



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Hidrazonų iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė, charakterizacija ir biologinio aktyvumo vertinimas

Baigiamasis magistro projektas

Juozas Kiltinavičius

Projekto autorius

M. d. dr. Ingrida Tumosienė

Vadovė

Kaunas, 2025



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Hidrazonų iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė, charakterizacija ir biologinio aktyvumo vertinimas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Juozas Kiltinavičius
Projekto autorius

M. d. dr. Ingrida Tumosienė
Vadovė

Doc. dr. Kristina Kantminienė
Recenzentė

Kaunas, 2025



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Juozas Kiltinavičius

Hidrazonų iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė, charakterizacija ir biologinio aktyvumo vertinimas

Akademinių sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdamas kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasis Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – KTU) ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (toliau – LSMU) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei KTU ir LSMU akademinių etikos kodeksuose nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinių nuobaudos pagal KTU ar LSMU galiojančią tvarką ir būsiu pašalintas iš KTU ar LSMU, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinių etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinių etikos pažeidimą.

Juozas Kiltinavičius

Patvirtinta elektroniniu būdu

Kiltinavičius, Juozas. Hidrazonų iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė, charakterizacija ir biologinio aktyvumo vertinimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovė m. d. dr. Ingrida Tumosienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: hidrazidas, hidrazonai, kondensacijos reakcijos, biologinės savybės, antioksidacinis aktyvumas, antibakterinis aktyvumas.

Kaunas, 2025. 72 p.

Santrauka

Antimikrobinio atsparumo problema tampa vis didesnis iššūkis medicinos sektoriui. Didėjantis mikroorganizmų atsparumas farmacijos rinkoje esantiems vaistams ir ženkliai sumažėjusi naujų biologiškai aktyvių antimikrobinių preparatų kūrimo sparta lemia medicinoje naudojamų antibiotikų veiksmingumo mažėjimą ir didėjantį mirštamumą. Oksidacinis stresas prisideda prie senėjimo ir įvairių neurodegeneracinių ligų vystymosi ir progresavimo. Dėl šios priežasties, antioksidacinėmis savybėmis pasižyminčios medžiagos susilaukia didelio mokslininkų dėmesio. Hidrazonai yra organinių junginių klasė, pasižyminti plačiu biologinio aktyvumo spektru – antioksidacinėmis, antimikrobinėmis, priešgrybelinėmis, priešvėžinėmis, antidepresantinėmis ir kitomis savybėmis.

Šiame darbe vykdyta naujų hidrazonų sintezė iš pradinio hidrazido ir įvairių pakeistų aromatinių ketonų ir aldehydų. Pradinė medžiaga 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas susintetintas dvejais etapais iš 4-etoksianilino ir metilakrilato, susidariusį tarpinį esterį veikiant hidrazino hidratu. Vykdytos 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido reakcijos su pakeistais ketonais ir aldehydais, savo struktūroje turinčiais įvairius heterociklinius fragmentus ir funkcines grupes, lemiančias skirtingą gautų produktų biologinį aktyvumą.

Prognozuojamos naujų susintetintų junginių biologinės savybės nustatytos *in silico* pagal ADMET analizę. Biologinių tyrimų metu ištirtas naujų susintetintų junginių antioksidacinis ir antibakterinis aktyvumas. Nustatyta, kad didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas, 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(piridin-4-il)etiliden]propanhidrazidas ir 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-(1-fenilpropiliden)propanhidrazidas. Didžiausiu antibakteriniu aktyvumu ir prieš gramneigiamas *E. coli*, ir prieš gramteigiamas *B. subtilis* bakterijas pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas.

Kiltinavičius, Juozas. Synthesis, Characterization, and Biological Activity Evaluation of Hydrazones from 3-[(4-Ethoxyphenyl)amino]propanehydrazide. Master's Final Degree Project / supervisor researcher dr. Ingrida Tumosienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: hydrazide, hydrazones, condensation reactions, biological properties, antioxidant activity, antibacterial activity.

Kaunas, 2025. 72 pages.

Summary

Antimicrobial resistance is becoming an increasing challenge for the medical sector. The increasing resistance of microorganisms to commercially available drugs and the significant reduction in the rate of development of new biologically active antimicrobials are the leading causes of the decline in effectiveness of antibiotics and rising mortality rates. Oxidative stress contributes to the ageing process and the development and progression of various neurodegenerative diseases. For this reason, substances with antioxidant properties are attracting considerable scientific attention. Hydrazones are a class of organic compounds with a broad spectrum of biological activity, including antioxidant, antimicrobial, antifungal, anticancer, antidepressant and other properties.

In this work, new hydrazones were synthesised from the starting hydrazide and various substituted aromatic ketones and aldehydes. The starting material 3-[(4-ethoxyphenyl)amino]propanehydrazide was synthesised in two steps from 4-ethoxyaniline and methyl acrylate by treatment of the resulting intermediate ester with hydrazine hydrate. Reactions of 3-[(4-ethoxyphenyl)amino]propanehydrazide with substituted ketones and aldehydes bearing various heterocyclic moieties and functional groups in their structure were carried out, leading to different biological activity of the obtained products.

The predicted biological properties of the newly synthesized compounds were determined *in silico* based on ADMET analysis. Antioxidant and antibacterial activities of newly synthesised compounds were investigated through bioassays. It was found that 3-[(4-ethoxyphenyl)amino]-*N'*-[1-(furan-2-yl)ethylidene]propanehydrazide, 3-[(4-ethoxyphenyl)amino]-*N'*-[1-(pyridin-4-yl)ethylidene]propanehydrazide, and 3-[(4-ethoxyphenyl)amino]-*N'*-(1-phenylpropylidene)propanehydrazide displayed the strongest antioxidant activity. 3-[(4-ethoxyphenyl)amino]-*N'*-[1-(furan-2-yl)ethylidene]propanehydrazide showed the strongest antibacterial activity against both Gram-negative *E. coli* and Gram-positive *B. subtilis* bacteria species.

Turinys

Santrumpų sąrašas	7
Įvadas.....	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. Hidrazidų ir jų darinių sintezė.....	9
1.2. Heterociklinių junginių paplitimas ir įvairovė	12
1.2.1. 1,3,4-oksadiazolų ir jų tioanalogų sintezė, struktūra ir savybės	12
1.2.2. Triazolų sintezė, struktūra ir savybės	16
1.2.3. Izatinhidrazonų sintezė, struktūra ir savybės.....	20
1.3. <i>N</i> -alkilinimo ir <i>N</i> -acilinimo reakcijos	21
1.4. Reikšmė medicininėje chemijoje ir biologinio aktyvumo nustatymas.....	23
1.5. Hidrazonų biologinis aktyvumas.....	25
1.6. Biologinių savybių vertinimas <i>in silico</i> pagal ADMET analizę.....	27
1.7. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	29
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	30
2.1. Sintezei naudotos medžiagos ir įranga	30
2.2. Naujų junginių sintezės aprašymas	30
2.3. Naujų junginių biologinio aktyvumo tyrimai	42
2.3.1. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas redukciniu metodu	43
2.3.2. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas FRAP metodu	43
2.3.3. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas DPPH metodu	44
2.3.4. Antibakterinio aktyvumo tyrimas agar difuzijos metodu	44
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	46
3.1. 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido kondensacija su aromatiniais ketonais	46
3.2. 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido kondensacija su aromatiniais aldehidais.....	53
3.3. Susintetintų junginių biologinių savybių vertinimas pagal ADMET	57
3.4. Susintetintų junginių biologinių tyrimų rezultatai.....	59
3.4.1. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas redukciniu metodu	59
3.4.2. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas FRAP metodu	60
3.4.3. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas DPPH metodu	61
3.4.4. Antibakterinio aktyvumo tyrimas agar difuzijos metodu	63
Rekomendacijos.....	65
Išvados	66
Literatūros sąrašas	67
Publikacijų sąrašas	72

Santrumpų sąrašas

- ^1H BMR – protonų branduolių magnetinis rezonansas;
 ^{13}C BMR – anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas;
AcOH – acto rūgštis;
ATP – adenzintrifosfatas;
BINAP – 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo ligandas;
d – dubletas;
DMF – dimetilformamidas;
EtOH – etanolis;
ESI – elektropurškimo jonizacija;
FRAP – geležies redukcijos antioksidacinė galia;
FTIR – Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija;
Hz – hercai;
 J – protonų sukinio-sukinio sąveikos konstanta;
kv – kvartetas;
m – multiplotas;
m. d. – milijoninės dalys;
m/z – masės ir krūvio santykis;
MeOH – metanolis;
MS – masių spektrometrija;
NaOtBu – natrio *tert*-butoksidas;
per os (lot.) – per burną;
s – singletas;
t – tripletas;
UV – ultravioletinė spinduliuotė;
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas;
 δ – cheminis poslinkis;
 ν – bangos skaičius.

Ivadas

Antimikrobinis atsparumas yra sudėtingas pasaulinis iššūkis šiuolaikinei medicinai ir visuomenės sveikatai, nes mikroorganizmai geba prisitaikyti prie antimikrobinų medžiagų poveikio, todėl anksčiau buvę sėkmingi gydymo būdai tampa neveiksmingais. Antimikrobinio atsparumo atsiradimą ir plitimą spartina netinkamas antimikrobinų medžiagų naudojimas žemės ūkyje, veterinarijoje ir žmonių sveikatos priežiūroje, prasta infekcijų kontrolės praktika, netinkamos sanitarinės sąlygos ir neefektyvi maisto kontrolė. Dėl šios priežasties pasaulyje kasmet miršta beveik 700 000 žmonių, o iki 2050 m. šis skaičius prognozuojamas išaugti iki 10 milijonų mirčių per metus. 2014 m. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) antimikrobinį atsparumą įtraukė į didžiausių pasaulinių grėsmių sveikatai dešimtuką ir ši pozicija išliko tokia pati po dešimties metų [1].

Paminėtina, kad pastaraisiais dešimtmečiais naujų vaistų atradimo tempai drastiškai sulėtėjo dėl jau esamų efektyvių vaistų prieinamumo. Naujų antimikrobinų medžiagų, skirtų gyvybei pavojingoms infekcijoms gydyti, kūrimas ir pasiekiamumas yra nepakankamas, o jų poreikis vis didėja. Todėl tokių junginių sintezė ir jų savybių analizė yra viena svarbiausių medicininės chemijos tyrimų sričių [2]. Hidrazonai, chemine struktūra susiję su ketonais ir aldehidais, priklauso organinių junginių, kurių struktūra yra $R_1R_2C=N-NH_2$, klasei. Hidrazonų funkcinės grupės darinys su kitomis funkcinėmis grupėmis lemia unikalių fizikinių ir cheminių savybių junginius. Dėl savo farmakologinių savybių hidrazonai yra svarbūs junginiai biologiškai aktyvių junginių sintezei [3]. Taip pat, hidrazonai yra svarbūs kaip tarpiniai junginiai bioaktyvių medžiagų sintezėje, ypač provaistų gamyboje. Provaistų kūrimas yra svarbus farmacinės pramonės aspektas, suteikiantis galimybę pagerinti vaistų efektyvumą, sumažinti šalutinius poveikius bei pagerinti jų biologinį prieinamumą [4].

Yra žinoma, kad oksidacinis stresas prisideda prie senėjimo, įvairių vėžinių, širdies ir kraujagyslių bei neurodegeneracinių ligų vystymosi ir progresavimo. Per didelis reaktyviųjų deguonies ir azoto rūšių kaupimasis, dažnai vykstantis dėl aplinkos veiksnių, sustiprina oksidacinį stresą ir jo sukiamą žalą. Kai kurie gerai žinomi egzogeniniai natūralūs antioksidantai prisideda prie ląstelių apsaugos, tačiau jų prastos farmakokinetinės savybės dažnai riboja jų terapinį potencialą. Dėl šios priežasties yra dedamos didelės pastangos pagerinti natūralių antioksidantų savybes chemiškai modifikuojant jų struktūrą. Literatūroje teigiama, kad hidrazonai pasižymi antioksidacinėmis savybėmis, todėl šiai junginių grupei skiriamas ypatingas mokslininkų dėmesys siekiant sukurti naujus ir veiksmingus antioksidantus [5].

Darbo tikslas – susintetinti naujus hidrazonus iš pradinės medžiagos 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido atliekant cheminius kitimus ir ištirti susintetintų junginių biologinį aktyvumą.

Šiam tikslui pasiekti išsikelti uždaviniai:

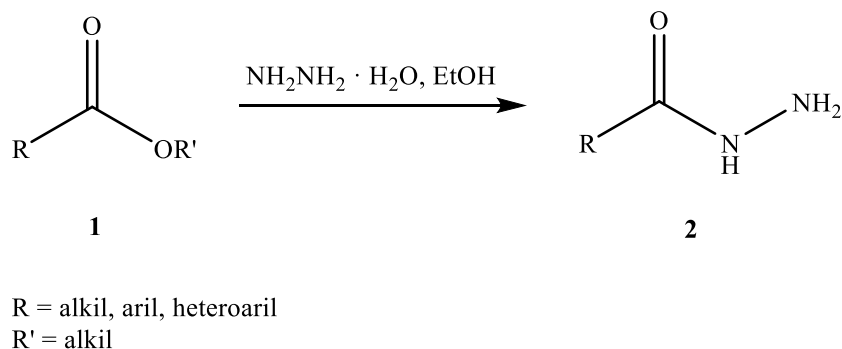
1. įvykdyti 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido kondensacijos reakcijas su ketonais;
2. įvykdyti 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido kondensacijos reakcijas su aldehidais;
3. įvertinti susintetintų junginių biologines savybes *in silico*;
4. ištirti susintetintų junginių antioksidacines ir antibakterines savybes bei palyginti gautus rezultatus tarpusavyje ir su panašių tyrimų rezultatais, aprašytais literatūroje.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Hidrazidų ir jų darinių sintezė

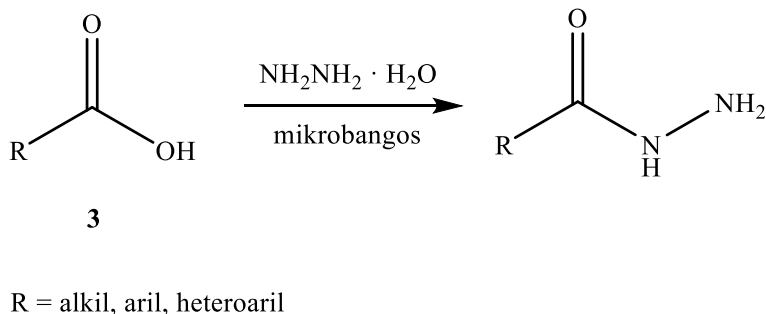
Hidrazidai yra pagrindiniai tarpiniai ir vertingi pradiniai junginiai naujiems biologiškai aktyviems junginiams sintetinti. Jie pasižymi funkcinę grupę, kuriai būdingas *N-N* kovalentinis ryšys su keturiais pakaitais, iš kurių bent vienas yra acilo, sulfonilo arba fosforilo grupė, o kiti – vandenilio atomai.

Plačiausiai naudojamas hidrazidų sintezės metodas yra esterių reakcija su hidrazino hidratu naudojant mažos molekulinės masės alkoholi kaip tirpiklį [6] (žr. 1.1 schemą):



1.1 schema. Hidrazidų sintezė iš esterių ir hidrazino hidrato

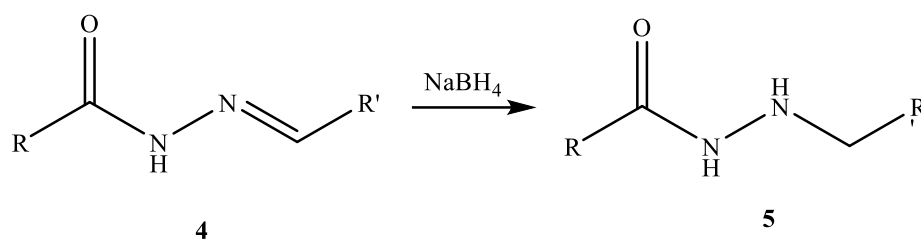
Naujesnis hidrazidų sintezės metodas yra tiesioginis karboksirūgščių ir hidrazino hidrato švitinimas mikrobangų spinduliuote (žr. 1.2 schemą):



1.2 schema. Hidrazidų sintezė iš karboksirūgščių ir hidrazino hidrato švitinant mikrobangomis

Šiuo metodu nenaudojamas tirpiklis, švitinimo režimas: 900 W, 2,45 GHz, 60–200 s. Gaunamų hidrazidų išeigų vertės 79–90 %, kurios yra didesnės, palyginus su pirmuoju metodu gaunamomis 59–77 % išeigomis [7]. Šis sintezės metodas atitinka žaliosios chemijos principus.

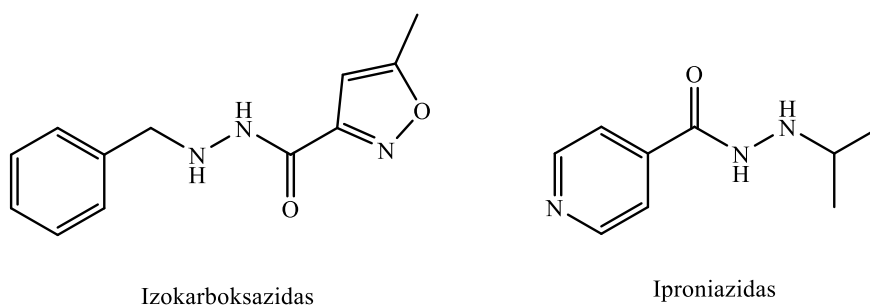
Alternatyvus hidrazidų sintezės būdas yra redukuojant hidrazonus naudojant NaBH_4 kaip redukuojantį agentą (žr. 1.3 schemą):



R = R' = alkil, aril, heteroaril

1.3 schema. Hidrazidų sintezė redukuojant hidrazonus natrio borhidridu

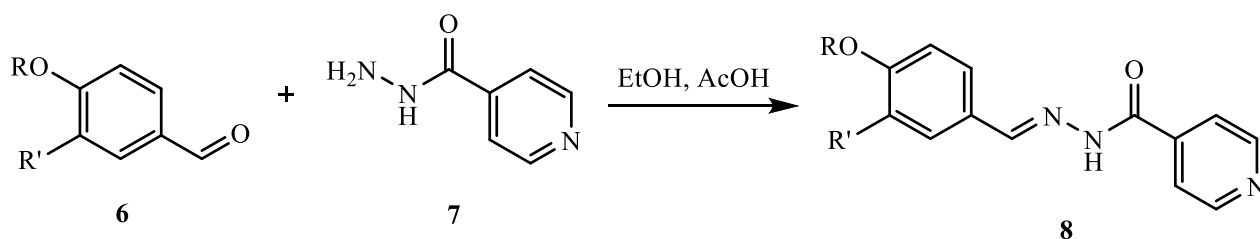
Šiuo metodu galima gauti *N*-alkil-, *N*-aril- ir *N*-heteroarilhidrazidus. Redukuojant hidrazonus yra sintetinami tokie veiksmingi medicinoje naudojami vaistai kaip izokarboksazidas ir iproniazidas (žr. 1.1 pav.):



1.1 pav. Medicinoje naudojamų hidrazidų molekulinės struktūros

Izokarboksazidas ir iproniazidas yra neselektyvūs, negrįžtami hidrazinų klasės monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI), naudojami psichiatrijoje įvairiems sutrikimams gydyti, tokiems kaip depresija ir nerimas. Taip pat buvo tiriamas jų veiksmingumas šizofrenijos, Parkinsono ir kitų su demencija susijusių ligų gydymui. Iproniazidas taip pat buvo naudojamas tuberkuliozei gydyti, tačiau šis vaistas nutrauktas daugumoje pasaulio šalių dėl dažnai pacientams pasireiškusio hepatotoksiškumo šalutinio poveikio [8].

Hidrazonai yra hidrazidų dariniai, kurių struktūroje esanti imino (C=N) grupės dviguba jungtis lemia šių junginių *Z/E* izomeriją. Jie dažniausiai sintetinami reaguojant hidrazidams su aldehidais ar ketonais, naudojant mažos molekulinės masės alkoholį kaip tirpiklį, kelis lašus acto rūgšties kataliziniam poveikiui bei reakciją atliekant tirpiklio virimo temperatūroje naudojant grįžtamąjį kondensatorių [9]. Hidrazidų reakcija su aldehidais pavaizduota 1.4 schemeje:

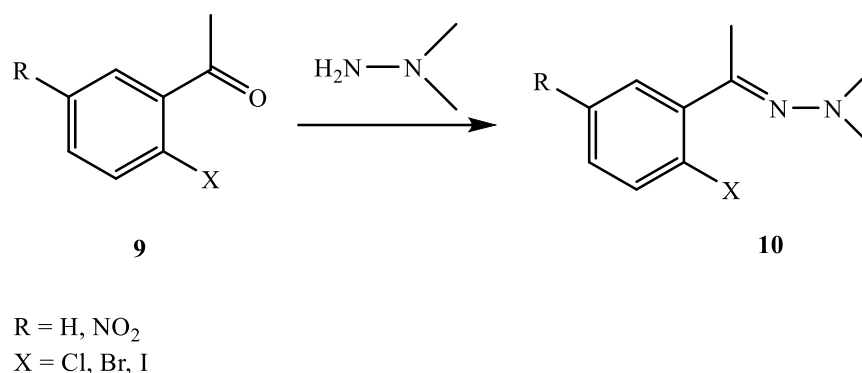


R = alkil

R' = H, CH₃O

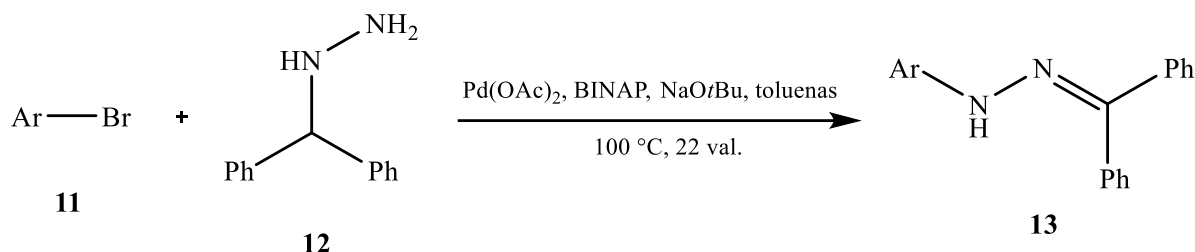
1.4 schema. Hidrazonų sintezė iš hidrazidų ir aldehidų

Hidrazonų su įvairiais pakaitais fenilo žiede gavimas iš hidrazidų ir ketonų pavaizduotas 1.5 schemeje [10]:



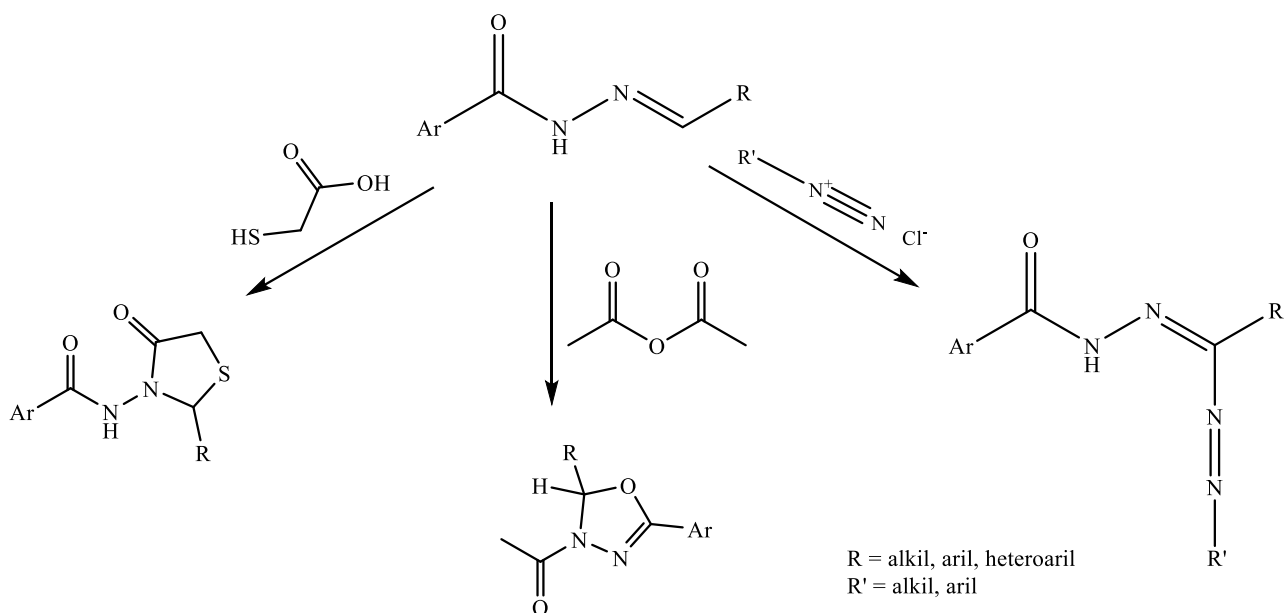
1.5 schema. Hidrazonų sintezė iš hidrazidų ir ketonų

Alternatyvus būdas susintetinti hidrazonus yra vykdant paladžio katalizuojamas sujungimo reakcijas šarminėje terpėje, kurių metu gaunami *N*-arilbenzofenono hidrazonai [11] (žr. 1.6 schema):



1.6 schema. Hidrazonų sintezė naudojant paladžio katalizatorių

Hidrazonai yra naudingi organiniai junginiai, pasižymintys ne tik geru biologiniu aktyvumu, bet ir plačiu pritaikymu organinėje sintezėje modifikuojant jų struktūrą. Hidrazonai yra naudojami ciklizacijos, redukcijos, kondensacijos ir kitose reakcijose įvairiems organiniams junginiams gauti (žr. 1.7 schema):



1.7 schema. Įvairių hidrazonų darinių sintezė

Pakeistus 1,3,4-oksadiazolius galima gauti kaitinant hidrazonus su acto rūgšties anhidridu, 4-tiazolidinonai sintetinami hidrazonams reaguojant su tioglikolio rūgštimi, o įvairūs azojunginiai gaunami hidrazonams reaguojant su alkil- ir arildiazonio druskomis [8].

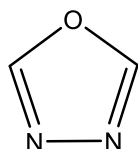
1.2. Heterociklinių junginių paplitimas ir įvairovė

Heterocikliniai junginiai – tai ciklinės struktūros organiniai junginiai, kuriuose yra bent vienas heteroatomas. Daugiausiai pasitaikantys heteroatomai yra azotas (N), deguonis (O) ir siera (S), tačiau pasitaiko ir heterociklų su papildomais heteroatomais, pavyzdžiui, fosforu (P), geležimi (Fe), magniu (Mg), seleno (Se) ir kt. Heterociklų fragmentai randami daugelio natūralių molekulių sudėtyje, įskaitant DNR, RNR, vitaminus, fermentus ir kt. Reikšminga dalis heterociklų yra statybiniai blokai baltymams, nepakeičiamajai aminorūgščiai prolinui, fotosintezės pigmentui chlorofilui ir deguonį pernešančiam pigmentui hemoglobiniui.

Heterocikliniai junginiai susilaukia didelio dėmesio dėl daugybės svarbių medicininių ir biologinių panaudojimo būdų. Mokslininkų susidomėjimas heterocikliniais junginiais sparčiai didėja dėl plataus masto jų funkcinio panaudojimo. Jų randama daugiau nei 90 % naujų vaistų veikliųjų medžiagų cheminėse struktūrose. Heterociklai yra svarbūs įvairiose srityse, įskaitant medicininę chemiją, biochemiją ir kitas. Vaistai, agrochemikalai ir veterinarinės priemonės yra pagrindiniai produktai, kurių sudėtyje galima aptikti heterociklinių junginių. Šie junginiai pasižymi biologinio poveikio įvairove: priešgrybelinėmis, priešuždegiminėmis, antibakterinėmis, antivirusinėmis, antioksidacinėmis, antikonvulsinėmis, antihelmintinėmis, antipiretinėmis, antialerginėmis, antihistamininėmis, herbicidinėmis, priešvėžinėmis ir antihipertenzinėmis savybėmis [12].

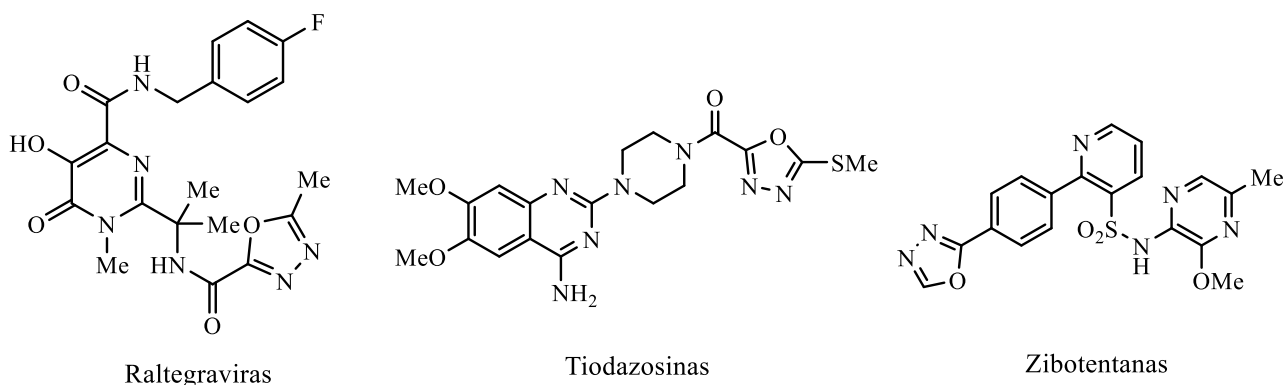
1.2.1. 1,3,4-oksadiazolų ir jų tioanalogų sintezė, struktūra ir savybės

1,3,4-oksadiazolas yra vienas svarbiausių penkianarių azoto heterociklų, turintis daugybę pritaikymo galimybių medicinoje, vaistų gamyboje, medžiagų moksle ir kt. (žr. 1.2 pav.). Įrodyta, kad 1,3,4-oksadiazolas yra biologiškai aktyvus fragmentas daugelyje cheminių junginių [13].



1.2 pav. 1,3,4-oksadiazolo molekulinė struktūra

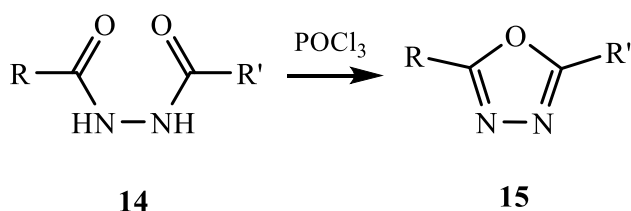
Kai kurie 1,3,4-oksadiazolo pagrindu sukurti junginiai naudojami klinikinėje medicinoje įvairiems sutrikimams gydyti (žr. 1.3 pav.):



1.3 pav. Medicinoje naudojami vaistai, turintys 1,3,4-oksadiazolo fragmentą

Raltegraviras yra antiretrovirusinis vaistas, naudojamas ŽIV ir AIDS terapijoje, tiodazosinas yra α_1 -adrenerginių receptorių antagonistas, o zibotentanas yra priešvėžinis preparatas, kuris, naudojamas derinyje su kitais vaistais, mažina albuminuriją ir pasižymi priimtinu toleravimo bei saugumo profiliu. 1,3,4-oksadiazolo fragmentas yra svarbus medicininėje chemijoje ir vaidina svarbų vaidmenį kuriant įvairaus pobūdžio farmakologinio aktyvumo vaistus. Daugybė 1,3,4-oksadiazolų pasižymi antibakteriniu, antituberkulioziniu, priešuždegiminiu, priešgrybeliniu ir priešvėžiniu aktyvumu [14].

Pagrindiniai 1,3,4-oksadiazolų sintezės būdai yra ciklizuojant diacilhidrazidus ir hidrazonus. Ciklizacijos reakcijos paverčiant diacilhidrazidus į 1,3,4-oksadiazolus vykdomos dehidratacijos mechanizmu, todėl būtinas dehidratuojantis agentas, pavyzdžiui, POCl_3 , SOCl_2 arba P_2O_5 [15, 16] (žr. 1.8 schemą):

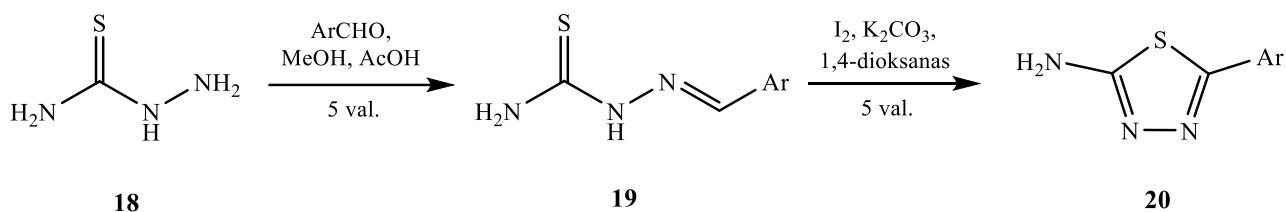


R = alkil, cikloalkil, aril, heteroaril
R' = alkil, aril

1.8 schema. 1,3,4-oksadiazolų sintezė dehidratacinės ciklizacijos metodu

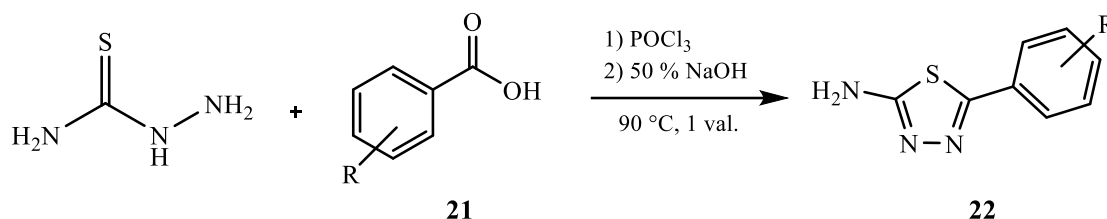
Hidrazonai virsta į 1,3,4-oksadiazolus oksidacinės ciklizacijos būdu, kuriam reikalingas oksidatorius ir katalizatorius. Mokslininkai pirmiausia eksperimentavo naudodami tik katalizatorių, pavyzdžiui, 10 % jodo tirpalą, arba tik oksidatorių, pavyzdžiui, vandeninį H_2O_2 tirpalą, tačiau ciklizacija nevyko. Po daugelio eksperimentų nustatyta, kad be šarminės terpės ir tirpiklio, reikalingas ir oksidatorius, ir katalizatorius. Geriausia bazė šiai reakcijai, pagal mokslininkų atliktus tyrimus, yra kalio karbonatas, o tirpikliai – dimetilsulfoksidas bei acetonitrilas. Naudojant 10 % jodo tirpalą kaip katalizatorių galima pasiekti iki 88 % išeigas, o naudojant FeBr_3 – iki 91 %. FeBr_3 kaip katalizatoriaus naudojimas šio tipo reakcijose atitinka žaliosios chemijos principus [16, 17]. 1,3,4-oksadiazolų gavimas oksidacinės ciklizacijos būdu pavaizduotas 1.9 schemoje:

Vienas galimų metodų susintetinti 1,3,4-tiadiazolo darinius yra oksidacinė ciklizacija. Sintezė pradedama tiosemikarbazidui reaguojant su benzaldehidu arba jo dariniais, naudojant metanolį kaip tirpiklį bei įlašinant nedidelį kiekį acto rūgšties kataliziniam poveikiui, reakciją vykdančią 5 valandas reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju kondensatoriumi. Gautas tarpinis hidrazonas yra veikiamas jodu arba kitu oksidatoriumi, naudojamas kalio karbonatas, kadangi reakcijai reikalinga šarminė terpė, taip pat naudojamas 1,4-dioksanas kaip tirpiklis. Reakcija vykdoma 5 valandas reakcijos mišinio virimo temperatūroje su grįžtamuoju kondensatoriumi. Šiuo metodu gaunami reakcijos produktai yra 1,3,4-tiadiazol-2-amino dariniai [20] (žr. 1.10 schemą):



1.10 schema. 1,3,4-tiadiazolo darinių sintezė oksidacinės ciklizacijos metodu

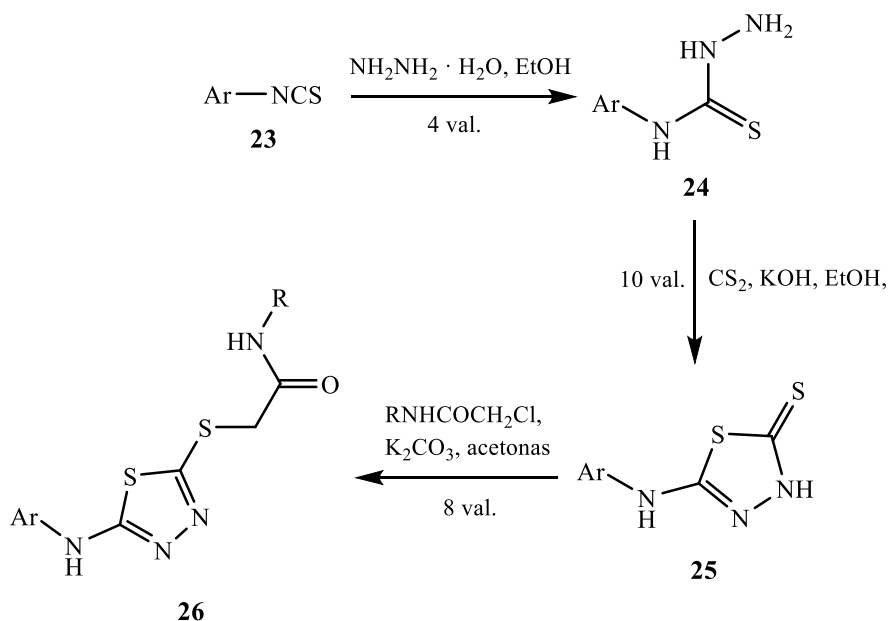
1,3,4-tiadiazol-2-amino darinius taip pat galima gauti dehidratacinės ciklizacijos metodu [21] (žr. 1.11 schemą). Šiuo metodu POCl_3 naudojamas kaip dehidratuojantis agentas, o natrio šarmas naudojamas karboksirūgšties funkcinės grupės neutralizavimui. Reakcijos produktai yra įvairūs 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amino dariniai:



R = H, 4-CH₃, 3,4-diOH, 2,5-diOCH₃, 3,4,5-triOCH₃, 2-(CH₂-S-Ph), 2-(CH₂-SO₂-Ph)

1.11 schema. 1,3,4-tiadiazolo darinių sintezė dehidratacinės ciklizacijos metodu

Vienas galimų 2,5-dipakeistų 1,3,4-tiadiazolų sintezės būdų pavaizduotas 1.12 schemeje:

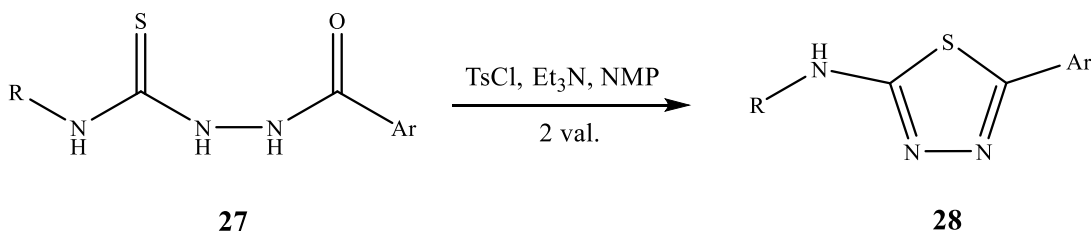


R = heteroaril

1.12 schema. 2,5-dipakeistų 1,3,4-tiadiazolų sintezė

Pirmiausia arilizotiocianatas, reaguodamas su hidrazino hidratu, naudojant etanolį kaip tirpiklį, virsta į ariltiosemikarbazidą, kuris po to veikiamas anglies disulfidu šarminėje terpėje virsta į arilamino-1,3,4-tiadiazol-2(3*H*)-tioną. Pastarajam reaguojant su *N*-aril-2-chloroacetamida, naudojant kalio karbonatą kaip bazę, susidaro 2,5-dipakeisti 1,3,4-tiadiazolo dariniai [22].

2,5-dipakeistus 1,3,4-tiadiazolus taip pat galima gauti iš tiosemikarbazido darinių (žr. 1.13 schemą):



R = alkil, benzil

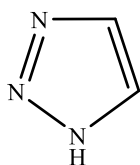
1.13 schema. 2,5-dipakeistų 1,3,4-tiadiazolų sintezė iš tiosemikarbazido darinių

Reaguojant tiosemikarbazido dariniams su *p*-toluensulfonilchloridu, naudojant trietilaminą kaip bazę ir *N*-metil-2-pirolidoną kaip tirpiklį, gaunami atitinkami 2,5-dipakeisti 1,3,4-tiadiazolo dariniai vykstant regioselektyviam ciklizacijos procesui [23].

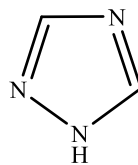
1.2.2. Triazolų sintezė, struktūra ir savybės

Triazolai yra heterocikliniai junginiai, kuriuos sudaro trys azoto ir du anglies atomai. Jie egzistuoja dvejomis izomerinėmis formomis – 1*H*-1,2,3-triazolas ir 1*H*-1,2,4-triazolas (žr. 1.6 pav.), kurie taip pat egzistuoja dvejomis tautomerinėmis formomis – 4*H*-1,2,3-triazolas ir 4*H*-1,2,4-triazolas, kurias sudėtinga izoliuoti dėl itin greitos tarpusavio konversijos [24]. Cheminiai junginiai, savo struktūroje turintys triazolo fragmentą, yra svarbūs heterocikliniai junginiai, pasižymintys plačiu biologiniu

aktyvumu, pavyzdžiui, antimikrobinėmis, analgetinėmis, priešuždegiminėmis, antiepilepsinėmis, priešvėžinėmis, antimaliarinėmis ir kitomis savybėmis [25].



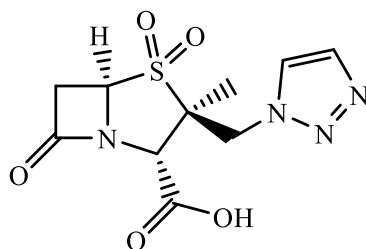
1H-1,2,3-triazolas



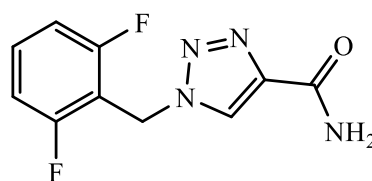
1H-1,2,4-triazolas

1.6 pav. Triazolo izomerų molekulinės struktūros

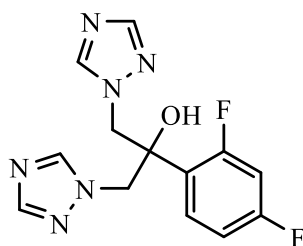
Keli triazolo fragmentą turintys medicinoje naudojami vaistai pavaizduoti 1.7 pav.:



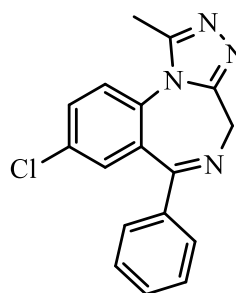
Tazobaktamas



Rufinamidas



Flukonazolas

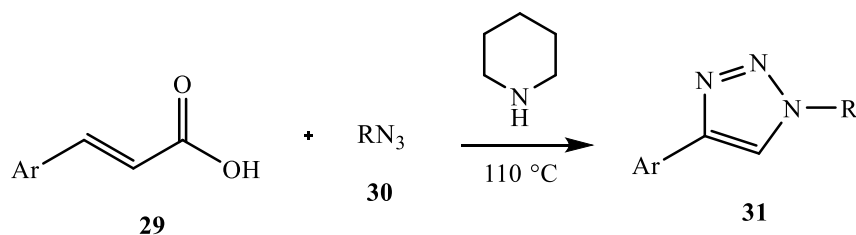


Alprazolamas

1.7 pav. 1,2,3-triazolo ir 1,2,4-triazolo fragmentus turintys medicinoje naudojami vaistai

Tazobaktamas yra antibiotikas, β -laktamazių inhibitorius; rufinamidas – antiepilepsinis vaistas, naudojamas derinyje su kitais vaistais Lennox-Gastaut sindromui ir įvairiems kitiems traukulių sutrikimams gydyti, flukonazolas yra priešgrybelinis vaistas, naudojamas daugeliui grybelinių infekcijų gydyti, o alprazolamas – raminamasis vaistas, skirtas nerimo sutrikimams ir panikos priepuoliams gydyti.

Vienas galimų 1,2,3-triazolo darinių sintezės būdų yra reakcija tarp cinamono rūgšties ar jos darinių ir organinių azidų (žr. 1.14 schemą):

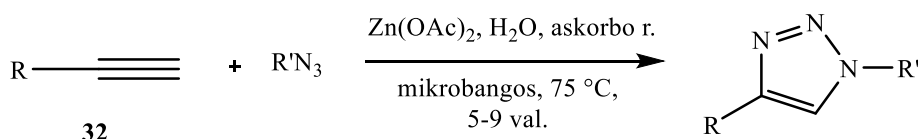


R = alkil, aril, acil

1.14 schema. 1,4-dipakeistų 1,2,3-triazolų sintezė iš cinamono rūgščių ir organinių azidų

Šios reakcijos tipas yra [3+2] cikloadicija, kurios metu cinamono rūgštis dekarboksilinama, o likusi molekulės dalis reaguoja su organiniu azidu ir sudaro 1,4-dipakeistus 1,2,3-triazolus švelniomis reakcijos sąlygomis. Piperidinas šioje reakcijoje naudojamas kaip tirpiklis ir bazė [26].

Kitas 1,2,3-triazolų sintezės metodas yra reaguojant organiniams azidams su organiniais alkinais (žr. 1.15 schemą):

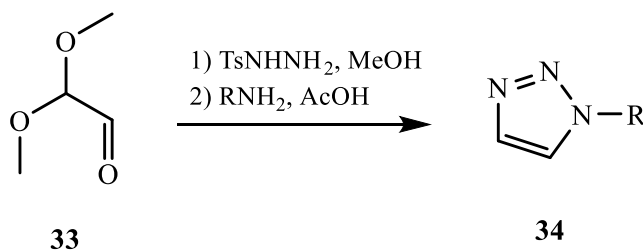


R = R' = alkil, aril, acil

1.15 schema. 1,4-dipakeistų 1,2,3-triazolų sintezė iš organinių alkinų ir organinių azidų

Šios reakcijos tipas taip pat yra [3+2] cikloadicija, kurios metu reaguoja organiniai azidai su alkinais. Reakcijai atlikti naudojamas cinko acetatas kaip katalizatorius ir vanduo kaip tirpiklis. Nustatyta, kad askorbo rūgštis padeda pradiniais reagentams pilnai sureaguoti ir gauti didesnes reakcijos išeigą. Šių reakcijų išeigų vertės gaunamos 59–97 % intervale. Taip pat nustatyta, kad mikrobangų spinduliuotė sutrumpina reakcijos trukmę. Reakcijos produktai yra 1,4-dipakeisti 1,2,3-triazolo dariniai. Ši reakcija yra ekologiška ir atitinka žaliosios chemijos principus [27].

1-pakeistus 1,2,3-triazolus galima susintetinti iš 2,2-dimetoksiacetaldehido, pirminio amino ir tosildhidrazido (žr. 1.16 schemą):

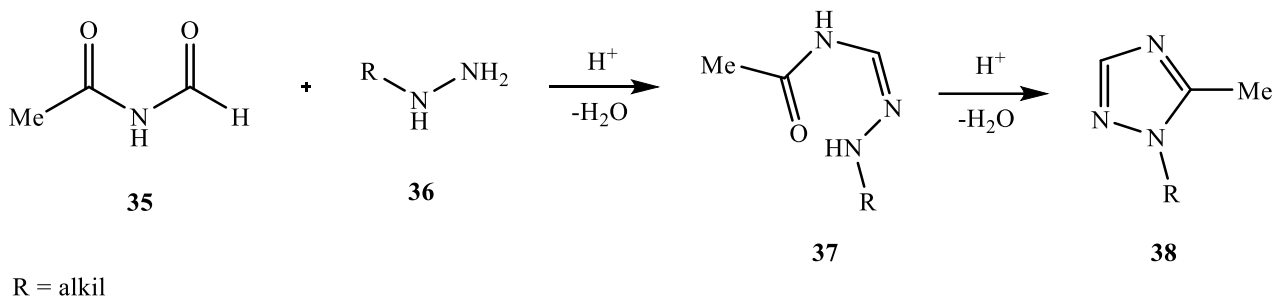


R = alkil, aril

1.16 schema. 1-pakeistų 1,2,3-triazolų sintezė

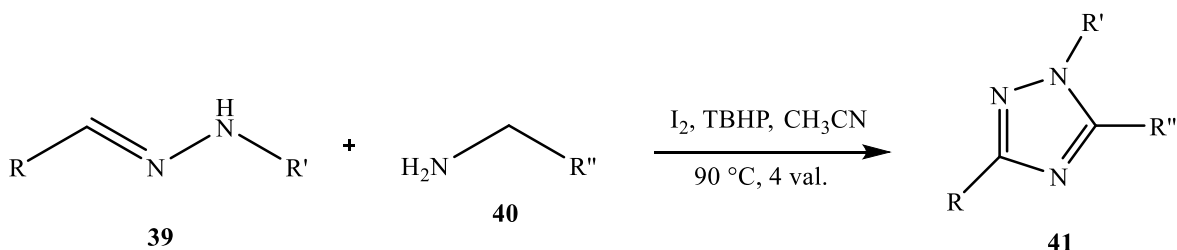
1-pakeisti 1,2,3-triazolo dariniai susintetinami dviem etapais. Pirmu žingsniu vyksta reakcija tarp 2,2-dimetoksiacetaldehido ir tosilhidrazido naudojant metanolį kaip tirpiklį. Antrame etape gautas tarpinis produktas reaguoja su pirminiu aminu esant nedideliui kiekiui acto rūgšties kataliziniam poveikiui. Šių reakcijos išėigų vertės, pagal mokslininkų viešintus tyrimus, siekia 85 %. Šie junginiai yra naudojami kaip statybiniai blokai negrįžtamiems LSD1 baltymo inhibitoriams sintetinti [26].

Vienas galimų būdų susintetinti 1,2,4-triazolo darinius yra Einhorn-Brunerio sintezės metodas. Tokio tipo reakcijoje formilacetamidas rūgščioje terpėje kondensuojasi su alkilhidrazidu. Susidaro tarpinis hidrazono struktūros junginys, kuris ciklizuojasi į 1-alkil-5-metil-1,2,4-triazolus [24] (žr. 1.17 schemą):



1.17 schema. 1-alkil-5-metil-1,2,4-triazolų sintezė Einhorn-Brunerio metodu

Kitas 1,2,4-triazolo darinių sintezės metodas yra vieno indo reakcija tarp hidrazonų ir alifatinių aminų, nenaudojant katalizatoriaus. Tokio tipo reakcijose naudojami oksidatoriai, dažniausiai jų derinys, pavyzdžiui, elementinis jodas ir *tert*-butil hidroperoksidas (TBHP). Reakciją vykdant 90 °C temperatūroje 4 valandas ir naudojant acetonitrilą kaip tirpiklį, susidaro 1,3,5-tripakeisti 1,2,4-triazolo dariniai (žr. 1.18 schemą). Reakcijos sėkmingai vyksta su įvairiomis funkcinėmis grupėmis ir hidrazonų, ir aminų struktūrose, todėl galima susintetinti junginių su didele funkinių grupių įvairove. Pagal mokslininkų viešintus tyrimus, šių reakcijų išėigų vertės gaunamos 34–89 % intervale [28].

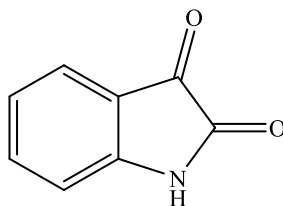


R = alkil, aril, heteroaril
R' = H, alkil, aril, heteroaril
R'' = alkil

1.18 schema. 1,3,5-tripakeistų 1,2,4-triazolo darinių sintezė oksidacinės ciklizacijos metodu

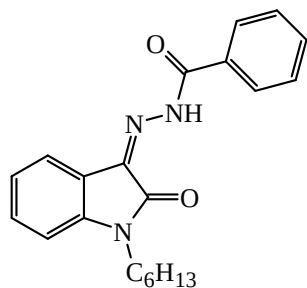
1.2.3. Izatinhidrazonų sintezė, struktūra ir savybės

Izatinas (1*H*-indol-2,3-dionas) yra efektyvus statybinis blokas vaistinių medžiagų gamyboje, suteikiantis galimybę sukurti daug praktiškai naudingų savybių turinčių junginių (žr. 1.8 pav.):

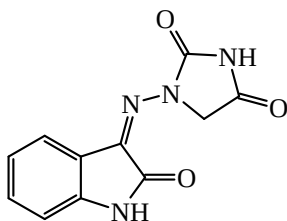


1.8 pav. Izatino molekulinė struktūra

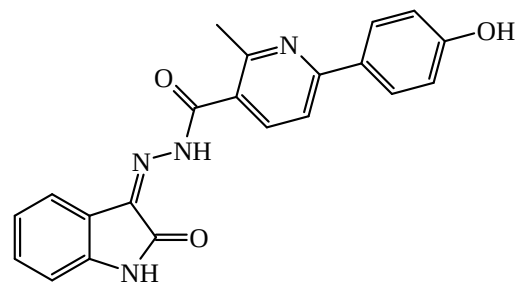
Šis heterociklinis junginys dažniausiai naudojamas medicininėje chemijoje, kadangi jo dariniai pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru. Patogumą naudoti izatiną naujų junginių sintezei lemia didelis heterociklo 3 padėtyje esančios karbonilo grupės reaktyvumas. Dėl šios priežasties, mokslininkai skiria didelį dėmesį izatin-3-hidrazonų sintezei, kurie pasižymi antibakteriniu, neuroprotekciniu, psichoaktyviu, priešvėžiniu aktyvumu bei kitomis savybėmis [29] (žr. 1.9 pav.):



Psichoaktyvus poveikis



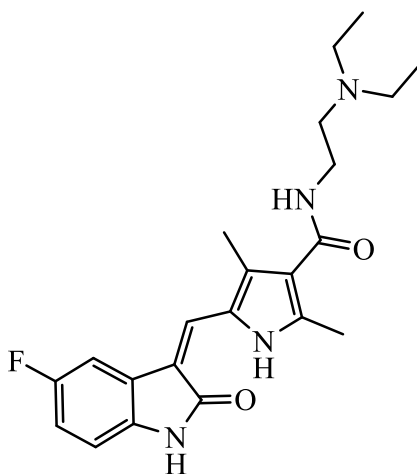
Antibakterinis poveikis



Priešvėžinis poveikis

1.9 pav. Izatinhidrazonų biologinio aktyvumo įvairovė

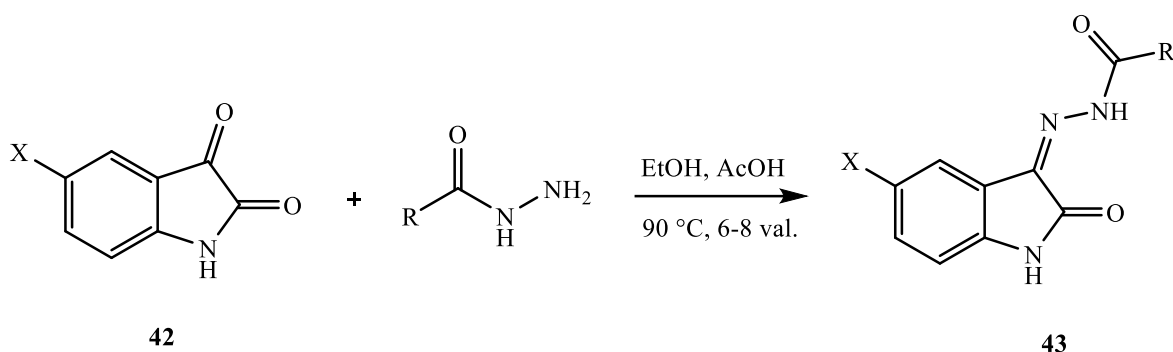
Vienas efektyviausių ir labiausiai žinomų izatino fragmentą turinčių medicinoje naudojamų vaistų yra sunitinibas (žr. 1.10 pav.):



1.10 pav. Sunitinibo molekulinė struktūra

Sunitinibas yra tirozinkinazių receptorių inhibitorius. 2006 m. sausio mėn. šis preparatas buvo oficialiai patvirtintas inkstų ląstelių karcinomai ir itin retam imatinibui atspariam virškinimo trakto stromos navikui gydyti. Sunitinibo terapija yra tikslinis gydymo būdas, kadangi jis blokuoja tik vėžinių ląstelių signalizaciją slopindamas įvairias tirozinkinazes. Sveikos ląstelės lieka nepaveiktos, kas lemia silpnesnius šalutinius poveikius, palyginus su chemoterapijos preparatais, kurie naikina ir vėžines, ir sveikas ląsteles. Tikslinis gydymo būdas įprastai sustabdo naviko augimą, tačiau pilnai jo nepašalina, dėl šios priežasties mokslininkai ieško būdų taikyti kombinuotą tikslinio ir chemoterapinio pobūdžio gydymą prieš įvairius navikus [30, 31].

Izatinhidrazonai sintetinami vykstant kondensacijos reakcijai tarp izatino arba pakeistų izatinų ir hidrazidų. Mažos molekulinės masės alkoholis naudojamas kaip tirpiklis, o nedidelis kiekis acto rūgšties suteikia katalizinį poveikį. Šiuo metodu mokslininkai susintetino įvairių izatinhidrazonų, kurių išeigų vertės gautos 87–95 % intervale [32] (žr. 1.19 schemą):



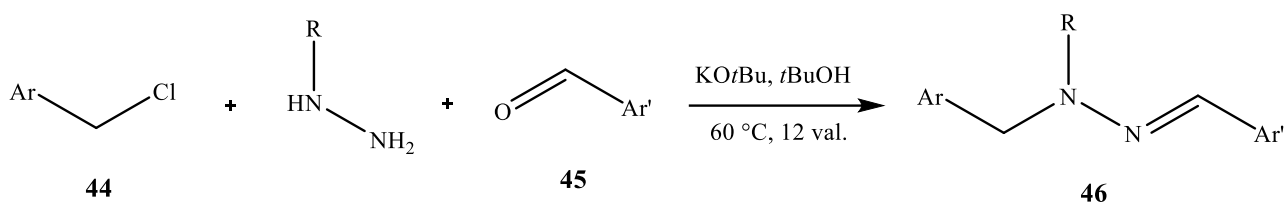
R = aril, benzil, heteroaril
 X = H, Cl, Br, F, NO₂

1.19 schema. Izatinhidrazonų sintezė kondensacijos būdu

1.3. *N*-alkilinimo ir *N*-acilinimo reakcijos

Vienas pagrindinių organinės chemijos uždavinių yra paprastų, efektyvių ir selektyvių, plačiai naudojamų organinių junginių sintezės metodų kūrimas iš lengvai prieinamų reagentų. Aminų sintezė bei modifikavimas yra mokslininkus dominanti sritis dėl šių junginių biologinio aktyvumo. Dėl šios priežasties, C-N ryšio susidarymas yra itin svarbus virsmas organinėje chemijoje. Aminai plačiai naudojami kaip tarpiniai produktai tirpikliams, cheminėms medžiagoms, agrochemikalams, farmaciniais preparatais ir kaip katalizatoriai polimerizacijos procesuose [33].

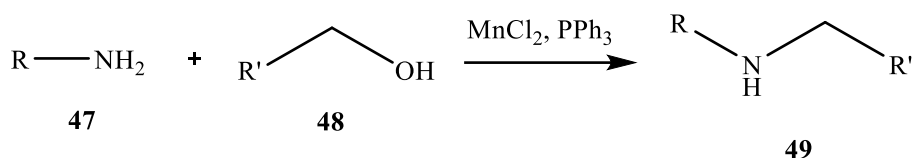
Pirminių aminų alkilinimas į antrinius arba tretinius aminorius yra viena iš pagrindinių ir svarbiausių reakcijų organinėje sintezėje. *N*-alkilinimas halogenalkanais yra gerai žinomas metodas [34]. Halogenalkanai, aldehidai ir hidrazino dariniai reaguoja stipriai šarminėje terpėje vykstant daugiakomponentei *N*-alkilinimo reakcijai vienoje kolboje, kurios metu susidaro tripakeisti hidrazonai (žr. 1.20 schemą). Laisvos hidroksilo ir amino funkcinės grupės netrukdo tokio tipo reakcijų vyksmui, todėl galima susintetinti įvairius tripakeistus hidrazonus [35].



R = aril, benzil

1.20 schema. Tripakeistų hidrazonų daugiakomponentė sintezė

Halogenalkanų naudojimas *N*-alkilinimui yra nepageidautinas aplinkosaugos požiūriu, kadangi šių reakcijų metu kaip šalutiniai produktai susidaro įvairios aplinką teršiančios druskos. Aminų *N*-alkilinimas alkoholiais yra patrauklus metodas, kadangi nesusidaro kenksmingi šalutiniai produktai. Vienintelis šalutinis produktas yra vanduo. Taip pat, daugeliu atvejų alkoholiai yra lengviau prieinami nei atitinkami halogenalkanai [34]. Šioms reakcijoms yra naudojami įvairių pereinamųjų metalų arba jų druskų katalizatoriai. Vienas mokslininkų viešintų aminų *N*-alkilinimo variantų yra naudojant alkoholius ir mangano chloridą kaip katalizatorių bei trifenilfosfiną kaip ligandą, leidžiantį gauti įvairius aromatinius, heteroaromatinius ir alifatinius antrinius aminius (žr. 1.21 schemą). MnCl₂ yra netoksiška, komerciškai prieinama druska. Šio tipo reakcijų išeigų vertės siekė 92 % [36].



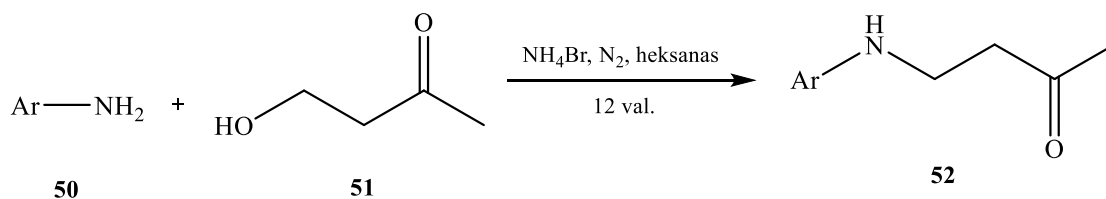
R = alkil, aril, heteroaril

R' = alkil, aril

1.21 schema. Aminų *N*-alkilinimas naudojant pereinamojo metalo druskos katalizatorių

Šiuos metodus dalinai riboja sunkios reakcijų sąlygos, ilga reakcijų trukmė, katalizatorių ar toksiškų tirpiklių naudojimas, taip pat tokios reakcijos ne visada atitinka žaliosios chemijos principus. Dėl šių priežasčių, švelnaus, efektyvaus bei aplinkai nekenksmingo *N*-alkilinimo metodo sukūrimas vis dar yra didelis iššūkis organinėje sintezėje [33]. *N*-alkilinimo moksliniai tyrimai daugiausia orientuoti į terminę katalizę, kurioje dėl gerų katalizinių savybių svarbų vaidmenį atlieka pereinamieji metalai – Ir, Ru, Au, Pd, Fe, Mn, Ni, Cu, tačiau metalų liekanos riboja jų taikymą farmacinių produktų gamyboje.

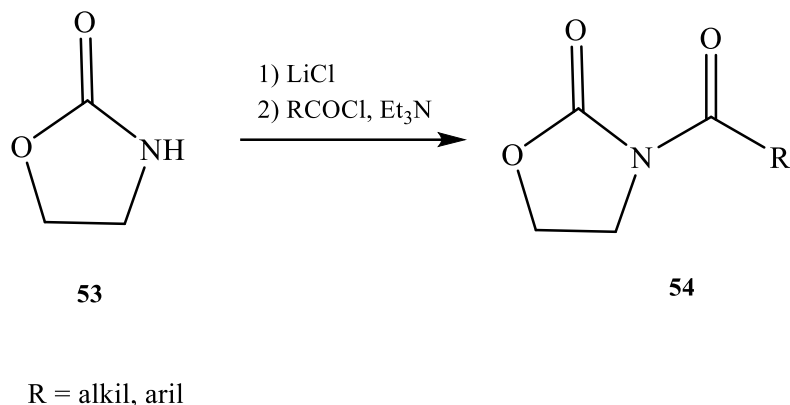
Naujausi mokslininkų viešinti tyrimai pristatė naują *N*-alkilinimo metodą nenaudojant pereinamųjų metalų ar šarmų ir pasižymintį aplinkai nekenksmingomis ir švelniomis reakcijos sąlygomis. Šiuo metodu reakcijos vyksta inertinėje azoto atmosferoje naudojant 4-hidroksi-2-butan-1-oną ir amonio bromidą (žr. 1.22 schemą). Šių reakcijų išeigų vertės gautos 40–98 % intervale [37].



1.22 schema. Aromatinių aminų *N*-alkilinimas inertinėje azoto atmosferoje

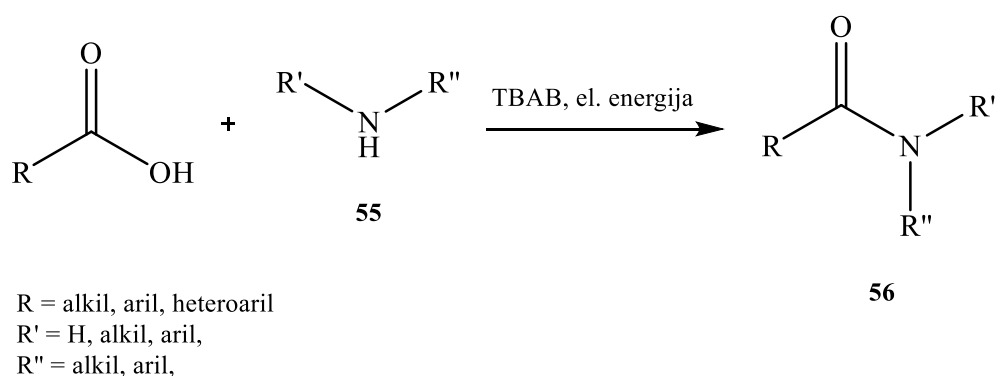
N-acilinimas yra acilo ($R-C=O$) grupės įvedimas į organinio junginio struktūrą. *N*-acilinimo reakcijos plačiai naudojamos organinėje chemijoje, biologijoje ir farmacijos pramonėje. Cheminiu požiūriu, šios reakcijos yra nesudėtinga priemonė aminogrupėms apsaugoti daugiapakopėse organinėse sintezėse bei efektyvus būdas aminogrupes paruošti tolesniems cheminiam virsmams. Jos taip pat yra pagrindinis amidų gavimo būdas, o ši funkcinė grupė yra naudingas statybinis blokas naujų biologiškai aktyvių junginių sintezėje, taip pat dažnai aptinkama natūraliuose junginiuose ir vaistinėse molekulėse [38].

Vienas *N*-acilinimo metodų yra pirmiausia aminą paveikti ličio druska, o po to gautą tarpinį produktą apdoroti acilchloridu arba rūgšties anhidridu šarminėje terpėje [39] (žr. 1.23 schemą):



1.23 schema. Aminų *N*-acilinimas naudojant ličio druskas ir acilchloridus

Alternatyvus, žaliosios chemijos principus atitinkantis metodas aminų *N*-acilinimui yra elektrocheminė katalizė. Šiuo metodu vykdomose reakcijose reaguoja karboksirūgštys su pirminiais arba antriniais amina, naudojant tetrabutilamonio bromidą (TBAB) kaip bazę bei elektros energiją (žr. 1.24 schemą). Reakcijos yra tvarios, vyksta švelniomis sąlygomis kambario temperatūroje, vandenyje. Šis metodas pasižymi puikiu chemoselektyvumu. Mokslininkų viešintuose tyrimuose rašoma, kad gautos junginių išeigų vertės šiuo sintezės metodu siekė 96 % [40].



1.24 schema. Aminų *N*-acilinimas elektrocheminės katalizės metodu

1.4. Reikšmė medicininėje chemijoje ir biologinio aktyvumo nustatymas

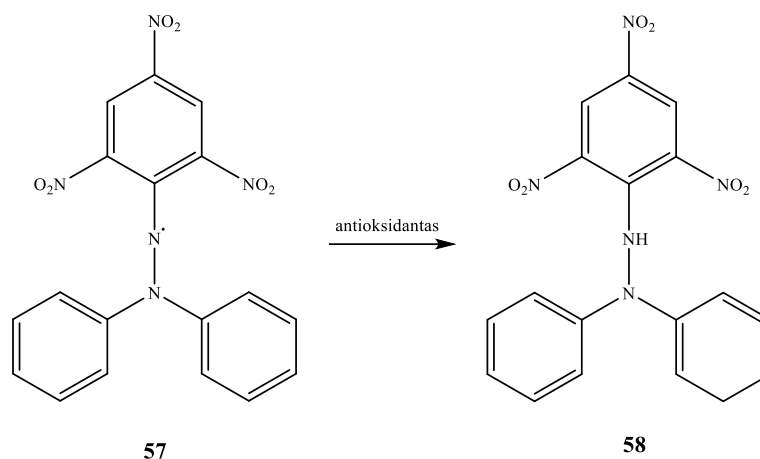
Medicininė chemija yra sudėtingas ir kompleksinis mokslas, skirtas biologiškai aktyvių junginių veikimo būdo atradimui, kūrimui, identifikavimui ir aiškinimui molekulinio lygmeniu. Šis mokslas daugiausia nagrinėja organinių ir biocheminių vaistinių medžiagų reakcijas su jų biologiniais taikiniais. Tai yra pagrindinis medicininės (vaistų) chemijos aspektas.

Kiti svarbūs aspektai yra vaistinių medžiagų sintezė ir analizė. Medicininės chemijos vaidmenį kuriant vaistus galima suskirstyti į šiuos tris etapus: atradimas, optimizavimas ir kūrimas. Vaistų patekimas į organizmą, jų kelias iki biologinių taikinių bei pašalinimas iš organizmo yra tarpusavyje susiję procesai. Tiriant biologiškai aktyvių junginių poveikį, šie procesai analizuojami bendrai, kadangi vieno proceso optimizavimui reikalingi struktūriniai pokyčiai neturi pakenkti kitiems procesams. Medicininė chemija yra tarpdisciplininis mokslas, apimantis daug skirtingų šakų: organinę chemiją, biochemiją, farmakologiją, molekulinę biologiją ir kt. [41].

Svarbiausi parametrai, kuriais grindžiamas vaistų atradimas, yra tarpusavyje susiję pasiskirstymo koeficientai $\log P$ ir $\log D$, tirpumas ir pK_a . Vaistinės molekulės turi pasižymėti tam tikru tirpumu vandenyje, kad sisteminis poveikis per vandeningą terpę pasiektų biologinį taikinį. Virškinamojo trakto, kūno skysčių ir viduląstelinės aplinkos vandeninis pobūdis yra priešingas lipofilinei vaisto veikimo ir pernešimo vietų aplinkai, kuriose molekulės atpažinimui reikės ypatingo hidrofiliųjų ir hidrofobiųjų sąveikų derinio. Tokio tipo tyrimų esmė – sukurti molekules, kurių parametrai ir savybės atitinka kompromisą tarp šių viena kitai prieštaringų sąlygų reikalaujančių aplinkų. Šiuo būdu galima nustatyti molekules, pasižyminčias optimaliomis savybėmis, užtikrinančiomis norimą farmakologinį poveikį bei sumažinant pašalinių poveikių tikimybę ir toksiškumą [42].

Hidrazonų struktūros junginiams mokslininkai skiria didelį dėmesį jų antioksidacinėms ir antibakterinėms savybėms tirti. Antioksidantų paskirtis – neutralizuoti ląstelėse esančius laisvuosius radikalus, kurie daro neigiamą poveikį gyviems organizmams. Oksidacinis stresas yra gan nauja sąvoka, plačiai naudojama medicinoje pastaruosius tris dešimtmečius. Jis aktyviai dalyvauja labai paplitusių ligų, tokių kaip diabetas, aukštas kraujospūdis, aterosklerozė, Alzheimerio ir Parkinsono ligos, fiziologijoje. Ląstelėse vykstant deguonies apykaitai, susidaro reaktyviosios deguonies rūšys, kurios gali būti kenksmingos. Įprastomis aplinkybėmis oksidantų susidarymo greitis ir amplitudė yra subalansuoti su jų šalinimo greičiu, tačiau praradus šią pusiausvyrą tarp prooksidantų ir antioksidantų, kyla oksidacinis stresas. Didelis reaktyviųjų deguonies rūšių kiekis ląstelėse daro didelę įtaką jų funkcionalumui, todėl ląstelių veikla gali sutrikti.

Antioksidacinių savybių tyrimai skirstomi į vandenilio atomo perdavimo pagrįstus (ORAC, HORAC, TRAP, TOSC), elektrono perdavimo pagrįstus (CUPRAC, FRAP) bei mišrius (ABTS, DPPH). Visi šie tyrimai pagrįsti cheminėmis reakcijomis, o jų kinetika arba pusiausvyros būsenos pasiekimas priklauso nuo spektrofotometrijos, kuri numato, kad tiriamieji tirpalai nusidažo būdingomis spalvomis, o šis procesas stebimas tiriamųjų junginių tirpalams sugeriant tam tikro bangos ilgio šviesą. DPPH tyrimo reakcija pavaizduota 1.25 schemeje:



1.25 schema. DPPH radikalo išaktyvinimas antioksidacinėmis savybėmis pasižyminčiu junginiu

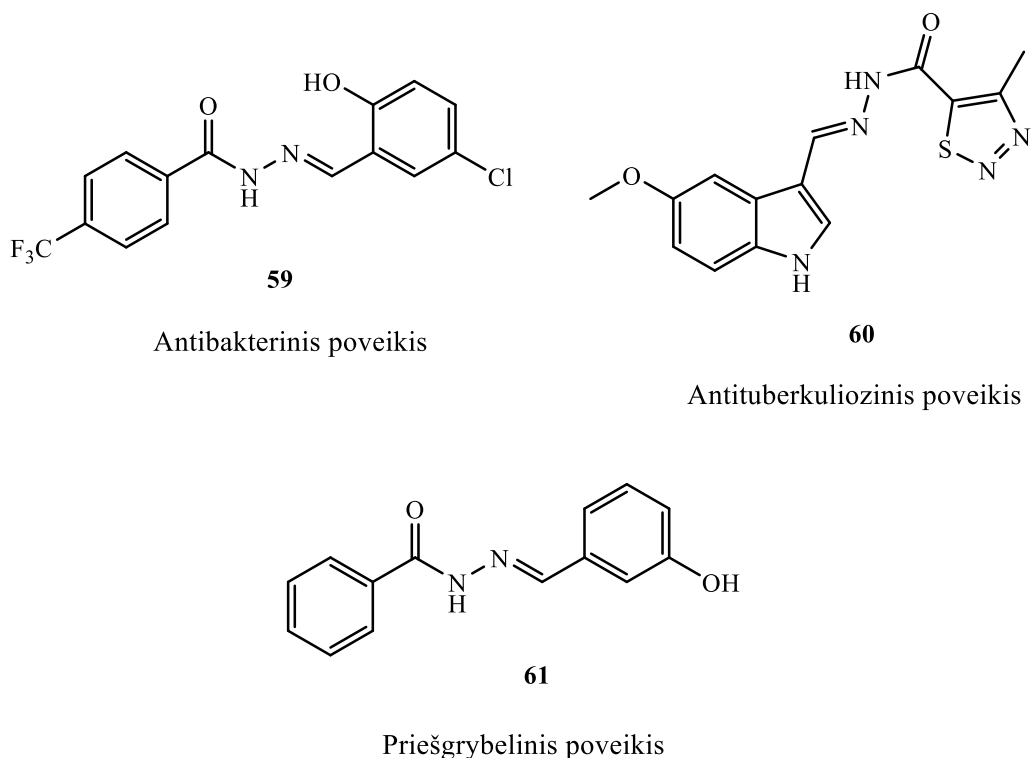
Šiame tyrime junginio antioksidacinės savybės nustatyti naudojamas laisvasis radikalas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilas (DPPH). Neutralizavimo DPPH testas pagrįstas elektronų perdavimu iš antioksidantų, kad būtų neutralizuotas DPPH radikalas. Reakcijos metu keičiasi DPPH spalva, šviesos sugertis matuojama esant 517 nm bangos ilgiui, o spalvos pasikeitimo stiprumas yra antioksidacinio aktyvumo rodiklis. Tamsiai violetinė tirpalo spalva pasikeičia į šviesiai geltoną [43].

Agaro difuzijos ir šulinėlių skiedimo metodai yra gerai žinomi ir plačiai naudojami medžiagų antibakteriniam aktyvumui nustatyti. Kiti metodai, pavyzdžiui, srauto citofluorometriniai ir bioluminescenciniai, nors geba greitai nustatyti antibakterinės medžiagos poveikį tiriamų mikroorganizmų gyvybingumui ir ląstelių pažeidimui, nėra plačiai naudojami, nes jiems reikia specialios įrangos.

Agaro difuzijos metodas, sukurtas 1940 metais, yra oficialus tyrimo metodas, naudojamas daugelyje klinikinių mikrobiologijos laboratorijų medžiagų antimikrobiniam aktyvumui nustatyti. Taikant šį metodą, *Petri* lėkštelėse ant agaro paskleidžiama mikroorganizmo terpė, po to ant lėkštelės paviršiaus dedami apie 6 mm skersmens filtrinio popieriaus diskai, ant kurių užlašinami tiriamų medžiagų tirpalai. *Petri* lėkštelės inkubuojamos tam tikromis sąlygomis, ko metu antibakterinė medžiaga difunduoja į agaro terpę ir slopina tiriamo mikroorganizmo augimą. Po inkubacinio laikotarpio, išmatuojami mikroorganizmo augimo slopinimo zonų skersmenys ir apskaičiuojami jų vidurkiai [44].

1.5. Hidrazonų biologinis aktyvumas

Hidrazonai yra biologiškai svarbi junginių klasė. Azometino funkcinė grupė ($R_1CH=NR_2$), sudaranti hidrazonų pagrindą, randama biologiškai svarbių gamtinių ir sintetinių junginių struktūrose ir lemianti jų biologinį aktyvumą. Mokslininkų tyrimai atskleidė, kad hidrazonai pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru, įskaitant antibakterinį, antioksidacinį, antituberkuliozinį, priešgrybelinį, priešvėžinį, priešušdegiminį, antikonvulsinį, antidepresantinį, antiparazitinį ir antivirusinį poveikius [45, 46] (žr. 1.11 pav.):



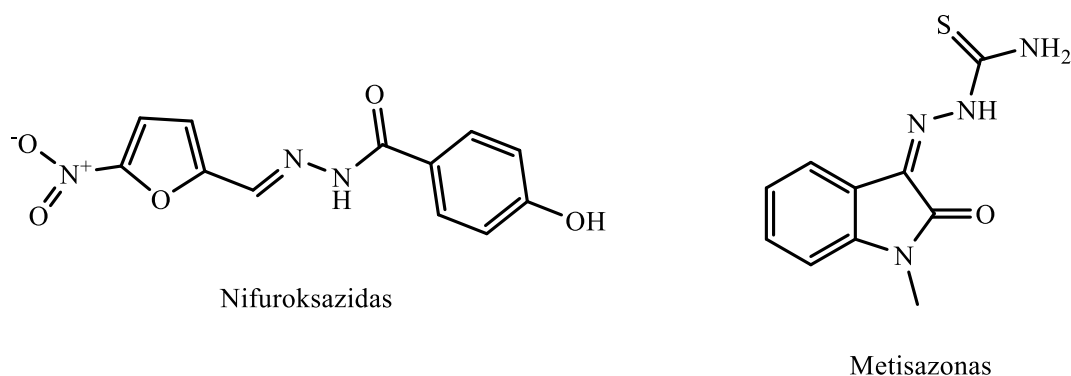
1.11 pav. Hidrazonų biologinio aktyvumo įvairovė

Mokslininkai susintetino seriją naujų 4-trifluormetilbenzenkarboksirūgšties hidrazonų ir ištyrė jų antibakterinį aktyvumą. Dauguma gautų hidrazonų buvo tik šiek tiek aktyvūs. Didžiausiu aktyvumu, pranašesniu už kontrolinio junginio bacitracino, pasižymėjo junginys **59** (žr. 1.10 pav.). Ši medžiaga nepasižymėjo citotoksiškumu HepG2 (hepatoceliulinės karcinomos) ląstelėms ir BMMΦ (pelių kaulų čiulpų kultūroje išaugintiems makrofagams).

Mokslininkams atlikus naujai susintetintų indolo darinių struktūros ir aktyvumo (SAR) ryšio tyrimą, atsižvelgiant į jų antituberkuliozinį aktyvumą, paaiškėjo, kad junginiai su 5-metoksi- funkcinės grupės pakaitu indolo fragmente buvo efektyviausi prieš *M. tuberculosis* H37Rv. Iš tirtų junginių, didžiausią antituberkuliozinį aktyvumą ir mažą toksiškumą turėjo junginys **60**.

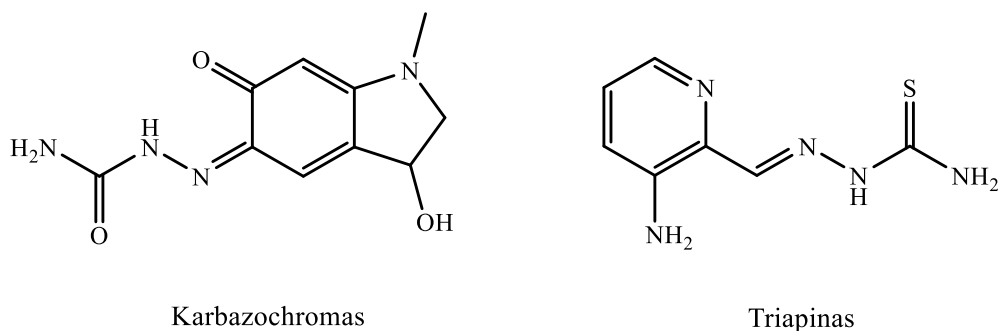
Taip pat, mokslininkai, siekdami išrasti naujų priešgrybelinių savybėmis pasižyminčių junginių, susintetino seriją naujų hidrazonų, iš kurių tik vienas – junginys **61** – pasižymėjo geromis priešgrybelinėmis savybėmis prieš tris grybelio rūšis – *A. niger*, *Mucor spp.* ir *Trichoderma viride*. Junginio **61** priešgrybelinis poveikis buvo šiek tiek silpnesnis prieš visas grybelio rūšis nei kontrolinio priešgrybelinio agento mikonazolo [46].

Medicininėje chemijoje hidrazonai yra labai aktualūs junginiai siekiant išrasti naujų vaistinių medžiagų, todėl mokslininkai skiria didelį dėmesį šioms junginiams, tačiau medicinoje naudojamų vaistų, turinčių hidrazonų azometino funkcinę grupę, yra nedaug. Vienas labiausiai farmacijoje žinomų hidrazono struktūros vaistų yra antibiotikas nifuroksazidas, pasižymintis efektyvumu ir prieš gramteigiamas bakterijas, pavyzdžiui, *Staphylococcus aureus*, ir prieš gramneigiamas bakterijas, tokias kaip *Klebsiella pneumoniae* ir *E. coli* [47]. Kitas hidrazono struktūros vaistas, kuris seniau buvo naudojamas raupams gydyti – metisazonas (žr. 1.12 pav.):



1.12 pav. Medicinoje naudojamų hidrazonų molekulinės struktūros

Tokie junginiai kaip karbazochromas, pasižymintis kraujavimą stabdančiu poveikiu, ir triapinas, pasižymintis priešvėžinėmis savybėmis, taip pat yra hidrazonai, kuriems mokslininkai skiria itin didelį dėmesį siekiant nustatyti jų potencialų pritaikomumą medicinoje [48, 49] (žr. 1.13 pav.):



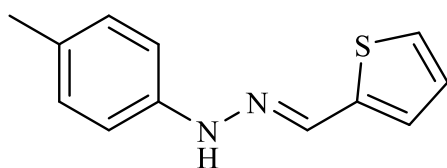
1.13 pav. Klinikiniuose tyrimuose vertinamų bioaktyvių hidrazonų molekulinės struktūros

1.6. Biologinių savybių vertinimas *in silico* pagal ADMET analizę

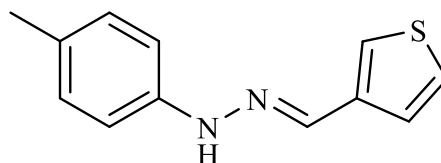
Veiksmingi ir saugūs vaistai pasižymi optimaliai suderintomis farmakodinaminėmis ir farmakokinetinėmis savybėmis, įskaitant didelį giminingumą ir selektyvumą biologiniam taikiniui, tinkamą absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą, eliminavimą ir toleruojamą toksiškumą (angl. ADMET). Suderintas šių tarpusavyje susijusių kintamųjų optimizavimas yra pagrindinis naujų vaistų kūrimo mokslinių tyrimų tikslas „hit-to-lead“ ir „lead optimization“ stadijose. Šiam tikslui įvykdyti yra kuriamos įvairios technologijos, skirtos naujų junginių farmakodinaminių ir farmakokinetinių savybių preliminariam vertinimui ikiklinikiniame etape, naudojant įvairias kompiuterinių simuliacijų (*in silico*) programas, tokias kaip „SwissADME“, „ADMETlab 3.0“, „QikProp“, „DataWarrior“, „MetaTox“, „MetaSite“, „StarDrop“ ir kt. ADMET vertinimo platformos, vienu metu gebančios prognozuoti įvairias junginių farmakologines savybes, yra naudinga priemonė mokslininkams, kadangi junginio ADMET savybes galima įvertinti prieš sintezės etapą – užtenka junginio molekulinės struktūros, kuri pagal algoritmus yra palyginama su dideliu kiekiu junginių, esančių duomenų bazėse, farmakologinėmis savybėmis. Šiuo būdu, mokslininkai, įvertinę šias savybes *in silico*, gali atmesti netinkamus potencialius junginius, sumažindami sintezės ir vertinimo ciklą skaičių bei brangiai kainuojančių klinikinių tyrimų vėlyvosios stadijos nesėkmių skaičių [50].

Viename mokslininkų pavišintame straipsnyje susintetinti trys nauji hidrazonai (žr. 1.14 pav.), turintys heterociklinių fragmentų savo struktūrose. Jų fizikiniai parametrai, tokie kaip lipofiliškumas

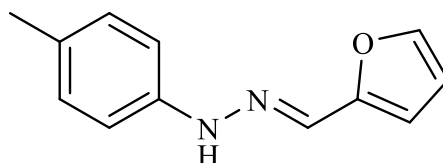
(log P), poliškumas (TPSA), bioprieinamumas *per os* ir atitikimas Lipinskio taisyklei įvertintas *in silico* taikant ADMET analizę.



62



63



64

1.14 pav. Naujų hidrazonų struktūros, kurių savybės įvertintos *in silico* pagal ADMET

Junginys **62** pasižymėjo log P verte 5,11, kuri yra didesnė nei 5 ir neatitinka Lipinskio taisyklės. Remiantis tokia verte, galima spręsti, kad junginys pasižymės prasta absorbcija. Junginių **63** ir **64** log P vertės gautos 4,48 ir 4,47, atitinkamai. Visų trijų junginių TPSA vertės yra nuo 24,39 iki 37,53 Å² ir patenka į gerą *per os* bioprieinamumą lemiantį intervalą (20–130 Å²). Įvertinus visus parametrus, ADMET *in silico* tyrimas parodė, kad šie nauji hidrazonai pasižymi geru farmakokinetiniu profiliu ir atitinka vaistinėms molekulėms keliamus formalius reikalavimus [51].

1.7. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Medicininėje chemijoje mokslininkai tiria įvairių struktūrų hidrazidus ir hidrazonus. Pagrindinis hidrazonų sintezės metodas yra jų kondensacijos reakcijos su aldehidais ir ketonais. Heterocikliniai junginiai yra labai svarbūs vaistinių medžiagų sintezėje ir, įtraukti į hidrazonų sudėtį cheminiais virsmas, padidina tikimybę gautiems junginiams būti biologiškai aktyviems. Tokie junginiai pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru: antibakterinėmis, priešgrybelinėmis, antivirusinėmis, antioksidacinėmis, priešuždegiminėmis ir kitomis savybėmis. Hidrazonai daugiausiai tiriama kaip potencialūs nauji antioksidantai ir antimikrobiniai agentai, kadangi dauguma jų pasižymi šiomis savybėmis, o pasaulinė antimikrobinio atsparumo problema tampa vis aktualesnė. Siekiant sukurti dar daugiau naujų biologiškai aktyvių junginių, su hidrazidais ir hidrazonais vykdomos *N*-alkilavimo, *N*-acilavimo, ciklizacijos ir redukcijos reakcijos, kurių metu gaunami įvairūs heterocikliniai, tokie kaip oksadiazolai, tiadiazolai ir triazolai, bei kiti organiniai junginiai.

Remiantis literatūros apžvalga, šiame darbe siekta susintetinti naujų hidrazonų, kurių struktūroje yra įvairių funkcinų grupių ir heterociklinių fragmentų, eksperimentiškai nustatant tinkamas sąlygas šių cheminių reakcijų vyksmui. Susintetinus naujus junginius, siekta ištirti jų biologinį aktyvumą.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Sintzei naudotos medžiagos ir įranga

Naujų junginių sintezė atlikta KTU Cheminės technologijos fakulteto organinės chemijos katedroje.

Naudoti tirpikliai: metanolis, izopropanolis, vanduo, acetonas, heksanas, dietileteris, dimetilformamidas, dichlormetanas, chloroformas, acetonitrilas, dimetilsulfoksidas, deuteriuotas dimetilsulfoksidas.

Naudoti reagentai: 4-etoksianilinas, metilakrilatas, hidrazino hidratas, 2-acetilfuranas, propiofenonas, 2-propioniltiofenas, 2-hidroksiacetofenonas, acetofenonas, 2-acetiltiofenas, 4-acetilpiridinas, 1'-acetonaftonas, 2'-acetonaftonas, 4'-dimetilaminoacetofenonas, 4-benzoilpiridinas, benzaldehidas, 4-metoksibenzaldehidas, 2-nitrobenzaldehydas, 4-dimetilaminobenzaldehidas, 4-chlorobenzaldehidas, 4-metiltiobenzaldehidas, 4-karboksibenzaldehidas, 2-hidroksibenzaldehidas, ledinė acto rūgštis, konc. HCl.

Susintetintų medžiagų spektrai (^1H BMR, ^{13}C BMR) užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (^1H BMR – 400 MHz, ^{13}C – 100 MHz), naudojant deuteriuotą DMSO tirpiklį. Vidinis standartas – tetrametilsilanas (TMS), o cheminiai poslinkiai δ matuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). Masių spektrai užrašyti skysčių chromatografijos-masių spektrometru *LCMS-2050*. FTIR visiško atspindžio spektrai užrašyti *Perkin Elmer Frontier* spektrometru, nedidelį kiekį junginio prispaudžiant prie deimanto kristalo plokštelės. Elementinė analizė atlikta *Elemental Analyzer EA3100* elementiniu analizatoriumi. Reakcijų eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merck Silica gel 60 F₂₅₄* aliuminio plokšteles, taškai buvo stebimi po UV lempa 254 nm. Junginių lydymosi temperatūros nustatytos *MEL-TEMP 1001D* prietaisu.

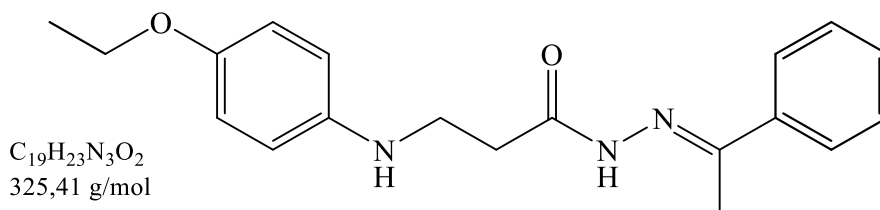
2.2. Naujų junginių sintezės aprašymas

3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (**3**) susintetintas pagal literatūroje aprašytą metodiką [52].

Bendrasis junginių **4–14** sintezės metodas:

1,12 g (5 mmol) junginio **3** ištirpinama 25 ml metanolio ir pridedama 5 mmol atitinkamo ketono. Junginių **7, 9, 11, 12, 14** sintzei pridedami keli lašai ledinės acto rūgšties. Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje maišant 24 val. Reakcijos eiga sekama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai, susidarę kristalai nufiltruojami praplaunant metanolio ir perkristalizuojami iš metanolio (**4, 5, 6, 10, 11, 12, 13**) arba DMF ir H₂O mišinio (**7, 8, 9, 14**).

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-(1-feniletilden)propanhidrazidas (**4**)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir acetofenono. Išeiga 0,36 g (22 %), rudi kristalai, $R_f = 0,65$. Lyd. t. 121–122 °C.

^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,25 (s, 3H, CH_3); 2,60 (t, $J = 7$ Hz, 0,8H, CH_2CO); 2,94 (t, $J = 7$ Hz, 1,2H, CH_2CO); 3,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2NH); 3,87 (kv, $J = 6,27$ Hz, $J = 12,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,20 (s, 1H, NHAr); 6,53–6,58 (m, 2H, H_{Ar}); 6,67–6,73 (m, 2H, H_{Ar}); 7,39–7,40 (m, 3H, H_{Ar}); 7,76 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 10,41 (s, 0,3H, NHCO); 10,53 (s, 0,7H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,27 (CH_3CH_2); 15,54 (CH_3); 33,35 (CH_2CO); 34,85 (CH_2NH); 63,94 (CH_3CH_2); 113,81; 114,00; 116,04; 126,66; 126,92; 128,93; 129,00; 129,59; 129,76; 138,95; 147,93; 151,57 (C_{Ar}); 168,65 ($\text{C}=\text{N}$); 174,64 ($\text{C}=\text{O}$).

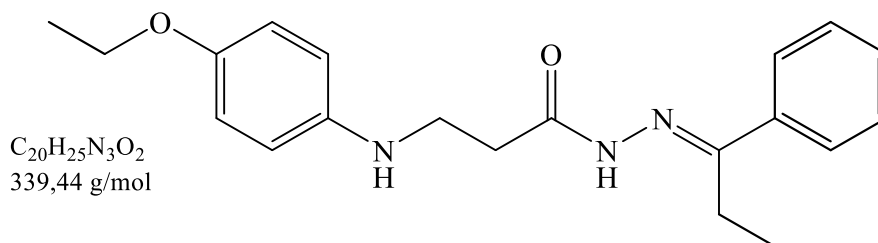
IR, ν (cm^{-1}): 1669,38 ($\text{C}=\text{O}$); 3336,97; 3386,25 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 326 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 326.

Apskaičiuota, $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, %: C 70,13; H 7,12; N 12,91.

Nustatyta, %: C 70,27; H 7,26; N 13,01.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -(1-fenilpropiliden)propanhidrazidas (5)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir propiofenono. Išėiga 0,28 g (17 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,69$. Lyd. t. 116–117 °C.

^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,00 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,39 (t, $J = 7$ Hz, 0,3H, CH_2CO); 2,59 (t, $J = 7$ Hz, 0,7H, CH_2CO); 2,80 (kv, $J = 7,6$ Hz, $J = 15,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 2,93 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH_2CO); 3,27–3,28 (m, 2H, CH_2NH); 3,87 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5,19 (s, 1H, NHAr); 6,51–6,73 (m, 4H, H_{Ar}); 7,39–7,75 (m, 5H, H_{Ar}); 9,86 (s, 0,1H, NHCO); 10,47 (s, 0,3H, NHCO); 10,64 (s, 0,6H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 10,82 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 14,90 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 19,14 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 32,73 (CH_2CO); 34,22 (CH_2NH); 63,30 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 113,15; 113,41; 115,41; 126,09; 126,39; 128,40; 128,49; 128,92; 137,08; 142,90; 149,88 (C_{Ar}); 168,66 ($\text{C}=\text{N}$); 174,09 ($\text{C}=\text{O}$).

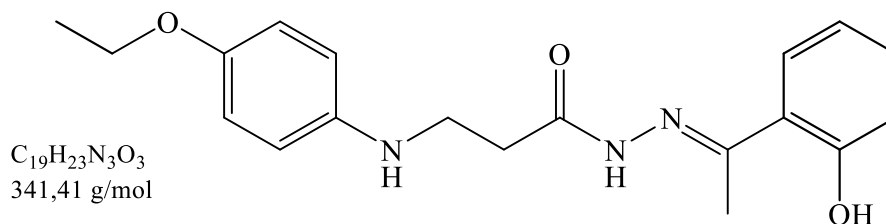
IR, ν (cm^{-1}): 1637,47 ($\text{C}=\text{O}$); 3308,96; 3356,29 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 340 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 340.

Apskaičiuota, $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, %: C 70,77; H 7,42; N 12,38.

Nustatyta, %: C 70,82; H 7,45; N 12,51.

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]propanhidrazidas (6)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 2-hidroksiacetofenono. Išeiga 0,36 g (21 %), šviesiai rudi kristalai, $R_f = 0,64$. Lyd. t. 135–136 °C.

1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,31–2,41 (m, 3H, CH_3); 2,61–2,80 (m, 2H, CH_2CO); 3,19–3,30 (m, 2H, CH_2NH); 3,88 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,09, 5,20 (2s, 1H, $NHAr$); 6,51–6,88 (m, 6H, H_{Ar}, Ar'); 7,27 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, $H_{Ar'}$); 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, $H_{Ar'}$); 9,86 (s, 0,3H, $NHCO$); 10,98 (s, 0,7H, $NHCO$); 9,01, 9,97, 10,73, 11,52, 13,25 (5s, 1H, OH).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,15 (CH_3CH_2); 15,53 (CH_3); 33,94 (CH_2CO); 34,31 (CH_2NH); 63,96 (CH_3CH_2); 113,44; 113,94; 116,07; 117,86; 119,07; 119,98; 128,93; 131,59; 143,40; 150,66; 155,11; 159,18 (C_{Ar}); 168,82 ($C=N$); 170,53 ($C=O$).

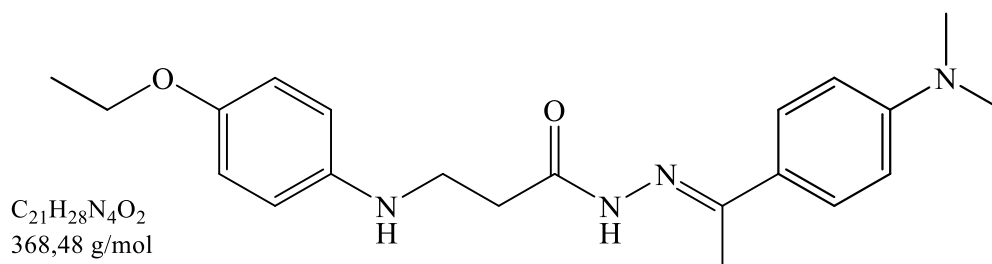
IR, ν (cm^{-1}): 1685,78 ($C=O$); 3335,73 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{19}H_{23}N_3O_3$ 342 $[M + H]^+$, nustatyta 342.

Apskaičiuota, $C_{19}H_{23}N_3O_3$, %: C 66,84; H 6,79; N 12,31.

Nustatyta, %: C 66,43; H 6,68; N 12,34.

N'-[1-[4-(dimetilamino)fenil]etiliden]-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (7)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 4'-dimetilaminoacetofenono. Išeiga 0,57 g (31 %), geltoni kristalai, $R_f = 0,39$. Lyd. t. 137–138 °C.

1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,17 (s, 3H, CH_3); 2,28–3,09 (m, 2H, CH_2CO); 2,92 (s, 6H, CH_3N); 3,27 (s, 2H, CH_2NH); 3,86 (s, 2H, CH_3CH_2); 5,18 (s, 1H, $NHAr$); 6,52–6,72 (m, 6H, H_{Ar}, Ar'); 7,59–7,65 (m, 2H, $H_{Ar'}$); 9,88 (s, 0,1H, $NHCO$); 10,21, 10,28 (2s, 0,9H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 13,30 (CH_3CH_2); 14,94 (CH_3); 32,75 (CH_2CO); 34,27 (CH_2NH); 39,86 (CH_3N); 63,34 (CH_3CH_2); 111,46; 111,57; 113,22; 113,40; 115,46; 125,50; 125,70; 127,07; 127,40; 142,91; 149,94; 152,03 (C_{Ar}); 167,57 ($C=N$); 173,63 ($C=O$).

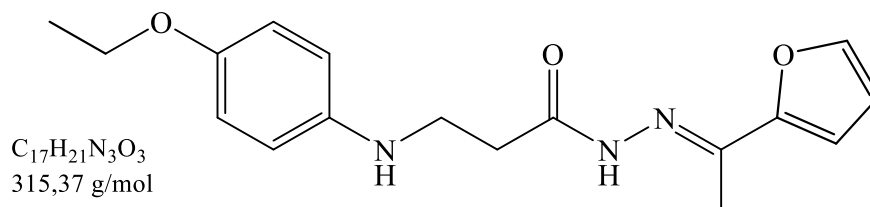
IR, ν (cm^{-1}): 1658,94 (C=O); 3307,16; 3370,41 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 367 $[\text{M} - \text{H}]^-$, nustatyta 367.

Apskaičiuota, $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, %: C 68,45; H 7,66; N 15,21.

Nustatyta, %: C 68,47; H 7,75; N 15,27.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas (8)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 2-acetilfurano. Išeiga 0,31 g (20 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,51$. Lyd. t. 139–140 °C.

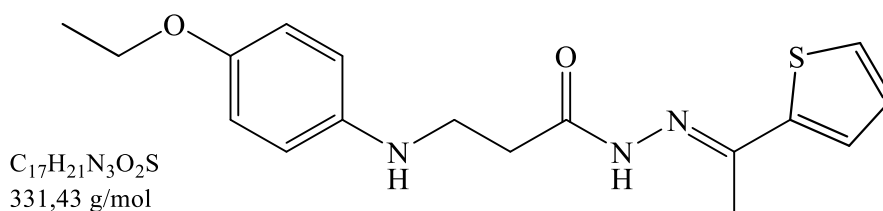
^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,16 (s, 3H, CH_3); 2,39 (t, $J = 7$ Hz, 0,2H, CH_2CO); 2,56 (t, $J = 7$ Hz, 0,7H, CH_2CO); 2,86 (t, $J = 7$ Hz, 1,1H, CH_2CO); 3,26 (s, 2H, CH_2NH); 3,88 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,19 (s, 1H, NHAr); 6,51–6,72 (m, 5H, $\text{H}_{\text{Ar}}, \text{Ar}'$); 6,87 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$); 7,76 (d, 1H, $\text{H}_{\text{Ar}'}$); 9,86 (s, 0,1H, NHCO); 10,32 (s, 0,4H, NHCO); 10,45 (s, 0,5H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 13,20 (CH_3CH_2); 14,90 (CH_3); 32,70 (CH_2CO); 34,16 (CH_2NH); 63,32 (CH_3CH_2); 110,65; 110,97; 111,84; 113,17; 113,35; 115,43; 139,60; 144,37; 151,92; 167,83 (C_{Ar}); 169,91 (C=N); 173,80 (C=O).

IR, ν (cm^{-1}): 1646,23 (C=O); 3308,29; 3339,08 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 316 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 316.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(tiofen-2-il)etiliden]propanhidrazidas (9)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 2-acetiltiofeno. Išeiga 0,27 g (16 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,60$. Lyd. t. 125–126 °C.

^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,26 (s, 3H, CH_3); 2,39 (t, $J = 7$ Hz, 0,5H, CH_2CO); 2,55 (t, $J = 7$ Hz, 0,7H, CH_2CO); 2,85 (t, $J = 7$ Hz, 0,8H, CH_2CO); 3,19–3,27 (m, 2H, CH_2NH); 3,88 (kv, $J = 6,93$ Hz, $J = 13,8$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,09, 5,17 (2s, 1H, NHAr); 6,51–6,72 (m, 4H, H_{Ar}); 7,06–7,56 (m, 3H, H_{Ar}); 9,86 (s, 0,3H, NHCO); 10,35, 10,51 (2s, 0,7H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,15 (CH_3CH_2); 15,10 (CH_3); 33,51 (CH_2CO); 34,32 (CH_2NH); 63,51 (CH_3CH_2); 113,36; 113,53; 115,63; 127,32; 127,79; 127,91; 128,21; 128,79; 143,08; 150,27 (C_{Ar}); 167,81 ($\text{C}=\text{N}$); 173,76 ($\text{C}=\text{O}$).

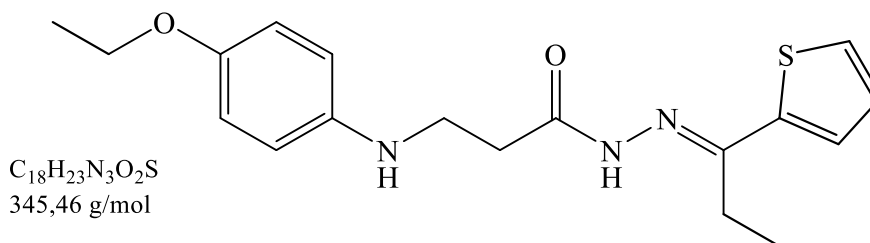
IR, ν (cm^{-1}): 1637,76 ($\text{C}=\text{O}$); 3309,49; 3333,71 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 332 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 332.

Apskaičiuota, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, %: C 61,61; H 6,39; N 12,68 S 9,67.

Nustatyta, %: C 62,24; H 6,37; N 12,67; S 9,72.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(tiofen-2-il)propiliden]propanhidrazidas (10)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 2-propioniltiofeno. Išeiga 0,36 g (21 %), šviesiai rudi kristalai, $R_f = 0,67$. Lyd. t. 121–122 °C.

^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2,39 (t, $J = 7$ Hz, 0,1H, CH_2CO); 2,57 (t, $J = 7$ Hz, 0,8H, CH_2CO); 2,79 (kv, $J = 6,93$ Hz, $J = 14$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 2,86 (t, $J = 7$ Hz, 1,1H, CH_2CO); 3,28 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H, CH_2NH); 3,85–3,88 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 5,17 (s, 1H, NHAr); 6,53–6,73 (m, 4H, H_{Ar}); 7,07–7,55 (m, 3H, H_{Ar}); 9,86 (s, 0,1H, NHCO); 10,41 (s, 0,3H, NHCO); 10,65 (s, 0,6H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 11,11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 14,90 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 20,08 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}$); 32,68 (CH_2CO); 34,13 (CH_2NH); 63,31 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 113,16; 113,41; 115,42; 126,65; 127,22; 127,55; 127,95; 128,52; 142,82; 150,10 (C_{Ar}); 167,75 ($\text{C}=\text{N}$); 173,69 ($\text{C}=\text{O}$).

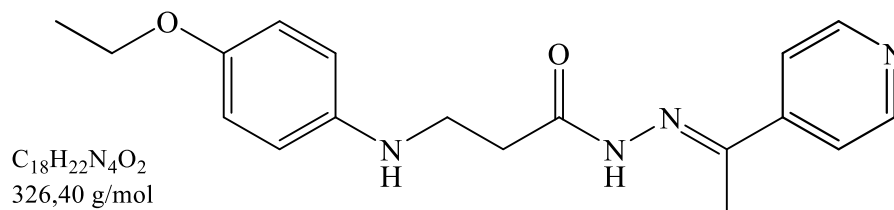
IR, ν (cm^{-1}): 1662,62 ($\text{C}=\text{O}$); 3309,18; 3340,04 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 346 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 346.

Apskaičiuota, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, %: C 62,58; H 6,71; N 12,16; S 9,28.

Nustatyta, %: C 62,53; H 6,62; N 12,20; S 9,46.

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(piridin-4-il)etiliden]propanhidrazidas (11)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 4-acetilpiridino. Išeiga 0,64 g (39 %), rusvi kristalai, $R_f = 0,63$. Lyd. t. 139–140 °C.

1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,33 (s, 3H, CH_3); 2,39 (t, $J = 7$ Hz, 0,2H, CH_2CO); 2,63 (t, $J = 7$ Hz, 0,6H, CH_2CO); 2,97 (t, $J = 7$ Hz, 1,2H, CH_2CO); 3,17–3,36 (m, 2H, CH_2NH); 3,84–3,87 (m, 2H, CH_3CH_2); 5,10, 5,19 (2s, 1H, $NHAr$); 6,53–6,73 (m, 4H, H_{Ar}); 7,36–8,58 (m, 4H, $H_{Ar'}$); 9,88 (s, 0,1H, $NHCO$); 10,53 (s, 0,3H, $NHCO$); 10,68 (s, 0,6H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 12,26 (CH_3CH_2); 15,31 (CH_3); 33,00 (CH_2CO); 34,61 (CH_2NH); 63,71 (CH_3CH_2); 113,60; 113,77; 115,83; 120,23; 124,19; 124,33; 136,92; 148,38; 148,97; 150,35 (C_{Ar}); 168,66 ($C=N$); 174,52 ($C=O$).

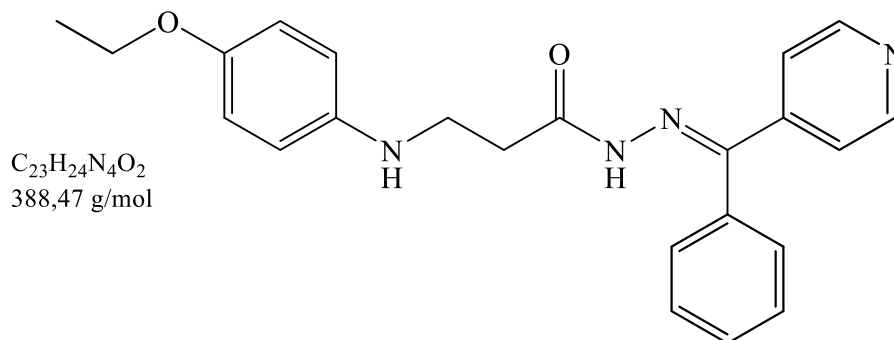
IR, ν (cm^{-1}): 1676,86 ($C=O$); 3308,84; 3352,40 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{18}H_{22}N_4O_2$ 327 $[M + H]^+$, nustatyta 327.

Apskaičiuota, $C_{18}H_{22}N_4O_2$, %: C 66,24; H 6,79; N 17,17.

Nustatyta, %: C 67,37; H 6,71; N 17,20.

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[fenil(piridin-4-il)metilen]propanhidrazidas (12)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 4-benzoilpiridino. Išeiga 0,27 g (14 %), žalsvi kristalai, $R_f = 0,73$. Lyd. t. 142–143 °C.

1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3); 2,39 (t, $J = 7$ Hz, 1,2H, CH_2CO); 3,04 (t, $J = 7$ Hz, 0,8H, CH_2CO); 3,19–3,32 (m, 2H, CH_2NH); 3,83–3,91 (m, 2H, CH_3CH_2); 5,09, 5,22 (2s, 1H, $NHAr$); 6,46–6,72 (m, 4H, H_{Ar}); 7,29–7,58 (m, 4H, $H_{Ar'}$); 8,57 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, $H_{Ar'}$); 9,65, 9,86, 10,33 (3s, 1H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 15,14 (CH_3); 32,74 (CH_2CO); 33,54 (CH_2NH); 63,55 (CH_3CH_2); 113,47; 113,59; 113,91; 115,66; 121,17; 121,49; 128,84; 129,65; 129,88; 130,22; 130,89; 142,97; 144,59; 147,43; 150,24; 150,32; 168,89 (C_{Ar}); 170,17 ($\text{C}=\text{N}$); 173,81 ($\text{C}=\text{O}$).

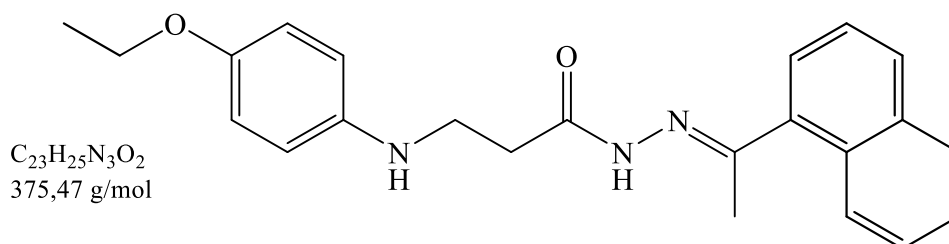
IR, ν (cm^{-1}): 1682,96 ($\text{C}=\text{O}$); 3308,06; 3336,99 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 389.

Apskaičiuota, $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, %: C 71,11; H 6,23; N 14,42.

Nustatyta, %: C 69,66; H 6,41; N 14,23.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(naftalen-1-il)etiliden]propanhidrazidas (13)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 1'-acetonaftono. Išeiga 0,21 g (11 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,70$. Lyd. t. 151–152 °C.

^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,22–1,28 (m, 3H, CH_3CH_2); 2,37–2,41 (m, 3H, CH_3); 2,63 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH_2CO); 2,79 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH_2CO); 3,21–3,31 (m, 2H, CH_2NH); 3,77–3,91 (m, 2H, CH_3CH_2); 5,10, 5,22 (2s, 1H, NHAr); 6,42–6,74 (m, 4H, H_{Ar}); 7,53–8,16 (m, 6H, H_{Ar}); 9,87 (s, 0,2H, NHCO); 10,51, 10,62 (2s, 0,8H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 15,30 (CH_3CH_2); 19,18 (CH_3); 33,37 (CH_2CO); 34,58 (CH_2NH); 63,63 (CH_3CH_2); 113,47; 113,76; 115,65; 115,85; 125,69; 126,29; 126,41; 126,92; 127,02; 128,81; 129,00; 130,57; 133,86; 138,32; 143,05; 150,14 (C_{Ar}); 168,40 ($\text{C}=\text{N}$); 174,33 ($\text{C}=\text{O}$).

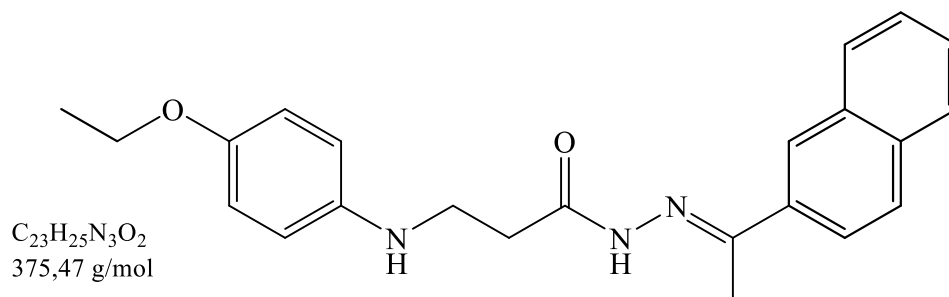
IR, ν (cm^{-1}): 1658,51 ($\text{C}=\text{O}$); 3308,67; 3339,27 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 376.

Apskaičiuota, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, %: C 73,57; H 6,71; N 11,19.

Nustatyta, %: C 73,42; H 6,73; N 11,48.

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(naftalen-2-il)etiliden]propanhidrazidas (14)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 2'-acetonaftono. Išeiga 0,47 g (25 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,45$. Lyd. t. 157–158 °C.

1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,24 (kv, $J = 6,4$ Hz, $J = 12,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,37 (s, 3H, CH_3); 2,46 (s, 0,3H, CH_2CO); 2,64 (t, $J = 7$ Hz, 0,6H, CH_2CO); 3,01 (t, $J = 7$ Hz, 1,1H, CH_2CO); 3,27–3,36 (m, 2H, CH_2NH); 3,80–3,90 (m, 2H, CH_3CH_2); 5,22 (s, 1H, $NHAr$); 6,55–6,73 (m, 4H, H_{Ar}); 7,52–8,25 (m, 7H, $H_{Ar'}$); 10,50, 10,63 (2s, 1H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 13,41 (CH_3CH_2); 14,90 (CH_3); 32,75 (CH_2CO); 34,27 (CH_2NH); 63,26 (CH_3CH_2); 113,21; 113,38; 115,40; 123,38; 126,23; 126,47; 126,72; 126,87; 127,50; 127,63; 127,73; 127,83; 133,11; 135,64; 142,91; 149,93 (C_{Ar}); 168,10 ($C=N$); 174,07 ($C=O$).

IR, ν (cm^{-1}): 1661,83 ($C=O$); 3311,97; 3362,29 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{23}H_{25}N_3O_2$ 376 $[M + H]^+$, nustatyta 376.

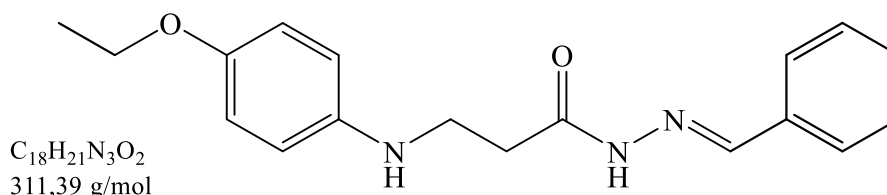
Apskaičiuota, $C_{23}H_{25}N_3O_2$, %: C 73,57; H 6,71; N 11,19.

Nustatyta, %: C 74,25; H 6,65; N 11,18.

Bendrasis junginių **15–22** sintezės metodas:

1,12 g (5 mmol) junginio **3** ištirpinama 25 ml metanolio ir pridedama 5,2 mmol atitinkamo aldehydo. Junginio **21** sintezei pridedamas vienas lašas konc. HCl. Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje maišant 24 val. Reakcijos eiga sekama plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pasibaigus reakcijai, susidarę kristalai nufiltruojami praplaunant vandeniu ir perkristalizuojami iš DMF ir H_2O mišinio.

N'-benziliden-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (15)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir benzaldehydo. Išeiga 1,46 g (94 %), šviesiai rusvi kristalai, $R_f = 0,64$. Lyd. t. 142–143 °C.

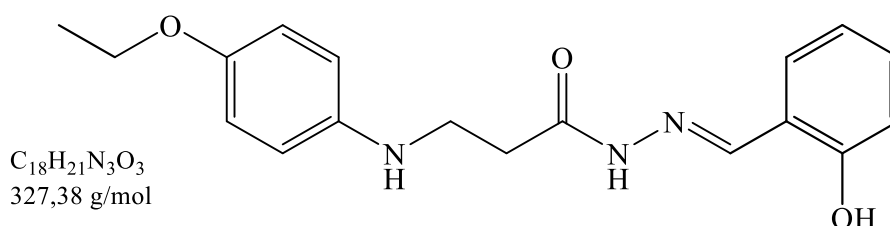
^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,47–2,91 (m, 2H, CH_2CO); 3,28 (s, 2H, CH_2NH); 3,88 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,19 (s, 1H, NHAr); 6,54–6,71 (m, 4H, H_{Ar}); 7,41–7,68 (m, 5H, H_{Ar}); 8,00 (s, 0,6H, CH); 8,16 (s, 0,4H, CH); 11,33, 11,41 (2s, 1H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 15,13 (CH_3CH_2); 32,48 (CH_2CO); 34,55 (CH_2NH); 63,54 (CH_3CH_2); 113,43; 113,50; 115,65; 126,91; 127,22; 129,04; 129,97; 130,16; 134,52; 134,59; 143,06 (C_{Ar}); 146,20 ($\text{C}=\text{N}$); 150,18 (C_{Ar}); 173,39 ($\text{C}=\text{O}$).

IR, ν (cm^{-1}): 1659,82 ($\text{C}=\text{O}$); 3171,46; 3333,90 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 312 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 312.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -(2-hidroksibenziliden)propanhidrazidas (16)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 2-hidroksibenzaldehydo. Išeiga 0,92 g (56 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,63$. Lyd. t. 165–166 °C.

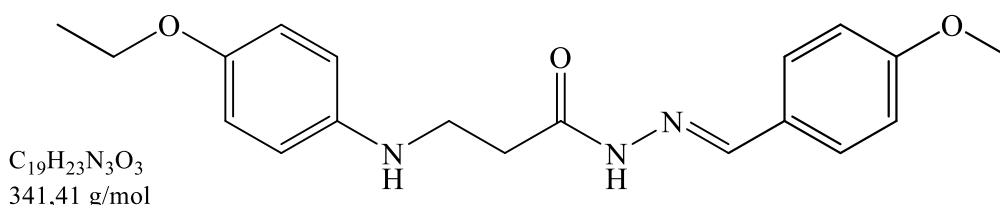
^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,38–2,87 (m, 2H, CH_2CO); 3,29 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2NH); 3,86 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,20 (s, 1H, NHAr); 6,54–6,72 (m, 4H, H_{Ar}); 6,83–7,64 (m, 4H, H_{Ar}); 8,29, 8,35 (2s, 1H, CH); 9,87 (s, 0,1H, NHCO); 10,11 (s, 0,4H, OH); 11,20 (s, 0,6H, NHCO), 11,31 (s, 0,3H, NHCO); 11,65 (s, 0,6H, OH).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,92 (CH_3CH_2); 32,24 (CH_2CO); 34,09 (CH_2NH); 63,35 (CH_3CH_2); 113,21; 113,29; 116,16; 116,38; 118,63; 119,42; 120,18; 126,53; 131,25; 140,83 (C_{Ar}); 146,63 ($\text{C}=\text{N}$); 150,04; 157,37 (C_{Ar}); 172,75 ($\text{C}=\text{O}$).

IR, ν (cm^{-1}): 1661,65 ($\text{C}=\text{O}$); 3309,41; 3346,51 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 328 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 328.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -(4-metoksibenziliden)propanhidrazidas (17)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 4-metoksibenzaldehydo. Išeiga 0,65 g (38 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,45$. Lyd. t. 146–147 °C.

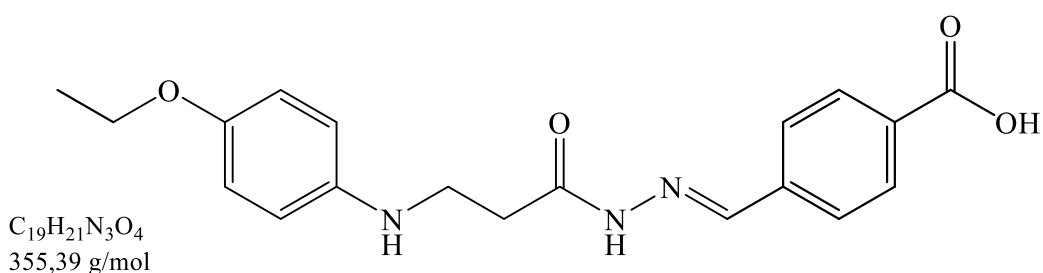
^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,44 (t, $J = 7$ Hz, 0,8H, CH_2CO); 2,87 (t, $J = 7$ Hz, 1,2H, CH_2CO); 3,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2NH); 3,78 (s, 3H, CH_3); 3,86 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,4$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,18 (s, 1H, NHAr); 6,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 6,69 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_{Ar}); 6,97–7,63 (m, 4H, H_{Ar}); 7,94 (s, 0,6H, CH); 8,10 (s, 0,4H, CH); 11,20, 11,27 (2s, 1H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,92 (CH_3CH_2); 32,24 (CH_2CO); 34,32 (CH_2NH); 55,29 (CH_3); 63,31 (CH_3CH_2); 113,21; 113,27; 114,30; 115,43; 126,91; 128,24; 128,58; 142,72; 142,80; 142,87 (C_{Ar}); 145,87 ($\text{C}=\text{N}$); 150,01; 160,73 (C_{Ar}); 172,92 ($\text{C}=\text{O}$).

IR, ν (cm^{-1}): 1659,99 ($\text{C}=\text{O}$); 3175,12; 3332,27 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 342 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 342.

4-[(2-{3-[(4-etoksifenil)amino]propanoil}hidrazon)metil]benzoinė rūgštis (18)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 4-karboksibenzaldehydo. Išeiga 0,80 g (45 %), šviesiai geltoni kristalai, $R_f = 0,46$. Lyd. t. 218–219 °C.

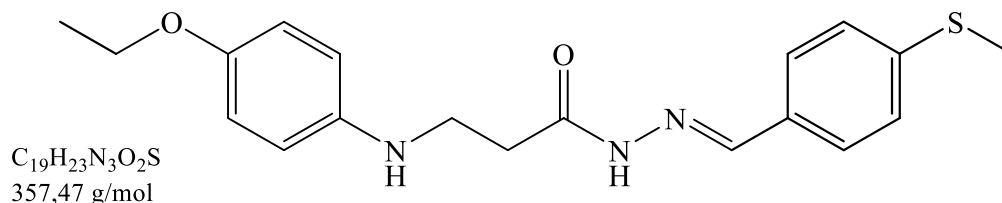
^1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,40 (t, $J = 6,8$ Hz, 0,3H, CH_2CO); 2,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 1,2H, CH_2CO); 3,21 (t, $J = 6,8$ Hz, 0,5H, CH_2CO); 3,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H, CH_2NH); 3,88 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 6,57–6,73 (m, 4H, H_{Ar}); 7,71, 7,78 (2d, $J = 8$ Hz, $J = 8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,96–8,00 (m, 2H, H_{Ar}); 8,04 (s, 0,6H, CH); 8,21 (s, 0,4H, CH); 9,88 (s, 0,1H, NHCO); 11,50, 11,57 (2s, 0,9H, NHCO).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,90 (CH_3CH_2); 31,89 (CH_2CO); 34,16 (CH_2NH); 63,34 (CH_3CH_2); 113,82; 113,98; 115,44; 126,72; 127,03; 129,79; 131,40; 131,59; 138,34; 138,48; 141,79 (C_{Ar}); 144,81 ($\text{C}=\text{N}$); 150,56 (C_{Ar}); 167,61; 173,31 ($\text{C}=\text{O}$).

IR, ν (cm^{-1}): 1661,31; 1694,55 ($\text{C}=\text{O}$); 3309,45; 3339,14 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ 356 $[\text{M} + \text{H}]^+$, nustatyta 356.

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[4-(metiltio)benziliden]propanhidrazidas (19)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 4-metiltiobenzaldehydo. Išeiga 1,11 g (62 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,39$. Lyd. t. 125–126 °C.

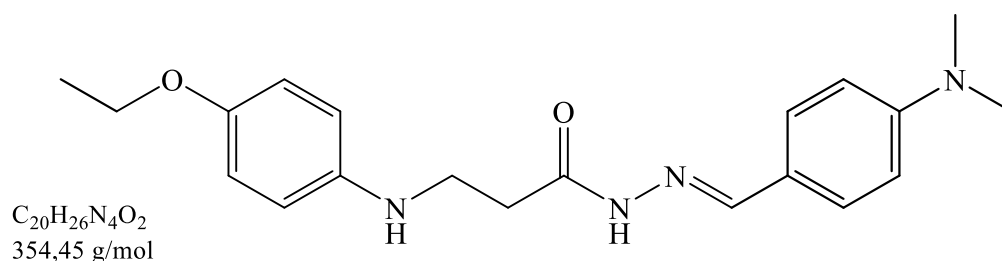
1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,41–2,47 (m, 1H, CH_2CO); 2,50 (s, 3H, CH_3); 2,89 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, CH_2CO); 3,28 (s, 2H, CH_2NH); 3,87 (kv, $J = 6,67$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,19 (s, 1H, $NHAr$); 6,54 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 6,70 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,27–7,31 (m, 2H, $H_{Ar'}$); 7,55–7,62 (m, 2H, $H_{Ar'}$); 7,95 (s, 0,6H, CH); 8,12 (s, 0,4H, CH); 9,88 (s, 0,1H, $NHCO$); 11,30, 11,37 (2s, 0,9H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,32 (CH_3); 14,93 (CH_3CH_2); 32,20 (CH_2CO); 34,34 (CH_2NH); 63,32 (CH_3CH_2); 113,22; 113,29; 115,44; 125,64; 125,68; 127,12; 127,43; 130,78; 140,48; 142,45; 142,79 (C_{Ar}); 145,59 ($C=N$); 150,03 (C_{Ar}); 173,08 ($C=O$).

IR, ν (cm^{-1}): 1658,95 ($C=O$); 3308,97; 3369,06 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{19}H_{23}N_3O_2S$ 358 $[M + H]^+$, nustatyta 358.

N'-[4-(dimetilamino)benziliden]-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (20)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) ir 4-dimetilaminobenzaldehydo. Išeiga 1,03 g (58 %), šviesiai geltoni kristalai, $R_f = 0,51$. Lyd. t. 138–139 °C.

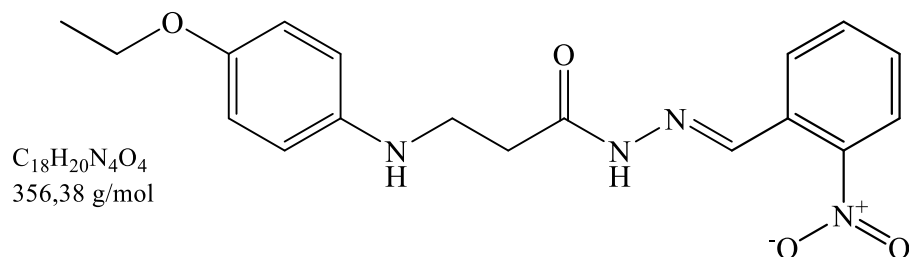
1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,42 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH_2CO); 2,89 (t, $J = 7$ Hz, 1H, CH_2CO); 2,95 (s, 6H, CH_3); 3,27 (s, 2H, CH_2NH); 3,87 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,19 (s, 1H, $NHAr$); 6,54–6,56 (m, 2H, H_{Ar}); 6,70–6,72 (m, 4H, $H_{Ar, Ar'}$); 7,44–7,49 (m, 2H, $H_{Ar'}$); 7,87 (s, 0,6H, CH); 8,01 (s, 0,4H, CH); 11,04, 11,10 (2s, 1H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,92 (CH_3CH_2); 32,29 (CH_2CO); 34,32 (CH_2NH); 39,80 (CH_3); 63,31 (CH_3CH_2); 111,82; 113,19; 113,26; 115,43; 121,65; 121,72; 127,96; 128,30; 142,82; 143,69 (C_{Ar}); 146,80 ($C=N$); 149,92; 151,27 (C_{Ar}); 172,56 ($C=O$).

IR, ν (cm^{-1}): 1650,18 ($C=O$); 3207,84; 3367,92 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{20}H_{26}N_4O_2$ 355 $[M + H]^+$, nustatyta 355.

3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-(2-nitrobenziliden)propanhidrazidas (21)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 2-nitrobenzaldehydo. Išeiga 1,00 g (56 %), geltoni kristalai, $R_f = 0,72$. Lyd. t. 112–113 °C.

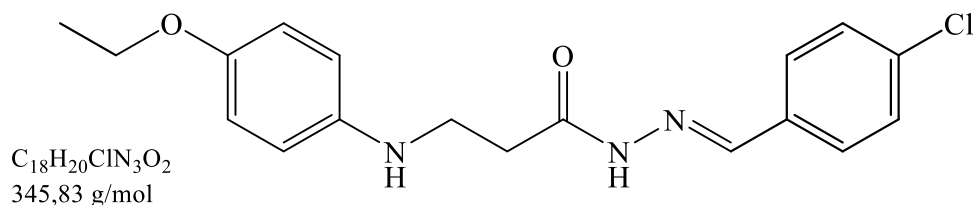
1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,33–2,42 (m, 0,9H, CH_2CO); 2,89 (t, $J = 6,6$ Hz, 1,1H, CH_2CO); 3,29 (s, 2H, CH_2NH); 3,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,18 (s, 1H, $NHAr$); 6,53–6,72 (m, 4H, H_{Ar}); 7,62–8,07 (m, 4H, $H_{Ar'}$); 8,37 (s, 0,6H, CH); 8,57 (s, 0,4H, CH); 11,62, 11,75 (2s, 1H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,92 (CH_3CH_2); 32,13 (CH_2CO); 34,35 (CH_2NH); 63,32 (CH_3CH_2); 113,24; 113,29; 115,42; 115,46; 124,62; 128,88; 130,35; 130,55; 133,78; 138,24 (C_{Ar}); 142,82 ($C=N$); 148,01; 149,97 ($C_{Ar'}$); 173,55 ($C=O$).

IR, ν (cm^{-1}): 1662,75 ($C=O$); 3189,21; 3411,33 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{18}H_{20}N_4O_4$ 357 $[M + H]^+$, nustatyta 357.

N'-(4-chlorbenziliden)-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (22)



Susintetintas iš 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (3) ir 4-chlorbenzaldehydo. Išeiga 0,57 g (33 %), šviesiai pilki kristalai, $R_f = 0,75$. Lyd. t. 159–160 °C.

1H -BMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (m. d.): 1,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 2,33–2,47 (m, 0,8H, CH_2CO); 2,89 (t, $J = 6,2$ Hz, 1,2H, CH_2CO); 3,28 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2NH); 3,86 (kv, $J = 6,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 2H, CH_3CH_2); 5,27 (s, 1H, $NHAr$); 6,53–6,71 (m, 4H, H_{Ar}); 7,46–7,71 (m, 4H, $H_{Ar'}$); 7,97 (s, 0,6H, CH); 8,15 (s, 0,4H, CH); 11,39, 11,47 (2s, 1H, $NHCO$).

^{13}C -BMR (DMSO- d_6 , 101 MHz) δ (m. d.): 14,91 (CH_3CH_2); 32,09 (CH_2CO); 34,30 (CH_2NH); 63,30 (CH_3CH_2); 113,33; 115,42; 128,31; 128,62; 128,89; 133,25; 133,34; 134,12; 134,36; 141,50; 142,70 (C_{Ar}); 144,65 ($C=N$); 150,04 ($C_{Ar'}$); 173,25 ($C=O$).

IR, ν (cm^{-1}): 1659,31 ($C=O$); 3172,16; 3337,97 (NH).

MS (ESI): m/z apskaičiuota $C_{18}H_{20}ClN_3O_2$ 346 $[M + H]^+$, nustatyta 346.

2.3. Naujų junginių biologinio aktyvumo tyrimai

Biologiniai tyrimai atlikti KTU Cheminės technologijos fakulteto biotechnologijos laboratorijoje.

Naudota įranga:

- Spektrofotometras „Shimadzu UV-1280“;
- Inkubatorius „Mettler“;
- Centrifuga „Universal 320 R“;
- Laminaras „Telstar BV-100“;
- Termostatas „Binder“;
- Svarstyklės „Shimadzu“;
- Purtyklė „Velp Scientifica“;
- Traukos spinta „Labochema“.

Naudotos medžiagos:

- Natrio fosfatinis buferis 0,2 M (pH 6,6);
- 1 % $K_3[Fe(CN)_6]$;
- 10 % trichloracto rūgštis;
- 0,1 % $FeCl_3$;
- 300 mM acetato buferis (pH 3,6);
- 10 mmol TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazinas), ištirpintas 40 mmol/l HCl;
- $FeCl_3 \times 6H_2O$ (20 mmol/l);
- 2000 μ mol/l $FeSO_4 \times 7H_2O$;
- DPPH tirpalas (0,1 mM) etanolyje;
- DMSO;
- 96 % etanolis;
- 10 g/l natrio chloridas;
- 10 g/l triptonas;
- 10 g/l mikro agaras;
- 5 g/l mielių ekstraktas;
- Ciprofloksacinas (20 mM);
- Tiriamieji junginiai, ištirpinti DMSO (20 mM);
- Melatoninas, ištirpintas DMSO (20 mM).

Biologinių tyrimų metu nustatytas junginių **4-14** antioksidacinis ir antibakterinis aktyvumas.

2.3.1. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas redukciniu metodu

Reagentai:

- Natrio fosfatinis buferis 0,2 M (pH 6,6);
- 1 % $K_3[Fe(CN)_6]$;
- 10 % trichloracto rūgštis;
- 0,1 % $FeCl_3$;
- Tiriamieji junginiai, ištirpinti DMSO (20 mM);
- Melatoninas, ištirpintas DMSO (20 mM).

Darbo eiga:

0,5 ml tiriamųjų junginių tirpalų sumaišoma su 1,25 ml 0,2 M fosfatinio buferio bei 1,25 ml 1 % $K_3[Fe(CN)_6]$ ir inkubuojama 50 °C temperatūroje 20 min. Po to į tirpalus pridedama 1,25 ml 10 % trichloracto rūgšties ir sumaišoma. Jei susidaro nuosėdų, tirpalai centrifuguojami 10 min 9000 aps/min greičiu. 1,25 ml nucentrifuguotų tirpalų sumaišoma su 1,25 ml distiliuoto vandens ir 0,25 ml 0,1 % $FeCl_3$.

Paruoštų mėginių šviesos sugertis išmatuojama spektrofotometru 700 nm bangos ilgyje, matavimus kartojant tris kartus. Tuščias mėginys – 1 ml 0,2 M fosfatinio buferio ir 1 ml 1 % $K_3[Fe(CN)_6]$. Kuo didesnė mėginio šviesos sugertis, tuo stipresnės tiriamojo junginio redukcinės savybės ir antioksidacinis aktyvumas [53].

2.3.2. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas FRAP metodu

Reagentai:

- 300 mM acetato buferis (pH 3,6);
- 10 mmol TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazinas), ištirpintas 40 mmol/l HCl;
- $FeCl_3 \times 6H_2O$ (20 mmol/l);
- 2000 μ mol/l $FeSO_4 \times 7H_2O$;
- Tiriamieji junginiai, ištirpinti DMSO (20 mM);
- Melatoninas, ištirpintas DMSO (20 mM).

Darbo eiga:

Šis metodas nustato junginio redukuojančias savybes, kuris paremtas bespalvio Fe^{3+} -TPTZ pavirtimu į mėlynos spalvos Fe^{2+} -TPTZ. FRAP reagentas ruošiamas su 25 ml 300 mM acetato buferio, 2,5 ml 10 mmol TPTZ (2,4,6-tripiridil-s-triazino) ir 2,5 ml $FeCl_3 \times 6H_2O$ (20 mmol/l). 100 μ l tiriamųjų junginių tirpalų sumaišoma su 3 ml FRAP reagento.

Paruoštų mėginių šviesos sugertis išmatuojama spektrofotometru 593 nm bangos ilgyje, matavimus kartojant tris kartus. Tuščias mėginys – 100 μ l DMSO ir 3 ml FRAP reagento. Kalibracinė kreivė ruošama $FeSO_4 \times 7H_2O$ (5, 10, 15, 20, 25 μ M). Redukavusių Fe^{2+} jonų koncentracija (μ M) apskaičiuojama pagal kalibracinę kreivę. Tuščias kalibracinės kreivės mėginys – 3 ml FRAP ir 7 ml H_2O . Kuo didesnė redukavusių Fe^{2+} jonų koncentracija mėginyje, tuo stipresnės tiriamojo junginio redukuojančios savybės ir antioksidacinis aktyvumas [54].

2.3.3. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas DPPH metodu

Reagentai:

- DPPH tirpalas (0,1 mM) etanolyje;
- Dimetilsulfoksidas (DMSO);
- 96 % etanolis;
- Tiriamieji junginiai, ištirpinti DMSO (20 mM);
- Melatoninas, ištirpintas DMSO (20 mM).

Darbo eiga:

DPPH tirpalas (0,1 mM) paruošiamas 50 ml kolbutėje su etanoliu. 1 ml tiriamųjų junginių tirpalų sumaišoma su 1 ml DPPH tirpalo (0,1 mM). Taip pat, paruošiamas palyginamasis tirpalas: 1 ml DPPH ir 1 ml DMSO. Paruošti tirpalai paliekami tamsoje 20 min.

Paruoštų mėginių šviesos sugertis išmatuojama spektrofotometru 517 nm bangos ilgyje, matavimus kartojant tris kartus. Tuščias mėginys – DMSO. Kuo didesnis mėginio DPPH radikalo slopinimas, tuo stipresnis tiriamojo junginio antioksidacinis aktyvumas [55].

DPPH radikalo slopinimas apskaičiuojamas pagal 2.1 formulę:

$$\text{Slopinimas, \%} = \left(\frac{A_B - A_A}{A_B} \right) \times 100 \quad (2.1)$$

čia: A_A – tiriamojo junginio tirpalo šviesos sugertis; A_B – palyginamojo tirpalo šviesos sugertis.

2.3.4. Antibakterinio aktyvumo tyrimas agar difuzijos metodu

Reagentai:

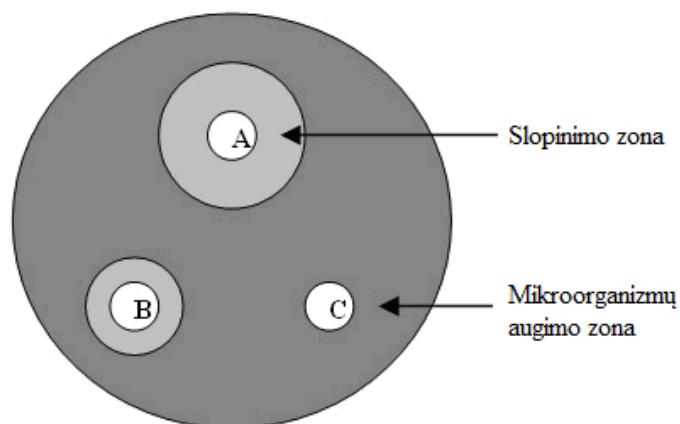
- 10 g/l natrio chloridas;
- 10 g/l triptonas;
- 10 g/l mikro agaras;
- 5 g/l mielių ekstraktas;
- Ciprofloksacinas, ištirpintas DMSO (20 mM);
- Tiriamieji junginiai, ištirpinti DMSO (20 mM);
- Melatoninas, ištirpintas DMSO (20 mM).

Darbo eiga:

Mitybinės terpės sudėtis *Petri* lėkštelėse – 10 g/l natrio chloridas, 10 g/l triptonas, 10 g/l mikro agaras, 5 g/l mielių ekstraktas.

Ant mitybinės terpės *Petri* lėkštelėse užpilama ir tolygiai paskleidžiama 50 μ l *E. coli* ir *B. subtilis* bakterijų suspensijų, uždedami šeši sterilūs popieriniai diskai, ant kurių užpilama 50 μ l tiriamųjų junginių tirpalų. Analogiškai paruošiamos *Petri* lėkštelės su kontroliniu antibiotiku – ciprofloksacinu. Paruoštos *Petri* lėkštelės sudedamos į termostatą, kurio vidaus temperatūra 37 °C. Inkubacinis laikotarpis – 24 val. Po inkubacinio laikotarpio lėkštelėse stebimas bakterijų augimas ir tiriamųjų

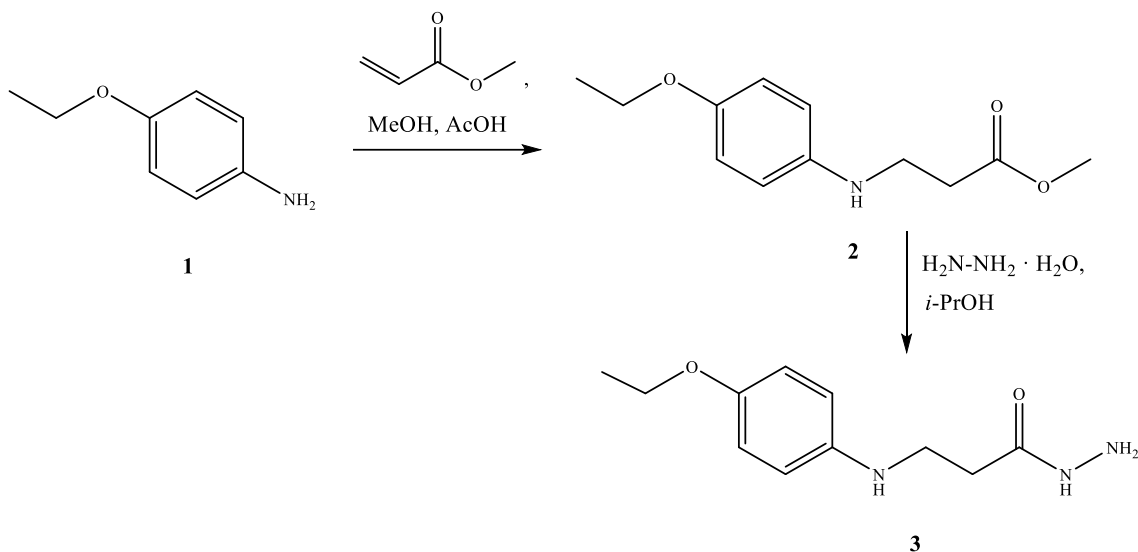
junginių bei kontrolinio antibiotiko antibakterinis poveikis (žr. 2.1 pav.). Išmatuojami slopinimo zonų skersmenys ir apskaičiuojami jų vidurkiai. Kuo didesnės bakterijų augimo slopinimo zonos aplink popierinius diskus, tuo stipresnės tiriamojo junginio antibakterinės savybės [44].



2.1 pav. Antibakterinio aktyvumo nustatymas agaro difuzijos metodu

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Šiame darbe pradinis junginys pasirinktas 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (**3**), kuris susintetintas pagal literatūroje aprašytą metodiką [52] (žr. 3.1 schemą):

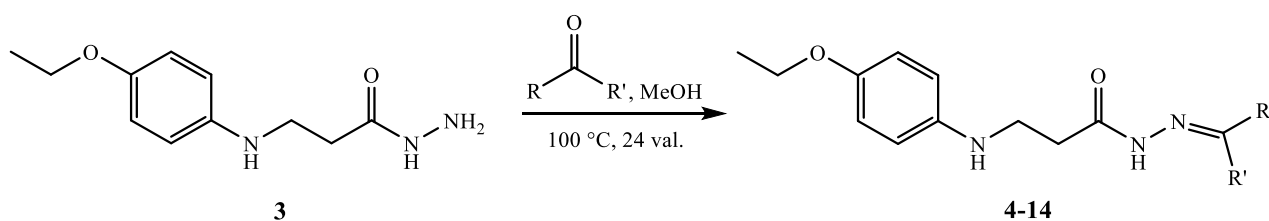


3.1 schema. 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė

Pagal šią metodiką, 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**3**) sintezę sudaro du etapai. Pirmiausia vykdoma reakcija, kurios metu reaguoja 4-etoksianilinas (**1**) su metilakrilatu naudojant metanolį kaip tirpiklį. Į reakcijos mišinį įlašinami keli lašai ledinės acto rūgšties kataliziniam poveikiui. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje maišant magnetine maišykle, reakcijos eiga sekama ir pabaiga nustatoma plonasluoksnės chromatografijos būdu. Pirmojo sintezės etapo produktas yra metilo 3-[(4-etoksifenil)amino]propanoatas (**2**), kuris antrame etape reaguoja su hidrazino hidratu naudojant izopropanolį kaip tirpiklį. Ši reakcija vykdyta 24 val., maišant magnetine maišykle. Po to, susidariusios nuosėdos praplautos izopropanoliu ir perkristalizuotos taip pat iš izopropanolio. Gauti kristalai yra šio darbo pradinė medžiaga 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazidas (**3**), kuri naudota naujų junginių sintezei.

3.1. 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido kondensacija su aromatiniais ketonais

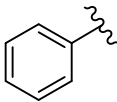
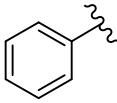
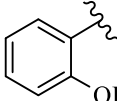
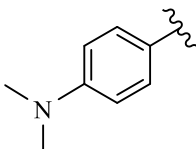
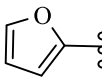
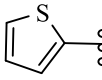
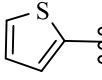
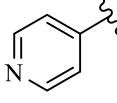
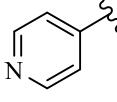
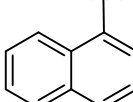
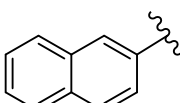
Junginiui **3** reaguojant su įvairiais pakeistais ketonais, naudojant metanolį kaip tirpiklį, reakcijos mišinį maišant virimo temperatūroje 24 val. su grįžtamoju kondensatoriumi, susidaro atitinkami hidrazonai (žr. 3.2 schemą):



3.2 schema. Hidrazonų **4-14** sintezė iš pradinio hidrazido ir ketonų

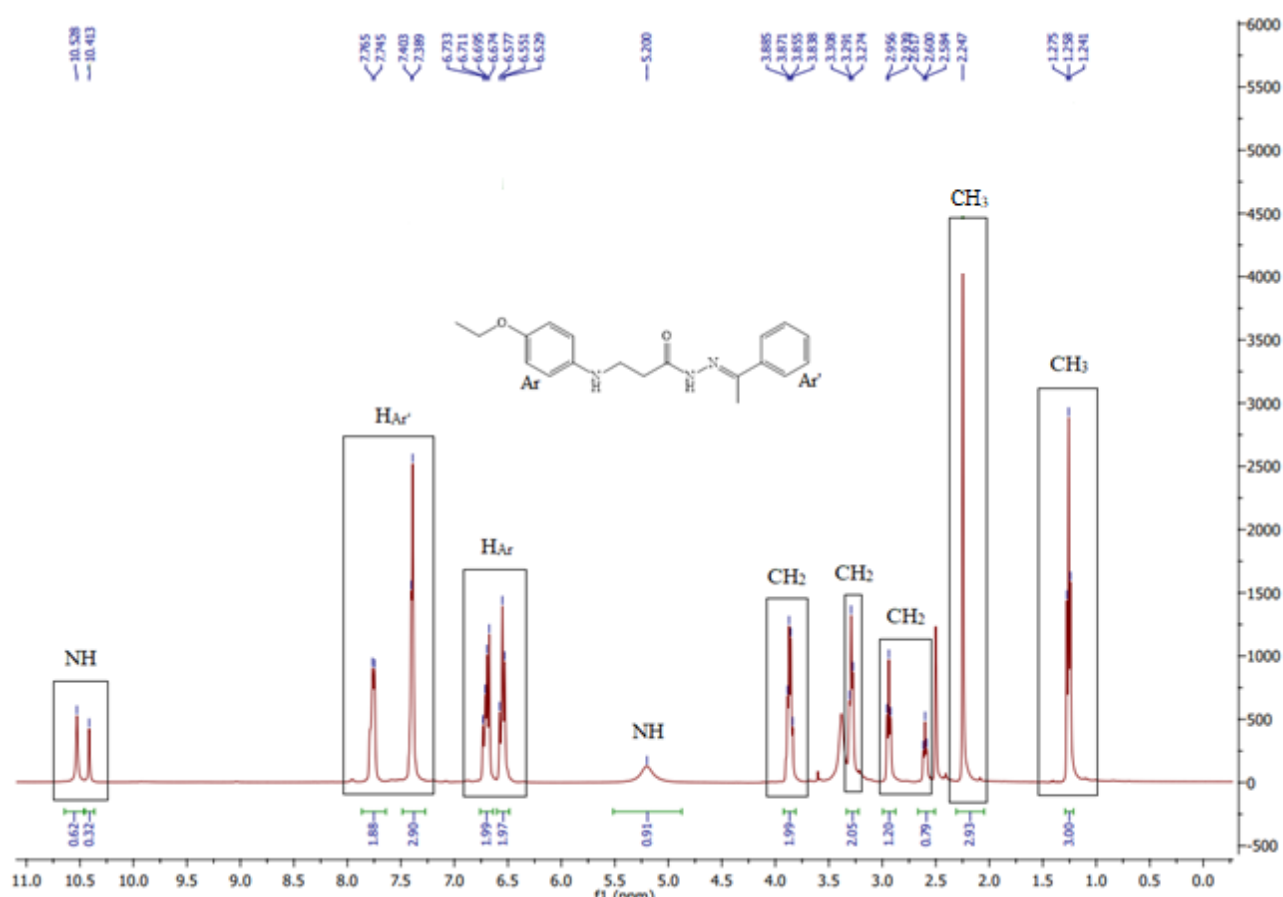
Susidarę kristalai praplauti metanoliu, perkristalizuoti iš metanolio arba DMF ir H₂O mišinio. Sintetinant junginius **7**, **9**, **11**, **12** ir **14** reakcija nevyko, todėl buvo pridėti keli lašai ledinės acto rūgšties kataliziniam poveikiui. Junginiai **4**, **5**, **6**, **10**, **11**, **12** ir **13** perkristalizuoti iš metanolio. Susintetinus didesnės molekulinės masės hidrazonus **7**, **8**, **9** ir **14**, pastebėta, kad jie netirpsta verdančiame metanolyje, todėl šie junginiai perkristalizuoti verdančio DMF ir šalto vandens mišinyje santykiu 1:2. Susintetintų junginių struktūriniai vienetai ir apskaičiuotos išeigų vertės pateiktos 3.1 lentelėje:

3.1 lentelė. Junginių **4–14** radikalai ir išeigos

Junginys	R	R'	Išeiga, %
4	CH ₃		22
5	C ₂ H ₅		17
6	CH ₃		21
7	CH ₃		31
8	CH ₃		20
9	CH ₃		16
10	C ₂ H ₅		21
11	CH ₃		39
12	C ₆ H ₅		14
13	CH ₃		11
14	CH ₃		25

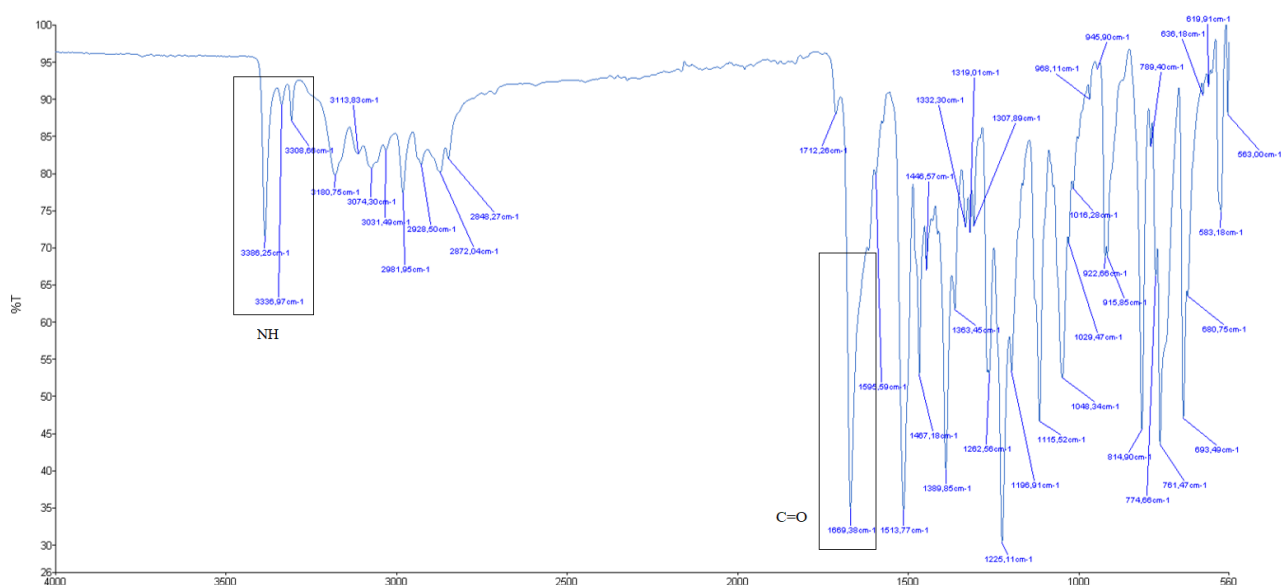
Susintetintų hidrazonų struktūros patvirtintos ^1H ir ^{13}C BMR, FTIR spektroskopijos, masių spektrometrijos ir mikroanalizės tyrimų duomenimis.

3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-feniletiliden)propanhidrazido (**4**) ^1H BMR spektre (žr. 3.1 pav.) ties 1,26 m. d. matomas tripletas, priskiriamas CH_3CH_2 grupei. Kitas CH_3 grupės signalas matomas singleto pavidalu ties 2,25 m. d. CH_2CO grupės signalas yra skilęs į du tripletus ties 2,60 m. d. (0,8H) ir 2,94 m. d. (1,2H). Toks skilimas rodo, kad susidarė junginio *Z/E* izomerų mišinys santykiu 40:60. CH_2NH grupės tripletas matomas ties 3,29 m. d., šalia vandens signalo. Etoksi- grupės CH_2 signalas matomas kvarteto pavidalu ties 3,87 m. d. Ties 5,20 m. d. matomas singletas, priskiriamas NH grupei šalia fenilo žiedo. Ties 6,53–6,58 ir 6,67–6,73 m. d. matomi du multipletai, priskiriami aromatiniams (Ar) protonams. Kitos aromatinės sistemos (Ar') protonai yra labiau deekranuoti, jų signalai matomi silpnėsiuose laukuose multipletu ties 7,39–7,40 m. d. ir dubleto ties 7,76 m. d. pavidalu. NH grupės, esančios prie karbonilo grupės, signalas skilęs į du singletus ties 10,41 ir 10,53 m. d. Kaip ir CH_2CO signalo atveju, toks skilimas rodo, kad susidarė junginio *Z/E* izomerų mišinys.



3.1 pav. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-feniletiliden)propanhidrazido (**4**) ^1H BMR spektras

3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-feniletiliden)propanhidrazido (**4**) IR spektre matomos dvi absorbcijos smailės ties 3308,66 ir 3386,25 cm^{-1} , priskiriamos NH grupėms, taip pat matoma intensyvi absorbcijos smailė ties 1669,38 cm^{-1} , priskiriama $\text{C}=\text{O}$ grupei (žr. 3.2 pav.):

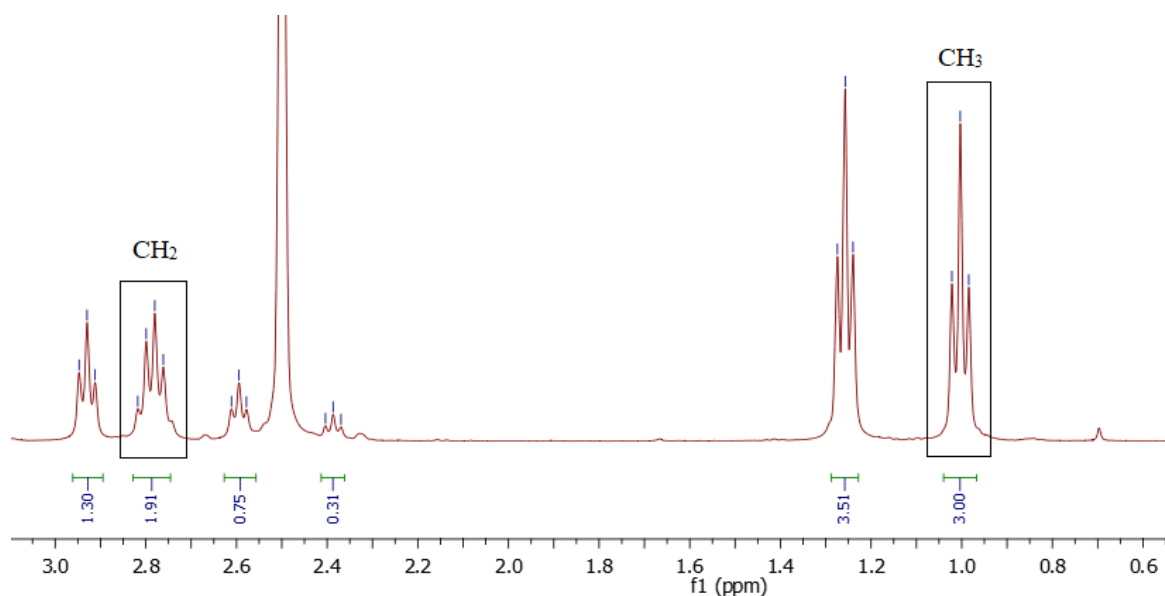


3.2 pav. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-feniletiliden)propanhidrazido (**4**) FTIR spektras

Bendri ^1H BMR spektrų signalai, būdingi susintetintiems junginiams, yra CH_3CH_2 , CH_3 , CH_2CO , CH_2NH , CH_3CH_2 , NHAr , H_{Ar} , $\text{H}_{\text{Ar}'}$ ir NHCO . CH_3CH_2 signalas spektruose matomas 1,22–1,28 m. d. ribose, CH_3 – 2,16–2,41 m. d. ribose, CH_2CO – 2,28–3,09 m. d. ribose, CH_2NH – 3,17–3,36 m. d. ribose, CH_3CH_2 – 3,77–3,91 m. d. ribose, NHAr – 5,09–5,22 m. d. ribose, H_{Ar} – 6,42–6,74 m. d. ribose, $\text{H}_{\text{Ar}'}$ – 6,72–8,58 m. d. ribose ir NHCO – 9,65–10,98 m. d. ribose.

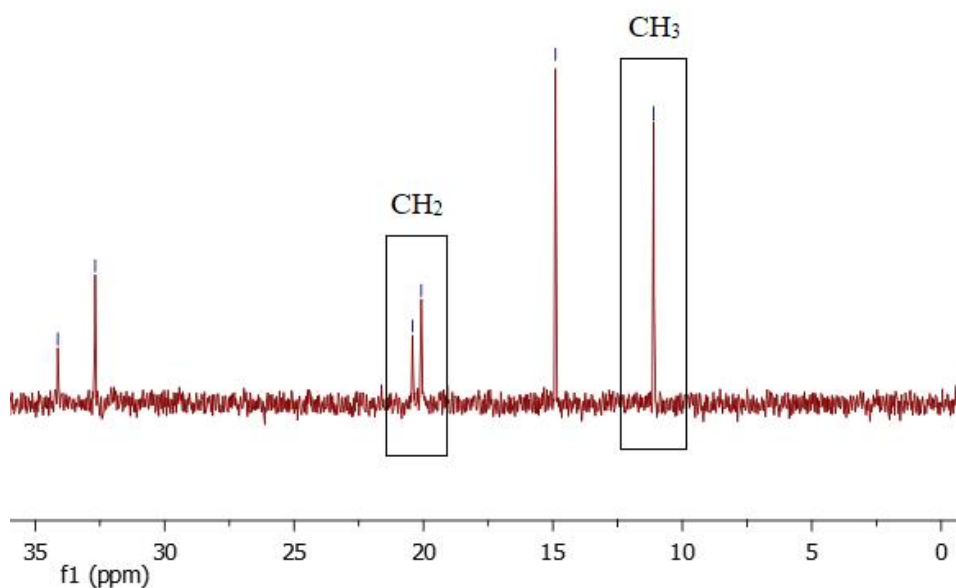
Bendri ^{13}C BMR spektrų signalai: CH_3CH_2 , CH_3 , CH_2CO , CH_2NH , CH_3CH_2 , C_{Ar} , $\text{C}=\text{N}$ ir $\text{C}=\text{O}$. CH_3CH_2 signalas matomas 12,26–15,30 m. d. ribose, CH_3 – 14,90–19,18 m. d. ribose, CH_2CO – 32,70–33,94 m. d. ribose, CH_2NH – 33,54–34,85 m. d. ribose, CH_3CH_2 – 63,26–63,96 m. d. ribose, C_{Ar} – 110,65–168,89 m. d. ribose, $\text{C}=\text{N}$ – 167,57–170,17 m. d. ribose ir $\text{C}=\text{O}$ – 170,53–174,64 m. d. ribose.

Junginių **4–14** ^1H , ^{13}C BMR ir IR spektrai yra panašūs, tačiau dėl molekulinės struktūros derivatizacijų jie nėra identiški. Junginių **5** ir **10** anglies grandinės yra ilgesnės nei kitų junginių. Juose vienas azometino grupės radikalų yra etilo grupė, o ne metilo, kaip kitų junginių, todėl jų ^1H ir ^{13}C BMR spektruose matomi nauji CH_3 ir CH_2 grupių signalai. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-fenilpropiliden)propanhidrazido (**5**) ^1H BMR spektre ties 1,00 m. d. matomas CH_3 grupės tripletas, o ties 2,80 m. d. matomas kvartetas, priskiriamas CH_2 grupei (žr. 3.3 pav.). 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(tiofen-2-il)propiliden]propanhidrazido (**10**) ^1H BMR spektre šie signalai matomi ties 1,01 ir 2,79 m. d., atitinkamai.



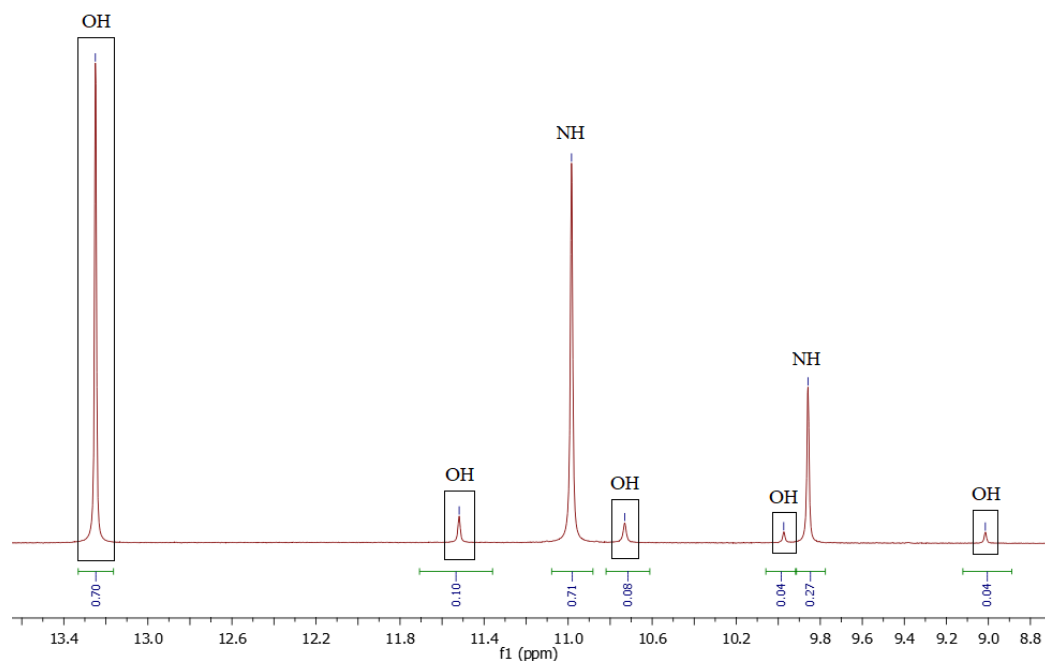
3.3 pav. Nauji signalai 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-fenilpropiliden)propanhidrazido (**5**) ^1H BMR spektre

^{13}C BMR spektruose nauji junginių **5** ir **10** CH_3 grupės signalai matomi ties 10,82 ir 11,11 m. d., atitinkamai, o CH_2 – ties 19,14 ir 20,08 m. d. Junginio **10** ^{13}C BMR spektro fragmentas pavaizduotas 3.4 pav., kuriame matomi du signalai, priskiriami šiai CH_2 grupei. Šie signalai rodo, kad susidarė junginio *Z/E* izomerų mišinys.



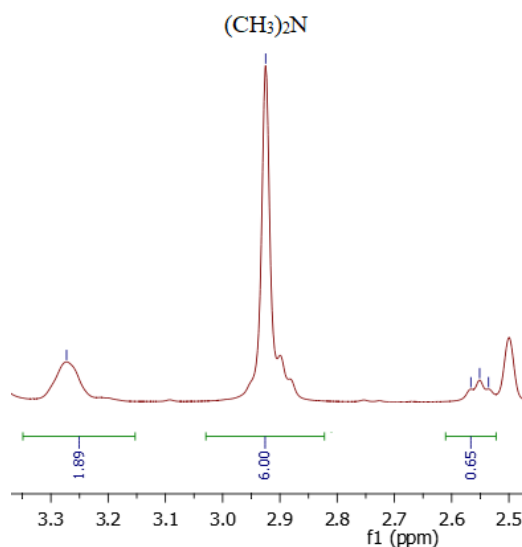
3.4 pav. Nauji signalai 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(tiofen-2-il)propiliden]propanhidrazido (**10**) ^{13}C BMR spektre

3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]propanhidrazido (**6**) struktūroje yra hidroksilo grupė. Šio junginio ^1H BMR spektre matomi penki nauji singletai silpnėsių laukų pusėje 9,01–13,25 m. d. intervale, priskiriami šios funkcinės grupės protonui (žr. 3.5 pav.):



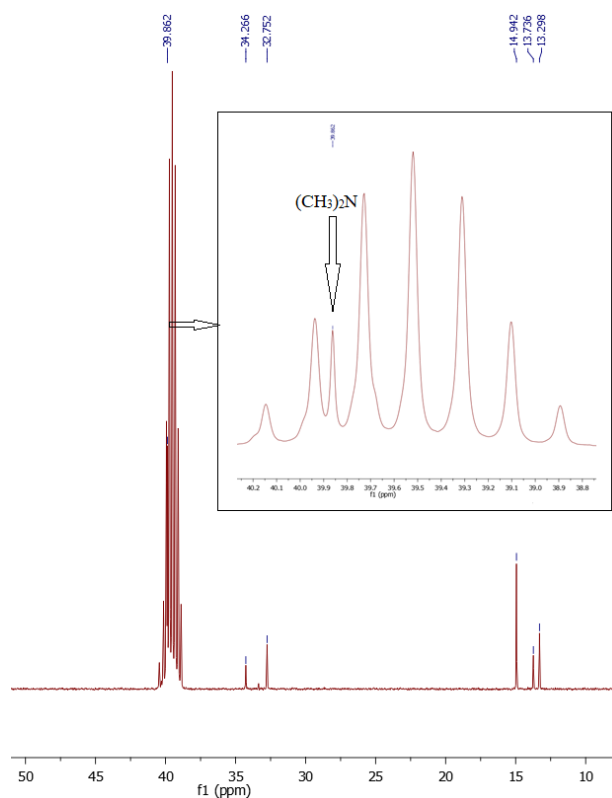
3.5 pav. Nauji signalai 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]propanhidrazido (**6**) ^1H BMR spektre

N'-{1-[4-(dimetilamino)fenil]etiliden}-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**7**) struktūroje yra dvi identiškos metilo grupės, prijungtos prie azoto atomo. Šio junginio ^1H BMR spektre ties 2,92 m. d. matomas intensyvus signalas singletu pavidalu, atitinkantis 6 protonus, priskiriamus šioms metilo grupėms (žr. 3.6 pav.):



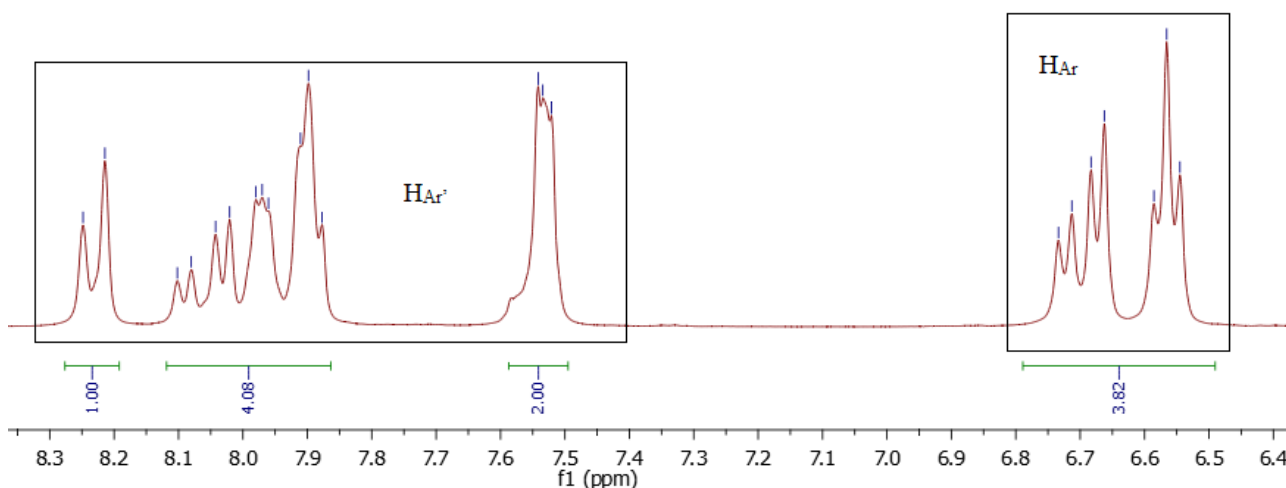
3.6 pav. Naujas signalas *N'*-{1-[4-(dimetilamino)fenil]etiliden}-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**7**) ^1H BMR spektre

^{13}C BMR spektre šių metilo grupių signalas matomas ties 39,86 m. d. ir yra susiliejęs su tirpiklio ($\text{DMSO}-d_6$) signalu (žr. 3.7 pav.):



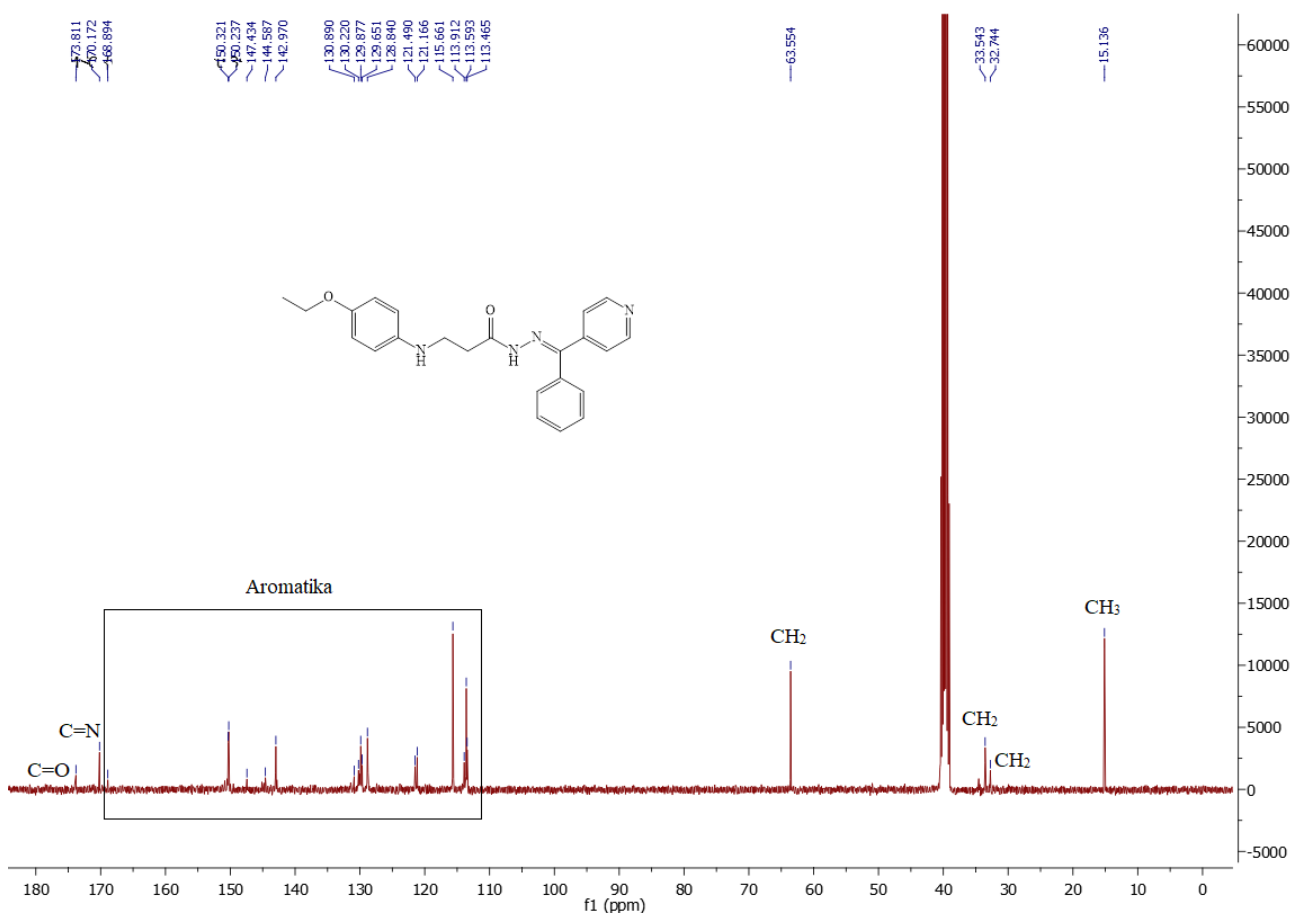
3.7 pav. Naujas signalas N' -{1-[4-(dimetilamino)fenil]etiliden}-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**7**) ^{13}C BMR spektre

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[fenil(piridin-4-il)metilen]propanhidrazido (**12**) struktūroje yra fenilo radikalas vietoje metilo, o junginiai **13** ir **14** – izomerai, turintys naftilo radikalus. Šie struktūriniai vienetai lemia papildomus signalus šių junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektruose. 3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(naftalen-2-il)etiliden]propanhidrazido (**14**) ^1H BMR spektre silpnųjų laukų pusėje 7,52–8,25 m. d. intervale matomi 7 protonų signalai, priskiriami naftilo žiedui (žr. 3.8 pav.):



3.8 pav. Nauji signalai 3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(naftalen-2-il)etiliden]propanhidrazido (**14**) ^1H BMR spektre

3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[fenil(piridin-4-il)metilen]propanhidrazido (**12**) ^{13}C BMR spektras pateiktas 3.9 pav:

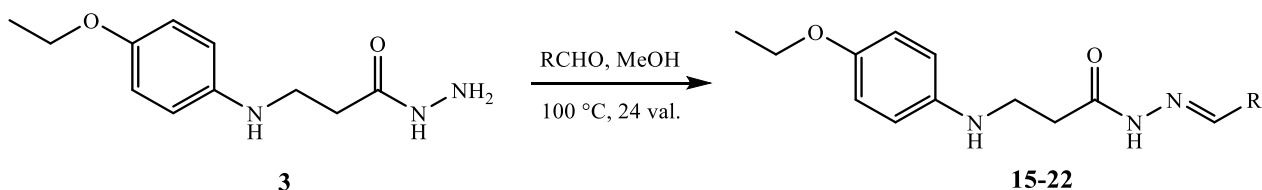


3.9 pav. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[fenil(piridin-4-il)metilen]propanhidrazido (**12**) ^{13}C BMR spektras

Jame matomas tik vienas metilo grupės signalas ties 15,17 m. d., nes azometino grupėje vienas radikalų yra ne metilo, o fenilo. Šis radikalas lemia papildomų signalų atsiradimą. Lyginant su kitų junginių ^{13}C BMR spektrais, šiame spektre yra daugiau signalų aromatinėje srityje. Joje matyti 17 signalų 113,47–168,69 m. d. intervale, priskiriamų piridino ir dviejų fenilo aromatinių žiedų atomams.

3.2. 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido kondensacija su aromatiniais aldehidais

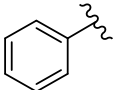
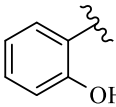
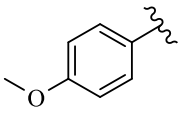
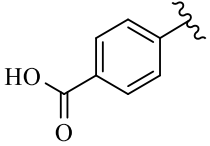
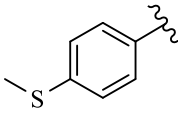
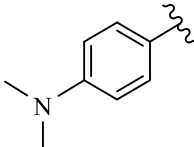
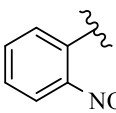
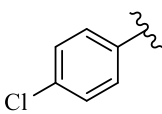
Junginiui **3** reaguojant su įvairiais pakeistais aldehidais, naudojant metanolį kaip tirpiklį, reakcijos mišinį maišant virimo temperatūroje 24 val. su grįžtamuju kondensatoriumi, susidaro atitinkami hidrazonai (žr. 3.3 schemą):



3.3 schema. Hidrazonų **15–22** sintezė iš pradinio hidrazido ir aldehidų

Susidarę kristalai praplauti vandeniu, perkristalizuoti verdančio DMF ir šalto vandens mišinyje santykiu 1:2. Sintetinant junginį **21** reakcija nevyko, todėl buvo pridėtas 1 lašas konc. HCl kataliziniam poveikiui. Susintetintų junginių struktūriniai vienetai ir apskaičiuotos išeigų vertės pateiktos 3.2 lentelėje:

3.2 lentelė. Junginių **15–22** radikalai ir išeigos

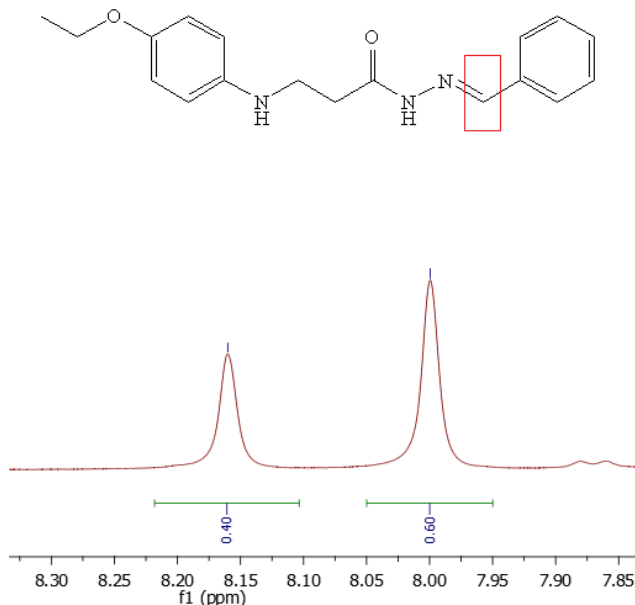
Junginys	R	Išeiga, %
15		94
16		56
17		38
18		45
19		62
20		58
21		56
22		33

Susintetintų hidrazonų struktūros patvirtintos ^1H ir ^{13}C BMR, FTIR spektroskopijos ir masių spektrometrijos tyrimų duomenimis.

Bendri ^1H BMR spektrų signalai, būdingi susintetintiems junginiams, yra CH_3CH_2 , CH_2CO , CH_2NH , CH_3CH_2 , NHAr , H_{Ar} , $\text{H}_{\text{Ar}'}$, CH ir NHCO . CH_3CH_2 signalas spektruose matomas 1,26–1,27 m. d. ribose, CH_2CO – 2,33–3,21 m. d. ribose, CH_2NH – 3,26–3,30 m. d. ribose, CH_3CH_2 – 3,86–3,88 m. d. ribose, NHAr – 5,18–5,27 m. d. ribose, H_{Ar} – 6,53–6,73 m. d. ribose, $\text{H}_{\text{Ar}'}$ – 6,70–8,07 m. d. ribose, CH – 7,87–8,57 m. d. ribose ir NHCO – 9,87–11,75 m. d. ribose.

Bendri ^{13}C BMR spektrų signalai, būdingi susintetintiems junginiams, yra CH_3CH_2 , CH_2CO , CH_2NH , CH_3CH_2 , C_{Ar} , $\text{C}=\text{N}$ ir $\text{C}=\text{O}$. CH_3CH_2 signalas matomas 14,90–15,13 m. d. ribose, CH_2CO – 31,89–32,48 m. d. ribose, CH_2NH – 34,09–34,55 m. d. ribose, CH_3CH_2 – 63,30–63,54 m. d. ribose, C_{Ar} – 111,82–160,73 m. d. ribose, $\text{C}=\text{N}$ – 142,82–146,80 m. d. ribose ir $\text{C}=\text{O}$ – 172,56–173,55 m. d. ribose.

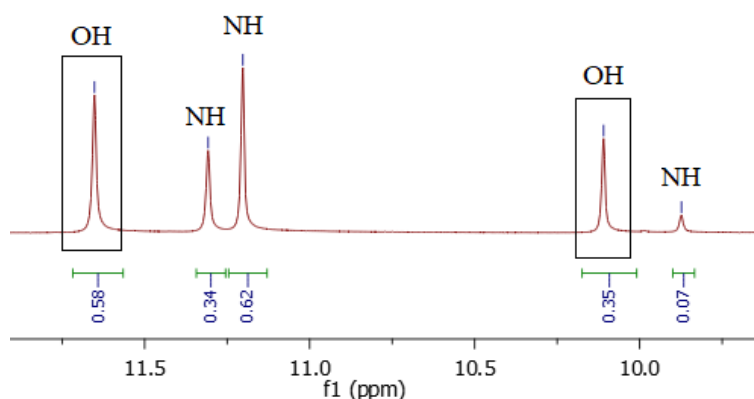
Pagrindinis junginių **15–22** skirtumas nuo junginių **4–14** matomas azometino grupėje. Reakcijų su aldehidais produktų azometino grupėje vienas radikalas yra vandenilio atomas vietoje metilo, etilo ar fenilo radikalų, būdingų reakcijų su ketonais produktams. Šiems junginiams būdingas specifinis CH grupės signalas ^1H BMR spektre, matomas silpnesnių laukų pusėje (žr. 3.10 pav.):



3.10 pav. Naujas signalas N' -benziliden-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**15**) ^1H BMR spektre

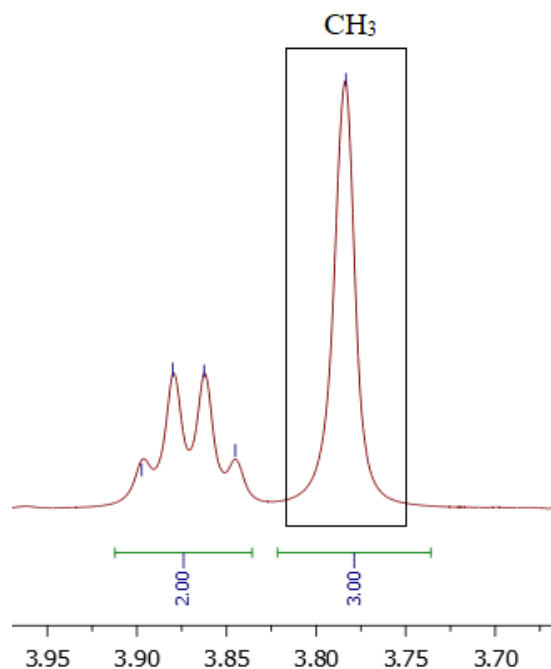
N' -benziliden-3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido (**15**) ^1H BMR spektre šis signalas matomas dviejų singletų pavidalu ties 8,00 ir 8,16 m. d. Toks skilimas matomas visų **15–22** junginių protoniniuose spektruose. Šis skilimas rodo, kad junginiai susidarė Z/E izomerų mišinių pavidalu, santykiu 40:60. ^{13}C BMR spektruose šios grupės signalas matomas 142,82–146,80 m. d. intervale. Tokio signalo junginių **4–14** ^{13}C BMR spektruose neaptikta.

3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -(2-hidroksibenziliden)propanhidrazido (**16**) struktūroje yra hidroksilo grupė. Šio junginio ^1H BMR spektre matomi du nauji singletai silpnesnių laukų pusėje ties 10,11 ir 10,65 m. d., priskiriami šios funkcinės grupės protonui (žr. 3.11 pav.):



3.11 pav. Nauji signalai 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(2-hidroksibenziliden)propanhidrazido (**16**) ^1H BMR spektre

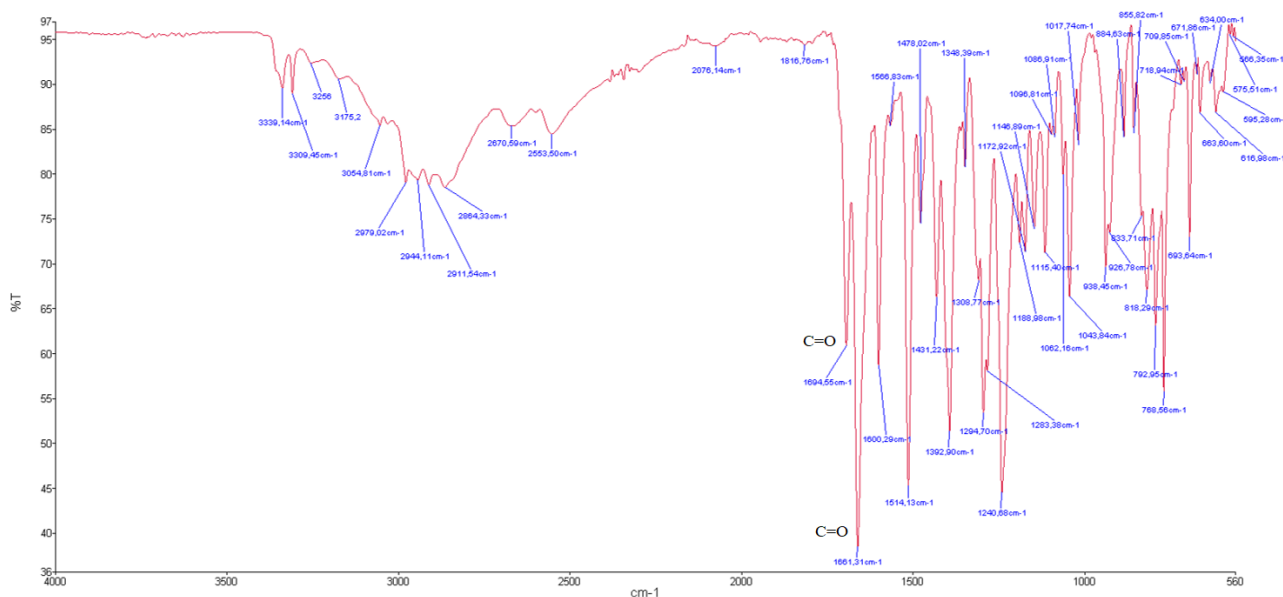
3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(4-metoksibenziliden)propanhidrazido (**17**) ir 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[4-(metiltio)benziliden]propanhidrazido (**19**) struktūrose yra metoksi- ir metiltio- grupės, atitinkamai. Šių junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektruose matomi nauji metilo grupių signalai. Dėl deguonies atomo savybės sudaryti vandenilinius ryšius, junginio **17** signalai yra labiau deekranuoti ir matomi silpnesniuose laukuose nei junginio **19**. Junginio **17** ^1H BMR spektre CH_3 signalas matomas singletu pavidalu ties 3,78 m. d. (žr. 3.12 pav.), o junginio **19** – singletu pavidalu ties 2,50 m. d.



3.12 pav. Naujas signalas 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(4-metoksibenziliden)propanhidrazido (**17**) ^1H BMR spektre

Pagal ^{13}C BMR duomenis, nauji šios metilo grupės signalai matomi ties 55,29 m. d. junginio **17** spektre ir ties 14,32 m. d. junginio **19** spektre.

4-[(2-{3-[(4-etoksifenil)amino]propanoil}hidrazon)metil]benzoinės rūgšties (**18**) struktūroje yra karboksilo grupė. Šio junginio ^{13}C BMR spektre matomas papildomas karbonilo grupės signalas ties 167,61 m. d. Junginio IR spektre matomos dvi intensyvios absorbcijos smailės ties 1661,31 ir 1694,55 cm^{-1} , atitinkančios karbonilo grupių signalus (žr. 3.13 pav.):



3.13 pav. Naujas signalas 4-[(2-{3-[(4-etoksifenil)amino]propanoil}hidrazon)metil]benzoinės rūgšties (**18**) FTIR spektre

3.3. Susintetintų junginių biologinių savybių vertinimas pagal ADMET

ADMET (angl. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion-Toxicity) yra organinių junginių biologinių savybių vertinimo priemonė. Naujų potencialių vaistinių molekulių savybes galima įvertinti dar prieš sintezės etapą, palyginant jas su duomenų bazėse esančių junginių savybėmis. Duomenų bazėse gali būti dešimtys tūkstančių ar daugiau junginių, o ryšys tarp struktūros ir jos aktyvumo (SAR) nustatomas taikant įvairius matematinius modelius. Naujų molekulių biologinės savybės prognozuojamos *in silico* (kompiuterinėje simuliacijoje) pagal sukurtus algoritmus.

Šiame darbe susintetintų junginių biologinių savybių vertinimui *in silico* naudotos „ADMETlab 3.0“ ir „SwissADME“ programos. Tyrimo rezultatai pateikti 3.3 lentelėje:

3.3 lentelė. Junginių 4–22 biologinių savybių nustatymo *in silico* rezultatai

Junginys	Biologinės savybės					
	log <i>P</i>	TPSA, Å ²	T _{1/2} , val.	Jungimasis su plazmos baltymais, %	Hepatotoksiškumas, %	Nefrotoksiškumas, %
4	2,882	62,72	0,498	96,2	51,3	76,0
5	3,346	62,72	0,352	98,0	84,8	88,5
6	2,925	82,95	0,639	90,4	42,2	70,9
7	2,657	65,96	0,450	96,7	44,1	83,2
8	2,302	75,86	0,655	90,7	34,8	37,2
9	2,748	90,96	0,383	97,4	66,9	49,8

3.3 lentelės tęsinys

Junginys	Biologinės savybės					
	log <i>P</i>	TPSA, Å ²	T _{1/2} , val.	Jungimasis su plazmos baltymais, %	Hepatotoksiškumas, %	Nefrotoksiškumas, %
10	3,195	90,96	0,254	98,0	91,6	74,9
11	2,299	75,61	0,525	80,4	48,7	75,6
12	3,503	75,61	0,406	97,4	99,0	99,4
13	3,696	62,72	0,425	98,7	61,3	67,0
14	3,773	62,72	0,432	98,5	55,9	80,7
15	3,513	62,72	0,417	97,8	72,7	52,7
16	3,306	82,95	0,494	91,9	65,3	48,5
17	2,964	71,95	0,454	95,8	66,0	67,8
18	2,607	100,02	0,996	92,2	70,5	81,6
19	3,491	88,02	0,530	93,7	57,0	82,2
20	2,857	65,96	0,440	97,3	65,0	81,7
21	3,139	108,54	0,541	96,3	69,5	33,1
22	3,956	62,72	0,412	98,5	71,7	72,4

Vienas svarbiausių parametru vertinant junginio biologinį aktyvumą yra pasiskirstymo koeficientas log *P*. Jis nusako junginio lipofiliškumą. Vienas Lipinskio taisyklės kriterijų junginio tinkamumui tapti vaistine molekule yra log *P* vertė žemesnė nei 5. Šiuo atveju, visi tiriamieji junginiai atitinka šį kriterijų. Pfizer taisyklė teigia, kad junginių, kurių log *P* vertė didesnė nei 3 ir topologinis polinis paviršiaus plotas (angl. TPSA – Topological Polar Surface Area) mažesnis nei 75 Å², toksiškumo tikimybė yra didesnė. Pfizer taisyklę atitinka tik penki (**6, 8, 9, 11 ir 18**) junginiai, tačiau į Pfizer taisyklę nėra taip dažnai atsižvelgiama, kaip į Lipinskio, o Lipinskio taisyklę atitinka visi tiriamieji junginiai. Verta paminėti, kad visi tiriamieji junginiai patenka į gerą *per os* bioprieinamumą lemiantį TPSA verčių intervalą (20–130 Å²).

Stebima tendencija, kad junginio struktūroje esant etilo, fenilo ir naftilo radikalams, didėja junginio log *P* vertė ir tikimybė būti hepatotoksiškam (toksiškam kepenims) ir nefrotoksiškam (toksiškam inkstams). Junginiai, savo struktūroje turintys metilo radikalą azometino grupėje yra prognozuojami pasižymėti žemiausiomis log *P* vertėmis. Hidroksilo, karboksilo, nitro-, metoksi-, dimetilamino- ir metiltio- funkcinų grupių buvimas molekulėje mažina jos log *P* ir didina TPSA vertes, todėl junginiai, savo struktūroje turintys šias funkcinės grupes, yra tikėtiniausi kandidatai tapti potencialiomis vaistinėmis molekulėmis. Furano, tiofeno ir piridino žiedų buvimas struktūroje taip pat pasižymi šiomis savybėmis, o tai įrodo heterociklų svarbą naujų biologiškai aktyvių junginių kūrime.

Visi tiriamieji junginiai yra prognozuojami pasižymėti gera absorbcija virškinamajame trakte, tačiau prognozuojama, kad ne visi gali prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą. Junginiams, savo struktūroje turintiems hidroksilo, karboksilo, metiltio- ir nitro- grupes arba tiofeno heterociklinį fragmentą, prognozuojamos didesnės TPSA vertės, kurios lemia sunkesnę junginių prasiskverbimą pro kraujo-smegenų barjerą. Prognozuojama, kad visi kiti junginiai gali prasiskverbti pro šį barjerą. Dėl šios priežasties, jie gali pasižymėti nenumatytu poveikiu centrinei nervų sistemai.

Visiems tiriamiesiems junginiams yra prognozuojamas trumpas pusinis periodas ($T_{1/2}$). Šis rodiklis lemia greitą junginių metabolizavimą ir ekskreciją. Ilgiausiu pusiniu periodu – 0,996 val. – pasižymėjo junginys **18**, turintis karboksilo grupę savo struktūroje. Visų kitų junginių pusinių periodų trukmės prognozuojamos 0,254–0,655 val. intervale.

Molekulės procentinė jungimosi su kraujo plazmos baltymais dalis yra rodiklis, lemiantis jos terapinį indeksą. Terapinis indeksas yra vaistinės molekulės saugumo rodiklis. Junginiai, pasižymintys didesniu nei 90 % jungimusi su plazmos baltymais, yra prognozuojami pasižymėti žemu terapiniu indeksu, o tai apsunkintų jų pritaikymą medicinoje. Visiems tiriamiesiems junginiams, išskyrus junginį **11**, yra prognozuojamas žemas terapinis indeksas. Junginys **11** azometino grupėje turi piridino ir metilo radikalus, kurie lemia 80,4 % šios molekulės jungimosi su kraujo plazmos baltymais. Ši farmakokinetinė savybė padidina junginio tikimybę tapti vaistine molekule.

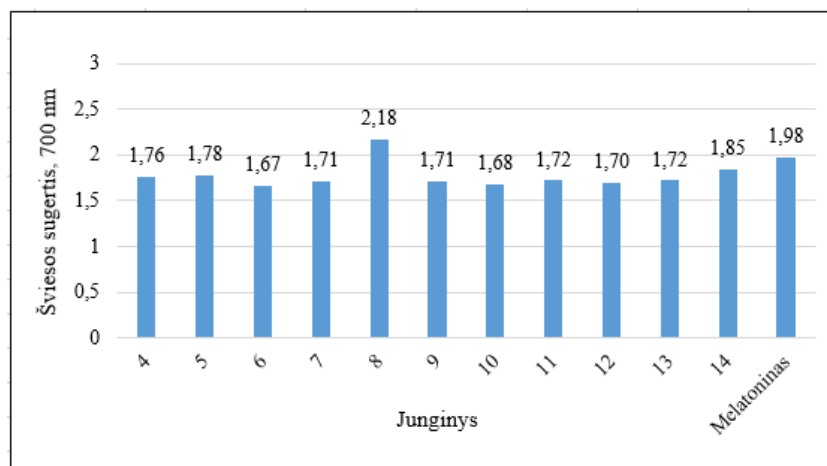
3.4. Susintetintų junginių biologinių tyrimų rezultatai

Šiame darbe atlikti susintetintų junginių antioksidacinio ir antibakterinio aktyvumo nustatymo tyrimai. Antioksidacinėms junginių savybėms nustatyti taikyti trys metodai: redukcinis, FRAP ir DPPH, pasirenkant melatoniną kaip palyginamąjį antioksidantą. Melatoninas yra stiprus antioksidantas, mažinantis laisvųjų radikalų susidarymą ir apsaugantis ATP sintezę mitochondrijose. Jis šalina laisvąsias deguonies ir azoto reaktyvias rūšis, užkirsdamas kelią mitochondrijų apoptozei ir elektronų pernašos grandinės sutrikimams [56].

Antibakteriniam aktyvumui nustatyti taikytas agar difuzijos metodas, o pasirinktas palyginamasis antibiotikas – ciprofloksacinas. Susintetintų junginių antimikrobinės savybės nustatytos prieš gramneigiamas *E. coli* ir gramteigiamas *B. subtilis* bakterijas. Ciprofloksacinas yra sintetinis fluorochinolonų grupės antibiotikas, veiksmingas ir prieš gramneigiamas, ir prieš gramteigiamas bakterijų rūšis [57]. Gramteigiamos bakterijos turi 20–80 nm storio ląstelės sienelę, kuri yra išorinis ląstelės apvalkalas. Gramneigiamos bakterijos turi, palyginus, ploną (<10 nm) ląstelės sienelės sluoksnį, tačiau turi papildomą išorinę membraną. Dėl šių ląstelės apvalkalo struktūrinių skirtumų, gramteigiamos ir gramneigiamos bakterijos skirtingai reaguoja į išorinius veiksnius, tokius kaip temperatūra, UV spinduliuotė ir antibiotikai [58].

3.4.1. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas redukciniu metodu

Šiame tyrime tiriamųjų junginių redukcinę gebą lemia šviesos sugertis. Kuo didesnė mėginio šviesos sugertis, tuo stipresnės tiriamojo junginio redukcinės savybės ir antioksidacinis aktyvumas. Paruoštų mėginių šviesos sugertis išmatuota spektrofotometru 700 nm bangos ilgyje. Tyrimo rezultatai pateikti 3.14 pav.:

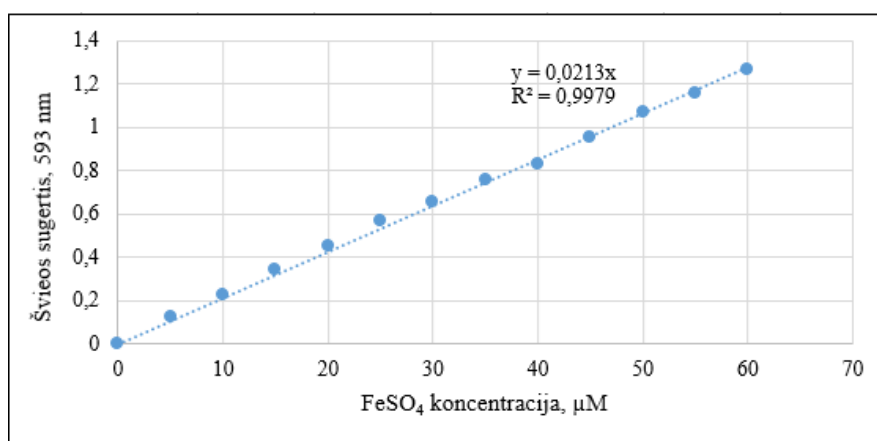


3.14 pav. Redukcinių savybių tyrimo rezultatai

Visi tiriamieji junginiai pasižymėjo geromis redukcinėmis savybėmis. Didžioji dalis junginių pasižymėjo tik šiek tiek silpnesnėmis redukcinėmis savybėmis nei melatoninas. 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazido (**8**) šviesos sugerties vertė gauta 2,18, kuri yra 1,1 karto didesnė nei melatonino (1,98). Junginio **8** struktūroje yra furano žiedo heterociklinis fragmentas, kuris galimai lemia stiprias redukcines savybes. Kitų tiriamųjų junginių šviesos sugerties vertės gautos 1,67–1,85 intervale. 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(naftalen-2-il)etiliden]propanhidrazidas (**14**) taip pat pasižymėjo stipriomis redukcinėmis savybėmis, jo šviesos sugerties vertė – 1,85. Galima teigti, kad 2-naftilo radikalas pasižymi stipresnėmis redukcinėmis savybėmis nei jo izomeras 1-naftilo radikalas. Silpniausiomis redukcinėmis savybėmis pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(2-hidroksifenil)etiliden]propanhidrazidas (**6**) ir 3-[(4-etoksifenil)amino]-N'-[1-(tiofen-2-il)propiliden]propanhidrazidas (**10**), kurių šviesos sugerties vertės gautos 1,67 ir 1,68, atitinkamai.

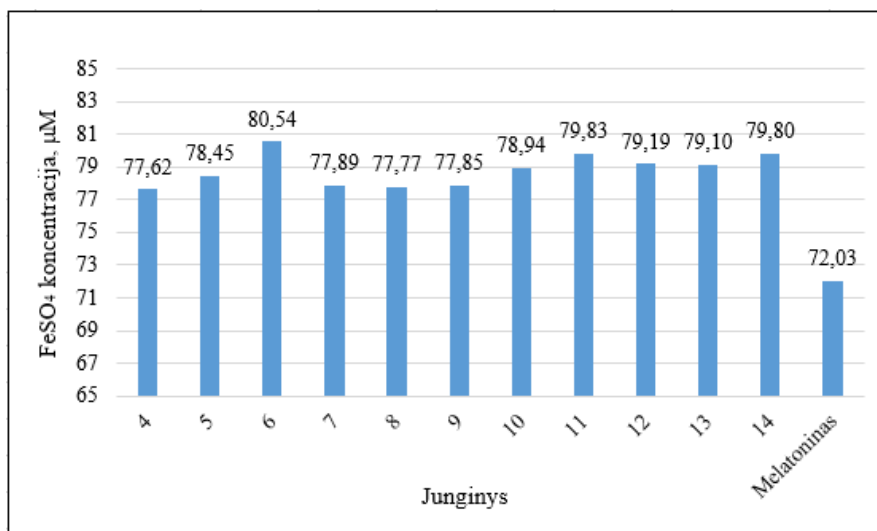
3.4.2. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas FRAP metodu

Šiame tyrime tiriamųjų junginių antioksidacines savybes lemia jų sąveika su trivalenčiu geležies kompleksu Fe^{3+} -TPTZ. Šis bespalvis kompleksas, sąveikaudamas su antioksidantu, virsta į redukuotą mėlynos spalvos Fe^{2+} -TPTZ kompleksą. Paruoštų mėginių šviesos sugertis išmatuota spektrofotometru 593 nm bangos ilgyje. Tyrimo metu sudaryta kalibracinė $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ kreivė, skirta redukavusių Fe^{2+} jonų koncentracijai apskaičiuoti (žr. 3.15 pav.):



3.15 pav. Kalibracinė kreivė FRAP tyrimo skaičiavimams

Pasinaudojus iš kalibracinės kreivės išvesta lygtimi ($y = 0,0213x$) ir tiriamųjų junginių tirpalų šviesos sugerties vertėmis, nustatyta redukavusių Fe^{2+} jonų koncentracija (μM) mėginiuose. Kuo ši koncentracija didesnė, tuo stipresnės tiriamojo junginio redukuojančios savybės ir antioksidacinis aktyvumas. Tyrimo rezultatai pateikti 3.16 pav.:

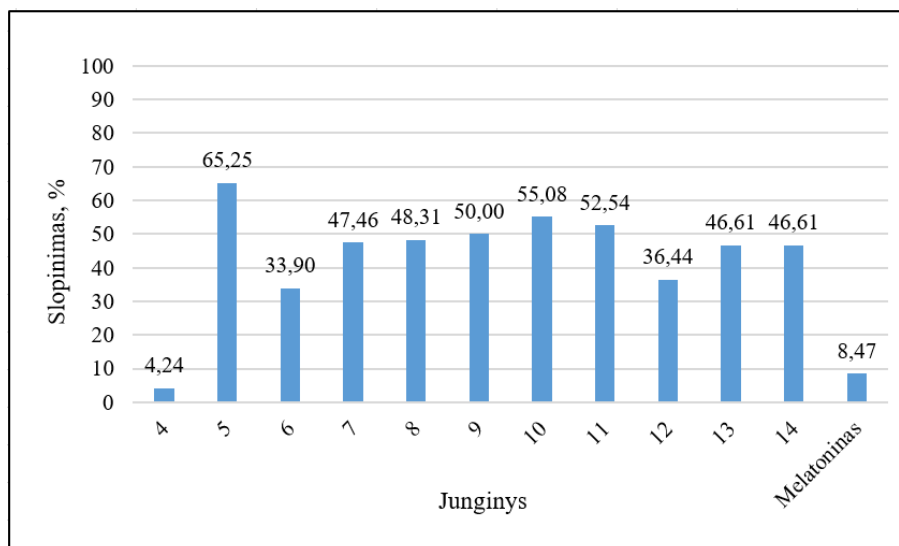


3.16 pav. FRAP tyrimo rezultatai

Visi tiriamieji junginiai pasižymėjo geromis redukuojančiomis savybėmis. Melatonino bandinio FeSO_4 koncentracija gauta mažesnė nei visų tiriamųjų junginių – $72,03 \mu\text{M}$. Tiriamųjų junginių FeSO_4 koncentracija gauta $77,62$ – $80,54 \mu\text{M}$, todėl galima teigti, kad visi tiriamieji junginiai pasižymi panašiu antioksidaciniu aktyvumu. Didžiausią aktyvumą parodė 3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(2-hidroksifenil)etiliden]propanhidrazidas (**6**), 3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(piridin-4-il)etiliden]propanhidrazidas (**11**) ir 3-[(4-etoksifenil)amino]- N' -[1-(naftalen-2-il)etiliden]propanhidrazidas (**14**) – $80,54$, $79,83$ ir $79,80 \mu\text{M}$ Fe^{2+} , atitinkamai. Mažiausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo junginiai **4**, **5**, **7**, **8** ir **9**, savo struktūroje turintys fenilo, furano ir tiofeno radikalus. Didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo junginys **6**, savo struktūroje turintis hidroksilo grupę. Pastebėtina tai, kad redukcinių savybių tyrime šis junginys pasižymėjo mažiausiu antioksidaciniu aktyvumu. Junginys **11** savo struktūroje turi piridino žiedą ir pasižymėjo dideliu antioksidaciniu aktyvumu. Iš šio tyrimo rezultatų galima teigti, kad šešianario heterociklo buvimas struktūroje lemia stipresnes antioksidacines savybes nei penkianarių heterociklų buvimas. Junginys **14** pasižymėjo dideliu antioksidaciniu aktyvumu ir šiame tyrime, ir redukcinių savybių tyrime.

3.4.3. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas DPPH metodu

Šiame tyrime junginio antioksidacinėms savybėms nustatyti naudojamas laisvasis radikalas 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilas (DPPH). Šio radikalo slopinimas pagrįstas elektronų arba protonų perdavimu iš antioksidantų, ko metu DPPH radikalas neutralizuojamas. Reakcijos metu tamsiai violetinė spalva keičiasi į šviesiai geltoną. Paruoštų mėginių šviesos sugertis išmatuota spektrofotometru 517 nm bangos ilgyje. Kuo stipresnis spalvos pasikeitimas ir didesnis mėginio DPPH radikalo slopinimas, tuo didesnis tiriamojo junginio antioksidacinis aktyvumas. Tyrimo rezultatai pateikti 3.17 pav.:



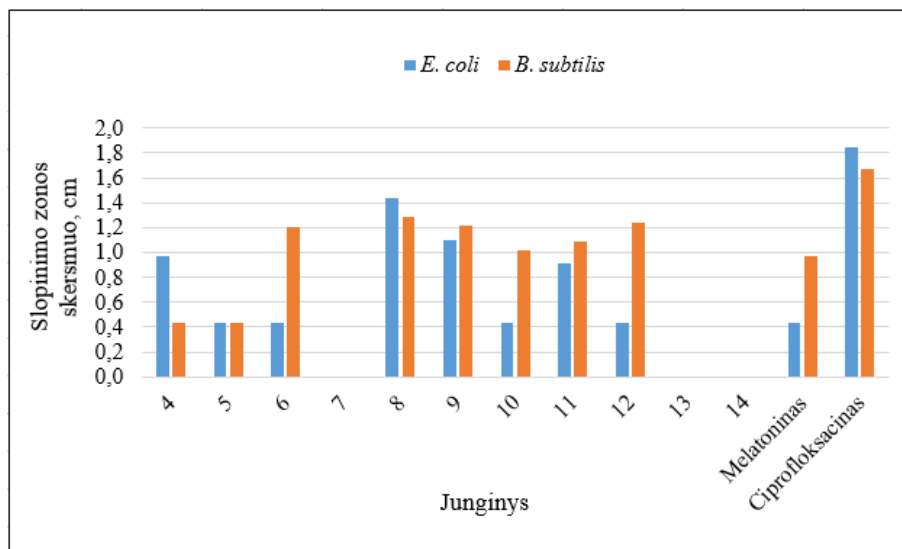
3.17 pav. DPPH tyrimo rezultatai

Iš DPPH tyrimo rezultatų galima daryti išvadą, kad dauguma tiriamųjų junginių pasižymi vidutinio stiprumo antioksidacinėmis savybėmis. Mažiausiu DPPH slopinimu pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-feniletiliden)propanhidrazidas (**4**), kurio slopinimo vertė tik 4,24 %. Melatoninas taip pat pasižymėjo mažu slopinimu – 8,47 %. Visi kiti junginiai pasižymėjo didesniu slopinimu, 33,90–65,25 % intervale. Didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-fenilpropiliden)propanhidrazidas (**5**), kurio DPPH slopinimo vertė nustatyta 65,25 %. Šis rezultatas yra neįprastas ir išsiskiriantis, nes junginys **5** skiriasi nuo junginio **4** tik anglies grandinės ilgiu. Galima daryti išvadą, kad DPPH tyrime etilo radikalas azometino grupėje lemia žymiai stipresnes junginio antioksidacines savybes, palyginus su metilo radikalu, kadangi junginiai **5** ir **10**, pasižymintys didžiausiu slopinimu, vieninteliai turi etilo radikalą. Geromis antioksidacinėmis savybėmis taip pat pasižymėjo junginiai, savo struktūroje turintys heterociklinius fragmentus – junginiai **9** ir **10**, savo struktūroje turintys tiofeno žiedą, junginys **11**, turintis piridino žiedą ir junginys **8**, turintis furano žiedą. Jų DPPH radikalo slopinimo vertės gautos 48,31–55,08 % intervale. Junginiai **13** ir **14** pasižymėjo tokiu pačiu antioksidaciniu aktyvumu – jų slopinimo vertės gautos 46,61 %. Iš to galima spręsti, kad 1-naftilo ir 2-naftilo radikalai identišškai sąveikauja su DPPH. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(2-hidoksifenil)etiliden]propanhidrazidas (**6**) pasižymėjo mažu antioksidaciniu aktyvumu, kaip ir redukcinių savybių tyrime. Atsižvelgus į mažą melatonino ir junginio **6** DPPH slopinimą, galima daryti išvadą, kad junginiai pasižymi skirtingu jautrumu įvairiems antioksidacinio aktyvumo nustatymo metodams.

Viename moksliniame straipsnyje yra aprašyti panašių struktūrų junginių antioksidacinio aktyvumo nustatymo tyrimai DPPH metodu [4]. Straipsnyje aprašyti junginiai yra struktūriškai panašūs į šiame darbe tirtus junginius **4**, **5**, **8**, **9**, **10**, **13** ir **14**. Vienintelis struktūrinis skirtumas junginiuose yra metoksi- grupės buvimas vietoje etoksi- grupės. Straipsnyje tirti junginiai, savo struktūroje turintys heterociklinius furano ir tiofeno fragmentus, pasižymėjo panašiu antioksidaciniu aktyvumu, kaip junginiai **8**, **9** ir **10**. Naftilo radikalus turintys junginiai pasižymėjo didesniu antioksidaciniu aktyvumu nei junginiai **13** ir **14**. Junginio **4** analogas pasižymėjo didesniu antioksidaciniu aktyvumu, tačiau nežymiu. Didžiausias matomas skirtumas yra tarp junginio **5** ir jo analogo, aprašyto straipsnyje. Šiame darbe junginys **5** pasižymėjo didžiausiu slopinimu DPPH tyrime, o straipsnyje aprašytas analogas pasižymėjo 0 % slopinimu. Tokie rezultatai papildo anksčiau suformuluotą išvadą, kad DPPH radikalą veiksmingiau slopina junginiai su ilgesne anglies grandine.

3.4.4. Antibakterinio aktyvumo tyrimas agaro difuzijos metodu

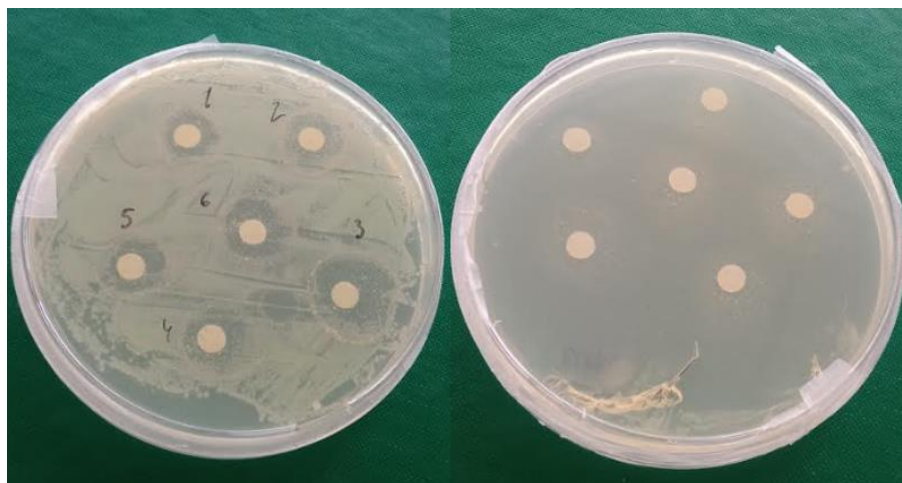
Tiriamųjų junginių antibakterinės savybės stebėtos prieš gramneigiamas *E. coli* ir gramteigiamas *B. subtilis* bakterijas. Bakterijų augimo slopinimo zonos išmatuotos centimetrais. Kuo didesnės bakterijų augimo slopinimo zonos aplink popierinius diskus, tuo stipresnės tiriamojo junginio antibakterinės savybės. Tyrimo rezultatai pateikti 3.18 pav.:



3.18 pav. Agaro difuzijos tyrimo rezultatai

Didžiausiu antibakteriniu aktyvumu, neskaitant palyginamojo antibiotiko ciprofloksacino, pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas (**8**). Šis junginys veiksmingai slopino ir *E. coli*, ir *B. subtilis* bakterijų augimą, kurių slopinimo zonos išmatuotos 1,43 ir 1,28 cm, atitinkamai. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(tiofen-2-il)etiliden]propanhidrazidas (**9**) taip pat gerai slopino abiejų rūšių bakterijų augimą. Slopinimo zonos – 1,10 ir 1,22 cm, atitinkamai. Junginiai **6**, **10**, **12** ir melatoninas veiksmingai slopino tik *B. subtilis* bakterijų augimą. Galima daryti išvadą, kad šie junginiai pasižymi antibakterinėmis savybėmis tik prieš gramteigiamas bakterijas. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-feniletiliden)propanhidrazidas (**4**) slopino tik *E. coli* bakterijų augimą, išmatuota slopinimo zona – 0,97 cm. 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(piridin-4-il)etiliden]propanhidrazidas (**11**) slopino abiejų rūšių bakterijų augimą. Slopinimo zona prieš *E. coli* – 0,92 cm, o prieš *B. subtilis* – 1,08 cm. Šis junginys pasižymėjo geru antibakteriniu aktyvumu, tačiau mažesniu nei junginiai **8**, **9** ir ciprofloksacinas. Ciprofloksacinas pasižymėjo didžiausiu antibakteriniu aktyvumu. Jo išmatuota slopinimo zona prieš *E. coli* bakterijas – 1,85 cm, o prieš *B. subtilis* – 1,67 cm. Visi tiriamieji junginiai, išskyrus **7**, **13** ir **14**, pasižymėjo antibakteriniu aktyvumu. Galima daryti išvadą, kad heterocikliniai fragmentai junginio struktūroje lemia stiprias antibakterines savybes, o dimetilamino- grupės ir naftilo radikalų buvimas struktūroje didina tikimybę, jog junginys nepasižymės antibakteriniu aktyvumu.

3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazido (**8**) ir ciprofloksacino antibakterinio poveikio palyginimas pateiktas 3.19 pav.:



3.19 pav. Antibakterinis poveikis prieš gramneigiamas *E. coli* bakterijas: kairėje – 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazido (**8**); dešinėje – ciprofloksacino

Furano žiedas susilaukia didelio mokslininkų dėmesio kuriant naujus antibakterinius vaistus. Literatūroje nurodoma, kad šis heterociklas pasižymi reikšmingomis antibakterinėmis savybėmis [59]. Dėl šios priežasties, daugelis naujų, potencialiai antibakterinėmis savybėmis pasižyminčių junginių, kuriuos sintetina ir tiria mokslininkai, savo struktūroje turi furano žiedą. Verta paminėti, kad nemaža dalis antibakterinių vaistų, esančių farmacijos rinkoje, taip pat turi furano žiedą savo struktūroje [60].

Rekomendacijos

1. Šiame darbe vykdytą hidrazonų sintezę galima optimizuoti išbandant kitokias reakcijos sąlygas: keičiant temperatūrą, reakcijos trukmę, tirpiklį arba katalizatorių. Susintetintus junginius rekomenduojama praplauti ne metanoliu, o vandeniu, nes vanduo mažiau tirpina susidariusius produktus, prireikiama mažiau filtravimo ciklų, prarandama mažiau produkto ir gaunamos didesnės junginių išeigos vertės. Verta sintetinti panašius junginius, kurių struktūroje esti biologinio aktyvumo tikimybę didinančių funkcinų grupių ir pakaitų, o su gautais produktais vykdyti *N*-alkilinimo, *N*-acilinimo, ciklizacijos ir redukcijos reakcijas, šitaip praplečiant biologiškai aktyvių hidrazonų ir jų darinių įvairovę.
2. Susintetinti hidrazonai pasižymėjo antioksidacinio ir antibakterinio aktyvumo potencialu, todėl verta vykdyti tolimesnes šių ir panašių junginių derivatizacijas, siekiant prisidėti prie antimikrobinio atsparumo problemos sprendimo. Heterocikliniai fragmentai, ypač furano ir piridino žiedai, pasižymėjo didžiausiu biologiniu aktyvumu ir yra perspektyvūs struktūriniai vienetai naujų vaistinių molekulių kūrime, kuriuos vertėtų įtraukti į tokių molekulių struktūrą. Taip pat, vertėtų ištirti naujų susintetintų junginių priešvėžines, priešgrybelines ir kitas savybes, nes hidrazonų biologinio aktyvumo spektras yra itin platus.

Išvados

1. Šiame projekte susintetinta 11 naujų hidrazonų iš pradinės medžiagos 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido ir įvairių pakeistų ketonų. Kondensacijos reakcijose metanolis naudotas kaip tirpiklis, acto rūgštis naudota kaip katalizatorius junginių, struktūroje turinčių heterociklinius fragmentus, sintezėje, o reakcijos mišinys kaitintas 24 val. virimo temperatūroje. Tokios reakcijos sąlygos yra tinkamos naujų hidrazonų sintezei. Gautų junginių išeigų vertės gautos 11–39 % intervale. Susintetintų junginių struktūra patvirtinta ^1H ir ^{13}C BMR, FTIR spektroskopijos, masių spektrometrijos ir mikroanalizės tyrimų duomenimis.
2. Susintetinti 8 nauji hidrazonai iš pradinės medžiagos 3-[(4-etoksifenil)amino]propanhidrazido ir įvairių pakeistų aldehydų. Kondensacijos reakcijose metanolis naudotas kaip tirpiklis, konc. HCl naudota kaip katalizatorius vieno junginio sintezėje, kurio struktūroje yra nitro- funkcinė grupė, o reakcijos mišinys kaitintas 24 val. virimo temperatūroje. Tokios reakcijos sąlygos yra tinkamos naujų hidrazonų sintezei. Gautų junginių išeigų vertės gautos 33–94 % intervale. Susintetintų junginių struktūra patvirtinta ^1H ir ^{13}C BMR, FTIR spektroskopijos ir masių spektrometrijos tyrimų duomenimis.
3. Susintetintų junginių biologinės savybės įvertintos *in silico* pagal ADMET analizę. Visi tiriamieji junginiai pasižymėjo vidutinišku lipofiliškumu, priimtiniu topologiniu poliniu paviršiaus plotu, trumpu pusiniu periodu, žemu terapiniu indeksu ir skirtingu toksiškumo kepenims ir inkstams tikimybės profiliu. Visi junginiai pasižymėjo gera absorbcija ir atitinka Lipinskio taisyklę, tačiau prognozuojama, kad ne visi gali prasiskverbti pro kraujo-smegenų barjerą. Tam labiausiai trukdo tiofeno žiedo fragmento ir hidroksilo grupių buvimas struktūroje. Ilgėjant junginio anglies grandinei, didėja lipofiliškumas ir toksiškumo tikimybė. Mažiausiu potencialiu toksiškumu pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas, kurio struktūroje yra furano žiedas.
4. Susintetintų junginių antioksidacinių ir antibakterinių savybių tyrimų metu nustatyta, kad didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas, 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(piridin-4-il)etiliden]propanhidrazidas ir 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-(1-fenilpropiliden)propanhidrazidas. Didžiausiu antibakteriniu aktyvumu ir prieš gramneigiamas *E. coli*, ir prieš gramteigiamas *B. subtilis* bakterijas pasižymėjo 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(furan-2-il)etiliden]propanhidrazidas. Šiek tiek silpnesnį, tačiau reikšmingą antibakterinį aktyvumą prieš abiejų rūšių bakterijas parodė 3-[(4-etoksifenil)amino]-*N'*-[1-(tiofen-2-il)etiliden]propanhidrazidas.

Literatūros sąrašas

1. OLIVEIRA, M., W. ANTUNES, et al. An Overview of the Recent Advances in Antimicrobial Resistance. *Microorganisms* [interaktyvus]. 2024, 12(9), 1920 [žiūrėta 2025-01-20]. ISSN 2076-2607. Prieiga per doi: 10.3390/microorganisms12091920.
2. SALAM, A., N. AKHTER, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare* [interaktyvus]. 2023, 11(13), 1946 [žiūrėta 2025-01-21]. ISSN 2227-9032. Prieiga per doi: 10.3390/healthcare11131946.
3. VERMA, G., M. SHAQUIQUZZAMAN, et al. A review exploring biological activities of hydrazones. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* [interaktyvus]. 2014, 6(2), 69–80 p. [žiūrėta 2025-01-22]. ISSN 0975-7406. Prieiga per doi: 10.4103/0975-7406.129170.
4. TUMOSIENĖ, I., Kristina KANTMINIENĖ, et al. Antioxidant and Anticancer Activity of Novel Derivatives of 3-[(4-Methoxyphenyl)amino]propanehydrazide. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, 25(13), 2980 [žiūrėta 2025-01-23]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: 10.3390/molecules25132980.
5. PEERANNAWAR, S., William HORTON, et al. Theoretical and experimental analysis of the antioxidant features of diarylhydrazones. *Structural Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 28(2) [žiūrėta 2025-01-24]. ISSN 1572-9001. Prieiga per doi: 10.1007/s11224-016-0867-x.
6. SABAH, A. A. M., Shaza W. SHANTIER, et al. MICROWAVE-ASSISTED SINGLE-STEP SYNTHESIS OF ACID HYDRAZIDES FROM CORRESPONDING ACIDS UTILIZING NEWLY DESIGNED APPARATUS. *Journal of Applied Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2022, 29–37 p. [žiūrėta 2025-01-24]. ISSN 2348-0335. Prieiga per doi: 10.18231/J.JOAPR.2020.29.37.
7. SAHA, A., Rajesh KUMAR, et al. Development and Assessment of Green Synthesis of Hydrazides. *Indian Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 49, 526–531 p. [žiūrėta 2025-01-25]. ISSN 2583-1321. Prieiga per internetą: https://www.researchgate.net/publication/216046147_Development_and_Assessment_of_Green_Synthesis_of_Hydrazides.
8. ROLLAS, S., et al. Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2007, 12(8), 1910–1939 p. [žiūrėta 2025-01-26]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: 10.3390/12081910.
9. SHAH, M. A., Ala UDDIN, et al. Synthesis and Characterization of Novel Hydrazone Derivatives of Isonicotinic Hydrazide and Their Evaluation for Antibacterial and Cytotoxic Potential. *Molecules* [interaktyvus]. 2022, 27(19), 6770 [žiūrėta 2025-01-27]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: 10.3390/molecules27196770.
10. NEWKOME, G. R., D. L. FISHEL. Synthesis of Simple Hydrazones of Carbonyl Compounds by an Exchange Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 1966, 31(3) [žiūrėta 2025-01-28]. ISSN 1520-6904. Prieiga per doi: 10.1021/jo01341a008.
11. WAGAW, S., B. H. YANG, et al. Synthesis of Hydrazones. *Journal of the American Chemical Society* [interaktyvus]. 1998, 120, 6621–6622 p. [žiūrėta 2025-01-29]. ISSN 1520-5126. Prieiga per internetą: <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/C1N/hydrazones.shtml>.
12. KABIR, E., Monir UZZAMAN. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry* [interaktyvus]. 2022 [žiūrėta 2025-01-30]. ISSN 2211-7156. Prieiga per doi: 10.1016/j.rechem.2022.100606.

13. WANG, J. J., Wen SUN, et al. Research progress on the synthesis and pharmacology of 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-oxadiazole derivatives: a mini review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2022, 37(1), 2304–2319 p. [žiūrėta 2025-01-31]. ISSN 1475-6374. Prieiga per doi: 10.1080/14756366.2022.2115036.
14. GORBUNOV, Y. K., Leonid L. FERSHTAT. Chapter One – Recent chemistry and applications of 1,3,4-oxadiazoles. *Advances in Heterocyclic Chemistry* [interaktyvus]. 2024, 143, 1–26 p. [žiūrėta 2025-02-01]. ISSN 1557-8429. Prieiga per doi: 10.1016/bs.aihch.2023.11.001.
15. TOKUMARU, K., Jeffrey N. JOHNSTON. A convergent synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from acyl hydrazides under semiaqueous conditions. *Chemical Science* [interaktyvus]. 2017, 8(4), 3187–3191 p. [žiūrėta 2025-02-02]. ISSN 2041-6539. Prieiga per doi: 10.1039/c7sc00195a.
16. MAJJI, G., Srimanta GUIN, et al. Iodine-catalysed oxidative cyclisation of acylhydrazones to 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles. *RSC Advances* [interaktyvus]. 2013, 4(11), 5357 [žiūrėta 2025-02-03]. ISSN 2046-2069. Prieiga per doi: 10.1039/c3ra44897e.
17. WANG, J., Linyang WANG, et al. Green oxidative cyclization to access 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles from aldehydes and hydrazide derivatives using FeBr₃ catalyst and hydrogen peroxide. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2023 [žiūrėta 2025-02-04]. ISSN 1873-3581. Prieiga per doi: 10.1016/j.tetlet.2023.154783.
18. GROVER, G., Rajarshi NATH, et al. Synthetic and therapeutic perspectives of nitrogen containing heterocycles as anti-convulsants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2020, 28(15), 115585 [žiūrėta 2025-02-05]. ISSN 1464-3391. Prieiga per doi: 10.1016/j.bmc.2020.115585.
19. KUMAR, D., Harsh KUMAR, et al. Mechanism-based approaches of 1,3,4 thiadiazole scaffolds as potent enzyme inhibitors for cytotoxicity and antiviral activity. *Medicine in Drug Discovery* [interaktyvus]. 2023, 17, 100150 [žiūrėta 2025-02-06]. ISSN 2590-0986. Prieiga per doi: 10.1016/j.medidd.2022.100150.
20. ABBASI, S. A., Fazal RAHIM, et al. Synthesis of modified 1,3,4-thiadiazole incorporating substituted thiosemicarbazide derivatives: Elucidating the *in vitro* and *in silico* studies to develop promising anti-diabetic agent. *Results in Chemistry* [interaktyvus]. 2024, 8, 101556 [žiūrėta 2025-02-07]. ISSN 2211-7156. Prieiga per doi: 10.1016/j.rechem.2024.101556.
21. STECOZA, C. E., Constantin DRAGHICI, et al. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Their Anticancer Evaluation. *International Journal of Molecular Sciences* [interaktyvus]. 2023, 24(24), 17476 [žiūrėta 2025-02-08]. ISSN 1422-0067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms242417476.
22. CIFTCI, H. I., Belgin SEVER, et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Potential Antitumor Agents against Chronic Myelogenous Leukemia: Striking Effect of Nitrothiazole Moiety. *Molecules* [interaktyvus]. 2017, 23(1), 59 [žiūrėta 2025-02-09]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: 10.3390/molecules23010059.
23. YANG, S. J., S. H. LEE, et al. Synthesis of 1,3,4-thiadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 78, 438–444 p. [žiūrėta 2025-02-10]. ISSN 1520-6904. Prieiga per internetą: <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/1,3,4-thiadiazoles.shtm>.
24. RAM, V. J., Arun SETHI, et al. Chapter 5 – Five-Membered Heterocycles. *The Chemistry of Heterocycles* [interaktyvus]. 2019, 149–478 p. [žiūrėta 2025-02-11]. ISBN 978-0-08-101191-1. Prieiga per doi: 10.1016/B978-0-08-101033-4.00005-X.

25. DAI, J., Sen TIAN, et al. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Frontiers in Chemistry* [interaktyvus]. 2022, 10, 891484 [žiūrėta 2025-02-12]. ISSN 2296-2646. Prieiga per: doi: 10.3389/fchem.2022.891484.
26. VAISHNANI, M. J., Sabera BIJANI, et al. Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: a review. *Green Chemistry Letters and Reviews* [interaktyvus]. 2024 [žiūrėta 2025-02-19]. ISSN 1751-7192. Prieiga per doi: 10.1080/17518253.2024.2307989.
27. NINO, A. D., Loredana MAIUOLO, et al. Recent Progress in Catalytic Synthesis of 1,2,3-Triazoles. *Catalysts* [interaktyvus]. 2021, 11(9), 1120 [žiūrėta 2025-02-20]. ISSN 2073-4344. Prieiga per doi: 10.3390/catal11091120.
28. ABDELLI, A., Safa AZZOUNI, et al. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2021, 86, 153518 [žiūrėta 2025-02-21]. ISSN 1873-3581. Prieiga per doi: 10.1016/j.tetlet.2021.153518.
29. NEGANOVA, M., Yulia ALEKSANDROVA, et al. Biological Activity Evaluation of Phenolic Isatin-3-Hydrazones Containing a Quaternary Ammonium Center of Various Structures. *International Journal of Molecular Sciences* [interaktyvus]. 2024, 25(20), 11130 [žiūrėta 2025-02-22]. ISSN 1422-0067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms252011130.
30. DRUGBANK. Sunitinib [interaktyvus], [žiūrėta 2025-02-23]. Prieiga per internetą: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01268>.
31. SINOBIOLOGICAL. Chemotherapy and Targeted Therapy, What's The Differences [interaktyvus], [žiūrėta 2025-02-24]. Prieiga per internetą: <https://www.sinobiological.com/research/targeted-therapy/chemotherapy-targeted-therapy>.
32. ALHARTHY, R. D., Arooma TABASSUM, et al. Synthesis and biological evaluation of novel isatin-hydrazide conjugates as potential antidiabetic agents. *Journal of Molecular Structure* [interaktyvus]. 2023, 1288, 135783 [žiūrėta 2025-02-25]. ISSN 1872-8014. Prieiga per doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135783.
33. GAWANDE, M. B., Sameer S. DESHPANDE, et al. A novel *N*-alkylation of amines by alkyl halides on mixed oxides at room temperature. *Catalysis Communications* [interaktyvus]. 2007, 8(3), 576–582 p. [žiūrėta 2025-02-26]. ISSN 1873-3905. Prieiga per doi: 10.1016/j.catcom.2006.08.011.
34. FUJITA, K., Zhenzi LI, et al. *N*-Alkylation of amines with alcohols catalyzed by a Cp*Ir complex. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2003, 44(13), 2687–2690 p. [žiūrėta 2025-02-27]. ISSN 1873-3581. Prieiga per doi: 10.1016/S0040-4039(03)00371-X.
35. HAO, W., S. GAO, et al. Synthesis of Hydrazones. *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2024, 89, 2605–2621 p. [žiūrėta 2025-02-28]. ISSN 1520-6904. Prieiga per internetą: <https://www.organic-chemistry.org/synthesis/C1N/hydrazones.shtm>.
36. WEI, D., Peng YANG, et al. *N*-Alkylation of Amines with Alcohols Catalyzed by Manganese(II) Chloride or Bromopentacarbonylmanganese(I). *The Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2021, 86(3), 2254–2263 p. [žiūrėta 2025-03-01]. ISSN 1520-6904. Prieiga per doi: 10.1021/acs.joc.0c02407.
37. JIANG, L., Ling NI, et al. Visible-light-induced *N*-alkylation of anilines with 4-hydroxybutan-2-one. *RSC Advances* [interaktyvus]. 2024, 14, 14452–14455 p. [žiūrėta 2025-03-02]. ISSN 2046-2069. Prieiga per doi: 10.1039/D4RA01339E.

38. IBRAHIM, T. S., Israa A. SELIEM, et al. An Efficient Greener Approach for *N*-acylation of Amines in Water Using Benzotriazole Chemistry. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, 25(11), 2501 [žiūrėta 2025-03-14]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: 10.3390/molecules25112501.
39. SHAMSZAD, M., M. T. CRIMMINS. 3.2 Amino Acid Derived Heterocyclic Chiral Auxiliaries: The use of Oxazolidinones, Oxazolidinethiones, Thiazolidinethiones, and Imidazolidinones. *Comprehensive Chirality* [interaktyvus]. 2012, 3, 19–41 p. [žiūrėta 2025-03-15]. ISBN 978-0-08-095168-3. Prieiga per doi: 10.1016/B978-0-08-095167-6.00302-5.
40. KE, F., Yiwen XU, et al. Electrochemical *N*-acylation synthesis of amides under aqueous conditions. *Green Chemistry* [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2025-03-16]. ISSN 1463-9270. Prieiga per internetą: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/gc/c9gc01391a>.
41. IMMING, P. Chapter 2 - Medicinal Chemistry: Definitions and Objectives, Drug Activity Phases, Drug Classification Systems. *The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition)* [interaktyvus]. 2008, 63–72 p. [žiūrėta 2025-03-17]. ISBN 978-0-08-056877-5. Prieiga per doi: 10.1016/B978-0-12-374194-3.00002-0.
42. BUNALLY, S. B., Christopher N. LUSCOMBE, et al. Using Physicochemical Measurements to Influence Better Compound Design. *SLAS Discovery* [interaktyvus]. 2019, 24(8), 791–801 p. [žiūrėta 2025-03-18]. ISSN 2472-5560. Prieiga per doi: 10.1177/2472555219859845.
43. MUNTEANU, I. G., Constantin APETREI. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* [interaktyvus]. 2021, 22(7), 3380 [žiūrėta 2025-03-19]. ISSN 1422-0067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms22073380.
44. BALOUIRI, M., Moulay SADIKI, et al. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [interaktyvus]. 2015, 6(2), 71–79 p. [žiūrėta 2025-03-20]. ISSN 2214-0883. Prieiga per doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
45. PADMINI, K., M. DIVYA, et al. A Review on Biological Importance of Hydrazones. *International Journal of Pharma Research & Review* [interaktyvus]. 2013, 2(8), 43–58 p. [žiūrėta 2025-03-21]. ISSN 2278-6074. Prieiga per internetą: <https://www.rroij.com/open-access/a-review-on-biological-importance-of-hydrazones.pdf>.
46. POPIOLEK, Ł. Updated Information on Antimicrobial Activity of Hydrazide–Hydrazones. *International Journal of Molecular Sciences* [interaktyvus]. 2021, 22(17), 9389 [žiūrėta 2025-05-05]. ISSN 1422-0067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms22179389.
47. ALTHAGAFY, H. S., Mostafa K. Abd EL-AZIZ. Pharmacological updates of nifuroxazide: Promising preclinical effects and the underlying molecular mechanisms. *European Journal of Pharmacology* [interaktyvus]. 2023, 951, 175776 [žiūrėta 2025-05-06]. ISSN 1879-0712. Prieiga per doi: 10.1016/j.ejphar.2023.175776.
48. BASILE, M., Stefano GIDARO, et al. Parenteral Troxerutin and Carbazochrome Combination in the Treatment of Post-hemorrhoidectomy Status: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase IV Study. *Current Medical Research and Opinion* [interaktyvus]. 2001, 17(4), 256–261 p. [žiūrėta 2025-05-07]. ISSN 1473-4877. Prieiga per doi: 10.1185/0300799019117018.
49. TSIMBERIDOU, A. M., Yesid ALVARADO, et al. Evolving role of ribonucleoside reductase inhibitors in hematologic malignancies. *Expert Review of Anticancer Therapy* [interaktyvus]. 2002, 2(4), 437–448 p. [žiūrėta 2025-05-08]. ISSN 1744-8328. Prieiga per doi: 10.1586/14737140.2.4.437.

50. FERREIRA, L. L. G., Adriano D. ANDRICOPULO. ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug Discovery Today* [interaktyvus]. 2019, 24(5), 1157–1165 p. [žiūrėta 2025-05-09]. ISSN 1878-5832. Prieiga per doi: 10.1016/j.drudis.2019.03.015.
51. ADJISSI, L., Nadjib CHAFAI, et al. New aromatic hydrazones: Synthesis, structural analysis, DFT study, biological activity, ADME-T properties and *in silico* evaluation of their inhibition of SAS-CoV-2 main protease. *Journal of Molecular Structure* [interaktyvus]. 2023, 1279, 134997 [žiūrėta 2025-05-10]. ISSN 1872-8014. Prieiga per doi: 10.1016/j.molstruc.2023.134997.
52. TUMOSIENĖ, I., Ilona JONUŠKIENĖ, et al. Novel *N*-Substituted Amino Acid Hydrazone-Isatin Derivatives: Synthesis, Antioxidant Activity, and Anticancer Activity in 2D and 3D Models *In Vitro*. *International Journal of Molecular Sciences* [interaktyvus]. 2021, 22(15), 7799 [žiūrėta 2025-05-11]. ISSN 1422-0067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms22157799.
53. GHAGANE, S. C., Sridevi I. PURANIK, et al. *In vitro* antioxidant and anticancer activity of *Leea indica* leaf extracts on human prostate cancer cell lines. *Integrative Medicine Research* [interaktyvus]. 2017, 6(1), 79–87 p. [žiūrėta 2025-05-12]. ISSN 2213-4239. Prieiga per doi: 10.1016/j.imr.2017.01.004.
54. WOJTUNIK-KULESZA, K. A. Approach to Optimization of FRAP Methodology for Studies Based on Selected Monoterpenes. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, 25(22), 5267 [žiūrėta 2025-05-13]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: 10.3390/molecules25225267.
55. HILLEMANE, V., Yogendra NAYAK, et al. Evaluation of the Antioxidant Activity of Novel Synthetic Chalcones and Flavonols. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* [interaktyvus]. 2012, 3, 216–219 p. [žiūrėta 2025-05-17]. ISSN 2010-0221. Prieiga per doi: 10.7763/IJCEA.2012.V3.189.
56. CHITIMUS, D. M., Mihaela Roxana POPESCU, et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules* [interaktyvus]. 2020, 10(9), 1211 [žiūrėta 2025-05-18]. ISSN 2218-273X. Prieiga per doi: 10.3390/biom10091211.
57. SHARIATI, A., Maniya ARSHADI, et al. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. *Frontiers in Public Health* [interaktyvus]. 2022, 10 [žiūrėta 2025-05-19]. ISSN 2296-2565. Prieiga per doi: 10.3389/fpubh.2022.1025633.
58. MAI-PROCHNOW, A., Maryse CLAUSON, et al. Gram positive and Gram negative bacteria differ in their sensitivity to cold plasma. *Scientific Reports* [interaktyvus]. 2016, 6, 38610 [žiūrėta 2025-05-20]. ISSN 2045-2322. Prieiga per doi: 10.1038/srep38610.
59. MALLADI, S., P. Suri BABU, et al. Synthesis and antibacterial activity studies of 2,4-di substituted furan derivatives. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* [interaktyvus]. 2017, 6(4), 345–353 p. [žiūrėta 2025-05-21]. ISSN 2314-8543. Prieiga per doi: 10.1016/j.bjbas.2017.08.001.
60. FARAG, H., Hadeel AL-SAYED. A Review on Biological and Medicinal Significance of Furan. *AlQalam Journal of Medical and Applied Sciences* [interaktyvus]. 2023, 6(1), 44–58 p. [žiūrėta 2025-05-22]. ISSN 2707-7179. Prieiga per doi: 10.5281/zenodo.7650255.

Publikacijų sąrašas

Mokslinių tyrimų rezultatų skelbimas konferencijose

1. Pranešimas studentų mokslinėje konferencijoje „Chemija ir cheminė technologija 2024“ – HIDRAZONŲ IŠ 3-[(4-ETOKSIFENIL)AMINO]PROPANHIDRAZIDO SINTEZĖ IR CHARAKTERIZAVIMAS.
2. Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „BOS 2024“ – DEVELOPMENT AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL S-SUBSTITUTED 1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONES CONTAINING A HETEROCYCLIC MOIETY IN THEIR STRUCTURE.
3. Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „Good solutions for gaps in pharmacy: in line with the European priorities“ – SYNTHESIS AND ADMET EVALUATION OF 2-PYRROLIDINONE-AZOLE DERIVATIVES.
4. Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „The COINS 2025“ – SYNTHESIS OF 2-PYRROLIDINONE-AZOLE DERIVATIVES AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY *IN SILICO*.
5. Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „Open Readings 2025“ – SYNTHESIS OF HYDRAZONES FROM 3-[(4-ETHOXYPHENYL)AMINO]PROPANEHYDRAZIDE AND EVALUATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY *IN SILICO*.
6. Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „Open Readings 2025“ – THE EFFECT OF NOVEL HYDRAZONE DERIVATIVES ON HUMAN BRAIN, TRIPLE-NEGATIVE BREAST, AND SKIN CANCER CELL LINES.
7. Pranešimas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje „Open Readings 2025“ – DESIGN AND MOLECULAR DOCKING STUDIES OF PYRIDINE-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIONE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTICANCER DRUG CANDIDATES.