiocianatu, sudaro tarpinius junginius **81**, kurie, toliau, yra ciklizuojami vandeniniame natrio šarmo tirpale į triazolo fragmentą turinčius junginius **82** (žr. 1.28 schema).



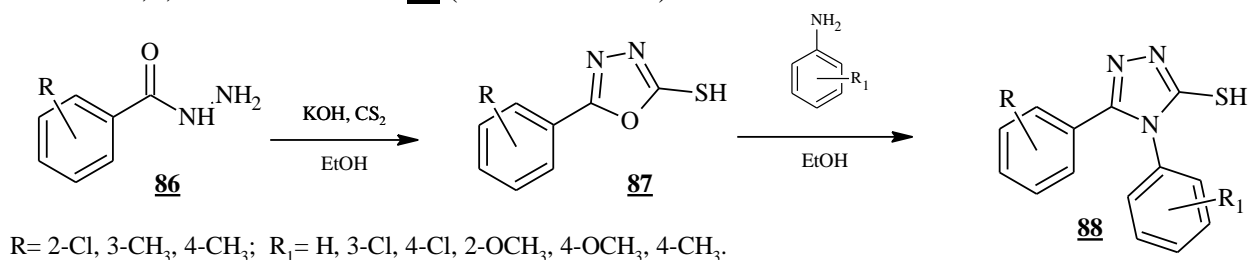
Dar vienas patogus būdas [44] gauti triazolo darinius iš hidrazidų yra naudojant anglies disulfidą. Arilrūgščių hidrazidams **83** reaguojant su anglies disulfidu etanolyje, esant kalio šarmui, susidaro tarpiniai produktai – kalio ditiokarbazanatai **84**. Gautos druskos hidrazinhidrato pertekliuje ciklizuojasi į 4-amino-5-pakeistus-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolius **85** (žr. 1.29 schema).



R= 2-Cl, 4-Cl, 2-F, 4-F.

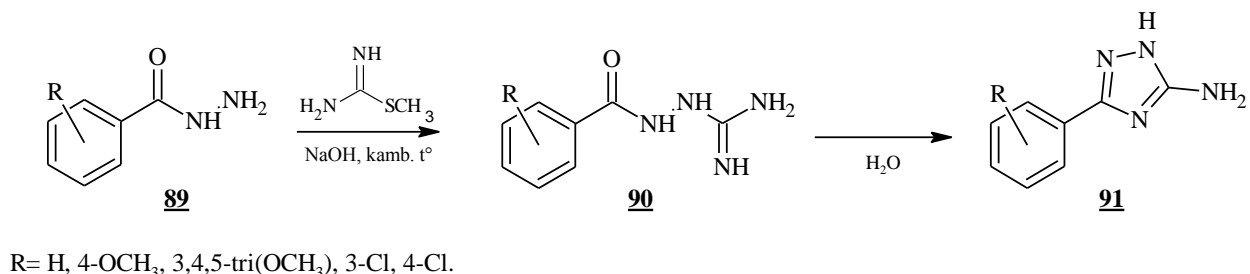
1.29 schema

Kitame darbe [45] iš arilrūgščių hidrazidų **86** reakcijos su anglies disulfidu, išskiriami tarpiniai 1,2,4-oksadiazolai **87**. Jie toliau reaguodami su pakeistais anilinais etanolyje sudaro 4-pakeistus-5-difenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiolius **88** (žr. 1.30 schema).



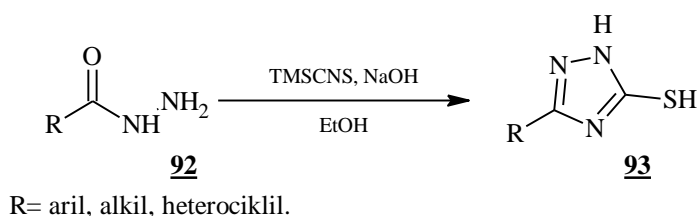
1.30 schema

Moksliniame straipsnyje [46] aprašoma triazolo darinių sintezė iš benzohidrazidų **89** ir metil izotiokarbamidų. Reakcija vykdoma vandeniniame natrio šarmo tirpale 72 h kambario temperatūroje, kurios metu susidaro arilamidoguanidiniai **90**. Toliau gautus junginius virinant vandenyje 4 h, įvyksta jų ciklokondensacija ir susidaro tiksliniai 3(5)-amino-5(3)-aril-1,2,4-triazolai **91** (žr. 1.31 schema).



1.31 schema

Mokslininkų iš Pietų Korėjos straipsnyje [47] aprašyta įvairių merkapto-1,2,4-triazolų sintezė.



1.32 schema

Reakcijoje naudoti hidrazidai **92** efektyviai sureagavo su trimetilsililizotiocianatu (TMSNCS), esant bazinėmis sąlygomis, virinant etanolyje (žr. 1.32 schema). Gautų merkapto-1,2,4-triazolų **93** išeiga siekia 88 %.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Medžiagos

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai rašyti *Bruker Avance III* (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz) spektrometru. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m.d.).

IR spektrai rašyti spektrometru *PERKIN ELMER Spectrum 100 FT-IR* (KBr tabl.).

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

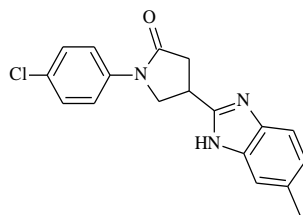
Lydomosi temperatūros nustatytos atvirame kapiliare.

Reagentai pirkti iš "Sigma-Aldrich" firmos. Reakcijų eiga ir gautų produktų grynumas stebėti plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merc Silica gel 60 F₂₅₄* plokšteles. Plokštelės ryškintos ultravioletine šviesa ($\lambda = 254$ nm ir 366 nm).

Junginiai **1**, **2**, **3**, **6**, **22**, resintezuoti pagal aprašytą metodiką darbuose [20, 48-50].

2.2. Tyrimų metodai

1-(4-chlorfenil)-4-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas (**4**)



Metodas A. Karboksirūgštis **1** (15 g, 0,063 mol), 3,4-diaminotolueno (11,6 g, 0,095 mol) ir 10 % HCl (150 ml) mišinys virinamas 48h, atvėsinaamas, gautas likutis nufiltruojamas, plaunamas vandeniu ir pavirinamas 5 % Na_2CO_3 tirpale (150 ml) 10 min. Mišiniui atvėsus iki kambario temperatūros susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiga 6,18 g (30 %).

Metodas B. Karboksirūgštis **1** (5 g, 0,021 mol ir 3,4-diaminotolueno (3,9g 0,032 mol) mišinys kaitinamas 170°C 2h ir dar 230°C 30 min. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, įpilama 5 % Na_2CO_3 tirpalo (50ml) ir pavirinama 10 min. Mišiniui atvėsus iki kambario temperatūros susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiga 4,1 g (60 %). Lyd. t. 179-181 °C (iš 1,4-dioksano).

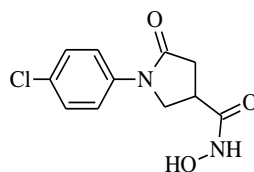
^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,49 (s, 3H, CH_3), 3,09–3,27 (m, 2H, CH_2), 4,32–4,46 (m, 3H, CH ir NCH_2), 7,29–7,75 (m, 7H, H_{Ar}), 15,35 (išpl, s, 1H, NH).

^{13}C BMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 21,12, 29,01, 36,70, 51,09 (C_{Alif}), 113,27, 113,47, 121,23, 127,03, 128,22, 128,69, 129,25, 131,41, 135,54, 137,75 (C_{Arom}), 153,01 (NCNH), 170,88 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} (KBr): 1485 (C=N), 1704 (C=O), 3388 (N-H).

HRMS, m/z $C_{18}H_{16}ClN_3O$ $[M+H]^+$ apskaičiuota: 326,1055; nustatyta: 326,1055.

1-(4-chlorfenil)-*N*-hidroksi-5-oksopirolidin-3-karboksiamidas (5)



Hidroksilamino hidrokloridas (1 g, 15,7 mmol) ištirpinamas šaltame 0–5 °C NaOH 10 % (10 ml) vandeniniame tirpale, sudedamas esteris **2** (1,3 g, 5 mmol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 2h, kol esteris ištirpsta. Po to, temperatūra pakeliama iki 50 °C ir reakcija toliau vykdoma 6h. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, parūgštinaamas vandeniu praskiesta HCl 3:1 iki pH=5–6, o iškritusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Junginys gryninamas jį persodinant iš 5 % NaOH vandeninio tirpalo. Tam tikslui junginys **5** ištirpinamas 5 % NaOH vandeniniame tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinaamas praskiesta druskos rūgštimi iki pH=5–6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išeiga 0,4 g (50 %). Lyd. t. 144–146 °C.

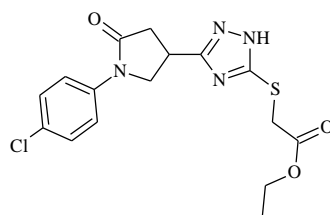
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,64–2,85 (m, 2H, CH₂), 3,25–3,44 (m, 1H, CH), 3,90–4,09 (m, 2H, NCH₂), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 10,73 (pl. s, 1H, NH), 12,81 (pl. s, 1H, OH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35,51, 35,61, 50,32(C_{Alif}), 121,40, 128,29, 129,04, 138,50 (C_{Ar}), 172,49 (C=O), 174,57 (NHC=O).

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1339 (C=N), 1643, 1732 (C=O), 3456 (N-H).

HRMS, m/z $C_{11}H_{11}N_2O_3$ $[M+H]^+$ apskaičiuota: 255,0531; nustatyta: 255,0531.

Etil ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)acetatas (8)



Triazolas **6** (6,18 g, 20,9 mmol) ištirpinamas 1,4-dioksane (50 ml), supilamas etilchloracetatas (3,2 g, 26,1 mmol) ir mišinys virinamas 3h, Atvėsinama, skiedžiama vandeniu, susidariusi derva išsikristaluoja patrynus stikline lazdele. Kristalai nufiltruojami, plaunami dideliu kiekiu vandens ir džiovinami.

Išeiga 5,5 g (74 %). Lyd. t. 66–68 °C (iš vandens ir 2-propanolio mišinio).

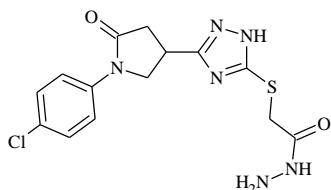
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,75–3,02 (m, 2H, CH₂), 3,80–3,90 (m, 1H, CH), 3,93–4,25 (m, 6H, NCH₂, SCH₂, OCH₂), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 13,96 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO) δ: 13,97, 33,44, 37,21, 51,96, 61,02 (C_{Alif}), 120,97, 127,86, 128,58, 138,03 (C_{Ar}), 168,67 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1493 (C=N), 1699, 1721 (C=O), 3520 (N-H).

HRMS, *m/z* C₁₆H₁₇ClN₄O₃S [M+H]⁺ apskaičiuota: 381,0783; nustatyta: 381,0783.

((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazidas (9)



Esteris **8** (5,5 g, 15 mmol) ištirpinamas 2-propanolyje (25 ml), įpilamas hidrazinhidratas (1 ml, 20 mmol) ir mišinys virinamas 5 h. Reakcijai pasibaigus mišinys atvėsinaamas ir įdedamas į šaldiklį 1 parai. Išsikristalizavęs produktas nufiltruojamas, plaunamas dietileteriu ir džiovinamas.

Išėja 3,74 g (68 %). Lyd. t. 164–166 °C (iš metanolio).

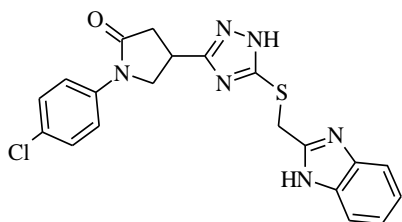
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,77–3,01 (m, 2H, CH₂), 3,78 (s, 2H, SCH₂), 3,80–3,90 (m, 1H, CH), 3,97–4,24 (m, 2H, NCH₂), 4,36 (s, 2H, NH₂), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 9,26 (s, 1H, NNH), 13,94 (s, 1H, NH_{Triazol}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO) δ: 33,64, 37,27, 52,04 (C_{Alif}), 121,00, 127,87, 128,59, 138,04 (C_{Ar}), 166,67 (C=O), 172,07 (C=O_{Pirolidin}).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1495 (C=N), 1660, 1682 (C=O), 3331 (N-H).

HRMS, *m/z* C₁₄H₁₅ClN₆O₂S [M+H]⁺ apskaičiuota: 367,0738; nustatyta: 367,0738.

4-(5-((1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(4-chlorfenil)pirolidin-2-onas (10)



Esterio **8** (1 g, 2,6 mmol), o-fenilendiamino (0,6 g, 5,5 mmol) ir 10 % HCl (25 ml) mišinys verdamas 48h, atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu, gautas likutis nufiltruojamas, plaunamas vandeniu ir pavirinamas 5 % Na₂CO₃ tirpale 10 min. Mišiniui atvėsus susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išėja 0,34 g (30 %). Lyd. t. 116–118 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,77–3,03 (m, 2H, CH₂), 3,85 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH), 3,93–4,25 (m, 2H, NCH₂), 4,54 (s, 2H, SCH₂), 7,08–7,53 (m, 6H, H_{Ar}), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 13,09 (pl. s, 2H, 2xNH).

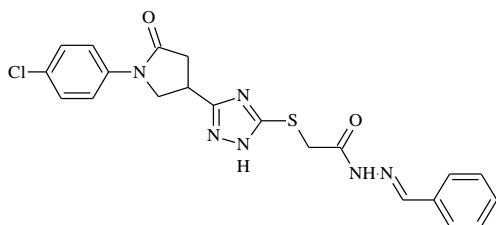
IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1494 (C=N), 1682 (C=O), 3393 (N-H).

HRMS, *m/z* C₂₀H₁₇ClN₆OS [M+H]⁺ apskaičiuota: 425,0946; nustatyta: 425,0946.

Bendras hidrazonų **11 a–c** gavimo būdas

Hidrazidas **9** (0,37 g, 1 mmol) ištirpinamas 1,4-dioksane (10 ml) sudedamas arba sulašinamas atitinkamas aldehidas (1,1 mmol) ir mišinys virinamas 1,5 h. Reakcijos mišinys atvėsinaamas, skiedžiamas dietileteriu (20 ml) ir paliekama šaldytuve 12 h išsikristalinti. Kristalai nufiltruojami, plaunami dietileteriu ir džiovinami. Susidarę junginiai BMR spektruose, užrašytuose DMSO-*d*₆ tirpale, stebimi *Z/E* rotamerų mišinių pavidalu, kuriuose vyrauja *Z* izomeras.

((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)-*N'*-((*E*)-fenilmetilidene)etanhidrazidas (11a)



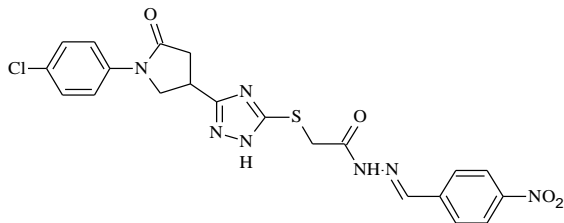
Išėja 0,30 g (67 %). Lyd. t. 115–117 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,74–3,01 (m, 2H, CH₂), 3,84–4,49 (m, 5H, CH₂, SCH₂ ir CH), 7,32–7,71 (m, 9H, H_{Ar}), 8,00 (s, 0,65H, (*Z*) N=CH), 8,18 (s, 0,35H, (*E*) N=CH), 11,57 ir 11,65 (2s, N=CH), 13,95 (s, 1H).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1494 (C=N), 1682 (C=O), 3421 (N-H).

HRMS, *m/z* C₂₁H₁₉ClN₆O₂S [M+H]⁺ apskaičiuota: 455,1051; nustatyta: 455,1051.

((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)-*N'*-((*E*)-(4-nitrofenil)metilidene)etanhidrazidas (11b)



Išėja 0,42 g (84 %). Lyd. t. 138–140 °C (iš metanolio).

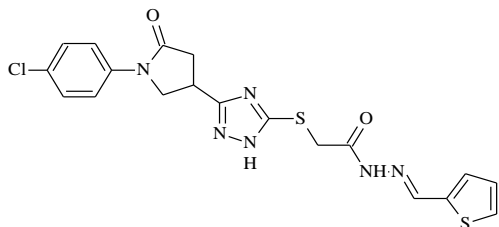
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,73–3,01 (m, 2H, CH₂), 3,80–4,23 (m, 3H, NCH₂ ir CH), 4,41 (s, 2H, SCH₂), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,64 (dd, *J* = 3,3, 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,84–7,97 (m, 2H,

H_{Ar}), 8,08 (s, 0,65H, (Z) N=CH), 8,19–8,34 (m, 2,35 H, 2H_{Ar} ir (E) 0,35 N=CH), 11,87 (s, 0,65H, NNH), 11,95 (s, 0,35 H, NNH), 13,96 (s, 1H, NH).

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1339 (C=N), 1658, 1693 (C=O), 3456 (N-H).

HRMS, m/z C₂₁H₁₈ClN₇O₄S [M+H]⁺ apskaičiuota: 500,0902; nustatyta: 500,0902.

((3-(1-(4-chlorfenil)-5-okspiroolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)-N'-((E)-tiofen-2-ilmetiliden)etanhidrazidas (11c)



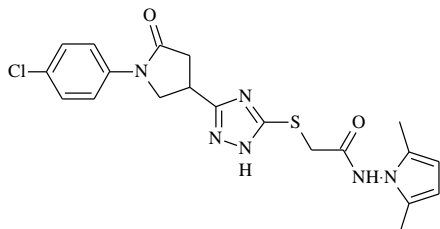
Išėiga 0,3 g (64 %). Lyd. t. 114–116 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,76–3,01 (m, 2H, CH₂), 3,81–4,37 (m, 5H, NCH₂, CH, SCH₂), 8,17 (s, 0,65H, (Z) N=CH), 8,39 (s, 0,35H, (E) N=CH), 11,54 (s, 0,65H, (Z) NNH), 11,60 (s, 0,35H, (E) NNH), 13,95 (s, 1H, NH).

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1494 (C=N), 1675 (C=O), 3470 (N-H).

HRMS, m/z C₁₉H₁₇ClN₆O₂S₂ [M+H]⁺ apskaičiuota: 461,0616; nustatyta: 461,0616.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-((2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)amino)-2-oksoetil)sulfanil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (12)



Hidrazidas **9** (0,96 g, 2,7 mmol) ištirpinamas metanolyje (10 ml), įlašinama 2,5-heksandiono (0,48 g, 4,2 mmol), penki lašai CH₃COOH ir reakcijos mišinys virinamas 3 h. Po to lakiosios frakcijos nudistiliuojamos sumažintame slėgyje. Likutis užvirinamas 20 ml 5 % natrio karbonato tirpale, atvėsinama, susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir džiovunami.

Išėiga 0,9 g (76 %). Lyd. t. 92–94 °C, (iš 2-propanolio).

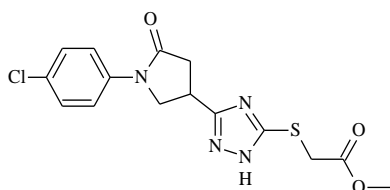
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1,91 (s, 6H, 2xCH₃), 2,78–3,00 (m, 2H, CH₂), 3,78–4,25 (m, 5H, NCH₂, CH, SCH₂), 5,60 (s, 2H, H_{Pirol}), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 10,35 (pl. s, 2H, 2xNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO) δ : 10,81, 11,09, 29,10, 33,39, 37,46, 52,24 (C_{Alif}), 102,93, 104,15, 120,92, 126,76, 127,80, 128,57, 138,09, 155,33, 160,75, 167,72 (NHC=O), 172,21 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} (KBr): 1495 (C=N), 1662, 1693 (C=O), 3328 (N-H).

HRMS, m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ apskaičiuota: 445,1208; nustatyta: 445,1208.

Metil ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)acetatas (14)



Hidrazidas **9** (0,5 g, 1,4 mmol) ištirpinamas metanolyje (10 ml), įlašinama acetilacetono (0,22 g, 2,2 mmol) ir du lašai HCl. Reakcijos mišinys virinamas 2 h. Po to lakiosios frakcijos nudistilijuojamos sumažintame slėgyje. Likutis užvirinamas 20 ml 5 % natrio karbonato tirpale, atvėsinama, susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiga 0,43 g (84 %). Lyd. t. 138–140 °C (iš 2-propanolio ir vandens mišinio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,74–3,04 (m, 2H, CH₂), 3,62 (s, 3H, OCH₃), 3,78–3,93 (m, 1H, CH), 3,95–4,26 (m, 4H, SCH₂, NCH₂), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 13,97 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO) δ : 25,49, 33,20, 37,21, 51,98, 52,31 (C_{Alif}), 120,98, 127,87, 128,57, 138,02 (C_{Ar}), 169,20 (C=O).

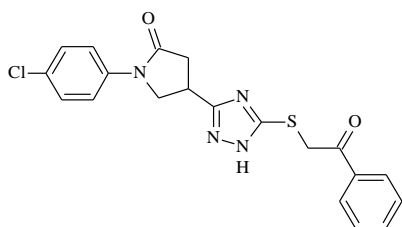
IR, ν , cm^{-1} (KBr): 1393 (C=N), 1704, 1725 (C=O), 3456 (N-H).

HRMS, m/z $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ apskaičiuota: 367,0626; nustatyta: 367,0626.

Bendras junginių **15 a–c** gavimo būdas

Triazolo **6** (1,2 g, 4,1 mmol) acetono (20 ml) ir atitinkamo α -halogenketono (4,5 mmol) mišinys virinamas apie 1,5 h. Reakcijos mišinys atvėsinamas, susidariusios nuosėdos filtruojamos, ir plaunamos trupučiu acetonu ir dietileteriu.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-okso-2-feniletil)sulfanil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (15a)



Išeiga 1,64 g (97 %). Lyd. t. 179–181 °C (iš metanolio).

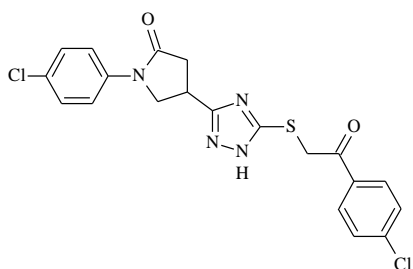
¹H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,70–2,99 (m, 2H, CH₂), 3,76–3,88 (m, 1H, CH), 3,91–4,21 (m, 2H, NCH₂), 4,82 (s, 2H, SCH₂), 7,34–8,09 (m, 9H, H_{Ar}), 12,26 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 28,88, 33,69, 37,22, 51,97 (C_{Alif}), 120,87, 121,00, 127,86, 128,37, 128,58, 128,61, 128,78, 133,60, 135,56, 138,02, 160,31 (C_{Arom}), 171,98 (C=O_{Pirolid}), 193,76 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1660, 1683 (C=O), 3419 (N-H).

HRMS, *m/z* C₂₀H₁₇ClN₄O₂S [M+H]⁺ apskaičiuota: 413,0834; nustatyta: 413,0834.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-(4-chlorfenil)-2-oksoetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (15b)



Išleiga 1,34 g (73 %). Lyd. t. 184–186 °C (iš metanolio).

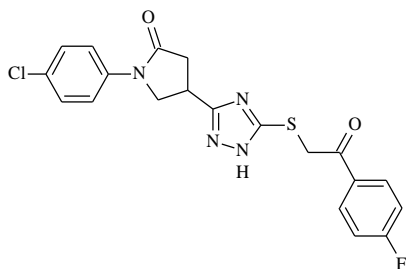
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,70–2,99 (m, 2H, CH₂), 3,81 (s, 1H, CH), 3,89–4,21 (m, 2H, NCH₂), 4,77 (s, 2H, SCH₂), 7,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,62 (dd, *J* = 8,7, 23,5 Hz, 4H, H_{Ar}), 8,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 13,91 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 37,24, 51,96 (C_{Alif}), 120,93, 127,84, 128,55, 128,85, 130,25, 134,30, 138,00, 138,46 (C_{Ar}), 171,96 (C=O_{Pirolid}), 192,96 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1660, 1682 (C=O), 3428 (N-H).

HRMS, *m/z* C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₂S [M+H]⁺ apskaičiuota: 447,0444; nustatyta: 447,0444.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (15c)



Išleiga 1,47 g (84 %). Lyd. t. 183–185 °C (iš metanolio).

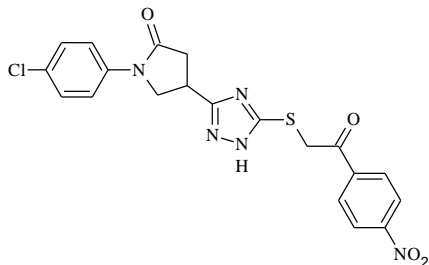
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,70–2,99 (m, 2H, CH₂), 3,81 (išpl. s, 1H, CH), 3,90–4,25 (m, 2H, NCH₂), 4,78 (s, 2H, SCH₂), 7,28–8,15 (m, 8H, H_{Ar}), 13,91 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 30,68, 37,24, 51,96 (C_{Alif}), 115,67, 115,89, 120,84, 120,94, 127,84, 128,55, 128,58, 131,35, 131,45, 132,34, 138,00, 163,93, 166,43 (C_{Ar}), 171,99 (C=O_{Pirolid}), 192,49 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} (KBr): 1659, 1682 (C=O), 3454 (N-H).

HRMS, m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ apskaičiuota: 431,0739; nustatyta: 431,0739.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (15d)



Išėiga 1,69 g (90 %). Lyd. t. 178–180 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,64–3,01 (m, 2H, CH_2), 3,78–4,21 (m, 3H, CH, NCH_2), 4,77 ir 4,93 (2s, 2H, SCH_2), 7,33–8,38 (m, 8H, H_{Ar}), 13,89 ir 13,95 (2s, 1H, NH).

^{13}C BMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 28,25, 37,15, 51,75, 52,25 (C_{Alif}), 120,84, 120,90, 123,78, 127,87, 128,53, 128,58, 129,74, 137,94, 149,95 (C_{Ar}), 171,70 ($\text{C}=\text{O}_{\text{Pirolid}}$), 193,62 ($\text{C}=\text{O}$).

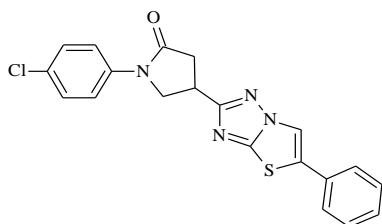
IR, ν , cm^{-1} (KBr): 1524 (C=N), 1660, 1689 (C=O), 3443 (N-H).

HRMS, m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ apskaičiuota: 458,0684; nustatyta: 458,0684.

Bendras junginių **16 a–d** gavimo būdas,

Atitinkamas **15 a–d** junginys (2 mmol) ištirpinamas acto rūgštyje, įlašinama konc. H_2SO_4 ir virinama 3 h. Po to reakcijos mišinys atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu, susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, plaunamos dideliu kiekiu vandens ir džiovinamos.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-fenil[1,3]tiazol[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)pirolidin-2-onas (16a)



Išėiga 0,61 g (78 %). Lyd. t. 74–76 °C (iš metanolio).

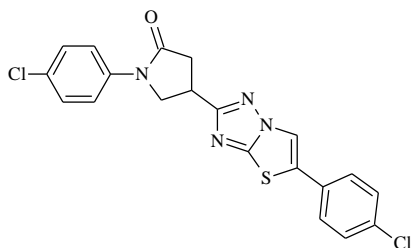
^1H BMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,90–3,12 (m, 2H, CH_2), 3,97–4,06 (m, 1H, CH), 4,09–4,37 (m, 2H, NCH_2), 7,35–7,92 (m, 8H, H_{Ar}), 8,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 21,07, 30,75, 37,63, 52,50 (C_{Alif}), 110,26, 120,96, 126,25, 127,65, 127,78, 128,55, 128,93, 129,62, 131,51, 138,14, 157,20, 169,27, 172,03, 172,33.

IR, ν , cm^{-1} (KBr): 1495 (C=N), 1661, 1699 (C=O), 3434 (N-H).

HRMS, m/z C₂₀H₁₅ClN₄OS [M+H]⁺ apskaičiuota: 395,0728; nustatyta: 395,0728.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-(4-chlorfenil)[1,3]tiazol[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)pirolidin-2-onas (16 b)



Išėiga 0,44 g (51 %). Lyd. t. 191–193 °C (iš metanolio).

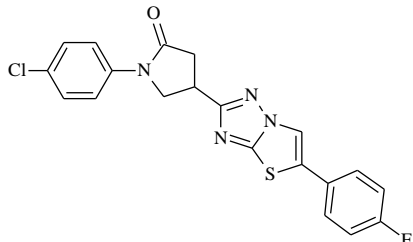
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,92–3,11 (m, 2H, CH₂), 4,03 (p, *J* = 8,2 Hz, 1H, CH), 4,10–4,37 (m, 2H, NCH₂), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,60–7,81 (m, 4H, H_{Ar}), 7,98 (s, 1H, H_{Tiazol}), 8,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 30,70, 37,62, 52,49 (C_{Alif}), 111,08, 120,91, 120,97, 126,48, 127,79, 127,92, 128,56, 129,04, 130,34, 134,19, 138,13, 157,23, 169,35, 172,30.

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1494 (C=N), 1687 (C=O).

HRMS, m/z C₂₀H₁₄Cl₂N₄OS [M+H]⁺ apskaičiuota: 429,0338; nustatyta: 429,0338.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-(4-fluorfenil)[1,3]tiazol[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)pirolidin-2-onas (16 c)



Išėiga 0,41 g (50 %). Lyd. t. 150–152 °C (iš metanolio).

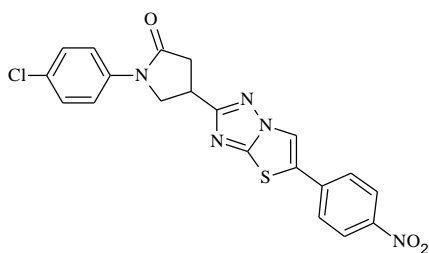
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,83–3,16 (m, 2H, CH₂), 4,03 (p, *J* = 6,8 Hz, 1H, CH), 4,09–4,37 (m, 2H, NCH₂), 7,27–8,35 (m, 9H, H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 31,20, 38,09, 52,97 (C_{Alif}), 110,63, 116,14, 116,36, 116,59, 121,42, 124,73, 128,27, 129,03, 129,17, 131,01, 131,81, 131,91, 138,61, 157,64, 169,77, 172,79.

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1494 (C=N), 1688 (C=O).

HRMS, m/z C₂₀H₁₄ClFN₄OS [M+H]⁺ apskaičiuota: 413,0634; nustatyta: 413,0634.

1-(4-chlorfenil)-4-(5-(4-nitrofenil)[1,3]tiazol[3,2-*b*][1,2,4]triazol-2-il)pirolidin-2-onas (16d)



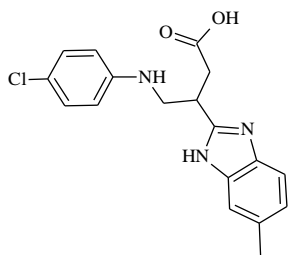
Išauga 0,65 g (74 %). Lyd. t. 138–140 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,92–3,14 (m, 2H, CH₂), 3,99–4,09 (m, 1H, CH), 4,10–4,38 (m, 2H, NCH₂), 7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,24 (s, 1H, H_{Tiazol}), 8,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1494, 1519 (C=N), 1698 (C=O).

HRMS, *m/z* C₂₀H₁₄ClN₅O₃S [M+H]⁺ apskaičiuota: 440,0579; nustatyta: 440,0579.

4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)butano rūgštis (17)



Junginys **4** (8 g, 25mmol) ir NaOH 10 % tirpalo (25 ml) mišinys virinamas 4 h, atvėsinamas ir parūgštinamas praskiesta acto rūgštimi iki pH=5–6. Išsiskyrusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Gautas produktas gryninamas jį persodinant iš 5 % Na₂CO₃ vandeninio tirpalo (5 g Na₂CO₃, 95 ml H₂O). Tam tikslui junginys **17** ištirpinamas 5 % Na₂CO₃ vandeniniame tirpale, nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas praskiesta acto rūgštimi iki pH=5–6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išauga 7,62 g (90 %). Lyd. t. 180–182 °C (skyla).

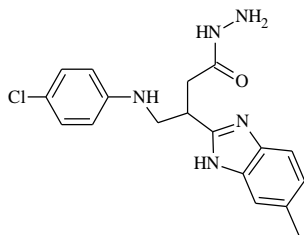
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,39 (s, 3H, CH₃), 2,72–2,92 (m, 2H, CH₂), 3,22–3,48 (m, 2H, NCH₂), 3,52–3,63 (m, 1H, CH), 6,03 (s, 1H, NH_{Alif}), 6,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,89–7,39 (m, 5H, H_{Ar}), 12,28 (s, 2H, NH ir COOH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21,27, 35,39, 35,96, 46,74 (C_{Alif}), 113,40, 118,99, 120,95, 122,55, 128,59, 130,24, 147,31, 155,52 (C_{Ar}), 173,19 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1409 (C=N), 2513 (COOH), 3286, 3415 (N-H).

HRMS, *m/z* C₁₈H₁₈ClN₃O₂ [M+H]⁺ apskaičiuota: 344,1160; nustatyta: 344,1160.

4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanhidrazidas (18)



γ -aminorūgštis **17** (4,5 g, 13 mmol), tolueno (75ml) ir hidrazinmonohidrato (2,5 ml, 50 mmol) mišinys virinamas 16h. Produktas išsikristalizuoja mišiniui atvėsus. Gauti kristalai filtruojami, plaunami toluenu, 2-propanoliu, trupučiu dietileteriu ir džiovinama.

Išieiga 2,4 g (51 %). Lyd. t. 220–222 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,38 (2s, 3H, CH₃), 2,51–2,73 (m, 2H, CH₂), 3,21–3,48 (m, 2H, NCH₂), 3,58–3,69 (m, 1H, CH), 4,17 (s, 2H, NH₂), 5,95 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,88–7,44 (m, 5H, H_{Ar}), 9,06 (s, 1H, NNH), 12,06 ir 12,09 (2s, 1H NH_{Benzimidazol}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 21,26, 35,30, 35,68, 46,68 (C_{Alif}), 110,47, 110,77, 113,36, 117,81, 118,09, 118,88, 122,24, 122,77, 128,54, 129,60, 130,59, 132,15, 134,39, 141,30, 143,57, 147,38, 155,54, 156,01 (C_{Ar}), 169,89 (C=O).

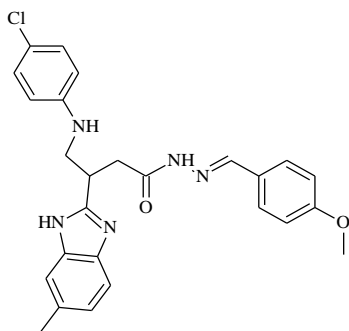
IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1322 (C=N), 1605, 1633 (C=O), 3336 (N-H).

HRMS, *m/z* C₁₈H₂₀ClN₅O [M+H]⁺ apskaičiuota: 358,1429; nustatyta: 358,1429.

Bendras hidrazonų **19 a–c** gavimo būdas

Hidrazidas **18** (0,84 mmol) ištirpinamas 2-propanolyje sudedamas arba sulašinamas atitinkamas aldehidais (0,92 mmol) ir mišinys virinamas 12 h. Atvėsinama, susidarę kristalai filtruojami, praplaunami 2-propanoliu ir dimetileteriu, ir džiovinami.

4-((4-chlorfenil)amino)-*N'*-((4-metoksifenil)metiliden)-3-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)butanhidrazidas (19 a)



Išieiga 0,42 g (98 %). Lyd. t. 144–146 °C (iš 1,4-dioksano).

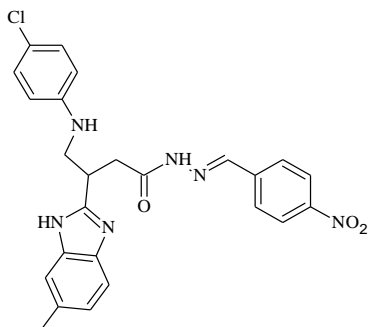
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,37 ir 2,38 (2s, 3H, CH₃), 2,69–2,89 (m, 1H, CH₂), 3,09–3,54 (m, 3H, CH₂, NCH₂), 3,68–3,78 (m, 1H, CH), 3,78 ir 3,80 (2s, 3H, OCH₃), 6,01 (t, *J* = 6,1 Hz, 0,35H, (E) NH), 6,09 (t, *J* = 6,1 Hz, 0,65H, (Z) NH), 6,61–7,63 (m, 11H, H_{Ar}), 7,90 (s, 0,65H,

N=CH), 8,05 (s, 0,35H, (E) N=CH), 11,13 (s, 0,65H, (Z) NNH), 11,35 (s, 0,35H, (E) NNH), 12,08–12,18 (m, 1H, NH_{Benzimidazol}).

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1515 (C=N), 1607, 1661 (C=O), 3319, 3441 (N-H).

HRMS, m/z C₂₅H₂₃ClN₆O₃ [M+H]⁺ apskaičiuota: 476,1848; nustatyta: 476,1848.

4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-N'-((4-nitrofenil)metiliden)butanhidrazidas (19 b)

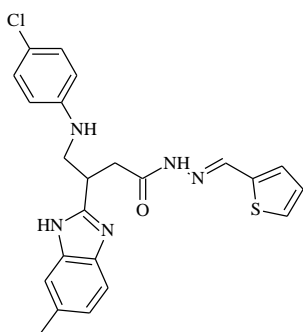


IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1346, 1519 (N-O), 1596 (C=O), 3430 (N-H).

HRMS, m/z C₂₅H₂₃ClN₆O₃ [M+H]⁺ apskaičiuota: 500,0902; nustatyta: 500,0902.

Išėiga 0,10 g (24 %). Lyd. t. 286–288 °C (iš DMSO).

4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)-N'-((tien-2-ilmetiliden)butanhidrazidas (19 c)



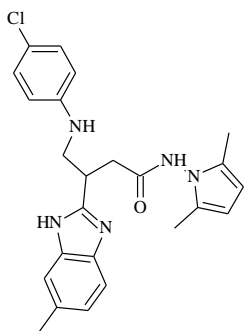
Išėiga 0,14 g (37 %). Lyd. t. 252–253 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2,38 ir 2,39 (2s, 3H, CH₃), 2,70–3,12 (m, 2H, CH₂), 3,19–3,53 (m, 2H, NCH₂), 3,65–3,79 (m, 1H, CH), 5,95–6,15 (m, 1H, NH), 6,61–7,84 (m, 10H, H_{Ar}), 8,15 (s, 0,65H, (Z) N=CH), 8,33 (s, 0,35H, (E) N=CH), 11,25 (s, 0,65H, (Z) NNH), 11,45 (s, 0,35H, (E) NNH), 12,15 ir 12,30 (2s, 1H, NH_{Benzimidazol}).

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1668 (C=O), 3316, 3463 (N-H).

HRMS, m/z C₂₃H₂₂ClN₅OS [M+H]⁺ apskaičiuota: 452,1306; nustatyta: 452,1306.

4-((4-chlorfenil)amino)-1-((2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)amino)-3-(6-metil-1H-benzimidazol-2-il)butan-1-onas (20)



Hidrazidas **17** (0,3 g, 0,84 mmol) ištirpinamas 2-propanolyje (10 ml), įlašinama 2,5-heksandiono (0,14g, 1,25 mmol) ir penki lašai CH₃COOH. Reakcijos mišinys virinamas 3 h. Po to lakiosios frakcijos nudistilijuojamos sumažintame slėgyje. Likutis užvirinamas 20 ml 5 % natrio karbonato tirpale, atvėsinama, susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išieiga 0,32 g (82 %). Lyd. t. 210–212 °C (iš 2-propanolio ir vandens mišinio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,60 (s, 3H, CH₃), 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H, CH₃,Benzimidazol), 2,76–2,97 (m, 2H, CH₂), 3,28–3,40 (m, 1H, CH), 3,46–3,75 (m, 2H, NCH₂), 5,47–5,60 (m, 2H, H_{Pirol}), 6,06 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH), 6,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,95 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,17–7,47 (m, 2H, H_{Ar}), 10,69 (s, 1H, NNH), 12,14 ir 12,16 (2s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,49, 10,96, 21,29, 35,26, 35,45, 46,82 (C_{Alif}), 102,69, 102,77, 110,46, 110,75, 113,40, 117,72, 117,98, 119,02, 122,33, 126,53, 126,89, 128,61, 129,63, 130,66, 132,20, 141,30, 147,32, 154,79, 155,26 (C_{Ar}), 170,24 (C=O).

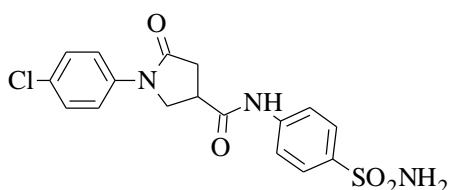
IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1462, 1513 (C=N), 1682(C=O), 3411 (N-H).

HRMS, *m/z* C₂₄H₂₆ClN₅O [M+H]⁺ apskaičiuota: 436,1899; nustatyta: 436,1899.

Bendras amidų **21 a–b**, **23**, **24** sintezės būdas

Atitinkamas aminas (6 mmol) ir karboksirūgštis (5 mmol) ištirpinami DMSO (10 ml), įlašinamas trietilaminas (2,7 ml, 19 mmol) ir sudedamas HBTU (2,4 g, 6,3 mmol) ir mišinys maišomas 20 h kambario temperatūroje. Po to reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (25 ml), nudekantuojuama, įpilama 20 ml vandens ir užvirinama. Mišiniui atvėsus susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

***N*-4-(aminosulfonil)fenil)-1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (21 a)**



Išėiga 0,54 g (27 %). Lyd. t. 268–270 °C (iš DMF ir 2-propanolio mišinio).

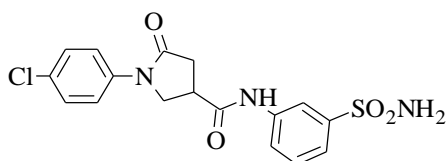
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,71–2,92 (m, 2H, CH₂), 3,49 (p, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH), 3,96–4,15 (m, 2H, NCH₂), 7,26 (s, 2H, NH₂), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,77 (s, 4H, H_{Ar}), 10,52 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35,70, 36,70, 50,43(C_{Alif}), 118,92, 120,87, 126,71, 127,79, 128,59, 138,04, 138,61, 141,80 (C_{Ar}), 171,49 (NC=O), 172,09 (NHC=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1155, 1331 (S=O), 1674 (C=O), 3326 (N-H).

HRMS, *m/z* C₁₇H₁₆ClN₃O₄S [M+H]⁺ apskaičiuota: 394,0623; nustatyta: 394,0623.

***N*-(3-(aminosulfonil)fenil)-1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (21 b)**



Išėiga 1,28 g (65 %). Lyd. t. 246–248 °C (iš DMF ir 2-propanolio mišinio).

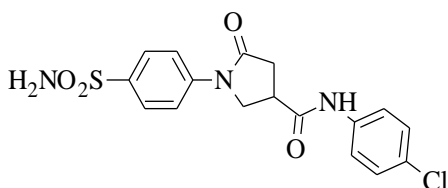
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,72–2,94 (m, 2H, CH₂), 3,48 (p, *J* = 8,1 Hz, 1H, CH), 3,94–4,16 (m, 2H, NCH₂), 7,37 (s, 2H, NH₂), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,49–7,81 (m, 5H, H_{Ar}), 8,20 (s, 1H, H_{Ar}), 10,51 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 36,19, 37,13, 50,94 (C_{Alif}), 116,83, 121,02, 121,34, 122,61, 128,27, 129,07, 129,99, 138,52, 139,73, 145,13 (C_{Ar}), 171,82 (NC=O), 172,60 (NHC=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1161, 1303 (S=O), 1682 (C=O), 3342 (N-H).

HRMS, *m/z* C₁₇H₁₆ClN₃O₄S [M+H]⁺ apskaičiuota: 394,0623; nustatyta: 394,0623.

1-(4-(aminosulfonil)fenil)-*N*-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (23)



Išėiga 0,9 g (46 %). Lyd. t. 250–252 °C (iš metanolio).

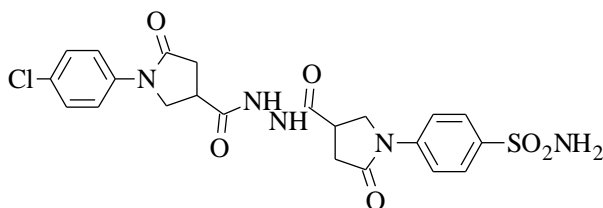
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,75–2,95 (m, 2H, CH₂), 3,48 (p, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH), 3,98–4,21 (m, 2H, NCH₂), 7,31 (s, 2H, NH₂), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,77–7,93 (m, 4H, H_{Ar}), 10,34 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 35,86, 36,63, 50,52 (C_{Alif}), 118,79, 120,90, 126,48, 127,08, 128,69, 137,86, 138,97, 141,80 (C_{Ar}), 171,00 (NC=O), 172,66 (NHC=O).

IR, ν, cm⁻¹ (KBr): 1157, 1326 (S=O), 1682 (C=O), 3301, 3353 (N-H).

HRMS, m/z C₁₇H₁₆ClN₃O₄S [M+H]⁺ apskaičiuota: 394,0623; nustatyta: 394,0623.

4-(4-((2-((1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)karbonil)hidrazinil)karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)benzensulfonamidas (24)



Išėiga 1 g (38 %). Lyd. t. 310–312 °C (iš DMF).

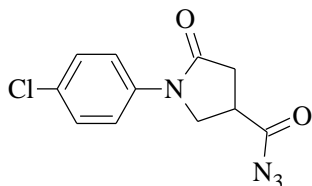
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,58–2,92 (m, 4H, 2xCH₂), 3,26–3,41 (m, 2H, 2xCH), 3,82–4,16 (m, 4H, 2xCH₂), 7,30 (s, 2H, NH₂), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73–7,88 (m, 4H, H_{Ar}), 10,22 (s, 2H, 2xNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 33,68, 33,71, 35,56, 35,69, 50,40 (C_{Alif}), 118,50, 118,78, 120,85, 125,88, 126,49, 127,81, 128,60, 137,99, 138,99, 141,74 (C_{Ar}), 171,37, 171,45 (NC=O), 172,01, 172,49 (NHC=O).

IR, ν , cm⁻¹ (KBr): 1160, 1324 (S=O), 1339 (C=N), 1594, 1684 (C=O), 3211 (N-H).

HRMS, m/z C₂₂H₂₂ClN₅O₆S [M+H]⁺ apskaičiuota: 520,1052; nustatyta: 520,1052.

1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karbonilazidas (25)



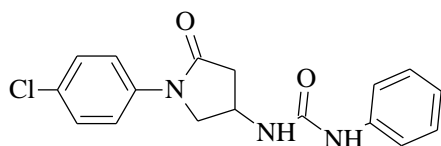
Hidrazido **3** (5 g, 19,7 mmol) ir 10 % druskos rūgštis (100 ml) suspensija maišant atšaldoma iki 0–5°C, ir po truputį sulašinamas šaltas, 0–5°C, NaNO₂ tirpalas (4,8 g, 69,5 mmol NaNO₂ ir 20ml H₂O). Baigus sulašinti NaNO₂ tirpalą, suspensija paliekama maišytis 30 min. Reakcijai pasibaigus, mišinys filtruojamas, plaunamas vandeniu ir džiovinama kambario temperatūroje, po to eksikatoriuje virš CaO. Gautas junginys be gryninimo naudotas karbamidų **26 a–c** sintezėje.

Išėiga 3,96 g (75 %).

Bendras karbamidų N,N'-dipakeistų **26 a–c** sintezės būdas

Azido **25** (0,6 g, 2,3 mmol), atitinkamo amino (2,7 mmol) ir 1,4-dioksano (10 ml) mišinys virinamas 2 h. Mišiniui atvėsus susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu, dietileteriu ir džiovinami.

(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-N-fenilkarbamidas (26 a)



Išėiga 0,31 g (41 %). Lyd. t. 252–253 °C (iš 2-propanolio).

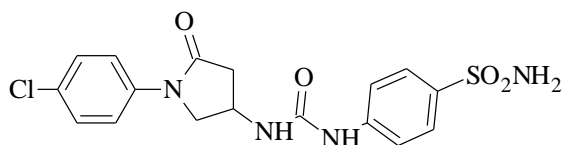
^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,45 (dd, $J = 4,6, 17,1$ Hz, 1H, CH $_2$), 2,93 (dd, $J = 7,9, 17,0$ Hz, 1H, CH $_2$), 3,67 (dd, $J = 3,8, 10,1$ Hz, 1H, NCH $_2$), 4,12 (dd, $J = 6,6, 10,1$ Hz, 1H, NCH $_2$), 4,35–4,44 (m, 1H, CH), 6,73 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H, NHCH), 6,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H $_{Ar}$), 7,22 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H, H $_{Ar}$), 7,40 (dd, $J = 8,5, 18,4$ Hz, 4H, H $_{Ar}$), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,42 (s, 1H, NHC).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 25,97, 43,11, 55,13 (C $_{Alif}$), 118,33, 121,39, 121,80, 128,17, 129,04, 129,12, 138,67, 140,59 (C $_{Ar}$), 155,40 (NHC=O), 172,50 (C=O).

IR, ν , cm $^{-1}$ (KBr): 1672 (C=O), 3361 (N-H).

HRMS, m/z C $_{17}$ H $_{16}$ ClN $_3$ O $_2$ [M+H] $^+$ apskaičiuota: 330,1004; nustatyta: 330,1004.

4-(((1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)karbamoil)amino)benzensulfonamidas (26 b)

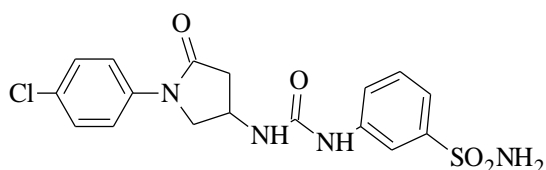


Išėiga 0,46 g (49 %). Lyd. t. 244–246 °C (iš DMF ir 2-propanolio mišinio).

IR, ν , cm $^{-1}$ (KBr): 1152, 1323 (S=O), 1594, 1673 (C=O), 3215, 3327 (N-H).

HRMS, m/z C $_{17}$ H $_{17}$ ClN $_4$ O $_4$ S [M+H] $^+$ apskaičiuota: 409,0732; nustatyta: 409,0732.

3-(((1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)karbamoil)amino)benzensulfonamidas (26c)



IR, ν , cm $^{-1}$ (KBr): 1124, 1319 (S=O), 1631, 1683 (C=O), 3319 (N-H).

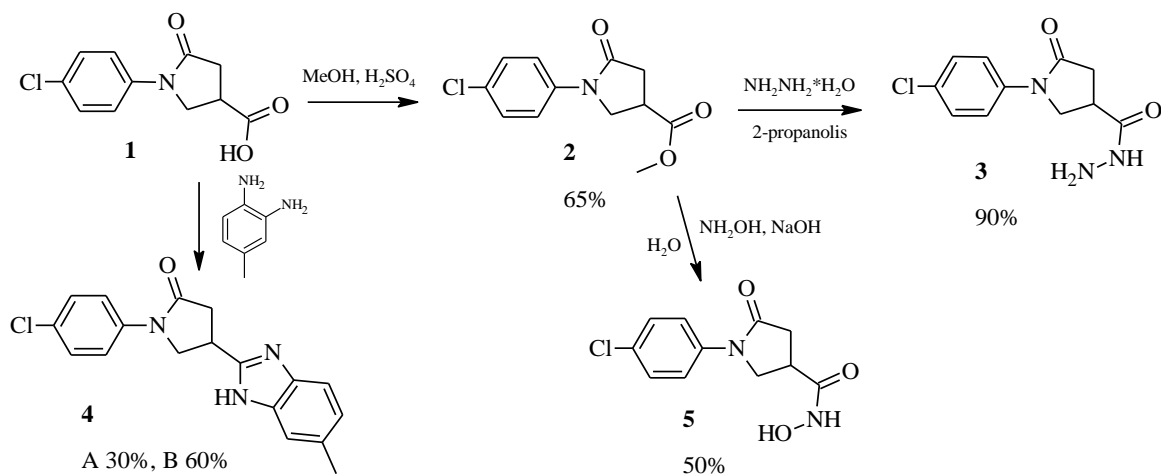
HRMS, m/z C $_{17}$ H $_{17}$ ClN $_4$ O $_4$ S [M+H] $^+$ apskaičiuota: 409,0732; nustatyta: 409,0732.

Išėiga 0,24 g (26 %). Lyd. t. 222–224 °C (iš DMF ir 2-propanolio mišinio).

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Pradinių junginių sintezė

Junginys **1** buvo susintetintas (žr. 1 pav.) pagal literatūroje aprašytą metodiką [48], 4-chloranilinui reaguojant su itakono rūgštimi vandenyje. Gauta pirolidinkarboksirūgštis **1** buvo virinama su metanoliu esant mišinyje katalitiniam sieros rūgšties. Šios reakcijos metu susidaręs metilesteris **2** hidrazinhidrato poveikyje 2-propanolyje transformuotas į atitinkamą rūgšties hidrazidą **3**.



1 pav. Įvairių 3-pakeistų-1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidionų darinių sintezės schema

Junginiai **2–3** taip pat buvo susintetinti pagal žinomą metodiką [20] ir panaudoti naujiems literatūroje neaprašytiems 3-pakeistiems-1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinams gauti.

Benzimidazolo fragmentą turintis junginys **4**, gautas dviem būdais (žr. 1 pav.). Phillips'o metodu – karboksirūgštis **1** su 3,4-diaminotoluenu druskos rūgšties tirpale, mišinį virinant 48 h, 30 % išeiga, tuo tarpu sulydant minėtus komponentus 170 °C 2 h ir dar 230 °C 30 min., benzimidazolo fragmentą turintis junginys **4** gautas dvigubai didesne 60 % išeiga.

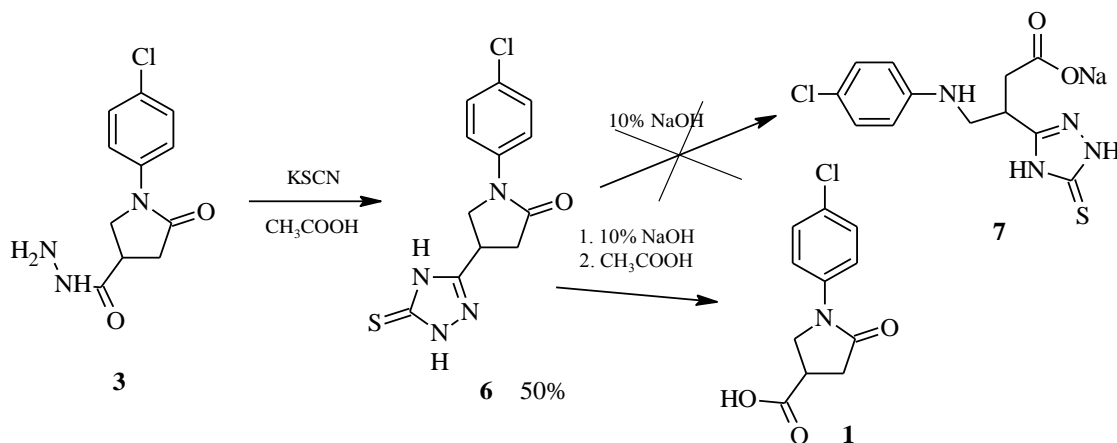
Junginio **4** struktūra patvirtinta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR, masių spektrų duomenimis. Atsiranda CH₃ grupės protonų singletas ties 2,49 m.d. Pirolidino žiede esančios CH₂ grupės protonų smailės stebimos intervale 3,09–3,27 m.d. Likę pirolidono protonai stebimi ties 4,32–4,46 m.d. Matomos septynių aromatinių protonų smailės aromatinėje srityje 7,29–7,75 m.d. ir stebimas NH protono signalas silpnuose magnetiniuose laukuose ties 15,35 m.d.

Iš metilesterio **2** veikiant jį hidroksilaminu susintetinta hidroksamo rūgštis **5** (žr. 1 pav.). Reakcija buvo vykdoma ištirpinant esterį **2** hidroksilamino hidroklorido ir 10 % vandeninio natrio šarmo tirpale 5°C temperatūroje, ir toliau reakcija vykdoma maišant 6 h 50 °C temperatūroje. Produktas **5** išskirtas, atvėsusį reakcijos mišinį parūgštinant praskiesta druskos rūgštimi iki pH=6 ir nufiltruojant susidariusias nuosėdas.

Junginio **5** struktūra patvirtinta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR, masių spektrų duomenimis. ¹H BMR spektre matomi pirolidino žiede esančių CH₂, CH, ir NCH₂ grupių protonų multiplėtai atitinkamai ties 2,64–2,85, 3,25–3,44 ir 3,90–4,09 m.d. Stebimi NH ir OH grupių protonų signalai silpnuose magnetiniuose laukuose atitinkamai ties 10,73 ir 12,81 m.d.

3.2. 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-ono (6) sintezė ir jo cheminės savybės

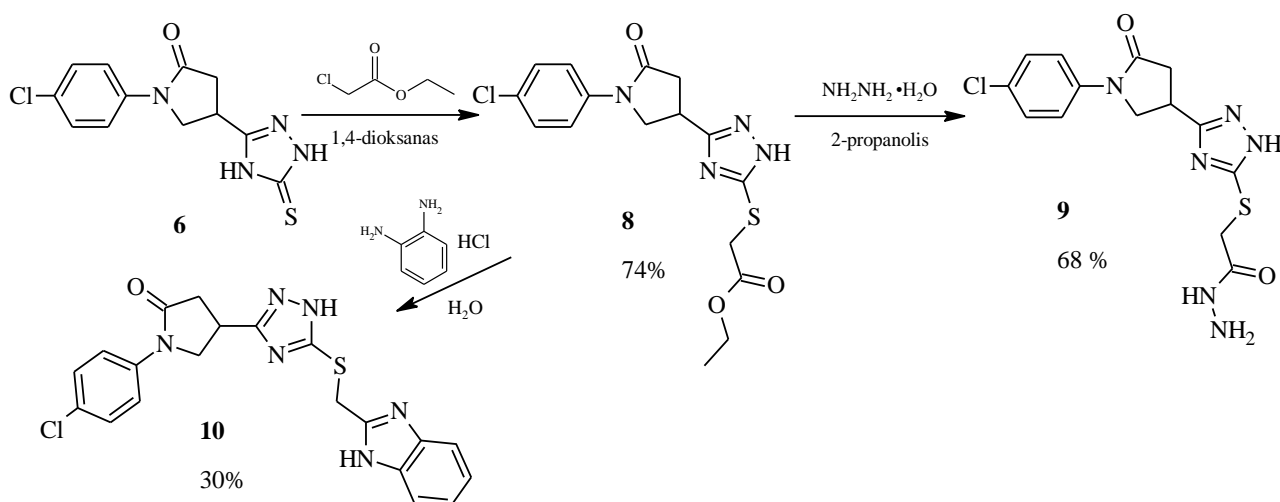
Kitame darbo etape hidrazidas **3** panaudotas 1,2,4-triazolui **6** gauti (žr. 2 pav.) pagal aprašytą metodiką mokslinėje literatūroje [49]. Hidrazidui **3** reaguojant su kalio tiocianatu 30 % acto rūgštyje susintetintas ciklinis junginys 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas (**6**).



2 pav. 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-ono (**6**) sintezė

Iš 1,2,4-triazolo **6** buvo norima gauti γ -aminorūgštį **7**, atidarant pirolidinono žiedą, veikiant jį 10 % vandeniniu natrio šarmo tirpalu ir neutralizuojant gautą druską praskiesta acto rūgštimi. Susintetinta γ -aminorūgštis būtų panaudota tolimesnei naujų junginių sintezei, tačiau tokiomis sąlygomis įvyko 1,2,4-triazolo **6** hidrolizė iki pradinės rūgšties **1**.

Tolimesniame etape atsižvelgus į **6** junginio stabilumą buvo iširtos jo cheminės savybės. Nustatyta, kad 1,2,4-triazolas **6** alkilavimo reakcijoje (žr. 3 pav.) su etilchloracetatu 1,4-dioksane, sudaro esterį **8**, kuris iš reakcijos mišinio išskirtas atvėsusį mišinį praskiedžiant vandeniu. Gautas esteris **8** toliau panaudotas hidrazidui **9** ir benzimidazolo fragmentą turinčiam junginiui **10** gauti.



3 pav. Įvairių 3-pakeistų-1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidinonų darinių sintezės schema

Esterio **8** struktūra patvirtinta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR, masių spektrų duomenimis. ^1H BMR spektre stebimas CH_3 grupės protonų tripletas ties 1,14 m.d. CH_2 ir CH grupių protonų spektrinės smailės matomos intervaluose atitinkamai 2,75–3,02 ir 3,80–3,90 m.d. NCH_2 , SCH_2 ,

OCH₂ grupių protonų signalai stebimi kaip multipletas intervale 3,93–4,25. Matomi du aromatinių protonų dupletai ties 7,43 ir 7,68 m.d. Likęs NH protono signalas stebimas silpnuose magnetiniuose laukuose ties 13,96 m.d.

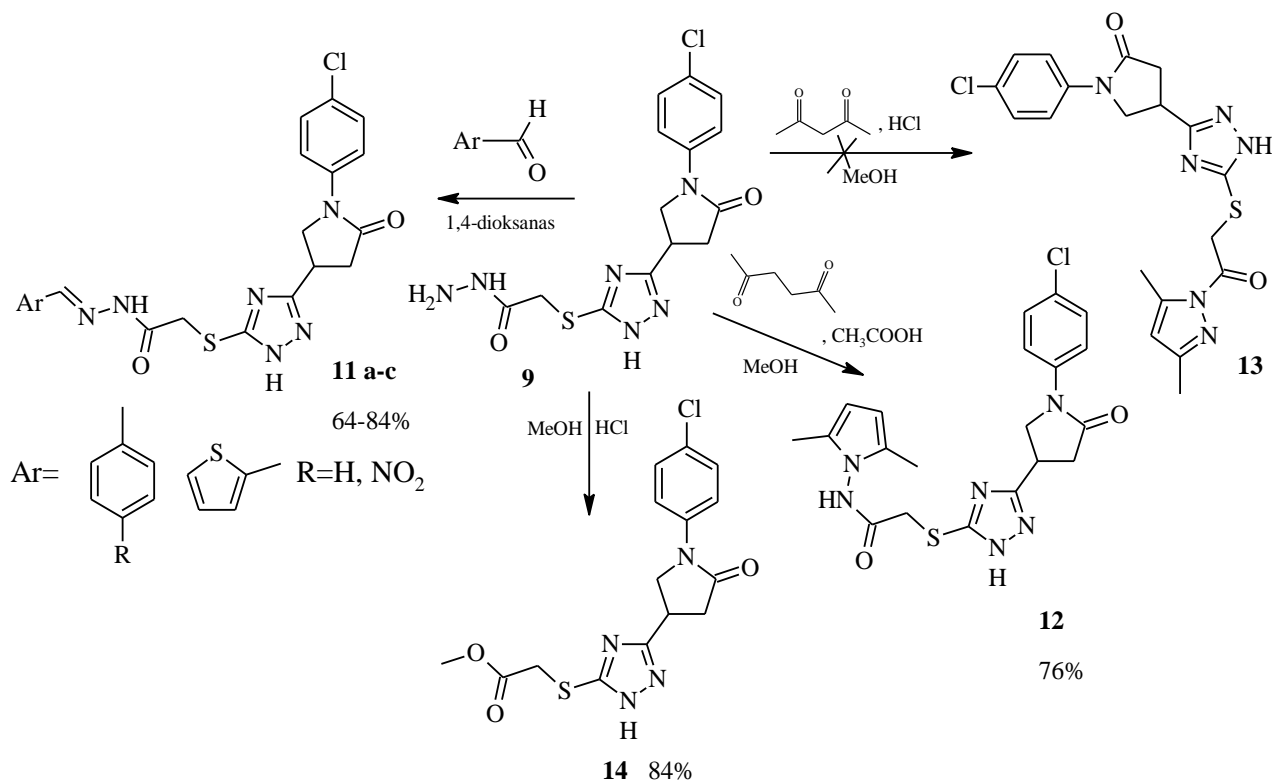
Esterį **8** virinant su hidrazinmonohidratu 5 h 2-propanolyje susintetintas hidrazidas **9**. Produktas **9** iš reakcijos mišinio išsikristalizuoja mišiniui atvėsus. Hidrazido **9** ¹H BMR spektre, lyginant su pradinio junginio spektru, atsiranda papildomi hidrazido NH₂ ir NNH grupių protonų signalai ties 4,36 ir 9,26 m.d. Pradingsta esterio ¹H BMR spektre esančios OCH₂ ir CH₃ grupių spektrinės linijos, o stebimos SCH₂ grupės protonų singletas ties 3,78 m.d. ir NCH₂ grupės multipletas ties 3,97–4,24 m.d. Užfiksuotas likusių grupių protonų signalų neženklaus cheminis poslinkis magnetiniame lauke.

Benzimidazolo fragmentą turintis junginys **10** susintetintas esteriumi **8** reaguojant su *o*-fenilendiaminu praskiestoje 10 % druskos rūgštyje mišinio virimo temperatūroje 48h. Iš pradžių rūgščioje terpėje esterinė grupė hidrolizuoja iki karboksirūgšties ir alkoholio, o gauta karboksirūgštis Phillips'o metodu kondensacijos reakcijoje su *o*-fenilendiaminu sudaro benzimidazolo fragmentą turintį junginį **10**. Iš reakcijos mišinio junginys **10** išskirtas atvėsusį mišinį praskiedžiant vandeniu ir nufiltruojant susidariusias nuosėdas.

Benzimidazolo **10** struktūra patvirtinta ¹H BMR, IR, masių spektrų duomenimis. ¹H BMR spektre, lyginant su pradinio junginio spektru, pradingsta esteryje esančios OCH₂ ir CH₃ grupių spektrinės linijos. Matomas NCH₂ grupės multipletas ties 3,93–4,25 m.d. ir SCH₂ grupės protonų singletas ties 4,54 m.d. Atsiranda papildomos benzimidazolo protonų spektrinės linijos aromatinėje srityje intervale 7,08–7,53 m.d. Taip pat stebimas platus dviejų NH grupių protonų signalas silpnuose magnetiniuose laukuose 11,65–14,39 m.d.

3.3. ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazido (**9**) reakcijos su karboniliniai junginiai

Ištirtos hidrazido **9** kondensacijos reakcijos su diketonais: 2,4-pentandionu ir 2,5-heksandionu (žr. 4 pav.). Nustatyta, kad reaguojant hidrazidui **9** su 2,5-heksandionu metanolyje ir reakcijos mišinyje atitinkamai esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui, gautas pirolo darinys **12**.



4 pav. ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazido (**9**) reakcijos su karboniliniai junginiai produktai

Junginio **12** ¹H BMR spektre, lyginant su pradinės medžiagos **9** spektru, pradingsta NH₂ grupės protono singletas, atsiranda papildomi, dviejų magnetiškai ekvivalentių, CH₃ grupės protonų ir pirolo žiede esančių vandenilių signalai atitinkamai ties 1,91 ir 5,60 m.d. Intervale 3,78–4,25 m.d. stebimi NCH₂, CH ir SCH₂ grupių protonų signalai, o NH grupių protonai stebimi išplatėjusiu signalu ties 10,35 m.d. ¹³C BMR spektre matomos CH₃ grupių anglies atomų spektrinės linijos stipriuose magnetiniuose laukuose ties 10,81 ir 11,09 m.d.

Iš mokslinės literatūros [17] žinoma, kad, vykstant hidrazidų reakcijoms su 2,4-pentandionu, mišinyje esant katalitiniam druskos rūgšties kiekiui, molekulėje suformuojamas pirazolo žiedas. Šiame darbe hidrazidą **1** veikiant 2,4-pentandionu metanolyje, esant druskos rūgšties, gautas, ne kaip tikėtasi, pirazolo ciklą turintis darinys **13**, o esteris **14** (žr. 4 pav.).

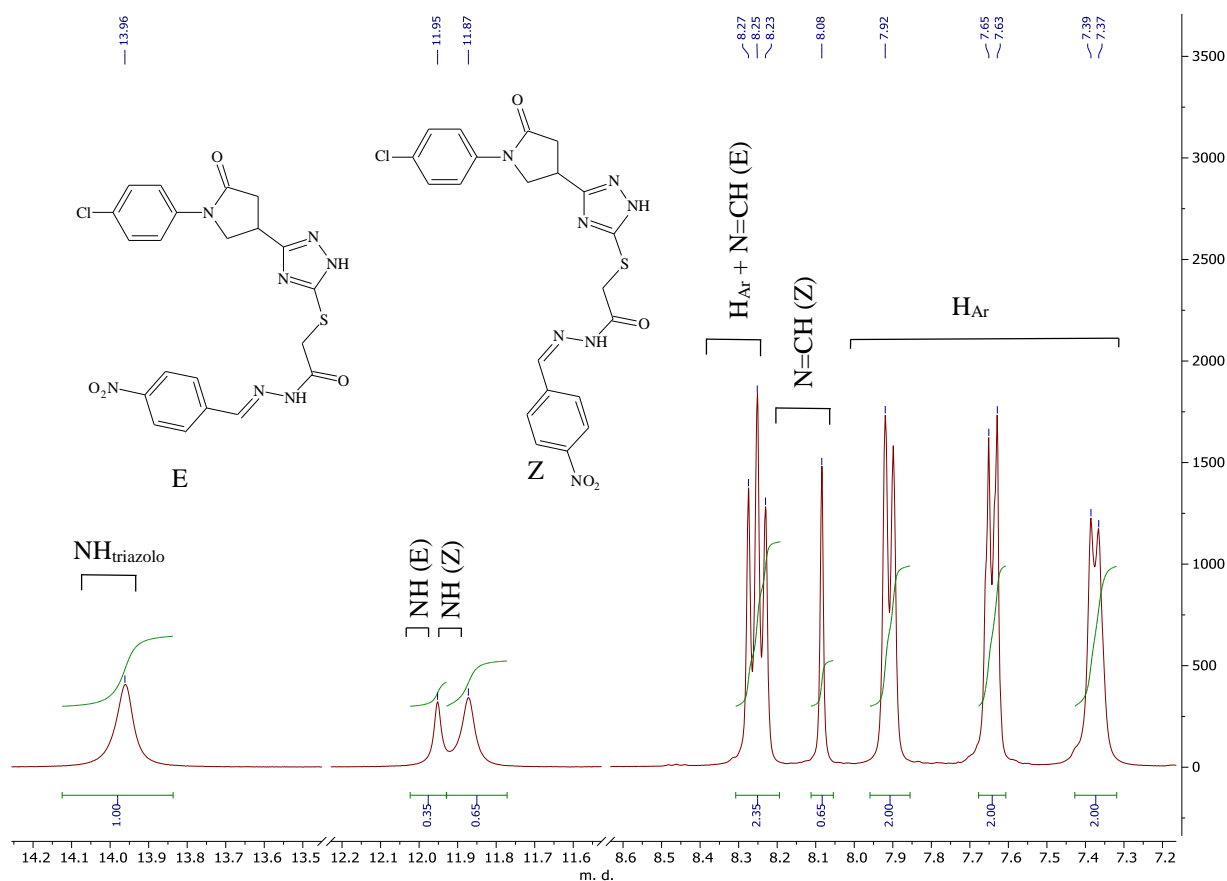
Esterio **14** susidarymą galima būtų pagrįsti tuo, kad stiprioje rūgštineje aplinkoje hidrazidas **9** skilo ir susidarė aktyvus acilradikalas, sureagavęs su tirpikliu [51, 52].

Junginio **14** ¹H BMR, spektre lyginant su pradinio junginio **9** spektru, pradingsta hidrazido grupės vandenilių spektrinės linijos, o atsiranda metoksi grupės protonų singletas ties 3,62 m.d., o SCH₂,

NCH₂ protonų signalai stebimi kartu kaip multipletas intervale 3,95–4,26 m.d. Stebimi nežymus cheminiai poslinkiai likusių grupių protonų signaluose.

Kitame darbo etape atlikta hidrazido **9** kondensacija (žr. 4 pav.) su aromatiniais aldehidais – benzaldehidu, 4-nitrobenzaldehydu ir 2-tiofenkarbaldehydu. Nustatyta, kad šių reakcijų metu susidarė ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)-*N'*-(arilmetiliden)etanhidrazidai **11 a–c**. Junginių **11 a–c** ¹H BMR spektruose, palyginti su pradinio junginio **9** spektru, nėra aminogrupei būdingo singlito, papildomai atsiranda aromatiniam protonams būdingų signalų, bei silpnėsiuose laukuose stebimi NH ir N=CH fragmento protono signalai dviejų linijų rinkiniais ir tai rodo, kad šie junginiai DMSO-*d*₆ tirpale egzistuoja *E/Z* izomerų pavidalu.

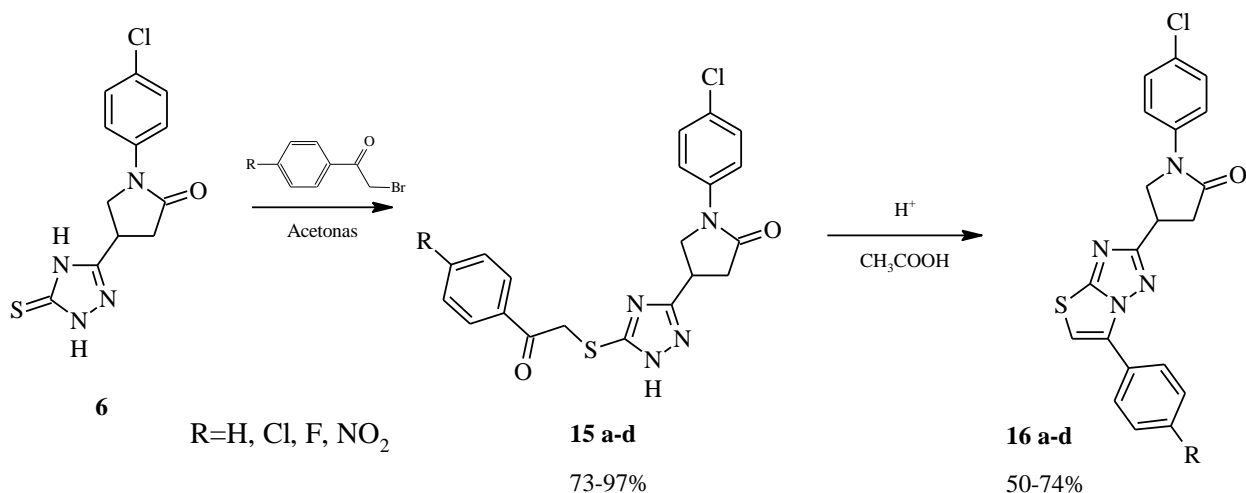
Pavyzdžiui, junginio **11 c** ¹H BMR spektre (žr. 5 pav.) DMSO-*d*₆ tirpale, dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį NH ir N=CH grupių protonų smailės stebimos dviem paskaidytais singletais: NH – ties 11,87 ir 11,95 m. d., o N=CH – *Z* izomero singletas stebimas ties 8,08, o *E* izomero protonas stebimas kartu su dviem aromatiniais protonais intervale 8,19–8,31 m. d. *Z/E* izomerų santykis DMSO-*d*₆ tirpale yra 0,65:0,35. Kadangi *Z* izomerą atitinkanti linija yra labiau ekranuota ir visada yra stebima stipresniame magnetiniame lauke, galima teigti, kad šiuo atveju vyrauja *Z* izomeras.



5 pav. Hidrazono **11 b** ¹H BMR spektro fragmentas (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

3.4. 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-ono (6) alkilinimo reakcijos su įvairiais acetobromfenonais produktai ir jų ciklizacijos reakcijos

Įvykdyta dar viena junginio **6** alkilinimo reakcija su įvairiais pakeistais α -bromketonais, t. y., 2-bromacetofenonu, 2-brom-4'-chloracetofenonu, 2-brom-4'-fluoracetofenonu ir 2-brom-4'-nitroacetofenonu, acetone mišinio virimo temperatūroje. Nustatyta, kad šios reakcijos metu susidaro atviros struktūros, nekondensuoti, 1-(4-chlorfenil)-4-(5-((2-(aril)-2-oksoetil)sulfanil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onai **15 a–d**. Junginiai **15 a–d** buvo ciklizuoti į 1-(4-chlorfenil)-4-(5-aril[1,3]tiazol[3,2-b][1,2,4]triazol-2-il)pirolidin-2-onus **16 a–d**, virinant pradinį junginį acto ir sieros rūgšties mišinyje.

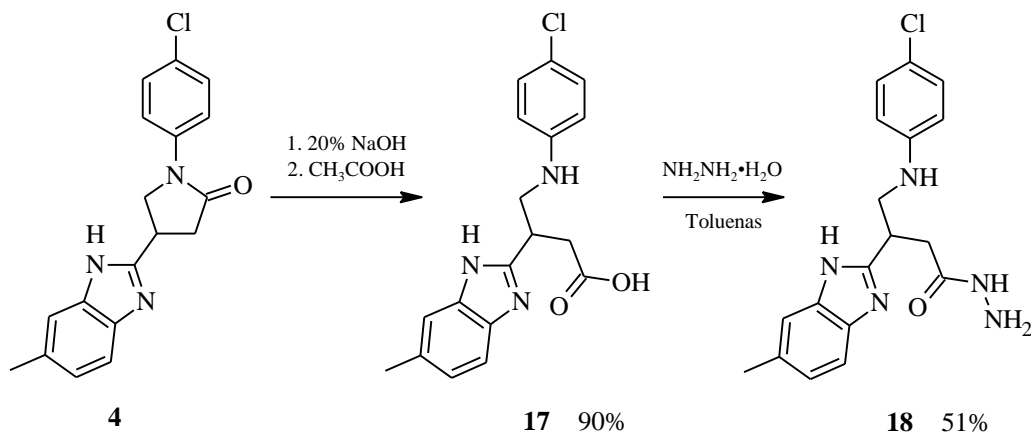


6 pav. Junginio **6** alkilinimo reakcijos su įvairiais α -bromketonais produktai ir jų ciklizacija

Junginių **15 a–d** ir **16 a–d** struktūra patvirtinta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR, masių spektrų duomenimis. Pvz. Junginio **15 a** ¹H BMR spektre pirolidinono žiede esančių CH₂, CH ir NCH₂ grupių protonai stebimi multipliais intervaluose atitinkamai ties 2,70 – 2,99 m.d., 3,76 – 3,88 m.d. ir 3,91 – 4,21 m.d. Matomas likusios alifatinės CH₂ grupės protonų singletas ties 4,82 m.d., devyni aromatiniai protonai stebimi multipliu intervalu 7,34 – 8,09 m.d. Silpnese magnetiniuose laukuose ties 12,26 m.d. matomas išplatėjęs NH grupės protono singletas. Tuo tarpu junginio **16 a** ¹H BMR spektre, lyginant su ankstesniu junginio **15 a** spektru, pradingsta NH ir SCH₂ grupių protonų smailės ir atsiranda papildomas tiazolo žiede esantis protono signalas aromatinėje srityje intervalu 7,34 – 8,24 m.d.

3.5. γ -aminorūgštis ir jos hidrazido, turinčių benzimidazolo fragmentą, sintezė

Žinant, kad 2-pirolidinono ciklas neatsparus šarminėje terpėje tolimesniame darbo etape nuspręsta, susintetinti N-pakeistą γ -aminorūgštį **17** atidarant pirolidinono žiedą. Junginys **17** gautas virinant junginį **4** vandeniniame 20 % natrio šarmo tirpale, po to parūgštinant reakcijos mišinį acto rūgštimi iki pH=5–6.



7 pav. γ -aminorūgštis **17** ir hidrazido **18** sintezė

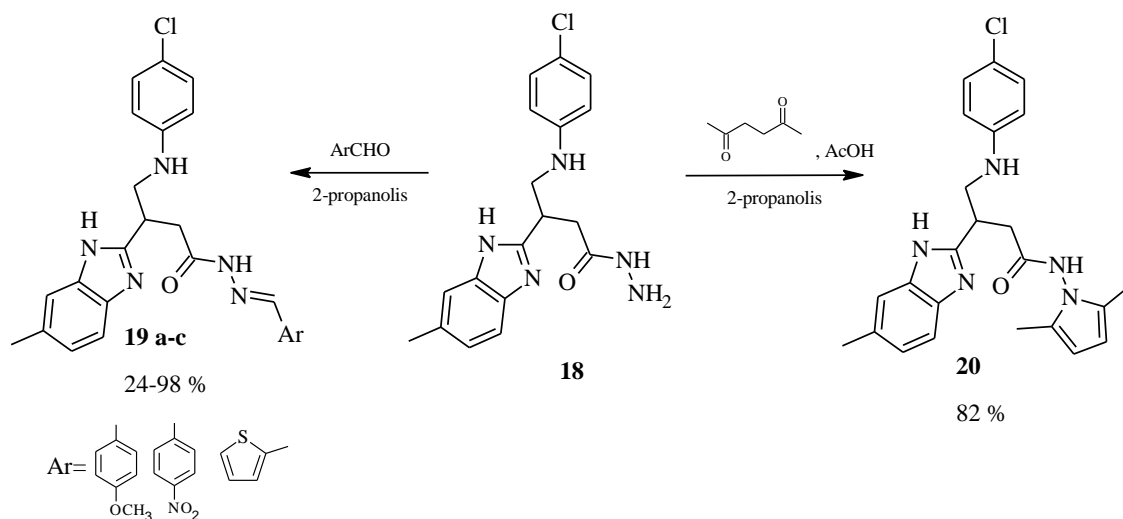
Gauta γ -aminorūgštis **17**, toliau buvo virinta su hidrazinmonohidratu toluene apie 16 h. Nustatyta, kad reakcijos metu susidaro karboksirūgštis hidrazidas **18**, kuris bus panaudotas tolimesnių junginių sintezei.

γ -aminorūgštis **17** ^1H BMR spekre, lyginant su pradinio junginio **4** spektru, atsiranda alifatinio NH grupės protono spektrinė linija ties 6,03 m.d., bei stebimas platus aromatinio NH ir COOH grupių signalas silpnėsiuose magnetiniuose laukuose – 12,28 m.d.

Tuo tarpu hidrazido **18** ^1H BMR spekre, lyginant su pradinio junginio **17** spektru, atsiranda hidrazido grupės NH ir NH_2 protonų singletai, atitinkamai ties - 9,06 m.d. ir 4,17 m.d. Matomas CH_3 grupės protonų singletas paskaidytas į dvi dalis ties 2,38 m.d., o likusios alifatinės NH grupės protono spektrinės linijos stebimos tripletu ties 5,95 m.d. Taip pat stebimos dvi paskaidytos aromatinio NH spektrinės linijos ties 12,06 ir 12,09 m.d. Šie paskaidymai matomai vyksta dėl galimos vandenilio migracijos benzimidazole tarp azoto atomų.

3.6. 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazido (**18**) reakcijos su karboniliniais junginiais

Ištirta hidrazido **18** kondensacijos reakcija su 2,5-heksandionu (žr. 7 pav.). Nustatyta, kad reaguojant hidrazidui **18** 2-propanolyje su 2,5-heksandionu ir reakcijos mišinyje esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui, taip pat susidaro pirolo ciklą turintis darinys **20**, kaip ir prieš tai susintetintame junginyje **12** (žr. 4 pav.).



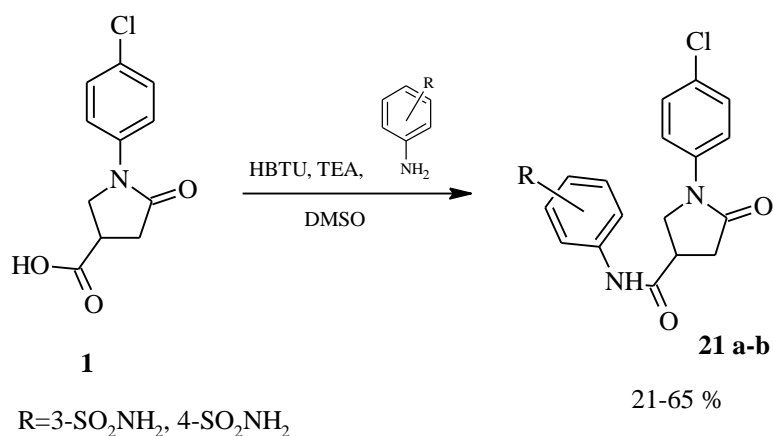
8 pav. 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazido (**18**) reakcijos su aromatiniais aldehidais ir 2,5-heksandionu produktai

Junginio **20** struktūra nustatyta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR, masių spektrų duomenimis. Lyginant su ankstesnio **18** junginio struktūra, atsiranda du papildomi pirolo žiede esantys CH_3 grupės protonų singletai ties 1,60 ir 1,93 m.d., du pirole esantys vandeniliai stebimi kaip multiplotas intervale 5,47–5,60 m.d., pradingsta hidrazido funkcinės grupės NH_2 singletas, o NH protono singletas stebimas silpnėsiuose magnetiniuose laukuose ties 10,69 m.d

Taip pat atliktos ir kondensacijos su monokarboniliniais junginiais – 4-metoksibenzaldehidu, 4-nitrobenzaldehydu ir 2-tiofenkarbaldehydu. Kaip ir anksčiau minėtuose hidrazonuose **11 a–c**, gauti junginiai **19 a–c** ^1H BMR spektruose taip pat yra stebimi *Z/E* izomerų pavidalu. DMSO- d_6 tirpaluose taip pat vyrauja *Z* izomeras santykiu 0,65:0,35. Pavyzdžiui, junginio **19 a** ^1H BMR spektre DMSO- d_6 tirpale dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį NH ir $\text{N}=\text{CH}$ grupių protonų signalai stebimi dviem paskaidytais singletais: NH – ties 11,13 ir 11,35 m. d., o $\text{N}=\text{CH}$ – ties 7,90 ir 8,05 m.d. Taip pat atsiranda papildomi signalai aromatinėje dalyje, bei stebimas metoksi- grupės signalas ties 3,79 m.d.

3.7. Amidų sintezė iš 1-(4-pakeistų-fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščių

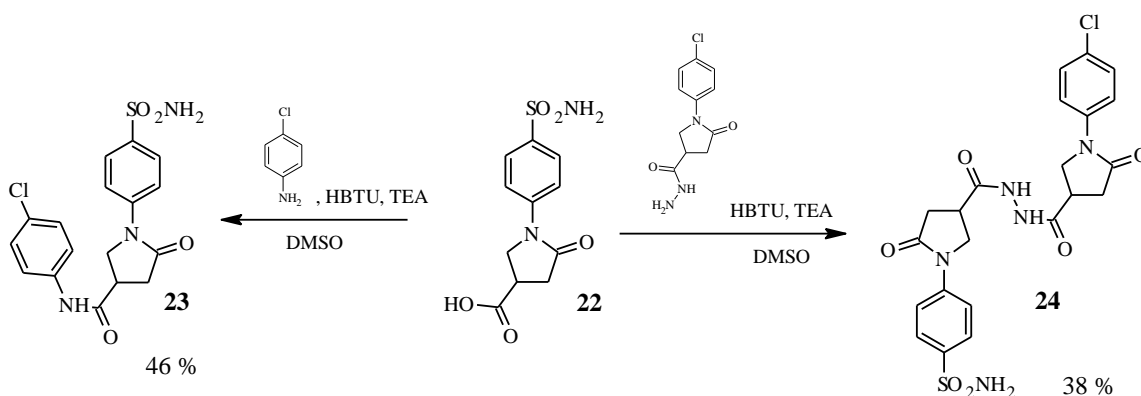
Amidų sintezė yra viena iš svarbiausių šakų tiek chemijoje ir biochemijoje, dėl amidų paplitimo tiek vaistiniuose, natūraliuose ir biologiškai aktyviuose junginiuose [53]. Pasirinkta iš pradinės karboksirūgšties **1** ir jos analogo **22**, susintetinti įvairius amidus, turinčius savo struktūroje sulfanilamidinį fragmentą (žr. 9 pav. ir 10 pav.). Amidų sintezės reakcijose naudotas gan paplitęs skatinantis karboksirūgšties kondensaciją su įvairiais aminais katalizatorius HBTU. Reakcijos vykdytos DMSO tirpale, kaip bazę naudojant trietilaminą, 20 h kambario temperatūroje. Produktai išskirti reakcijos mišinius praskiedus vandeniu.



9 pav. Amidų sintezė iš 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties

Iš karboksirūgšties **1** susintetinti amidai **21 a–b**. Gautų junginių struktūros patvirtintos ^1H , ^{13}C BMR, IR ir masių spektrų duomenimis. Pvz. Junginio **21 a** ^1H BMR spektre, lyginant su pradinės karboksirūgšties **1** spektru, atsiranda papildomi signalai aromatinėje srityje, stebimas sulfonamidinės grupės protonų singletas ties 7,26 m.d., o NH protono signalas stebimas silpnuose magnetiniuose laukuose – 10,52 m.d.

Tokiu pat principu amidų sintezei panaudota ir 1-(4-(aminosulfonil)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (žr. 10 pav.). Reakcijose su 4-chloranilinu ir hidrazidu **5** buvo susintetinti **23** ir **24** junginiai.



10 pav. Amidų sintezė iš 1-(4-(aminosulfonil)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties

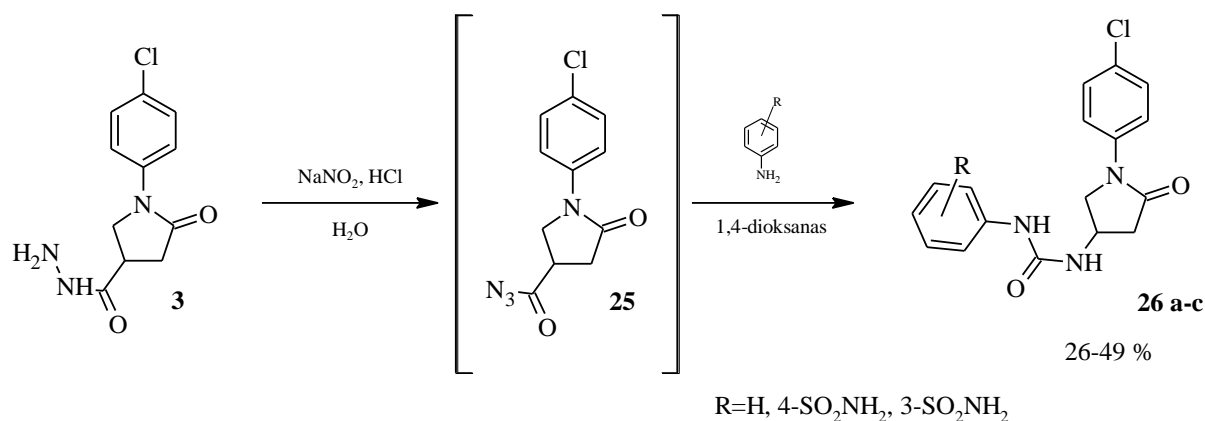
Gauto amido **23** ^1H BMR spektre, lyginant su pradinės karboksirūgšties **22** spektru, stebimi nežymūs pirolidinone žiede esančių vandenilių signalų cheminiai poslinkiai, atsiranda

sulfonamidinės grupės protonų singletas ties 7,31 m.d., papildomos spektrinės linijos aromatinėje srityje bei NH protono signalas ties 10,34 m.d.

Junginio **24** ^1H BMR spektre, dėl veidrodinės struktūros, abiejų piroolidono žieduose esančių CH_2 , CH ir NCH_2 grupių protonų signalai stebimi kartu atitinkamai intervaluose 2,59–2,92 m.d., 3,26–3,41 m.d., ir 3,82–4,16 m.d. Aromatinės srities intervale 7,39–7,88 m.d. atsiranda papildomos spektrinės linijos, bei kartu stebimas ir NH grupių protonų išplatėjęs singletas ties 10,22 m.d. ^{13}C BMR spektre matomi keturios C=O grupių anglies atomų smailės ties 171,37, 171,45, 172,01, 172,49 m.d.

3.8. Karbamidų **26 a–c** sintezė

Karbamidų dariniai tyrinėjami, dėl jų įvairaus biologinio aktyvumo, kadangi jie naudojami kaip migdomieji, antikonvulsantai, antibakteriniai, priešvėžiniai preparatai [54]. Todėl vienas iš pradinių hidrazidų **3** panaudotas karbamidų **26 a–c** sintezėje. Iš pradžių hidrazidas **3** reakcijoje su natrio nitritu praskiestoje druskos rūgštyje sudaro tarpinį azidą **25**. Gautas azidas, dėl savo nestabilumo, tolimesnėje karbamidų sintezėje naudotas be tolimesnio gryninimo. Azidą **25** šildant 1,4-dioksane, vykstant Curtius persigrupavimui, kurio metu iš acilazido susidaro izocianatas, kuris reaguodamas su aromatiniais aminais sudaro karbamido funkcinę grupę turinčius junginius **26 a–c** (žr. 11 pav.).



11 pav. Karbamido darinių **26 a–c** sintezė

Pvz. junginio **26 a** ^1H BMR spektre, lyginant su hidrazido **3** spektru, pradingsta NH_2 protonų signalas, atsiranda papildomi aromatikos signalai intervale 6,85–7,78 m.d. NH protono singletas, esantis tarp karbonil- ir fenil- fragmentų, stebimas silpnėsiuose magnetiniuose laukuose ties 8,42 m.d., o tuo tarpu likusios NH grupės protono signalas matomas kaip dubletas ties 6,73 m.d.

4. Susintetinių junginių antibakterinio aktyvumo tyrimas

Naujos patogeninės mikroorganizmų rūšys atsirandančios dėl neapdairaus esamų vaistinių preparatų naudojimo, gali sukelti komplikuotus ir kartais mirtinus susirgimus. Kad taip neatsitiktų, svarbu surasti priemones, kurios galėtų užkirsti kelią jų plitimui. Junginiai, turintys įvairias pakeistas heterociklines sistemas, dažnai pasižymi įvairiomis farmakologinėmis savybėmis, todėl svarbu nustatyti naujai susintetinių junginių veikimo sritis.

Šiame darbe ištirtas junginių **5, 8, 9, 11 a–c, 12, 14, 15 a–b, 16 a–b, 17, 18, 20** (žr. lentelė 1) antibakterinis aktyvumas prieš Gram-teigiamas *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ir Gram-neigiamas *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Escherichia coli* bakterijų padermes.

Antibakterinio aktyvumo tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universitete, Veterinarijos fakultete, Veterinarinės patobiologijos katedroje. Tyrimą atliko prof. Jūratė Šiugždaitė.

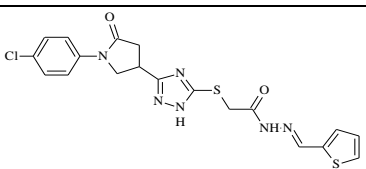
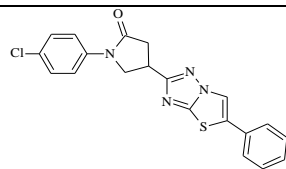
Bakterijų kultivacijai ir antibakterinio aktyvumo testams naudotos sojų tripsino agaras (TSA) ir sojų tripsino sultinys (TSB). Junginių antibakterinis aktyvumas nustatytas naudojant skirtingas jų koncentracijas dimetilsulfoksido tirpaluose prieš *S. aureus*, *L.monocytogenes*, *S.typhimurium*, *P. aeruginosa* ir *E. coli*, praskiedimo ir paskleidimo ant Petri lėkštelės metodais [55]. Bakterijų suspensija paskleidžiama ant TSA lėkštelių ir inkubuojama 37 °C temperatūroje 24 h. Atitinkamos bakterijos kolonijos patalpinamos 5 ml TSB ir inkubuojamos 37 °C temperatūroje 24 h.

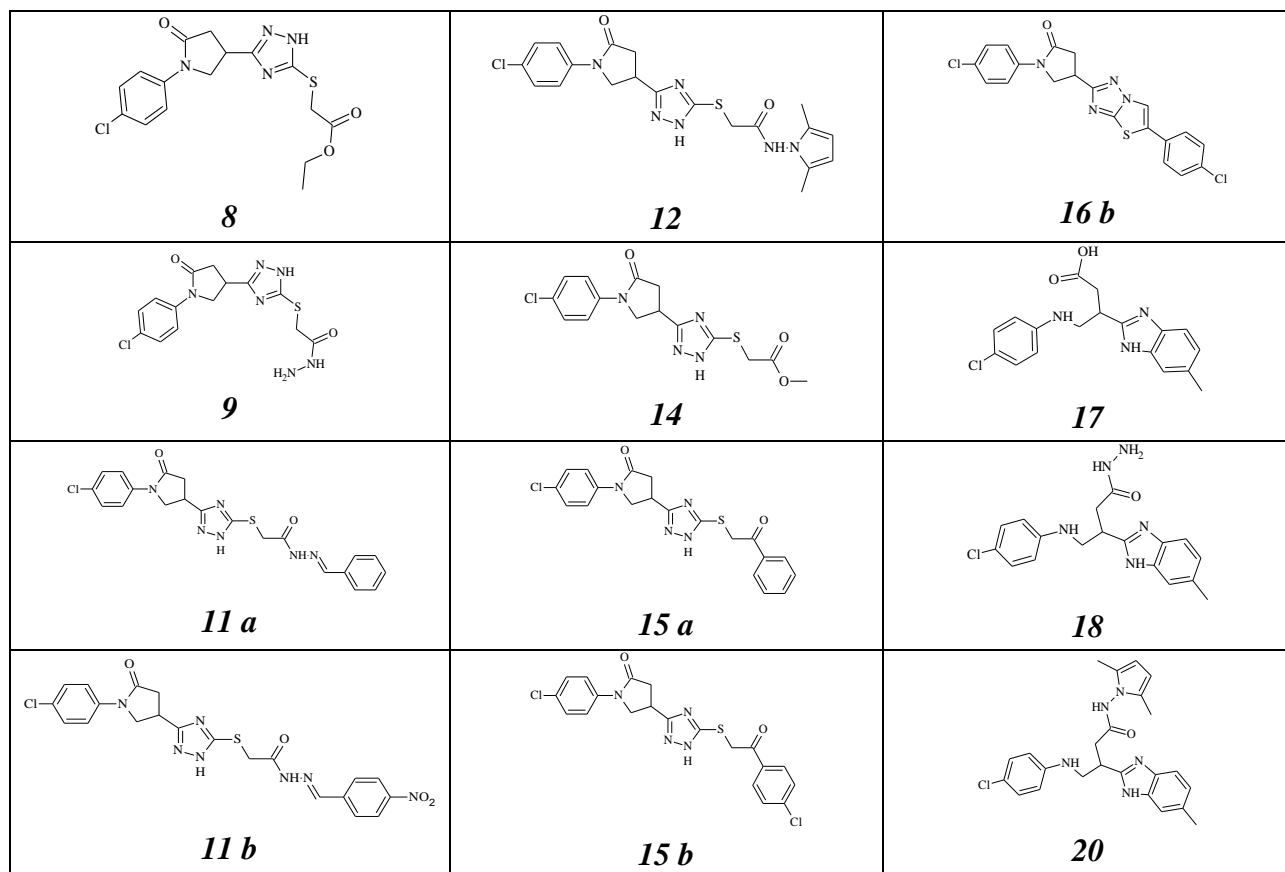
S. aureus, *L.monocytogenes*, *S.typhimurium*, *P. aeruginosa* ir *E. coli* kultūrų suspensijos tirpalai paruošti naudojant praskiedimo metodą TSB terpėje ir panaudotos antimikrobiniui tyrimui. Kiekvienam bandiniui paruošti 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,6, 7,8, 3,9, 1,95, 0,98 µg/ml koncentracijos junginių tirpalai. Testuojamų mikroorganizmų suspensija (100 µl) įpilama į kiekvieną mėgintuvėlį ir inkubuojama 37 °C temperatūroje 24 h. Po šio periodo, dalis praskiesto mišinio ištraukiama iš mėgintuvėlių ir paskleidžiama ant TSA lėkštelių ir jos toliau inkubuojamos 37 °C temperatūroje 48 h. Bakterijų augimas toliau stebimas ant agaro lėkštelių.

Mažiausia bakterijų koncentracija, kurioje nepastebimas jų augimas yra laikoma minimalia baktericidine koncentracija (MBC) [56]. Minimali inhibicinė koncentracija (MIC) yra mažiausia junginio koncentracija, kuri inhibuoja matomą bakterijų kultūrų kultivaciją inkubuojant per naktį.

Oksitetraciklinas inokuliuotas su tiriamomis bakterijų padermėmis naudotas kaip kontrolė antibakteriniame tyrime. Tiriamų mikroorganizmų augimas stebimas ant agaro lėkštelių.

Lentelė 1. Antibakteriniams tyrimams naudoti susintetinti junginiai

Junginys ir jo formulė	
 <p style="text-align: center;">11 c</p>	 <p style="text-align: center;">16 a</p>



Lentelė 2. Tirtų junginių minimalios inhibicinės koncentracijos (MIC) ir minimalios baktericidinės koncentracijos (MBC) $\mu\text{g/ml}$

Medž.	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>		<i>Salmonella typhimurium</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
8	31,25	62,5	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	31,25	62,5	31,25	62,5	15,63	31,25
9	15,63	15,63	15,63	31,25	15,63	31,25	15,63	15,63	15,63	31,25
11 a	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	31,25	62,5
11 b	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	31,25	62,5	15,63	31,25	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	15,63	31,25
11 c	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>
12	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>
14	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
15 a	31,25	31,25	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	31,25	31,25	31,25	31,25	15,63	31,25
15 b	15,63	31,25	15,63	31,25	15,63	31,25	15,63	31,25	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>
16 a	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>
16 b	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	31,25	62,5	31,25	62,5
17	15,63	31,25	15,63	31,25	15,63	31,25	15,63	31,25	15,63	31,25
18	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
20	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>	<u>7,81</u>	<u>15,63</u>

Kontrolė: oksitetraciklinas: MIC ir MBC 62,5 $\mu\text{g/ml}$

Pagal gautus rezultatus (žr. lentelė 2) galima teigti, kad dauguma junginių panaudotų antibakteriniame tyrime prieš *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *S. typhimurium*, *P. aeruginosa* ir *E. coli*

bakterijų padermes parodė gana teigiamus rezultatus t.y., MIC arba MBC reikšmės yra žemesnės arba tokios pat lyginant su kontrolei naudoto oksitetraciklino koncentracijomis 62,5 µg/ml.

Didžiausiu bakteriniu aktyvumu prieš visas minėtus mikroorganizmus pasižymėjo junginiai turintys pirola fragmentą **12** ir **20**, hidrazonas su tiofeno ciklu **11 c** ir junginys **16 a**. Jų MIC ir MBC koncentracijos atitinkamai 7,81 ir 15,83 µg/ml, t. y. aktyvumas 8 ir 4 kartus didesnis nei kontrolei naudoto oksitetraciklino.

Tokiomis pat koncentracijomis t. y. MIC ir MBC atitinkamai 7,81 ir 15,83 µg/ml pasižymėjo ir kiti junginiai prieš skirtingas bakterijų padermes:

- prieš *Staphylococcus aureus* pasižymėjo hidrazonas **11 b** ir tiazoltriazolo fragmentą turintys junginys **16 b**;
- prieš *Listeria monocytogenes* pasižymėjo esteris **8**, junginys **15 a**, ir tiazoltriazolo fragmentą turintys junginys **16 b**;
- prieš *Salmonella typhimurium* pasižymėjo tiazoltriazolo fragmentą turintys junginys **16 b**;
- prieš *Pseudomonas aeruginosa* pasižymėjo likę hidrazonai **11 a** ir **11 c**;
- prieš *Escherichia coli* pasižymėjo junginys **15 a**.

Išvados

1. Ištirta 1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidino-3-karbohidrazidas reakcija su kalio tiocianatu ir nustatyta kad jos metų susidaro 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-onas, kuris yra stabilus rūgštinėje, bet nestabilus šarminėje terpėje.
2. Ištirtos 1-(4-chlorfenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)pirolidin-2-ono cheminės savybės ir nustatyta, kad reaguojant su etilchloracetatu susidaro etil ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)acetatas, kurį paveikus hidrazinu susintetintas ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazidas.
3. Nustatyta, kad 1-(4-chlorfenil)-4-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)pirolidin-2-onas nestabilus šarminėje terpėje ir skyla iki 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butano rūgšties, kuri reakcijoje su hidrazinhidratu transformuota į 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazidą.
4. Atliktos kai kurios ((3-(1-(4-chlorfenil)-5-oksopirolidin-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)sulfanil)etanhidrazido ir 4-((4-chlorfenil)amino)-3-(6-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)butanhidrazido cheminės transformacijos ir nustatyta, kad jiems reaguojant su 2,5-heksandionu, esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui, susidaro pirolo dariniai, tuo tarpu reakcijoje su aldehidais gaunami atitinkami hidrazonai, kurie DMSO- d_6 tirpale dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį egzistuoja *Z/E* mišinių pavidalu, vyraujant *Z* izomerui.
5. Siekiant rasti junginius, pasižyminčius geromis antibakterinėmis savybėmis, susintetinti amidai ir karbamidai, turintys sulfanilamidinį fragmentą. Jų antibakterinis aktyvumas šiuo metu tiriamas.
6. Atliktas dalies susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimas parodė, kad dauguma tirtų junginių efektyviai slopina bakterijų dauginimąsi, o didžiausią antibakterinį poveikį turi dimetilpirolo, tiofenhidrazono ir tiazoltriazolo fragmentus turintys dariniai.

Literatūros sąrašas

1. SHAHNA M., KHAN W., SIDDIQUI S. B. AND TARANNUM N. A Systematic Review on the Synthesis and Biological Activity of Hydrazone Derivates. *Hygeia Journal for drugs and medicines*. July 2017, **9**(1), 61-79. ISSN 2229 3590. Prieiga per: doi: 10.15254/H.J.D.Med.9.2017.165
2. GHODSI MOHAMMADI ZIARANI, VAEZEH FATHI VAVSARI. The role of hydrazone compounds in asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017, **28**(2), 203-214. ISSN 0957-4166. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.12.001>
3. ASHISH KUMAR, ANSHU JAKHAR AND J.K. MAKRANDI. A Highly Efficient Solvent Free Synthesis of Hydrazides Using Grinding Technique. *Heteroletters*. 2012, **2**(4), 401-404. ISSN 2231 – 3087.
4. ANKUR GERA, CHANDER MOHAN, SANDEEP ARORA. Synthesis of Phthaloylglycyl Hydrazone Derivatives: Selective Protection of Phthalimide Group from Hydrazinolysis. *Current Organic Synthesis*. 2018, **15**(6), 839–845. Prieiga per: doi: [10.2174/1570179415666180601083256](https://doi.org/10.2174/1570179415666180601083256)
5. BORAEL, A.T.A.; EL ASHRY, E.S.H.; BARAKAT, A.; GHABBOUR, H.A. Synthesis of New Functionalized Indoles Based on Ethyl Indol-2-carboxylate. *Molecules*. 2016, **21**(3), 333. Prieiga per: doi:10.3390/molecules21030333
6. KOÇYIĞIT-KAYMAKÇIOĞLU BEDİA ir kt. Synthesis and characterization of novel hydrazone-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2006, **41**(11), 1253-1261. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.06.009>
7. ELÇİN E. ORUÇ, SEVİM ROLLAS, FATMA KANDEMIRLI, NATHALY SHVETS, ANATHOLY S. DIMOGLO. 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure-Antituberculosis Activity Relationship Investigation. *J. Med. Chem.* 2004, **47**(27), 6760-6767. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/jm0495632>
8. ABOUL-FADL T., ABDEL-AZIZ H. A., KADI A., BARI A., AHMAD P., AL-SAMANI T., NG S.W. Microwave-Assisted One-Step Synthesis of Fenamic Acid Hydrazides from the Corresponding Acids. *Molecules*. 2011, **16**(5). 3544-3551. Prieiga per: <https://doi.org/10.3390/molecules16053544>
9. DINNESWARA REDDY GUDA ir kt. Trimethylsilyl isothiocyanate (TMSNCS): an efficient reagent for the one-pot synthesis of mercapto-1,2,4-triazoles. *Tetrahedron Letters*. 2012, **53**(39), 5238-5242. ISSN 0040-4039. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.07.054>
10. SINGH, N., RANJANA, R., KUMARI, M., KUMAR, B. A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016, **8**(3), 162-166. ISSN 0975-1556.
11. NASTASA, C. ir kt. Synthesis and antimicrobial screening of novel 2, 3 or 4-[2-aryl-thiazolylmethoxy (oxo-ethoxy)]-benzaldehyde isonicotinoyl hydrazone analogs. *Farmacia*. 2011, **59**(5), 659-668.
12. VELEZHEVA V., BRENNAN P., IVANOV P., KORNIENKO A., LYUBIMOV S., KAZARIAN K., NIKONENKO B., MAJOROV K., APT A. Synthesis and antituberculosis activity of indole-pyridine derived hydrazides, hydrazone-hydrazones, and thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016, **26**(3), 978-985. ISSN 0960-894. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.049>

13. RUTKAUSKAS, K., MICKEVIČIUS, V., KANTMINIENE, K., STASEVYCH, M., KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O., MUSYANOVYCH, R., NOVIKOV, V. Synthesis and antimicrobial activity of 1,3-disubstituted pyrrolidinones with hydrazone and naphthoquinone moieties. *Chemija*; 2013, Vol. 24 Issue 1, p. 74–80.
14. OSAMA I. EL-SABBAGH, HANAA M. RADY. Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic β -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009, **44**(9), 3680-3686. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.04.001>
15. SINHA, R., SARA, U.V.S., KHOSA, R.L. ET AL. Nicotinic acid hydrazones: a novel anticonvulsant pharmacophore. *Medicinal Chemistry Research*. 2011, **20**(9), 1499-1504. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9396-0>
16. MOLDOVAN C. M, ONIGA O., PÂRVU A. ir kt. Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new acyl-hydrazones bearing 2-aryl-thiazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011, **46**(2), 526-534. ISSN 0223-5234. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.11.032>
17. TATERAO M. POTEWAR, SACHIN A. INGALE, KUMAR V. SRINIVASAN. Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach towards the synthesis of Fanetizole. *Tetrahedron*. 2007, **63**(45), 11066-11069. ISSN 0040-4020. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.08.036>
18. ASEGBELOVIN J.N. et al. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Screening of Some 4-Acylpyrazoloimines and Some 3d Transition Metal(II) Complexes. *Asian Journal of Chemistry*. 2014, **26**(9), 2753-2758. Prieiga per: doi: <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2014.16572>
19. RAMANDEEP KAUR ir kt. Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview. *Journal of Pharmaceutical Chemistry & Chemical Science*. 2017, **1**(1), 17-32.
20. VAICKELIONIENE R., MICKEVICIUS V. AND MIKULSKIENE G. Synthesis and Characterization of 4-Substituted 1-(4-Halogenophenyl)pyrrolidin-2-ones with Azole and Azine Moieties. *Heterocycles*. 2013, **87**(5), 1059 – 1074.
21. URBONAVIČIŪTĖ E., VAICKELIONIENĖ R., MICKEVIČIUS V. Pakeistų 1-(2-metoksi-5-nitrofenil)-5-oksopirrolidinų sintezė. *CHEMINĖ TECHNOLOGIJA*. 2013, **2**(64). ISSN 1392–1231. Prieiga per: doi: <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.64.2.6020>
22. ANUSEVIČIUS, K., JONUŠKIENĖ, I., SAPIJANSKAITĖ, B., KANTMINIENĖ, K., MICKEVIČIUS, V. Synthesis and antibacterial activity of new N-substituted 7-amino-4-methyl-2H-chromen-2-ones. *Research on Chemical Intermediates*. 2016, **42**(9), 6975–6990. ISSN 1568-5675. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s11164-016-2510-2>
23. MICKEVIČIUS, V., VAICKELIONIENĖ, R. Condensation products of 1-aryl-4-hydrazinocarbonyl-2-pyrrolidinones with diketones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2008, **44**(2), 229–232. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s10593-008-0031-7>
24. VOSKIENĖ, A.; SAPIJANSKAITĖ, B.; MICKEVIČIUS, V.; JONUŠKIENĖ, I.; STASEVYCH, M.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; MUSYANOVYCH, R.; NOVIKOV, V. Synthesis and Microbiological Evaluation of New 2- and 2,3-Diphenoxysubstituted Naphthalene-1,4-diones with 5-Oxopyrrolidine Moieties. *Molecules*. 2012, **17**, 14434-14448. ISSN 1420-3049. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3390/molecules171214434>

25. MICKEVIČIUS, V., VAICKELIONIENĖ, R., JONUŠKIENĖ, I., MIKULSKIENĖ, G., KANTMINIENĖ, K. Synthesis and properties of 1-(3-(fluoromethyl and trifluoromethyl)phenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid derivatives. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2009, **140**(12), 1513–1522. ISSN 1434-4475. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s00706-009-0201-z>
26. RUTKAUSKAS, K., ZUBRIENĖ, A., TUMOSIENĖ, I., KANTMINIENĖ, K., MICKEVIČIUS V., MATULIS, D. Benzenesulfonamides bearing pyrrolidinone moiety as inhibitors of carbonic anhydrase IX: synthesis and binding studies. *Medicinal Chemistry Research*. 2017, **26**(1), 235–246. ISSN 1554-8120. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1741-5>
27. JAFARI, A.A. AND MAHMOUDI, H. Room temperature aqueous Paal–Knorr pyrrole synthesis catalyzed by aluminum tris(dodecyl sulfate)trihydrate. *Environmental Chemistry Letters*. 2013, **11**(2), 157–162. ISSN 1610-3661. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s10311-012-0391-1>
28. BELEN BATANERO, MICHAIL N. ELINSON, FRUCTUOSO BARBA. Electrochemical dimerization of phenacyl bromides N-acylhydrazones a new way to 1-N-acylamino-2,5-diarylpyrroles. *Tetrahedron*. 2004, **60**(47), 10787-10792. ISSN 0040-4020. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.092>.
29. BING ZUO, JIU XI CHEN, MIAO CHANG LIU, HUA YUE WU, WEI KE SU. Yb(OTf)₃-catalyzed synthesis of pyrroles under solvent-free conditions. *Chinese Chemical Letters*. 2009, **20**(4), 423-426. ISSN 1001-8417. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2008.12.046>
30. POLSHETTIWAR, V., BARUWATI, B. AND VARMA, R. S. Magnetic nanoparticle-supported glutathione: a conceptually sustainable organocatalyst. *Chemical Communications*. 2009, **14**, 1837–1839. Prieiga per: doi: 10.1039/B900784A
31. KAPURIYA, K., GANURE, A., PALL, A. Diazoles: Promising and Versatile Class To Design Anti Microbial Agents. *International Journal of PharmTech Research*. 2013, **5**(2), 568-576. ISSN 0974-4304.
32. MOHANTY, S., BOSE, A., VEERESH, P., RAMANJANEYULU, U., VENU GOPAL, M. & BHARGAVI, P., HARSHITHA, Y., SIRISHA, V. Design, Synthesis, Molecular Docking of Novel 4- Methyl Quinoline Derivatives; Evaluation of Anti- Microbial, Anti-Tubercular Activities. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016, **5**(4), 1223-1232 ISSN 2278–4357. Prieiga per: doi: 10.20959/wjpps20164-6355
33. AKHTAR, J., AAMIR, M. AND SHER, M. Acid Catalyzed Solvent Free Synthesis of New 1-Acyl-4-benzhydryl Substituted Pyrazoles. *Journal- Chemical Society of Pakistan*. 2016, **38**(6), 659–668.
34. SUNAKAR, P. AND SINGH, D. L. Study of anthelmintic properties of 1-Nicotinoyl-4-aryl-3-methyl 3a,4-dihydropyrazolo[3,4c] pyrazoles and their inclusion complexes with β-cyclodextrin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2013, **5**(5), 374-381. ISSN 0975–7384.
35. GAO, Q., LIU, S., WU, X., ZHANG, J., AND WU, A. Direct Annulation of Hydrazides to 1,3,4-Oxadiazoles via Oxidative C(CO)–C(Methyl) Bond Cleavage of Methyl Ketones. *Organic Letters*. 2015, **17**(12), 2960-2963. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01241>
36. Tokumaru, K. and Johnston, J. N. A convergent synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from acyl hydrazides under semiaqueous conditions. *Chemical Science*. 2017, **8**, 3187-3191. Prieiga per: doi: DOI: 10.1039/C7SC00195A

37. Naser FOROUGHIFAR, N., Akbar MOBINIKHALED, A., and EBRAHIMI, S. A Simple and Efficient Procedure for Synthesis of Optically Active 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Containing L-Amino Acid Moieties. *Turkish Journal of Chemistry*. 2010, **34**(4), 603-611.
38. M. DAOUD, KHALID, SHIREEN M. AND AL-NIAMI, N. M. Z. Synthesis of some substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles from 2-(2,3-dimethylphenyl amino) benzoic acid. *J. Edu. & Sci.* 2009, **22**(3), 1-10.
39. DINNESWARA REDDY GUDA ir kt. Mild and convenient one-pot synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles using trimethylsilyl isothiocyanate (TMSNCS). *RSC Advances*. 2013, **3**, 6813-6816. Prieiga per: doi: DOI:10.1039/C3RA00159H.
40. MAADADI, R. AND PEVZNER, L. M.. Thiadiazole ring opening in the derivatives of 2-substituted 5-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)-3-furoic acid under the action of bases. *Russian Journal of General Chemistry*. 2017, **87**(2), 259–265. ISSN 1608-3350. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1134/S1070363217020177>
41. Maddila, S., Pagadala, R., and Jonnalagadda, S.B. 1,2,4-Triazoles: A Review of Synthetic Approaches and the Biological Activity. *Letters in Organic Chemistry*. 2013, **10**(10), 693-714. ISSN 1875-6255. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.2174/157017861010131126115448>
42. Yue-Dong Li, Wu-Tao Mao, Zhi-Jin Fan, Juan-Juan Li, Zhen Fang, Xiao-Tian Ji, Xue-Wen Hua, Guang-Ning Zong, Feng-Yun Li, Chao-Lun Liu, Jian-Hua Yu. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole containing 1,2,3-thiadiazole derivatives. *Chinese Chemical Letters*. 2013, **24**(12), 1134-1136. ISSN 1001-8417. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.06.024>.
43. Pokuri, Sateesh & Singla, Rajeev K & Giliyaru, Varadaraj & G Shenoy, Gautham. Insights on the Antioxidant Potential of 1, 2, 4-Triazoles: Synthesis, Screening & QSAR Studies. *Current Drug Metabolism*. 2014, **15**, 389-397. Prieiga per: doi: DOI:10.2174/1389200215666140908101958.
44. Lin, L & Liu, H & J. Wang, D & J. Hu, Y & H. Wei, X. Synthesis and biological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4- thiadiazole derivatives. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*. 2017, **31**(3), 481-489. ISSN 1011-3924
45. D. KUMUDHA, J.T. LEONARD ir kt. Synthesis And Evaluation of Some 1,2,4-Triazole Derivatives as Anticonvulsant, Anti-Inflammatory and Antimicrobial Agents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013, **6**(2), 5-8.
46. HANY A.M. EL-SHERIEF, BAHAA G.M. YOUSSEF ir kt. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorganic Chemistry*. 2018, vol. 76 pp. 314-325. ISSN 0045-2068. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.013>.
47. DINNESWARA REDDY GUDA ir kt. Trimethylsilyl isothiocyanate (TMSNCS): an efficient reagent for the one-pot synthesis of mercapto-1,2,4-triazoles. *Tetrahedron Letters*. 2012, **53**(39), 5238-5242. ISSN 0040-4039. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.07.054>.
48. PATAYSH P. L., SPARROW E., GATHE F.C. The reaction of itaconic acid with primary amines. *Journal of the American Chemical Society*. 1950, **72**(3), p. 1415-1416
49. MICKEVICIUS V., INTAITE V., VOSKIENE A., KANTMINIENE K., STASEVYCH M., KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS O., NOVIKOV V. Synthesis and Biological Activity of Mono- and Disubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives. *Heterocycles*. 2010, **81**(3), 649– 658.

50. PAYTASH P. L., THOMPSON M. J., FYKES M. E. Itaconic acid derivatives of sulfanilamide. *Journal of the American Chemical Society*. 1952, 74, 4549-52.
51. AMOS R. I. J., GOURLAY B. S., YATES B. F., SCHIESSER C. H., LEWIS T. W., SMITH J. A. Mechanistic investigation of the oxidation of hydrazides: implications for the activation of the TB drug isoniazid. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2013, **11**(1),170–176.
52. BRASLAU R., ANDERSON M. O., RIVERA F., JIMENEZ A., HADDAD T., JONATHAN R. Acyl hydrazines as precursors to acyl radicals. *Tetrahedron*. 2002, **58**(27) 5513– 5523.
53. RAJPUT P., SHARMA A. Synthesis and biological importance of amide analogues. *J. Pharmacol. Med. Chem*. 2018, 2(1), 22-31.
54. SIKKA P., J. K SAHU, A. K MISHRA and HASHIM SR. Role of Aryl Urea Containing Compounds in Medicinal Chemistry. *Medicinal chemistry*. 2015, **5**(11), 479-483. ISSN: 2161-0444
55. E. LÓPEZ-OVIEDO, A. I. ALLER, C. MARTÍN, ir kt. Evaluation of Disk Diffusion Method for Determining Posaconazole Susceptibility of Filamentous Fungi: Comparison with CLSI Broth Microdilution Method. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006, **50**(3) 1108-1111.
56. M. BALOUIRI, M. SADIKI, S. K. IBNSOUDA. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2016, **6**(2), 71-79. ISSN 2095-1779. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>.

Tyrimų rezultatų pristatymas konferencijose

- Šarūnas Žukauskas, Vytautas Mickevičius. Naujų 3-pakeistų 1-aril-5-oksopirolidinų sintezė ir savybės. Studentų mokslinė konferencija „Chemija ir cheminė technologija 2019“, Vilnius, Lietuva.