

1-(4-Hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties darinių sintezė ir antibakterinis aktyvumas

Ž. Žirgulevičiūtė, R. Vaickelionienė, I. Jonuškienė, K. Anusevičius, V. Mickevičius

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

crossref <http://dx.doi.org/10.5755/j01.ct.65.1.8715>

Gauta 2014 m. rugsėjo 30 d.; priimta spaudai 2014 m. spalio 28 d.

Susintetinti 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis ir jos dariniai. Ištirtos karboksirūgšties nitrozavimo ir azoderinimo reakcijos, kurių metu susintetintos 1-(4-hidroksi-3-nitrozofenil)-5-oksopirolidin-3-, 1-{3-[(2,5-dichlorfenil)diazenil]-4-hidroksifenil}-5-oksopirolidin-3- ir 1-{4-hidroksi-3-[(4-nitrofenil)diazenil]fenil}-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštys. Atlikta 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties hidrazido kondensacija su karbonilniais junginiais – aromatiniais ir heterocikliniais aldehidais, α -, β - ir γ -diketonais ir susintetinti hidrazono, azolų ir triazino fragmentus savo struktūroje turintys junginiai. Ištirtas dalies susintetintų junginių antibakterinis aktyvumas prieš gramneigiamas sporų neformuojančias lazdeles *Rhizobium radiobacter*.

Reikšminiai žodžiai: pirolidinonai, hidrazonai, azolai, 1,2,4-triazinai, kondensacija, antibakterinis aktyvumas.

Įvadas

Viena iš organinės ir medicininės chemijos paskirčių – sintetinti ir tirti medžiagas, tinkančias vaistiniams preparatams gaminti. Daugelio vaistinių preparatų sudėtyje yra heterociklinių junginių. Azotą turintys heterociklai sudaro svarbią natūralių ir sintetinių produktų klasę, kurių daugelis pasižymi naudingomis biologinėmis savybėmis. Pirolidono žiedas yra daugelio biologiškai aktyvių medžiagų struktūrinis fragmentas. Pirolidinams būdingos labai įvairios farmakologinės savybės: antimikrobinės [1–3], priešvėžinės, ŽIV slopinamosios savybės, prieštraukulinės [4, 5], ketoamido katepsino K inhibitorių [6], žmogaus melanokortino 4 receptorių agonistų [7] ir kt. Pirolo fragmentą turintiems dariniams būdingos antibakterinės, antioksidacinės, citotoksinės, insekticidinės, priešūždegiminės [8–10] savybės. Pirazolo dariniai veikia kaip antimikrobiniai [11], priešvėžiniai [12], priešgrybeliniai [13], priešvirusiniai [14] preparatai. Chemikai ir medikai itin susidomėję plačiu 1,2,4-triazinų biologinių savybių spektru – jie yra žinomi kaip AIDS slopinamojo poveikio, priešvėžiniai [15, 16], antituberkulioziniai [17], priešūždegiminiai [18, 19] preparatai, taip pat taikomi žemės ūkyje kaip biocidinės ir priešgrybelinės augalų apsaugos priemonės [20–22].

Ankstesniuose mūsų darbuose aprašyta daug naujų 1,4-pakeistų 2-pirolidinono darinių, pasižyminčių antimikrobinėmis [23–25], augalų augimą reguliuojančiomis [26], žemės ūkio kultūrų derlių ir kokybę [27, 28] gerinančiomis savybėmis, sintezė.

Tęsiant darbus biologiškai aktyvių medžiagų paieškos srityje, buvo susintetinti nauji potencialiai biologiškai aktyvūs 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-

karboksirūgšties dariniai ir ištirtas jų antibakterinis aktyvumas.

Medžiagos ir tyrimų metodikos

Susintetintų junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III/400 (400 ir 700 MHz) spektrometru, vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), tirpikliu – deuterintas dimetilsulfoksidas. Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai užrašyti PERKIN ELMER Spectrum Bx FT – IR aparatu, naudojant KBr tabletes. Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (plokštelės Silicagel 60 F254, ryškinta UV šviesoje, $\lambda = 254$ nm ir 366 nm). Produktų lydymosi temperatūra nustatyta aparatu APA 1, elementinė analizė atlikta analizatoriumi CE-440 („Exeter Analytical Inc“, JAV).

1-(4-Hidroksi-3-nitrozofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (4). Karboksirūgštis **1** (2,21 g, 1 mmol) ištirpinama acto rūgštyje (20 ml) 3 kartus kas 5 min, mišinį maišant suberiamas natrio nitritas (0,69 g, 10 mmol) ir maišoma 1 h. Paskui reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (50 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Išeiga – 1,32 g (54 %). Lyd. t. – 230–232 °C (iš vandens).

^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,64–2,85 (m, 2H, CH₂CO), 3,29–3,43 (m, 1H, CH), 3,89–4,12 (m, 2H, NCH₂), 7,02–8,46 (m, 3H, H_{arom}), 10,53 (s, 1H, OH), 12,81 (pl. s, 1H, COOH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 34,91, 35,15, 49,94 (C_{pirolid}), 115,78, 119,29, 126,90, 130,87, 136,07, 148,58 (C_{arom}), 171,94, 174,17 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} : 1697 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 52,80; N 11,20; H 4,03.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$. Nustatyta, %: C 52,44; N 10,99; H 4,14.

Bendrasis junginių 5, 6 sintezės metodas.
Karboksirūgštis **1** (0,99 g, 4,5 mmol) ištirpinama 2M natrio hidroksido tirpale (10 ml), praskiedžiama vandeniu (20 ml), ataušinama. Į stiklinę su atitinkamu anilinu (4,5 mmol) įpilama 2M druskos rūgštis (15 ml). Tirpalas, dedant į jį ledo gabalėlių, ataušinamas iki 0 °C ir į jį nuolat maišant iš lėto sulašinamas natrio nitrito vandeninis tirpalas (0,62 g, 9,0 mmol/5 ml). Baigus diazotinti, į reakcijos mišinį supilamas natrio acetato vandeninis tirpalas (1 g/3 ml), įmetama ledo ir visas diazotinio tirpalas tuoj pat maišant po truputį pilamas į anksčiau paruoštą ir atšaldytą iki 0 °C karboksirūgštis tirpalą. Po 10 min susidaręs produktas filtruojamas, plaunamas vandeniu, džiovinamas.

1-{3-[(2,5-Dichlorfenil) diazenil]-4-hidroksifenil}-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (5)

Išga - 0,72 g (42 %). Lyd. t. - 230–232 °C (iš vandens).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,63–2,85 (m, 2H, CH_2CO), 3,23–3,43 (m, 1H, CH), 3,92–4,10 (m, 2H, NCH_2), 7,07–8,10 (m, 6H, H_{arom}), 11,04 (s, 1H, OH), 12,77 (s, 1H, COOH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 34,94, 35,14, 50,04 ($\text{C}_{\text{pirolid}}$), 112,05, 117,94, 118,66, 127,27, 131,84, 132,08, 132,37, 132,99, 138,07, 147,84, 152,76 (C_{arom}), 171,63, 174,16 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} : 1698, 1582 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 51,80; N 10,66; H 3,32.
 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Nustatyta, %: C 51,99; N 10,27; H 3,54.

1-{4-Hidroksi-3-[(4-nitrofenil) diazenil]fenil}-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (6)

Išga - 0,82 g (50 %). Lyd. t. - 191–193 °C (iš vandens).

^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,66–2,81 (m, 2H, CH_2CO), 3,28–3,41 (m, H, CH), 3,95–4,09 (m, 2H, NCH_2), 7,11–8,43 (m, 7H, H_{arom}), 10,82 (pl.s, 1H, OH), 12,77 (pl.s, 1H, COOH).

^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 34,96, 35,16, 50,12 ($\text{C}_{\text{pirolid}}$), 110,25, 118,69, 123,77, 124,92, 127,31, 131,73, 138,37, 148,21, 153,39, 155,11 (C_{arom}), 171,64, 174,17 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} : 1724, 1676 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 55,14; N 15,13; H 3,81.
 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Nustatyta, %: C 55,10; N 15,23; H 4,01.

Bendrasis junginių 7–13 sintezės metodas.
Hidrazido **3** (1 g, 4,25 mmol), atitinkamo karbaldehido (5,1 mmol), acto rūgštis (2 ml) ir 1,4-dioksano (10 ml) mišinys virinamas 18 h, atvėsinaamas, susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos 2-propanoliu ir eteriu.

N'-Benziliden-1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (7)

Išga - 4,48 g (93 %). Lyd. t. - 187–189 °C (iš 1,4-dioksano).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,64–2,83 (m, 2H, CH_2CO), 3,27–3,41 (m, H, CH), 3,87–4,12 (m,

2H, NCH_2), 6,76 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, H_{arom}), 7,70 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H_{arom}), 8,04 (s, 1H (0,65), (Z) N=CH), 8,23 (s, 1H (0,35), (E) N=CH), 9,33, 9,34 (2s, 1H, OH), 11,55 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 11,62 (s, 1H (0,35), (E) NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 32,91, 34,65, 50,51 ($\text{C}_{\text{pirolid}}$), 115,10, 121,67, 126,87, 127,83, 129,88, 130,97, 154,14 (C_{arom}), 143,60 (N=CH), 171,27, 173,66 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} : 3187 (NH), 1664, 1610 (C=O), 1525 (C=N).

Apskaičiuota, %: C 66,86; N 13,00; H 5,30.
 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Nustatyta, %: C 66,98; N 13,19; H 5,47.

1-(4-Hidroksifenil)-N'-(3-nitrobenziliden)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (8)

Išga - 0,88 g (60 %). Lyd. t. - 255–257 °C (iš 1,4-dioksano).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,64–2,85 (m, 2H, CH_2CO), 3,29–3,42 (m, H, CH), 3,84–4,18 (m, 2H, NCH_2), 6,72–8,36 (m, 8H, H_{arom}), 8,47 (s, 1H (0,65), (Z) N=CH), 8,52 (s, 1H (0,35), (E) N=CH), 9,33, 9,35 (2s, 1H, OH), 11,78 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 11,86 (s, 1H (0,35), (E) NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 32,83, 34,67, 50,43 ($\text{C}_{\text{pirolid}}$), 115,08, 121,23, 121,66, 124,10, 130,39, 132,79, 135,98, 144,59, 148,26, 154,14 (C_{arom}), 141,42 (N=CH), 171,18, 173,96 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} : 3343, 3086, 3069 (NH), 1673, 1603, (C=O), 1527 (C=N).

Apskaičiuota, %: C 58,69; N 15,21; H 4,38.
 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Nustatyta, %: C 58,66; N 14,99; H 4,50.

1-(4-Hidroksifenil)-N'-(4-nitrobenziliden)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (9)

Išga - 0,9 g (57 %). Lyd. t. - 229–231 °C (iš 1,4-dioksano).

^1H BMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,66–2,83 (m, 2H, CH_2CO), 3,32–3,39 (m, H, CH), 3,88–4,14 (m, 2H, NCH_2), 6,73–8,32 (m, 8H, H_{arom} , N=CH), 9,34, 9,35 (2s, 1H, OH), 11,83 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 11,90 (s, 1H (0,35), (E) NH).

^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 32,89, 34,62, 50,39 ($\text{C}_{\text{pirolid}}$), 115,10, 121,68, 124,01, 127,83, 130,92, 141,30, 147,71, 154,16 (C_{arom}), 144,55 (N=CH), 171,16, 174,07 (C=O).

IR, ν , cm^{-1} : 3220 (NH), 1685, 1518, (C=O), 1515 (C=N).

Apskaičiuota, %: C 58,69; N 15,21; H 4,38.
 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Nustatyta, %: C 58,83; N 15,32; H 4,58.

N'-(4-Hidroksibenziliden)-1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (10)

Išga - 0,98 g (68 %). Lyd. t. - 222–224 °C (iš 1,4-dioksano).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,62–2,79 (m, 2H, CH_2CO), 3,18–3,43 (m, H, CH), 3,83–4,10 (m, 2H, NCH_2), 6,70–6,87 (m, 4H, H_{arom}), 7,42 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{arom}), 7,52 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{arom}), 7,93 (s, 1H (0,65), (Z) N=CH), 8,11 (s, 1H (0,35), (E) N=CH), 9,33

(pl. s, 1H, OH), 9,88 (pl. s, 1H, OH), 11,33 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 11,40 (s, 1H (0,35), (E) NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 32,88, 34,66, 50,57 (C_{pirolid}), 115,10, 115,71, 121,66, 125,17, 128,59, 131,00, 154,13, 159,24 (C_{arom}), 143,91 (N=CH), 171,35, 173,28 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 3076 (NH), 1675, 1598, (C=O), 1517 (C=N).

Apskaičiuota, %: C 63,71; N 12,38; H 5,05. C₁₈H₁₇N₃O₄. Nustatyta, %: C 63,59; N 12,59; H 5,14.

N'-(2-Chlor-5-nitrobenziliden)-1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (11)

Išga - 1,54 g (93 %). Lyd. t. - 269–271 °C (iš 1,4-dioksano).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 2,63–2,89 (m, 2H, CH₂CO), 3,27–3,42 (m, H, CH), 3,85–4,19 (m, 2H, NCH₂), 6,72–8,66 (m, 8H, H_{arom}, N=CH), 9,33, 9,35 (2s, 1H, OH), 11,91 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 12,06 (s, 1H (0,35), (E) NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 32,82, 34,64, 50,40 (C_{pirolid}), 115,08, 121,11, 121,68, 125,04, 131,56, 132,82, 137,95, 140,92, 146,82, 154,15 (C_{arom}), 138,86 (N=CH), 171,11, 174,03 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 3187 (NH), 1664, 1565, (C=O), 1521 (C=N).

Apskaičiuota, %: C 53,67; N 13,91; H 3,75. C₁₈H₁₅ClN₄O₅. Nustatyta, %: C 53,69; N 13,78; H 3,78.

1-(4-Hidroksifenil)-N'-(tien-2-ilmetiliden)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (12)

Išga - 1,04 g (74 %). Lyd. t. - 125–127 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 2,65–2,80 (m, 2H, CH₂CO), 3,25–3,40 (m, H, CH), 3,83–4,08 (m, 2H, NCH₂), 6,73–8,87 (m, 8H, H_{arom}, H_{tiofen}, N=CH), 9,34, 9,35 (2s, 1H, OH), 11,53 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 11,56 (s, 1H (0,35), (E) NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 33,07, 34,56, 50,48 (C_{pirolid}), 115,12, 121,69, 127,95, 128,45, 130,34, 133,79, 138,99, 142,20, 154,16 (C_{arom}, C_{tiofen}, N=CH), 171,21, 173,22 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 3207 (NH), 1669, 1597, (C=O), 1515 (C=N), 1227 (C=S).

Apskaičiuota, %: C 58,34; N 12,76; H 4,59. C₁₆H₁₅N₃O₃S. Nustatyta, %: C 58,46; N 12,71; H 4,60.

1-(4-Hidroksifenil)-N'[(5-nitrotien-2-il)metiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (13)

Išga - 1,34 g (84 %). Lyd. t. - 135–137 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 2,63–2,82 (m, 2H, CH₂CO), 3,27–3,39 (m, H, CH), 3,85–4,08 (m, 2H, NCH₂), 6,73–8,13 (m, 6H, H_{arom}, H_{tiofen}), 8,19 (s, 1H (0,65), (Z) N=CH), 8,47 (s, 1H (0,35), (E) N=CH), 9,33, 9,35 (2s, 1H, OH), 11,95 (s, 1H (0,65), (Z) NH), 11,97 (s, 1H (0,35), (E) NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 32,92, 34,59, 50,34 (C_{pirolid}), 115,10, 121,67, 129,14, 130,58,

136,83, 140,56, 146,58, 150,54, 154,16 (C_{arom}, C_{tiofen}, N=CH), 171,07, 173,91 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 3111 (NH), 1701, 1669 (C=O), 1514 (C=N), 1221 (C=S).

Apskaičiuota, %: C 51,33; N 14,97; H 3,77. C₁₆H₁₄N₄O₅S. Nustatyta, %: C 51,43; N 14,28; H 3,80.

1-(4-Hidroksifenil)-N-[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiazolidin-3-il]-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (14)

Junginio **9** (0,54 g, 1,4 mmol), 2-merkptoacto rūgštis (0,52 g, 5,6 mmol) ir acto rūgštis (15 ml) mišinys virinamas 72 h, atvėsinamas, skiedžiamas vandeniu (35 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu, džiovinamas.

Išga - 0,26 g (43 %). Lyd. t. - 275–277 °C (iš tolueno).

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 2,08 (s, 2H, CH₂), 2,56–2,73 (m, 2H, CH₂CO), 3,14–3,36 (m, 1H, CH), 3,57–4,01 (m, 2H, NCH₂), 5,97 (s, 1H (0,45), (Z) NCH), 5,98 (s, 1H (0,55), (E) NCH), 6,71–8,27 (m, 8H, H_{arom}), 9,37 (s, 1H, OH), 10,46, (s, 1H (0,45), (Z) NH), 10,47 (s, 1H (0,55), (E) NH).

¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 21,07 (CH₂), 29,12, 33,49, 50,57 (C_{pirolid}), 60,39 (NCH), 115,10, 121,68, 123,86, 128,24, 130,69, 137,38, 147,76, 154,25 (C_{arom}), 168,81, 170,69, 171,88 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 3220 (NH), 1724, 1676 (C=O), 1516 (C=N).

Apskaičiuota, %: C 54,29; N 12,66; H 4,10. C₂₀H₁₈N₄O₆S. Nustatyta, %: C 54,16; N 12,60; H 4,17.

1-(4-Hidroksifenil)-4-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)karbonil]pirolidin-2-onas (15)

Hidrazido **3** (1,01 g, 4,3 mmol), 2,4-pentadiono (0,86 g, 8,6 mmol), druskos rūgštis (0,5 ml) ir 2-propanolio (15 ml) mišinys virinamas 6 h, skiedžiamas vandeniu (60 ml), ataušinamas, susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Išga - 0,78 g (62 %). Lyd. t. - 148–150 °C (iš vandens).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 2,22 (s, 3H, C-CH₃), 2,50 (s, 3H, C-CH₃), 2,73–2,93 (m, 2H, CH₂CO), 3,90–4,20 (m, 2H, NCH₂), 4,40–4,52 (m, 1H, CH), 6,22 (s, 2H, 2CH), 6,77 (d, 2H, J = 8,9 Hz, H_{arom}), 7,41 (d, 2H, J = 8,9 Hz, H_{arom}), 9,36 (s, 1H, OH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 13,54, 14,03 (CH₃), 34,82, 35,45, 50,61 (C_{pirolid}), 111,54 (CH_{pirazol}), 115,10, 121,79, 130,75, 130,81, 143,66, 152,10, 154,25 (C_{arom}, C_{pirazol}), 170,75, 172,70 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 1720, 1663 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 62,20; N 14,04; H 5,72. C₁₆H₁₇N₃O₃. Nustatyta, %: C 62,07; N 13,57; H 6,05.

1-(4-Hidroksifenil)-N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (16)

Hidrazido **3** (1,01 g, 4,3 mmol), 2,5-heksandiono (0,74 g, 6,5 mmol), acto rūgštis (1 ml) ir 2-propanolio (15 ml) mišinys virinamas 2 h, skiedžiamas vandeniu (100 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Išėiga – 0,4 g (30 %). Lyd. t. – 238–240 °C (iš vandens ir 2-propanolio mišinio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 1,99 (s, 6H, 2CH₃), 2,63–2,89 (m, 2H, CH₂CO), 3,32–3,50 (m, H, CH), 3,85–4,10 (m, 2H, NCH₂), 5,65 (s, 2H, 2CH_{pirol}), 6,74 – 7,44 (m, 4H, H_{arom}), 9,36 (s, 1H, OH), 10,88 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 10,94 (CH₃), 34,15, 35,34, 50,85 (C_{pirolid}), 103,10 (CH_{pirol}), 115,15, 121,79, 126,75, 130,81, 154,11, 154,27 (C_{arom}, C_{pirol}), 170,84, 171,97 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 3220 (NH), 1685, 1518 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 65,16; N 13,41; H 6,11. C₁₇H₁₉N₃O₃. Nustatyta, %: C 66,24; N 13,50; H 6,17.

4-(5,6-Difenil-[1,2,4]triazin-3-il)-1-(4-hidroksifenil)pirolidin-2-onas (17). Hidrazido **3** (1,18 g, 5 mmol), 1,2-difenil-1,2-etandiono (1,05 g, 5 mmol), acto rūgšties (10 ml) ir amonio acetato (3,86 g, 50 mmol) mišinys virinamas 14 h, atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu (50 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Išėiga – 0,84 g (41 %). Lyd. t. – 240–242 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 3,00–3,15 (m, 2H, CH₂CO), 3,36 (s, 1H, CH), 4,15–4,40 (m, 2H, NCH₂), 6,75–7,54 (m, 14H, H_{arom}), 9,48 (pl. s, 1H, OH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 36,96, 37,08, 52,59 (C_{pirolid}), 115,10, 121,72, 128,38, 128,50, 129,30, 129,44, 129,71, 130,64, 131,03, 135,35, 135,44, 154,17 (C_{arom}), 155,90, 156,09 (N–C=C–N), 166,97 (N–C=N), 171,33 (C=O).

IR, ν, cm⁻¹: 1684 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 73,51; N 13,72; H 4,94. C₂₅H₂₀N₄O₂. Nustatyta, %: C 73,60; N 13,62; H 4,90.

1-(4-Hidroksifenil)-N-(1,3-diokso-1,3-dihidro-2H-izoindol-2-il)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (18).

Hidrazido **3** (1,65 g, 7 mmol), ftalio rūgšties anhidrido (1,04 g, 7 mmol), acto rūgšties (20 ml) mišinys virinamas 24 h, atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu (50 ml), susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Išėiga – 1,0 g (39 %). Lyd. t. – 80–82 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 2,56–2,91 (m, 2H, CH₂CO), 3,32–3,56 (m, 1H, CH), 3,75–4,14 (m, 2H, NCH₂), 6,73–8,14 (m, 8H, H_{arom}), 9,37 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ, m. d.: 33,80, 35,20, 50,82 (C_{pirolid}), 115,16, 121,82, 123,80, 129,47, 130,73, 135,33, 154,30 (C_{arom}), 165,08, 170,69, 172,34 (C=O).

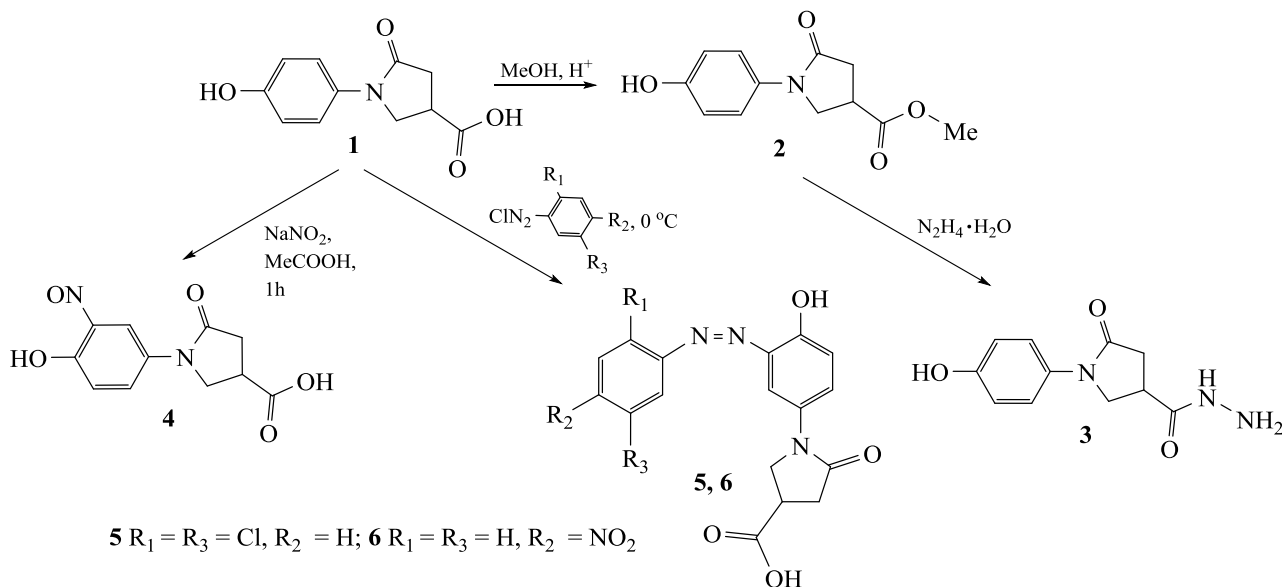
IR, ν, cm⁻¹: 3400–3528 (NH), 1732, 1688 (C=O).

Apskaičiuota, %: C 62,46; N 11,50; H 4,14. C₁₉H₁₅N₃O₅. Nustatyta, %: C 62,54; N 11,41; H 4,20.

Rezultatai ir jų aptarimas

Pradinis junginys – 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**1**) gauta virinant atitinkamą aromatinį aminą su itakono rūgštimi vandenyje [29], 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**3**) susintetintas pagal metodiką, pateiktą literatūros šaltinyje [30]. Ištirtos 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties (**1**) nitrozavimo ir azoderinimo reakcijos. 1-(4-Hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštį (**1**) veikiant natrio nitritu acto rūgštyje kambario temperatūroje susintetinta 1-(4-hidroksi-3-nitrozofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**4**) (1 schema).

1 schema



Iš reakcijos mišinio produktas išskirtas skiedžiant jį vandeniu. Susintetinto junginio **4** ¹H BMR spektre tripakeisto benzeno fragmento protonai stebimi

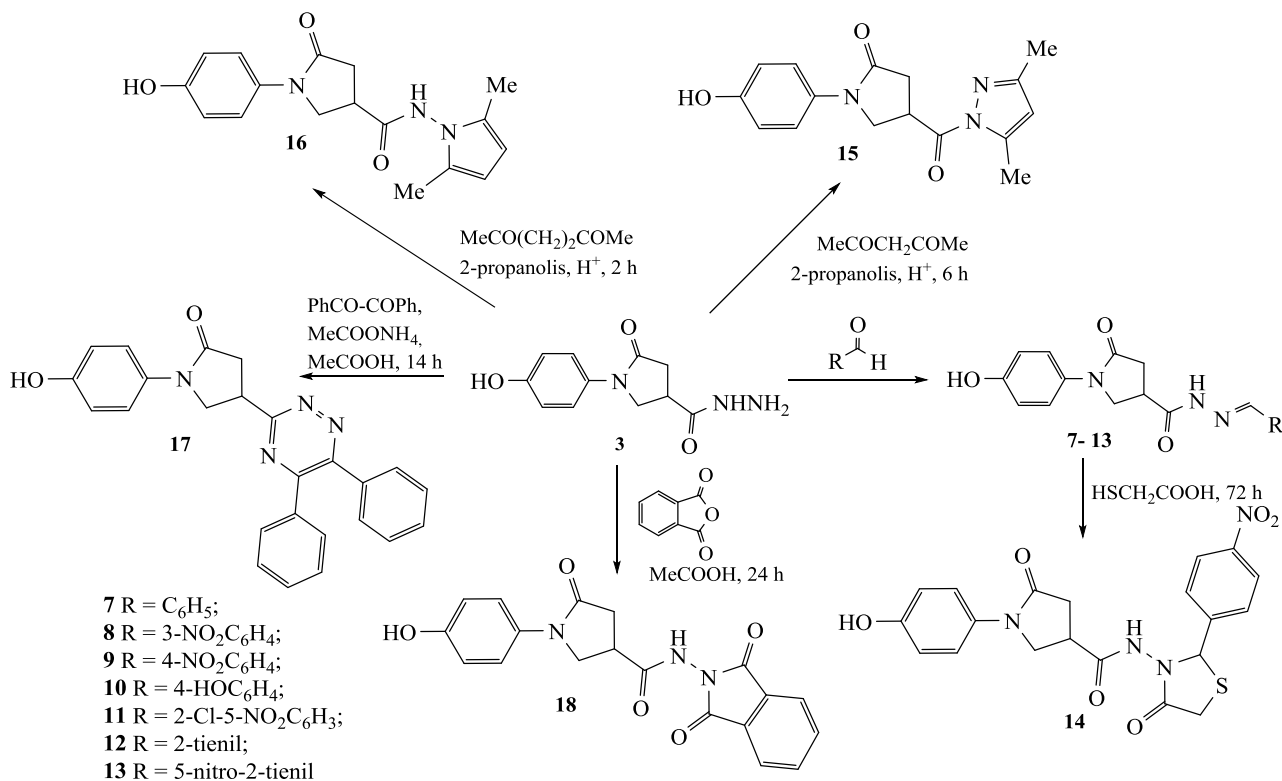
multipletu, kuris integruojamas 3 protonais, o pradinio junginio ¹H BMR spektro analogiškoje dalyje matomi du dubletai, atitinkantys benzeno žiedo 4 vandenilio atomus.

Karboksirūgštis **1** azoderinimo reakcija vykdyta standartinėmis sąlygomis: pirmiausia šaldant iš atitinkamų anilinų ir natrio nitrito druskos rūgštis tirpale pagaminti fenildiazonio chloridai, paskui junginys **1** ištirpintas 2M natrio hidroksido tirpale ir tirpalas atvėsintas. Į šarminį tirpalą maišant ir šaldant supiltas atitinkamas fenildiazonio chlorido tirpalas. Po 10 min maišymo susidarę reakcijos produktai nufiltruoti ir plauti vandeniu. Šių junginių ^1H BMR spektrą palyginus su pradinio junginio **1** spektru, 7,07–8,46 m. d. intervale matomi multipletai, atitinkantys naujai susiformavusių junginių **5** ir **6** struktūroje esančių dviejų benzeno žiedų šešių arba septynių vandenilio protonų skaičių. ^{13}C BMR spektruose smailės ties 152,76 (**5**) ir 153,39 (**6**) m. d. bei 155,11 m. d. (**6**) priskirtos prisijungusių atitinkamai 2,5-pakeisto ir 4-pakeisto benzeno žiedų C–N=N ir C–NO₂ fragmentų anglies atomams.

Atliktos 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis hidrazido (**3**) kondensacijos reakcijos su aromatiniais aldehidais – benzaldehidu, 3-nitro-, 4-nitro-, 4-hidroksi-, 2-chlor-5-nitrobenzaldehydais, taip pat reakcijos su 2-tiofen- ir 5-nitro-2-tiofenkarbaldehydais. Nustatyta, kad vykstant šioms reakcijoms susidarė hidrazonai **7–13**. Junginių **7–11** ^1H BMR spektruose, palyginti su pradinio junginio **3** spektru, nėra

aminogrupei būdingo singlato, papildomai 6,70–8,36 m. d. intervale atsiranda aromatiniais protonams būdingų signalų, o 7,93–8,66 m. d. intervale silpnesniuose laukuose stebimi N=CH fragmento protono signalai dviejų linijų rinkiniais ir tai rodo, kad šie junginiai DMSO tirpale egzistuoja *E/Z* izomerų pavidalu. Pavyzdžiui, junginio **10** ^1H BMR spektre DMSO-*d*₆ tirpale dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį NH ir N=CH grupių protonų smailės stebimos dviejų linijų rinkiniais: NH – ties 11,33 ir 11,40 m. d., o N=CH – ties 7,93 ir 8,11 m. d. Jų santykis – 0,65 : 0,35. Kadangi *Z* izomerą atitinkanti linija yra labiau ekranuota ir visada yra stebima stipresniame magnetiniame lauke, galima teigti, kad šiuo atveju vyrauja *Z* izomeras. IR spektre matomos dviejų C=O grupių sugerties juostos ties 1675 ir 1598 cm⁻¹. Junginių **12**, **13** ^1H BMR spektruose, palyginti su pradinio junginio **3** spektru, nėra aminogrupei būdingo singlato, tačiau šiuose spektruose, taip pat ^{13}C BMR spektruose atsiranda papildomos tiofeno žiedų bei azometininio fragmento vandenilio protonų ir anglies atomų signalų linijos. Jie, kaip ir junginiai **7–11**, DMSO-*d*₆ tirpaluose, vyraujant *Z* izomerui, egzistuoja *E/Z* mišinių pavidalu.

2 schema



Tolesniame darbo etape buvo atlikta junginio **9** reakcija su 2-merkptoacto rūgštimi. Virinant šį hidrazoną koncentruotos acto rūgštis ir 2-merkptoacto rūgštis mišinys, susidarė 1-(4-hidroksifenil)-*N*-[2-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiazolidin-3-il]-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (**14**), kurio ^1H BMR spektre signalai,

esantys ties 2,08 m. d. bei 5,97 ir 5,98 m. d., o ^{13}C BMR spektre signalai, esantys ties 21,07 ir 60,39 m. d. ir priskirti SCH₂ ir NCH grupėms, įrodo junginio **14** susidarymą.

Karboksirūgščių hidrazidai naudojami penkianarių azotą turinčių heterociklinių junginių su vienu, dviem ar

trimis azoto atomais cikle sintezėje. Azolų dariniai **15** ir **16** susintetinti karbohidrazido **3** ir diketonų – 2,4-pentandiono ir 2,5-heksandiono – tarpusavio sąveikos verdančiame 2-propanolyje metu. Pirmuoju atveju katalizatoriumi naudota druskos rūgštis, antruoju – acto rūgštis. Gautieji produktai – 1-(4-hidroksifenil)-4-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)karbonil]pirolidin-2-onas (**15**) ir 1-(4-hidroksifenil)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-5-okspirolidin-3-karboksamidas (**16**) – nustatyti pagal būdingus pirazolo heterociklo metilinių (2,22 ir 2,50 m. d. – ¹H BMR, 13,54, 14,03 m. d. – ¹³C BMR) bei =CH (6,22 m. d. – ¹H BMR, 111,54 m. d. – ¹³C BMR) grupių ir pirolo žiedo dviejų metilinių (1,99 m. d. – ¹H BMR, 10,94 m. d. ¹³C BMR) bei dviejų =CH (5,65 m. d. – ¹H BMR, 103,10 m. d. – ¹³C BMR) grupių signalus.

Trikomponentės reakcijos metu iš rūgšties hidrazido **3** ir 1,2-difenil-1,2-etandiono susintetintas 4-(5,6-difenil-[1,2,4]triazin-3-il)-1-(4-hidroksifenil)pirolidin-2-onas (**17**), kurio struktūroje esanti triazino ciklą įrodo rezonansinės smailės ties 155,90, 156,09 m. d. (N=C=N) ir 166,97 m. d. (N=C=N), papildomi naujų benzeno žiedų anglies atomų signalai ¹³C BMR spektre bei 14 protonų multipletas, esantis 6,75–7,54 m. d. intervale, ¹H BMR spektre.

Atlikta hidrazido **3** reakcija su ftalio rūgšties anhidridu. Nustatyta, kad hidrazidą **3** virinant su ftalio rūgšties anhidridu acto rūgštyje susidaro junginys **18**. Jo ¹H BMR spektre, 6,73–8,14 m. d. intervale, matomas dviejų aromatinių benzeno žiedų aštuonių protonų multipletas, o ¹³C BMR spektre – papildomos naujai susiformavusio 1,3-dioaksoizoidolo fragmento anglies atomų ir dviejų C=O grupių anglies atomų ties 165,08 m. d. spektrinės linijos.

Antibakterinio aktyvumo tyrimas

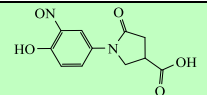
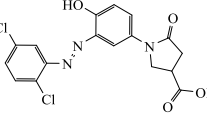
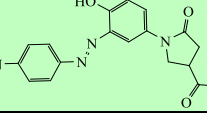
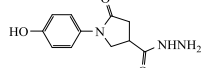
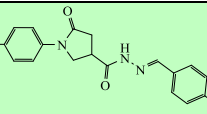
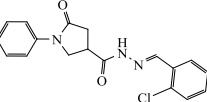
Vykstantys klimato sąlygų pokyčiai turi poveikį patogeninių bakterijų, sukeliančių pasėlių ligas, paplitimui, tad ieškoma vis daugiau sintetinių medžiagų, pasižyminčių antimikrobiniu poveikiu. Šiam tikslui ypač svarbūs penkianariai azotą ir sierą turintys heterocikliniai junginiai, pasižymintys antibakteriniu aktyvumu, kurie gali būti panaudoti kaip bakteriostatiniai preparatai ne tik medicinoje, bet ir žemės ūkyje.

Šiame darbe ištirtas junginių **1**, **3**, **5**, **6**, **9**, **11–18** antibakterinis aktyvumas prieš gramneigiamas sporų neformuojančias lazdeles *Rhizobium radiobacter*. Antibakterinis tyrimas atliktas Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedros Biotechnologijos laboratorijoje. Nustatant bakterijų augimą ir antibakterinį aktyvumą, naudota Luria-Bertani (LB) terpė.

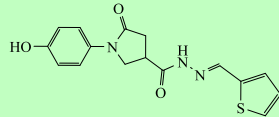
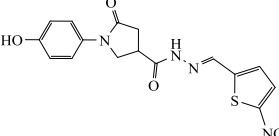
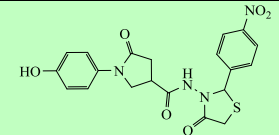
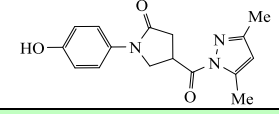
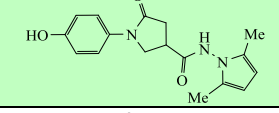
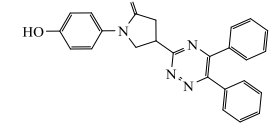
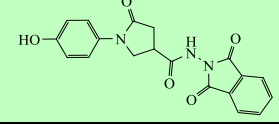
Junginių antibakterinis aktyvumas prieš bakterijas *Rhizobium radiobacter* nustatytas esant skirtingoms tiriamųjų junginių koncentracijoms. Buvo paruošti 1000, 500, 250, 125, 50, 25, 12,5, 6,25 ir 3,125 µg/ml koncentracijų tiriamųjų junginių tirpalai dimetilsulfoksido.

Antibakterinis tirpalų poveikis tiriamas agaro difuziniu metodu: ant LB terpės *Petri* lėkštelėse užpilama 50 µl *Rhizobium radiobacter* bakterijų suspensijos ir uždedami sterilūs popieriniai diskeliai, ant kurių užlašinama 25 µl tiriamo junginio tirpalo. *Petri* lėkštelės 24 val. laikomos 37 °C temperatūroje, paskui matuojamas antibakterinio poveikio zonos dydis. Palyginimui – kaip standartas buvo naudojamas antibiotikas ampicilinas.

1 lentelė. Susintetintų junginių antibakterinio poveikio zona (cm) esant skirtingoms tirpalų koncentracijoms

Junginys	Junginio struktūrinė formulė	Tirpalo koncentracija, µg/ml								
		1000	500	250	125	50	25	12,5	6,25	3,125
1		0,40	0,40	0,20	0,14	+	+	+	+	+
5		0,46	0,40	0,26	0,26	+	+	+	+	+
6		0,42	0,40	0,22	+	+	+	+	+	+
3		0,34	+	+	+	+	+	+	+	+
9		0,24	0,22	0,16	0,16	0,08	+	+	+	+
11		0,40	+	+	+	+	+	+	+	+

1 lentelė tęsinys. Susintetintų junginių antibakterinio poveikio zona (cm) esant skirtingoms tirpalų koncentracijoms

12		0,44	0,34	0,16	0,06	+	+	+	+	+
13		0,50	0,50	0,30	0,30	0,28	0,26	0,22	0,22	+
14		0,40	0,34	0,12	0,12	+	+	+	+	+
15		0,56	0,40	+	+	+	+	+	+	+
16		0,50	0,34	0,28	0,14	+	+	+	+	+
17		0,48	0,32	0,30	0,24	+	+	+	+	+
18		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ampicilinas						2,0				

+ – bakterijos auga, slopinimo nėra.

Iš pateiktų duomenų matyti, kad dauguma tirtų junginių pasižymi vidutiniu antibakteriniu poveikiu. Nustatyta, kad hidrazonai **12**, **13**, turintys tiofeno žiedą, pasižymi didesniu antibakteriniu poveikiu nei tiofeno žiedo neturintis hidrazonas **11**. Junginys **13**, kurio sudėtyje yra 5-nitrotienilo fragmentas, yra antibakteriškai veiksmingesnis nei tiofeno darinys **12**.

13 > 9 > 5 > 17 > 16 > 1 > 14 > 12 > 6 > 15 > 11 > 3

← Antibakterinio aktyvumo didėjimas

Susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo prieš *Rhizobium radiobacter* tyrimas parodė, kad iš hidrazono struktūros junginių didžiausią antibakterinį poveikį turi 1-(4-hidroksifenil)-N'[(5-nitrotiofen-2-il)metiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas, o iš 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų darinių – {3-[(2,5-dichlorfenil)diazenil]-4-hidroksifenil}-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas.

Išvados

- Susintetinti 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų dariniai:
 - 1-{3-[(2,5-dichlorfenil)diazenil]-4-hidroksifenil}-5-oksopirolidin-3-, 1-{4-hidroksi-

3-[(4-nitrofenil)diazenil]fenil}-5-oksopirolidin-3- ir 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidai;

–1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų hidrazidai, jo reakcijų su karbonilinėmis junginiais produktai.

2. Nustatyta, kad:

- vykstant hidrazido reakcijoms su aromatiniais ir heterocikliniais aldehidais, susidaro hidrazonai, kurie DMSO-d₆ tirpaluose dėl suvaržyto sukimosi apie CO-NH ryšį egzistuoja *E/Z* izomerų mišinių pavidalu, kuriuose vyrauja *Z* izomerai;
- reakcijose su diketonais gaunami ciklinės struktūros junginiai: su α -diketonu – 1,2-difenil-1,2-etandionu susidaro 1,2,4-triazino darinys, su β -diketonu – 2,4-pentandionu – dimetilpirazolo darinys, o su γ -diketonu – 2,5-heksandionu – dimetilpirolo darinys.

3. Atliktas dalies susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo prieš *Rhizobium radiobacter* tyrimas parodė, kad iš hidrazono struktūros junginių didžiausią antibakterinį poveikį turi 1-(4-hidroksifenil)-N'[(5-nitrotiofen-2-il)metiliden]-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas, o iš 1-(4-hidroksifenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų darinių – {3-[(2,5-dichlorfenil)diazenil]-4-hidroksifenil}-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas.

darinių – {3-[(2,5-dichlorfenil)diazenil]-4-hidroksifenil}-5-oksopirrolidin-3-karboksirūgštis.

Literatūra

1. **Rehani K., Scott D. A., Renaud D., Hamza H., Williams L. R., Wang H., Martin M.** Cotinine-induced convergence of the cholinergic and PI3 kinase-dependent anti-inflammatory pathways in innate immune cells // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2008. Vol. 1783. N 3. P. 375–382. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.12.003>
2. **Hensler M. E., Bernstein G., Nizet V., Nefzi A.** Pyrrolidine bis-cyclic guanidines with antimicrobial activity against drug-resistant Gram-positive pathogens identified from a mixture-based combinatorial library // *Bioorg & Med Chem Lett*. 2006. Vol. 16. N 19. P. 5073–5079.
3. **Dondas H. A., Nural Y., Duran N., Kilner C.** Synthesis, crystal structure and antifungal/antibacterial activity of some novel highly functionalized benzoylaminocarbothiopyrrolidines // *Turk J Chem*. 2006. Vol. 30. N 5. P. 573–583.
4. **Obniska J., Zagorska A.** Synthesis and anticonvulsant properties of new *N*-[(4-arylpiperazin-1-yl)-methyl] derivatives of 3-aryl pyrrolidine-2,5-dione and 2-aza-spiro[4.4]nonane-1,3-dione // *IL Farmaco*. 2003. Vol. 58. N 12. P. 1227–1234. [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(03\)00187-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00187-3)
5. **Malawska B.** New anticonvulsant agents // *Current Topics In Medicinal Chemistry*. 2005. Vol. 5. N 1. P. 69–85. <http://dx.doi.org/10.2174/1568026053386944>
6. **Barrett D. G., Catalano J. G., Deaton D. N., Hassell A. M., Long S. T., Miller A. B. et al.** Novel, potent P²-P³ pyrrolidine derivatives of ketoamide-based cathepsin K inhibitors // *Bioorg & Med Chem Lett*. 2006. Vol. 16. N 6. P. 1735–1739. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.101>
7. **Tran J. A., Chen C. W., Jiang W., Tucci F. C., Fleck B. A., Chen Ch. et al.** Pyrrolidines as potent functional agonists of the human melanocortin-4 receptor // *Bioorg & Med Chem Lett*. 2007. Vol. 17. N 18. P. 5165–5170. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.088>
8. **Hania M. M.** Amino acid composition of some conventional and non-conventional leguminous seeds // *Asian J. Chem*. 2002. Vol. 14. N 2. P. 1071–1073.
9. **Guy R. H., Jeffrey T. K.** Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles // *Chem. Rev*. 2006. Vol. 106. N 7. P. 2875–2911. <http://dx.doi.org/10.1021/cr0505270>
10. **Jaime N. D., William A. R.** Wilson and Gisvolds text book of organic medicinal and Pharmaceutical chemistry. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 10th ed., 1997, 1022 p.
11. **Robin E. M., David R. G., Vijayalekshmi S.** An antibacterial pyrazole derivative from *Burkholderia glumae*, a bacterial pathogen of rice // *J. Phytochem*. 2008. Vol. 69. N 15. P. 2704–2707. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.08.013>
12. **Lin R., Chiu G., Yu Y., Connolly P. J., Li S., Lu Y., Adams M., Fuentes Pesquera A. R., Emanuel S. L., Greenberger L. M.** Design, synthesis, and evaluation of 3,4-disubstituted pyrazole analogues as anti-tumor CDK inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2007. Vol. 17. N 16. P. 4557–4561. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.05.092>
13. **Wanare R. K.** Synthesis of new β -D-glucuronides: β -D-glucuronosyl-5-(3-aryl-1*H*-pyrazol-5-yl)-1,2-benzisoxazole-3-carboxylates // *J. Chem. Pharm. Res*. 2011. Vol. 3. N 5. P. 136–144.
14. **Narule M. N.** Synthesis of some new 1-*N*-(β -D-glucopyranosyl)-2-((1-phenyl-5-aryl)-pyrazol-3-yl) pyrroles and their biological activities // *J. Chem. Pharm. Res*. 2011. Vol. 3. N 3. P. 38–47.
15. **Abdel-Rahman R. M.** Role of uncondensed 1,2,4-triazine compounds and related heterocyclic systems as therapeutic agents: A review // *Pharmazie*. 2001. Vol. 56. N 1. P. 18–22. <http://dx.doi.org/10.1002/chin.200116291>
16. **El-Gendy Z., Morsy J. M., Allimony H. A., Abdel-Monem W. R., Abdel-Rahman R. M.** Synthesis of heterobicyclic nitrogen systems bearing the 1,2,4-triazine moiety as anti-HIV and anticancer drugs. Part III. // *Pharmazie*. 2001. Vol. 56. N 5. P. 376–383.
17. **Gill C., Jadhav G., Shaikh M., Kale R., Ghawalkar A., Nagargoje D., Shiradkar M.** Clubbed [1,2,3]triazoles by fluorine benzimidazole: A novel approach to H 37Rv inhibitors as a potential treatment for tuberculosis // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2008. Vol. 18. N 23. P. 6244–6247. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.09.096>
18. **Mullick P., Khan S. A., Begum T., Verma S., Kaushik D., Alam O.** Synthesis of 1,2,4-triazine derivatives as potential anti-anxiety and anti-inflammatory agents // *Acta Pol. Pharm. Drug Res*. 2009. Vol. 66. N 4. P. 379–385.
19. **Hynes J., Dyckman A. J., Lin S., Wroblewski S. T., Wu H., Gillooly K. M., Kanner S. B., Lonial H., Loo D., McIntyre K. W., Pitt S., Shen D. R., Shuster D. J., Yang X., Zhang R., Behnia K., Zhang H., Marathe P. H., Doweiko A. M., Tokarski J. S., Sack J. S., Pokross M., Kiefer S. E., Newitt J. A., Barrish J. C., Dodd J., Schieven G. L., Leftheris K.** Design, synthesis, and anti-inflammatory properties of orally active 4-(phenylamino)pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine p38 α mitogen-activated protein kinase inhibitors // *J. Med. Chem*. 2008. Vol. 51. N 1. P. 4–16. <http://dx.doi.org/10.1021/jm7009414>
20. **Abdel-Rahman R. M.** Role of uncondensed 1,2,4-triazine derivatives as biocidal plant protection agents: A review // *Pharmazie* 2001. Vol. 56. N 3. P. 195–204.
21. **Abdel-Rahman R. M., El-Gendy Z., Mahmoud M. B.** Synthesis of some new 3-substituted 1,2,4-triazino-indole derivatives and related compounds of potential antifungal activity // *Indian J. Chem. B*. 1990, Vol. 29. P. 352–358.
22. **Abdel-Rahman R. M., Seada M., El-Gendy Z., Islam I. E., Mahmoud M. B.** Synthesis of some new 4,6-disubstituted 1,2,4-triazin-3,5(2*H*)-diones and related compounds of potential antifungal activity // *Farmaco*. 1993. Vol. 48. N 3. P. 407–416.
23. **Voskienė A., Sapijanskaitė B., Mickevičius V., Kantminienė K., Stasevych M., Komarovska-Porokhnyavets O., Musyanovych R., Novikov V.** Synthesis, chemical properties, and antimicrobial activity of 2- and 2,3-substituted [(tetrahydro-2,4-dioxypyrimidin-1(2*H*)-yl)phenoxy]naphthalene-1,4-diones // *Monatshefte für Chemie*. 2011. Vol. 142. N 5. P. 529–537. <http://dx.doi.org/10.1007/s00706-011-0466-x>
24. **Vaickelionienė R., Mickevičius V., Mikulskienė G., Stasevych M., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V.** Reactions of 5-oxo-1-phenylpyrrolidine-3-carbohydrazides with 1,4-naphthoquinone derivatives and the properties of the obtained products // *Research on*

- Chemical Intermediates. 2011. Vol. 37. N 8. P. 1009–1027.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11164-011-0306-y>
25. **Anusevičius K., Jonuškienė I., Mickevičius V.** Synthesis and antimicrobial activity of N-(4-chlorophenyl)- β -alanine derivatives with an azole moiety // Monatshefte für Chemie. 2013. Vol. 144. N 12. P. 1883–1891.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00706-013-1074-8>
 26. **Jakienė E., Venskutonis V., Mickevičius V.** Stilitai – augimo reguliatoriai cukriniams runkeliams // Vagos. LŽŪU mokslo darbai. 2003. N 58(11). P. 11–14.
 27. **Mickevičius V., Mickevičius M., Vaickelionienė R., Jakienė E.** 3-[2-(1-Aril-5-oksopirrolidin-3-il)benzimidazol-1-il]propano rūgščių sintezė ir biologinis aktyvumas // Cheminė technologija. 2008. Vol. 48. N 2. P. 70–73.
 28. **Jakienė E., Šlapakauskas V., Mickevičius V., Sapijanskaitė B.** Stilitų įtaka cukrinių runkelių šviesos absorbcijai, chlorofilų kaupimuisi ir produktyvumui // Žemės ūkio mokslai. 2008. T. 15. N 2. P. 32–40.
 29. **Lipp M., Dallacker F., Rey H.-G.** Über Additionen aromatischer Aminoverbindungen an Acrylsäuremethylester bzw. Itaconsäure // Chem. Ber. 1958. Vol. 91. N 10. P. 2239–2246.
 30. **Mickevičius M.** 1,4-Dipakeisti 2-pirolidinono dariniai (daktaro disertacija). Kaunas 2007. 79 p.

Ž. Žirgulevičiūtė, R. Vaickelionienė, I. Jonuškienė, K. Anusevičius, V. Mickevičius

SYNTHESIS OF 1-(4-HYDROXYPHENYL)-5-OXOPYRROLIDINE-3-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND EVALUATION OF THEIR ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Summary

A novel series of 1,4-disubstituted pyrrolidinone derivatives with nitroso, azo, hydrazone, azole, triazine moieties has been prepared from 1-(4-hydroxyphenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid and its hydrazide, prepared by the known methods. The reaction of 1-(4-hydroxyphenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid with sodium nitrite at room temperature afforded a nitroso group-containing compound 1-(4-hydroxy-3-nitrosophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid. The interaction of this acid with phenyldiazonium chlorides at 0 °C gave red-color compounds – azo dyes. Hydrazone-type derivatives with an azomethine fragment in the molecule were prepared by condensation of hydrazide with aromatics and carboaldehydes. Heterocyclic compounds – pyrazole, pyrrole and triazine derivatives – were synthesized by the condensation of hydrazides with the diketones 2,4-pentanedione, 2,5-hexanedione and 1,2-diphenyl-1,2-ethanedione, respectively. The reactions were carried out in 2-propanol and catalyzed by hydrochloric acid to form 3,5-pyrazole derivative, and by acetic acid to obtain a compound with a 2,5-pyrrole fragment. For the formation of 1,2,4-triazine moiety, the reaction of acid hydrazide was performed in refluxing acetic acid with the addition of a large excess (10 equiv) of ammonium acetate.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by data of ^1H , ^{13}C NMR, IR spectroscopy and elemental analyses.

Moreover, in this work, the antibacterial activity of the synthesized derivatives was tested. The results of this investigation have revealed that 1-(4-hydroxyphenyl)-*N*'-[(5-nitrothiophen-2-yl)methylidene]-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide exhibits the highest antibacterial activity.