



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Naujų 3-pakeistų 1-(4-acetilamino- ir 4-dimetilaminofenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir savybės

Baigiamasis magistro projektas

Karolina Kairytė

Projekto autorė

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Naujų 3-pakeistų 1-(4-acetilamino- ir 4-dimetilaminofenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir savybės

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Karolina Kairytė

Projekto autorė

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Lekt. dr. Vida Malinauskienė

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas
Farmacijos fakultetas

Karolina Kairytė

Naujų 3-pakeistų 1-(4-acetilamino- ir 4-dimetilaminofenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir savybės.

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto teisės aktų, reglamentuojančių akademinę etiką, intelektinės nuosavybės teises, jų valdymą ir perdavimą;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Kauno technologijos universitete ir Lietuvos sveikatos mokslų universitete galiojančią tvarką ir mano studijų sutartis bus nutraukta, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai dėl galimo akademinės etikos pažeidimo.

Karolina Kairytė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Kairytė, Karolina. Naujų 3-pakeistų 1-(4-acetilamino- ir 4-dimetilaminofenil)-5-oksopirolidinų sintezė ir savybės. Baigiamasis magistro projektas/ vadovas prof. Vytautas Mickevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų kryptių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: oksopirolidinas, hidrazidas, hidrazonas, pirolas, pirazolas, benzenaldehidas, ketonas.

Kaunas, 2021. 53 p.

Santrauka

Iš 4-acetilamino- ir 4-dimetilaminoanilinų ir itakono rūgšties susintetintos 1-(4-acetilaminofenil)- ir 1-(4-dimetilamino)-5-oksopirolidin-3-karboksirūštys, atlikta jų transformacija iki rūgščių hidrazidų. Ištirtos hidrazidų kondensacijos reakcijos su mono- ir dikarbonilinais junginiais ir nustatyta, kad reaguojant jiems su monokarbonilinais junginiais susidaro hidrazonai, tuo tarpu reakcijose su dikarbonilinais susidaro pirolas ir pirazolo fragmentus turintys junginiai. Įvykdyta 1-(4-acetilaminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūšties hidrolizė ir ištirtos gauto junginio cheminės savybės. Nustatyta, kad reaguojant 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščiai su hidrazinhidratu susidaro atitinkamas rūgšties hidrazidas, o reakcijoje su 1,2-diaminobenzenu susiformuoja benzimidazolo ciklinė sistema. Ištirtos 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijos su 2-tiofenkarbaldehidais ir 2,5-heksandionu ir nustatyta, kad pirmuoju atveju susidaro hidrazonų sturktūros junginiai, tuo tarpu reakcijoje su 2,5-heksandionu susidaro du pirolas ciklus turintis junginys. Mikrobiologiniai tyrimai atlikti Weill Cornell Medicine of Cornell universite, Niujorke. Buvo nustatyta, kad *N*'-((5-nitrotien-2-il)metilen)-1-(4-((5-nitrotien-2-il)metilen)amino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas pasižymi plataus spektro priešgrybe-liniu atsparumu.

Kairyte, Karolina. Synthesis and Properties of New 3-Substituted 1-(4-Acetylamino- and 4-Dimethylaminophenyl)-5-oxopyrrolidines. Master's Final Degree Project/ prof. Dr. habil. Vytautas Mickevičius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University. Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: oxopyrrolidine, hydrazide, hydrazone, pyrrole, pyrazole, benzenaldehyde, ketone.

Kaunas, 2021. 53 pages.

Summary

1- (4-acetylamino)phenyl - and 1- (4-dimethylamino) -5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acids were synthesized from 4-acetylamino- and 4-dimethylaminoanilines and itaconic acid, and their transformation to acid hydrazides was performed. Condensation reactions of hydrazides with mono- and dicarbonyl compounds have been investigated and found out that products from reaction with monocarbonyl compounds were hydrazones, whereas products from reactions with dicarbonyl compounds were pyrrole and pyrazole moieties. Hydrolysis of 1- (4-acetylamino)phenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid was performed and the chemical properties of the obtained compound were investigated. Reaction of 1- (4-aminophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acids with hydrazine hydrate has been found to form the corresponding acid hydrazide and to form a benzimidazole ring system with 1,2-diaminobenzene. The reactions of 1-(4-aminophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide with 2-thiophenecarbaldehydes and 2,5-hexanedione were studied and in the first case the structure compounds of hydrazones were formed, while the reaction with 2,5-hexanedione formed two pyrrole compounds. Microbiological studies of the compounds were performed at Weill Cornell Medicine of Cornell University, New York and discussed in the work.

Turinys

Įvadas	7
1. Literatūros apžvalga	8
1.1. 1-(4-pakeistų fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščių sintezė ir savybės.....	8
1.2. Hidrazidų sintezė ir savybės	8
1.3. Hidrazonų sintezė ir savybės	10
1.4. Pirolo ir pirazolo darinių sintezė ir savybės	13
1.5. Imidazolo žiedų sistemą turinčių darinių sintezė ir savybės	15
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	18
2.1. Junginių stuktūros nustatymas	18
2.2. Junginių sintezė.....	18
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	37
3.1. Pradinių junginių sintezė	37
3.2. Hidrazonų sintezė.....	38
3.3. N-(4-(4-(hidrazinokarbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamido (5) kondensacijos reakcijų su diketonais produktai	40
3.4. 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido sintezė	42
3.5. 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijų su aromatiniais aldehidais ir ketonais produktai	42
3.6. 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijos su kondensacijos reakcijų su diketonais produktai	43
3.7. 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties cheminių savybių tyrimas.....	44
3.8. Antimikrobinio aktyvumo įvertinimas	46
Išvados	48
Literatūros sąrašas	49

Įvadas

Antimikrobiniai vaistai vaidina gyvybiškai svarbų vaidmenį gydant infekcijas. Jie naudojami esamai infekcijai valdyti, taip pat profilaktikai esant tam tikroms sveikatos būklėms ir chirurginėms procedūroms [1].

Pirmasis antibiotikas, sukėlęs perversmą medicinoje, penicilinas buvo atrastas 1928 m. Aleksandro Flemingo ir 1941m. pirmą kartą išbandytas žmonių gydymui [2]. Po penicilino atradimo daugėjo tyrimų antibiotikų srityje. Dar vienas gerai žinomas antibiotikas tetraciklinas, buvo atrastas 1945m. Benjamino Dugaro [3], nors pirmieji antibiotiko pėdsakai aptikti senovės Sudano Nubijos (350–550 m) žmogaus kaulų liekanose. Manoma, jog tuo metu gamintas alus buvo tetraciklino šaltinis[4]. Nors medicina ir tobulėja, bet bakterijos irgi prisitaiko prie aplinkos ir tampa atsparios naudojamies antibiotikams.

Sparčiai augantis atsparumas antimikrobinėms medžiagoms (AMR) tapo pagrindiniu sergamumo šaltiniu ir mirtinumą didinančiu rodikliu [5]. Per pastaruosius metus daugeliui vaistų atsparių gramneigiamų bakterijų sukeltų infekcijų skaičius dramatiškai išaugo visame pasaulyje[6]. Atsiradęs bakterijų atsparumas sunkina ligonių gydymą ir ilgina jų reabilitacijos laiką, kartais dėl negebėjimo susitvarkyti su sukelta infekcija ar uždegimu žmonės miršta. Pagal naujausius Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) (ang. Global Health Organization WHO) 2020m. 32-u nauji antibiotikai buvo registruoti klinikiniam tyrimams, iš kurių tik 6 atitinka dabartinius standartus. Tačiau toks skaičius nedžiugina ir būtina ieškoti naujų darinių, kovai prieš mikroorganizmų sukeliamas ligas.

Pirolidino dariniai pasižymi biologiniu aktyvumu spektru ir yra naudojamas kaip priešvėžiniai, analgetiniai, priešuždegiminiai, antioksidaciniai, antimikrobiniai, prieštraukuliniai vaistai [7].

Darbo tikslas: Susintetinti naujus 1,3-dipakeistus 5-oksopirolidinų darinius, turinčius aromatinius, hidrazono, pirolo, pirazolo pakaitus ir aptarti jų antimikrobinį aktyvumą.

Pasiekti keliami **uždaviniai:**

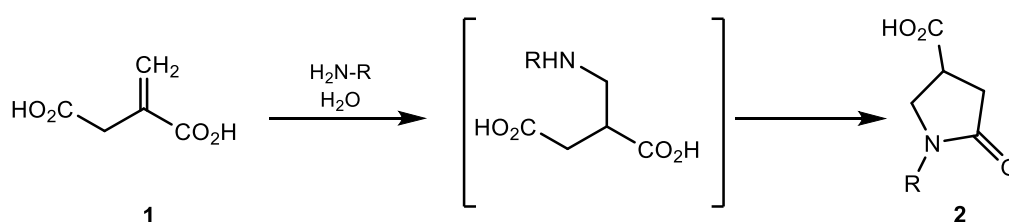
1. Iš 4-acetilamino- ir 4-dimetilaminoanilinų ir itakono rūgšties susintetinti 1,3-dipakeistus 5-oksopirolidinus, atlikti jų transformaciją iki rūgščių hidrazidų.
2. Ištirti hidrazinkarbonilinių junginių reakcijas su mono- ir dikarbonilinais junginiais.
3. Atlikti 1-(4-acetilaminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties hidrolizę, o gautąjį junginį panaudoti pirolo ir hidrazono darinių sintezei.
4. Aptarti susintetintų junginių antimikrobinį aktyvumą.

1. Literatūros apžvalga

1.1. 1-(4-pakeistų fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščių sintezė ir savybės

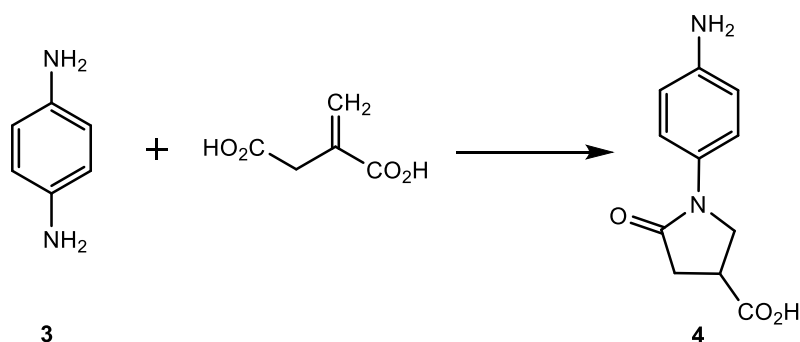
Nuo 1800-ųjų jau buvo žinoma, kad pirminiai aminai reaguoja su itakonine rūgštimi. Tačiau tik 1950 m. buvo atlikti tolimesni tyrimai įrodantys reakcijos veiksmingumą bei buvo susintetinti 4-karboksi-2-pirolidonai. Daugiau nei keturiasdešimt aminų ir anilinų buvo kondensuojami su itakono rūgštimi, sudarant N-pakeistų-4-karboksi-2-pirolidonų seriją [8].

Alexandra M. Medvėj ir Džonatana Speris apžvalgoje buvo aptariami įvairūs heterocikliniai motyvai, kuriuos galima gauti iš itakoninės rūgšties. Vienas jų buvo ir itakono rūgščiai su atitinkamu aminu vandenyje formuojant pirolidino žiedą turintčią rūgštį, reakcija pavaizdota 1.1 schemoje [9].



1.1 schema

Buvo sukurta nauja gryninimo procedūra, skirta gauti 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštį (4). Gaminant 4, buvo naudojamos fenildiaminas ir itakono rūgštis santykiu 1: 0,9. Pirmame reakcijos etape panaudojus vandenį, kai pH yra bazinis, reakcija įvyko, tačiau 4 mišinyje liko kartu su nesureagavusio fenildiaminu. Gryninimo etape, pridėdant vandens su rūgščiu pH, iš 4 buvo atskirta itakoninė rūgštis. Pabaigoje, panaudojus preparatyvinę HPLC, 4 buvo išvalyta (1.2 schema) [9, 10].



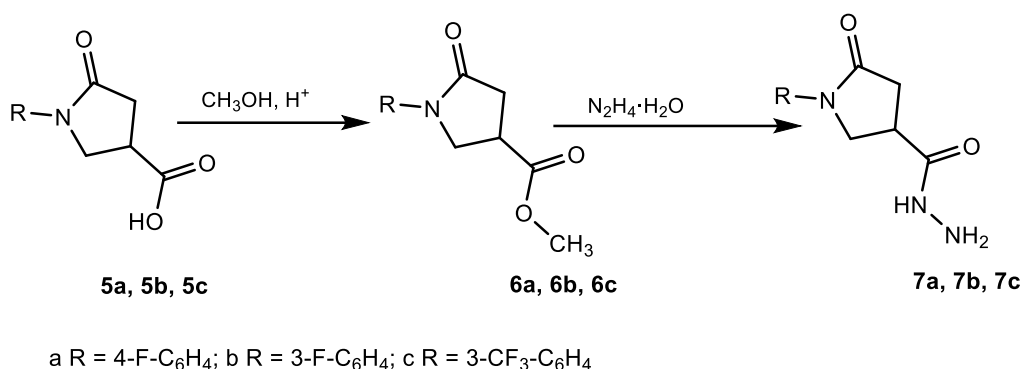
1.2 schema

1.2. Hidrazidų sintezė ir savybės

Organiniai hidrazino junginiai yra plačiai naudojami kaip sintetinės pradinės medžiagos, kuriant įvairius azoto turinčius heterociklus. Karboksirūgščių hidrazidai naudojami hidrazonams, piroliams, pirazolams, oksadiazolams, tiadiazolams ir triazoliams sintetinti. Keletas šių junginių turi

nuskausminamąjį, prieštuberkulinį, antidepresinį, prieštraukulinį, priešnavikinį ir baktericidinį poveikį [11].

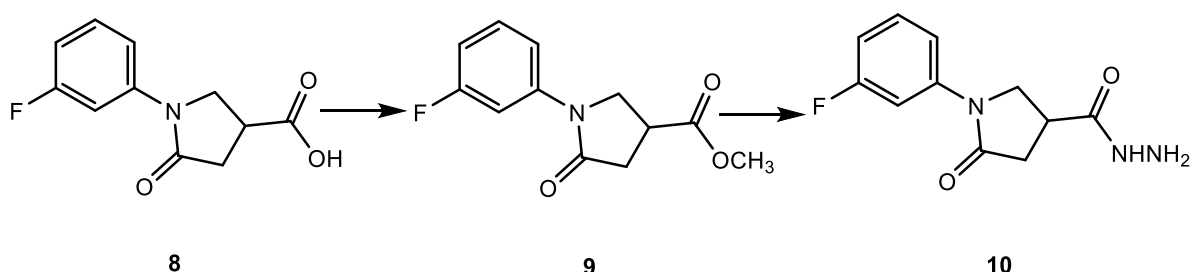
Straipsnyje [10] aprašyta kaip sintetinamas metil-1-(3-fluorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksilat (5a) ir metil-5-okso-1-(3-(trifluormetil)fenil)pirolidin-3-karboksilat (5b). Karboksirūgščių 2a ir 2b esterinimo reakcija vykdoma metanolio aplinkoje katalizuojant sieros rūgštimi. Reakcija tarp susidariusių 6a ir 6b esterių tęsiama pridedant hidrazino hidratą ištirpintą 2-propanolyje. Atlikus aukščiau paminėtus veiksmus gaunami 5-oksopirolidin-3-karbohidrazidai 3a ir 3b, kurie po aušinimo kristalizavosi iš reakcijos mišinio (1.3 schema).



1.3 schema

Atliekant mokslinį tyrimą buvo paimta 1-(3-fluorfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (8) (0,15 mol), metanolio (20 ml) ir 5-6 lašai sieros rūgšties. Ši mišinys 6 valandas buvo maišomas aukštame slėgyje. Mažinant slėgį iš mišinio palaipsniui buvo pašalintas metanolis. Vietoj pašalinto metanolio mišinys buvo papildytas 150 ml 10% Na₂CO₃ tirpalo. Tuomet mišinys kaitinamas, o vėliau atvėsinaamas. Gautas esteris (9) buvo išskiriamas filtruojant mišinį, plaunamas vandeniu ir džiovinamas [12].

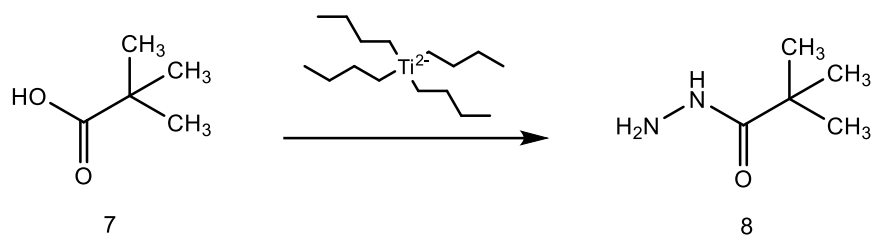
Siekiant išgauti hidraziną buvo panaudota: 9 (0,20 mol), hidrazino hidrato (0,60 mol) ir viskas sudėta į 2-propanolį. Mišinys 1 valandą kaitinamas ir atvėsinaamas. Kristalinė medžiaga 10 buvo gauta filtruojant, vėliau išgryninta (1.4schema) [13].



1.4 schema

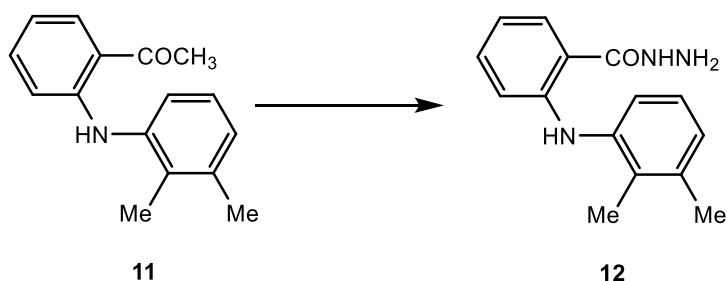
Straipsnyje [14] aprašytas kitas būdas išgauti hidrazidą. Pirmiausia yra kaitinamas toluenas, į kurį pridedama pivalo rūgštis (7) ir tetrabutiltitanato. Siekiant, kad tirpalas homogenizuotųsi jis kaitinamas iki 30 – 40 laipsnių temperatūros. Pasiekus vientisą mišinio masę sulašinama hidrazino

hidrato perteklius, po to reakcijos tirpalas vėl lėtai šildomas. Reakcijos metu susidaręs vanduo atskiriamas vandens separatoriumi. Likęs mišinys inkubuojamas panaudojant grįžtamą šaldytuvą. Reakcijos sistema atšaldoma iki 0 – 5 laipsnių, tuomet išsiskiria nuosėdos (**8**).



1.5 schema

Straipsnyje [15] aprašyta hidrazido išgavimo reakcija naudojant esterį ir aldehidą. Efektyviausiai reakcija vyksta naudojant 1,0 ekvivalentą esterio ir 1,1 ekv. hidrazinhidrato, 1,4-dioksane. Reakcijos metu, kambario temperatūroje, gautas **12** junginys (1.6 schema). Tyrimų metu nustatyta, kad nors aromatiniai ir konjuguoti aldehidai įprastu metodu reagavo su rūgščiuoju hidrazidu, tačiau norint gauti gerą produkto išeią, reakcijos buvo vykdoma 8 – 10 valandų. Norėdami ženkliai sutrumpinti reakcijos laiką, mokslininkai nusprendė atlikti reakciją mikrobangų apšvitoje. Organinės transformacijos, esant be tirpiklių mikrobangų apšvitinimo sąlygoms, yra taikomos šiuolaikiniuose tyrimuose. Šis būdas turi daugybę pranašumų, susijusių su reakcijos sutrumpėjimu, didesne išeią, geresniu įgytu selektyvumu ir aplinkai nekenksmingomis reakcijos sąlygomis.

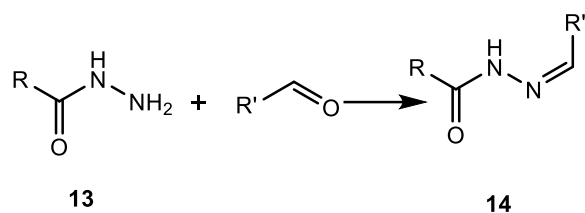


1.6 schema

1.3. Hidrazonų sintezė ir savybės

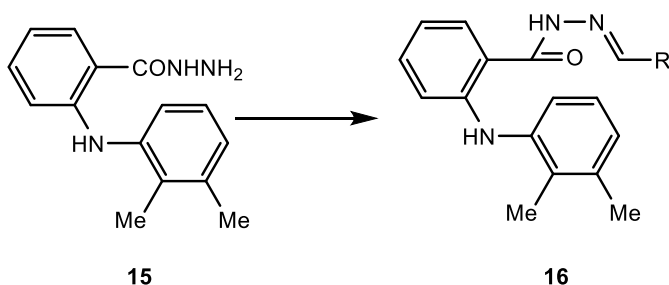
Hidrazonai yra svarbi naujų vaistų junginių klasė turinti aktyviają grupę $\text{NHN} = \text{CH}$. Įrodyta, kad hidrazonai turi labai įvairų biologinį aktyvumą, pvz. antimikrobinį, prieštraukulinį, priešūždegiminį ir kt. Hidrazonai plačiai naudojami nuskausminamųjų, antitrombocitinių, antimaliarinių, priešvėžinių, priešgrybelinių, antivirusinių ir kt. vaistų gamyboje [16]. Šie junginiai panaudoti ir kuriant vakciną Astra Zeneca, vartojamą apsaugai nuo COVID-19 ligos, kurią sukelia SARS-CoV-2 virusas. Tai pat hidrazono junginiai naudojami siekiant sumažinti medžiagų lakumą bei siekiant išmatuoti mažamolekulines masės aldehidus ir ketonus.[17].

Viena iš žinomiausių hidrazonų grupių - Acilhidrazonai. Jie susidaro aldehidams arba ketonams reaguojant su acilhidrazidais (1.7 schema). Acilhidrazonai plačiai naudojami gaminant hidrogelius skirtus biomedicininėms reikmėms [18].



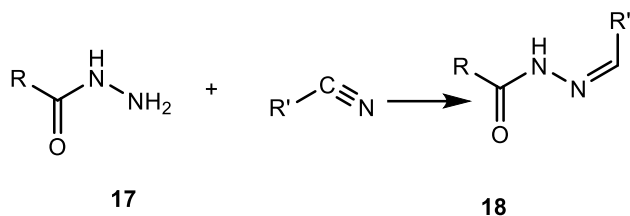
1.7 Schema

Straipsnyje [19] detaliai išanalizuoti aplinkai nekenksmingi gamybos metodai, skirti sintetinti farmakologiškai aktyvius junginius, kurių sudėtyje yra hidrazono, jo sintezė pavaizduota 1.8 scheme. Reakcijoje buvo panaudoti acilhidrazonai ir aldehidai, kuriuos galima keisti ketonais. Reakcija buvo atlikta mikrobangų spinduliuotėje be papildomų tirpiklių. Itin svarbu, kad šiai reakcijai įvykti, t. y. išgauti hidrazonus, užteko vos kelių minučių, o išeiga siekė 100%.



1.8 schema

Straipsnyje [20] plačiai pristatomas dar vienas hidrazonų gavimo būdas. Sintezė nesudėtinga t. y. atitinkamas nitrilas arba dinitrilas sumaišomas su hidrazinu (moliniu santykiu 1 : 1,5) etanolio tirpale, gautas mišinys paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Toks sintezės kelias dar vadinamss tiesioginiu metodu, kurio metu hidrazono išeiga paprastai yra apie 90%, tačiau šis metodas tinka ne visiems nitrilams ir hidrazidams (1.9 schema).

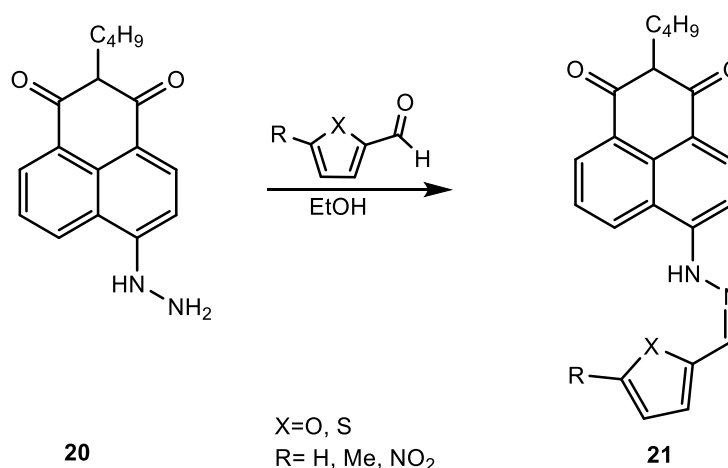


1.9 schema

Siekiant maksimalaus hidrazono išgavimo naudojamas ir kitas - netiesioginis metodas. Šio metodo metu nitrilas, paverčiamas jo imidatu, ir tik tada vykdoma reakcija su hidrazinu, akivaizdu, kad tai jau kur kas sudėtingesni procesai imlesni laiko sąnaudų. 1965 m. pradėtas naudoti netiesioginis metodas, kur reakcijose buvo naudojamas bevandenis arba kitaip dar vadinamas 95% grynumo

hidrazinas bei įvairūs aldehidai ir ketonai. Po reakcijų gauti hidrazonai buvo išgryninami filtravimo procesuose. Jiems filtruoti naudoti gana paprasti perkristalizavimo tirpikliai, tokie kaip benzenas arba toluenas. Šios reakcijos metu pirmą kartą buvo gauti amido hidrazonai. Šie junginiai buvo stabilūs ir atsparūs drėgmei, tačiau kaip paaiškėjo vėliau buvo jautrūs šviesai ir šilumai [21].

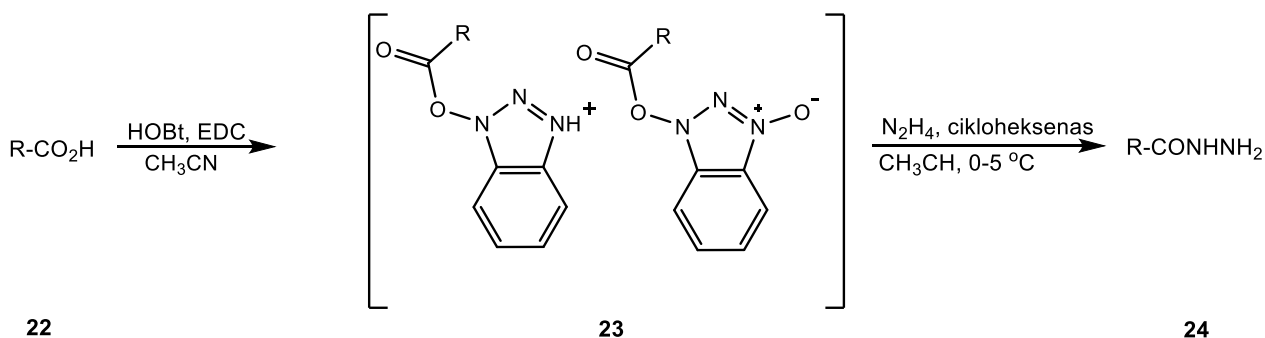
Kitame straipsnyje [22] aprašytas dar vienas hidrazono išgavimo būdas, kai pradinis junginys **19** su atitinkamu-2-karbaldehido buvo atskirai ištirpinti etanolyje (10 ml) ir lėtai sumaišyti (1.10 schema). Reakcijos mišinio tirpalas buvo virinamas 12 valandų. Vėliau mišinys atvėsintas kambario temperatūroje. Gautas produktas **20** buvo sukonzentruotas rotaciniu garintuvu ir išgrynintas perkristalinant acetonitrile kambario temperatūroje.



1.10 schema

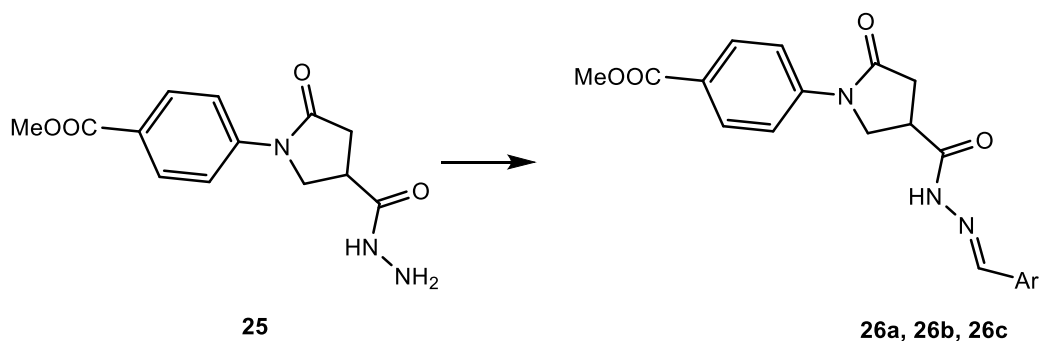
Standartinis karboksirūgšties hidrazidų paruošimo metodas yra esterių hidrazinolizė alkoholiniuose tirpaluose. Tačiau, taikant α,β -nesočiuosius esterius, pagrindinis produktas paprastai yra pirazolidinonas, atsirandantis dėl nepageidaujamos Michaelio tipo ciklizacijos (1.11 schema) [23].

]



1.11 schema

Straipsnyje 24 sintetinami hidrazonai buvo paruošti kondensuojant rūgštųjų hidrazidą su benzaldehidu, 4-metoksi-benzaldehidu ir 4-dimetilaminobenzaldehidu refluksuojančiame etanolyje arba etanolio ir 1,4-dioksano mišinyje (1:2) (1.12 schema).



26a Ar = C₆H₅; **26b**, Ar = 4-MeO-C₆H₄; **26c**, Ar = 4-Me₂N-C₆H₄;

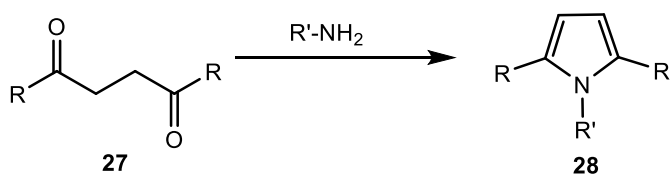
1.12 schema

1.4. Pirolis ir pirazolo darinių sintezė ir savybės

Pirolis. - geriausiai žinomas, kaip biologiškai aktyvus junginių „pagrindas“, t. y. medžiaga apjungianti atskirus elementus, paryškinanti bei sustiprinanti atskirų elementų vertingąsias savybes ir jų poveikį. Pirolį pirmą kartą 1834 m. mokslininkas F. F. Rungė aptiko kaip deguto sudėtinę dalį [25].

Skirtingų farmakoforų naudojamų junginių, kuriuose aptinkama Pirolis žiedo sistema, paskatino aktyvesnių junginių susidarymą. Pirolis junginiai yra laikomi potencialiu biologiškai aktyvių junginių šaltiniu, turinčiu daug naudingų savybių, o šių junginių galima rasti daugelyje natūralių produktų. Yra žinoma, kad parduodami vaistai, pagaminti, vadovaujantis Pirolis žiedo sistema, turi daug biologinių savybių, tokių kaip antipsichozinės, β-adrenerginės, antagonistinės, anksiolitinės, priešvėžinės, kurių dėka kovojama su leukemija, limfoma ir mielofibroze ir kt.. Dėl šių savybių daugelis mokslininkų stengėsi ištirti šių junginių (Pirolis žiedo sistemos) struktūrą bei jų įtaką gyviems organizmams esant įvairiems negalavimams [26]. Pirolis ir jo junginiai yra pagrindiniai sudėtingesnių makrociklų komponentai ir daugelio natūralių produktų bei biologiškai aktyvių molekulių sudėtinės dalys [27].

Plačiausiai taikomas metodas, pirolis, furanų ir tiofenų bei jų darinių gamybai, yra gerai žinoma Paal-Knorr sintezė, pagrįsta a 1,4-dikarbonilo junginio reakcija su amoniaku arba su pirminiu aminu, sudarant pirolą ir pakeistą pirolą, atitinkamai (1.13 schema) [27,28].

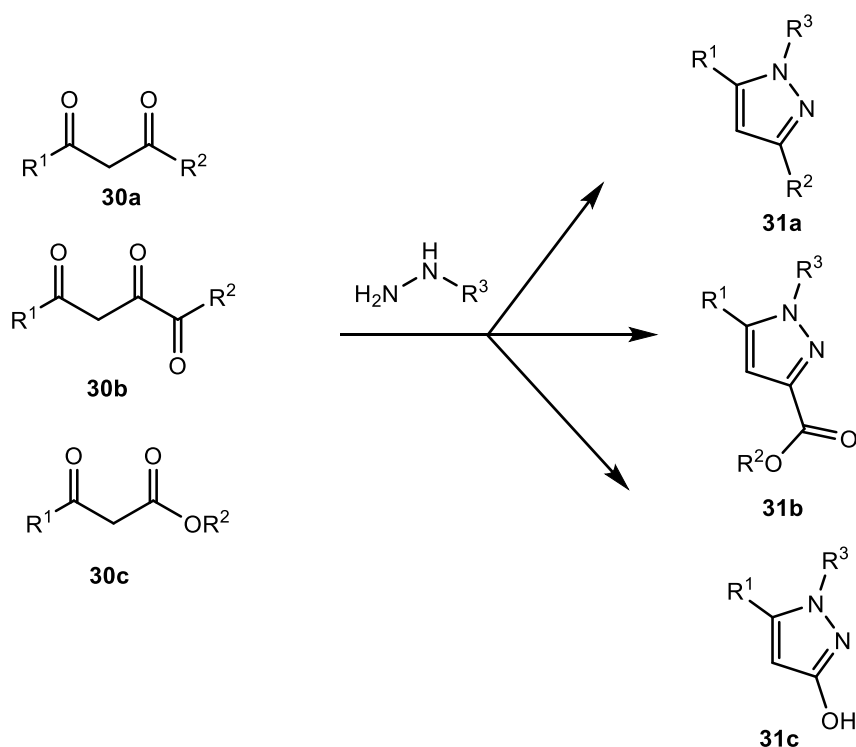


1.13 schema

Pirazolas yra penkių narių žiedo struktūra, susidedanti iš trijų anglies atomų ir dviejų azoto atomų gretimose padėtyse. Pirazolo terminą, šiai junginių klasei, suteikė vokiečių chemikas Liudvigas Knoras [29]. 1883 m. 1-pirazolilalaninas buvo pirmasis natūralus pirazolas, išskirtas iš arbūzo

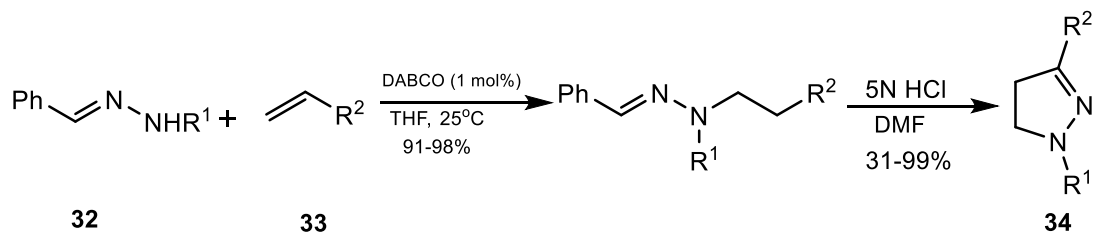
sėklų. Klasikiniu metodu, kurį 1898 m. sukūrė vokiečių chemikas Hansas von Pechmannas, pirazolas buvo sintetinamas iš acetileno ir diazometano. Literatūroje minima, kad pirazoliai turi itin platų biologinį aktyvumą: antimikrobinį, priešgrybelinį, prieš tuberkuliozinį, priešuždegiminį, prieštraukulinį, priešvėžinį, antivirusinį, angiotenziną konvertuojantį fermentą (AKF) slopinantį, neuroprotekcinis sutrikimus [30].

Universali pirazolių sintezė yra 1,3-dikarbonilų kondensacija su hidrazinu. Šioje transformacijoje gali būti naudojami įvairūs dikarbonilai, įskaitant ketoesterius, ketoaldehidus, diketonus, ir kitus. Šios sintezės naudingumas pasireiškia ne tik iš pagrindinių statybinių blokų, pvz. pakeistų hidrazinų ir 1,3-dikarbonilų, naudojimo, bet ir iš funkcionalizuotų produktų, kuriuos galima pagaminti, asortimento (1.14 schema) [31].



1.14 schema

Straipsnyje [32] yra aptariamasi aza-Michaelio hidrazonų reakcijos su alkenais. Šios reakcijos plačiai naudojamos sintetinant biologiškai aktyvius junginius (1.15 schema). Itakoninė rūgštis ir dimetilakonatai yra labai jautrūs aza-Michael adicijos reakcijoms ir reaguodami su antrinais aminais, sudaro tarpinius produktus dimetilkarboksilatus, kurie paveikti druskos rūgšties ciklizuoja iki 4,5-dihidropirazolių.



1.15schema

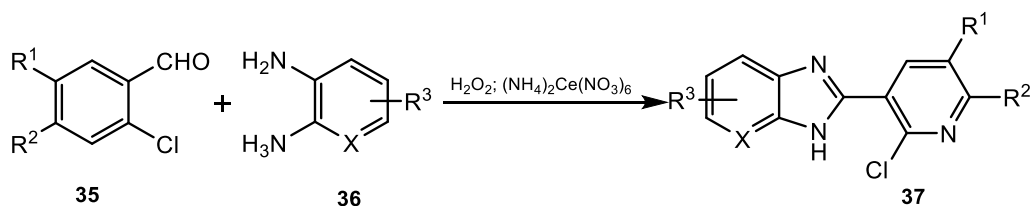
1.5. Imidazolo žiedų sistemą turinčių darinių sintezė ir savybės

Benzimidazolas yra vienas seniausiai žinomų azoto heterociklas. Pirmą kartą 1872-1878 metais jį susintetino Hoebreckeris vėliau Ladenbergas ir Vundtas[33]. Per ilgus aktyvių tyrimų metus benzimidazolas išsivystė kaip svarbi heterociklinė sistema. Šią sistemą sudaro cikliniai organiniai junginiai, kurių molekulės žiede, be anglies atomų, yra ir kitų elementų atomų (heteroatomų, dažniausiai deguonies, azoto ir sieros). Heterocikliniai junginiai svarbūs gyvybiniuose procesuose – hemoglobinas, tulžies pigmentai, nukleorūgštys, chlorofilas, beveik visi alkaloidai, kai kurie vitaminai (PP, B₆, B₁₂), augalų pigmentai, antibiotikai (penicilinas), sintetiniai vaistai (antipirinas, amidopirinas, analginas, akrichinas) yra heterociklinių junginių dariniai. Įvairūs bioaktyvūs junginiai, kartu su heterociklinės sistema naudojami įvairių pvz.: analgetikų, antihipertenzinių, antivirusinių ir priešvėžinių preparatų gamyboje [34][35].

Šiuo metu krūties vėžys labiausiai paplitusi vėžio rūšis tarp moterų, o jo dažnis kasmet didėja. Neseniai nustatyta, kad būtent azoliniai priešgrybeliniai vaistai turi priešvėžinį veiksmingumą keliems vėžio tipams. Juose yra benzimidazolo, kuris ir sąlygoje teigiamą poveikį kovoje prieš šią ligą [35].

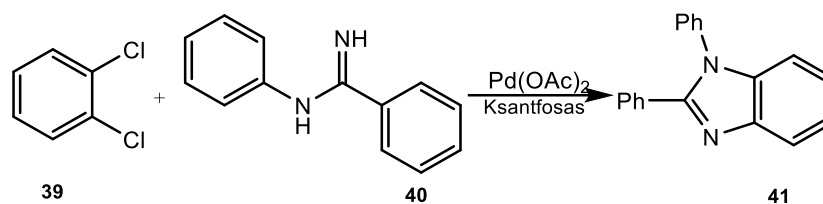
Benzimidazolo agentai yra gyvybiškai svarbūs farmakoforai be kurių neįsivaizduojama medicininė chemija. Jie sulaukė didelio susidomėjimo kai buvo atrasti narkotikų sudėtyje. Buvo bandyta sukurti molekulių saugyklą ir įvertinti jų būsimą, būdingą ar išskirtinį aktyvumą. Jie yra nepaprastai veiksmingi tiek slopinančio aktyvumo, tiek gero selektyvumo atžvilgiu [36].

Bendra daugiapakopė sintetinė procedūra, naudojama 2- (piridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazolams ir 2- (piridin-3-il)-3*H*-imidazo piridino dariniams gaminti. Piridino aldehidas reaguoja su benzen-1,2-diaminu arba piridin-2,3-diaminu, dalyvaujant CAN/H₂O₂, kad gautų 1*H*-benzo[*d*]imidazoliai arba 2-(piridin-3-il)-3*H*-imidazo piridino darinius. (1.16 schema) [37].



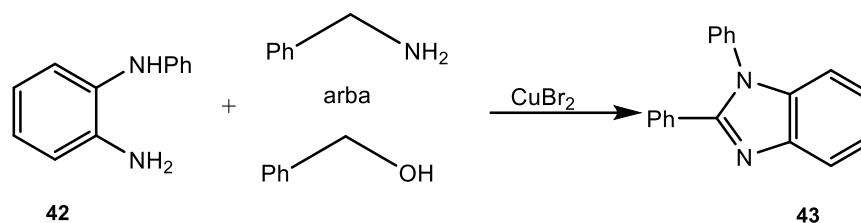
1.16 schema

2011 m. S. You su kolegomis ištyrė įvairių 1,2-nepakeisto(heteroaril)imidazolių sintezę. Jų tyrimo metu paladis katalizuoja aminavimo reakcijas (1.17 schema) [38].



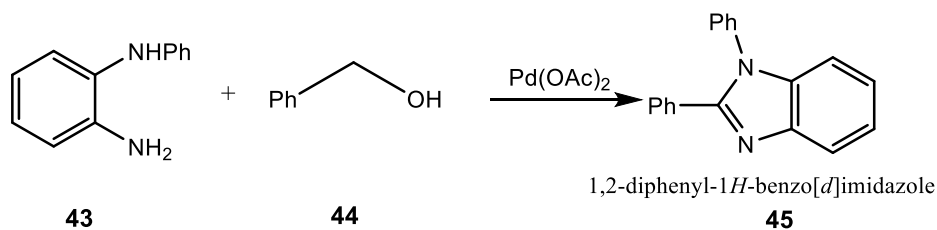
1.17 schema

Largeronas su savo mokslo grupe sukūrė tiesioginį 1,2-difenil-1H-benzo[d]imidazolių sintezės metodą, kurio metu su pirminiais alifatiniais aminais aerobinėm sąlygom reaguoja su N1-fenilbenzen-1,2-diaminu (1.18 schema) [39].



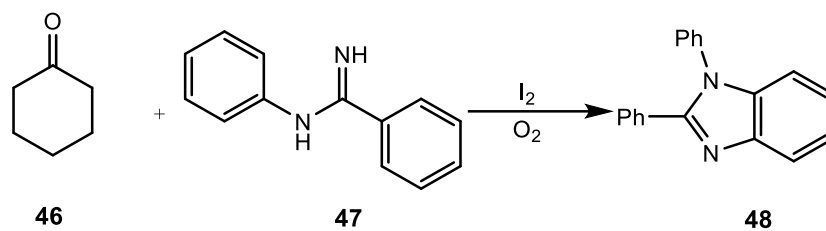
1.18 schema

Isao su kitais mokslininkais ištyrė vienpakopės sintezės metodą selektyviesiems 1,2-difenil-1H-benzo[d]imidazolams gauti. Reakcijos metu susidaro benzilo alkoholių a π-benzilpaladžio (II) sistema ir reakcijos metu yra gaunamas 1,2-difenil-1H-benzo [d] imidazolas (1.19 schema) [40].



1.19 schema

G. Lu su savo mokslo grupe aprašė 1,2-difenil-1H-benzo[d]imidazolių sintezės metodą be metalo katalizatoriaus 1,2-difenil-1H-benzo[d]imidazolių, naudojant deguonį ir jodą bei kaitinant 140 °C temperatūroje. (1.20 schema) [41].



1.20 schema

Išanalizavus pasirinktą literatūrą, buvo įgautą pakankamai žinių ivykdyti reakcijų sekas nuo pasirinktų pradinių aminių iki atitinkamų hidrazonų. Įvertinus kelis galimus būdus vykdyti reakcijas buvo pasirinkti atitinkami sintezių keliai bei pagal norimas gauti savybes, buvo pasirinkti reikiami reagentai. Kiekvienas junginys turi savitą biologinį aktyvumą, mano darbo galutiniai produktai, hidrazonai turi platų biologinio aktyvumo spektrą, pavyzdžiui antimikrobinį, prieštraukulinį, priešūždegiminį. Kiekvieno hidrazono savybės priklauso nuo pasirinktų junginių, iš kurių jie buvo gaminami.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Junginių stuktūros nustatymas

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

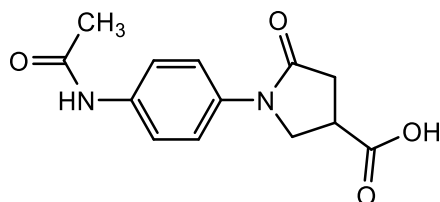
IR spektrai rašyti Espektrometru *PERKIN ELMER Spectrum 100FT- IR*.

Junginių elementinė analizė atlikta *Exerter analytical CE-440 Elemental* aparatu.

Lydymosi temperatūros nustatytos atvirame kapiliare ir nekoreguotas.

2.2. Junginių sintezė

1-(4-acetamidofenil)-5-okspiroolidin-3-karboksirūgštis (2)



Į 500 ml talpos kolbą sudedamas *N*-(4-aminofenil)acetamidas (**1**) (75 g, 0,5 mol), itakono rūgštis (98 g, 0,75 mol,) ir įpilama 100 ml vandens. Gautas reakcijos mišinys virinamas maišant virimo temperatūroje 12 valandų. Dar į karštą reakcijos mišinį supilama 100 ml. 5 proc. HCl tirpalo ir maišoma 5 min. Reakcijos mišiniui atvėsus susidarę kristalai buvo filtruoti ir plauti vandeniu. Junginys **2** grynintas, jį tirpinant 400 ml 5% NaOH tirpale, tirpalas filtruojamas. Filtratas parūgštinamas su HCl iki pH 5 ir vėl filtruojamas, praplaunant vandeniu. Džiovinami.

Išėja 126,1 g (96,05 %). Lyd. t. 237 – 239 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3454 – 2536 (NH+OH); 1727; 1677; 1644 (C=O); 1512 (C=N); 1172 (C-N).

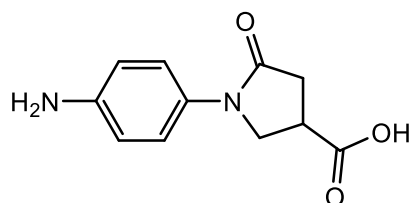
^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: 2,03 (s, 3H, CH_3); 2,55 – 2,92 (m, 2H, CH_2CO); 3,15 – 3,50 (m, 1H, CH); 3,61 – 4,31(m, 2H, NCH_2); 7,56 (s, 4H, H_{Ar}); 9,93 (s, 1H, NH); 12,77 (s, 1H, COOH).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: 24,15 (CH_3); 35,33; 35,35 (CH_2O); 50,24 (NCH_2); 119,38; 119,93; 134,55; 135,85 (C_{Ar}); 168,34; 171,65; 171,48 (C=O).

Apskaičiuota %: C – 59,54; H – 5,38; N – 10,68;

Nustatyta %: C – 59,83; H – 5,42; N – 10,42.

1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (3)



1-(4-acetamidofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (2) (7,86 g, 0,03 mol) virinama 100 ml 10 proc. HCl tirpale 12 val. Dar karštas mišinys filtruojamas, ir į filtratą maišant įdedama natrio acetato (16 g, 0,2 mol). Mišiniui atvėsus išsiskyrusios junginio 3 nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu. Junginys 3 - grynintas kristalus ištirpinant 100 ml 5 proc. Na₂CO₃ tirpale, filtruojant ir filtratą parūgštinant 20 proc. acto rūgštimi iki pH 6.

Išeiga 4,5 g (74 %). Lyd. t. 209 – 210 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3345 – 3267 (NH₂+ OH); 1665; 1625 (C=O); 1171 (C-N).

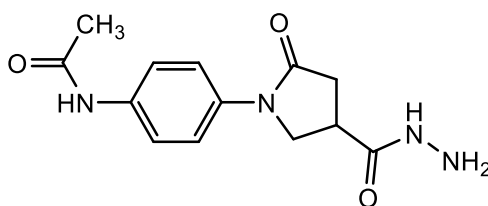
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,54 – 2,81 (m, 2H, CH₂CO); 3,17 – 3,38 (m, 1H, CH); 3,79 (m, 2H, NCH₂); 6,54 (d, $J=8.8$ Hz 2H, H_{Ar}); 7,17 (d, $J=8.8$ Hz 2H, H_{Ar}); 9,93 (s, 1H, NH); 12.77 (pl. s., 3H, NH₂+COOH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: 34,76; 35,09 (CH₂CO); 48,82; 50,40 (NCH₂); 113,47; 121,47; 128,06; 145,59 (C_{Ar}); 170,53; 174,28 (C=O).

Apskaičiuota %: C – 59,99; H – 5,49; N – 12,72.

Nustatyta %: C – 60,25; H – 5,56; N – 12,84.

N-(4-(4-(hidrazinkarbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (5)



1-(4-acetilamino)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (2) (7,86 g, 0,03 mol), metanolio (100 ml) ir sieros rūgštis (~10 lašų) mišinys maišomas virimo temperatūroje 20 val. Vėliau į reakcijos mišinį supiltas hidrazino monohidratas (12 g, 0,24 mol) ir reakcija tęsiama dar 2 valandas. Atvėsinus reakcijos mišinį susidariusios hidrazido 5 nuosėdos filtruotos bei plautos 2-propanoliu, eteriu.

Išeiga 8,25 g (97%). Lyd. t. 221 – 223 ° C (iš vandens).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3367– 3220(NH+NH₂); 1673; 1645; 1604 (C=O); 1108 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,59 – 2,73 (m, 2H, CH₂CO); 3,10 – 3,20 (m, H, CH); 3,80 – 3,97 (m, 2H, NCH₂), 4,41 (pl. s. 2H, NH₂), 7,64 (d, $J= 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 9,27 (s, 1H, NHNH₂), 9,93 (s, H, NHCO).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 23.94(CH₃), 34.08, 35.65 (CH₂CO), 50.76 (NCH₂), 119.17, 119.85, 134.37, 135.55 (C_{Ar}), 168.12, 171.59, 171.69 (C=O).

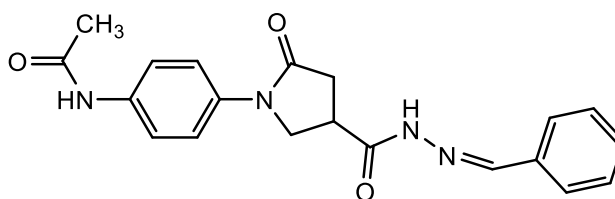
Apskaičiuota %: C – 56,51; H – 5,84; N – 20,28.

Nustatyta %: C – 56,77; H – 5,70; N – 19,99.

Bendrasis hidrazonų 6-12 gavimo būdas

N-(4-(4-(hidrazinkarbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (**5**) (0,5 g, 1,8 mmol) šildant ištirpintas 60 ml vandenyje su 5 lašais koncentruotos HCl. Į mišinį įpiltą 2-propanolyje (5 ml) ištirpinto atitinkamo aromatinio aldehido (2.7 mmol), reakcijos mišinys virinamas 2 valandas. Mišiniui atvėsus kristalai nufiltruojami bei praplaunami vandeniu. Perkristalinti iš dioksano, džiovinami.

N-(4-(4-(2-benzilidenhidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (**6**)



Išauga 0,53 g (54,08 %). Lyd. t. 203 – 205 ° C.

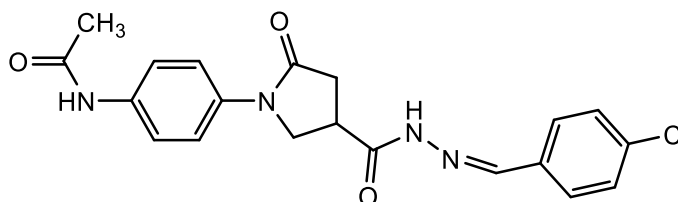
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3294; 3330 (NH); 1672; 1658; 1579 (C=O); 1515 (C=N); 1172 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,79 – 2,89 (m, 2H, CH₂CO); 3,91 – 4,13 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,76 – 7,38 (m, 9H, H_{Ar}); 8,04; 8,22 (2s, 1H, N=CH); 9,93(s, 1H, NHCO); 11,57; 11,63 (2s, 1H, NHN=C).

Apskaičiuota %: C – 65,92; H – 5,53; N – 15,38.

Nustatyta %: C – 66,00; H – 5,53; N – 15,32.

N-(4-(4-(2-(4-chlorbenziliden)hidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (**7**)



Išauga 0,7 g (90,8 %). Lyd. t. 213 – 215 ° C.

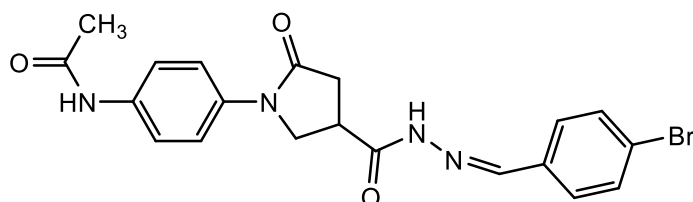
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3238; 3342 (NH); 1672; 1602; 1582 (C=O); 1515 (C=N); 1133 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ, m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,76 – 2,81 (m, 2H, CH₂CO); 3,96 – 4,12 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,49 – 7,74 (m, 8H, H_{Ar}); 8,02, 8,21 (2s, 1H, N=CH); 9,93(s, 1H, NHCO); 11,63; 11,71 (2s, 1H, NHN=C).

Apskaičiuota %: C – 60,23; H – 4,80; N – 14,05.

Nustatyta %: C – 59,97; H – 4,70; N – 13,97.

***N*-(4-(4-(2-(4-brombenziliden)hidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (8)**



Išėiga 0,78 g (97,99 %). Lyd. t. 224 – 227 ° C.

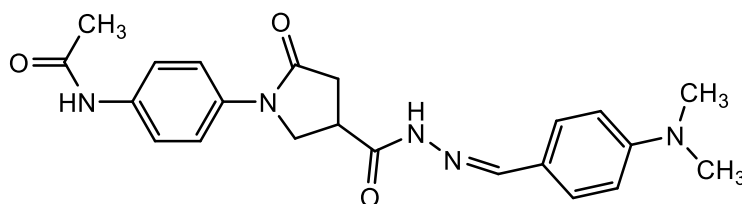
IR (KBr): ν(cm⁻¹) 3233; 3198 (NH); 1670; 1655; 1646 (C=O); 1515 (C=N); 1304 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ, m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,77 – 2,89 (m, 2H, CH₂CO); 3,93 – 4,12 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,50 – 7,68 (m, 8H, H_{Ar}); 8,01; 8,19 (2s, 1H, N=CH); 9,93(s, 1H, NHCO); 11,62; 11,71 (2 s, 1H, NHN=C).

Apskaičiuota %: C – 54,19; H – 4,32; N – 12,64;

Nustatyta %: C – 53,94; H – 4,45; N – 12,44.

***N*-(4-(4-(2-(4(dimetilamino)benziliden)hidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (9)**



Išėiga 0,38 g (38,8 %). Lyd. t. 174 – 176 ° C.

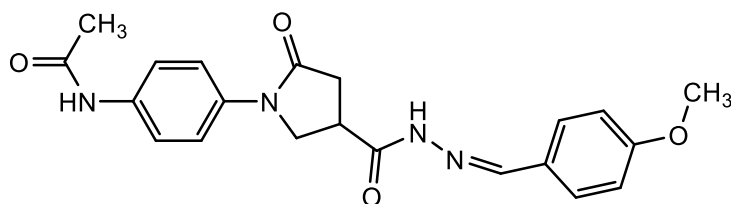
IR (KBr): ν(cm⁻¹) 3012; 2887 (NH); 1701; 1693; 1655 (C=O); 1517 (C=N); 1124; 1110 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ, m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,71 – 2,79 (m, 2H, CH₂CO); 2,96 (s, 6H, 2 N-CH₃); 3,94 – 4,03 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,71 – 7,50 (m, 8H, H_{Ar}); 7,90; 8,06 (2s, 1H, N=CH); 9,93(s, 1H, NHCO); 11,27; 11,32 (2 s, 1H, NHN=C).

Apskaičiuota %: C – 64,85; H – 6,18; N – 17,19.

Nustatyta %: C – 64,70; H – 6,08; N – 16,59.

***N*-(4-(4-(2-(4-metoksibenziliden)hidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (10)**



Išėiga 0,42 g (39,60 %). Lyd. t. 233 – 235 ° C.

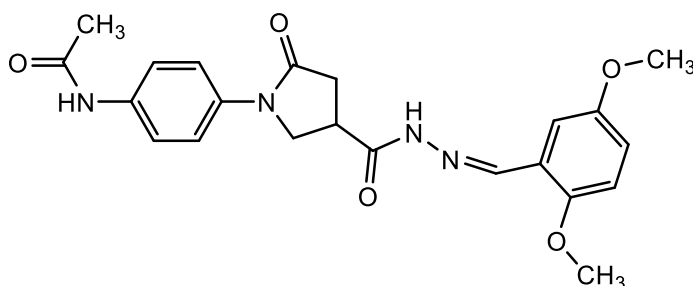
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3026; 3113 (NH); 1675; 1671; 1688 (C=O); 1511 (C=N); 1231(C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,73 – 2,79 (m, 2H, CH₂CO); 3,79 (s, 3H, O-CH₃); 3,94 – 4,09 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,95 – 7,57 (m, 8H, H_{Ar}); 7,98; 8,15 (2s, 1H, N=CH); 9,93(s, 1H, NHCO); 11,43; 11,50 (2s, 1H, NHN=C).

Apskaičiuota %: C – 63,95; H – 5,62; N – 14,20.

Nustatyta %: C – 63,79; H – 5,56; N – 14,48.

***N*-(4-(4-(2-(2,5-dimetoksibenziliden)hidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)-acetamidas (11)**



Išėiga 0,74 g (97,36 %). Lyd. t. 190 – 192 ° C.

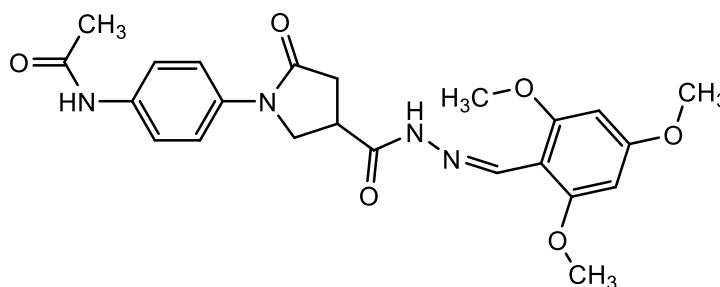
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3113; 3250 (NH) ; 1708; 1689; 1671 (C=O); 1494 (C=N); 1226 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,03 (s, 3H, CH₃); 2,09 (s, 6H, 2CH₃); 2,79 – 2,81 (m, 2H, CH₂CO); 3,72 – 3,82 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,03 – 7,59 (m, 8H, H_{Ar}); 8,33; 8,53 (2s, 1H, N=CH); 9,92 (s, 1H, NHCO); 11,53; 11,65 (2s, 1H, NHN=C).

Nustatyta %: C – 62,25; H – 5,70; N – 13,20.

Apskaičiuota %: C – 62,21; H – 5,76; N – 12,96.

***N*-4-(2-okso-4-(2-(2,4,6-trimetoksibenziliden)hidrazino-1-karbonil)pirolidin-1-il)fenil)acetamidas (12)**



Išėiga 0,31 g (25,83 %). Lyd. t. 194 – 196 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3332; 3478 (NH); 1691; 1672; 1658; (C=O); 1565 (C=N); 1132 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,03 (s, 3H, CH₃); 2,09 (s, 9H, 3CH₃); 2,79 – 2,81 (m, 2H, CH₂CO); 3,72 – 3,82 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,03 – 7,59 (m, 8H, H_{Ar}); 8,33; 8,53 (2s, 1H, N=CH); 9,92 (s, 1H, NHCO); 11,53; 11,65 (2s, 1H, NHN=C).

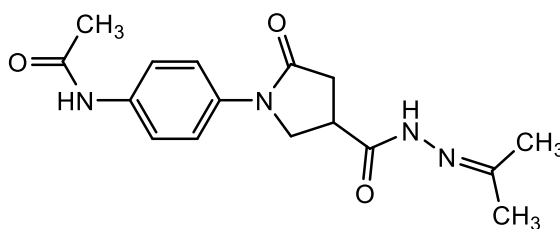
Nustatyta %: C – 60,78; H – 5,77; N – 12,33.

Apskaičiuota %: C – 60,97; H – 5,66; N – 12,12.

Bendrasis hidrazonų 13,14 gavimo būdas

N-4-(4-(hidrazinkarbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (5) (0,5 g, 0,0018 mol) tirpinamas atitinkamame ketone (acetone arba etilmetilketone (15 ml)). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 18 valandų. Susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunant mažu kiekiu acetono ir perkristalinami iš acetono.

***N*-4-(2-okso-4-(2-(propan-2-iliden)hidrazino-1-karbonil)pirolidin-1-il)fenil)acetamidas (13)**



Išėiga 0,32 g (56,14%). Lyd. t. 186 – 188 ° C.

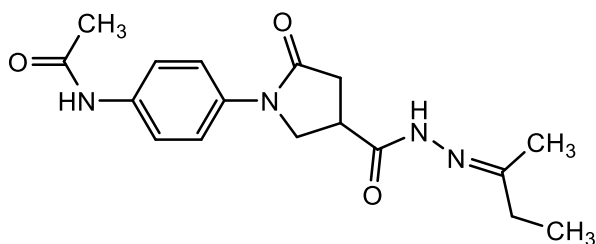
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3183; 3343 (NH); 1701; 1656; 1607; (C=O); 1596 (C=N); 1221 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: 1,87 (s, 3H, CH₃); 1,93 (s, 3H, CH₃); 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,64 – 2,73 (m, 2H, CH₂CO); 3,82 – 4,05 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,56 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H_{Ar}); 9,92 (s, 1H, NHCO); 10,22; 10,31(2s, 1H, NHN=C).

Nustatyta %: C – 60,75; H – 6,37; N – 17,71;

Apskaičiuota %: C – 60,51; H – 6,14; N – 17,60.

***N*-4-(4-(2-(butan-2-iliden)hidrazino-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (14)**



Išėiga 0,36 g (61,01%). Lyd. t. 195 – 197 ° C.

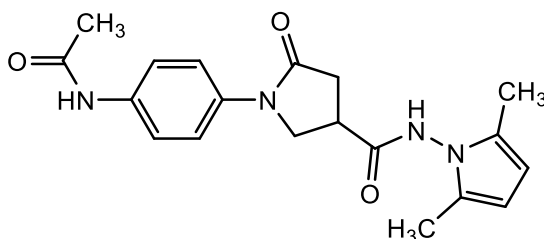
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3165; 3241 (NH); 1655; 1598; 1574 (C=O); 1516 (C=N); 1129 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 1,86 (s, 3H, CH₃); 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,07 (s, 3H, CH₃); 2,26 (m, 2H, CCH₂); 2,62 – 2,81 (m, 2H, CH₂CO); 3,75 – 4,13 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,56 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H_{Ar}); 9,92 (s, H, NHCO); 10,20; 10,31(2s, 1H, NHN=C).

Nustatyta %: C – 61,80; H – 6,71; N – 16,96;

Apskaičiuota %: C – 61,96; H – 6,60; N – 17,06.

***N*-4-(4-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)acetil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (15)**



N-4-(4-(hidrazinkarbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (**5**) (0,5 g, 1.8 mol), 2,5-heksandionas (0,6 ml, 5,4 mmol) supilami į 2-propanolio (50 ml) su 5-6 lašais CH₃COOH mišinį. Reakcijos mišinys virinamas 18 valandų. Atvėsinus mišinį susidarę kristalai, filtruoti ir plaunami eteriu.

Išėiga 0,2 g (33,9 %). Lyd. t. 225 – 227 ° C (iš 2-propanolio).

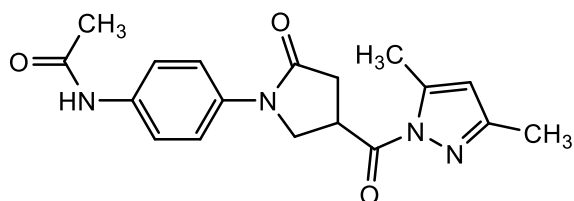
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3261; 3333 (NH); 1682; 1597; 1527 (C=O); 1143; 1130; 1111 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: 1,94 (s, 6H, 2CH₃); 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,72 – 2,89 (m, 2H, CH₂CO); 3,98 – 4,17 (m, 3H, NCH₂+CH); 5,65 (m, 2H CH-CH); 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H, H_{Ar}); 9,94 (s, 1H, NHCO); 10,91 (s, H, NHN).

Nustatyta %: C – 64,39; H – 6,26; N – 15,81.

Apskaičiuota %: C – 63,58; H – 5,43; N – 15,62.

***N*-(4-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-karbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (16)**



N-(4-(4-(hidrazinkarbonil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (**5**) (0,5 g, 1,8 mmol), 2,4-pentadionas (0,55 ml, 5,4 mmol) supilami į 2-propanolio (50 ml) su 5-6 lašais HCl. Reakcijos mišinys virinamas 18 valandų Atvėsinus mišinį. susidarę kristalai, filtruoti ir plauti eteriu, džiovinami.

Išeiga 0,18 g (29,51 %). Lyd. t. 174 – 176 ° C (iš 2-propanolio).

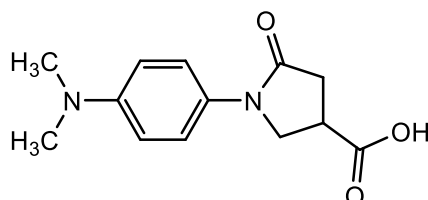
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3340; 3267 (NH); 1728; 1678; 1693 (C=O); 1519 (C=N); 1309; 1285; 1225 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: 2,02 (s, 3H, CH₃); 2,21 (s, 6H, 2CH₃); 2,80 – 2,89 (m, 2H, CH₂CO); 3,98 – 4,45 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,23 (m, 1H, CH); 7,56 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H_{Ar}); 9,93 (s, 1H, NHCO).

Nustatyta %: C – 63,52; H – 5,92; N – 16,46.

Apskaičiuota %: C – 63,42; H – 5,83; N – 16,69.

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (18)



Į 500 ml talpos kolbą sudedamas 4-dimetilaminoanilinas (**17**) (30 g, 0,22 mol), itakono rūgštis (43 g, 0,75 mol) ir įpilama 100 ml vandens. Gautas reakcijos mišinys maišomas mišinio virimo temperatūroje 12 valandų. Mišiniui atvėsus kristalai nufiltruojami plaunami vandeniu. Gauti kristalai tirpinami 200 ml 6% NaOH tirpale ir vėl filtruojami. Gautas filtratas parūgštinamas acto rūgštimi, susidarę kristalai nufiltruojami praplaunant vandeniu, džiovinami.

Išeiga 44,00 g (80,56 %). Lyd. t. 214 – 216 ° C.

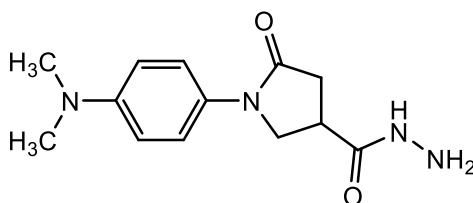
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2897 (OH); 1725; 1687 (C=O); 1334; 1230 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: 2,58 (s, 3H, CH₃); 2,86 (s, 3H, CH₃); 2,97 – 3,19 (m, 2H, CH₂CO); 3,69 – 3,92 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 9,24 (s, OH).

Nustatyta %: C – 62,89; H – 6,50; N – 11,28.

Apskaičiuota %: C – 62,62; H – 6,54; N – 11,20.

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (19)



1-(4-(dimetilamino)fenil)5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**18**) (2,48 g, 0,01 mol), hidrazin-monohidrato (1,5 g, 0,03 mol) ir toluenas 50 ml virinamas 16 valandų. Mišiniui atvėsus kristalai filtruojami ir plaunami 2-propanoliu tirpalu.

Išeiga 10,75g (57,25%). Lyd. t. 225 – 227 ° C (iš 2-propanolio).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3398-3229 (NH+ NH₂); 1671; 1657 (C=O); 1226; 1198 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: 2,59 (m, 3H, CH₃); 2,86 (s, 3H, CH₃); 3,00 – 3,20 (m, 1H, CH₂CO); 3,72 – 3,91 (m, 3H, NCH₂+CH); 4,30 (s, 2H, NH₂); 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,40 (d, $J = 8,7$ 2H, H_{Ar}); 9,24 (s, H, NHCO).

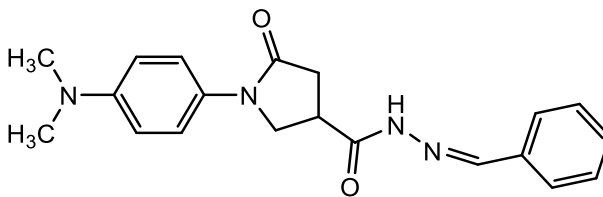
Nustatyta %: C – 59,53; H – 6,92; N – 21,36.

Apskaičiuota %: C – 59,65 H – 6,85; N – 21,25.

Bendrasis hidrazonų 20-27 gavimo būdas

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (**18**) (0,52 g 1,9 mmol) ištirpintas 60 ml vandenyje su 5 lašais koncentruotos HCl. Į mišinį įpiltą 2-propanolyje (5 ml) ištirpinto atitinkamo aromatinio aldehido (2,7 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 2 valandas. Susidarę kristalai filtruojami ir perplaunami vandeniu. Perkristalinta iš dioksano.

N'-benziliden-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (20)



Išeiga 0,36 g (47,4 %). Lyd. t. 228 – 230 ° C.

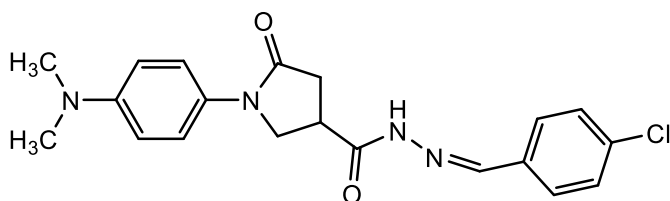
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3251 (NH); 1643; 1611 (C=O); 1510 (C=N); 1178; 1100 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m. d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,77 – 2,87 (m, 2H, CH₂CO); 3,79 (s, 6H, 2CH₃); 3,90 – 4,07 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,72 – 7,64 (m, 9H, H_{Ar}); 7,97; 8,15 (2s, 1H, N=CH); 11,48; 11,42 (2s, 1H, NH).

Nustatyta %: C – 66,30; H – 6,36; N – 14,73.

Apskaičiuota %: C – 66,17; H – 6,39; N – 14,62.

***N*'-(4-chlorbenziliden)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (21)**



Išėiga 0,32 g (47,36 %). Lyd. t. 230 – 232 ° C.

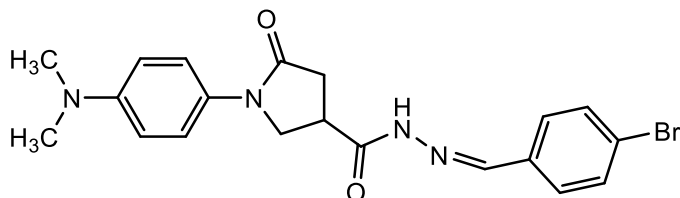
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3274 (NH); 1655; 1627 (C=O); 1527 (C=N); 1175; 1113 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,61 – 2,77 (m, 2H, CH₂CO); 2,86 (s, 6H, 2CH₃); 3,71 – 4,18 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,72 – 7,50 (m, 8H, H_{Ar}); 8,02; 8,21 (2s, 1H, N=CH); 11,61; 11,68 (2s, 1H NH).

Nustatyta %: C – 62,42; H – 5,50; N – 14,56.

Apskaičiuota %: C – 62,71; H – 5,46; N – 14,27

***N*'-(4-brombenziliden)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (22)**



Išėiga 0,80 g (94,11 %). Lyd. t. 275 – 277 ° C.

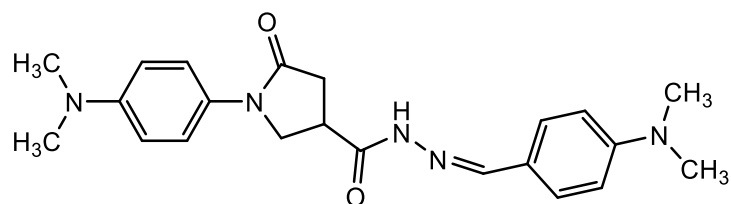
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3274 (NH); 1710; 1656 (C=O); 1527 (C=N); 1175; 1143 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,61 – 2,77 (m, 2H, CH₂CO); 2,86 (s, 6H, 2CH₃); 3,90 – 4,08 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,72 – 7,96 (m, 8H H_{Ar}); 8,00; 8,19 (2s, 1H N=CH); 11,62; 11,66 (2s, 1H NH).

Nustatyta %: C – 55,95; H – 4,93; N – 13,05.

Apskaičiuota %: C – 55,87; H – 5,01; N – 12,88.

***N'*-(4-(dimetilamino)benziliden)-1-(4-dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (23)**



Išėiga 0,50 g (57,47 %). Lyd. t. 241 – 243 ° C.

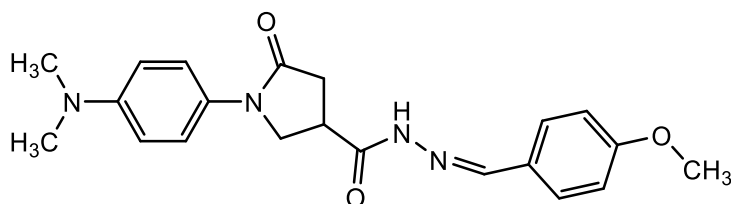
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3202 (NH); 1659; 1644 (C=O); 1518 (C=N); 1181; 1168, 1146 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: δ : (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 2,61 – 2,77 (m, 2H, CH₂CO); 2,86 (s, 6H, CH₃); 2,95 (s, 6H, 2CH₃); 3,83 – 4,09 (m, 3H, NCH₂+CH); 7,43 – 7,53 (d, J = 9.0 Hz, 8H, H_{Ar}); 7,89; 8,06 (2s, 1H N=CH); 6,71; 6,73 (2 s, 1H, NH).

Nustatyta %: C – 67,15; H – 6,92; N – 17,80.

Apskaičiuota %: C – 67,19; H – 7,00; N – 17,65.

1-(4-(dimetilamino)fenil)-*N'*-(4-metoksibenziliden)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (24)



Išėiga 0,36 g (47,36 %). Lyd. t. 187 – 189 ° C.

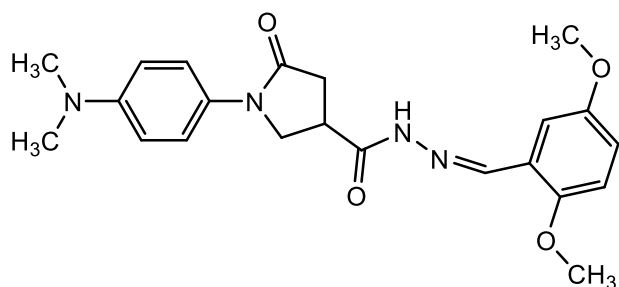
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3251 (NH); 1653; 1622 (C=O); 1512 (C=N); 1115; 1110 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: δ : (*Z/E* izomerų mišinys 65/35): 2,61 – 2,77 (m, 2H, CH₂CO); 2,86 (s, 6H, CH₃); 3,79 (s, 6H, 2CH₃); 3,90–4,07 (m, 3H, NCH₂+CH); 6,72 – 7,64 (m, 8H, H_{Ar}); 7,97; 8,15 (2 s, 1H, N=CH); 11,48; 11,42 (2 s, 1H, NH).

Nustatyta %: C – 66,30; H – 6,36; N – 14,73.

Apskaičiuota %: C – 66,17; H – 6,39; N – 14,62.

***N'*-(2,5-dimetoksibenziliden)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-okspiroolidin-3-karbohidrazidas (25)**



Išėiga 0,52 g (64,19 %), Lyd. t. 165 – 167 ° C.

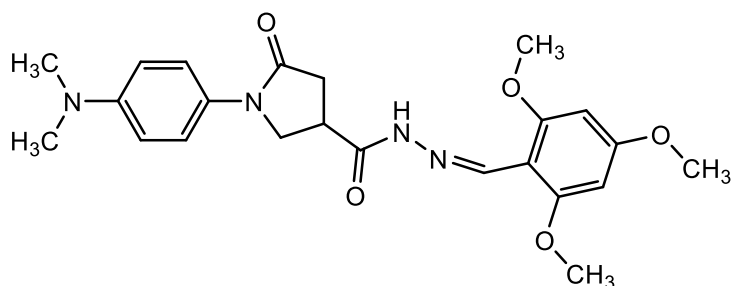
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3242 (NH); 1678; 1659 (C=O); 1523 (C=N); 1111; 1078 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m. d.: δ : (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,66 – 2,78 (m, 2H, CH_2CO); 2,86 (s, 6H, 2 CH_3); 3,76 (s, 6H, 2 CH_3); 4,07 (m, 3H, NCH_2+CH); 6,72 – 7,43 (m, 7H, H_{Ar}); 8,33; 8,53 (2s, 1H CH); 11,51; 11,63 (2s, 1H NH).

Nustatyta %: C – 64,37; H – 6,38; N – 13,65.

Apskaičiuota %: C – 64,72; H – 6,36; N – 13,42.

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-okso-*N'*-(2,4,6-trimetoksibenziliden)pirolidin-3-karbohidrazidas (26)



Išėiga 0,50 g (57,47 %). Lyd. t. 165 – 167 ° C.

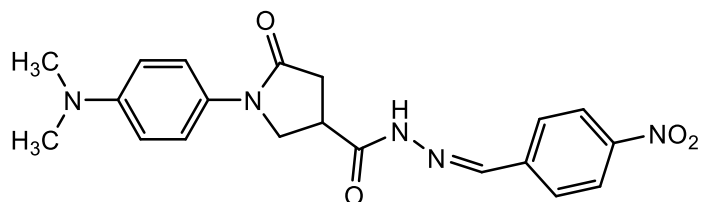
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2962 (NH), 1667; 1647 (C=O); 1519 (C=N); 1136; 1118 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,62 – 2,79 (m, 2H, CH_2CO); 2,86 (s, 6H, 2 CH_3); 3,78 (s, 3H, CH_3); 3,82 (s, 6H, 2 CH_3); 3,85 – 4,12 (m, 3H, NCH_2+CH); 6,72–7,46 (m, 6H, H_{Ar}); 8,18; 8,33 (2s, 1H CH); 11,17; 11,24 (2s, 1H NH).

Nustatyta %: C – 62,71; H – 6,41; N – 12,72.

Apskaičiuota %: C – 62,87; H – 6,35; N – 12,56.

1-(4-(dimetilamino)fenil)-N'-(4-nitrobenziliden)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (27)



Išauga 0,52 g (63,11 %). Lyd.t. 276 – 278 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3267 (NH), 1672; 1645 (C=O); 1528 (C=N); 1171; 1149 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,64 – 2,80 (m, 2H, CH_2CO); 2,87 (s, 6H, 2 CH_3); 3,53 – 4,72 (m, 3H, NCH_2+CH); 6,72 – 7,97 (m, 8H, H_{Ar}); 8,13; 8,35 (2s, 1H CH); 11,85; 11,92 (2s, 1H NH).

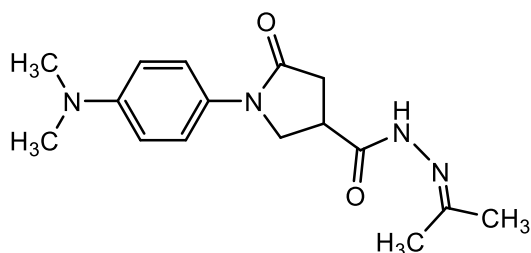
Nustatyta %: C – 60,75; H – 5,35; N – 17,71.

Apskaičiuota %: C – 60,94; H – 5,40; N – 17,52.

Bendrasis hidrazonų 28, 29 gavimo būdas

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (**18**) (0,52g 1,9 mmol) tirpinamas atitinkamame ketone (acetone arba etilmetilketone (15 ml)). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 18 valandų. Susidarę kristalai, nufiltruojami praplaunant mažu kiekiu acetono ir perkristalinami iš acetono.

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-okso-N'-(propan-2-iliden)pirolidin-3-karbohidrazidas (28)



Išauga 0,41 g (73,41%). Lyd. t. 206 – 208 ° C.

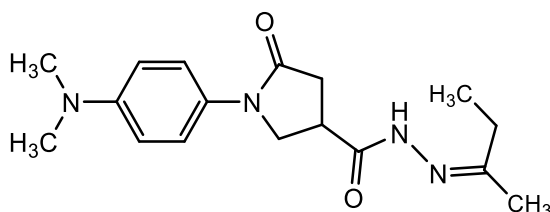
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3300 (NH), 1671; 1651 (C=O); 1522 (C=N); 1128; 1116 (C-N).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: 1,65 (s, 6H 2 CCH_3); 2,55 – 2,67 (m, 2H CH_2CO); 2,86 (s, 6H 2 NCH_3); 3,09 – 4,27 (m, 3H, NCH_2+CH); 6,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}); 9,39 (s, 1H, NH).

Nustatyta %: C – 64,53; H – 7,65; N – 17,71;

Apskaičiuota %: C – 64,62; H – 7,84; N – 17,75.

***N'*-(butan-2-iliden)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (29)**



Išėiga 0,28 g (47,45%). Lyd.t. 236 – 240 ° C.

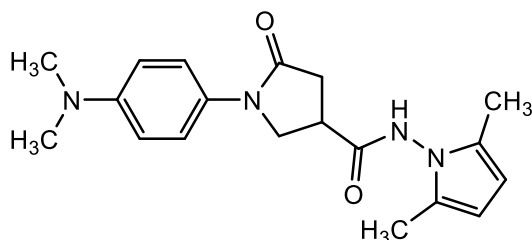
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3302 (NH); 1687; 1671 (C=O); 1522 (C=N); 1129; 1117 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: δ : (Z/E izomerų mišinys 65/35): 1,68 (s, 6H CH₃); 2,54–2,66 (m, 2H, CH₂CO); 2,86 (s, 6H, 2NCH₃); 3,17 – 3,44 (m, 2H, NCH₂); 3,87 (m, 2H, CCH₂); 4,26 (s, 1H CH); 6,71 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,40 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}); 9,38 (s, 1H, NH).

Nustatyta %: C – 65,43; H – 7,93; N – 16,96.

Apskaičiuota %: C – 65,62; H – 7,85; N – 16,77.

***N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (30)**



1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**19**) (0,5 g, 1,8 mmol), 2,5-heksandionas (0,53 ml, 4,6 mmol) supilami į 2-propanolio (70 ml) su 5-6 lašais CH₃COOH tirpalą. Reakcija vykdoma virimo temperatūroje apie 18 valandų. Susidariusios nuosėdos, filtruotos praplaunant eteriu.

Išėiga 0,20 g (32,10 %). Lyd. t. 163 – 165 ° C. (iš 2-propanolio).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3231 (NH), 1688; 1658 (C=O); 1520 (C=N); 1221; 1198; 1136; 1112 (C-N).

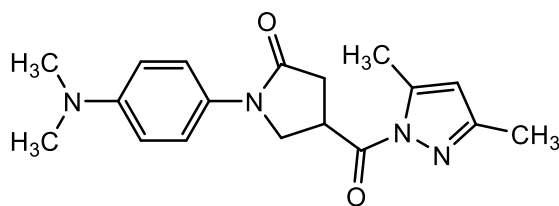
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: δ : 1,80 (s, 6H, 2CH₃); 2,67 – 2,87 (m, 2H, CH₂CO); 3,43 (s, 6H, 2N-CH₃); 3,84 – 4,05 (m, 2H, NCH₂+CH); 5,06 – 5,96 (m, 2H, CH-CH); 6,73 – 7,46 (m, 4H, H_{Ar}); 10,83 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: 8,77; 10,94 (CH₃); 34,13; 35,35 (CH₂CO); 50,84 (NCH₂); 103,06; 112,38; 121,37; 128,71; 147,68 (C_{Ar}); 170,68; 172,05 (C=O).

Nustatyta %: C – 67,04; H – 7,11; N – 16,46.

Apskaičiuota %: C – 67,23; H – 7,17; N – 16,72.

4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-karbonil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)pirolidin-2-onas (31)



1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**19**) (0,6 g, 2,6 mmol), 2,4-pentadionas (0,35 g, 3,45 mmol) supilami į 2-propanolio (50 ml) su 5-6 lašais HCl tirpalą. Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 18 valandų. Mišiniui atvėsus susidaro nuosėdos, filtruotos praplaunant eteriu.

Išėiga 0,26 g (30,25 %). Lyd. t. 163 – 165 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 1701; 1697 (C=O); 1515 (C=N); 1234; 1221; 1114; 1109 (C-N).

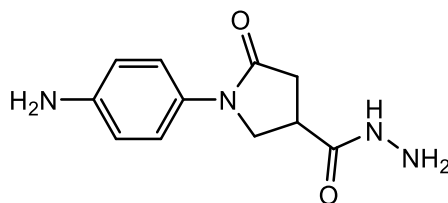
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: δ : 2,20 (s, 3H C-CH₃); 2,49 (s, 3H C-CH₃); 2,75 – 2,86 (m, 2H, CH₂CO); 3,94 (s, 6H, 2N-CH₃); 3,98 – 4,22 (m, 3H, NCH₂); 4,39 – 4,53 (m, 1H, CHCO); 6,23 (s, 1H, CH); 6,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: 24,15 (CH₃); 35,33; 35,35 (CH₂CO); 50,24 (NCH₂); 119,38; 119,93; 134,55; 135,85 (C_{Ar}); 168,34; 171,65; 171,48 (C=O).

Nustatyta %: C – 66,24; H – 6,79; N – 17,17.

Apskaičiuota %: C – 65,91; H – 6,57; N – 17,24.

1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (32)



1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**3**) (11,01 g, 0,05 mol), hidrazinmonohidratas (7,5 g, 0,15 mol) ir toluenas 200 ml virinami 16 valandų. Mišiniui atvėsus susidarę kristalai yra filtruojami, plaunant 2-propanoliu.

Išėiga 9,78g (77,55%). Lyd.t.214 – 216 ° C (iš 2-propanolio).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2553; 2654; 2888 (NH+ NH₂); 1725 (C=O); 1567; 1512 (C=N); 1265 (C-N).

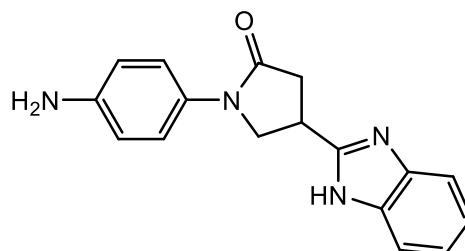
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: 2,51 – 2,74 (m, 2H, CH₂CO); 3,07 – 3,19 (m, 1H, CH); 3,65 – 3,90 (m, 2H, NCH₂); 5,57 (pl.s, 4H, 2NH₂); 6,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 9,29 (2s, 1H NH).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: 34.20, 35.42 (CH_2CO), 50.24 (NCH_2), 113.75, 121.56, 121.59, 128.37, 145.59 (C_{Ar}), 168.34, 170.92, 171.72 ($\text{C}=\text{O}$).

Nustatyta %: C – 56,40; H – 6,02; N – 23,92.

Apskaičiuota %: C – 56,30; H – 6,32; N – 23,82

1-(4-aminofenil)-4-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)pirolidin-2-onas (33)



1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**3**) (2,4 g, 0,02 mol), *o*-fenilendiaminu (4,26 g, 0,04 mol) ir HCl su H_2O mišinys (20 ml 1:1), virinamas 18 valandų. Mišiniui atvėsus, susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu. Gauti kristalai ištirpinami verdančiame vandenyje (20 ml). Maišant tirpalą yra suberiamas CH_3COONa (0,5 g). Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Išiga 2,12 g (36,47 %). Lyd. t. 356 ° C (skyla).

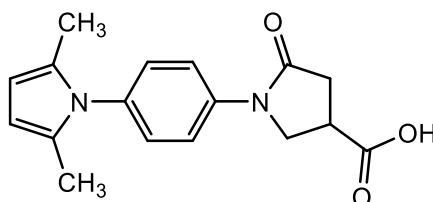
IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2640; 2850 (NH), 1659 ($\text{C}=\text{O}$), 1518 ($\text{C}=\text{N}$), 1181 ($\text{C}-\text{N}$).

^1H BMR (400 MHz, DMSO – d_6) δ , m.d.: 3,01 (m, 2H, CH_2CO); 4,00 (m, 3H, NCH_2+CH); 4,07 – 4,30 (m, 2H, NH_2); 7,15 – 7,71 (m, 8H, H_{Ar}); 12.46 (s, 1H NH).

Nustatyta %: C – 69,85; H – 5,52; N – 19,17.

Apskaičiuota %: C – 69,67; H – 5,48; N – 17,29.

1-(4-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (34)



1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**3**) (0,22 g, 1 mmol) , 2,4-heksandionas (0,46 g, 4 mmol) ir 2-propanolio (20 ml) virinama 4 valandas. Mišiniui atvėsus, esantys kristalai nufiltruojami praplaunami vandeniu.

Išiga 0,35 g (57,00 %). Lyd.t. 184 – 186 ° C (iš 2-propanolio).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3288 (OH); 1673; 1654 ($\text{C}=\text{O}$); 1156; 1127; 1108; 1100 ($\text{C}-\text{N}$).

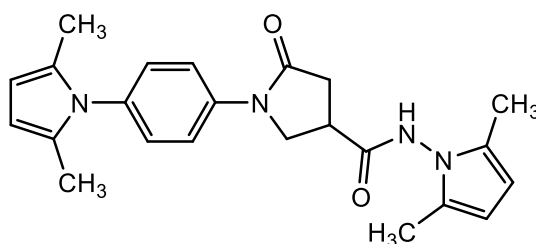
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ, m.d.: 1,95 (s, 6H, 2CH₃); 2,78 (kv, *J* = 17,0; 8,0 Hz, 2H, CH₂CO); 3,34 – 3,38 (m, 1H, C-CH); 3,97 – 4,16 (m, 2H, NCH₂); 5,78 (s, 2H, CH-CH); 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}); 12,82 (s, OH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d₆) δ, m.d.: 12,87; 25,50 (CH₃); 35,17; 35,27 (CH₂CO); 49,89 (NCH₂); 105,79; 119,73; 127,62; 128,25; 133,94; 138,40; (C_{Ar}); 172,07; 174,18 (C=O).

Nustatyta %: C – 68,44; H – 6,08; N – 9,39.

Apskaičiuota %: C – 68,12; H – 5,80; N – 9,13.

***N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-(4-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (35)**



1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**32**) (0,5 g, 2,1 mmol) su 2,5-heksandionau (0,96 g, 8,4 mmol) supilami į metanolio (20 ml), 5 lašais ledinės acto rūgšties tirpalą. Reakcijos mišinys virinamas 4 valandas. Mišiniui atvėsus susidarę kristalai nufiltruojami praplaunami vandeniu.

Išėiga 0,26 g (31,95 %). Lyd.t. 245 – 247 ° C (iš 2-propanolio).

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3265 (NH), 1699; 1658 (C=O); 1514 (C=N); 1235; 1203; 1179; 1145; 1128 (C-N).

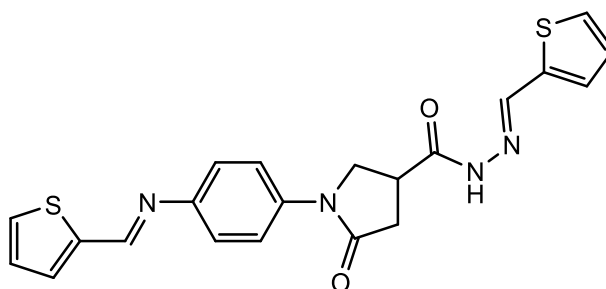
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ, m.d.: 1,96 (s, 6H, 2CH₃); 2,01 (s, 6H, 2CH₃); 2,76 – 2,93 (m, 2H, CH₂CO); 3,49 (m, 1H, CH); 4,04 – 4,20 (m, 2H, NCH₂); 5,65 (m, 2H, CH-CH); 5,79 (m, 2H, CH-CH); 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 10,94 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d₆) δ, m.d.: 24,15 (CH₃); 34,04; 35,74 (CH₂CO); 50,30 (NCH₂); 103,10; 105,80; 119,77; 126,74; 127,61; 128,28; 133,99; 138,34 (C_{Ar}); 171,85; 171,88 (C=O).

Nustatyta %: C – 70,75; H – 6,71; N – 14,35.

Apskaičiuota %: C – 70,58; H – 6,64; N – 14,18.

4-(-4-(2-tienil)but-3-enoil)-1-(4-(2-(2-tienil)vinil)fenil)pirolidin-2-onas (36)



1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**32**) (0,3 g, 1,3 mmol) šildant ištirpintas 60 ml vandenyje su 5 lašai koncentruotos HCl. Po to į reakcijos mišinį sulašinamas 2-tiofenkarbaldehidus (0,18g, 1,6 mmol), kuris ištirpintas 2-propanolyje (5 ml). Reakcijos mišinys virinamas 2 valandas. Mišiniui atvėsus kristalai nufiltruojami praplaunami vandeniu. Perkristalinti iš 2-propanolio džiovinami.

Išeiga 0,32 g (57,27%). Lyd.t. 268 – 270 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3265 (NH); 1699; 1658 (C=O); 1514; 1509 (C=N); 1179 (C-N).

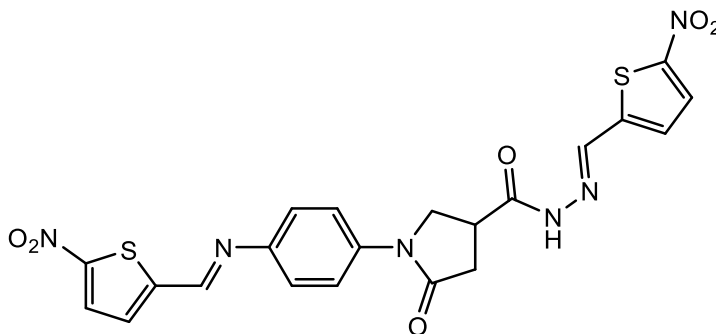
¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,68 – 2,84 (m, 2H, CH₂CO); 3,81 – 4,19 (m, 2H, NCH₂+CH); 6,92 – 8,87 (m, 12H, 6 H_{Ar}+ 4H_{hetAr}+2 N=CH), 11,52, 11,62 (2s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: 32,99; 34,65; 34,80; 35,48 (CH₂CO); 50,09; 50,33; 50,57; 50,80 (NCH₂); 118,16; 120,04; 120,08; 121,03; 121,07; 121,48; 127,85; 127,97; 128,25; 128,48; 128,99; 130,40; 131,01; 131,05; 133,43; 133,81; 137,45; 138,41; 138,64; 138,87; 138,96; 142,19; 142,60; 146,35; 153,05; 155,82; (C_{Ar}); 168,59; 171,37; 171,52; 171,81; 171,95; 173,11; 173,16; (C=O).

Nustatyta %: C – 59,70; H – 4,29; N – 13,26.

Apskaičiuota %: C – 59,80; H – 4,39; N – 12,96.

N²-((5-nitrotien-2-il)metilen)-1-(4-((5-nitrotien-2-il)metilen)amino)fenil)-5-oksopirolidinas-3-karbohidrazidas (37)



1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**32**) (0,2 g, 8,5 mmol) šildant ištirpintas 80 ml vandenyje su 5 lašai koncentruotos HCl. Po to į reakcijos mišinį sulašinamas 5-nitro-2-

tiofenkarbaldehidas (0,29 g, 1,9 mmol), kuris ištirpinta 2-propanolyje (5 ml). Reakcijos mišinys virinamas 12 valandas. Mišiniui atvėsus kristalai nufiltruojami praplaunami vandeniu. Perkristalinti iš 2-propanolio džiovinami.

Išeiga 0,029 g (66,74%). Lyd.t. 272 – 274 ° C.

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3265 (NH); 1699; 1657 (C=O); 1514; 1509 (C=N); 1179 (C-N).

¹H BMR (400 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: δ : (Z/E izomerų mišinys 65/35): 2,73 – 2,91 (m, 2H, CH₂CO); 4,03 (m, 1H, CH); 4,08 – 4,23 (m, 2H, NCH₂); 7,43 – 9,03 (m, 10H, 4 H_{Ar}+ 4H_{hetAr}+2 N=CH); 11,95; 12,02 (2s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO – d₆) δ , m.d.: 32,80; 34,85; 34,98; 35,60 (CH₂CO); 49,91; 50,32 (NCH₂); 119,90; 119,93; 122,23; 129,05; 129,23; 129,78; 130,47; 130,61; 131,64; 134,42; 134,58; 136,13; 136,94; 138,65; 138,74; 140,62; 143,76; 144,68; 146,46; 146,56; 148,92; 150,55; 150,87; 152,17; 152,29; 156,49; 156,66; 157,32 (CAr); 169,16; 171,91; 172,07; 173,77 (C=O).

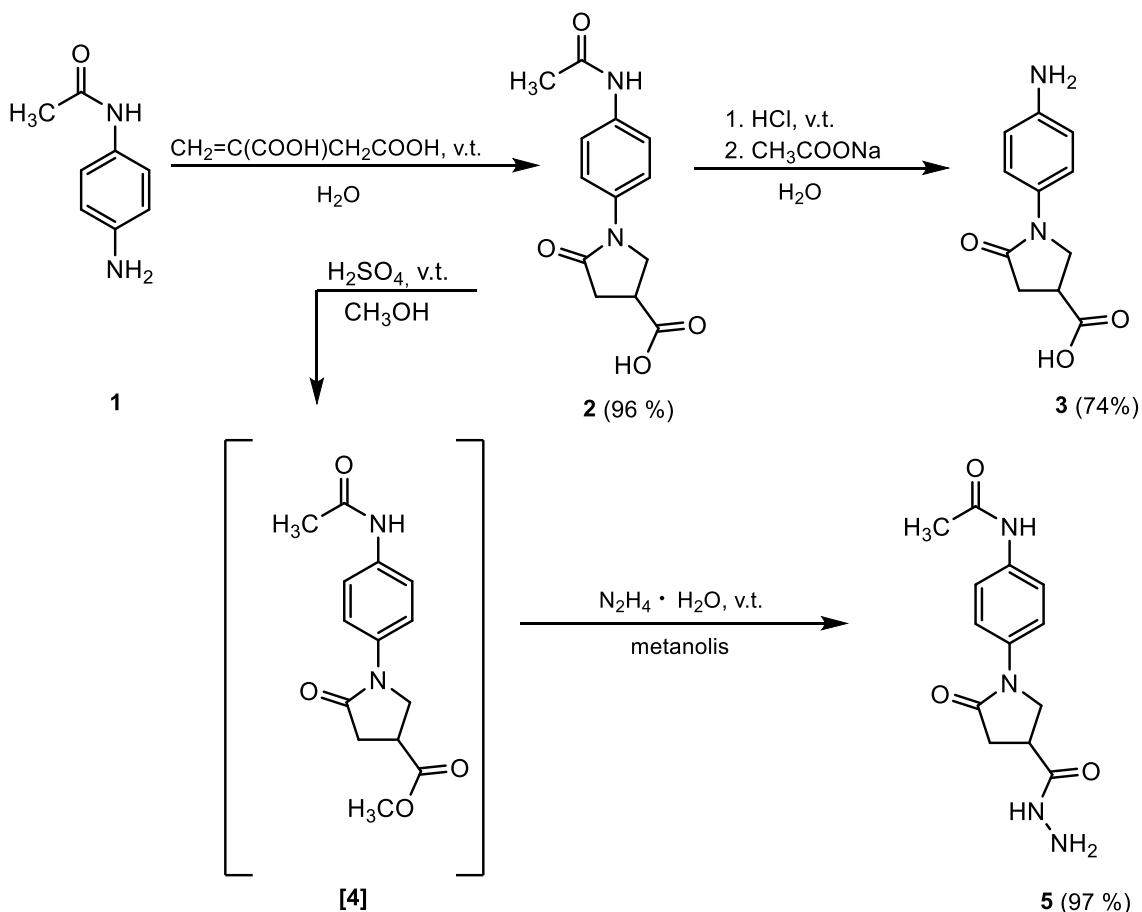
Nustatyta %: C – 49,21; H – 3,15; N – 16,40.

Apskaičiuota %: C – 49,25; H – 3,25; N – 16,20.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Pradinių junginių sintezė

Pradinių junginių 1-(4-acetamidofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties (**2**) ir 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties (**3**), naudotų planuojamų junginių gavimui, sintezė buvo atlikta pagal 3.1 schemoje nurodytą seką:



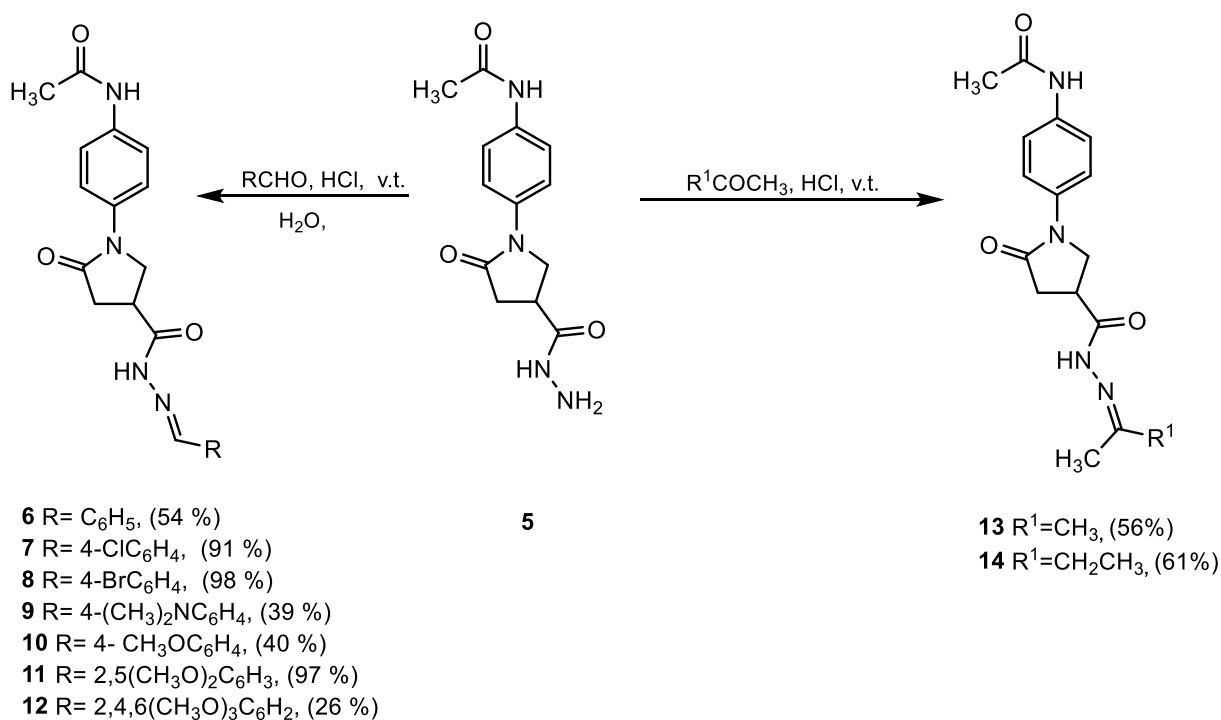
3.1 schema

Reakcija tarp 4-acetilaminoanilino (**1**) ir itakono rūgšties vykdyta vandenyje mišinio virimo temperatūroje. Norint gauti junginį su laisva aminogrupe atlikta susintetinto junginio **2** deacilinimo reakcija virinat jį praskiestoje druskos rūgštyje, po to susidariusį aminohidrochloridą pervedant į bazę **3** natrio acetatu. Šių abiejų junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektrai skiriasi tik tuo, kad junginio **2** ^1H BMR spektre ties 2,03 m.d. stebimas CH_3 grupės protonų singletas, o ties 9,93 m.d. esantis singletas priklauso NH grupės protonui. Tuo tarpu junginio **3** ^1H BMR spektre šių signalų nėra, o ties 12,77 m. d. atsiranda platus singletas, kuris yra priskiriamas $\text{NH}_2 + \text{COOH}$ grupių protonams. Junginio **2** ^{13}C BMR spektre, lyginant su junginio **3** spektru, stebimi du papildomi anglies atomų signalai – CH_3 grupės ties 24,15 m.d., o CO – ties 168,34 m.d. Žinoma, kad rūgščių hidrazidų sintezė lengviau atliekama iš esterių, nei iš rūgščių, todėl rūgštis **2** buvo suesterinta metanolio, esant katalitiniams sieros rūgšties kiekiui. Gautasis esteris **[4]** iš reakcijos mišinio išskirtas nebuvo, o

toliau buvo veiktas hidrazinmonohidrato pertekliumi mišinio virimo temperatūroje. Susidaręs hidrazidas **5** iš reakcijos mišinio išsikristalizavo jams atvėsus. Susidariusio hidrazido **5** ^1H BMR spektre stebimi hidrazininiam fragmentui būdingi signalai – platus singletas ties 4,41 m.d. priskiriamas NH_2 grupės, o singletas ties 9,27 m.d. - NH grupės protonams.

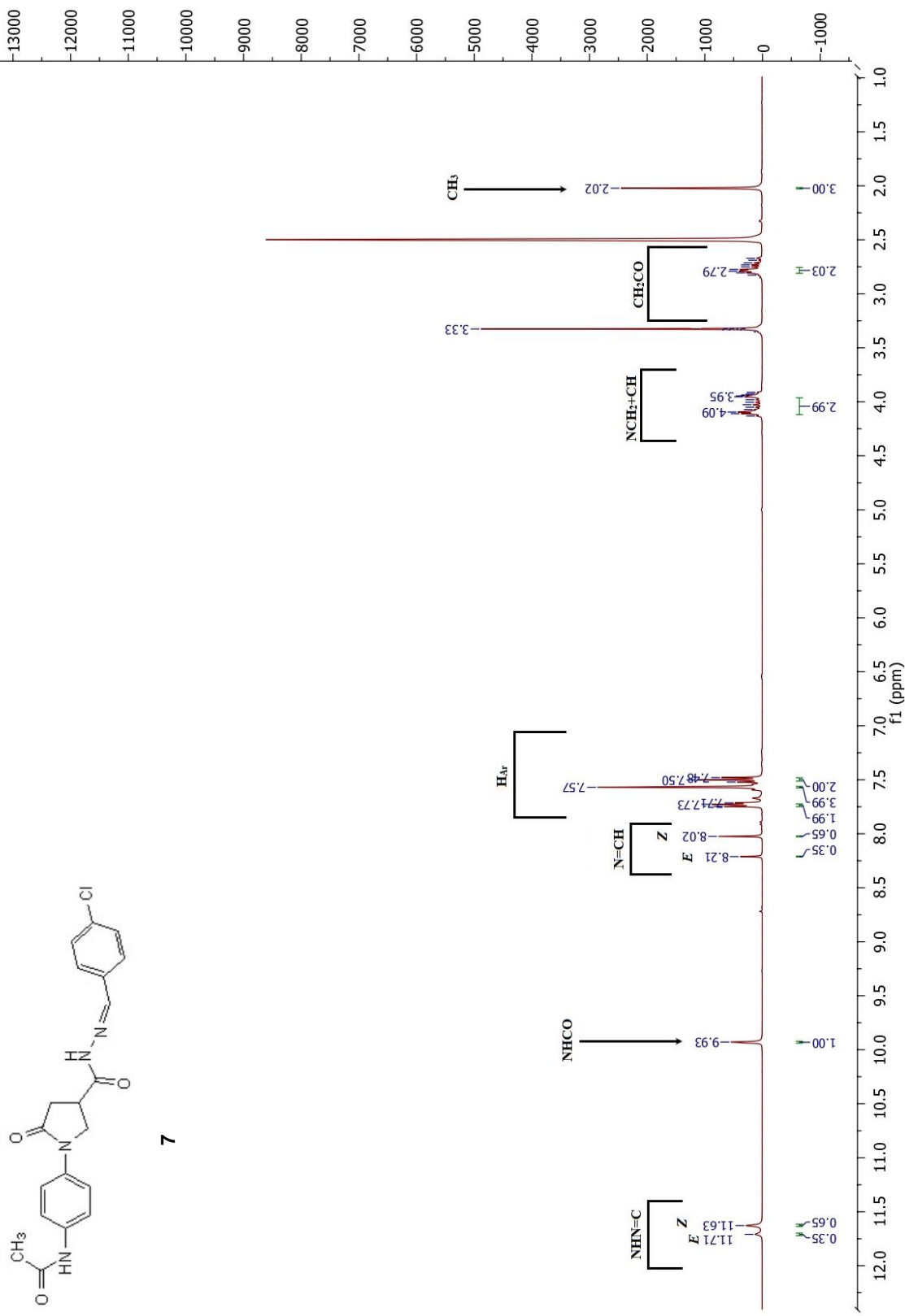
3.2. Hidrazonų sintezė

Toliau buvo tirtos susintetinto hidrazido **5** kondensacijos reakcijos su aromatiniais aldehidais ir alifatiniais ketonais. Reakcijos su aromatiniais aldehidais vykdytos vandenyje su nedideliu druskos rūgšties kiekiu (3.2 schema). Nustatyta, kad šių reakcijų metu susidarė hidrazonai **6-13**. Jų ^1H BMR spektruose, lyginant su pradinio junginio spektru, nėra aminogrupei būdingo singlato, papildomai atsiranda aromatiniais protonams būdingi signalai, o 7,90 – 8,22 m. d. intervale silpnesniuose laukuose stebimi $\text{N}=\text{CH}$ fragmento protono ir $\text{NHN}=\text{}$ fragmento protono signalai dviejų linijų rinkiniais ir tai rodo, kad šie junginiai egzistuoja *Z/E* izomerų pavidalu. Pav. junginio **7** ^1H BMR spektre (1 pav.) DMSO- d_6 tirpale dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį NH ir $\text{N}=\text{CH}$ grupių protonai stebimi dviejų linijų rinkiniais, $\text{NHN}=\text{}$ – ties 11,63 ir 11,71 m.d., o $\text{N}=\text{CH}$ – ties 8,02 ir 8,21 m.d., santykiu 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.



3.2 schema

Straipsnyje [42] konstatuota, kad šiose reakcijose iš galimų geometrinių izomerų susidaro tik vienas iš jų - *Z* izomeras. Hidrazido **5** kondensacija su acetonu ar metiletilketonu atlikta juos naudojant kaip tirpiklius ir kaip reagentus, esant katalitiniam druskos rūgšties kiekiui mišinių virimo temperatūroje. Susintetintų hidrazonų **14,15** ^1H BMR spektrai (DMSO- d_6) parodė, kad jiems yra būdinga tiek posūkių, tiek geometrinių izomerija. Norint įvertinti jų santykius būtini papildomi spektroskopiniai tyrimai, tačiau šiame darbe jie atliekami nebuvo. Charakteringas susintetintų hidrazonų **6-15** IR spektrų bruožas yra tai, kad juose stebimos trijų CO ir NH grupių absorbcijos juostos.

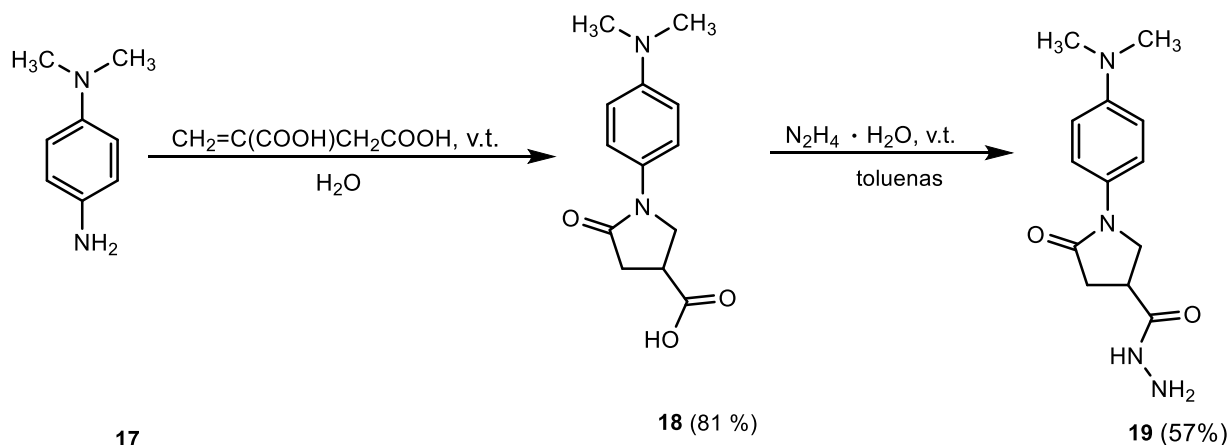




2 pav. N-(4-(4-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)acetil)-2-oksopirolidin-1-il)fenil)acetamidas (15) ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) spektras

3.4. 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido sintezė

1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**19**) šiame darbe susintetintas iš atitinkamos rūgšties **18**, kuri buvo gauta reaguojant 4-dimetilaminoanilinui (**17**) su itakono rūgštimi vandenyje. Reakcija vykdyta mišinio virimo temperatūroje. Hidrazido **19** sintezė šiuo atveju atlikta tiesiai iš rūgšties ir hidrazinmonohidrato verdančiame toluene. Šio junginio ¹H BMR spektre dviejų CH₃ grupių protonų signalai matomi singletais ties 2,59 m.d. ir 2,86 m.d., o pirolidino ciklo protonų signalai stebimi multipliais: CH₂CO - 3,00 – 3,20 m.d. ir NCH₂ kartu su CH - 3,72 – 3,91 m.d. intervaluose.

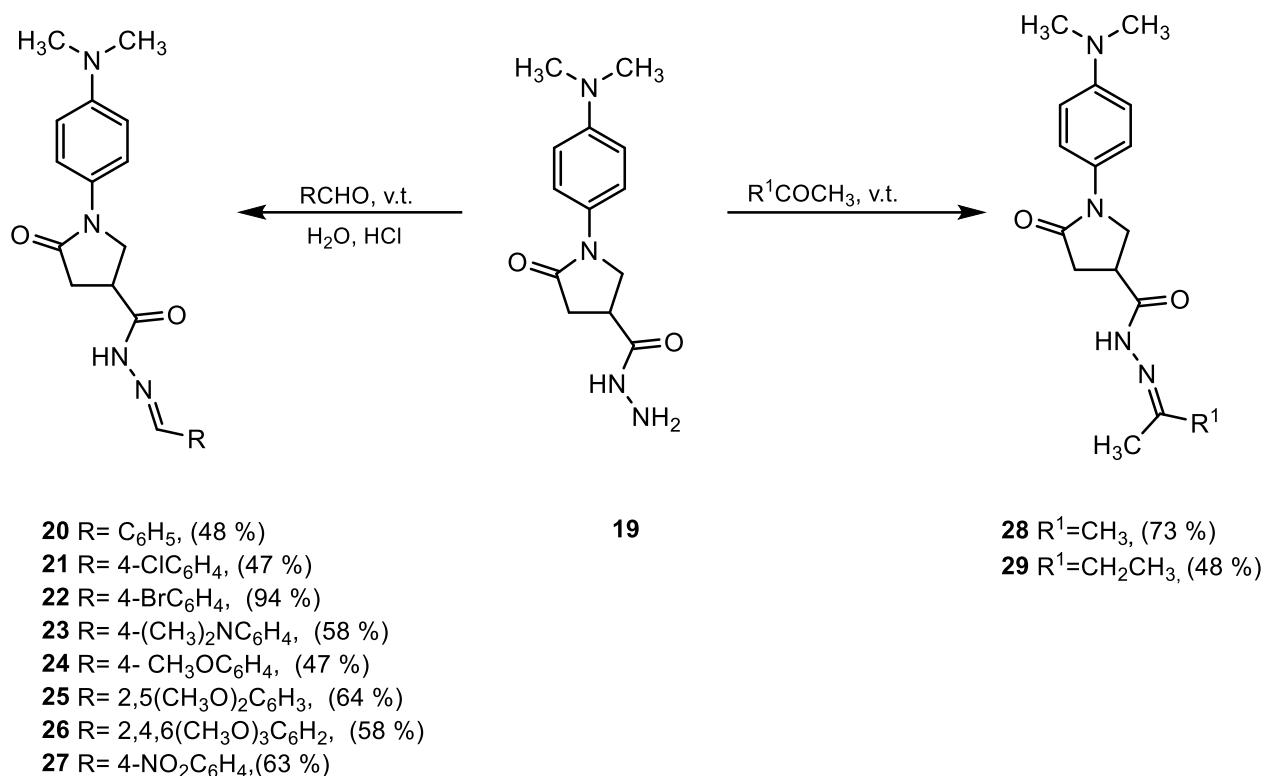


3.4 schema

Hidrazinio fragmento protonų signalai stebimi singletais ties 4,30 m.d. (NH₂) ir ties 9,24 m.d. (NH). Benzeno žiedo 4 CH protonų signalai yra stebimi dupletais ties 6,72 m.d. ir 7,40 m.d.

3.5. 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijų su aromatiniais aldehidais ir ketonais produktai

Analogiškai kaip ir anksčiau aprašytu atveju (junginiai **6-13**), reakcijų tarp 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido (**19**) ir aromatinių aldehydų metu susidaro hidrazonų struktūros junginiai **20-27**. Reakcijos buvo vykdomos analogiškomis sąlygomis, kaip ir sintetinant junginius **6-13**. Susintetintų junginių ¹H BMR (DMSO-d₆) spektruose, lyginant su pradinio junginio spektru, nėra aminogrupei būdingo singleto, papildomai atsiranda aromatiniais protonams būdingi signalai, o 7,89 – 8,35 m.d. intervale silpnėsiuose laukuose stebimi N=CH fragmento protono, bei 11,17-11,92 m.d. NHN= fragmento protono signalai dviejų linijų rinkiniais ir tai rodo, kad šie junginiai dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį egzistuoja *Z/E* izomerų pavidalu.

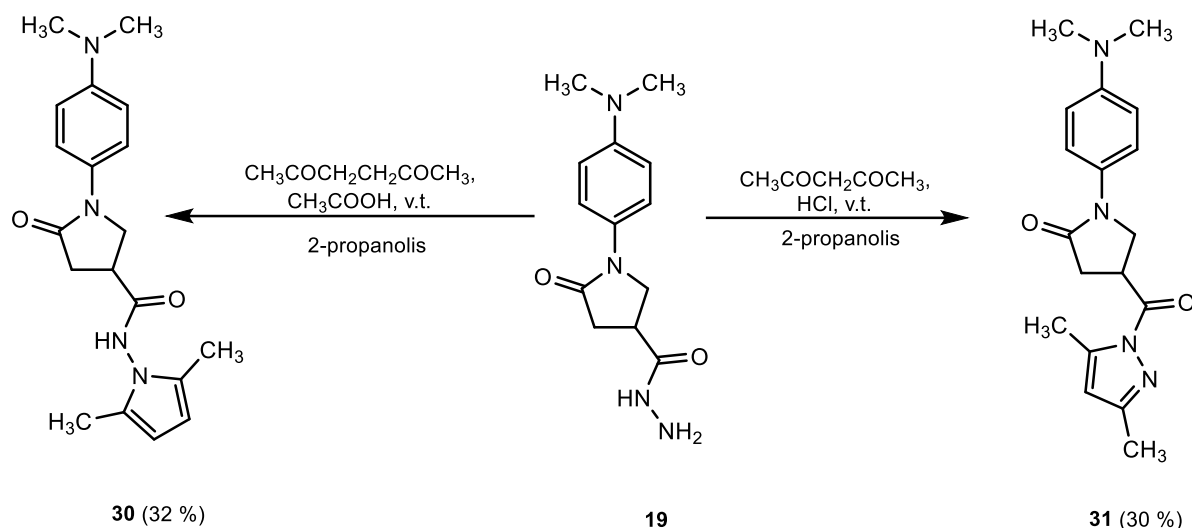


3.5 schema

Hidrazido **5** kondensacija su acetonu ar metiletilketonu atlikta juos naudojant kaip tirpiklius ir kaip reagentus, esant katalitiniam druskos rūgšties kiekiui. Reakcijos atliktos šildant reagentus mišinių virimo temperatūroje. Iš susintetintų hidrazonų **28,29** ¹H BMR spektrų (DMSO-d₆) matyti, kad jiems yra būdinga tiek posūkio, tiek geometrinė izomerija. Norint įvertinti jų santykius būtini papildomi spektroskopiniai tyrimai, tačiau šiame darbe jie atliekami nebuvo.

3.6. 1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijos su kondensacijos reakcijų su diketonais produktai

N-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (**30**) gautas **19** junginiui kondensuojantis su 2,5-heksandionu 2-propanolyje, esant mišinyje acto rūgšties. Šio junginio ¹H BMR spektre atsiranda dviejų CH₃ grupių protonų singletas ties 1,80 m.d., CH-CH protono signalas stebimas ties 5,96 m.d., o NH-N fragmento signalas – 10,83 m.d. singletu.



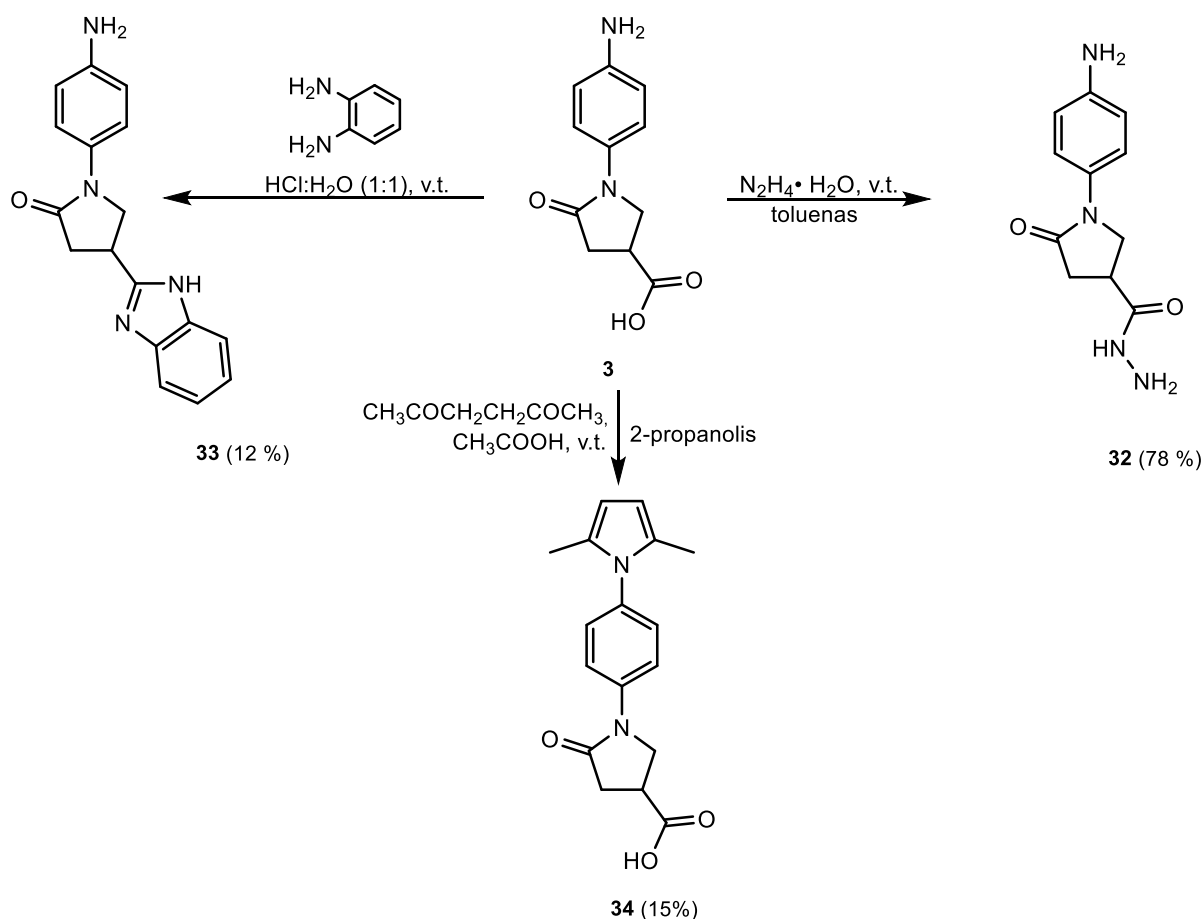
3.6 schema

Jei šioje reakcijoje vietoje 2,5-heksandiono panaudojame 2,4-pentandioną, esant katalitiniam kiekiui druskos rūgštis, susidaro 4-(3,5-dimetil-*1H*-pirazol-1-karbonil)-1-(4-(dimetilamino)-fenil)pirolidin-2-onas (**31**).

3.7. 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis cheminių savybių tyrimas

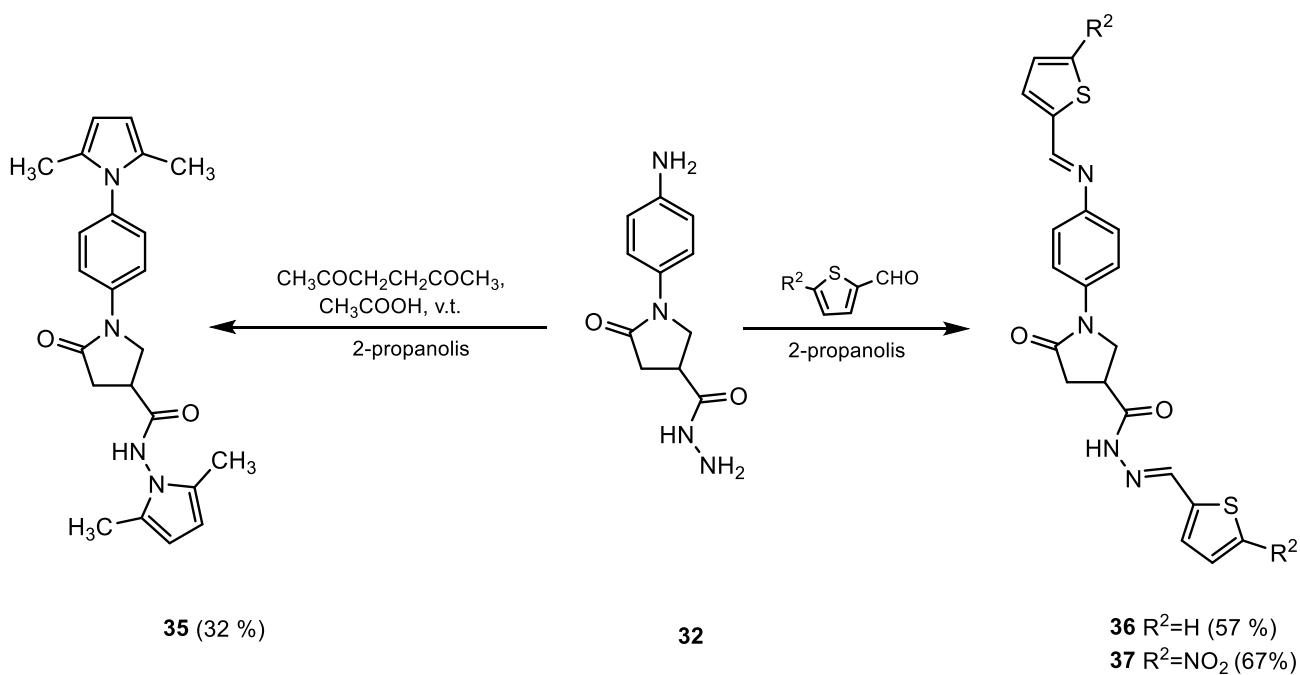
1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**3**) struktūroje yra dvi reaktyvios grupės – amino- ir karboksigrupės, kurios lengvai dalyvauja cheminėse reakcijose. Virinant rūgštį su hidrazinmonohidratu toluene susintetintas atitinkamas rūgštis hidrazidas **32**. Pasinaudojus Filipso metodu iš rūgštis **3** ir 1,2-diaminobenzono susintetintas benzimidazolo ciklą turintis junginys **34**. Reakcija vykdyta virinant reagentus vandens ir druskos rūgštis mišinyje.

Žinoma, kad aminogrupę turintys junginiai lengvai dalyvauja kondensacijos reakcijose su diketonais. Šiame darbe 1-(4-amino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**3**) buvo kondensuojama su 2,5-heksandionu, esant rūgštiniam katalizatoriui, ir buvo susintetintas dimetilpirolo ciklą turintis junginys **34**. 1-(4-(2,5-dimetil-*1H*-pirol-1-il)fenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**34**) ^1H BMR spektre ties 1.95 m.d. stebimas dviejų metilgrupių protonų singletas, o singletas ties 5,78 m.d. priskiriamas pirolo ciklo $\text{CH}=\text{CH}$ protonams. Dimetilpirolo ciklo susiformavimą patvirtina ir ^{13}C BMR spektras, kuriame signalai ties 12,87 ir 25,50 m.d. priskiriami heterociklinio žiedo CH_3 grupių anglies atomams.



3.7 schema

Sekančiame darbo etape ištirta 1-(4-aminofenil)-5-oksopiperidin-3-karbohidrazido (**32**) kondensacijos reakcijos su 2,5-heksandionu ir tiofenkarbaldehidais. Junginio **32** kondensacija su diketonu vykdyta metanolyje mišinio virimo temperatūroje, esant mišinyje kataliniam acto rūgšties kiekiui. Šios reakcijos metu buvo susintetintas junginys **35**, savo struktūroje turintis du dimetilpirolo žiedus.



3.8 schema

Žinant, kad tiofeno žiedas turi teigiamą įtaką antimikrobiniam aktyvumui, šiame darbe kondensuojant junginį **32** su 2-tiofenkarbaldehidu ir 5-nitro-2-tiofenkarbaldehidu susintetinti po du tiofeno žiedus turintys junginiai **36,37**. Visų sintetintų junginių struktūrą patvirtina IR, ¹H ir ¹³C BMR ir elementinės analizės duomenys, kurie pateikti eksperimentinėje dalyje.

3.8. Antimikrobinio aktyvumo įvertinimas

Visi biologinio aktyvumo tyrimai buvo atlikti Kornelio universiteto, medicinos fakultete (Veill Cornell Medicine of Cornell university), Niujorke. JAV, mokslo darbuotojo Povilo Kavaliausko. Šiame darbe buvo atliktas tyrimas nusakė sintetintų junginių aktyvumą prieš Gram-neigiamųjų, Gram-teigiamųjų bakterijų ir patogeninių grybų kultūras. Antimikrobinis tiriamųjų junginių aktyvumas (MSK) buvo vertintas naudojant klinikinių laboratorinių standartų instituto (CLSI) rekomendacijas, taikant mikropaskiedimų metodą 96 šulinėlių mikroplokštelėse

Tiriamųjų junginių analizės metodas

Tiriamieji junginiai buvo tirpinami steriliame, hibridomų grynumo DMSO (Merck) siekiant gauti 25-30 mg/mL tirpalus. Tiriamieji junginiai perkeliama į galias, 96 šulinėlių mikroplokšteles (WWR) ir toliau skiedžiami naudojant sterilų praskiedimo tirpalą (10 % DMSO steriliame dejonizuotame vandenyje) siekiant gauti 320 µg/mL tarpinės koncentracijos tirpalus (5X galutinės koncentracijos) [43].

Vėliau paruošti tarpinės koncentracijos tirpalai skiedžiami serijiniu būdu siekiant gauti skirtingas junginių koncentracijas (0 – 64 µg/mL) ir išpilstomi į reakcijos plokšteles naudojant robotizuotas skysčių perpilimo sistemas (Tekan Freedom EVO). Gautos paruoštos plokštelės turinčios 5X koncentruotus junginius iki tyrimo dienos saugomos -80 °C. Cefoksitinas, metilcilinas, flukonazolis ir itraconazolis (Merk) buvo naudoti, kaip antimikrobinų vaistų kontrolės [44][45].

Reakcijos plokštelės buvo užpildytos patogeninių ir multirezistentiškų Gram-neigiamųjų, Gram-teigiamųjų bakterijų ir patogeninių grybų kultūromis, kurios buvo saugotos -80 °C komercinėse kriogeninio saugojimo sistemose (Microbank, Pro Lab diagnostics). Tyrimų metu, bakterijų kultūros buvo augintos naudojant avies kraujo agarą (Becton Dickenson), 37 °C, 12 val. Patogeninių grybų kultūros augintos ant Saburo chloramfenikolio agaro (Becton Dickenson), 30 °C, 7 paras [46].

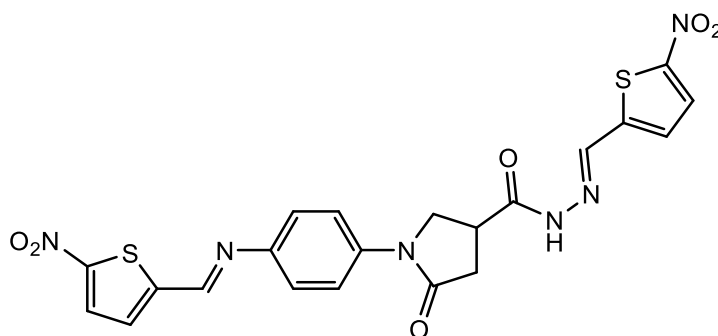
Rezultatai

Junginių antimikrobinis aktyvumas buvo vertintas naudojant multirezistentiškus bakterinius ir grybinius patogenus išskirtus iš klinikinių šaltinių. Visų susintetintų junginių antimikrobinis atsparumas buvo charakterizuotas naudojant Gram-neigiamuosius (*Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*) bei Gram-teigiamuosius (*Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium abscesus*) patogenus, bei mikroskopinius grybus (*Candida auris*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) pasižyminčius genetiškai apsręstais antimikrobinio atsparumo mechanizmais.

Tik vienas iš analizuotų junginių - *N*'-((5-nitrotien-2-il)metilen)-1-(4-((5-nitrotien-2-il)metilen)-amino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**37**) pasižymėjo antimikrobinu aktyvumu nukreiptu prieš Gram-teigiamąsias bakterijas ir mikroskopinius grybus (MIK < 64µg/mL). Tolimesni

antibakterinio aktyvumo tyrimai parodė, kad junginys 37 geba slopinti *Staphylococcus aureus*, tačiau neturėjo aktyvumo prieš Gram-neigiamuosius patogenus (MIK>64µg/mL). Šie rezultatai parodo, kad junginys 37 galimai turi Gram-teigiamosioms bakterijoms savitus taikinius.

Siekiant detaliau suprasti ar junginio *N'*-((5-nitrotien-2-il)metilen)-1-(4-((5-nitrotien-2-il)metilen)amino)fenil)-5-oksopirolidi-nas-3-karbohidrazidas (37) antimikrobinis aktyvumas prieš *Staphylococcus aureus* yra priklausomas nuo egzistuojančių žinomų antimikrobinio atsparumo mechanizmų, buvo nuspręsta įvertinti junginio 37 antimikrobinį aktyvumą prieš *S. aureus* patogenus, pasižyminčius genetiškai apsruštais atsparumo mechanizmais. Tyrimo metu, junginio 37 aktyvumas buvo vertintas prieš *S. aureus* padermes, atsparias metilcilinui (MRSA) ir turinčias atsparumą sąlygojantį *mecA* geną, bei metilcilinui jautrius *S. aureus* (MSSA), pasižyminčius laukinio tipo atsparumu penicilinams ir turinčius *blaZ* geną.



37

Junginys 37 pasižymėjo geru (MIK 2 µg/mL) antimikrobinium aktyvumu prieš *S. aureus*, kuris buvo nepriklausomas nuo egzistuojančio antimikrobinį atsparumą sąlygojančio fenotipo. Junginio 37 antimikrobinis aktyvumas prieš MRSA padermes buvo tolygus vankomicino antimikrobiniam aktyvumui (MIK 2 µg/mL), bei kur kas didesnis nei metilcilino ar cefoksitino (MIK< 64 µg/mL), kurie buvo naudoti kaip kontroliniai antimikrobiniai vaistai.

Junginys 37 pasižymėjo plataus spektro priešgrybiniu atsparumu, nukreiptu prieš azolams atsparius mikroskopinius patogeninius grybus. Junginys 37 pasižymėjo geru priešgrybiniu aktyvumu prieš *Candida auris* (MIK 4 µg/mL), kuris buvo žymiai geresnis nei flukonazolio (128 µg/mL). Junginys 37 taip pat slopino ir azolams atsparių *Aspergillus fumigatus* izoliatų augimą (MIK 32 µg/mL), kuris buvo geresnis nei itrakonazolio priešgrybinis aktyvums (64 µg/mL).

Išvados

1. Iš 4-acetilamino- ir 4-dimetilaminoanilinų ir itakono rūgšties susintetintos 1-(4-acetilaminofenil)- ir 1-(4-dimetilamino)-5-oksopirolidin-3-karboksirūštys, atlikta jų transformacija iki rūgščių hidrazidų;
2. Ištirtos hidrazidų kondensacijos reakcijos su mono- ir dikarbonilinais junginiais ir nustatyta, kad reaguojant jiems su monokarbonilinais junginiais susidaro hidrazonai, tuo tarpu reakcijose su dikarbonilinais susidaro pirolo ir pirazolo fragmentus turintys junginiai;
3. Įvykdyta 1-(4-acetilaminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūšties hidrolizė ir ištirtos gauto junginio cheminės savybės. Nustatyta, kad reaguojant 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščiai su hidrazinhidratu susidaro atitinkamas rūgšties hidrazidas, o reakcijoje su 1,2-diaminobenzenu susiformuoja benzimidazolo ciklinė sistema;
4. Ištirtos 1-(4-aminofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido reakcijos su 2-tiofenkarbaldehidais ir 2,5-heksandionu ir nustatyta, kad pirmuoju atveju susidaro hidrazonų sturktūros junginiai, tuo tarpu reakcijoje su 2,5-heksandionu susidaro du pirolo ciklus turintis junginys
5. Mikrobiologiniai tyrimai atlikti Weill Cornell Medicine of Cornell universite, Niujorke. Buvo nustatyta, kad *N'*-((5-nitrotien-2-il)metilen)-1-(4-((5-nitrotien-2-il)metilen)-amino)fenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**37**) pasižymėjo plataus spektro priešgrybeliniu atsparumu.

Literatūros sąrašas

1. TSNL Staff (August 9, 1952). "Coronagraph Mounts Done". *The Science News-Letter*. **62** (6): 83. doi:10.2307/3931295
2. HE, X., ALIAN, A., STROUD, R. and Ortiz de Montellano, Paul R, 2006. Pyrrolidine Carboxamides as a Novel Class of Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase from *Mycobacterium Tuberculosis*. *Journal of Medicinal Chemistry*, Oct, vol. 49, no. 21, pp. 6308-6323 CrossRef. ISSN 0022-2623. DOI 10.1021/jm060715y.
3. JUKES, T.H., 1985. Some Historical Notes on Chlortetracycline. *Reviews of Infectious Diseases*, October 01, vol. 7, no. 5, pp. 702-707 ISSN 0162-0886. DOI 10.1093/clinids/7.5.702
4. HORCAJADA, J.P., et al., 2019. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. American Society for Microbiology, -08-28, ISBN 0893-8512. DOI 10.1128/cmr.00031-19
5. BECKER, D.E. *Antimicrobial Drugs*. 2013;60(3):111-123. doi:10.2344/0003-3006-60.3.111
6. YET, L., 2008. 4.01 - Pyrazoles. In: A.R. KATRITZKY, C.A. RAMSDEN, E.F.V. SCRIVEN and R.J.K. TAYLOR eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* Oxford: Elsevier. 4.01 - Pyrazoles, pp. 1-141. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080449920004016> ISBN 9780080449920. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00401-6>.
7. MEDWAY, A.M. and SPERRY, J., 2014. Heterocycle Construction using the Biomass-Derived Building Block Itaconic Acid. *Green Chemistry : An International Journal and Green Chemistry Resource : GC*, Mar 24, vol. 16, no. 4, pp. 284-211. Available from: <https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId==datacite::70fe7439292e453dbc3ae2c9ced910e7> CrossRef. ISSN 1463-9262. DOI 10.1039/c4gc00014e.
8. KAHREMAN, S., et al. Computer-Aided Design and Synthesis of 1-{4-[(3,4-Dihydroxybenzylidene)Amino]Phenyl}-5-Oxopyrrolidine-3-carboxylic Acid as an Nrf2 Enhancer.
9. MICKEVICIUS, V., et al, 2009. Synthesis and Properties of 1-(3-(Fluoromethyl and Trifluoromethyl)Phenyl)-5-Oxopyrrolidine-3-Carboxylic Acid Derivatives. *Monatshefte Für Chemie*, Dec, vol. 140, no. 12, pp. 1513-1522 CrossRef. ISSN 0026-9247. DOI 10.1007/s00706-009-0201-z.
10. REDDY, L.V., et al, 2010. Design and Synthesis of 1-Aroyl-2-Ylidene Hydrazines Under Conventional and Microwave Irradiation Conditions and their Cytotoxic Activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 21, no. 1, pp. 98-104. Available from: https://explore.openaire.eu/search/publication?articleId=od_____3056::0fc72d8b6d425c31da61a77c747dc776 CrossRef. ISSN 0103-5053. DOI 10.1590/S0103-50532010000100015.
11. BHARDWAJ, V., et al, 2015a. Pyrrole: A Resourceful Small Molecule in Key Medicinal Hetero-Aromatics. *RSC Advances*, Feb 03, vol. 5, no. 2, pp. 15233-15266 CrossRef. ISSN 2046-2069. DOI 10.1039/c4ra15710a.
12. PÉREZ, J.H., FURLOW, J.D., WINGFIELD, J.C. and RAMENOFSKY, M., 2016. Regulation of Vernal Migration in Gambel's White-Crowned Sparrows: Role of Thyroxine and Triiodothyronine. *Hormones and Behavior*, Aug, vol. 84, pp. 50-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.05.021> MEDLINE. ISSN 0018-506X. DOI 10.1016/j.yhbeh.2016.05.021.

13. VERMA, G., et al, 2014. A Review Exploring Biological Activities of Hydrazones. *Journal of Pharmacy & Bioallied Science*, Apr, vol. 6, no. 2, pp. 69-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24741273> PubMed. ISSN 0976-4879. DOI 10.4103/0975-7406.129170.
14. XU, J., LIU, Y. and HSU, S., 2019. *Hydrogels Based on Schiff Base Linkages for Biomedical Applications*. MDPI AG, -08-19, DOI 10.3390/molecules24163005.
15. ZHANG, X., et al, 2002. A New Procedure for Preparation of Carboxylic Acid Hydrazides. *Journal of Organic Chemistry*, Dec 27, vol. 67, no. 26, pp. 9471-9474. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/jo026288n> PubMed. ISSN 0022-3263. DOI 10.1021/jo026288n.
16. SAPIJANSKAITE-BANEVIC, B., et al., 2021. Synthesis and Antibacterial Activity of New Azole, Diazole and Triazole Derivatives Based on P-Aminobenzoic Acid. MDPI AG, -04-29, DOI 10.3390/molecules26092597.
17. RULEV, A.Y., 2011. Aza-Michael Reaction: Achievements and Prospects. *Russian Chemical Reviews*, Mar 31, vol. 80, no. 3, pp. 197-218. Available from: <http://iopscience.iop.org/0036-021X/80/3/R01> CrossRef. ISSN 0036-021X. DOI 10.1070/RC2011v080n03ABEH004162
18. TAHLAN, S., KUMAR, S. and NARASIMHAN, B., 2019. Antimicrobial Potential of 1H-Benzo[D]Imidazole Scaffold: A Review. *BMC Chemistry*, Dec, vol. 13, no. 1, pp. 1-27. Available from: <https://search.proquest.com/docview/2181025264> CrossRef. ISSN 2661-801X. DOI 10.1186/s13065-019-0521-y.
19. DUTTA, I., et al., 2020. Pyrroles and Their Benzo Derivatives: Structure ☆. In: Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering Elsevier. *Pyrroles and their Benzo Derivatives: Structure ☆*. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128186558000032> ISBN 9780124095472. DOI <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00003-2>.
20. TANG, Y., et al, 2021a. Energetic Tricyclic Polynitropyrazole and its Salts: Proton-Locking Effect of Guanidium Cations. *Inorganic Chemistry*, May 20 2021, May 20 ISSN 1520-510X. DOI 10.1021/acs.inorgchem.1c01202 [doi].
21. ALTAMIMI, A.S.A., et al, 2020. Pyrrolidin-2-one Linked Benzofused Heterocycles as Novel Small Molecule Monoacylglycerol Lipase Inhibitors and Antinociceptive Agents. *Chemical Biology & Drug Design*, Dec, vol. 96, no. 6, pp. 1418-1432. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cbdd.13751> PubMed. ISSN 1747-0277. DOI 10.1111/cbdd.13751.
22. BROKAITE, K., MICKEVICIUS, V. and MIKULSKIENE, G. Synthesis and Structural Investigation of some 1,4-Disubstituted-2- Pyrrolidinones
23. ABBAT, S., DHAKED, D., ARFEEN, M. and BHARATAM, P.V., 2015. Mechanism of the Paal-Knorr Reaction: The Importance of Water Mediated Hemialcohol Pathway. *RSC Advances*, vol. 5, no. 107, pp. 88353-88366 CrossRef. ISSN 2046-2069. DOI 10.1039/C5RA16246G
24. HU, F., ZHANG, L., NANDAKUMAR, K.S. and CHENG, K., 2021. Imidazole Scaffold Based Compounds in the Development of Therapeutic Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, May 26 2021, May 26 ISSN 1873-4294. DOI 10.2174/1568026621666210527103225 [doi].
25. BAE, S.H., et al, 2018. Imidazole Antifungal Drugs Inhibit the Cell Proliferation and Invasion of Human Breast Cancer Cells. *Biomolecules & Therapeutics*, Sep 01, vol. 26, no. 5, pp. 494-

502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30092625> PubMed. ISSN 1976-9148. DOI 10.4062/biomolther.2018.042.
26. HUSAIN, A., et al, 2013. Synthesis and Biological Evaluation of Di- and Tri-Substituted Imidazoles as Safer Anti-Inflammatory-Antifungal Agents. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, April 01, vol. 5, no. 2, pp. 154-161 ISSN 0976-4879. DOI 10.4103/0975-7406.111822 [doi].
 27. REN, B., et al, 2021. Design, Synthesis and in Vitro Antitumor Evaluation of Novel Pyrazole-Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, May 09 2021, May 09, vol. 43, pp. 128097 ISSN 1464-3405. DOI S0960-894X(21)00323-1 [pi]
 28. SAINI, N., et al, 2019. Furan/Thiophene-Based Fluorescent Hydrazones as Fluoride and Cyanide Sensors. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, vol. 385, pp. 112038. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1010603019310391> ISSN 1010-6030. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.112038>.
 29. RABBANI, M.G., et al, 2012a. Pyrene-Directed Growth of Nanoporous Benzimidazole-Linked Nanofibers and their Application to Selective CO₂ Capture and Separation. *Journal of Materials Chemistry*, vol. 22, no. 48, pp. 25409 CrossRef. ISSN 0959-9428. DOI 10.1039/c2jm34922a.
 30. DAVIS, R.R., et al, 2021. Structural Insights into JAK2 Inhibition by Ruxolitinib, Fedratinib, and Derivatives Thereof. *Journal of Medicinal Chemistry*, Feb 25, vol. 64, no. 4, pp. 2228-2241. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01952> MEDLINE. ISSN 0022-2623. DOI 10.1021/acs.jmedchem.0c01952.
 31. LEHN, J., 2006a. Conjecture: Imines as Unidirectional Photodriven Molecular Motors-Motional and Constitutional Dynamic Devices. *Chemistry : A European Journal*, Aug 07, vol. 12, no. 23, pp. 5910-5915. Available from: <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-GPT7KLVP-N/fulltext.pdf> MEDLINE. ISSN 0947-6539. DOI 10.1002/chem.200600489.
 32. WANG, W., et al, 2021. Synthesis and Biological Activity of Novel Pyrazol-5-Yl-Benzamide Derivatives as Potential Succinate Dehydrogenase Inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, May 14 2021, May 26, vol. 69, no. 20, pp. 5746-5754 ISSN 1520-5118. DOI 10.1021/acs.jafc.0c08094
 33. KIM, Y. and GABBAL, F.P., 2009. Cationic Boranes for the Complexation of Fluoride Ions in Water Below the 4 Ppm Maximum Contaminant Level. *Journal of the American Chemical Society*, March 11, vol. 131, no. 9, pp. 3363-3369 ISSN 1520-5126. DOI 10.1021/ja8091467.
 34. SAPIJANSKAITE-BANEVIČ, B., et al, 2020. Synthesis, Characterization and Bioassay of Novel Substituted 1-(3-(1,3-Thiazol-2-Yl)Phenyl)-5-Oxopyrrolidines. *Molecules (Basel, Switzerland)*, May 22, vol. 25, no. 10, pp. 2433. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32456041> MEDLINE. ISSN 1420-3049. DOI 10.3390/molecules25102433.
 35. TUMOSIENE, I., et al, 2019. Synthesis of 1-(5-Chloro-2-Hydroxyphenyl)-5-Oxopyrrolidine-3-Carboxylic Acid Derivatives and their Antioxidant Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*, March 09 2019, March 09, vol. 24, no. 5, pp. 10.3390/molecules24050971 ISSN 1420-3049. DOI E971 [pii].
 36. ŽIRGULEVIČIŪTĒ, Ž, et al, 2015. Synthesis of 1-(4-Hydroxyphenyl)-5-Oxopyrrolidine-3-Carboxylic Acid Derivatives and Evaluation their Antibacterial Activity. *Cheminė Technologija*, Mar 06, vol. 65, no. 1 CrossRef. ISSN 1392-1231. DOI 10.5755/j01.ct.65.1.8715.

37. SIWACH, A. and VERMA, P.K., 2021. Synthesis and Therapeutic Potential of Imidazole Containing Compounds. *BMC Chemistry*, Feb 18, vol. 15, no. 1, pp. 12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33602331> PubMed. ISSN 2661-801X. DOI 10.1186/s13065-020-00730-1.
38. DUGAL, M., SANKAR, G., RAJA, R. and THOMAS, J.M., 2000. Designing a Heterogeneous Catalyst for the Production of Adipic Acid by Aerial Oxidation of Cyclohexane this Work was Supported by an EPSRC Rolling Grant to J.M.T. we Thank the CLRC for the Synchrotron Beam Time and Other Facilities at Daresbury Laboratory. *Angewandte Chemie (International Ed.in English)*, July 03, vol. 39, no. 13, pp. 2310-2313 ISSN 1521-3773. DOI 10.1002/1521-3773(20000703)39:13<2310::AID-ANIE2310>3.0.CO;2-G [pii].
39. ZHAO, D., SHI, Z. and GLORIUS, F., 2013. Indole Synthesis by Rhodium(III)-Catalyzed Hydrazine-Directed C-H Activation: Redox-Neutral and Traceless by N-N Bond Cleavage. *Angewandte Chemie (International Ed.)*, Nov 18, vol. 52, no. 47, pp. 12426-12429. Available from: <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-26PZVJ6H-5/fulltext.pdf> MEDLINE. ISSN 1433-7851. DOI 10.1002/anie.201306098.
40. NGUYEN, K.M.H. and LARGERON, M., 2015. A Bioinspired Catalytic Aerobic Oxidative C-H Functionalization of Primary Aliphatic Amines: Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles. *Chemistry : A European Journal*, Sep 01, vol. 21, no. 36, pp. 12606-12610. Available from: <https://api.istex.fr/ark:/67375/WNG-5HHMSTHZ-5/fulltext.pdf> MEDLINE. ISSN 0947-6539. DOI 10.1002/chem.201502487.
41. HIKAWA, H., INO, Y., SUZUKI, H. and YOKOYAMA, Y., 2012. Pd-Catalyzed Benzylic C-H Amidation with Benzyl Alcohols in Water: A Strategy to Construct Quinazolinones. *The Journal of Organic Chemistry*, August 09 2012, August 17, vol. 77, no. 16, pp. 7046-7051 ISSN 1520-6904. DOI 10.1021/jo301282n [doi].
42. LU, G., et al, 2020. Transition-Metal-Free Synthesis of 1,2-diphenyl-1H-benzo[D] Imidazole Derivatives from N-phenylbenzimidamides and Cyclohexanones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, Feb 06, vol. 362, no. 3, pp. 487-492. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.201901161> ISSN 1615-4150. DOI 10.1002/adsc.201901161.
43. BROKAITE, K., MICKEVICIUS, V. and MIKULSKIENE, G., 2006. Synthesis and Investigation of some 1,4-Disubstituted 2-Pyrrolidinones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds (New York, N.Y. 1965)*, Sep, vol. 42, no. 9, pp. 1158-1167 CrosJJsRef. ISSN 0009-3122. DOI 10.1007/s10593-006-0220-1.
44. TRACZEWSKI, M.M., AMBLER, J.E. and SCHUCH, R., 2021. Determination of MIC Quality Control Parameters for Exebacase, a Novel Lysin with Anti-Staphylococcal Activity. *Journal of Clinical Microbiology*, April 28 2021, April 28 ISSN 1098-660X. DOI JCM.03117-20 [pii].
45. CLARK, S.T., et al, 2021. Evaluation of Digital Dispense-Assisted Broth Microdilution Antimicrobial Susceptibility Testing for Pseudomonas Aeruginosa Isolates. *Scientific Reports*, April 28 2021, April 28, vol. 11, no. 1, pp. 9157-0 ISSN 2045-2322. DOI 10.1038/s41598-021-88423-0 [doi].
46. SCHUG, A.R., et al, 2020. Biocide Susceptibility Testing of Bacteria: Development of a Broth Microdilution Method. *Veterinary Microbiology*, July 08 2020, September 01, vol. 248, pp. 108791 ISSN 1873-2542. DOI S0378-1135(20)30587-3 [pii].

47. BERKOW, E.L., LOCKHART, S.R. and OSTROSKY-ZEICHNER, L., 2020. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clinical Microbiology Reviews*, April 29 2020, April 29, vol. 33, no. 3, pp. 10.1128/CMR.00069-19. Print 2020 Jun 17 ISSN 1098-6618. DOI e00069-19.