

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Birutė Grybaitė

**FUNKCIONALIZUOTŲ *N*-(1-NAFTIL)-*N*-(1,3-TIAZOL-2-IL)- β -
ALANINŲ SINTEZĖ IR SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro darbas

Vadovas

Prof. habil. dr. V. Mickevičius

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

**FUNKCIONALIZUOTŲ *N*-(1-NAFTIL)-*N*-(1,3-TIAZOL-2-IL)- β -
ALANINŲ SINTEZĖ IR SAVYBĖS**

Baigiamasis magistro darbas
Taikomoji chemija (kodas 612F10003)

Vadovas

(parašas) Prof. habil. dr. V. Mickevičius
(data)

Recenzentas

(parašas) Doc. dr. B. Sapijanskaitė
(data)

Darbą atliko

(parašas) Birutė Grybaitė
(data)



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Birutė Grybaitė

Taikomoji chemija (kodas 612F10003)

Funkcionalizuotų *N*-(1-naftil)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)- β -alaninų sintezė ir savybės

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2016 m. _____ mėn. __ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Birutės Grybaitės**, baigiamasis darbas tema „Funkcionalizuotų *N*-(1-naftil)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)- β -alaninų sintezė ir savybės“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

Studento vardas ir pavardė

Parašas

TURINYS

| | |
|---|----|
| SANTRAUKA | 5 |
| SUMMARY | 6 |
| SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI | 7 |
| ĮVADAS..... | 8 |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA | 10 |
| 1.1 Tiazolo žiedo formavimas..... | 10 |
| 1.2 Tiazolo žiedo cheminės reakcijos | 20 |
| 1.3 Bioaktyvūs, tiazolo žiedo fragmentą turintys junginiai | 28 |
| 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI | 31 |
| 2.1 Medžiagos | 31 |
| 2.2 Tyrimų metodai | 31 |
| 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS..... | 51 |
| 3.1 <i>N</i> -(1-naftil)- <i>N</i> -tiokarbamoil- β -alanino sintezė | 51 |
| 3.2 2-Aminotiazolo darinių sintezė | 52 |
| 3.3 Aminotiazolono 6 kondensacijos su aromatiniais aldehidais ir diazonio druskomis produktai | 55 |
| 3.4 <i>N</i> -(1-naftil)- <i>N</i> -tiokarbamoil- β -alanino 4 reakcijos su 2,3-dichlorchinoksalinu produktai..... | 58 |
| 3.5 2,3-Dipakeistų tiazolų reakcijos..... | 59 |
| 3.6 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (16) sintezė ir cheminių savybių tyrimas..... | 62 |
| 4. DALIES SUSINTETINTŲ 3-[1-NAFTIL(1,3-TIAZOL-2-IL)AMINO]PROPANO RŪGŠTIES DARINIŲ ANTIBAKTERINIO POVEIKIO <i>RHIZOBIUM RADIOBACTER</i> IR <i>XANTHOMONAS CAMPESTRIS</i> BAKTERIJOMS TYRIMAS | 66 |
| 5. <i>N</i> -(4-(4-CHLORFENIL)-5-{{4-(4-CHLORFENIL)-2-[(3-HIDROKSI-3-OKSOPROPIL)(1-NAFTIL)AMINO]-1,3-TIAZOL-5-IL}}[4-(DIMETILAMINO)FENIL]METIL}-1,3-TIAZOL-2-IL)- <i>N</i> -(1-NAFTIL)- β -ALANINO (15) SPALVINĖS SAVYBĖS | 70 |
| IŠVADOS..... | 72 |
| LITERATŪROS SARAŠAS..... | 73 |

Grybaitė, Birutė. Funkcionalizuotų *N*-(1-naftil)-*N*-(1,3-tiazol-2-il)- β -alaninų sintezė ir savybės. Chemijos magistro baigiamasis darbas / vadovas Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija.

Reikšminiai žodžiai: *N*-pakeistosios aminorūgštys, β -alaninas, tiazolas, tiazolonas, chalkonai, antibakterinis aktyvumas

Kaunas, 2016. 79 p.

SANTRAUKA

Natūralios ir sintezės būdu gautos *N*-pakeistosios aminorūgštys ir jų dariniai neretai pasižymi antimikrobiniu, augalų augimą skatinančiu poveikiu. Šio darbo tikslas buvo susintetinti naujas potencialiai biologiškai aktyvias *N,N*-dipakeistasias β -aminorūgštis savo struktūroje turinčius aromatinius ir tiazolo fragmentus bei ištirti gautų junginių savybes.

Susintetintas *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas, ištirtos jo reakcijos su α -halogenkarbonilniais junginiais: monochloracto rūgštimi, oksalo rūgšties dichloridu ir α -halogenketonais. Ištirtos kai kurios susintetintų junginių cheminės savybės ir nustatyta, kad 3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis su aromatiniais aldehidais sudaro atitinkamus 2-(*N,N*-dipakeistus amino)-5-benziliden-4,5-dihidro-4-oksotiazolus. 3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštys fosforo pentoksido poveikyje lengvai ciklizuos į atitinkamus 2,3-dihidrobenz[*h*]chinolin-4(1*H*)-onų darinius, o kondensuojant 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštį su aromatiniais aldehidais gauti chalkono dariniai. Šioje reakcijoje, panaudojus aldehido perteklių, kondensacijoje dalyvauja tiek acetilinė, tiek ir tiazolo žiede esanti metilgrupė. Kondensuojant 3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštį su hidrazinu, fenilhidrazinu gauti hidrazonų struktūros junginiai.

Atliktas dalies susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo prieš *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* tyrimas parodė, kad antibakteriniu aktyvumu pasižymi funkcionalizuoti oksotiazolo ir tiazolo dariniai.

Grybaitė, Birutė. *Synthesis and properties of functionalized N-(1-naphthyl)-N-(1,3-thiazol-2-yl)-β-alanines*. Master's thesis in Chemistry / supervisor Prof. Dr. habil. Vytautas Mickevičius. The Faculty of Chemical Technology, Department of Organic Chemistry, Kaunas University of Technology.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *N*-substituted amino acids, β -alanine, thiazole, thiazolone, chalcone, antibacterial activity

Kaunas, 2016, 79 p.

SUMMARY

Natural and synthetic *N*-substituted amino acids and their derivatives are often characterized by antimicrobial and plant growth stimulating effects. The aim of this work was to synthesize new potentially biologically active *N,N*-disubstituted β -amino acids bearing aromatic thiazole fragments in their structure and investigate their properties.

N-(1-Naphthyl)-*N*-thiocarbamoyl- β -alanine was synthesized and its reactions with monochloroacetic acid, oxalic acid dichloride and α -haloketones were investigated. The 3-[Naphthalen-1-yl(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]propanoic acid with aromatic aldehydes provided corresponding 2-(*N,N*-disubstituted amino)-5-benzylidene-4,5-dihydro-4-oxathiazoles. 3-[(4-Phenyl-1,3-thiazol-2-yl)(naphthalen-1-yl)amino]propanoic acid underwent facile cyclization on treatment with phosphorous pentoxide to give the corresponding 2,3-dihydrobenzo[*h*]quinolin-4(1*H*)-one derivatives, whereas chalcone derivatives were formed in the condensation reactions of 3-[(5-acetyl-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)(naphthalen-1-yl)amino]propionic acid with aromatic aldehydes. This condensation reaction involved the acetyl and methyl groups of thiazole ring when the excess of aldehyde was used. Condensation of 3-[naphthalen-1-yl(4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)amino]propanoic acid with hydrazine and phenylhydrazine provided compounds containing hydrazone moiety.

Some of the synthesized compounds were screened for antibacterial activity against *Rhizobium radiobacter* and *Xanthomonas campestris* to reveal that functionalized oxathiazole and thiazole derivatives exhibit antibacterial activity.

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

| | |
|---------------------|--|
| ^{13}C BMR | - anglies izotopo ^{13}C branduolių magnetinis rezonansas |
| d | - dupletas |
| δ | - poslinkis milijoninėmis dalimis (m.d.) |
| DDQ | - 2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinonas |
| DMA | - dimetilacetamidas |
| DMF | - dimetilformamidas |
| DMSO- d_6 | - deuteriuotas dimetilsulfoksidas |
| ^1H BMR | - protoninis branduolių magnetinis rezonansas |
| Hz | - hercas |
| IR | - infraraudonoji spektroskopija |
| J | - sukinio sąveikos konstanta (Hz) |
| Lyd. t. | - lydymosi temperatūra |
| m | - multipletas |
| m.d. | - milijoninės dalys |
| NBS | - bromsukcinimidas |
| RŠ | - regimosios šviesos spektroskopija |
| s | - singletas |
| t | - tripletas |
| THF | - tetrahidrofuranas |
| UV | - ultravioletinė spektroskopija |

IVADAS

Sparčiai keičiantis klimatui, atsirandant naujoms bakterijų rūšims, o senosioms tampant atsparioms esamiems vaistams, ypač svarbi yra naujų, potencialių, biologiškai aktyvių vaistinių medžiagų paieška. Dabartiniu metu žmonės serga vis dažniau ir vis sunkesnėmis ligų formomis, todėl esamų vaistų tobulinimas modifikuojant jų struktūrą itin prisideda prie geresnių visuomenės gyvenimo sąlygų. Galvojant apie naujų, biologiškai aktyvių junginių sintezę, didelės svarbos turi penkianariai ir šešianariai heterocikliniai junginiai ir jų dariniai. Jie dalyvauja svarbiuose biocheminiuose procesuose, vykstančiuose žmogaus organizme, taip užtikrindami normalias žmogaus gyvybines funkcijas. Ypač didelės reikšmės turi sintetiniai tiazolo dariniai, pasižymintys plačiu biologinio veikimo spektru. Jiems taip pat būdingos priešvėžinės, antimikrobinės ir antigrybelinės savybės. Tiazolo ir jo darinių pagrindu sukurti vaistai naudojami medicininėje praktikoje gydant hipertenziją, Alzheimerio ligą, diabetą, šizofreniją ir alergijas.

Pasinaudojant 2-aminotiazolų dariniais, yra sukurta daugelis svarbių, žemės ūkio chemijoje naudojamų fungicidų ir herbicidų.

Daugelis biologiškai aktyvių junginių turi β -alanino fragmentą ir tai leidžia juos panaudoti farmacijoje svarbiems preparatams kurti. Žinduoliuose aptinkami karnozinas ir anserinas naikina laisvuosius radikalus. Tai peptidai, sintetinami žinduolių organizmuose, padedantys palaikyti pastovų dirbančių raumenų pH ir aktyvinti raumenų miozino fermentą. Viena svarbiausių junginių klasių, turinčių β -alanino fragmentą, yra β -laktaminiai antibiotikai. Grybuose *Paecilomyces marquandii* sintetinamas antibiotikas leucinostatinas D.

Jau keli dešimtmečiai Kauno technologijos universiteto, Organinės chemijos katedroje, vykdomi *N*-pakeistų aminorūgščių ir jų darinių, jų heterociklizacijos produktų sintezė ir tyrimai. Nustatyta, kad *N*-pakeistų aminorūgščių dariniai pasižymi antimikrobinio ir augalų augimą skatinančiu poveikiu. *N*-pakeistosios aminorūgštys panaudojamos sintetinant daugelį azetidino, chinolino, imidazolo, piridino, benzodiazepino darinių.

Šio darbo privalumas yra tai, kad pasinaudojus 3-[karbamotioil(naftalen-1-il)amino]propano rūgšties esančio tiokarbamoilinio fragmento binukleofiliškumu, buvo suformuotos tiazolo heterociklinės sistemos ir ištirtas šių susintetintų junginių antimikrobinis poveikis augalų vėžį sukeliančioms *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijoms.

Šio darbo tikslas: susintetinti naujas, potencialiai biologiškai aktyvias *N,N*-dipakeistąsias β -aminorūgštis, savo struktūroje turinčius aromatinius ir tiazolo fragmentus, ir ištirti gautų junginių savybes.

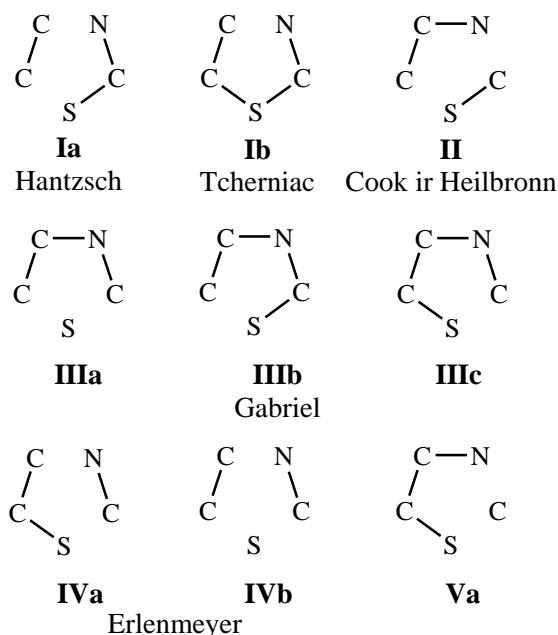
Darbo uždaviniai:

- Susintetinti *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaniną.
- Ištirti *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino reakcijas su monochloracto rūgštimi, oksalo rūgšties dichloridu, 2,3-dichlorchinoksalinu, įvairiais α -halogenketonais.
- Nustatyti susintetintų junginių struktūrą, atlikti jų cheminius kitimus.
- Ištirti dalies susintetintų junginių antibakterinį aktyvumą prieš *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijas.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Tiazolai ir jų dariniai yra vieni iš svarbiausių, farmaciniu požiūriu biologiškai aktyvių junginių, kurie plačiai naudojami šiuolaikinėje vaistų chemijoje.

1.1 Tiazolo žiedo formavimas



1.1 pav. Įvairūs tiazolų, tiazolidinų žiedo formavimo būdai

I a – šis metodas dažniausiai naudojamas formuoti tiazolo žiedui.

II b – šiuo būdu gaunami 2-oje padėtyje įvairiai pakeisti tiazolai. Reakcijos vykdomos tarp α -tiocianoketonų bei junginių, turinčių labilų vandenilio atomą.

II – Cook ir Heilbron 1947 metais naudojo α -aminonitrilus, α -aminoamidus ciklizacijai su anglies disulfidu arba tioureidorūgšties dariniais.

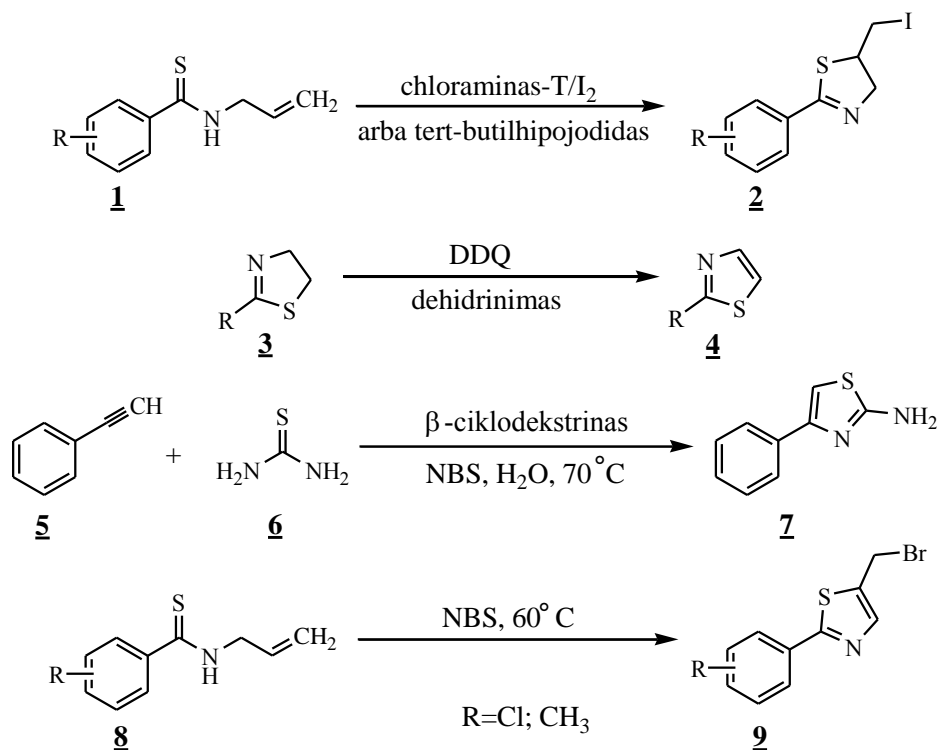
III a – reakcijos fosforo pentasulfido su α -acilaminokarbonilinais junginiais metu, gaunami tiazolo žiedą turintys junginiai.

IV a – šiuo metodu gaunami tik tiazolidinai. Vykstant merkaptoketonų kondensacijai su nitrilais arba α -merkaptorūgščių ar jų esterių reakcijai su Šifo bazėmis.

V a – žiedo uždarymo tipas, kur β -merkptoalkilaminai naudojami kaip pagrindiniai reagentai, o etilformiatas teikia anglies atomą į 2 tiazolo žiedo padėtį.

Hantzsch metodas **1 a** – atrastas vokiečių chemiko 1887 metais, dažniausiai naudojamas tiazolo žiedui formuoti. Jis patogus tuo, kad tinkamai parinkus reagentus, nesunku į tiazolo žiedo 2-, 3-, 4-, 5- padėtis įjungti įvairius pakaitus, pvz.: alkil, aril, aralkil, netgi tuos pačius heterociklus [1].

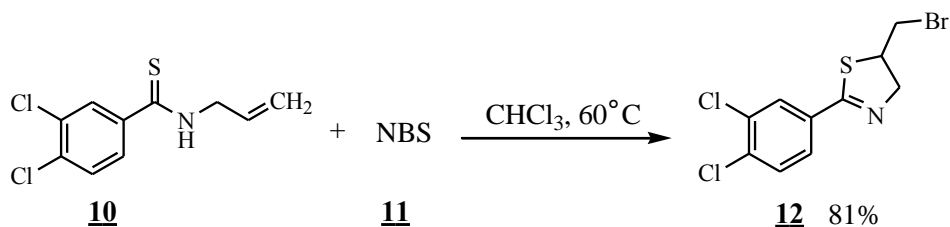
Hantzsch reakcija yra klasikinis metodas norint gauti pakeistus tiazolus, kaip pradines medžiagas naudojant α -haloketonus ir tioamidus. Buvo surasti ir nauji tiazolų sintezės metodai, tačiau kol kas jie nėra pakankamai efektyvūs.



1.1 schema. Įvairios tiazolo žiedo formavimo reakcijos

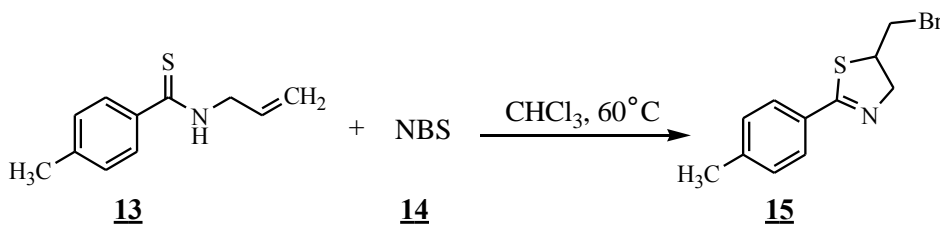
N-alkilbenzotioamidų ciklizacija yra nesudėtingas būdas siekiant gauti pakeistus tiazolus **2**. Norint paversti tiazoliną **3** į tiazolą **4** su DDQ reagentu (2,3-dichlor-5,6-diciano-1,4-benzochinonas), kuris naudotas, kaip oksidatorius, buvo atlikta dehidrinimo reakcija. Tiazolai **7** taip pat gaunami alkinus **5** veikiant tiokarbamidu **6**. Naujas būdas 2,5-pakeistiems tiazolams **9** gauti yra intramolekulinė *N*-alkilbenzotioamidų ciklizacija nenaudojant jokio katalizatoriaus (žr. 1.1 schema). Ši reakcija vykdoma, kaip oksidatorių naudojant NBS (bromsukcinimidas) dichloretane 100 °C temperatūroje. Nustatyta, jog temperatūrai mažėjant iki 60 °C norimas produktas susidarė per 6 valandas ir jo išeiga buvo 88 %. Šią reakciją atliekant 18 valandų 25 °C temperatūroje tikslinio produkto išeiga buvo 78 %. Dichloretano tirpiklio pakeitimas dichlormetanu ir chloroformu nepadidino tikslinio produkto išeigos, jos atitinkamai liko 84 % ir 89 %. Panaudojus vandenį, kaip kotirpiklį, reakcija visiškai nevyko. Norint pagerinti tikslinio produkto išeigą, buvo bandoma keisti NBS oksidatoriaus ekvivalentinius kiekius, tačiau šiuo atveju produkto išeiga dar labiau sumažėjo.

Po reakcijos sąlygų optimizavimo, buvo nagrinėjama substrato įtaka šios oksidacinio ciklinimo reakcijos eigai. *N*-alkilbenzotioamidai su elektroakceptorinėmis grupėmis aromatinuose žieduose leidžia gauti tiazolų produktus su geromis išeigomis (61–91 %). Funkcinių grupių keitimas aromatinuose žieduose didelės įtakos tikslinio produkto išeigai neturėjo, išskyrus chloro, bromo, fluoro, nitro ir trifluormetilgrupes. Pastebėta, kad naudojant substratą su dipakeista aromatine sistema, gaunama taip pat didelė tikslinio produkto išeiga (žr. 1.2 schema).



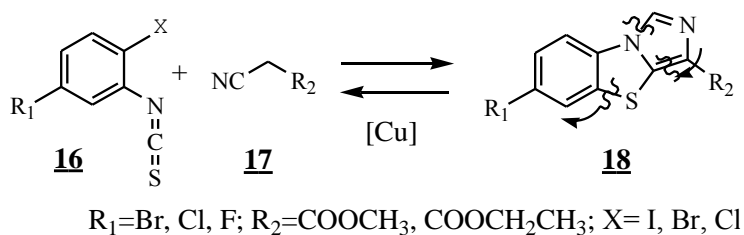
1.2 schema. Oksidacinio ciklinimo reakcija

Kitame darbo etape buvo tiriami *N*-alkilbenzotioamidai su elektrodonorinėmis grupėmis aromatiniam žiede. Buvo nustatyta, kad būtent dėl šių grupių nepavyko gauti norimų tiazolų produktų. Siekiant gauti tikslinį produktą, reakcijos metu buvo stengiamasi izoliuoti elektrodonorines grupes, tačiau norėto rezultato pasiekti nepavyko ir buvo gautas tiazolino darinys **15** (žr. 1.3 schema) [2].



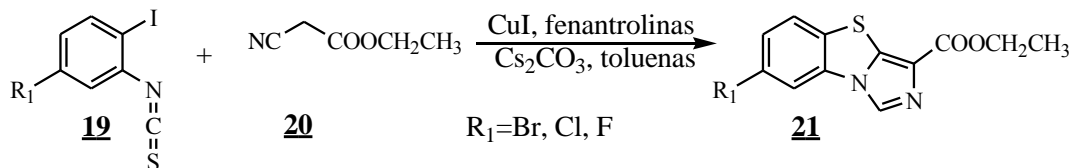
1.3 schema. *N*-alkilbenzotioamidų reakcija su bromosukcinimidu

Darbe [3] tiazolo žiedas suformuojamas vykdant vario katalizuojamą pakopinę reakciją tarp 2-haloarilizotiocianatų ir izocianidų. Izotiocianato molekulė turi tris reaktyvius centrus: centrinis anglies atomas yra elektrofilinis, o sieros ir azoto atomai – tai aktyvūs centrai, turintys nepadalintas elektronų poras. Tokiu būdu ši molekulė pasižymi didele reakcija įvairove prijungiant prie jos nukleofilinius reagentus. Šiame darbe, kaip tikslinis produktas, yra gaunamas benzo[*d*]imidazo[5,1-*b*]tiazolas **18** (žr. 1.4 schema).



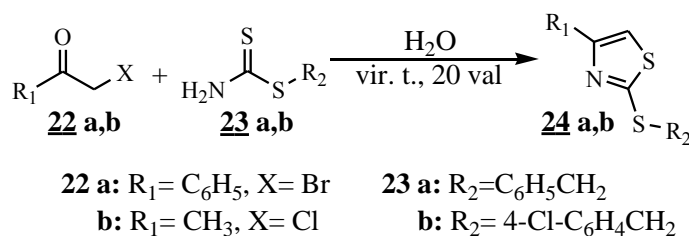
1.4 schema. 2-haloarilizotiocianatų pakopinė reakcija

Norint gauti tikslinį junginį **21**, vykdoma reakcija tarp 1-jod-2-izotiocianbenzeno (**19**) ir etil-2-izociano acetato (**20**). Ji buvo atliekama toluene 120 °C temperatūroje esant CuI (10 mol %), fenantrolino (10 mol %) ir Cs₂CO₃ (2 ekvival), jos metu gautas produktas **21**, kurio išeiga buvo 83 % (žr. 1.5 schema).



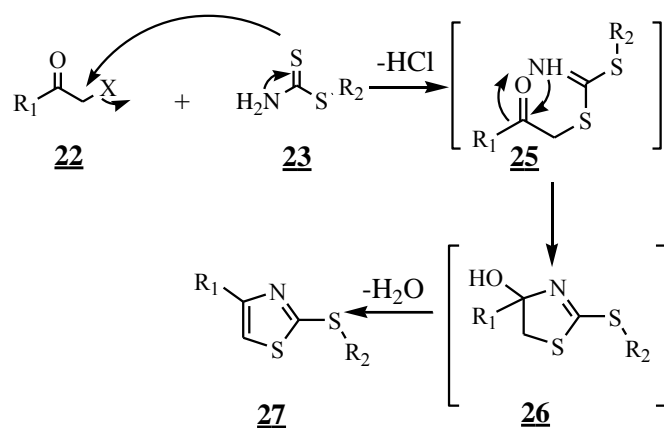
1.5 schema. 1-jod-2-izotiocianbenzeno (**19**) ir etil-2-izociano acetato (**20**) reakcija

Darbe [4] tiazolo žiedas nesudėtingai suformuojamas reakcijos tarp ditiokarbamatų ir α -halogenkarbonilių junginių vandenyje metu. Toliau nagrinėjant šią reakciją, buvo sukurtas naujas 2-(alkilsulfanil)tiazolų **24 a,b** sintezės būdas, acetofenonus veikiant ditiokarbamatais. Tiksliniam produktams – 2-(alkilsulfanil)tiazolams **24 a,b** – gauti, vietoj tioamidų ir tiokarbamidų buvo naudojamas S-alkilditiokarbamatas. S-alkilditiokarbamatas buvo gautas pagal literatūroje aprašytą metodą, halogenalkanus veikiant anglies disulfidu amoniakiniame vandenyje. Didžiausia tikslinio produkto **24** išeiga buvo pasiekta naudojant ekvivalentinius ditiokarbamato **23** ir α -bromacetofenono **22** kiekius, reakciją vykdam vandenyje 20 valandų mišinio virimo temperatūroje, nenaudojant jokio katalizatoriaus. Atitinkamas produktas – 4-fenil-2-benzilsulfaniltiazolas **24 a** – buvo gautas, reakcijos mišinį paveikus natrio vandenilio karbonatu. Tuo metu, norint gauti tikslinį produktą **24 b** naudojant α -chloracetofenoną, reakciją reikia vykdyti dvi dienas (žr. 1.6 schema).



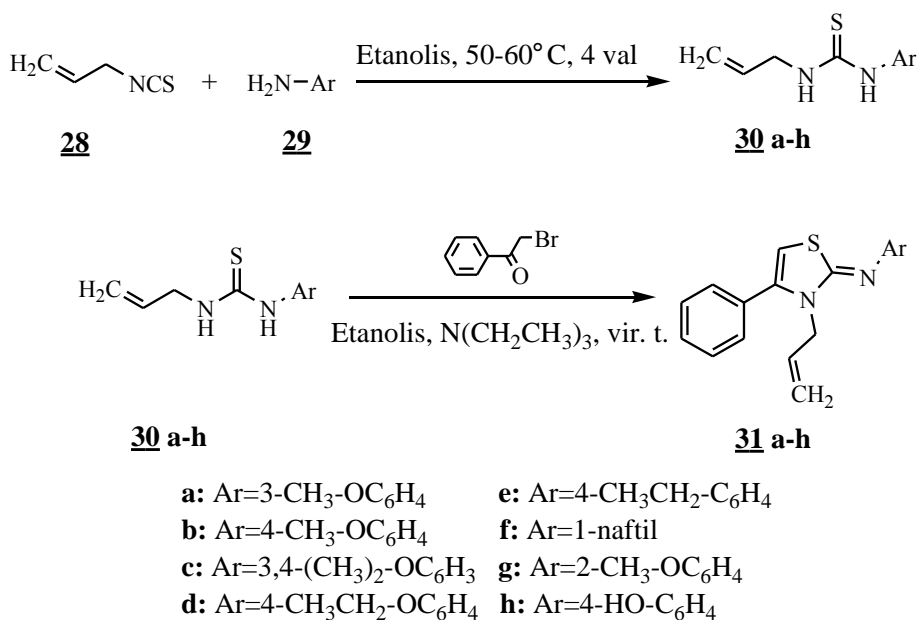
1.6 schema. Tiazolo žiedo formavimas panaudojant ditiokarbamatus ir α -halogenkarbonilius junginius

Nagrinėjant šios reakcijos mechanizmą, manoma, kad pirmas procesas yra nukleofilinė pakaitų reakcija tarp acetofenono **22** halogeno atomo ir ditiokarbamato **23** tiokarbonilinio sieros atomo, susidarant tarpiniam produktui **25**. Intramolekulinio prijungimo metu azoto atomas yra prijungiamas prie karbonilinės grupės susidarant tarpiniam junginiui **26**, kuris dehidratacijos metu netekęs vandens, tampa tiksliniu junginiu **27** (žr. 1.7 schema).



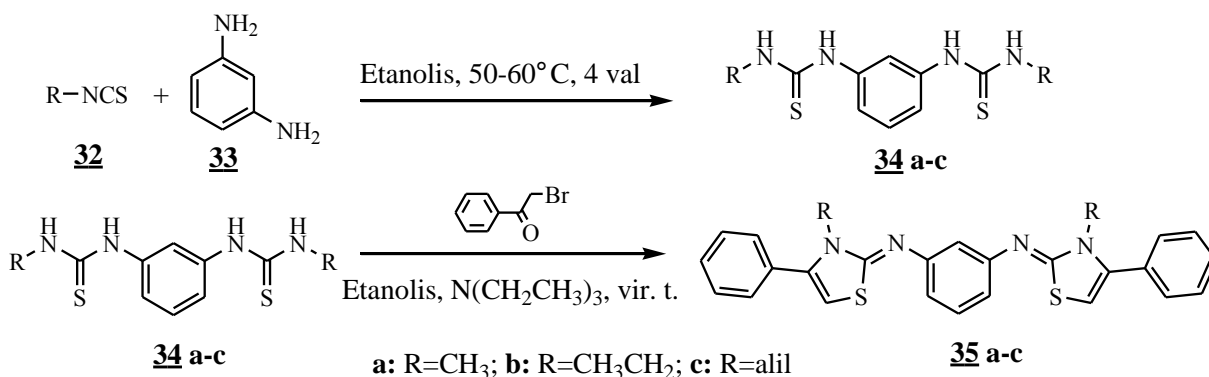
1.7 schema. Galimas reakcijos mechanizmas

Tiazolo žiedo suformavimui galima pasinaudoti reakcijomis, vykstančiomis tarp aliltiokarbamidų ir 2-bromacetofenono [5] susidarant tiksliniam produktui 3-alil-2-(pakeistamimino)-4-fenil-3*H*-tiazolui **31**. Reakcijoms naudojami įvairūs izotiocianatai ir 1,3-fenilendiaminas. 3-alil-2-(pakeistas-imino)-4-fenil-3*H*-tiazolas **31** buvo gautas sulašinus alilizotiocianatą į etanolio tirpalą su atitinkamu aminu. Reakcija 4 valandas buvo vykdoma 50–60 °C temperatūroje, po kurių reakcijos mišinys dar 24 valandas buvo maišomas kambario temperatūroje. Susidaręs tiokarbamidas **30**, buvo nufiltruotas, ištirpintas etanolyje, pridodant į šį tirpalą 2-bromacetofenono ir įlašinant du lašus trietilamino, kuris naudotas kaip katalizatorius. Reakcija buvo vykdoma mišinio virimo temperatūroje, o jos metu gauti kristalai nufiltruoti, praplauti etanoliu, perkristalinti iš etanolio ir vandens mišinio santykiu 1:1 (žr. 1.8 schema).



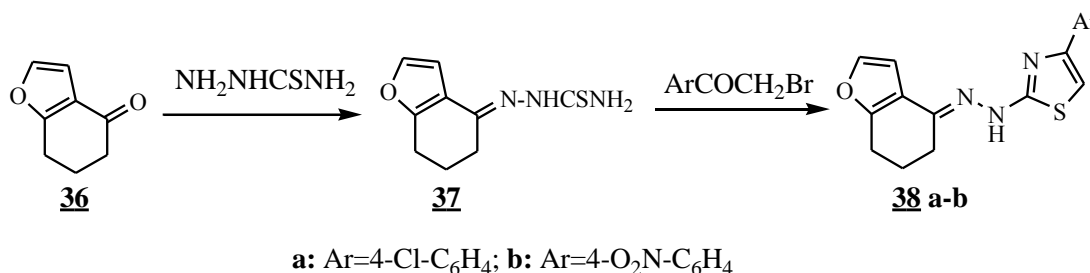
1.8 schema. Tiazolo žiedo formavimas panaudojant aliltiokarbamidus ir 2-bromacetofenonus

2,2'-(1,3-fenilen)bis(3-pakeisti-2-imino-4-fenil-3*H*-tiazolai) **35** buvo gauti atitinkamus izotiocianatus **32** sulašinus į etanolio tirpalą, kuriame yra 1,3-fenilendiamino **33**. Reakcija 30 minučių vykdyta 50–60 °C temperatūroje, o po to dar 24 valandoms palikta maišytis kambario temperatūroje. Susidarę ditiokarbamidai **34**, nufiltruoti ir tolimesnėms reakcijoms naudoti negryninti. Atitinkamas ditiokarbamidas **34** ištirpintas etanolyje, pridėdant į šį tirpalą 2-bromacetofenono ir įlašinant du lašus trietilamino, kuris naudotas kaip katalizatorius. Reakcija buvo vykdoma mišinio virimo temperatūroje, o jos metu gauti kristalai nufiltruoti, praplauti etanoliu, perkristalinti iš etanolio ir vandens mišinio santykiu 1:1 (žr. 1.9 schema).



1.9 schema. Susintėtų ditiokarbamidų **34 a-c** reakcijos su 2-bromacetofenonu, gaunant tiazolų darinius **35 a-c**

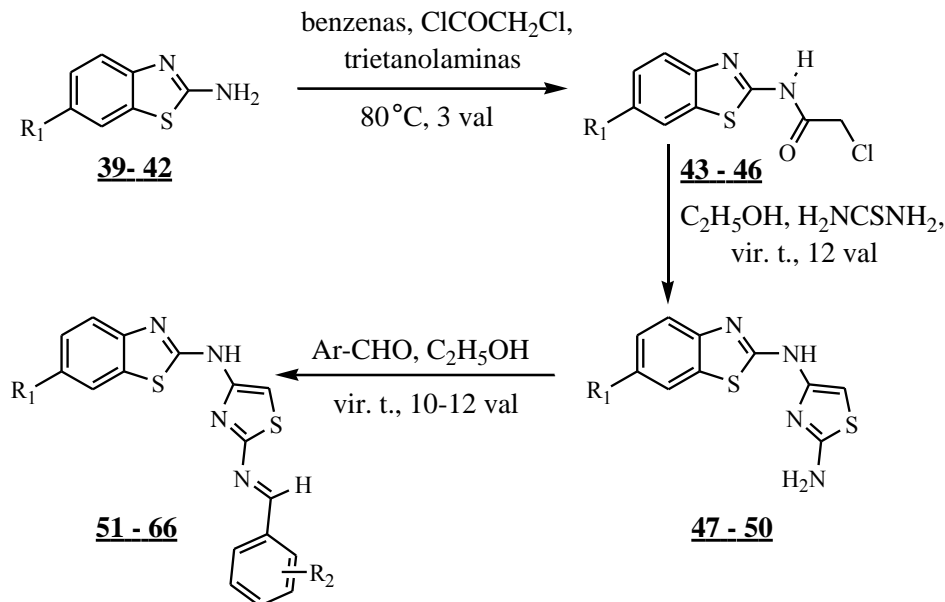
Tiazolo žiedas gali būti suformuojamas pasinaudojant patogia ciklokondensacijos reakcija tarp benzofuranono **36** ir tiosemikarbazido reakcijos produkto **37** [6]. Tiazolo dariniai **38 a,b** gaunami atliekant reakciją mišinio virimo temperatūroje tarp junginio **37** ir atitinkamo α -bromacetofenono etanolyje, esant *N*-metilpiridino toluensulfonato (žr. 1.10 schema).



1.10 schema. Ciklokondensacijos reakcija

Darbe [7] tiazolo žiedas suformuojamas sintetinant naujus, potencialiai biologiškai aktyvius tiazolo darinius **47–50** ir **51–66**. Sintzei reikalingi pradiniai junginiai **39–42** buvo gauti pagal jau žinomą metodiką iš aromatinių aminių. Šiuos junginius veikiant chloracetilchloridu, susintetinti acetamidai **43–46**. Siekiant gauti tikslinius produktus **47–50**, junginiai **43–46** buvo veikiami tiokarbamidu ir bevandeniu kalio karbonatu gryname etanolyje, reakcija vykdyta 12 valandų mišinio

virimo temperatūroje. Šifo bazių **51–66** gavimui buvo vykdoma junginių **47–50** kondensacija su atitinkamais aromatiniais aldehidais etanolyje įlašinant kelis lašus ledinės acto rūgšties. Reakcija vykdyta 10–12 valandų mišinio virimo temperatūroje (žr. 1.11 schema). Visi šiame darbe gautų junginių pakaitai nurodyti 1.1 lentelėje.

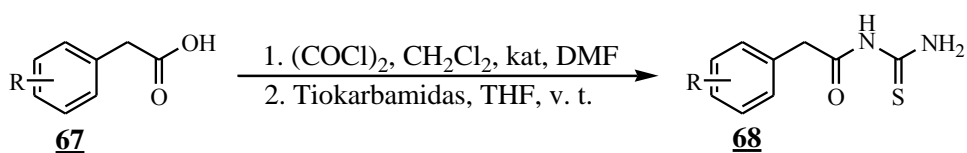


1.11 schema. Tiazolų darinių gavimas panaudojant acetamidus **43–46**

1. 1 lentelė. Susintetintų junginių **39–66** pakaitai

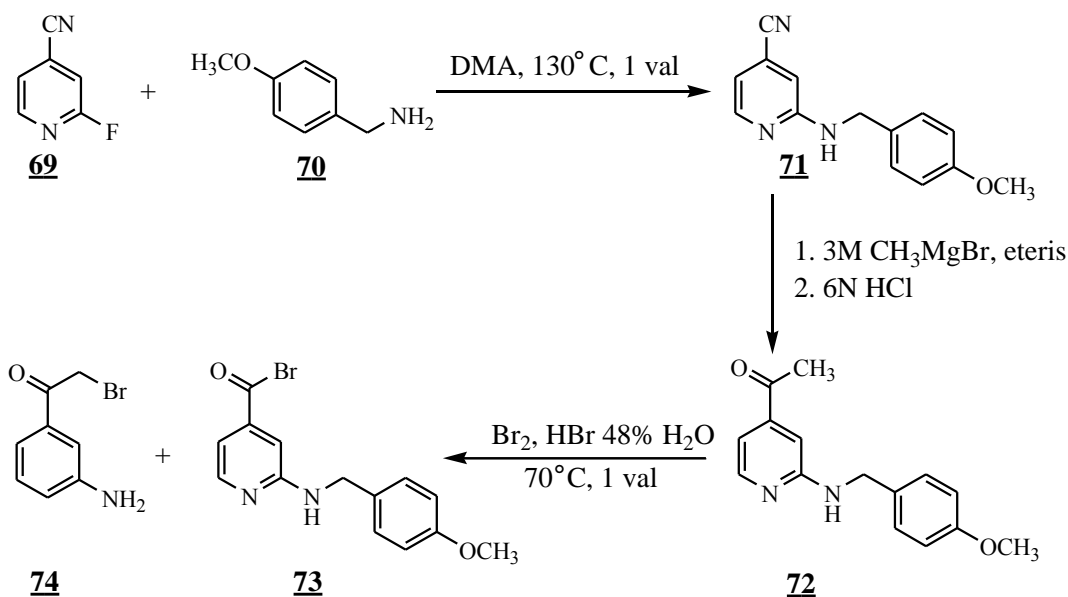
| Junginys | R ₁ | Junginys | R ₁ | R ₂ | Junginys | R ₁ | R ₂ |
|-------------------|--------------------------------|-----------|-----------------|--------------------------------------|-----------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 39, 43, 47 | H | 51 | H | H | 59 | F | H |
| 40, 44, 48 | CH ₃ | 52 | H | 2-Cl | 60 | F | 2-Cl |
| 41, 45, 49 | F | 53 | H | 2-NO ₂ | 61 | F | 2-NO ₂ |
| 42, 46, 50 | OC ₂ H ₅ | 54 | H | 3,4-(OCH ₃) ₂ | 62 | F | 3,4-(OCH ₃) ₂ |
| | | 55 | CH ₃ | H | 63 | OC ₂ H ₅ | H |
| | | 56 | CH ₃ | 2-Cl | 64 | OC ₂ H ₅ | 2-Cl |
| | | 57 | CH ₃ | 2-NO ₂ | 65 | OC ₂ H ₅ | 2-NO ₂ |
| | | 58 | CH ₃ | 3,4-(OCH ₃) ₂ | 66 | OC ₂ H ₅ | 3,4-(OCH ₃) ₂ |

Darbe [8] aprašomas metodas, kaip gauti medicininiu požiūriu svarbius *N*-[(4-(2-aminopiridin-4-il)thiazol-2-il)]-2-fenilacetamidus, turinčius tiazolo ir piridino fragmentus. Reakcijai reikalingas fenilacetiltiokarbamidas **68** gaunamas iš fenilacto rūgšties **67**, kuri prieš tai paverčiama rūgšties chloridu su etandioildichloridu, o vėliau panaudojus tiokarbamido perteklių, gaunamas fenilacetiltiokarbamidas **68** (žr. 1.12 schema).



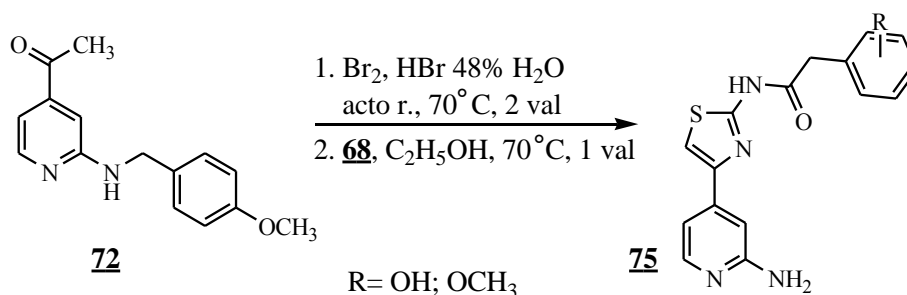
1.12 schema. Fenilacetilkarbamido **68** gavimas

Kitas komponentas – 4-acetilpiridinas **72** – reikalingas sintezei, gaunamas dviejų stadijų metu. Pirmojoje, 2-fluor-4-cianpiridinas (**69**) reaguoja su 4-metoksibenzilaminu (**70**) dimetilacetamide (DMA) 130 °C temperatūroje ir gaunamas junginys **71**. Toliau junginys **71** veikiamas metilmagnio bromidu ir gaunamas 4-acetilpiridinas **72**. Junginį **72** veikiant 48 % vandenilio bromido vandeniniu tirpalu, esant acto rūgšties ir bromo, gaunamas dviejų produktų: α -bromketono **73** ir 2-amino-4-(2-bromacetil)piridino (**74**) mišinys. Dėl 2-amino-4-(2-bromacetil)piridino (**74**) didelio tirpumo vandenyje jo išskyrimas yra problematiškas (žr. 1.13 schema).



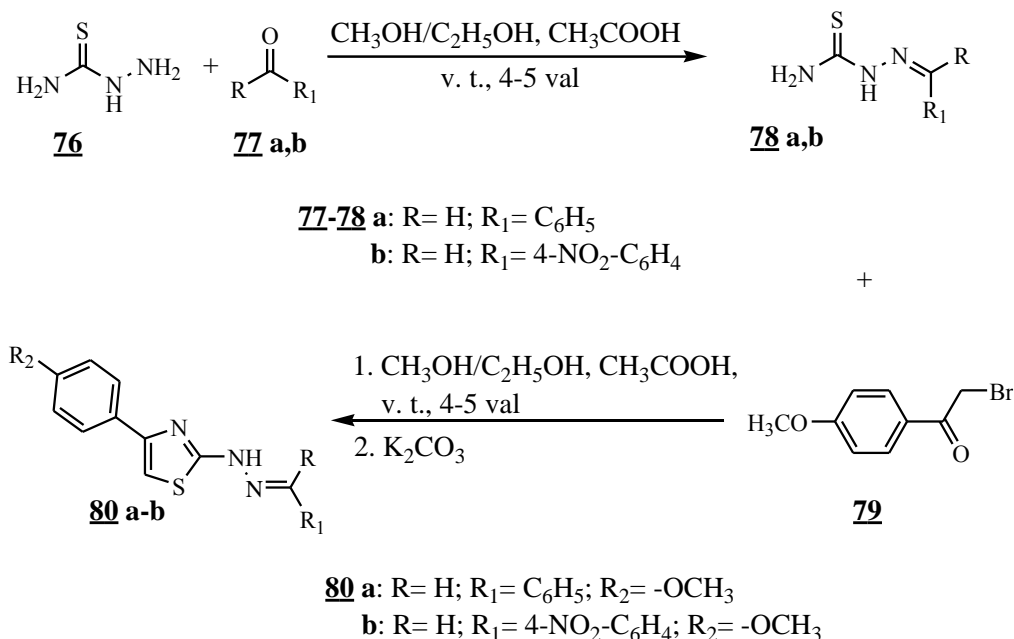
1.13 schema. 4-acetilpiridino **72** gavimas

Todėl šio straipsnio autoriai pabandė atlikti ciklizaciją tame pačiame reakcijos inde, t.y. neišskyrinėdami atskirai gauto produkto **74**. Šiuo būdu susintetinto, medicininio požiūriu svarbaus junginio **75** išeiga 56 % (žr. 1.14 schema).



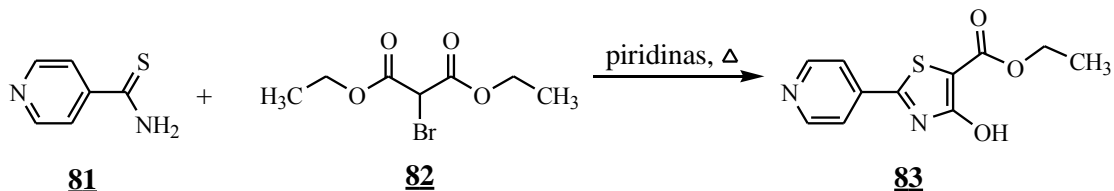
1.14 schema. 4-acetilpiridino **72** ciklizacija su fenilacetiltiokarbamidu **68**

Darbe [9] aprašoma ariliden-2-(4-(4-metoksifenil)thiazol-2-il) hidrazinų **80 a,b** sintezė, kurios metu tiazolo žiedas suformuojamas pasinaudojant Šifo bazėmis. Tiksliniai produktai **80 a,b** buvo gauti atlikus dviejų stadijų sintezę. Pirmiausia, susintetintos Šifo bazės **78 a,b** vykdant tiosemikarbazido kondensaciją su pakeistais aldehidais **77 a,b**. Reakcija gali būti atliekama panaudojant metanolio arba etanolio tirpiklį ir į reakcijos mišinį įlašinant kelis lašus ledinės acto rūgšties kaip katalizatoriaus. Antrojoje stadijoje, gautas tiosemikarbazidas **78 a,b** ekvivalentiniu kiekiu reaguoja su 2-brom-4'-metoksiacetofenu (**79**). Ši reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje, o tiksliniai junginiai **80 a,b** išskiriami reakcijos mišinį neutralizuojant natrio vandenilio karbonatu arba kalio karbonatu (žr. 1.15 schema).



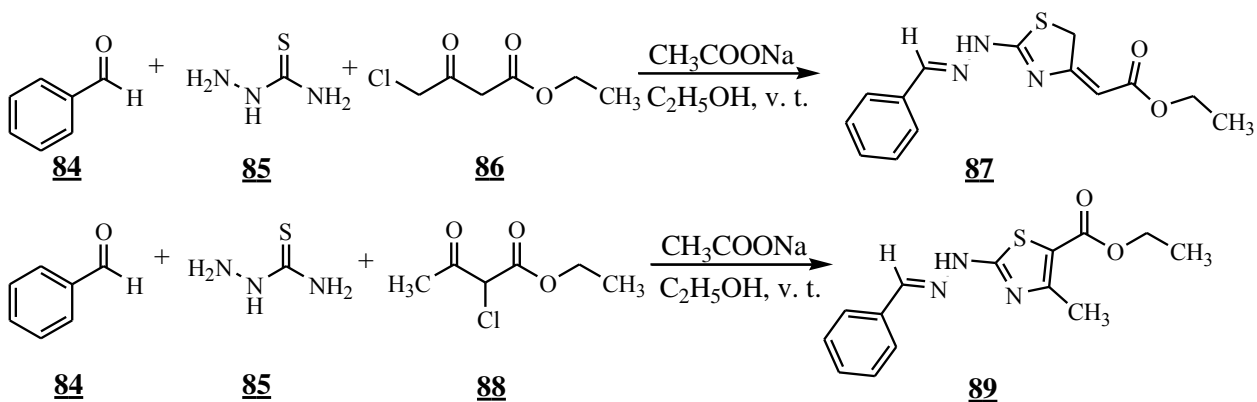
1.15 schema. Tiazolų žiedo formavimas pasinaudojant Šifo bazėmis **78 a,b**

Darbe [10] aprašomas būdas, kaip suformuoti tiazolo žiedo fragmentą pasinaudojant reakcija, vykstančia tarp tioamidų ir dietilbrommalonato **82**. Siekiant gauti tikslinį junginį **83**, piridin-4-karbotioamidas (**81**) veikiamas dietilbrommalonatu **82** piridine, reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 16 valandų, esant etanolio. Po to reakcijos mišinys koncentruojamas sumažintame slėgyje, o susidarę kristalai filtruojami ir plaunami dietileteriu (žr. 1.16 schema).



1.16 schema. Piridin-4-karbotioamido (**81**) reakcija su dietilbrommalonatu **82**

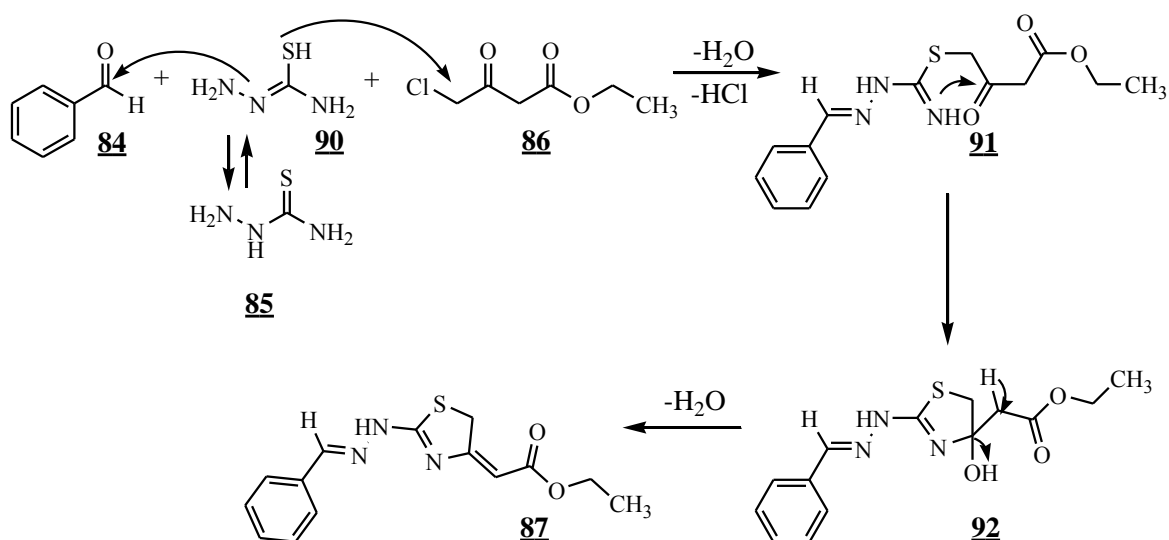
Darbe [11] aprašomas metodas, kaip gauti naujus, potencialiai biologiškai aktyvius ir medicininiu požiūriu svarbius, tiazolo fragmentą turinčius junginius. Tikslinių produktų **87** ir **89** gavimui pasinaudota reakcijomis vykstančiomis tarp benzaldehido (**84**), tiosemikarbazido **85** ir chlorintų β -keto esterių **86** ir **88**. Reakcijos buvo atliekamos etanolyje, o katalizatoriumi naudotas bevandenis natrio acetatas (žr. 1.17 schema).



1.17 schema. Benzaldehido (**84**), tiosemikarbazido **85** ir chlorintų β -keto esterių **86** ir **88** reakcijos, gaunant tiazolo darinius **87** ir **89**

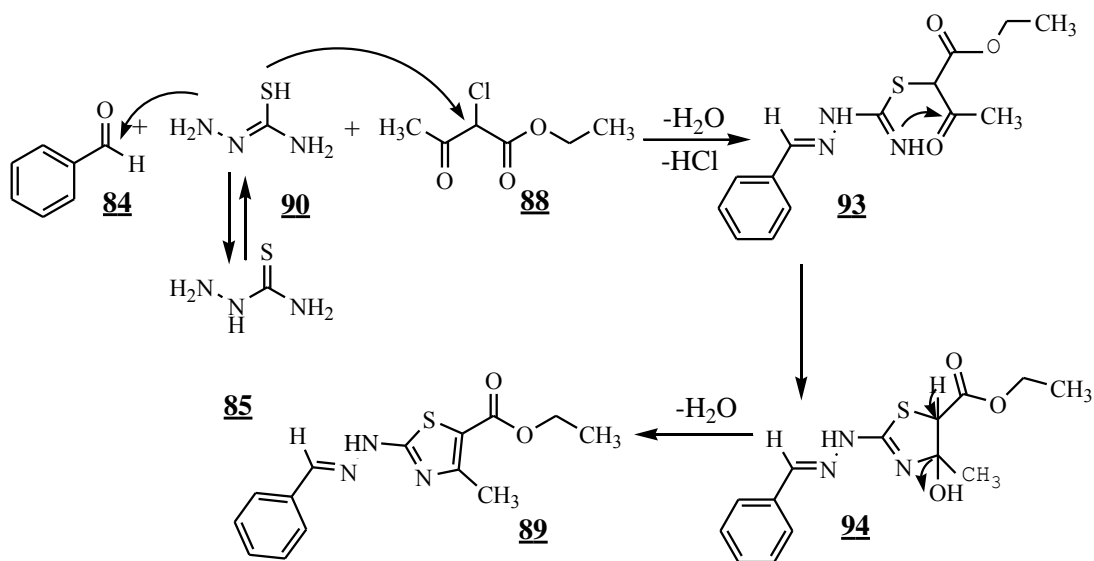
Siekiant optimizuoti sintezės sąlygas ir gauti kuo didesnes tikslinių produktų **87** ir **89** išeigas, buvo tiriama skirtingų tirpiklių ir katalizatoriaus įtaka reakcijai. Reakciją buvo bandyta atlikti daugelyje tirpiklių: metanolyje, dimetilsulfoksido, tetrahidrofurane, dichlormetane ir vandenyje. Tačiau didžiausios tikslinių produktų **87** ir **89** išeigos pasiektos, reakcijas atliekant etanolyje. Tiriant skirtingų katalizatorių įtaką, nustatyta, jog geriausi rezultatai pasiekiami naudojant bevandenį natrio acetatą, o gaunamų junginių **87** ir **89** išeigos atitinkamai yra 89 % ir 87 %. Naudojant trietilaminą jos atitinkamai sumažėja iki 57 % ir 61 %, katalizuojant piperidinu pasiekiami panašūs rezultatai. Reakcijoms panaudojus tokias gerai žinomas bazes, kaip NaOH, KOH, Na₂CO₃ didesnės tikslinių produktų **87** ir **89** išeigos nebuvo pasiektos.

Manoma, kad reakcija vyksta pagal 1.18 schemoje pavaizduotą mechanizmą. Pirmiausia, junginio **90**, azoto atomas, turintis nesuporuotą elektronų porą, sąveikauja su junginio **84** karbolinės grupės anglies atomu, tokiu būdu atskyla vandens molekulė ir gaunamas pradinis tiosemikarbazidas **85**. Kitoje reakcijos stadijoje, junginio **90** sieros atomas, kuris turi laisvą elektronų porą, sąveikauja su junginio **86** chloro atomu, susidarant tarpiniam junginiui **91**. Vykstant intramolekulinei junginio **91** ciklizacijai, gaunamas tarpinis darinys **92**. Šis junginys netekęs vandens molekulės, tampa tiksliniu produktu **87**.



1.18 schema. Galimas reakcijos mechanizmas

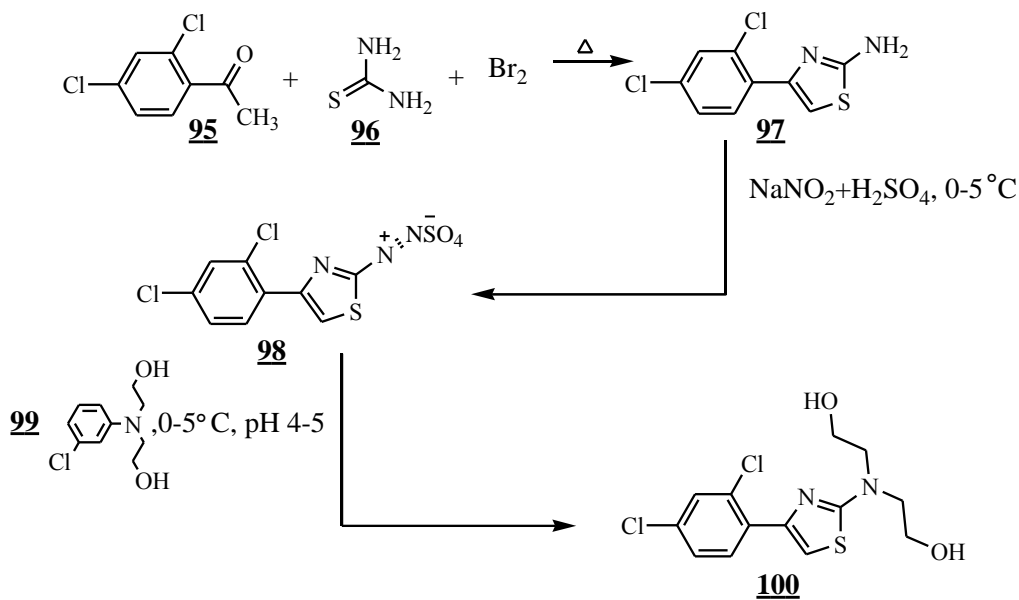
Tikslinio produkto **89** reakcijos mechanizmas yra analogiškas junginiui **87** (žr. 1.19 schema).



1.19 schema. Galimas reakcijos mechanizmas

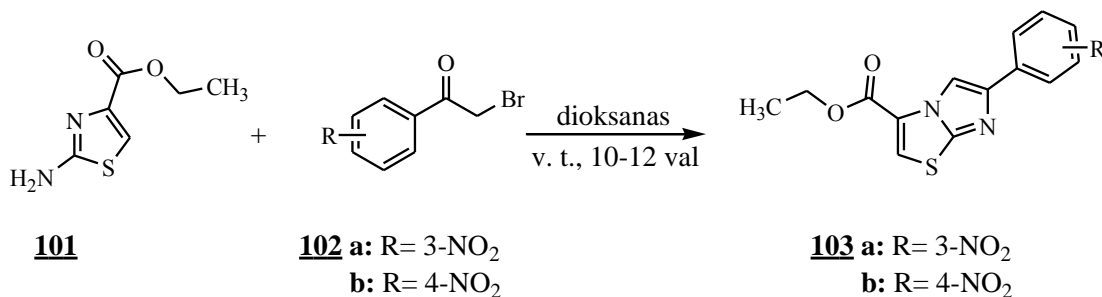
1.2 Tiazolo žiedo cheminės reakcijos

Tiazolai dalyvauja diazotavimo reakcijose susidarant dispersiniams monoazodažams [12]. Dažiklis **100** buvo gautas per dvi reakcijos stadijas. Pirmojoje stadijoje, 2,4-dichloroacetofenoną (**95**) veikiant bromu ir tiosemikarbazidu **96**, susintetinamas 2-amino-4-(2',4'-dichlorfenil)-1,3-tiazolas (**97**), kurį diazotinant gaunamas tarpinis junginys **98**. Šiam junginiui **98** reaguojant su *N*-alkil pakeistu anilino dariniu **99** susidaro tikslinis produktas **100** (žr. 1.20 schema).



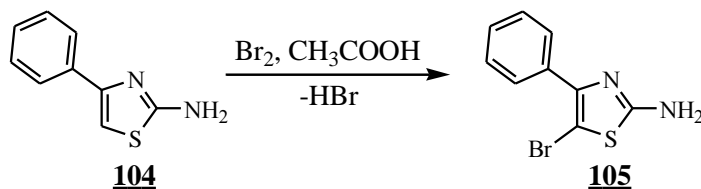
1.20 schema. Dispersinių monoazodažų gavimas

Tiazolo žiedas gali dalyvauti reakcijose su bromacetofenonais **102** [13]. Etil-2-aminotiazol-4-karbonsilatas **101** reaguoja su 2-brom-1-feniletan-1-onais **102**, reakcija vykdoma dioksane 10–12 valandų, mišinio virimo temperatūroje, jai pasibaigus susidaro tiksliniai produktai **103 a,b** (žr. 1.21 schema).



1.21 schema. Etil-2-aminotiazol-4-karbonsilato **101** reakcijos su 2-brom-1-feniletan-1-onais **102**

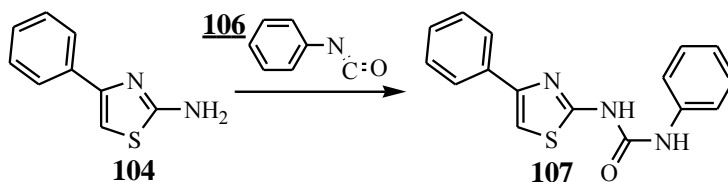
Taip pat tiazolai dalyvauja brominimo reakcijoje [14]. 2-amino-4-fenil-1,3-tiazolas (**104**) veikiamas bromu ledinėje acto rūgštyje, maišoma 20 °C temperatūroje 30 minučių ir gaunamas produktas – 2-amino-5-brom-4-feniltiazolas (**105**) (žr. 1.22 schema).



1.22 schema. Tiazolo darinio **104** brominimo reakcija

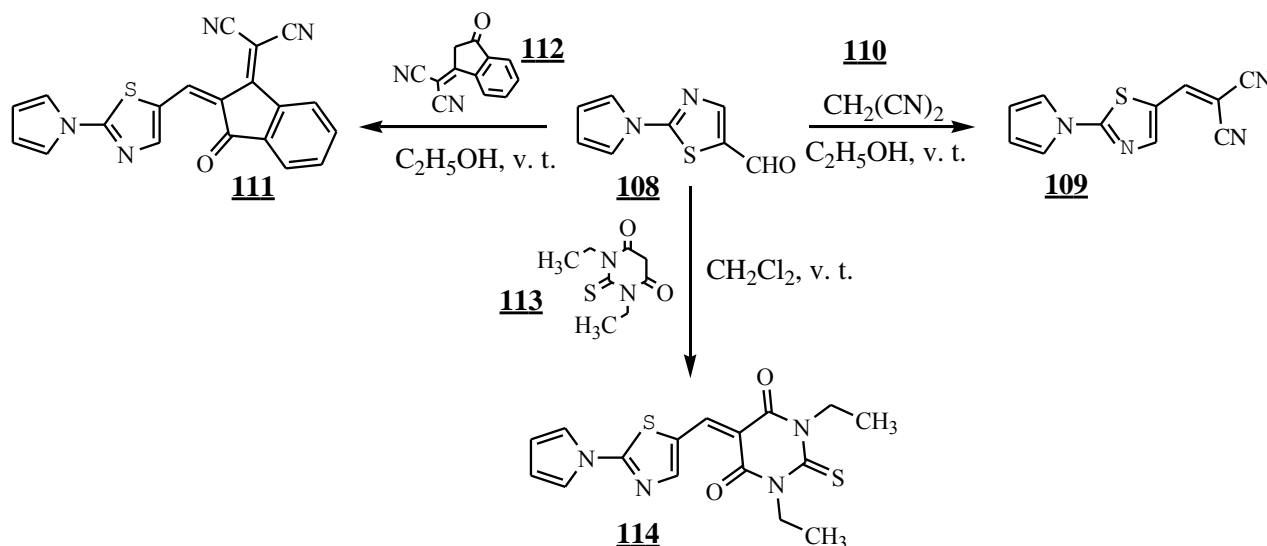
Aminotiazolai dalyvauja reakcijose su fenilizocianatu [14]. 2-amino-4-fenil-1,3-tiazolas (**104**) reaguoja su fenilizocianatu **106**, reakcija vykdoma toluene 24 valandas, 60 °C temperatūroje,

pasibaigus reakcijai susidaro 2-(fenilaminokarbonilamino)-4-fenil-1,3-tiazolas (**107**) (žr. 1.23 schema).



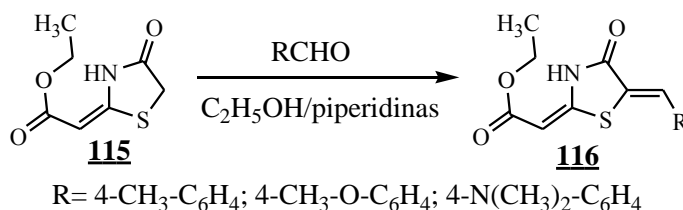
1.23 schema. Tiazolo darinio **104** reakcija su fenilizocianatu **106**

Įvairūs, tiazolo fragmentą turintys junginiai, aprašyti darbe [15]. Mišinio virimo temperatūroje 2-aminotiazol-5-karboksialdehidui (**108**) reaguojant su propandinitrilu **110** etanolyje, gaunamas produktas **109**. Tokiomis pat sąlygomis pradiniam junginiui **108** sąveikaujant su 2-(1,2-dihidro-1-oksoinden-3-iliden)malono nitrilu, susintetinamas tikslinis junginys **111**. Junginį **108** veikiant 1,3-dietil-2-tiobarbituratu (**113**) dichlormetane, susintetinamas produktas **114** (žr. 1.24 schema).



1.24 schema. Įvairios tiazolo darinio **108** reakcijos

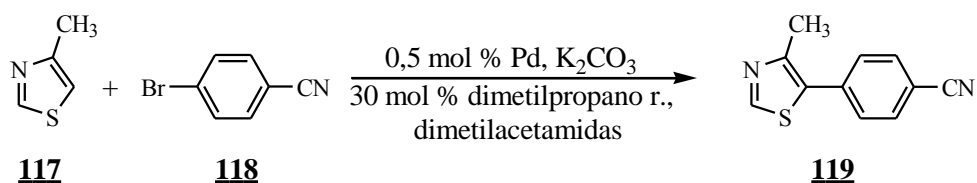
Tiazolonai dalyvauja reakcijose su aromatiniais aldehidais [16]. Šiame darbe aptariama 4-tiazolinono kondensacija su aromatiniais aldehidais, reakcija vykdoma etanolyje, mišinio virimo temperatūroje, kaip katalizatorių naudojant piperidiną (žr. 1.25 schema).



1.25 schema. 4-tiazolinono **115** kondensacija su aromatiniais aldehidais

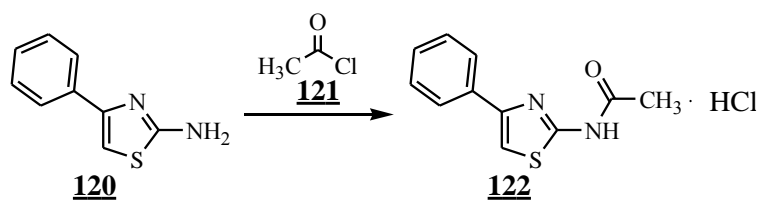
Tiazolai dalyvauja arilinimo reakcijose [17]. Panaudojant paladžio katalizatorių, 4-metiltiazolas (**117**) veikiamas 4-brombenzinitrilu (**118**), susidarant tiksliniam produktui **119**.

Reakcija vykdoma aerobinėse sąlygose, dimetilacetamide pridėdant šiek tiek dimetilpropano rūgšties, 24 valandas 80 °C temperatūroje (žr. 1.26 schema).



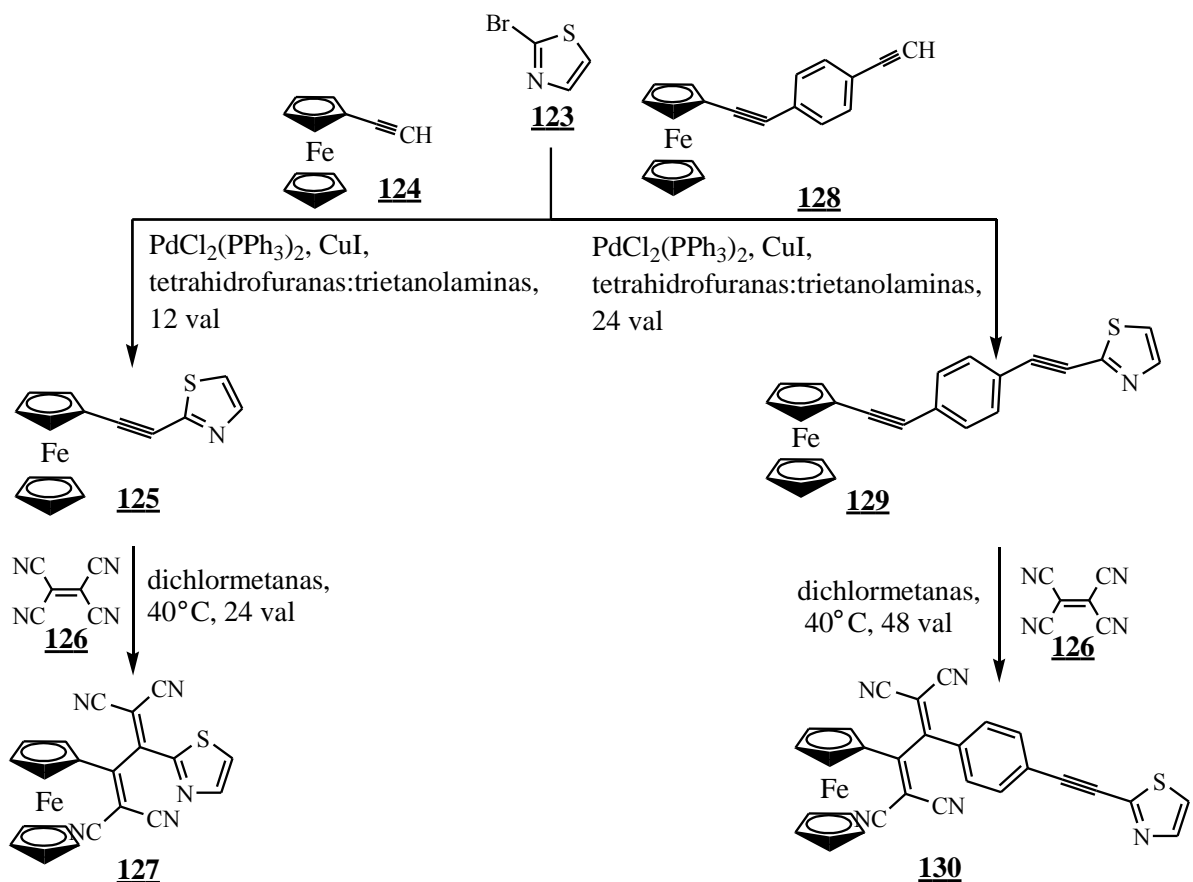
1.26 schema. 4-metiltiazolo (**117**) arilinimo reakcija

Aminotiazolai dalyvauja ir acilinimo reakcijose (žr. 1.27 schema), kaip acilinimo agentas naudojamas etanoilchloridas **121**. 2-amino-4-fenil-1,3-tiazolas (**120**) veikiamas **121** toluene, reakcijos mišinį atvėsinant iki 0–5 °C temperatūros, gaunamas produktas – 2-acetilamino-4-fenil-1,3-tiazolo hidrochloridas (**122**) [14].



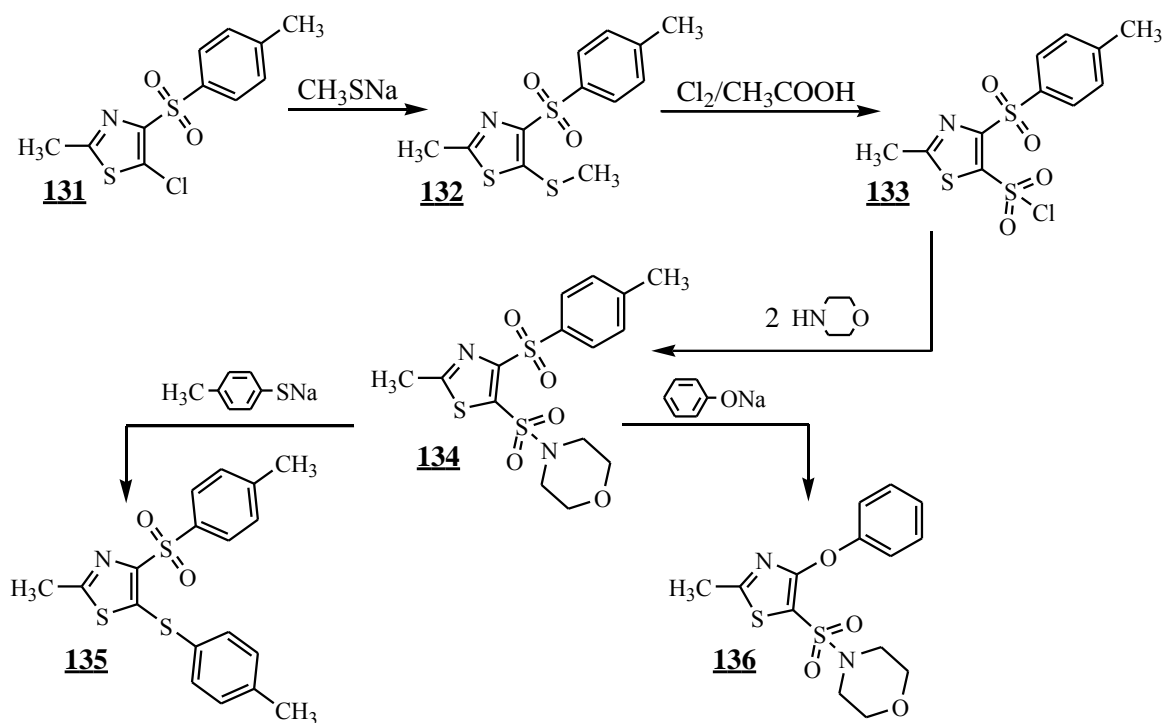
1.27 schema. 2-amino-4-fenil-1,3-tiazolo (**120**) acilinimo reakcija

Pasinaudojant *Sonogashiros* kryžminio jungimosi reakcija, tiazolai veikiami ferocenais sudaro ferocetil-pakeistus tiazolus [18]. Tiksliniai produktai susintetinami įvykdžius dvi reakcijos stadijas. Pirmojoje stadijoje, katalizuojant paladžiui *Sonogashira* reakcijos metu, susidaro tarpiniai junginiai **125** ir **129**. Šiuos junginius, [2+2]ciklinio prijungimo ir retro ciklizacijos reakcijų metu, veikiant tetracianoetenu (**126**) susintetinami norimi ferocetil-pakeisti tiazolai **127** ir **130**. Reakcijos vykdomos dichlormetane 40 °C temperatūroje (žr. 1.28 schema).



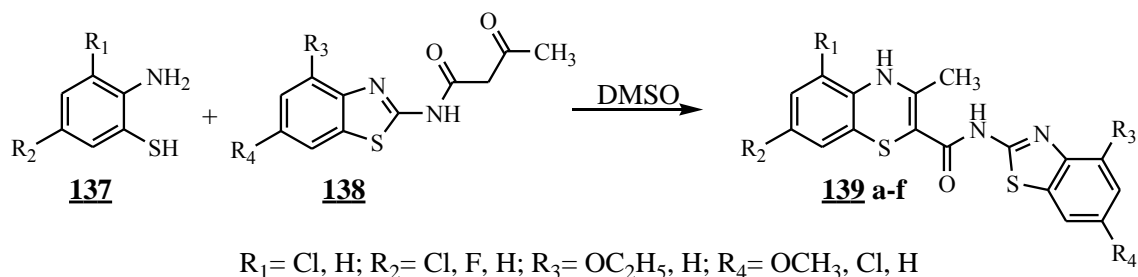
1.28 schema. 2-bromotiazolo **123** reakcijos su ferocenais **124** ir **128**

Darbe [19] aprašomos tripakeistų 1,3-tiazolų reakcijos susidarant sulfonamidams, kurie yra elektrofiliniai agentai, galintys dalyvauti nukleofilinėse pakaitų reakcijose. 2-metil-4-tosil-5-chloro-1,3-tiazolą (**131**), turintį labilų chloro atomą, veikiant stipriu nukleofiliniu agentu – CH_3SNa – metanolyje, susintetinamas junginys **132**. Sulfonilgrupę turinčiam dariniui **132** dalyvaujant oksidacinio chlorinimo reakcijoje, susidaro 2-metil-4-tosil-1,3-tiazol-sulfonilchloridas (**133**). Šis junginys gali reaguoti su amoniaku, aromatiniais ir alifatiniais aminorais susidarant atitinkamiems sulfonamidams. Sulfonilo chloridą **133** veikiant morfolinu acetonitrile gaunamas junginys **134**. Dėl tosilo ir sulfonamido elektrodonorinių grupių šis junginys **134** yra stiprus elektrofilas. Nukleofilinės pakaitų reakcijos metu, nukleofilinis agentas pirmiausia sąveikauja su tiazolo žiedo pakeistu C5 anglies atomu ir tik vėliau sureaguodamas su C4 anglies atomu. Junginį **134** veikiant silpnesniems nukleofilams, turintiems arilsulfonilgrupes, reakcija vyksta tik penktoje tiazolo fragmento padėtyje pakeičiant sulfonamido grupę. O veikiant žymiai stipresniems ariloksi nukleofilams, naujas pakaitas įjungiamas ketvirtoje tiazolo žiedo padėtyje – **136** junginys (žr. 1.29 schema).



1.29 schema. Tripakeistų 1,3-tiazolų reakcijos

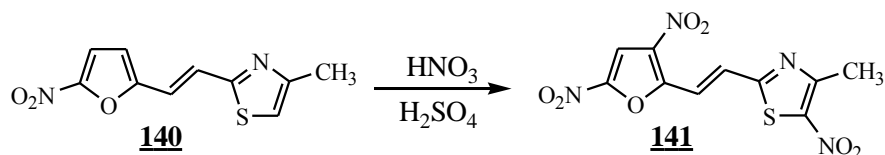
Kondensuojant *N*-(pakeistą-benzthiazol-2-il)-3-oksobutiramidą **138** su pakeistu 2-aminobenzentioliu **137** dimetilsulfoksido susintetinami 4*H*-1,4-benzthiazinai **139 a-f** (žr. 1.30 schema) [20].



1.30 schema. Pakeisto 2-aminobenzentiolio **137** reakcija su *N*-(pakeistu-benzthiazol-2-il)-3-oksobutiramidu

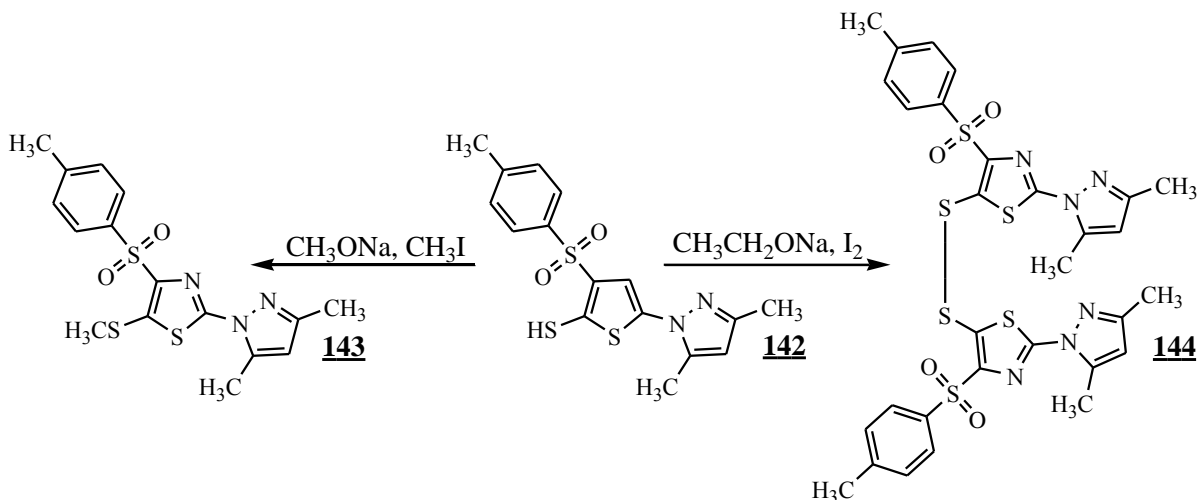
138

Nitrinant tiazolo fragmentą turintį junginį **140** [21], koncentruotų 70 % azoto ir 93 % sieros rūgščių mišiniu, susidaro nitrintas produktas **141**. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1 valandą (žr. 1.31 schema).



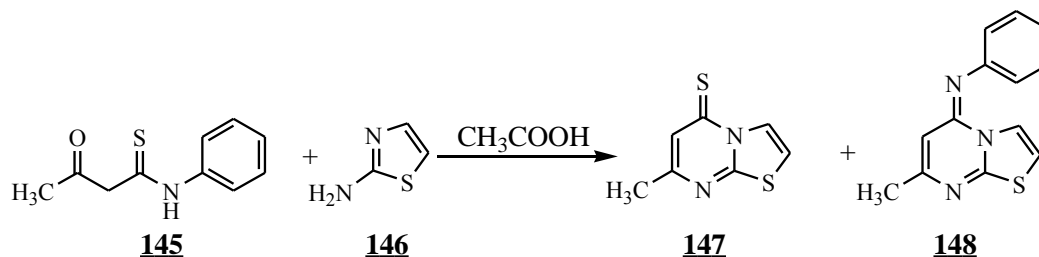
1.31 schema. Tiazolo darinio **140** nitrinimo reakcija

Nustatyta, kad veikiant junginį **142** natrio metoksidu, reakcijos mišinyje esant metiljodido susidaro 2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-5-(metilsulfanil)-4-(*p*-tolilsulfonyl)-1,3-tiazolas (**143**). Tuo metu pradinį junginį **142** veikiant natrio etoksidu, dalyvaujant jodui susidaro tiazolo darinys **144** (žr. 1.32 schema) [22].



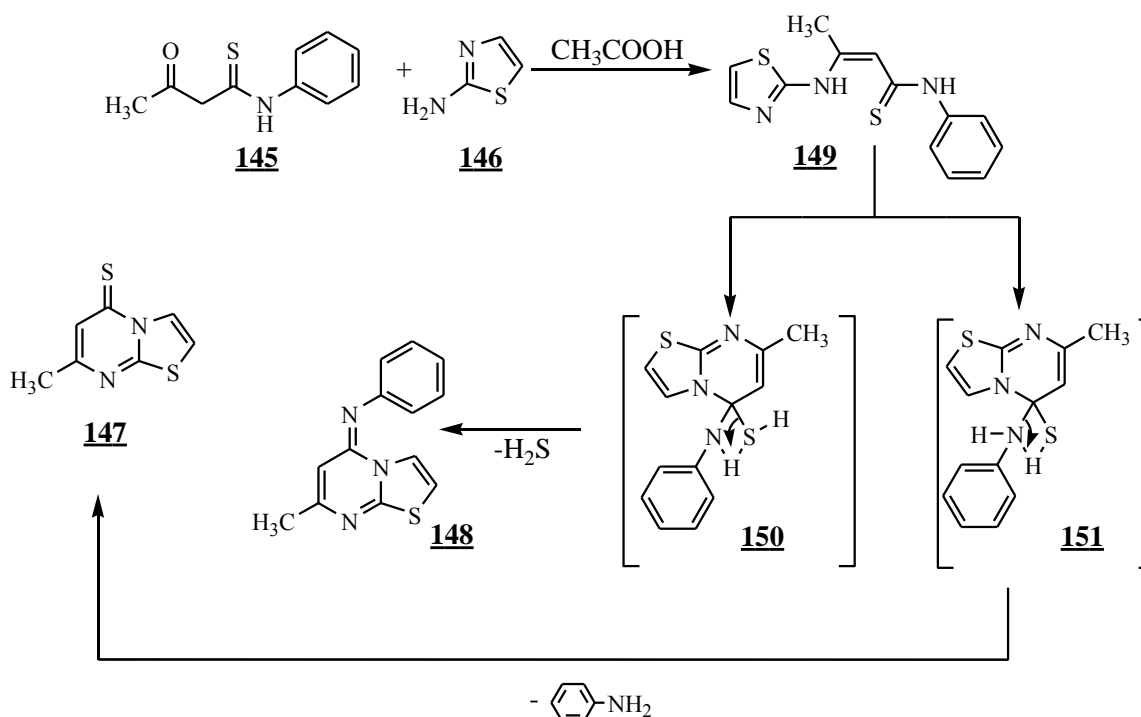
1.32 schema. Tiazolo darinių **143** ir **144** gavimo reakcijos

Darbe [23] *N*-fenil-3-oksobutantioamidui **145** reaguojant su 2-aminotiazolu **146** acto rūgštyje gaunamas dviejų produktų **147** ir **148** mišinys (žr. 1.33 schema).



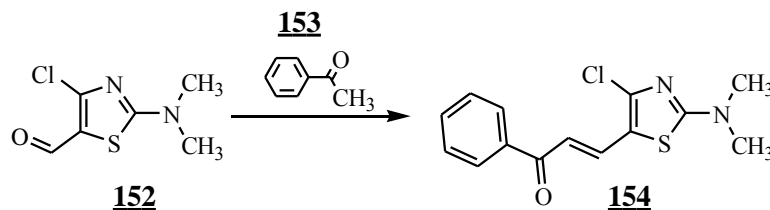
1.33 schema. *N*-fenil-3-oksobutantioamido **145** reakcija su 2-aminotiazolu **146**

Tikimasi, kad reakcija vyksta pagal 1.34 schemeje pateiktą mechanizmą. Manoma, kad tioamidui **148** reaguojant su aminotiazolu **146**, susidaro enaminoamidas **149**, kurio ciklizacija priklauso nuo pradinio junginio **145** benzeno žiede esančių pakaitų. Nukleofilinėje pakaitų reakcijoje, anglies atomui sąveikaujant su sieros atomu, įvyksta enaminoamido **149** intramolekulinė ciklizacija. Ji gali vykti dviem skirtingais keliais, susidarant tarpiniam junginiui **151**, nuo kurio atsikylus fenilaminui, susidaro tikslinis produktas **147**. Atitinkamai enaminoamidas **149** gali ciklizuoti sudarydamas kitą tarpinį junginį **150**, kuriam prarandant vandenilio sulfido molekulę, gaunamas tikslinis junginys **148** (žr. 1.34 schema).



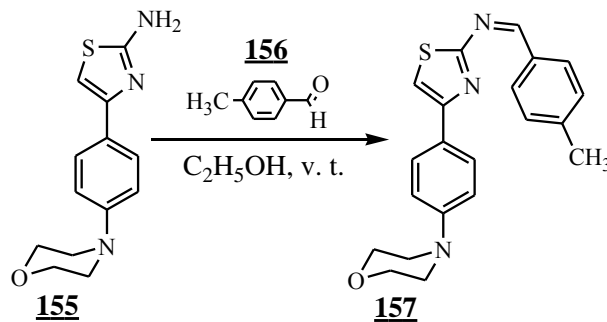
1.34 schema. Galimas reakcijos mechanizmas

Junginį **152** veikiant acetofenonu **153** gaunamas chalkonas **154** [24]. Reakcija vykdoma etanolyje, įlašinant 3–5 lašus 20 % natrio hidroksido tirpalo. Šiuo būdu gautas chalkonas **154** gryninamas perkristalint jį iš etanolio (žr. 1.35 schema).



1.35 schema. Chalkono **154** gavimas

Kondensuojant 2-aminotiazolo darinį **155** su 4-metilbenzaldehydu (**156**) etanolyje, reakciją atliekant mišinio virimo temperatūroje, susintetinamas produktas **157**, pasižymintis antibakteriniu aktyvumu (žr. 1.36 schema) [25].

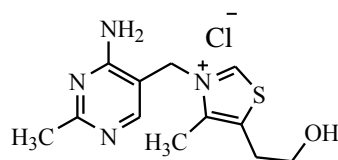


1.36 schema. 2-aminotiazolo darinio **155** kondensacija su 4-metilbenzaldehydu (**156**)

1.3 Bioaktyvūs, tiazolo žiedo fragmentą turintys junginiai

Tiazolas priklauso heterociklinių junginių klasei, kuri turi dideles pritaikymo galimybes įvairiose mokslo ir pramonės šakose. Jie sudaro didžiąją dalį vaistinių preparatų, be to gali būti panaudojami, kaip dažikliai, antioksidantai ar pesticidai [26].

Pats tiazolas gamtoje neaptinkamas, tačiau yra daug jo žiedo fragmentą turinčių natūralių, o taip pat ir sintezės būdu gautų junginių, pvz.: vitamino B₁ (tiamino) **158**, penicilinų **159** ir daugelio kitų darinių struktūroje, kurie naudojami kaip farmaciniai preparatai [27].

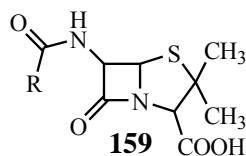


158

Vitaminas B₁ (tiaminas, aneurinas, 3-[4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazolas (**158**) vienas pirmųjų išskirtų iš B grupės vitaminų, tirpus vandenyje. Tiamino žmogaus organizme būna ir fosforilintose formuose: tiamino monofosfatas, tiamino trifosfatas ir tiamino pirofosfatas, kuris geriausiai žinomas, kaip tiamino difosfatas. Tiamino pirofosfatas yra aktyvi tiamino forma, kuri atlieka kofaktoriaus vaidmenį kai kuriems fermentams, susijusiems su energijos metabolizmu [28].

Šį vitaminą sintetina tik grybai, bakterijos ir augalai, todėl žmogus jo turi gauti su maistu. Vitamino B₁ gausu alaus, kepimo, vaistinėse mielėse, grūdinių kultūrų bei kitų augalų daiguose, ankštinėse daržovėse. Dermatologijoje vitaminu B₁ gydoma dermatozė [29].

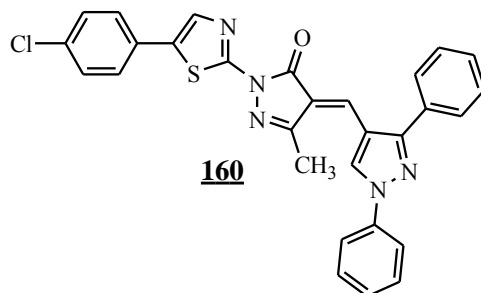
Penicilinas **159** yra kelių savo struktūra besiskiriančių medžiagų mišinys, išskirtas iš pelėsių substrato. Tai pirmasis gautas antibiotikas, kuris slopino mikrobo dauginimąsi arba juos naikino. Penicilino struktūroje sukondensuotas tiazolidino žiedas ir β-laktaminis ciklas.



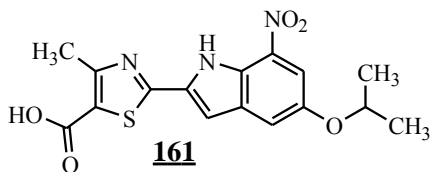
Formulė vaizduoja bendrą penicilinų struktūrą, tačiau šios struktūros skiriasi radikalų R, kuris ir nulemia penicilino molekulės pavadinimą. Pavyzdžiui, jei radikalas yra C₆H₅CH₂, tai toks junginys vadinamas benzilpenicilinu, o jei radikalas yra C₆H₅OCH₂, vadinamas fenoksimetilpenici-

linu [27], [30,31].

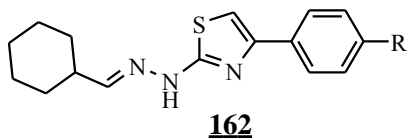
Junginys **160**, turintis savo struktūroje tiazolo, pirazolo ir pirazolono fragmentus, yra selektyvus ciklooksigenazės II inhibitorius. Šis junginys hidrofobine sąveika prisijungia prie histidino ir glutamino aminorūgščių, tokiu būdu slopindamas ciklooksigenazės veikimą, todėl jis galėtų tapti nauju priešūždegiminiu agentu [32].



Dar vienas tiazolo fragmentą turintis junginys **161** buvo susintetintas ieškant geresnių farmacinių preparatų hyperuricemijai gydyti. Šis junginys yra potencialus ksantino oksidazės inhibitorius [33].

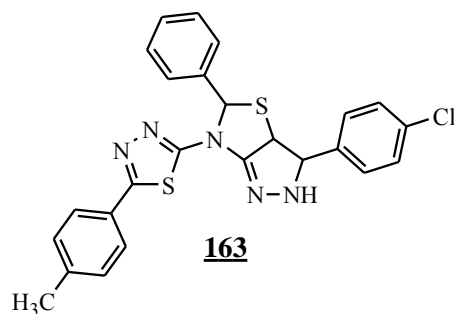


Šiuo metu viena svarbiausių užduočių yra optimalių sintezės sąlygų suradimas 2,4-dipakeistiems 1,3-tiazolams gauti **162**. Šie junginiai pasižymi dvejomis veikimo potencialu. Jiems būdingas antimikrobinis veikimas stabdant gramteigiamų bakterijų, tokių kaip *S. aureus*, *S. epidermidis* ir *M. luteus*, augimą. Taip pat šie junginiai gali slopinti *Candida spp* grybų augimą ir tokiu būdu būti priešgrybeliniu agentu [34].

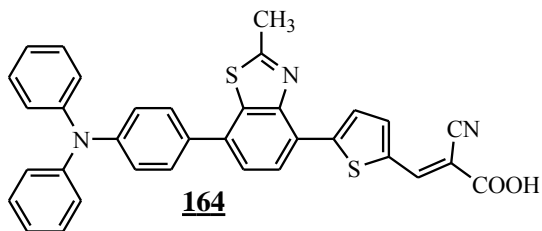


R= Br; Cl; F; CH₃; OCH₃; CF₃; CN; NO₂

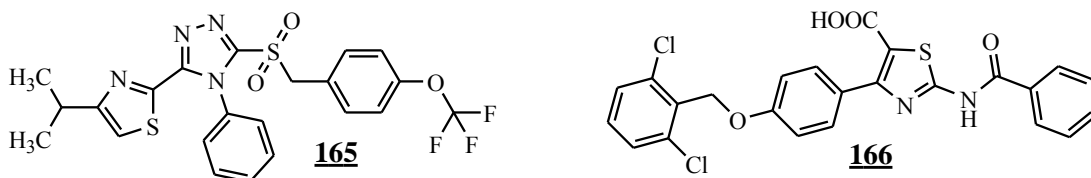
Dar vienas sintezės būdu gautas ir tiazolo fragmentą turintis junginys **163**, pasižymintis antimikrobinu ir priešgrybeliniu aktyvumu, aprašomas darbe [35]. Jis slopina *Bacillus subtilis*, *Bacillus thuringiensis*, *Escherichia coli* bakterijų ir *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* grybelių augimą. Atlikus bandymus buvo nustatyta, kad jam būdingas prieštuberkuliozinis veikimas.



Darbe [36] aptariami tiazolo fragmentą turintys dažikliai. Dažiklis **164** pasižymintis geromis fotofizikinėmis ir elektrocheminėmis savybėmis, gali būti pritaikytas konstruojant saulės celes.



Žinoma, kad tiazolo dariniai **165** ir **166**, turintys savo struktūroje trifluor, sulfonil ar keto fragmentus, pasižymi puikiu prieštuberkulioziniu aktyvumu [37,38].



Tiazolas ir jo fragmentą turintys dariniai, naudojami kaip augalų augimo reguliatoriai [39] arba pasitelkiami gydant vėžį [40–42], žmogaus imunodeficito virusą [43,44], diabetą, podagrą, Alzheimerio ligą, traukulius [45] ir malšinant skausmą [46].

2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

2.1 Medžiagos

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai rašyti *Bruker Avance III* (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz) ir *Bruker Avance III* (^1H 700 MHz, ^{13}C 176 MHz) spektrometrais. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m.d.). Junginių spektrinė analizė atlikta dimetilsulfoksido (DMSO- d_6) tirpaluose.

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

Bandinių tirpalų chloroforme, tetrahidrofurane, acetonitrile, metanolyje (10^{-4} M) regimosios ir ultravioletinės šviesos spektro srityse, sugerties spektrai užrašyti *Perkin Elmer Lambda 35* spektrofotometru. Spektų registracijos greitis 1 nm/s. Tirpalo sluoksnio storis $d=1$ mm. Difrakcinės gardelės plyšio plotis 2 nm. Bangos ilgis λ pateiktas nm.

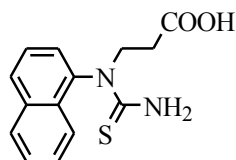
Junginių elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE – 440 Elemental* aparatu.

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

Reagentai buvo pirkti iš "Sigma-Aldrich" firmos. Reakcijų eiga stebėta ir gautų produktų grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *MACHEREY-NAGEL ALUGRAM® SIL G/UV254* TLC plokšteles. Plokštelės ryškintos ultravioletine šviesa ($\lambda=254$ nm ir 366 nm). Lydimosi temperatūros nustatytos atviraime kapiliare. Susintetintų junginių chromatografiniam valymui buvo naudojamas silikagelis *60752 SIGMA-ALDRICH* (porų dydis 60 Å, dalelių dydis 230 – 400) pirktas iš "Sigma-Aldrich" kompanijos.

2.2 Tyrimų metodai

N-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas (4)



1-naftilamino (1) (71,6 g, 0,5 mol), akrilo rūgšties (43,2 ml, 0,6 mol), acto rūgšties (60 ml) mišinys virinamas 24 valandas. Po to sudedamas kalio tiocianatas (68,03 g, 0,7 mol) ir virinama dar 24 valandas. Supilamas koncentruotos druskos rūgšties (100 ml) ir vandens (100 ml) mišinys, virinamas 1 valandą. Kolbos turinys praskiedžiamas 200 ml vandens, atvėsinaamas, susidarę 1-(naftalen-1-il)-2-tioksotetrahidropirimidin-4(1*H*)-ono (5) kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu.

Gryninami perkristalinant iš 2-propanolio. Tioureidorūgštis **4** sintezei, gautas junginys **5** (0,1 mol) ištirpinamas 200 ml 15 % vandeniniame natrio hidroksido tirpale, pašildant iki virimo. Mišiniui atvėsus iki kambario temperatūros, jis filtruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išėja 95,3 g (85 %). Lyd.t. 171–172 °C

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,63 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 3,85 (s, 2H, NH₂); 4,14–4,81 (m, 2H, NCH₂); 7,43–8,06 (m, 7H, H_{Ar}); 12,16 (pl.s., 1H, COOH).

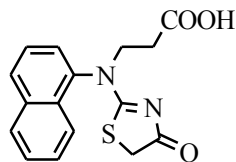
¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ: 34,00 (CH₂CO); 45,44 (NCH₂); 122,14, 122,66, 126,28, 126,57, 127,21, 128,00, 128,47, 128,62, 134,60, 157,68 (C_{Ar}); 172,99 (COOH); 177,35 (S=CNH₂),

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3441 (OH); 1702 (CO); 3485 (NH)

Nustatyta, %: C 61,50; H 5,42; N 10,50;

Apskaičiuota, C₁₄H₁₄N₂O₂S, %: C 61,29; H 5,14; N 10,21.

3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**6**)



Tioureidorūgštis **4** (2 g, 7 mmol), natrio karbonatas (3 g, 28 mmol) ištirpinami vandenyje (25 ml), sudedama monochloracto rūgštis (1,45 g, 15,4 mmol) ir gautas mišinys virinamas 4 valandas. Po to atvėsintas reakcijos mišinys parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6, susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Produktas gryninamas persodinant jį iš 5 % Na₂CO₃ vandeninio tirpalo (5 g Na₂CO₃, 95 ml H₂O). Tuo tikslu junginys **6** ištirpinamas 5% Na₂CO₃ tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išėja 1,32 g (84 %). Lyd. t. 101–102 °C.

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,66 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,91 (s, 2H, SCH₂); 4,57–4,63 (m, 2H, NCH₂); 7,53–8,15 (m, 7H, H_{Ar}); 12,40 (pl.s., 1H, COOH).

¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,20 (CH₂CO); 40,65 (SCH₂); 49,96 (NCH₂); 121,82; 125,76, 127,05, 127,68, 128,05, 128,83, 129,02, 130,39, 134,25; 136,07 (C_{Ar}); 171,96 (COOH); 184,20 (CO); 187,09 (C=N).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3472 (OH); 1716 (CO); 1547 (C=N).

Nustatyta, %: C 61,68; H 4,48; N 8,74;

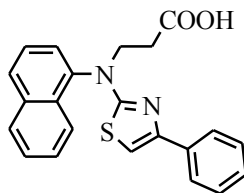
Apskaičiuota, C₁₆H₁₄N₂O₃S, %: C 61,13; H 4,49; N 8,91.

N-(1-naftil)-N-tiokarbamoil-β-alanino (4) reakcijos su atitinkamais bromacetofenonais produktai 8 a-g

Tioureidorūgštis **4** (0,7 g, 2,5 mmol) ištirpinama acetone (10 ml), sudedamas atitinkamas bromacetofenonas (3,1 mol) ir mišinys virinamas 90 °C temperatūroje 2 valandas. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos acetonu. Susidariusios atitinkamo hidrobromido nuosėdos ištirpinamos 20 ml vandens, tirpalas nufiltruojamas. Į filtratą pridama 0,5 g natrio acetato ir pašildoma iki virimo. Po to tirpalas atvėsinamas, nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Junginiai **8 a-g** gryninami juos persodinant iš 5 % Na₂CO₃ vandeninio tirpalo (2,5 g Na₂CO₃, 47,5 ml H₂O). Tuo tikslu junginiai **8 a-g** ištirpinami 5% Na₂CO₃ vandeniniame tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos.

3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (8 a)



Išėiga 0,6 g (86 %). Lyd. t. 162–163 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,77 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 3,95–4,70 (m, 2H, NCH₂); 7,09 (s, 1H, SCH); 7,08–8,13 (m, 12H, H_{Ar}).

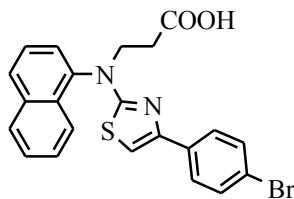
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,61 (CH₂CO); 48,84 (NCH₂); 103,25 (SCH=C); 122,35, 125,76, 126,46, 126,74, 127,25, 127,36, 127,80, 128,01, 128,30, 128,56, 128,77, 129,09, 129,75, 134,49, 134,81, 140,30 (C_{Ar}); 169,96 (C=N); 172,62 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3055 (OH); 1736 (CO); 1534 (C=N).

Nustatyta, %: C 70,18; H 5,47; N 6,48;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₈N₂O₂S, %: C 70,19; H 5,35; N 6,54.

3-[[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (8 b)



Išėiga 0,74 g (54 %). Lyd. t. 197–198 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,75 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 3,95–4,18 ir 4,36–4,61 (m, 2H, NCH₂); 7,17 (s, 1H, SCH); 7,55–8,09 (m, 11H, H_{Ar}).

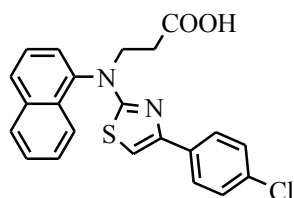
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,60 (CH₂CO); 48,77 (NCH₂); 104,10 (SCH=C); 122,36, 126,48, 126,76, 126,94, 127,28, 127,39, 127,73, 128,78, 129,12, 129,75, 129,96, 131,36, 131,50, 134,82, 140,25, 149,06 (C_{Ar}); 170,09 (C=N); 172,63 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3051 (OH); 1705 (CO); 1537 (C=N).

Nustatyta. %: C 58,02; H 3,56; N 5,98;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₇BrN₂O₂S, %: C 58,28; H 3,78; N 6,18.

3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (8 c)



Išėiga 0,94 g (90 %). Lyd. t. 188–189 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,75 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,97–4,17 ir 4,42–4,62 (m, 2H, NCH₂); 7,17 (s, 1H, SCH); 7,46–8,10 (m, 11H, H_{Ar}).

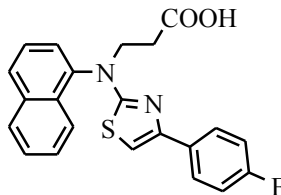
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,61 (CH₂CO); 48,80 (NCH₂); 104,06 (SCH=C); 122,38, 126,53, 126,81, 127,33, 127,45, 128,47, 128,64, 128,83, 129,17, 129,73, 131,96, 133,50, 134,85, 139,36, 140,28, 149,01 (C_{Ar}); 170,10 (C=N); 172,69 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3056 (OH); 1704 (CO); 1538 (C=N).

Nustatyta. %: C 64,44; H 3,99; N 6,87;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₇ClN₂O₂S, %: C 64,62; H 4,19; N 6,85.

3-[[4-(4-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (8 d)



Išėiga 0,96 g (79 %). Lyd. t. 168–169 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,76 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz, CH₂CO); 3,98–4,20 ir 4,41–4,62 (m, 2H, NCH₂); 7,08 (s, 1H, SCH); 7,22–8,08 (m, 11H, H_{Ar}).

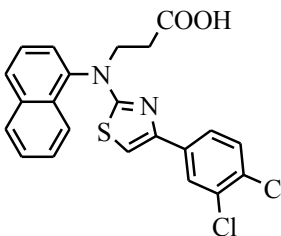
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,63 (CH₂CO); 48,83 (NCH₂); 103,01 (SCH=C); 122,39, 126,52, 126,80, 127,32, 127,42, 127,72, 127,80, 128,82, 128,91, 129,14, 129,78, 131,24, 134,85, 138,39, 140,34, 149,16 (C_{Ar}); 170,07 (C=N); 172,71 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3050 (OH); 1701 (CO); 1540 (C=N).

Nustatyta. %: C 67,10; H 4,38; N 7,06;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₇FN₂O₂S, % C 67,33; H 4,37; N 7,14.

3-[[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (8 e)



Išėiga 0,8 g (60 %). Lyd. t. 157–158 °C.

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,75 (s, 2H, CH₂CO); 3,97–4,18 ir 4,44–4,62 (m, 2H, NCH₂); 7,30 (s, 1H, SCH); 7,56–8,12 (m, 10H, H_{Ar}).

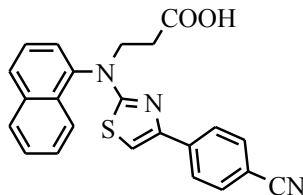
¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,60 (CH₂CO); 48,77 (NCH₂); 105,45 (SCH=C); 122,30, 125,79, 126,47, 126,78, 127,25, 127,29, 127,43, 128,80, 129,19, 129,71, 130,83, 131,40, 134,83, 136,21, 140,13, 147,67 (C_{Ar}); 170,20 (C=N); 172,61 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3048 (OH); 1721 (CO); 1532 (C=N).

Nustatyta. %: C 59,74; H 3,54; N 6,00;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₆Cl₂N₂O₂S, %: C 59,60; H 3,64; N 6,32.

3-[[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (8 f)



Išėiga 1,10 g (92 %). Lyd. t. 157–158 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,76 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz, CH₂CO); 4,01–4,16 ir 4,46–4,60 (m, 2H, NCH₂); 7,41 (s, 1H, SCH); 7,56–8,09 (m, 11H, H_{Ar}); 12,38 (pl.s., 1H, COOH).

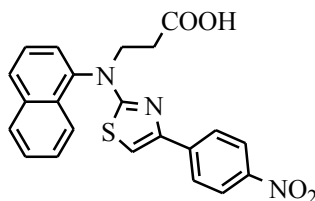
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,66 (CH₂CO); 48,88 (NCH₂); 107,08 (SCH=C); 109,59, 129,12, 122,33, 126,33, 126,53, 126,84, 127,34, 127,49, 128,85, 129,94, 129,71, 132,71, 134,86, 138,78, 140,18, 148,60 (C_{Ar}); 170,23 (C=N); 172,73 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3050 (OH); 1708 (CO); 1536 (C=N).

Nustatyta. %: C 68,95; H 4,27; N 10,47;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₇N₃O₂S, %: C 69,15; H 4,29; N 10,52.

3-[[4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (8 g)



Išėiga 0,98 g (77 %). Lyd. t. 189–190 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,76 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 4,02–4,18 ir 4,47–4,62 (m, 2H, NCH₂); 7,49 (s, 1H, SCH); 7,56–8,29 (m, 11H, H_{Ar}); 12,36 (pl.s., 1H, COOH).

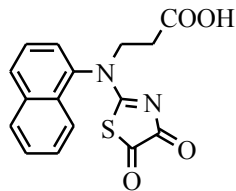
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,62 (CH₂CO); 48,81 (NCH₂); 108,12 (SCH=C); 122,32, 124,14, 126,54, 126,86, 127,37, 127,52, 128,86, 129,29, 129,70, 134,87, 140,09, 140,69, 146,26, 148,31 (C_{Ar}); 170,38 (C=N); 172,70 (COOH).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3050 (OH); 1712 (CO); 1533 (C=N).

Nustatyta. %: C 63,51; H 4,09; N 10,11;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₇N₃O₄S, %: C 63,00; H 4,09; N 10,02.

3-[(4,5-diokso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (9)



Tioureidorūgštis **4** (2 g, 7,3 mmol) ištirpinama acetone (30 ml), sulašinamas piridinas (1,73 g, 22 mmol), o po to oksalilchloridas (1,02 g, 8 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 valandas. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami acetonu, eteriu. Gauti hidrochlorido kristalai ištirpinami 50 ml vandens, tirpalas nufiltruojamas. Į filtratą pridedama 1,26 g natrio acetato ir pašildoma iki virimo. Po to tirpalas atvėsinaamas, kristalai filtruojami, plaunami vandeniu.

Junginys **9** gryninamas jį persodinant iš 5 % Na₂CO₃ vandeninio tirpalo (2,5 g Na₂CO₃, 47,5 ml H₂O). Tuo tikslu junginys **9** ištirpinamas 5% Na₂CO₃ vandeniniame tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštintas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išeiga 0,86 g (36 %). Lyd. t. 265–266 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,80–2,87 ir 3,00–3,09 (m, 2H, CH₂CO); 3,85–3,91 ir 3,99–4,06 (m, 2H, NCH₂); 7,52–8,03 (m, 7H, H_{Ar}); 12,43 (s, 1H, COOH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 30,52 (CH₂CO); 48,68 (NCH₂); 122,99, 125,26, 126,09, 126,47, 126,98, 128,20, 128,41, 128,66, 134,12, 141,67 (C_{Ar}); 167,24 (C=N); 172,47 (COOH); 179,97 (SCCO); 181,33 (NCCO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3054 (OH); 1711 (CO); 1576 (C=N).

Nustatyta, %: C 58,15; H 3,67; N 9,73;

Apskaičiuota, C₁₆H₁₂N₂O₄S, %: C 58,53; H 3,68; N 8,53.

3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (6)

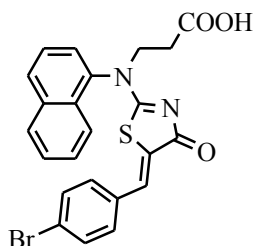
kondensacijos su aldehidais produktai **10 a-d**, **11**

Tiazolono **6** (0,5 g, 1,6 mmol), atitinkamo aldehido (1,92 mmol), natrio karbonato (0,51 g, 4,8 mmol) ir vandens (30 ml) mišinys virinamas 3 valandas. Susidarę junginiai išskiriami atvėsintą kolbos turinį parūgštinant 30% acto rūgštimi iki pH = 6.

Gauti produktai gryninami persodinant juos iš 5% natrio karbonato tirpalo (2,5 g Na₂CO₃, 47,5 ml H₂O). Tuo tikslu junginiai **10 a-d** ir **11** ištirpinami 5% Na₂CO₃ vandeniniame tirpale. Tirpalas

nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos.

3-[[*(5Z)*-5-(4-brombeziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (10 a)



Išeiga 0,42 g (55 %). Lyd. t. 167–168 °C.

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,69–2,77 (m, 2H, CH₂CO); 3,99–4,03 ir 4,71–4,75 (m, 2H, NCH₂); 7,27–8,20 (m, 12H, H_{Ar}+CH), 12,48 (pl.s., 1H, COOH).

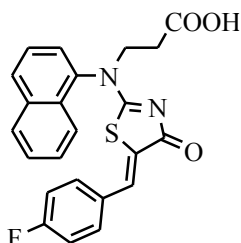
¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,11 (CH₂CO); 49,96 (NCH₂); 121,77, 123,19, 123,98, 125, 90, 127,28, 127,99, 128,35, 128,91, 129,04, 129,53, 129,90, 130,87, 131,23, 132,17, 132,76, 134,27, 136,61, 143,78 (C_{Ar}+CH+CS); 171,88 (COOH); 177,09 (CO); 179,45 (C=N).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3059 (OH); 1704 (CO); 1531 (C=N).

Nustatyta, %: C 57,97; H 3,51; N 5,51;

Apskaičiuota, C₂₃H₁₇BrN₂O₃S, %: C 57,39; H 3,56; N 5,82.

3-[[*(5Z)*-5-(4-fluorbeziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (10 b)



Išeiga 0,46 g (69 %). Lyd. t. 144–145 °C.

¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,71–2,75 (m, 2H, CH₂CO); 4,00–4,04 ir 4,71–4,75 (m, 2H, NCH₂); 7,18–8,20 (m, 12H, H_{Ar}+CH), 12,48 (s, 1H, COOH).

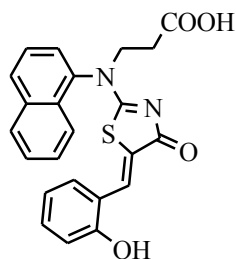
¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,15 (CH₂CO); 49,91 (NCH₂); 121,57, 121,78, 123,99, 125, 62, 125,89, 126,83, 127,26, 127,96, 127,99, 128,33, 128,91, 129,67, 130,84, 131,76, 131,81, 134,27, 136,67, 143,79 (C_{Ar}+CH+CS); 171,92 (COOH); 177,20 (CO); 179,52 (C=N).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3059 (OH); 1731 (CO); 1531 (C=N).

Nustatyta, %: C 65,39; H 4,24; N 6,55;

Apskaičiuota, $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$, %: C 65,70; H 4,08; N 6,66.

3-[[*(5Z)*-5-(2-hidroksibeziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (10 c)



Išėiga 0,36 g (54 %). Lyd. t. 203–204 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,73 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, CH_2CO); 3,97–4,04 ir 4,68–4,75 (m, 2H, NCH_2); 10,32 (s, 1H, OH); 6,68–8,18 (m, 12H, $\text{H}_{\text{Ar}}+\text{CH}$), 12,43 (pl.s., 1H, COOH).

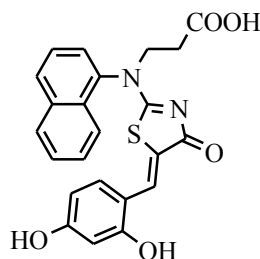
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 32,16 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 49,71 (NCH_2); 115,92, 119,47, 120,51, 121, 81, 125,88, 126,06, 127,22, 127,78, 127,92, 127,98, 128,29, 128,90, 129,12, 130,72, 131,52, 134,26, 136,80, 156,82 ($\text{C}_{\text{Ar}}+\text{CH}+\text{CS}$); 171,93 (COOH); 177,41 (CO); 179,81 (C=N).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3060 (OH); 1723 (CO); 1534 (C=N).

Nustatyta, %: C 65,76; H 4,28; N 6,75;

Apskaičiuota, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, %: C 66,01; H 4,34; N 6,69.

3-[[*(5Z)*-5-(2,4-dihidroksibeziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (10 d)



Išėiga 0,51 g (74 %). Lyd. t. 203–204 °C.

^1H BMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,60–2,62 (m, 2H, CH_2CO); 3,87–3,93 ir 4,57–4,61 (m, 2H, NCH_2); 7,62–8,13 (m, 11H, $\text{H}_{\text{Ar}}+\text{CH}$); 5,54 (s, 2H, 2xOH).

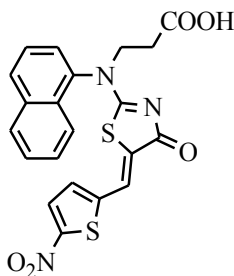
^{13}C BMR (176 MHz, DMSO- d_6) δ : 32,71 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,32 (NCH $_2$); 121,83, 122,62, 125,78, 126,15, 126,31, 126,83, 127,06, 127,21, 127,23, 127,68, 128,04, 128,49, 128,83, 129,02, 130,36, 134,25, 136,11, 164,90 ($\text{C}_{\text{Ar}}+\text{CH}+\text{CS}$); 172,15 (COOH); 177,38 (CO); 179,24 (C=N).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3388 (OH); 1692 (CO); 1526 (C=N).

Nustatyta, %: C 63,50; H 3,88; N 6,38;

Apskaičiuota, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, %: C 63,58; H 4,18; N 6,45.

3-[[*(5Z)*-5-[(5-nitrotiofen-2-il)metiliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (11)



Išėiga 0,32 g (74 %). Lyd. t. 249–250 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,69–2,77 (m, 2H, CH_2CO); 3,97–4,07 ir 4,68–4,81 (m, 2H, NCH $_2$); 7,26–8,26 (m, 10H, $\text{H}_{\text{Ar}}+3\times\text{CH}$).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 32,53 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 49,02 (NCH $_2$); 120,92, 122,28; 124,42, 126,48, 126,70, 127,08, 127,31, 127,71, 128,25, 128,83, 129,55, 130,41, 131,93, 134,80, 140,50, 143,10 ($\text{C}_{\text{Ar}}+3\times\text{CH}+\text{CS}$); 172,55 (COOH); 177,88 (CO); 179,54 (C=N).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3412 (OH); 1673 (CO); 1532 (C=N).

Nustatyta, %: C 54,37; H 3,17; N 9,38;

Apskaičiuota, $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$, %: C 55,62; H 3,33; N 9,27.

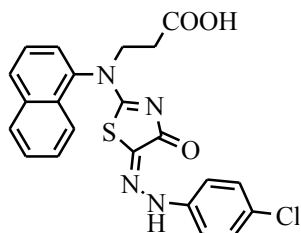
**3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (6)
kondensacija su diazonio druska**

Tiazolonas **6** (0,3 g, 0,95 mmol) ištirpinamas natrio karbonato tirpale (0,1 g natrio karbonato, 10 ml H_2O). Gautas tirpalas perfiltruojamas ir atvėsinamas ledo ir vandens vonelėje. 4-chloranilinas (0,95 mmol) ištirpinamas 2N HCl (7 ml) įpylant vandens (10 ml) ir pridedant į reakcijos indą ledukų. 4-chloranilinui ištirpus, į reakcijos indą sulašinamas NaNO_2 tirpalas (0,08 g NaNO_2 , 5 ml H_2O). Gautas diazonio druskos tirpalas atvėsinamas iki 0 °C ir intensyviai maišant supilamas į

paruoštą tiazolono tirpalą, tokiu greičiu, kad reakcijos mišinio temperatūra nepakiltų aukščiau 3 °C. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Gautas produktas **12** gryninamas persodinant jį iš 5% Na₂CO₃ vandeninio tirpalo (2,5 g Na₂CO₃, 47,5 ml H₂O). Tuo tikslu junginys **12** ištirpinamas 5% Na₂CO₃ vandeniniame tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos.

3-[[*(5Z)*-5-[2-(4-chlorfenil)hidraziniliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (12**)**



Išeiga 0,21 g (49 %). Lyd. t. 180–181 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,65–2,76 (m, 2H, CH₂CO); 4,00–4,08 ir 4,57–4,71 (m, 2H, NCH₂); 7,08–8,19 (m, 11H, H_{Ar}); 10,18 (s, 1H, NH); 12,03 (s, 1H, COOH).

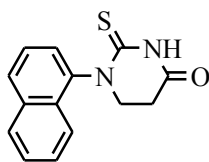
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,48 (CH₂CO); 52,81 (NCH₂); 115,69, 122,20; 126,18, 126,23, 127,73, 128,83, 129,33, 129,36, 129,87, 130,87, 131,38, 134,60, 135,78, 136,52, 143,09, 147,30; 158,73 (C_{Ar}+CNNH); 172,27 (COOH); 175,89 (CO); 184,65 (C=N).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3057 (OH); 1720 (CO); 1532 (C=N).

Nustatyta, %: C 58,54; H 4,18; N 12,47;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₇ClN₄O₃S, %: C 58,34; H 3,78; N 12,37.

***N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil-β-alanino **4** reakcijos su 2,3-dichlorchinoksalinu produktai
1-(1-naftil)-2-tioksotetrahidro-4(1*H*)-pirimidinonas (5**)****

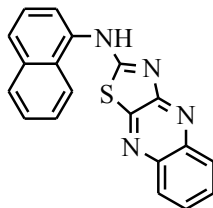


Išeiga 0,54 g (70 %). Lydymosi temperatūra sutampa su literatūros duomenimis [47].

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,81–2,89 ir 3,01–3,09 (m, 2H, CH₂CO); 3,86–3,92 ir 4,00–4,07 (m, 2H, NCH₂); 7,53–8,03 (m, 7H, H_{Ar}); 11,41 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 30,49 ($\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$); 48,65 (NCH₂); 122,93, 125,21, 126,02, 126,40, 126,91, 128,14, 128,35, 128,62, 134,08, 141,63 (C_{Ar}); 167,15 (C=S); 179,94 (CO).

N-(1-naftil)[1,3]tiazol[4,5-*b*]chinoksalin-2-aminas (13)



N-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas (**4**) (0,41 g, 1,5 mmol), 2,3-dichlorchinoksalinas (0,3 g, 1,5 mmol), natrio hidroksidas (0,24 g, 6 mmol) maišomi dimetilformamide (15 ml) kambario temperatūroje 24 valandas. Po to kolbos turinys skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir rūgštinamas CH₃COOH iki pH=6. Nuosėdos atskiriamos nuo tirpalo filtruojant, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išeiga 0,3 g (61 %). Lyd. t. 253 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,12–8,18 (m, 11H, H_{Ar}); 11,41 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 115,59, 116,33, 124,22, 128,03, 128,48, 129,15, 130,37, 131,56, 131,79, 132,39, 132,76, 132,88, 140,72, 141,21, 149,73, 149,90, 152,84, 158,47 (C_{Ar}); 167,15 (C=N).

IR (KBr), ν , cm⁻¹: (OH); (CO); (C=N).

Nustatyta, %: C 54,99; H 2,26; N 15,70;

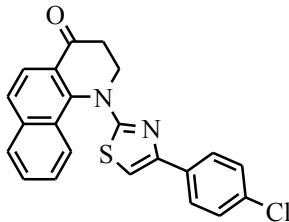
Apskaičiuota, C₁₉H₁₂N₄S, %: C 54,49; H 2,12; N 15,43.

Pakeistų 2,3-dihidrobenz[*h*]chinolin-4(1*H*)-onų 14 a-d sintezė

Atitinkamas β -alaninas **8** (0,64 g, 1,6 mmol) virinamas su fosforo pentoksido ir metansulfonrūgšties mišiniu (7 ml) 80 °C temperatūroje 1 valandą. Atvėsintas kolbos turinys skiedžiamas vandeniu ir neutralinamas 10% NaOH tirpalu iki pH=8. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu.

Junginiai **14 a-d** gryninami juos perkristalinant iš metanolio.

1-[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrobenz[h]chinolin-4(IH)-onas (14 a)



Išėiga 0,57 g (91 %). Lyd. t. 234–235 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 4,21 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, NCH₂); 7,04 (s, 1H, CH) 7,35–8,07 (m, 10H, H_{Ar}).

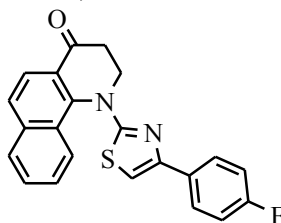
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 33,31 (CH₂CO); 44,82 (NCH₂); 112,41, 118,27, 120,13, 121,29, 124,49, 137,07, 139,31, 140,97, 141,73, 142,20, 143,09, 149,25, 151,18, 151,58, 152,41, 152,93, 161,64, 168,16 (C_{Ar}+CH); 180,46 (C=N); 191,16 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1689 (CO); 1531 (C=N).

Nustatyta, %: C 67,62; H 3,88; N 7,08;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₅ClN₂OS, %: C 67,60; H 3,87; N 7,17.

1-[4-(4-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrobenz[h]chinolin-4(IH)-onas (14 b)



Išėiga 0,54 g (90 %). Lyd. t. 139–140 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,06 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 4,47 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, NCH₂); 7,06 (s, 1H, CH) 7,18–8,37 (m, 10H, H_{Ar}).

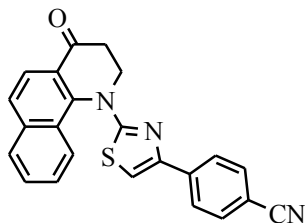
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 33,61 (CH₂CO); 49,36 (NCH₂); 121,57, 122,43, 123,17, 124,66, 126,52, 126,77, 127,37, 127,75, 129,03, 129,86, 131,34, 134,86, 136,88, 140,42, 144,38, 149,29, 150,45, 163,40 (C_{Ar}+CH); 174,14 (C=N); 194,47 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1689 (CO); 1539 (C=N).

Nustatyta, %: C 69,50; H 4,11; N 7,61;

Apskaičiuota, C₂₂H₁₅FN₂OS, %: C 70,57; H 4,04; N 7,48.

4-[2-(4-okso-3,4-dihydrobenz[h]chinolin-1(2H)-il)-1,3-tiazol-4-il]benzonitrilas (14 c)



Išėiga 0,56 g (92 %). Lyd. t. 234–235 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,89 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 4,65 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, NCH₂); 7,19 (s, 1H, CH) 7,38–8,08 (m, 10H, H_{Ar}).

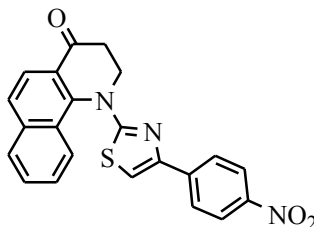
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 36,87 (CH₂CO); 51,36 (NCH₂); 105,09, 108,18, 121,98, 123,90, 125,50, 125,69, 126,47, 126,69, 127,04, 128,02, 128,81, 129,43, 129,98, 133,27, 134,77, 136,66, 145,43, 149,50, 167,55 (C_{Ar}+C≡N+CH); 168,92 (C=N); 194,00 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1705 (CO); 1537 (C=N).

Nustatyta, %: C 72,48; H 4,14; N 11,32;

Apskaičiuota, C₂₃H₁₅N₃OS, %: C 72,42; H 3,96; N 11,02.

1-[4-(4-nitrofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihydrobenz[h]chinolin-4(1H)-onas (14 d)



Išėiga 0,56 g (88 %). Lyd. t. 180–181 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,91 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, CH₂CO); 4,67 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, NCH₂); 7,19 (s, 1H, CH) 7,56–8,27 (m, 10H, H_{Ar}).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 36,93 (CH₂CO); 47,91 (NCH₂); 121,98, 123,34, 123,99, 124,21, 124,37, 125,77, 126,53, 126,64, 126,82, 127,13, 128,85, 129,47, 136,70, 140,14, 145,18, 146,44, 148,08, 164,99 (C_{Ar}+CH); 174,16 (C=N); 193,93 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1688 (CO); 1568 (C=N).

Nustatyta, %: C 65,75; H 3,27; N 10,38;

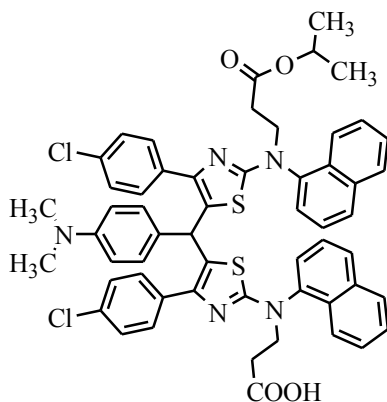
Apskaičiuota, C₂₂H₁₅N₃O₃S, %: C 65,82; H 3,77; N 10,47.

N,N-dipakeisto- β -alanino su arilmetaniniu fragmentu dažiklio sintezė

3{[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgšties (**8 c**) (0,4 g, 0,98 mmol), 4-dimetilbenzaldehido (0,07 g, 0,49 mmol) ir 10% HCl (5 ml) mišinys virinamas 2-propanolyje 80 °C temperatūroje 24 valandas. Po to atvėsintas reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu ir neutralinamas CH₃COONa tirpalu (3 g CH₃COONa, 20 ml H₂O) iki pH=6. Susidarę kristalai filtruojami ir padedami džiūti.

Gautas produktas **15** gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu. Eliuentas chloroformas:metanolis=100:5.

N-(4-(4-chlorfenil)-5-{{4-(4-chlorfenil)-2-[(3-hidroksi-3-oksopropil)(1-naftil)amino]-1,3-tiazol-5-il}[4-(dimetilamino)fenil]metil}-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (**15**)



Išeiga 0,46 g (50 %). Lyd. t. 87–88 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,23 (s, 6H, 2xCHCH₃); 2,75 (s, 6H, 2xCH₃); 2,62–2,64 (m, 4H, 2xCH₂CO); 3,86–3,94 ir 4,05–4,13 (m, 4H, 2xNCH₂); 4,67 (s, 1H, CH); 5,52 (s, 1H, CH) 6,46–8,05 (m, 26H, H_{Ar}); 12,26 (s, 1H, COOH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 21,78 (CHCH₃); 32,93 (NCH₃); 33,48 (CH₂COOCH); 33,54 (CH₂CO); 48,77 (NCH₂CH₂COOCH); 49,77 (NCH₂); 33,44 (CH) 67,82 (OCH); 112,54, 122,69, 126,84, 127,19, 127,82, 127,88, 128,25, 128,66, 128,71, 128,82, 129,07, 129,16, 129,19, 129,49, 129,90, 130,02, 130,53, 131,32, 132,73, 134,04, 136,14, 140,30, 140,48, 149,52 (C_{Ar}); 170,95 (C=N); 172,98 (COOH); 176,64 (C=O).

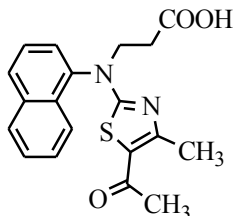
IR (KBr), ν , cm⁻¹: 3049 (OH); 1727 (CO); 1519 (C=N).

Nustatyta, %: C 67,74; H 5,41; N 6,94;

Apskaičiuota, C₅₆H₄₉Cl₂N₅O₄S₂, %: C 67,87; H 5,12; N 6,90.

HRMS apskaičiuota [M+H]⁺ 995,2603, nustatyta 990,2625

3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (16)



Tioureidorūgšties **4** (4,12 g, 1,5 mmol), 3-chlor-2,4-pentandiono (2,42 g, 1,8 mmol) ir acetono (20 ml) mišinys virinamas 4 valandas, po to jis atvėsinamas ir į jį įpilama 40 ml vandens bei sudedamas natrio acetatas (3 g, 3,6 mmol). Susidarę kristalai nufiltruojami ir praplaujami vandeniu.

Produktas gryninamas persodinant jį iš 5 % natrio karbonato vandeninio tirpalo, o po to perkristalinant iš 2-propanolio.

Išeiga 2,23 g (42 %). Lyd. t. 185–186 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,24 (s, 3H, OCCH₃); 2,52 (s, 3H, CCH₃); 2,69–2,77 ir 2,93–3,03 (m, 2H, CH₂CO); 3,61–3,69 ir 3,84–3,94 (m, 2H, NCH₂); 7,52–8,10 (m, 7H, H_{Ar}).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 18,58 (CCH₃); 29,48 (COCH₃); 31,21 (CH₂CO); 45,39 (NCH₂); 122,98, 125,07, 125,87, 126,32, 126,72, 127,79, 128,24, 129,78, 133,99, 138,76 (C_{Ar}); 152,65 (SC=C); 121,97 (CCH₃). 170,86 (C=N); 171,07 (COOH); 188,62 (COCH₃).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3420 (OH); 1737, 1677 (CO); 1576 (C=N).

Nustatyta, %: C 64,45; H 5,08; N 7,82;

Apskaičiuota, C₁₉H₁₈N₂O₃S, %: C 64,39; H 5,12; N 7,90.

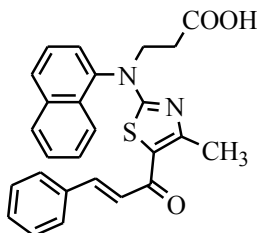
3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (16) reakcijų su aldehidais produktai 17 a-c

3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (**16**) (0,5 g, 1,4 mmol) ištirpinama NaOH tirpale (0,3 g NaOH ir 10 ml H₂O), jai ištirpus į reakcijos indą supilamas 2-propanolis (15 ml). Kolba su reakcijos mišiniu 30 minučių šaldoma šaldytuve (8 °C), o po to į ją sulašinamas atitinkamas aldehidas (1,54 mmol). Reakcija vykdoma 3 paras laikant kolbą su reakcijos mišiniu šaldytuve (8 °C). Po to kolbos turinys skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir rūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu.

Gauti produktai **17 a-c** gryninami persodinant juos iš 5 % natrio karbonato tirpalo (2,5 g Na₂CO₃, 47,5 ml H₂O). Tuo tikslu nuosėdos ištirpinamos 5 % natrio karbonato tirpale. Tirpalas

nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos

***N*-{4-metil-5-[(*E*)-3-fenil-2-propenoil]-1,3-tiazol-2-il}-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (17 a)**



Išėiga 0,36 g (58 %). Lyd. t. 80–88 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,53 (s, 3H, CCH₃); 2,66–2,71 (m, 2H, CH₂CO); 3,97–4,07 ir 4,46–4,58 (m, 2H, NCH₂); 7,12–8,12 (m, 14H, H_{Ar}+2CH).

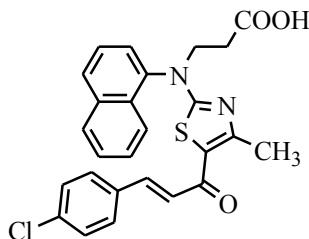
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 18,59 (CCH₃); 32,49 (CH₂CO); 48,33 (NCH₂); 122,92, 123,13, 124,52, 126,44, 126,91, 127,07, 127,67, 128,51, 128,87, 129,00, 129,62, 134,42, 134,82, 139,12, 141,70, 142,80 (C_{Ar}); 157,32 (SC=C); 121,98 (CCH₃). 171,10 (C=N); 172,32 (COOH); 188,68 (CHCO).

IR (KBr), ν , cm⁻¹: 3057 (OH); 1727 (CO); 1576 (C=N).

Nustatyta, %: C; C 70,33; H 5,84; N 6,74;

Apskaičiuota, C₂₆H₂₂N₂O₃S, %; C 70,57; H 5,01; N 6,33.

***N*-{5-[(*E*)-3-(4-chlorfenil)-2-propenoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (17 b)**



Išėiga 0,37 g (55 %). Lyd. t. 143–144 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2,52 (s, 3H, CCH₃); 2,64 (s, 2H, CH₂CO); 3,93–4,04 ir 4,41–4,52 (m, 2H, NCH₂); 7,40–8,09 (m, 13H, H_{Ar}+2CH).

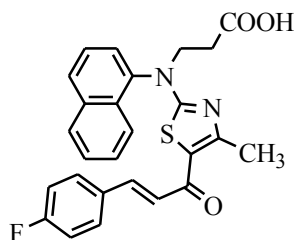
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 18,58 (CCH₃); 33,36 (CH₂CO); 48,95 (NCH₂); 122,59, 122,93, 125,34, 126,42, 126,86, 127,06, 127,60, 128,85, 129,02, 129,50, 130,23, 133,42, 134,76, 139,17, 140,16, 141,71 (C_{Ar}); 157,41 (SC=C); 122,00 (CCH₃). 171,07 (C=N); 172,75 (COOH); 188,59 (CHCO).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3058 (OH); 1723 (CO); 1556 (C=N).

Nustatyta, %: C 63,65; H 4,71; N 5,72;

Apskaičiuota, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$, %; C 64,47; H 4,44; N 5,87.

***N*-{5-[(*E*)-3-(4-fluorfenil)-2-propenoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (17 c)**



Išeiğa 0,44 g (68 %). Lyd. t. 104–105 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,53 (s, 3H, CCH_3); 2,65 (s, 2H, CH_2CO); 3,98–4,08 ir 4,47–4,58 (m, 2H, NCH_2); 7,07–8,12 (m, 13H, $\text{H}_{\text{Ar}}+2\text{CH}$).

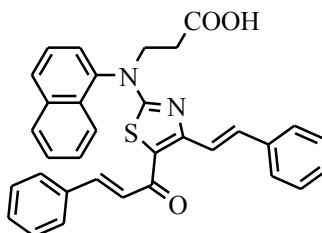
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 18,58 (CCH_3); 33,36 (CH_2CO); 48,95 (NCH_2); 121,98, 122,81, 123,14, 124,43, 126,44, 126,91, 127,07, 127,67, 128,87, 129,00, 129,62, 130,84, 130,92, 134,78, 139,12, 140,51 (C_{Ar}); 157,31 ($\text{SC}=\text{C}$); 115,94 (CCH_3). 171,10 (C=N); 172,31 (COOH); 188,67 (CHCO).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3057 (OH); 1729 (CO); 1509 (C=N).

Nustatyta, %: C 66,99; H 4,89; N 6,19;

Apskaičiuota, $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$, %; C 67,81; H 4,60; N 6,08.

***N*-(1-naftil)-*N*-{4-[(*E*)-2-feniletil]-5-[(*E*)-3-fenil-2-propenoil]-1,3-tiazol-2-il}- β -alaninas (18)**



3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (**16**) (0,9 g, 2,5 mmol) ištirpinama 10% NaOH (10 ml) tirpale, į reakcijos kolbą supilamas 2-propanolis (10 ml) ir sulašinamas benzaldehidas (0,8 g, 7,5 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 4 valandas. Po to kolbos turinys skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir rūgštinamas 30% acto rūgštimi iki pH=6. Nuosėdos atskiriamos nuo tirpalo filtruojant, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Produktas **18** gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, surenkant frakcijas su $R_f=0,58$.
Eliuentas chloroformas:metanolis =100:5.

Išeiga 1,20 g (89 %). Lyd. t. 104–105 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,73–2,77 (s, 2H, CH_2CO); 4,09–4,16 ir 4,65–4,72 (m, 2H, NCH_2); 6,98–8,14 (m, 21H, $\text{H}_{\text{Ar}}+4\text{CH}$).

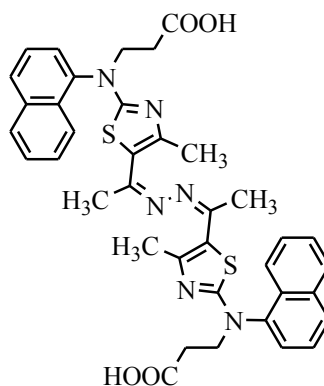
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 33,02 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,99 (NCH_2); 122,21, 122,50, 123,11, 126,15, 126,88, 127,49, 127,70, 128,31, 128,50, 129,12, 129,32, 129,41, 129,50, 129,58, 130,33, 130,92, 134,71, 135,32, 136,81, 137,49, 139,50, 142,84 (C_{Ar}); 157,01 ($\text{SC}=\text{C}$); 119,26 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_3$). 170,82 ($\text{C}=\text{N}$); 172,95 (COOH); 180,92 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{O}$).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3058 (OH); 1711 (CO); 1519 (C=N).

Nustatyta, %: C 74,31; H 4,43; N 5,32;

Apskaičiuota, $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, %; C 74,69; H 4,94; N 5,28.

***N*-(5-{1-[(*Z*)-2-((*Z*)-1-{2-[(3-hidroksi-3-oksopropil)anilino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]etiliden)hidrazon]etil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (**19**)**



Junginio **16** (0,5 g, 1,4 mmol), hidrazinmonohidrato (0,42 g, 8,4 mmol) ir acto rūgšties (6 lašai) mišinys virinamas metanolyje (20 ml) 5 valandas. Atvėsintas kolbos turinys skiedžiamas vandeniu (30 ml), susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu.

Gautas produktas **19** gryninamas persodinant jį iš 5% Na_2CO_3 vandeninio tirpalo (2,5 g Na_2CO_3 , 47,5 ml H_2O). Tuo tikslu junginys **19** ištirpinamas 5% Na_2CO_3 tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas 30% acto rūgštimi iki $\text{pH}=6$. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Išeiga 0,4 g (40 %). Lyd. t. 247–248 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,06 (s, 6H, $2\times\text{NCCH}_3$); 2,40 (s, 6H, $2\times\text{CCH}_3$); 2,63 (t, 4H, $J = 7,3$ Hz, $2\times\text{CH}_2\text{CO}$); 3,87–3,94 ir 4,40–4,47 (m, 4H, $2\times\text{NCH}_2$); 7,55–7,76 ir 8,03–8,05 (m, 14H, $2\times\text{H}_{\text{Ar}}$); 12,26 (s, 2H, $2\times\text{COOH}$).

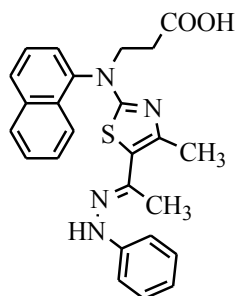
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 16,14 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 18,81 ($\text{NC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 32,55 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,12 (NCH_2); 122,23, 126,48, 126,86, 127,30, 127,55, 128,86, 129,30, 129,50, 134,77, 139,66 (C_{Ar}); 150,39 ($\text{S}\underline{\text{C}}=\text{C}$); 122,17 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_3$). 156,67 ($\text{C}=\text{N}$); 168,66 ($\text{NC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 172,51 (COOH).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3057 (OH); 1706 (CO); 1516 ($\text{C}=\text{N}$).

Nustatyta, %: C 64,80; H 5,03; N 11,98;

Apskaičiuota, $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$, %: C 64,75; H 5,15; N 11,92.

***N*-(4-metil-5-{1-[(*Z*)-2-fenilhidrazon]etil}-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (20)**



Junginio **16** (0,5 g, 1,4 mmol), fenilhidrazino (0,46 g, 4,2 mmol) ir acto rūgšties (6 lašai) mišinys virinamas metanolyje (20 ml) 5 valandas. Atvėsintas kolbos turinys skiedžiamas vandeniu (30 ml), susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Gautas produktas **20** gryninamas persodinant jį iš 5% Na_2CO_3 vandeninio tirpalo (2,5 g Na_2CO_3 , 47,5 ml H_2O). Tuo tikslu junginys **20** ištirpinamas 5% Na_2CO_3 tirpale. Tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštintas 30% acto rūgštimi iki $\text{pH}=6$. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Išėiga 0,52 g (83 %). Lyd. t. 207–208 °C.

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,13 (s, 3H, NCCH_3); 2,44 (s, 3H, CCH_3); 2,67 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, CH_2CO); 3,80–4,07 ir 4,32–4,56 (m, 2H, NCH_2); 6,62–8,07 (m, 12H, H_{Ar}); 8,98 (s, 1H, NH); 12,31 (s, 1H, COOH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 15,67 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 18,23 ($\text{NC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 32,61 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,14 (NCH_2); 118,41, 122,30, 122,34, 125,03, 126,42, 126,74, 127,28, 127,38, 128,79, 129,03, 129,78, 134,77, 137,77, 140,07 (C_{Ar}); 144,81 ($\text{S}\underline{\text{C}}=\text{C}$); 112,35 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_3$). 145,84 ($\text{C}=\text{N}$); 166,63 ($\text{NC}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 172,55 (COOH).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3054 (OH); 1712 (CO); 1512 ($\text{C}=\text{N}$).

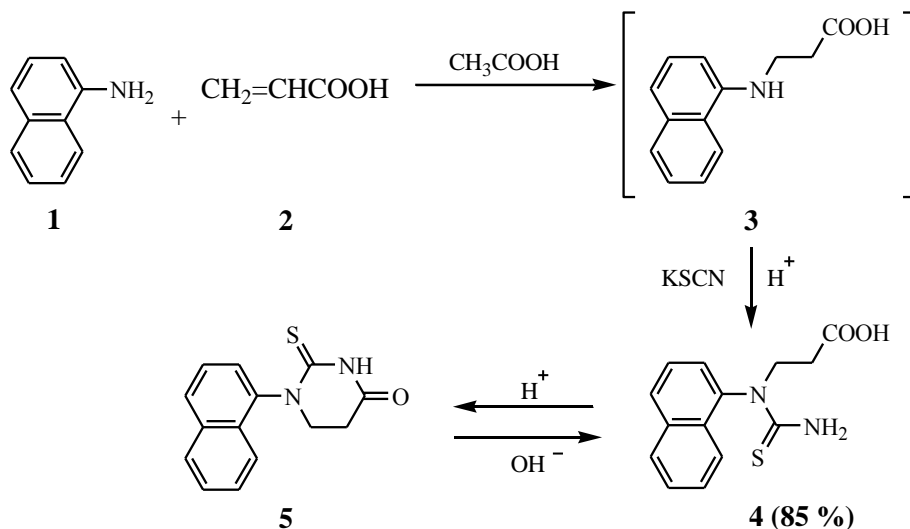
Nustatyta, %: C 67,54; H 5,45; N 12,65;

Apskaičiuota, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, %: C 67,54; H 5,44; N 12,60.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino sintezė

Pradinis junginys *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas (**4**) buvo susintetintas pagal literatūroje aprašytą metodiką [48]. Pagal ją *N*-(1-naftil)- β -alaninas (**3**) gautas 1-naftilaminui (**1**) reaguojant su akrilo rūgštimi **2** acto rūgštyje (žr. 3.1 schema). Iš reakcijos mišinio junginys **3** išskirtas nebuvo, o buvo šildomas su kalio tiocianatu. Reakcijos metu susidarė 3-[karbamotioil(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (**4**), kuri taip pat be išskyrimo (žr. 3.1 schema) buvo cikliziuota druskos rūgštimi iki stabilesnio 1-(naftalen-1-il)-2-tioksotetrahidropirimidin-4(1*H*)-ono (**5**). Išskyrus iš reakcijos mišinio šį junginį, 10% natrio hidroksido tirpalu, jis buvo decikliziuotas iki 3-[karbamotioil(naftalen-1-il)amino]propano rūgšties natrio druskos, o laisvas tikslinis produktas **4**, gautas šarminį tirpalą parūgštinus iki pH=6 acto rūgštimi.



3.1 schema. *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino sintezė

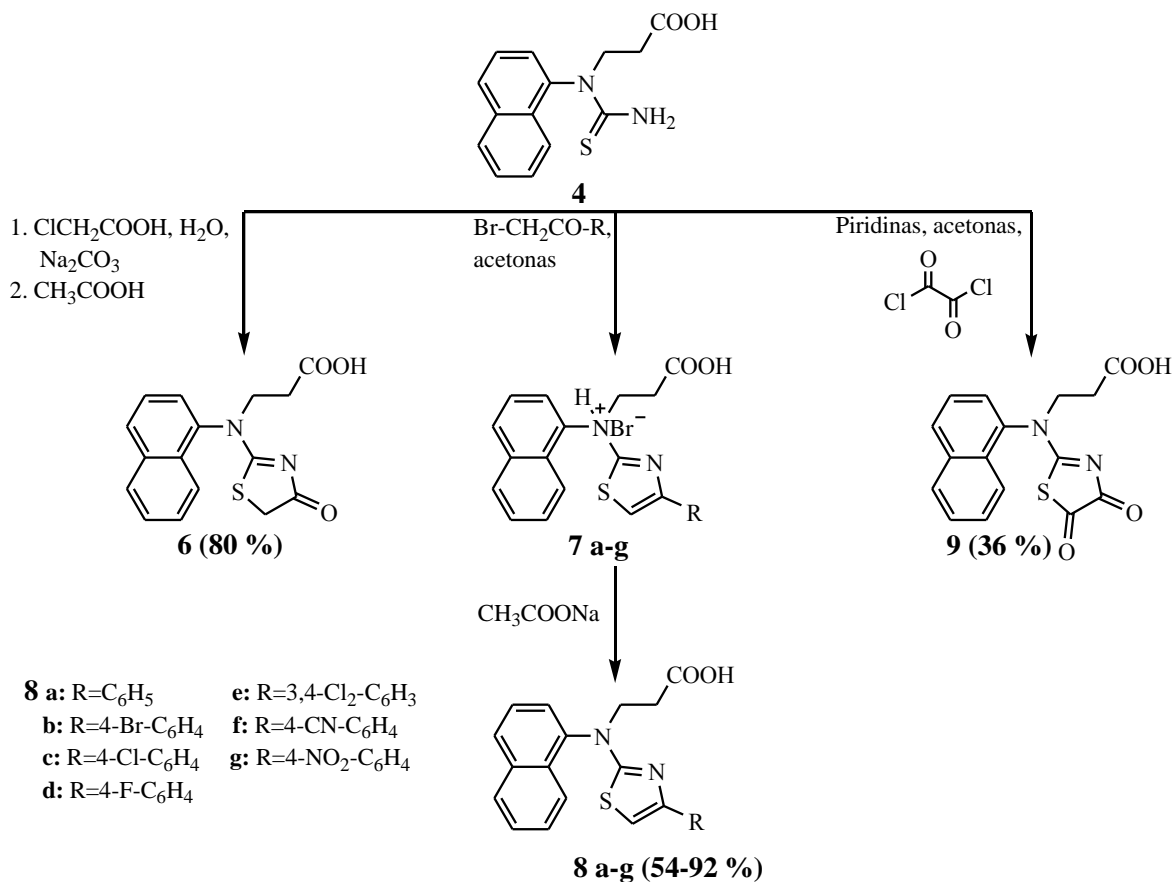
Gauto junginio **4** struktūra nustatyta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrų, elementinės analizės duomenimis. ^1H BMR spektre matomas tripletas esantis ties 2,63 m.d. priskiriamas CH_2CO grupės protonams ir multipletas ties 4,14–4,81 m.d. – NCH_2 grupės protonams. Ties 3,85 m.d. stebimas NH_2 grupės protonų singletas. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi silpnėsiuose laukuose – 7,43–8,06 m.d. intervale. Vienas išplatėjęs singletas ties 12,16 m.d. priskiriamas karboksigrupės protonui.

3.2 2-Aminotiazolo darinių sintezė

Ankstesniuose darbuose *N*-aril-*N*-tiokarbamoil- β -alaninai buvo naudojami tik šešianarių heterociklinių junginių – dihidrouracilo darinių sintezei. Šiame darbe *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaniną (**4**) panaudojome tiazolo darinių sintezei (žr. 3.2 schema).

Literatūroje panašios reakcijos atliekamos organiniuose tirpikliuose. Junginio **4** molekulėje esantis rūgštinis fragmentas sudaro galimybę atlikti tokio tipo reakciją vandenyje, nenaudojant organinių tirpiklių. Panaudojant šį metodą susintetintas tiazolonas **6**, reakciją vykdant 4 valandas mišinio virimo temperatūroje. Atvėsusį reakcijos mišinį parūgštinant 30 % acto rūgštimi iki pH=6 ir nufiltruojant susidariusias nuosėdas, išskiriamas tikslinis produktas – 3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**6**).

N-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaniną (**4**) veikiant skirtingais bromacetofenonais susintetinti atitinkami hidrobromidai **7 a-g**. Reakcijos vykdomos acetone 90 °C temperatūroje, 2 valandas. Po to susidarę kristalai filtruojami ir veikiami natrio acetato vandeniniu tirpalu, tokiu būdu gaunant tikslinius produktus **8 a-g** (žr. 3.2 schema).



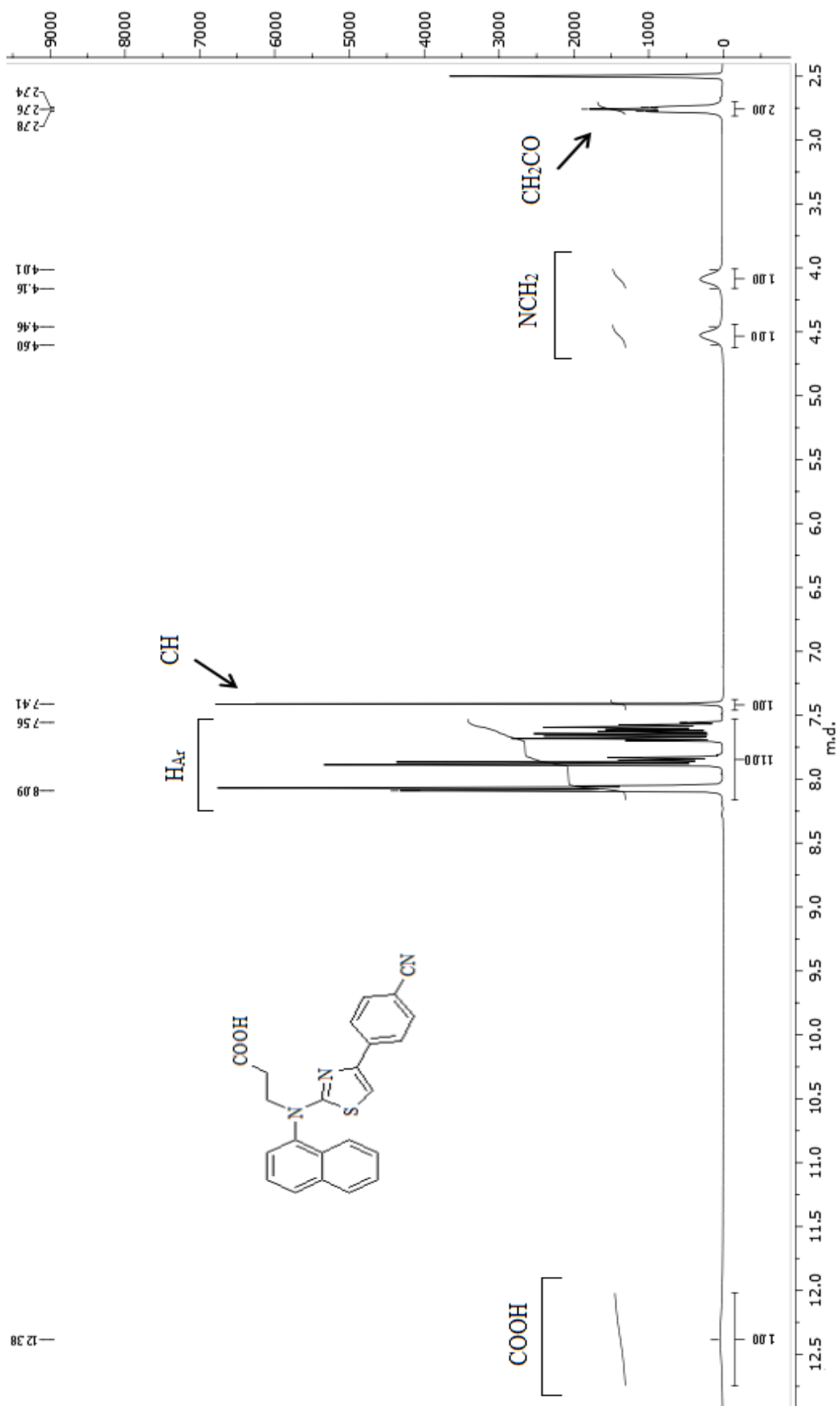
3.2 schema. 2-Aminotiazolo darinių sintezė

3-[(4,5-diokso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (**9**) susintetinta vykstant reakcijai tarp oksalilchlorido ir tioureidorūgšties **4**, acetone, mišinyje esant piridino (žr. 3.2 schema).

Junginių struktūra patvirtinta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrų, elementinės analizės duomenimis. Junginio **6** ^1H BMR spektre ties 2,66 m.d. esantis tripletas priskiriamas CH_2CO grupės protonams, o multipletas ties 4,57–4,63 m.d. priklauso NCH_2 grupės protonams. Lyginant su pradinio junginio **4** spektru, papildomai atsiranda SCH_2 grupės protonams būdingas singletas ties 3,91 m.d. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi intervale 7,53–8,15 m.d. Ties 12,40 m.d. esantis išplatėjęs singletas priklauso karboksigrupės protonui. ^{13}C BMR spektre ties 32,20 m.d. stipriųjų laukų pusėje pastebimas $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ metileninės anglies signalas, ties 40,65 m.d. stebimas SCH_2 grupės anglies atomo signalas, o NCH_2 grupės anglies atomo signalas matomas ties 49,96 m.d. Būdingi molekulės aromatinės dalies anglies atomams signalai stebimi intervale 121,82–136,07 m.d. Smailė, stebima ties 171,96 m.d., priklauso karboksigrupės anglies atomui, ties 184,20 m.d.–heterociklinio žiedo karbonilgrupės anglies atomui, o ties 187,09 m.d.– $\text{C}=\text{N}$ grupės anglies atomui.

Gautų junginių **8 a-g** ^1H BMR spektruose, lyginant su pradinio junginio **4**, atsiranda papildomi aromatinų protonų signalai ir ryškus tiazolo žiedo CH grupės protono singletas. Taip, pavyzdžiui junginio **8 f** ^1H BMR spektre ties 2,76 m.d. stebimas tripletas priskiriamas CH_2CO grupės protonams, o 4,01–4,16 ir 4,46–4,60 m.d. intervaluose esantys multiplėtai priklauso NCH_2 grupės protonams. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi 7,56–8,09 m.d. intervale, o ties 7,41 esantis singletas priskiriamas CH grupės protonui. Ties 12,38 m.d. esantis išplatėjęs singletas priklauso karboksigrupės protonui. (žr. 3.1 pav.).

Junginio **9** ^1H BMR spektre esantys multiplėtai ties 2,80–2,87 m.d. ir 3,00–3,09 m.d. priklauso CH_2CO grupės protonams, o ties 3,85–3,91 m.d. ir 3,99–4,06 m.d. priskiriami NCH_2 grupės protonams. Aromatinės molekulės dalies protonų signalai stebimi silpnesniuose laukuose – 7,52–8,03 m.d. intervale. Singletas esantis ties 12,43 m.d. priklauso COOH grupės protonui. ^{13}C BMR spektre intervale 122,99–141,67 m.d. pastebimos aromatinų žiedų anglies atomų smailės. Smailės priklausančios $\text{C}=\text{N}$, COOH , SCCO ir NCCO grupių anglies atomams, atitinkamai stebimos ties 167,24 m.d., 172,47 m.d., 179,97 m.d. ir 181,33 m.d.

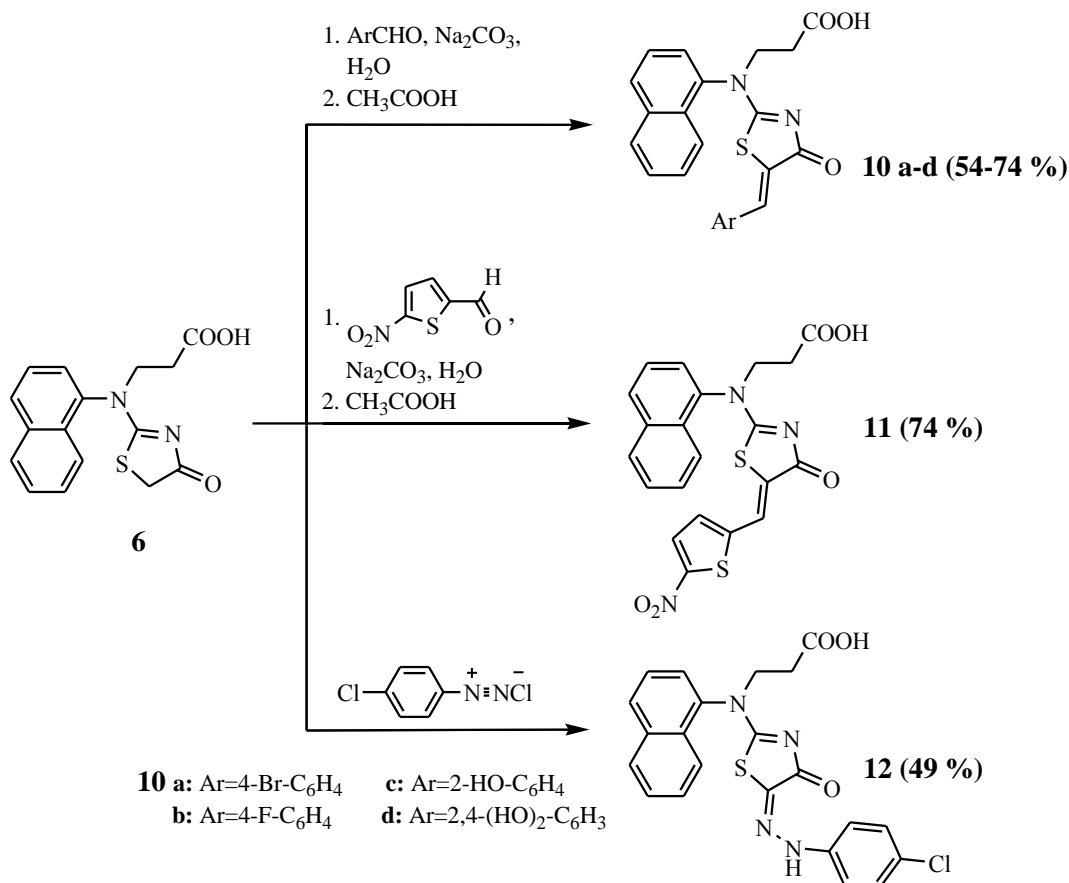


3.1 pav. 3 {[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgšties (**8 f**) ¹H BMR spektro fragmentas (DMSO-d₆, 400 MHz)

3.3 Aminotiazolono 6 kondensacijos su aromatiniais aldehidais ir diazonio druska produktai

Tiazolono **6** žiede esančios CH₂ grupės vandeniliai yra lengvai pakeičiami kitomis grupėmis. Šio darbo metu ištirta jo kondensacija su aromatiniais aldehidais bei diazonio druska (žr. 3.3 schema). Visos reakcijos su atitinkamais aldehidais buvo vykdytos vandenyje, mišinio virimo temperatūroje, mišinyje esant Na₂CO₃, bifunkciniu katalizatoriumi pasirinktas glicinas, kuriam veikiant susidaro tik vienas izomeras Z [49]. Glicinas, kaip bifunkcinis katalizatorius naudotas tik šio sintezės etapo, darbo pradžioje, o vėliau ištyrus tiazolono **6** kondensacijos reakciją su aldehidais, glicinas nebenaudotas, nes paaiškėjo, jog pati tioureidorūgštis **4** gali veikti, kaip bifunkcinis katalizatorius. Reakcijų produktai iš vandeninių tirpalų buvo išskirti parūgštinant reakcijos mišinius praskiesta acto rūgštimi iki pH=6.

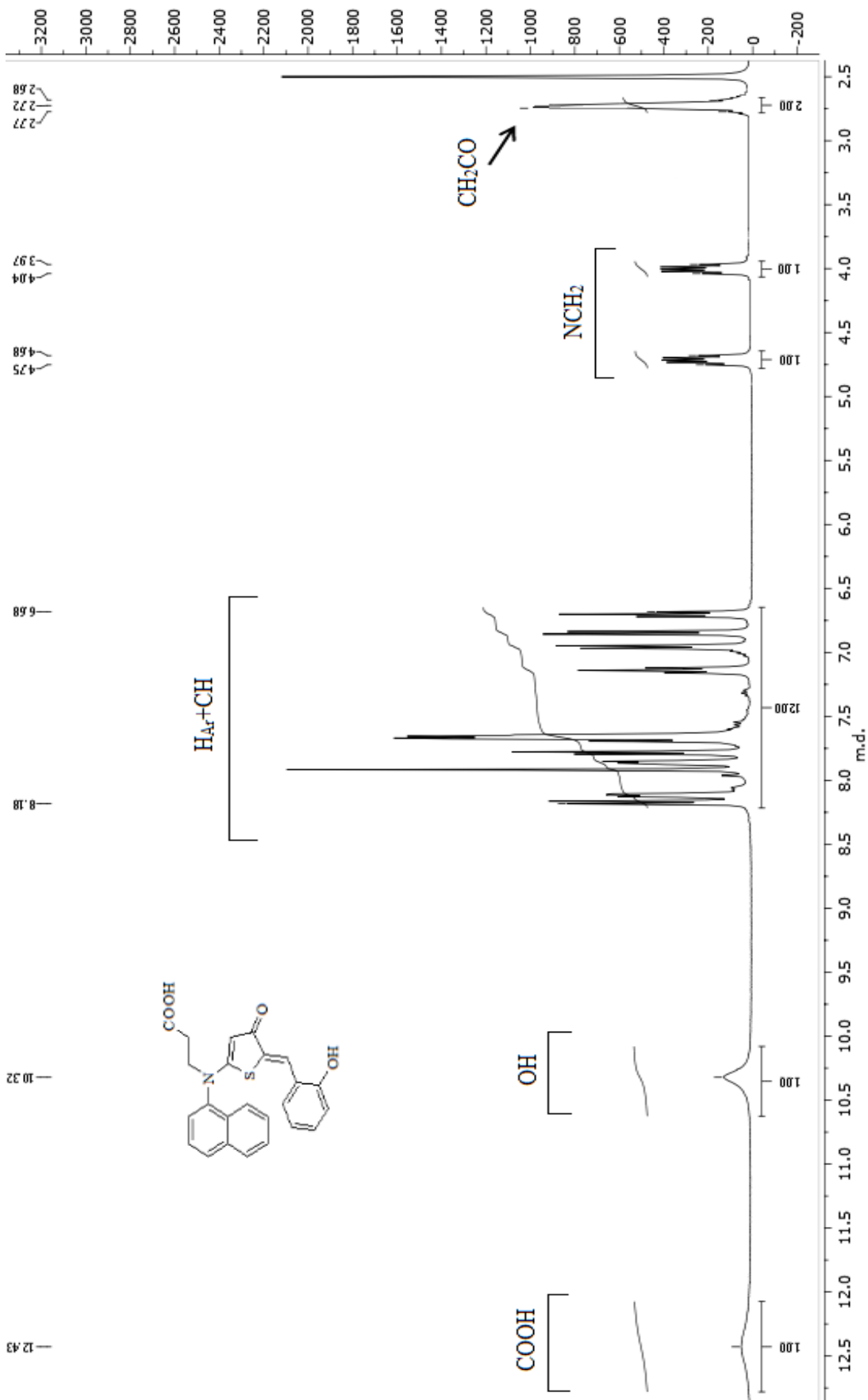
Hidrazonas **12** gautas tiazoloną **6** veikiant 4-chlorfenildiazonio druska 0–3 °C temperatūroje. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir gryninami persodinant juos iš Na₂CO₃ vandeninio tirpalo.



3.3 schema. Aminotiazolono **6** kondensacijos su aldehidais ir diazonio druska produktai

Gautų junginių **10 a–d**, **11** ir **12** ^1H BMR spektruose, lyginant su pradiniu junginiu **6**, atsiranda papildomi aromatinių protonų signalai ir nėra tiazolonui būdingo CH_2 grupės protonų singletu. Taip, pavyzdžiui junginio **10 c** ^1H BMR spektre ties 2,73 m.d. stebimas tripletas priskiriamas CH_2CO grupės protonams, o 3,97–4,04 m.d. ir 4,68–4,75 m.d. intervaluose esantys multiplėtai priklauso NCH_2 grupės protonams. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi 6,68–8,18 m.d. intervale, o ties 10,32 m.d. ir 12,43 m.d. esantys singletai atitinkamai priklauso OH ir COOH grupių protonams (žr. 3.2 pav.).

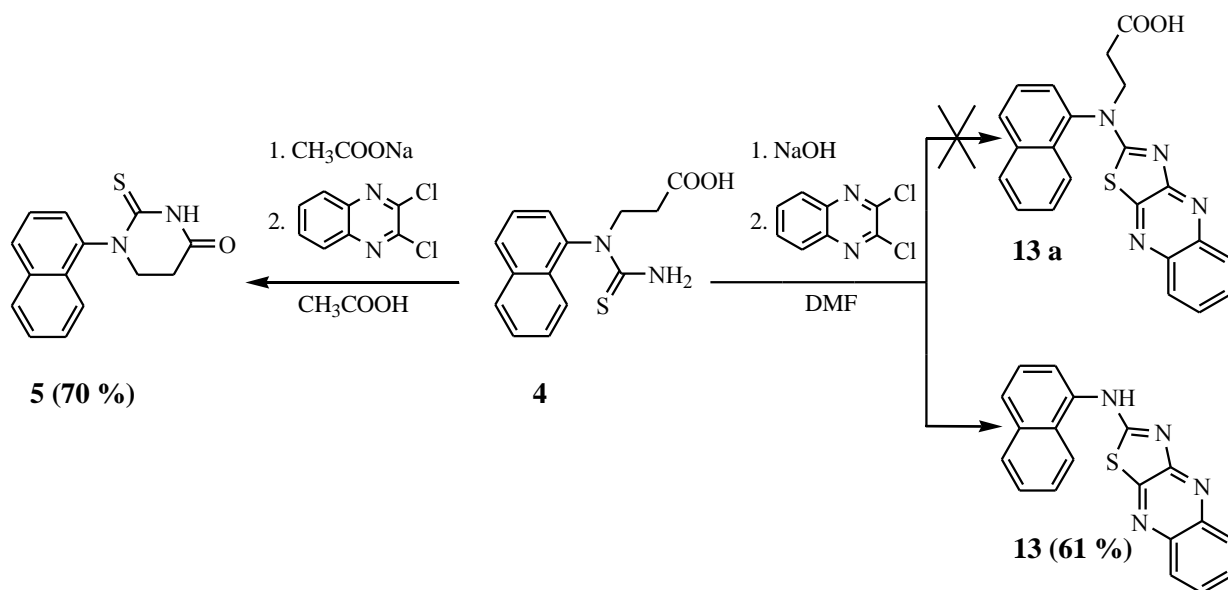
^1H BMR spektre gauto junginio **12** molekulės alifatinės dalies protonų multiplėtai stebimi intervale 2,65–2,76 m.d. priklauso CH_2CO grupei, o 4,00–4,08 m.d. ir 4,57–4,71 m.d. intervaluose priskiriami NCH_2 grupės protonams. Lyginant su pradinio junginio **6** spektru, atsiranda NH grupės protonui būdingas singletas ties 10,18 m.d. ir stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas. O ties 12,03 m.d. esantis išplatėjęs singletas priklauso karboksigrupės protonui.



3.2 pav. 3-([(5Z)-5-(2-hidroksibenziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino)propano rūgšties (**10 c**) ¹H BMR spektro fragmentas (DMSO-d₆, 400 MHz)

3.4 *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino **4** reakcijos su 2,3-dichlorchinoksalinu produktai

Buvo ištirta pradinio junginio **4** reakcija su 2,3-dichlorchinoksalinu. Šios reakcijų metu buvo tikėtasi gauti kondensuotos struktūros tiazolo darinį **13 a** (žr. 3.4 schema). Reakcija buvo vykdoma acto rūgštyje 70–80 °C temperatūroje 24 valandas, reakcijos mišinyje esant natrio acetato. Po to atvėsintas kolbos turinys buvo skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai nufiltruojami ir gryninami perkristalinant juos iš acto rūgšties. Iš BMR spektrų duomenų nustatyta, kad reakcija nevyko, nes tioureidorūgštis **4** ciklizavosi į 1-(1-naftil)-2-tioksotetrahydro-4(1*H*)-pirimidinoną (**5**). Siekiant gauti tikslinį junginį **13 a** reakcijoje naudotos ir kitos bazės – K₂CO₃ ir NaOH. Baze naudojant K₂CO₃ reakcija visai nevyko, o panaudojus NaOH be 2,3-dichlorchinoksalino reakcijos su tioureidorūgštimi **4** vyko ir dealkilinimo procesas susidarant *N*-(1-naftil)[1,3]tiazol[4,5-*b*]chinoksalin-2-aminui (**13**).



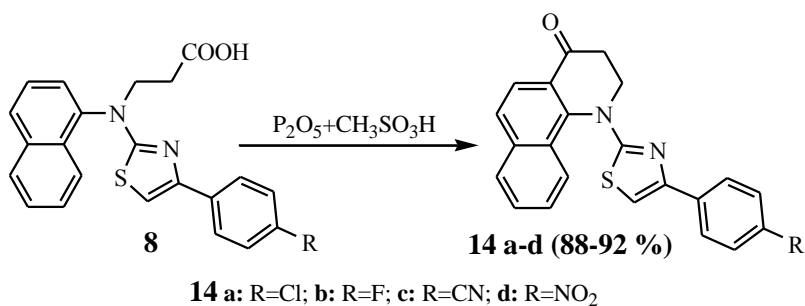
3.4 schema. *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino **4** reakcijos su 2,3-dichlorchinoksalinu produktai

¹H BMR spektre junginio **5** molekulės alifatinės dalies protonų multiplėtai stebimi ties 2,81–2,89 m.d. ir 3,01–3,09 m.d. priklauso CH₂CO grupei ir ties 3,86–3,92 ir 4,00–4,07 m.d. priskiriami NCH₂ grupės protonams. Lyginant su pradinio junginio **4** spektru atsiranda NH grupės protonui būdingas singletas ties 11,41 m.d. Tuo metu junginio **13** ¹H BMR spektre, stipriųjų laukų dalyje, lyginant su pradinio junginio **4** spektru, nebėra alifatinės molekulės dalies protonų signalų ir stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas. O ties 11,41 m.d. matomas NH grupės protono singletas.

3.5 2,3-Dipakeistų tiazolų reakcijos

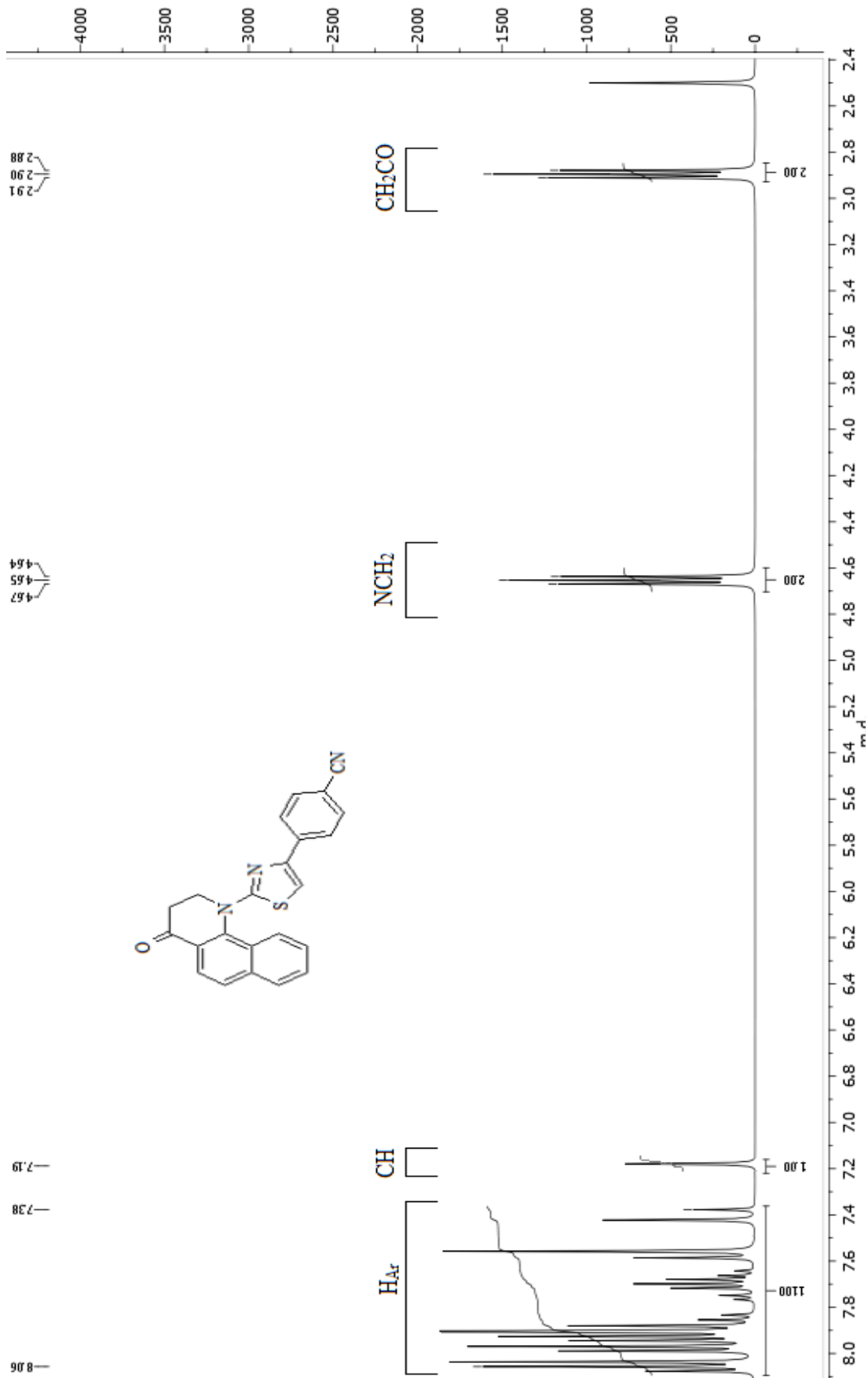
Žinoma, kad chinolono tipo junginius galima gauti šildant *N*-aril- β -alaninus su stipriais vandens atėmėjais – polifosforo rūgštimi, fosforo pentoksidu [50]. Šiame darbe junginiai **14 a-d** gauti pradinius junginius **8** šildant fosforo pentoksido ir metansulfonrūgšties mišinyje (žr. 3.5 schema). Reakcija vykdoma 1 valandą, 80 °C temperatūroje. Po to atvėsintas reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu ir neutralinamas 10% NaOH tirpalu. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu.

Gautų junginių **14 a-d** ¹H BMR spektruose lyginant su atitinkamų pradinių junginių **8** spektrais nėra COOH grupės protonui būdingo singletu ties 12,38 m.d. ir stebimi alifatinės molekulės dalies signalų poslinkiai. Taip, pavyzdžiui junginio **14 c** ¹H BMR spektre tripletai esantys ties 2,89 m.d. ir 4,65 m.d. atitinkamai priskiriami CH₂CO ir NCH₂ grupių protonams yra pasislinkę lyginant su pradinio junginio **8 f** spektru, kuriame šių grupių protonai atitinkamai stebimi ties 2,74–2,78 m.d. ir 4,01–4,60 m.d., CH grupės protono singletas stebimas ties 7,19 m.d., o aromatinės dalies protonų signalai stebimi intervale 7,38–8,06 m.d. (žr. 3.3 pav.). ¹³C BMR spektre ties 194,00 m.d. esantis signalas priklauso CO grupės anglies atomui.

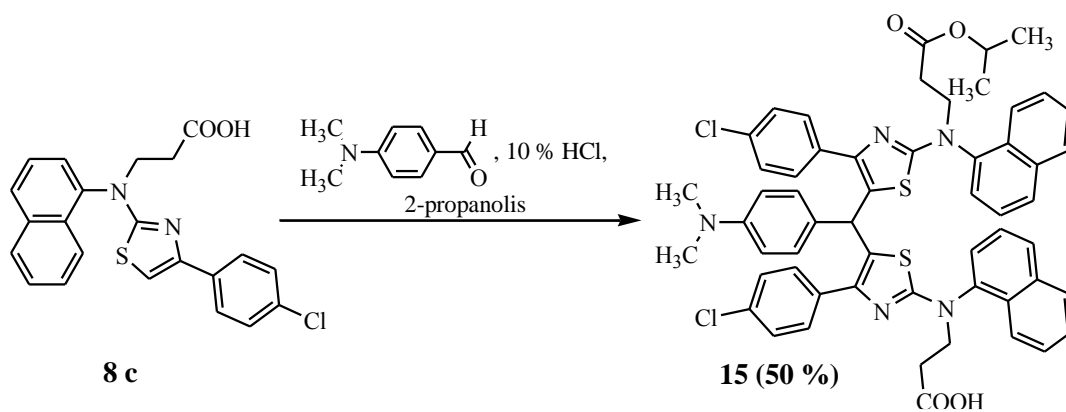


3.5 schema. 2,3-Dihydrobenz[*h*]chinolinono darinių sintezė

Ištirta galimybė junginį **8 c** panaudoti arilmetaninių dažiklių sintezėje (žr. 3.6 schema). Tam 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (**8 c**) buvo kondensuota su 4-dimetilaminobenzaldehidu 2-propanolyje, mišinyje esant 10 % druskos rūgšties. Reakcija vykdoma 80 °C temperatūroje 24 valandas. Po to atvėsintas kolbos turinys skiedžiamas vandeniu ir neutralinamas CH₃COONa iki pH=6. Susidariusios nuosėdos gryninamos kolonėlinės chromatografijos būdu.



3.3 pav. 4-[2-(4-okso-3,4-dihidrobenz[*h*]chinolin-1(2*H*)-il)-1,3-tiazol-4-il]benzonitrilo (**14 c**) ¹H BMR spektro fragmentas (DMSO-d₆, 400 MHz)

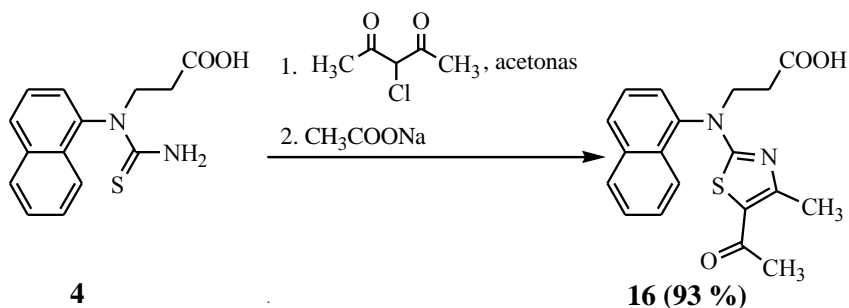


3.6 schema. *N,N*-dipakeisto- β -alanino su arilmetaniniu fragmentu dažiklio sintezė

Gauto junginio struktūra patvirtinta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrų, elementinės ir masių spektrometrijos analizių duomenimis. Junginio **15** ^1H BMR spektre stipriųjų laukų dalyje matomi singletai ties 1,23 m.d. ir 2,75 m.d. atitinkamai priskiriami OCHCH_3 ir NCH_3 grupių protonams. O singletai esantis ties 4,67 m.d. ir 5,52 m.d. priklauso CH ir OCH grupių protonams. Aromatinių protonų signalai stebimi silpnesniuose laukuose – 6,46–8,05 m.d. intervale. ^{13}C BMR spektre ties 21,78 m.d. ir 32,93 m.d. esantis signalai priklauso metilgrupių anglies atomams, o signalai ties 33,48 m.d. ir 67,82 m.d. atitinkamai priskiriami OCH ir CH grupių anglies atomams. Spektrinės linijos stebimos ties 33,48 m.d. ir 48,77 m.d. atitinkamai priskiriamos CH_2COOCH ir $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}$ grupių anglies atomams. Tuo metu ties 33,54 m.d. ir 49,77 m.d. esantys signalai priklauso CH_2CO ir NCH_2 grupių anglies atomams. Smailės priklausančios $\text{C}=\text{N}$, COOH ir COOCH grupių anglies atomams atitinkamai stebimos ties 170,95 m.d., 172,98 m.d. ir 176,64 m.d. Remiantis masių spektrometrijos analizės duomenimis nustatyta junginio **15** monoizotopinė masė 990,2625, o apskaičiuota $[\text{M}+\text{H}]^+$ 990,2603.

3.6 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (**16**) sintezė ir cheminių savybių tyrimas

Tioureidorūgštį **4** virinant su 3-chlor-2,4-pentandionu acetone 4 valandas, o po to reakcijos mišinį paveikus vandeniniu natrio acetato tirpalu buvo gauta 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis (**16**) (žr. 3.7 schema). Gauto junginio **16** struktūra nustatyta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrų, elementinės analizės duomenimis. ^1H BMR spektre stipriųjų laukų dalyje matomi du singletai ties 2,24 m.d. ir 2,52 m.d. atitinkamai priskiriami $\text{OCC}\underline{\text{H}}_3$ ir $\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ grupių protonams. Toliau spektre yra matomi alifatinės molekulės dalies metilengrupių protonų signalai, kurie kaip multiplėtai atitinkamai išsidėstę ties 2,69–2,77 m.d. ir 2,93–3,03 m.d. priskiriami CH_2CO grupės protonams, o ties 3,61–3,69 m.d. ir 3,84–3,94 m.d. – NCH_2 grupės protonams. Aromatinio žiedo protonų signalai stebimi intervale 7,52–8,10 m.d. ^{13}C BMR spektre ties 18,58 m.d. ir 29,48 m.d. esantys signalai priklauso metilgrupių anglies atomams. Spektre stebimos spektrinės linijos ties 152,65 m.d. ir 121,97 m.d. priskiriamos $\text{S}\underline{\text{C}}=\text{C}$ ir $\underline{\text{C}}\text{CH}_3$ grupių anglies atomams. IR spektre stebima $\text{C}=\text{O}$ grupės absorbcijos juosta ties 1677 cm^{-1} , $\text{C}=\text{N}$ juosta – ties 1576 cm^{-1} ir OH grupės absorbcijos maksimumas ties 3420 cm^{-1} .



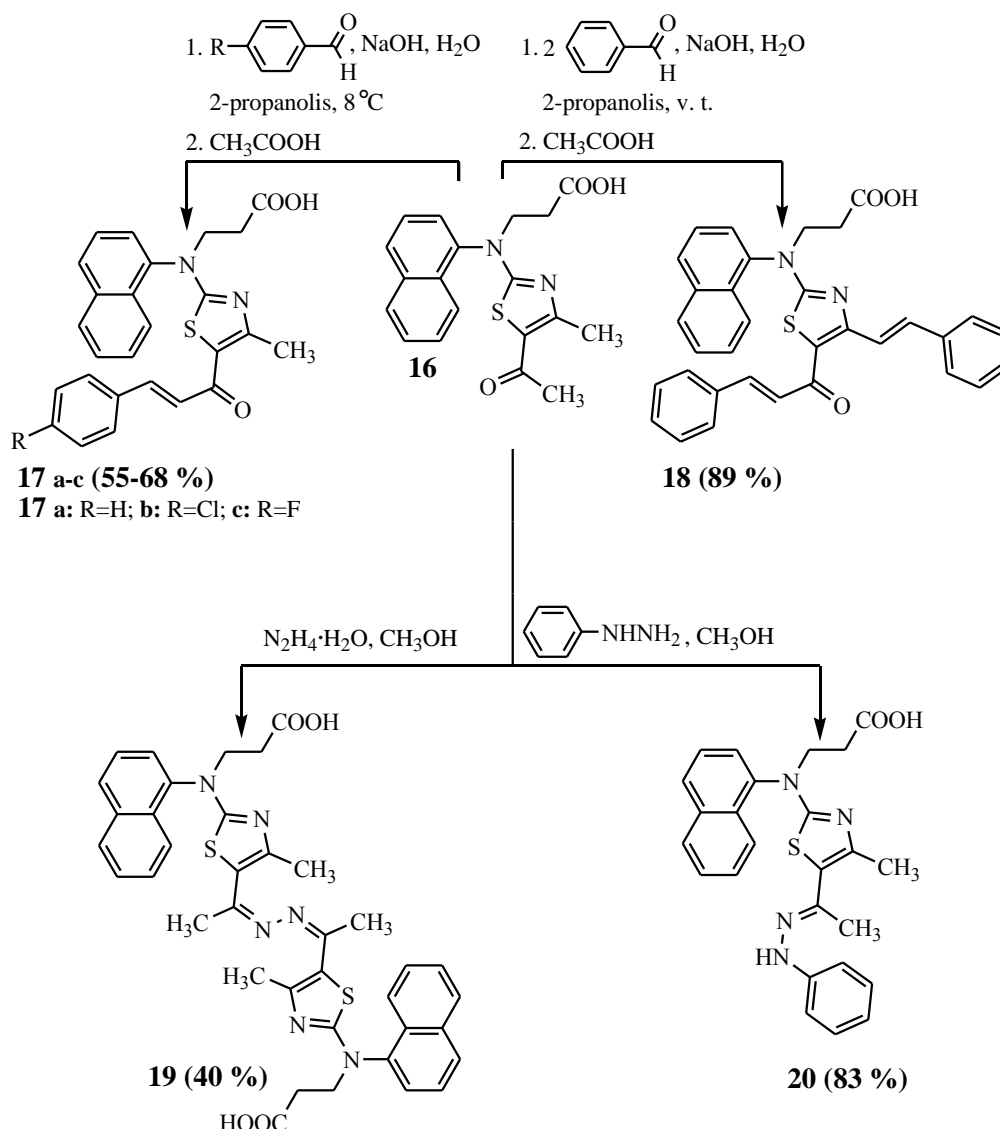
3.7 schema. 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano (**16**) rūgšties sintezė

Atlikti susintetinto junginio **16** cheminiai kitimai (žr. 3.8 schema). Chalkonai **17 a-c** susintetinti 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštį (**16**) veikiant atitinkamu aldehidu, 10% natrio hidroksido tirpale. Tris paras reakcijos mišinys šaldomas šaldytuve ($8\text{ }^\circ\text{C}$), o po to skiedžiamas vandeniu ir parūgštinamas acto rūgštimi iki $\text{pH}=6$. Produktai **17 a-c** gryninami juos persodinant iš Na_2CO_3 vandeninio tirpalo.

Jei junginio **16** kondensacijos reakcija su aldehidu atliekama mišinio virimo temperatūroje, su aldehidu taip pat reaguoja ir heterociklo metilgrupė. Junginys **18** buvo susintetintas virinant junginį **16** su benzaldehido pertekliumi propanolyje esant 10% NaOH tirpalo.

Ištirtos junginio **16** reakcijos su hidrazinu ir fenilhidrazinu. Nustatyta, kad junginiui **16** reaguojant su hidrazinu kondensacijoje dalyvauja abi hidrazino aminogrupės ir susidaro simetrinis

junginys **19**, tuo metu su fenilhidrazinu tokia reakcija negalima ir susidaro stabilesnis izomeras – *N*-(4-metil-5-{1-[(*Z*)-2-fenilhidrazon]etil}-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(1-naftil)- β -alaninas (**20**).

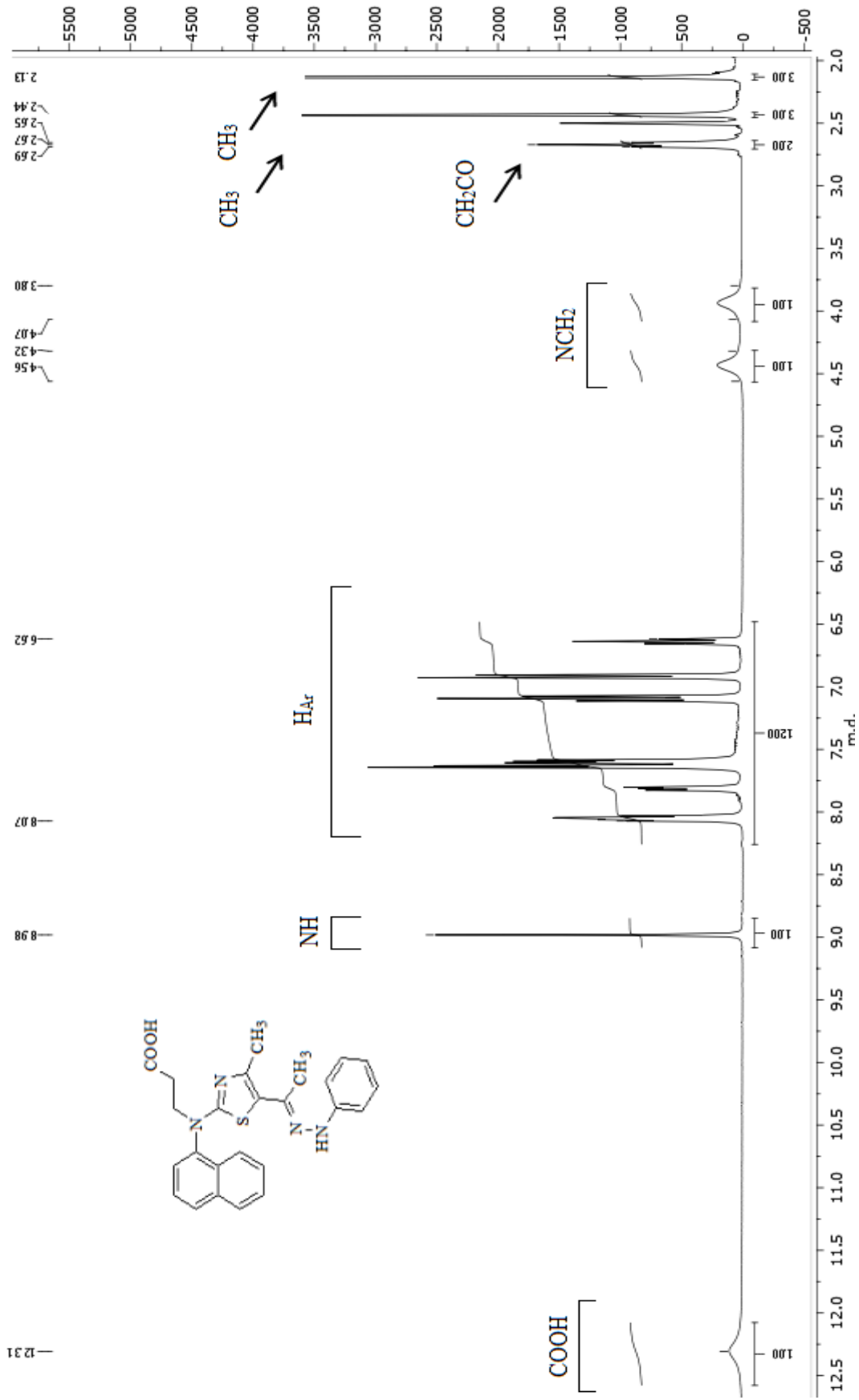


3.8 schema. 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgšties (**16**) cheminių savybių tyrimas

Susintetintų junginių struktūra patvirtinta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrų, elementinės analizės duomenimis. Junginių **17 a-c** ¹H BMR spektrus, lyginant su pradinio junginio **16** spektru, juose nebėra OCCH₃ grupės protonams būdingo singleto ties 2,24 m.d. ir stebimas aromatiųjų protonų signalų skaičiaus padaugėjimas. Taip, pavyzdžiui junginio **17 a** ¹H BMR spektre stebimas singletas ties 2,53 m.d. priklauso CCH₃ grupės protonams, o multiplėtai atitinkamai išsidėstę ties 2,66–2,71 m.d. CH₂CO grupės protonams, o ties 3,97–4,07 m.d. ir 4,46–4,58 m.d. – NCH₂ grupės protonams. Aromatiųjų protonų signalai stebimi intervale 7,12–8,12 m.d. ¹³C BMR spektre ties 18,58 m.d. ir 199,68 m.d. esantys signalai atitinkamai priklauso metilgrupės ir CHCO

grupės anglies atomams. Lyginant junginio **18** ^1H BMR spektrą su pradinio junginio **16** spektru jame nebėra OCCH_3 ir CCH_3 grupių protonams būdingų singletų ties 2,24 m.d. ir 2,52 m.d. ir stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas.

Junginio **19** ^1H BMR spektre stipriųjų laukų dalyje matomi du singletai ties 2,06 m.d. ir 2,40 m.d. atitinkamai priskiriami NCCH_3 ir CCH_3 grupių protonams. Toliau spektre yra matomi alifatinės molekulės dalies metilengrupių protonų signalai, kurie kaip tripletas ir multiplėtai atitinkamai išsidėstę ties 2,63 m.d. priskiriami CH_2CO grupės protonams, o ties 3,87–3,94 ir 4,40–4,47 m.d. – NCH_2 grupės protonams. Aromatinių protonų signalai stebimi intervaluose 7,55–7,76 m.d. ir 8,03–8,05 m.d., o ties 12,26 m.d. stebimas COOH grupės protono singletas. ^{13}C BMR spektre ties 16,14 m.d. ir 18,81 m.d. esantys signalai priklauso metilgrupių anglies atomams. Spektre stebimos spektrinės linijos ties 150,39 m.d. ir 122,17 m.d. priskiriamos $\text{SC}=\text{C}$ ir CCH_3 grupių anglies atomams. Junginio **20** ^1H BMR spektrą lyginant su pradinio junginio **16** spektru, atsiranda NH grupės protonui būdingas singletas ties 8,98 m.d. ir stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas. Stipriųjų laukų dalyje matomi du singletai ties 2,13 m.d. ir 2,44 m.d. atitinkamai priskiriami NCCH_3 ir CCH_3 grupių protonams. Toliau spektre yra matomi alifatinės molekulės dalies metilengrupių protonų signalai, kurie kaip tripletas ir multiplėtai atitinkamai išsidėstę ties 2,67 m.d. priskiriami CH_2CO grupės protonams, o ties 3,80–4,07 m.d. ir 4,32–4,56 m.d. – NCH_2 grupės protonams. Aromatinių protonų signalai stebimi intervale 6,62–8,07 m.d., o ties 12,31 m.d. stebimas COOH grupės protono singletas (žr. 3.4 pav.). ^{13}C BMR spektre ties 15,67 m.d. ir 18,23 m.d. esantys signalai priklauso metilgrupių anglies atomams. Spektre stebimos spektrinės linijos ties 144,81 m.d. ir 112,35 m.d. priskiriamos $\text{SC}=\text{C}$ ir CCH_3 grupių anglies atomams.



3.4 pav. *N*-(4-metil-5-{1-[(*Z*)-2-fenilhidrazon]etil}-1,3-tiazol-2-il)-*N*-(1-naftil)-β-alanino (**20**) ¹H BMR spektro fragmentas (DMSO-d₆, 400 MHz)

4. DALIES SUSINTETINTŲ 3-[1-NAFTIL(1,3-TIAZOL-2-IL)AMINO]PROPANO RŪGŠTIES DARINIŲ ANTIBAKTERINIO POVEIKIO *RHIZOBIUM RADIOBACTER* IR *XANTHOMONAS CAMPESTRIS* BAKTERIJOMS TYRIMAS

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

Šiame darbe ištirtas junginių **8 b**, **8 f**, **8 g**, **10 a,b**, **14 c**, **14 d**, **17 a-c** antibakterinis aktyvumas prieš gramneigiamas sporų neformuojančias lazdeles – *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris*. Antibakterinio aktyvumo tyrimas atliktas Kauno technologijos universiteto, Cheminės technologijos fakulteto, Organinės chemijos katedros, Biotechnologijos laboratorijoje. Tyrimą atliko TTB-2 grupės studentė Gerda Dubickaitė.

Nustatant bakterijų augimą ir antibakterinį aktyvumą naudota Luria-Bertani (LB) terpė.

Junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijas nustatytas esant skirtingoms tiriamų junginių koncentracijoms, panaudojant serijinius praskiedimo ir išpilstymo metodus. Buvo paruošti 1000, 750, 500, 250 ir 125 µg/ml koncentracijų tiriamų junginių tirpalai dimetilsulfoksido.

Antibakterinis tirpalų poveikis tiriamas agar difuziniu metodu: ant LB terpės Petri lėkštelėse užpilama 50 µl *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijų suspensijos ir uždedami sterilūs popieriniai diskeliai, ant kurių užlašinama 25 µl tiriamo junginio tirpalo. Petri lėkštelės 24 valandas laikomos 37 °C temperatūroje, po to matuojamas antibakterinio poveikio zonos dydis [51].

Toliau 4.1 lentelėje pateikiami tyrimui naudoti junginiai.

Antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo tiek tiazolo, tiek tiazolono dariniai. Aktyviausi iš tiazolo darinių buvo 3{[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (**8 b**) ir *N*-{5-[(*E*)-3-(4-chlorfenil)-2-propenoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-*N*-(1-naftil)-β-alaninas (**17 b**), o iš tiazolono 3{[(5*Z*)-5-(4-brombeziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis (**10 a**) (žr. 4.1 pav. ir 4.2 pav.).

4.1 lentelė. Dalis tyrimui naudotų susintetintų junginių

| Junginys | Formulė | Junginys | Formulė | Junginys | Formulė |
|----------|---------|----------|---------|----------|---------|
| 8 b | | 10 b | | 17 b | |
| 8 f | | 14 c | | 17 c | |
| 8 g | | 14 d | | | |
| 10 a | | 17 a | | | |

4.2 lentelė. Susintetintų junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas

| Junginys | 1000 µg/ml | 750 µg/ml | 500 µg/ml | 250 µg/ml | 125 µg/ml |
|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 8 b | 0,62 | 0,27 | 0,22 | 0,12 | 0,1 |
| 8 f | - | - | - | - | - |
| 8 g | 0,37 | 0,27 | 0,08 | 0,03 | - |
| 10 a | 0,63 | 0,38 | 0,38 | 0,18 | 0,06 |
| 10 b | - | - | - | - | - |
| 14 c | - | - | - | - | - |
| 14 d | - | - | - | - | - |
| 17 a | - | - | - | - | - |
| 17 b | 0,50 | 0,22 | 0,20 | 0,15 | 0,06 |
| 17 c | - | - | - | - | - |
| Ampicilinas | 0,47 | | | | |

Pagal gautus duomenis, junginių antibakterinį aktyvumą prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas galima išdėstyti tokia seka:

1000 µg/ml:

10 a > 8 b > 17 b > 8 g

750 µg/ml:

10 a > 8 b ≈ 8 g > 17 b

500 µg/ml:

10 a > 8 b > 17 b > 8 g

250 µg/ml:

10 a > 17 b > 8 b > 8 g

125 µg/ml:

8 b > 10 a ≈ 17 b

4.3 lentelė. Susintetintų junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas

| Junginys | 1000 µg/ml | 750 µg/ml | 500 µg/ml | 250 µg/ml | 125 µg/ml |
|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 8 b | 0,35 | 0,23 | 0,22 | 0,12 | 0,05 |
| 8 f | - | - | - | - | - |
| 8 g | 0,35 | 0,13 | 0,07 | - | - |
| 10 a | 0,42 | 0,18 | 0,15 | 0,06 | 0,03 |
| 10 b | - | - | - | - | - |
| 14 c | - | - | - | - | - |
| 14 d | - | - | - | - | - |
| 17 a | - | - | - | - | - |
| 17 b | 0,42 | 0,15 | 0,17 | 0,05 | - |
| 17 c | - | - | - | - | - |
| Ampicilinas | 0,58 | | | | |

Pagal gautus duomenis, junginių antibakterinį aktyvumą prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas galima išdėstyti tokia seka:

1000 µg/ml:

10 a ≈ 17 b > 8 b ≈ 8 g

750 µg/ml:

8 b > 10 a > 17 b > 8 g

500 µg/ml:

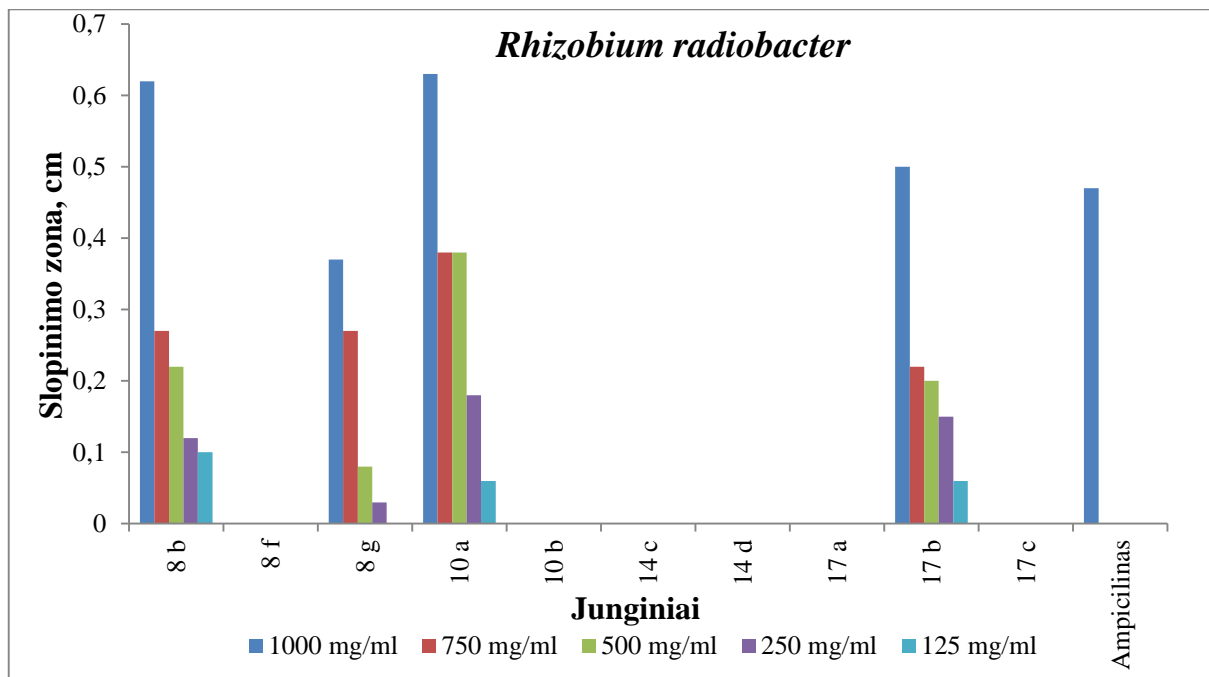
8 b > 17 b > 10 a > 8 g

250 µg/ml:

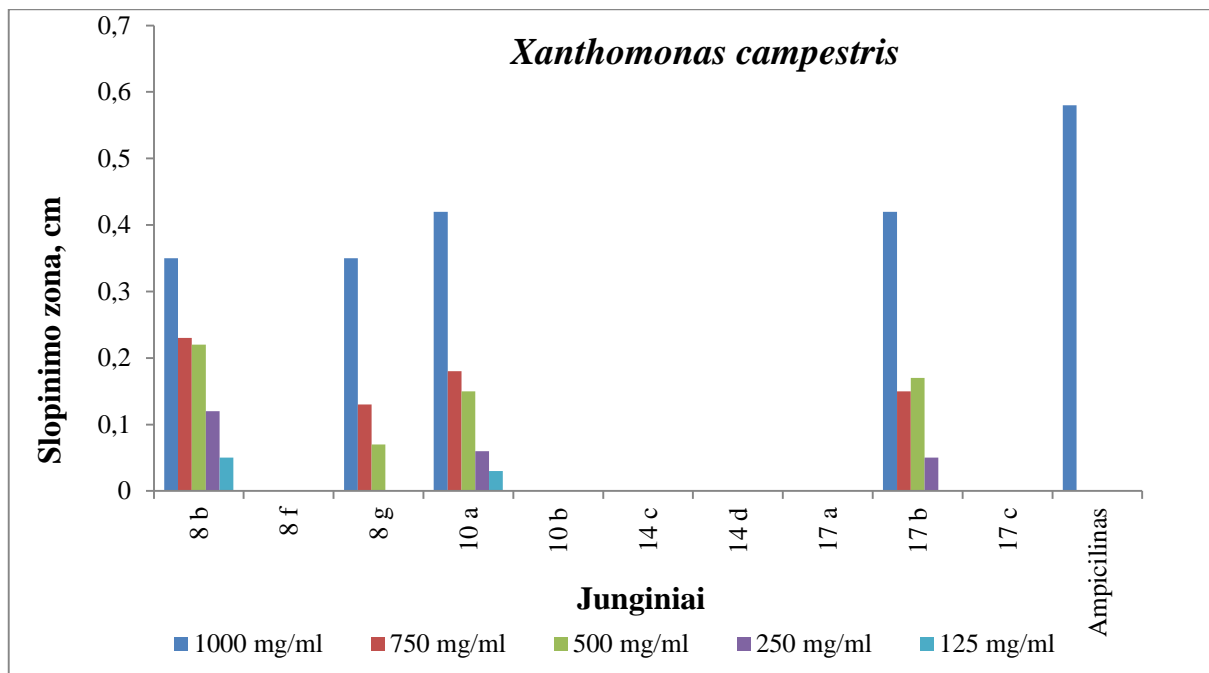
8 b > 10 a > 17 b

125 µg/ml:

8 b > 8 g



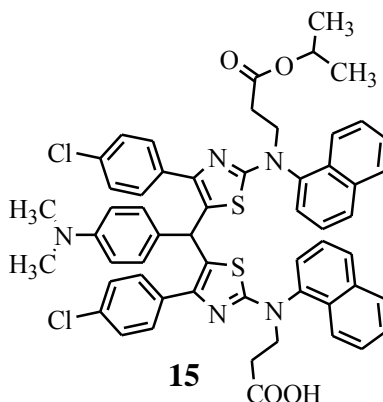
4.1 pav. Sintetinių junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas



4.2 pav. Sintetinių junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas

5. ***N*-(4-(4-CHLORFENIL)-5-{{4-(4-CHLORFENIL)-2-[(3-HIDROKSI-3-OKSOPROPIL)(1-NAFTIL)AMINO]-1,3-TIAZOL-5-IL}[4-(DIMETILAMINO)FENIL]METIL}-1,3-TIAZOL-2-IL)-*N*-(1-NAFTIL)- β -ALANINO (15) SPALVINĖS SAVYBĖS**

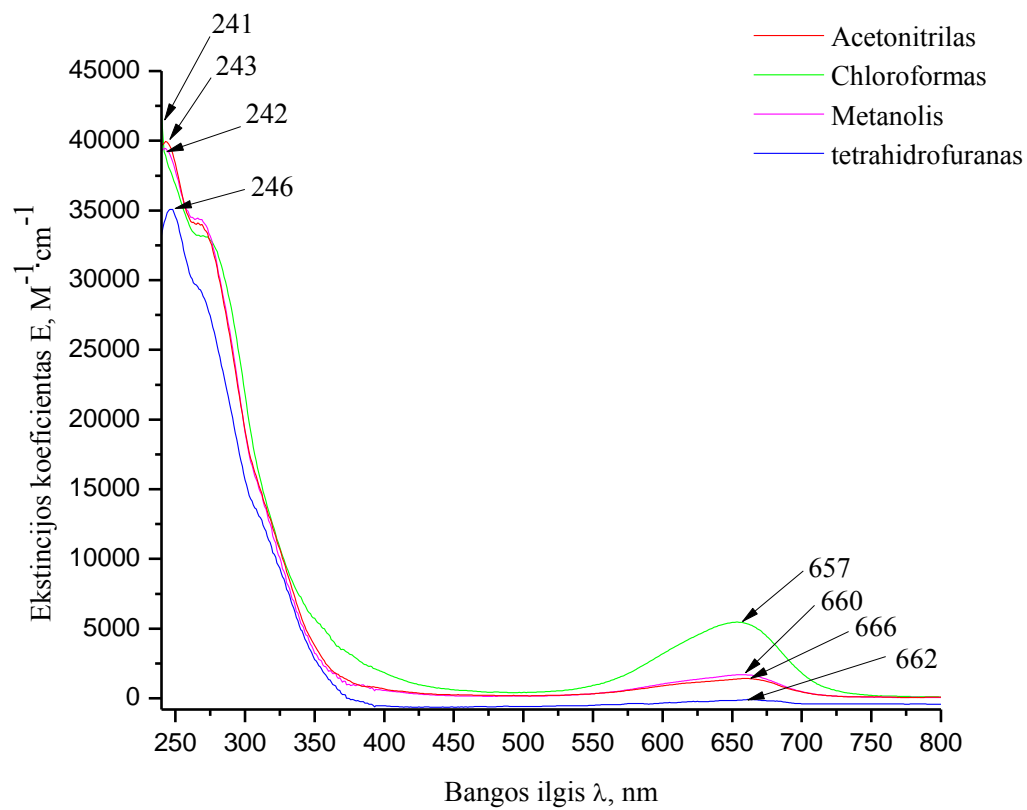
Žemiau pateikto, spalvoto junginio, spektras UV/RŠ skirtingo poliškumo tirpikliuose (žr. 5.1 pav.).



Kadangi susintetinta medžiaga yra dažiklis, todėl darbe buvo tirta šio junginio absorbcija ultravioletinėje ir regimojoje spinduliuotėse naudojant 4 tirpiklius: acetonitrilą, chloroformą, metanolį ir tetrahidrofuraną. Tirpikliai parinkti remiantis skirtingomis jų dipolio momento konstantomis.

Absorbciją UV srityje nulemia konjuguotų π elektronų šuoliukai $\pi \rightarrow \pi^*$. Tuo metu absorbcija RŠ srityje matoma dėl šuolių su krūvio pernaša tarp donorinės – dimetilamino srities ir dažiklio molekulėje esančių akceptorinių grupių.

Apžvelgus junginio UV/RŠ spektrus skirtingo poliškumo tirpikliuose (žr. 5.1 pav) galima teigti, kad junginys **15** pasižymi hiperchrominiu efektu, mažiausio poliškumo tirpiklyje, chloroforme.



5.1 pav. Junginio **16** UV/RŠ spinduliuotės spektras, junginio koncentracija tirpikliuose yra 10^{-4} mol/cm⁻¹

IŠVADOS

1. Susintetintas *N*-(1-naftil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas, ištirtos jo reakcijos su α -halogenkarbonilniais junginiais, nustatyta, kad :
 - reakcijoje su monochloracto rūgštimi susidaro 3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis, o su oksalo rūgšties dichloridu -3-[(4,5-diokso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštis;
 - reakcijoje su α -halogenketonais susidaro funkcionalizuotos 3-[naftalen-1-il(4-pakeistos-tiazol-2-il)amino]propano rūgštys.
2. Ištirtos susintetintų junginių kai kurios cheminės savybės ir nustatyta, kad:
 - 3-[naftalen-1-il(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis su aromatiniais aldehidais sudaro atitinkamus 2-(*N,N*-dipakeistus amino)-5-benziliden-4,5-dihidro-4-oksotiazolus;
 - 3-[(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštys fosforo pentoksido poveikyje lengvai ciklizuojasi į atitinkamus 2,3-dihidrobenz[*h*]chinolin-4(1H)-onų darinius;
 - kondensuojant 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštį su aromatiniais aldehidais susidaro chalkono dariniai, tuo metu panaudojus aldehido perteklių kondensacijoje dalyvauja ir tiazolo žiede esanti metilgrupė. Kondensuojant 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(naftalen-1-il)amino]propano rūgštį su hidrazinu, fenilhidrazinu susidaro hidrazonų struktūros junginiai.
3. Naujai susintetintų junginių struktūra įrodyta BMR, IR, MS ir elementinės analizės duomenimis.
4. Atliktas dalies susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo prieš *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* tyrimas parodė, kad antibakteriniu aktyvumu pasižymi tiek oksotiazolo, tiek ir tiazolo dariniai. Aktyviausi iš jų yra: 3{[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis, 3{[(5*Z*)-5-(4-brombeziliden)-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](naftalen-1-il)amino}propano rūgštis ir *N*-{5-[(*E*)-3-(4-chlorfenil)-2-propenoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}-*N*-(1-naftil)- β -alaninas.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. METZGER, J. V. and G. VERNIN. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and its Derivatives* [interaktyvus]. Hoboken: John Wiley & Sons, 1979 [žiūrėta 2016-05-27]. ISBN 9780470187081. Prieiga per: Wiley Online Library
2. ZHOU, W., S. NI, H. MEI, J. HAN and Y. PAN. Cyclization reaction of N-allylbenzothioamide for direct construction of thiazole and thiazoline. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2015, vol. 56, p. 4128-4130 [žiūrėta 2016-04-02]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2015.05.047](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.05.047).
3. HAO, W., X. SANG, J. JIANG and M. CAI. Copper (I)-catalyzed cascade reaction of 2-haloaryl isothiocyanates with isocyanides: a strategy to construct benzo[d]imidazo[5,1-b]thiazoles. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2016, vol. 57, p. 1511-1514 [žiūrėta 2016-04-03]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2016.02.084](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.084).
4. HALIMEHJANI, A. Z., L. HASANI, M. A. ALAEI and M. R. SAIDI. Dithiocarbamates as an efficient intermediate for the synthesis of 2-(alkylsulfanyl)thiazoles in water. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2016, vol. 57, p. 883-886 [žiūrėta 2016-04-03]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2016.01.045](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.01.045).
5. SHIRAN, J. A., A. YAHYAZADEH, M. MAMAGHANI and M. RASSA. Regioselective synthesis of novel 3-allyl-2-(substituted imino)-4-phenyl-3H-thiazole and 2,2'-(1,3-phenylene)bis(3-substituted-2-imino-4-phenyl-3H-thiazole) derivatives as antibacterial agents. *Journal of Molecular Structure* [interaktyvus]. 2013, vol. 1039, p. 113-118 [žiūrėta 2016-04-03]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.molstruc.2013.02.003](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.02.003).
6. GAUTAM, D., P. GAUTAM, R. P. CHAUDHARY. N-Methylpyridinium tosylate catalyzed green and efficient synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles and 4-thiazolidinones. *Chinese Chemical Letters* [interaktyvus]. 2012, vol. 23, p. 1221-1224 [žiūrėta 2016-04-03]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ccllet.2012.10.002](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2012.10.002).
7. AMNERKAR, N. D., B. A. BHONGADE and K. P. BHUSARI. Synthesis and biological evaluation of some 4-(6-substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino-1,3-thiazole-2-amines and their Schiff bases. *Arabian Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2015, vol. 8, p. 545-552 [žiūrėta 2016-04-03]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.arabjc.2014.11.034](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.11.034).
8. BANDARAGE, U. K., J. H. COME and J. GREEN. Convenient synthesis of N-(4-(2-aminopyridin-4-yl)thiazol-2-yl)-2-phenylacetamides. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2006, vol. 47, p. 8079-8081 [žiūrėta 2016-04-04]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2006.09.053](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.09.053).

9. BHARTI, S. K., G. NATH, R. TILAK and S. K. SINGH. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, vol. 45, p. 651-660 [žiūrėta 2016-04-05]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2009.11.008](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.008).
10. REICHELL, A., J. M., BAILIS, M. F. BARTBERGER, G. YAO, H. SHU, M. R. KALLER, J. G. ALLEN, M. F. WEIGNER, K. S. KEEGAN and J. H. DAO. Synthesis and structure-activity relationship of trisubstituted thiazoles as Cdc7 kinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, vol. 80, p. 364-382 [žiūrėta 2016-04-05]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2014.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.013).
11. XIABING, M., K. ABLAJAN, M. OBUL, M. SEYDIMEMET, R. RUZI and L. WENBO. Facial one-pot, three-component synthesis of thiazole compounds by the reactions of aldehyde/ketone, thiosemicarbazide and chlorinated carboxylic ester derivatives. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2016, vol. 72, p. 2349–2353 [žiūrėta 2016-05-23]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tet.2016.03.053](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.03.053).
12. PATEL, D. R., N. B. PATEL, B. M. PATEL and K. C. PATEL. Synthesis and dyeing properties of some new monoazo disperse dyes derived from 2-amino-4-(2',4'-dichlorophenyl)-1,3 thiazole. *Journal of Saudi Chemical Society* [interaktyvus]. 2014, vol. 18, p. 902-913 [žiūrėta 2016-04-05]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.jscs.2011.11.012](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.11.012).
13. LIN, X. D., H. W. YANG, S. MA, W. W. LI, C. H. ZHANG, W. J. WANG, R. XIANG, L. L. LI and S. Y. YANG. Discovery of 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives as a new type of FLT3 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2015, vol. 25, p. 4534-4538 [žiūrėta 2016-04-05]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2015.08.068](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.08.068).
14. SADIGOVA, S. E., A. M. MAGERRAMOV, M. A. ALLAKHVERDIEV and T. M. VEKILOVA. Some Transformations of 2-amino-4-phenyl-1,3-thiazole. *Russian Journal of Applied Chemistry* [interaktyvus]. 2014, vol. 77, p. 787-789. ISSN 1608-3296. [žiūrėta 2016-04-05]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
15. CIDÁLIA, M., R. CASTRO, M. BELSLEY, M. MANUELA and M. RAPOSO. Push-pull second harmonic generation chromophores bearing pyrrole and thiazole heterocycles functionalized with several acceptor moieties: Synthesis and characterization. *Dyes and Pigments* [interaktyvus]. 2016, vol. 128, p. 89-95 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.dyepig.2016.01.015](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.01.015).

16. AMMAR, Y. A., Y. A. MOHAMED, G. A. M. EL-HAGALI, A. S. ABD EL-AAL and M. S. A. EL-GABY. Some Cyclization Reactions with 2-Ethoxycarbonylmethylidene-4,5-Dihydro-4-Thiazolinone. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon, and Related Elements* [interaktyvus]. 2010, vol. 185, p. 1386-1394 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1080/10426500903061509](https://doi.org/10.1080/10426500903061509).
17. HE, X. X., Y. F. LI, J. HUANG, D. S. SHEN and F. S. LUI. A convenient phosphine-free palladium-catalyzed direct arylation of thiazole under mild aerobic conditions. *Journal of Organometallic Chemistry* [interaktyvus]. 2016, vol. 803, p. 58-66 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.jorgchem.2015.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2015.12.009).
18. MISRA, R., P. GAUTAM and R. MARAGANI. Ferrocenyl thiazoles: syntjesis and properties. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2015, vol. 56, p. 1664-1666 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2015.02.031](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.02.031).
19. TUROV, K. V., T. K. VINOGRADOVA and V. S. BROVARETS. Preparation and properties of 2-methyl-5-tosyl-1,3-thiazole-5-sulfonyl chloride. *Russian Journal of General Chemistry* [interaktyvus]. 2014, vol. 84, p. 2102-2106. ISSN 1608-3350 [žiūrėta 2016-04-07]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
20. RATHORE, B. S. and M. KUMAR. Design and synthesis of 4H-1,4-benzothiazines containing thiazole ring system for use as potential biopharmaceuticals. *Research on Chemical Intermediates* [interaktyvus]. 2006, vol. 32, p. 647-651. ISSN 1568-5675 [žiūrėta 2016-04-07]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
21. SALDABOL, N. O. and Y. Y. POPELIS. Nitration of 2- and 4-[2-(2-furyl)vinyl]thiazole derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 1977, vol. 13, p. 246-249. ISSN 1573-8353 [žiūrėta 2016-04-07]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
22. TUROV, K. V., T. K. VINOGRADOVA and B. S. DRACH. Transformations of 5-chloro-2-hydrazino-4-p-tolylsulfonyl-1,3-thiazole. *Russian Journal of General Chemistry* [interaktyvus]. 2008, vol. 78, p. 2132-2136. ISSN 1608-3350 [žiūrėta 2016-04-07]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
23. BRISTUN, V. N., A. N. BORISEVICH, A. N. ESIPENKO and M. O. LOZINSKII. Reaction of N-aryl-3-oxobutanethioamides with 2-amino-1,3-thiazole and 2-amino-1,3-benzothiazole. *Russian Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2007, vol. 43, p. 103-107. ISSN 1608-3393 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
24. KOTLYAR, V. N., P. A. PUSHKAREV, V. D. ORLOV, V. N. CHERNENKO and S. M. DESENKO. Thiazole analogs of chalcones, capable of functionalization at the heterocyclic

- nucleus. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 2010, vol. 46, p. 334-341. ISSN 1573-8353 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
25. HELAL, M. H. M., M. A. SALEM, M. S. A. EL-GABY and M. ALJAHDALI. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, vol. 65, p. 517-526 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2013.04.005](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.005).
26. BRUKŠTUS, A. ir S. TUMKEVIČIUS. *Heterociklinių junginių chemija: mokomoji knyga* [interaktyvus]. Vilnius: Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008 [žiūrėta 2016-04-06]. ISBN 978-609-02-0326-2. Prieiga per: doi:[10.5755/e01.9786090203262](https://doi.org/10.5755/e01.9786090203262).
27. BALTRUŠIS, R., G. DIENYS, V. MICKEVIČIUS, A. ŠAČKUS ir P. VAINILAVIČIUS. Organinė chemija. 2 dalis: mokomoji knyga. Vilnius: Aldorija, 1999. ISBN 9986-820-02-2.
28. FATTAL-VALEVSHI, A. Thiamine (Vitamin B₁). *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine* [interaktyvus]. 2011, vol. 16, p. 12-60 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi: [10.1177/1533210110392941](https://doi.org/10.1177/1533210110392941).
29. LIESIENĖ, J. ir J. KAZLAUSKĖ. Natūralios žaliavos ir bioaktyvūs priedai kosmetikoje: mokomoji knyga. Kaunas: Technologija, 2012. ISBN 978-609-02-0765-9.
30. SZABÓ, L., T. TÓTH, E. TAKÁCS and L. WOJNÁROVITS. One-electron oxidation of molecules with aromatic and thioether functions: Cl₂^{•-}/ Br₂^{•-} and •OH induced oxidation of penicillins studied by pulse radiolysis. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* [interaktyvus]. 2016, vol. 326, p. 50-59 [žiūrėta 2016-05-18]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.jphotochem.2016.04.025](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.04.025).
31. CLAYTON, J. P., M. COLE, S. W. ELSON, K. D. HARDY, L. W. MIZEN and R. SUTHERLAND. Preparation, hydrolysis and oral absorption of alpha-carboxy esters of carbenicillin. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 1975, vol. 18, p. 172-177 [žiūrėta 2016-05-18]. Prieiga per: doi:[10.1021/jm00236a013](https://doi.org/10.1021/jm00236a013).
32. KAMBLE, R. D., R. J. MESHARAM, S. V. HESE, R. A. MORE, S. S. KAMBLE, R. N. GACCHE and B. S. DAWANE. Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents. *Computational Biology and Chemistry* [interaktyvus]. 2016, vol. 61, p. 86-96 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.compbiolchem.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.01.007).
33. SONG, J. U., J. W. JANG, T. H. KIM, H. PARK, W. S. PARK, S. H. JUNG and G. T. KIM. Structure-based design and biological evaluation of novel 2-(indol-2-yl) thiazole derivatives as

- xanthine oxidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2016, vol. 26, p. 950-954 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2015.12.055](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.055).
34. ŁĄCZKOWSKI, K. Z., K. MOTYLEWSKA, A. B. ŁĄCZKOWSKA, A. BIERNASIUK, K. MISIURA, A. MALM and B. FERNÁNDEZ. Synthesis, antimicrobial evaluation and theoretical prediction of NMR chemical shifts of thiazole and selenazole derivatives with high antifungal activity against *Candida* spp. *Journal of Molecular Structure* [interaktyvus]. 2016, vol. 1108, p. 427-437 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.molstruc.2015.12.033](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.033).
35. SEELAM, N. and S. P. SHRIVASTAVA. Synthesis and in vitro study of [1,3,4]thiadiazol-2-yl-3,3a,5,6-tetrahydro-2H-pyrazolo[3,4-d]thiazoles as antimicrobial agents. *Journal of Saudi Chemical Society* [interaktyvus]. 2016, vol. 20, p. 33-39 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.jscs.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.07.001).
36. CI, Z., X. YU, M. BAO, C. WANG and T. MA. Influence on the benzo[d]thiazole-derived π -bridges on the optical and photovoltaic performance of D- π -A dyes. *Dyes and Pigments* [interaktyvus]. 2013, vol. 96, p. 619-625 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.dyepig.2012.11.004](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.11.004).
37. KUMAR, G. V. S., Y. R. PRASAD and S. M. CHAUDRASHEKAR. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 4-isopropyl thiazole-based sulfonyl derivatives as potent antimicrobial and antitubercular agents. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2013, vol. 32, p. 4239-4252. ISSN 1554-8120 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: Springer LINK Journals.
38. LU, X., X. LIU, B. WAN, S. G. FRANZBLAU, L. CHEN, C. ZHOU and Q. YOU. Synthesis and evaluation of anti-tubercular and anti-bacterial activities of new 4-(2,6-dichlorobenzyloxy)phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2012, vol. 49, p. 164-171 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.007).
39. FLORIS, B. Ferrocene in agriculture: from agrochemicals and soil remediation to selective chemosensors. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture* [interaktyvus]. 2015, vol. 2, p. 1-15 [žiūrėta 2016-04-07]. Prieiga per: doi:[10.1186/s40538-015-0038-0](https://doi.org/10.1186/s40538-015-0038-0).
40. SHAO, L., X. ZHOU, Y. HU, Z. JIN, J. LIU and J. X. FANG. Synthesis and evaluation of novel ferrocenyl thiazole derivatives as anticancer agents. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry* [interaktyvus]. 2006, vol. 36, p. 325-330 [žiūrėta 2016-04-06]. Prieiga per: doi:[10.1080/15533170600651405](https://doi.org/10.1080/15533170600651405).

41. SOARES, M. I. L., A. F. BRITO, M. LARANJO, J. A. PAIXÃO, M. F. BOTELHO, M. V. D. TERESA and P. MELO. Chiral 6,7-bis(hydroxymethyl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazoles with anti-breast cancer properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, vol. 60, p. 254-262 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2012.11.036](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.11.036).
42. ROSTOM, A. F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]-pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2006, vol. 14, p. 6475-6485 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2006.06.020](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020).
43. HABIB, N. S., S. M. RIDA, E. A. M. BADAWEY and H. T. Y. FAHMY. Condensed thiazoles, I: synthesis of 5,7-disubstituted thiazolo[4,5-d]pyrimidines as possible anti-HIV, anticancer and antimicrobial agents. *Monatshefte für Chemie Chemical Monthly* [interaktyvus]. 1996, vol. 127, p. 1203-1207 [žiūrėta 2016-04-06]. ISSN 1434-4475. Prieiga per: SpringerLink.
44. XU, Z., M. BA, H. ZHOU, Y. CAO, C. TANG, Y. YANG, R. HE, Y. LIANG, K. ZHANG, Z. LI, L. ZHU, Y. GUO and C. GUO. 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: A novel potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, vol. 85, p. 27-42 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2014.07.072](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.072).
45. AYATI, A., S. EMAMI, A. ASADIPOUR, A. SHAFIEE and A. FOROUMADI. Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, vol. 97, p. 699-718 [žiūrėta 2016-04-07]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2015.04.015](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.015).
46. KALKHAMBKAR, R. G., G. M. KULKAMI, H. SHIVKUMAR and R. V. RAO. Synthesis of novel triheterocyclic thiazoles as anti-inflammatory and analgesic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2007, vol. 42, p. 1272-1276 [žiūrėta 2016-04-08]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2007.01.023](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.01.023).
47. BALTRUŠIS, R. S., Z. J. G. BERESNEVIČIUS and I. M. VIZGAITIS and Y. V. GATILOV. Synthesis and structure of 1-(1-naphthyl)dihydrouracil derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 1983, vol. 19, p. 1016-1021 [žiūrėta 2016-05-21]. ISSN 1573-8353. Prieiga per: SpringerLink.
48. BALTRUŠIS, R. S., Z. J. G. BERESNEVIČIUS and I. M. VIZGAITIS. 1-Phenyl-5(6)-methylidihydrouracils and their transformations. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*

[interaktyvus]. 1981, vol. 17, p. 816-820 [žiūrėta 2016-05-08]. ISSN 1573-8353. Prieiga per: SpringerLink.

49. MICKEVIČIUS, V., A. VOSKIENĖ, I. JONUŠKIENĖ, R. KOLOSEJ, J. ŠIUGŽDAITĖ, P. R. VENSKUTONIS, R. KAZERNAVIČIŪTĖ, Z. BRAZIENĖ and E. JAKIENĖ. Synthesis and biological activity of 3-[Phenyl(1,3-thiazol-2-yl)-amino]propanoic acids and their derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2013, vol. 18, p. 15000-15018 [žiūrėta 2016-05-10]. Prieiga per: doi:[10.3390/molecules181215000](https://doi.org/10.3390/molecules181215000).
50. HUANG, C., J. H. GUO, H. M. FU, M. L. YUAN and L. J. YANG. Facile synthesis of 4-quinolone derivatives via one-pot cascade reaction under transition-metal-free conditions. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2015, vol. 56, p. 3777-3781 [žiūrėta 2016-05-10]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2015.04.060](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.060).
51. BONEV, B., J. HOOPER and J. PARISOT. Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [interaktyvus]. 2008, vol. 61, p. 1295-1301 [žiūrėta 2016-05-22]. Prieiga per: doi:[10.1093/jac/dkn090](https://doi.org/10.1093/jac/dkn090)