



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
FARMACIJOS FAKULTETAS**

**Gabrielė Gudžinskaitė**

**3-((2,5-DIMETILFENIL)(TIAZOL-2-IL)AMINO)PROPANO  
RŪGŠTIES JUNGINIŲ SINTEZĖ, JŲ HETEROCIKLIZACIJA IR  
GAUTŲ DARINIŲ BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

**Vadovas**

dr. Kazimieras Anusevičius

**KAUNAS, 2018**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
FARMACIJOS FAKULTETAS**

**3-[(2,5-DIMETILFENIL)(1,3-TIAZOL-2-IL)AMINO]PROPANO  
RŪGŠTIES JUNGINIŲ SINTEZĖ, JŲ HETEROCIKLIZACIJA IR  
GAUTŲ DARINIŲ BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

Medicininė chemija (kodas 628F10001)

**Vadovas**

(parašas) dr. Kazimieras Anusevičius

(data)

**Recenzentė**

(parašas) dr. Joana Solovjova

(data)

**Projektą atliko**

(parašas) Gabrielė Gudžinskaitė

(data)

**KAUNAS, 2018**



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS**



**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Gabrielė Gudžinskaitė

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„3-((2,5-dimetilfenil)(tiazol-2-il)amino)propano rūgšties junginių sintezė, jų heterociklizacija ir gautų darinių biologinių savybių tyrimas“

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2018 m. birželio mėn. 1 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Gabrielės Gudžinskaitės**, Baigiamasis projektas tema „3-((2,5-dimetilfenil)(tiazol-2-il)amino)propano rūgšties junginių sintezė, jų heterociklizacija ir gautų darinių biologinių savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

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

---

*(vardą ir pavardę įrašyti ranka)*

---

*(parašas)*

# TURINYS

SANTRAUKA.....	5
SUMMARY.....	6
SANTRUMPOS.....	7
ĮVADAS .....	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
1.1 Chinolono fragmentą turinčių junginių sintezė ir savybės .....	10
1.2 Chalkono fragmentą turinčių junginių savybės ir jų sintezė.....	14
1.3 Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....	22
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI.....	23
2.1 Medžiagos.....	23
2.2 Tyrimų metodai.....	24
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS .....	36
3.1 Chinolono fragmentą turinčių junginių sintezė .....	36
3.2 Chalkono fragmentą turinčių darinių sintezė.....	37
3.3 Chalkono fragmento ciklizacija hidrazino monohidratu .....	39
3.4 Chalkono fragmento ciklizacija į heterociklinius darinius .....	43
3.5 Naujai susintetintų junginių biologiniai tyrimai .....	48
3.5.1 Antioksidacinių savybių tyrimas .....	48
3.5.2 Antibakterinių savybių tyrimas.....	49
IŠVADOS .....	54
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	55

Gudžinskaitė, Gabrielė. 3-((2,5-dimetilfenil)(tiazol-2-il)amino)propano rūgšties junginių sintezė, jų heterociklizacija ir gautų darinių biologinių savybių tyrimas. *Chemijos magistro* baigiamasis projektas / vadovas dr. Kazimieras Anusevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *tiou Reidorūgštis, heterociklizacija, chinolonas, chalkonas, tiazolas, 3,4-dihidropirazolas, 4,5-dihidroizoksazolas, 3-ciano-2-metoksipiridinas, 1-imino(sulfanil)metil]-4,5-dihidro-1H-pirazolas, DPPH, FRAP, E. Coli, Rhizobium radiobacter, Xanthomonas campestris.*

Kaunas, 2018. 62 p.

## SANTRAUKA

Šiame darbe buvo atliktos 3-[(2,5-dimetilfenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties transformacijos į chinolono ir chalkono fragmentus turinčius darinius, taip pat atlikta chalkono fragmento ciklizacija į įvairius heterociklus. Atlikus tiou Reidorūgšties reakcijas su įvairiais  $\alpha$ -bromacetofenonais, susintetinti tiazolo žiedus turintys dariniai. Jų  $\beta$ -alanino fragmentai toliau buvo ciklizuoti į piperidin-4-ono žiedą reakcijos su polifosforo rūgštimi metu. Iš tiou Reidorūgšties dviejų etapų reakcijos metu, per tarpinį junginį 5-acetil-4-metiltiazolą, susintetinti 4-fenilpakeisto chalkono fragmentą turintys dariniai. Ištirtos 3-[[5-[3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties ciklizacijos reakcijos su hidrazino monohidratu, susintetinti pirazolo ir N-acetilpirazolo heterociklus turintys dariniai. Atliktos 4-bromfenilpakeisto chalkono ciklizacijos reakcijos su hidroksilamino hidrochloridu, fenilhidrazinu, tiosemikarbazidu bei malono rūgšties dinitrilu ir susintetinti atitinkamai 4,5-dihidroizoksazolo, 3,4-dihidropirazolo bei 3-ciano-2-metoksipiridino ciklus turintys dariniai. Naujai susintetintų produktų struktūros buvo įrodytos remiantis  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR bei elementinės analizės duomenimis, nustatytos jų lydymosi temperatūros. Didžiąjai daliai naujai susintetintų darinių atlikti antioksidacinių savybių DPPH radikalo slopinimo ir FRAP metodais tyrimai bei antibakterinio aktyvumo tyrimai prieš *E. coli*, *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* mikroorganizmus.

Gudžinskaitė, Gabrielė. *Synthesis of 3-((2,5-dimethylphenyl)(thiazol-2-yl)amino)propanoic acid derivatives, their heterocyclization reactions and biological evaluation of novel thiazoles: Master's thesis in Chemistry / supervisor dr. Kazimieras Anusevičius. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.*

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *thioureido acid, heterocyclization, quinolone, chalcone, thiazole, 3,4-dihydropyrazole, 4,5-dihydroisoxazole, 3-cyano-2-metoxypyridine, 1-imine(sulphonyl)methyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole, DPPH, FRAP, E. Coli, Rhizobium radiobacter, Xanthomonas campestris.*

Kaunas, 2018, 62 p.

## SUMMARY

*In this project, transformations of 3-[(2,5-dimethylphenyl)(1,3-thiazol-2-yl)amino]propanoic acid to quinolone and chalcone containing substances were carried out and heterocyclization of chalcone fragment to various heterocycles was performed. Reactions between thioureido acid and various  $\alpha$ -bromoacetophenones were carried out and products with thiazole heterocycles were obtained.  $\beta$ -alanine fragments of those substances were cyclized using polyphosphoric acid and piperidin-4-one ring containing products were obtained. Using thioureido acid as starting material and separating 5-acetyl-4-methylthiazole as an intermediate, several 4-phenylsubstituted chalcones were obtained. Cyclization reactions of 4-bromophenyl substituted chalcone with hydrazine monohydrate were analyzed and substances containing pyrazole and N-acetyl-pyrazole rings were obtained. Reactions of 3-[[5-[3-(4-bromophenyl)prop-2-enoyl]-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl](2,5-dimethylphenyl)amino]propanoic acid and hydroxylamine hydrochloride, phenylhydrazine, thiosemicarbazide and malononitrile were performed and products containing 4,5-dihydroisoxazole, 3,4-dihydropyrazole and 3-cyano-2-metoxypyridine heterocycles were obtained. The structures of newly synthesized compounds were characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR, elemental analysis data and melting point. The majority of synthesized materials were analysed for their antioxidant properties performing DPPH and FRAP assays and antibacterial activity against *E. coli*, *Rhizobium radiobacter* and *Xanthomonas campestris* bacteria was determined.*

## SANTRUMPOS

$^{13}\text{C}$  BMR – magnetinis  $^{13}\text{C}$  anglies branduolių rezonansas

$^1\text{H}$  BMR – magnetinis  $^1\text{H}$  protonų branduolių rezonansas

$\text{CDCl}_3$  – deuterintas chloroformas

d – dubletas

DMSO – dimetilsulfoksidas

DMSO- $d_6$  – deuterintas dimetilsulfoksidas

DNR – deoksiribonukleorūgštis

DPPH – 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo laisvasis radikalas

ESI-HRMS – elektronų srauto jonizacijos aukštos skiriamosios gebos masių spektroskopija

FRAP – trivalentės geležies jonų redukcijos jėga (anglų k. – *ferric reducing antioxidant power*)

IR – infraraudonoji spektroskopija

$J$  – sukinio–sukinio sąveikos konstanta

k. t. – kambario temperatūra,  $^{\circ}\text{C}$

kat. – katalizatorius

LB – *Luria – Bertani* mitybinė terpė

lyd. t. – lydymosi temperatūra,  $^{\circ}\text{C}$

m – multipletas

$\delta$ , m. d. – bangos poslinkis milijoninėmis dalimis

m/z – masės ir krūvio santykis

pl. s – platus singletas

PPA – polifosforo rūgštis

s – singletas

t – tripletas

TMS – tetrametilsilanas

v. t. – virimo temperatūra,  $^{\circ}\text{C}$

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

$\nu$  – bangos skaičius,  $\text{cm}^{-1}$

## ĮVADAS

Šiuo metu vis opesnė problema tampa ligos, sukeltos įvairių mikroorganizmų dėl jų besivystančio atsparumo taikomam gydymui. Ypatingas mokslininkų dėmesys skiriamas gramneigiamas bakterijas veikiančių junginių paieškoms, siekiama rasti alternatyvų šiuo metu medicinoje naudojamiems antibiotikams. Viena iš svarbiausių organinės sintezės užduočių yra prisidėti prie naujų, veiksmingesnių molekulių atradimo, kurios ateityje galėtų būti pritaikytos medicinos praktikoje gydant mikroorganizmų sukeltas ligas.

Nuo pirmųjų chinolonų klasės antibiotikų, pasižymėjusių ypač stipriu poveikiu, atradimo iki šių dienų susintetinta ir ištirta nemažai šios klasės junginių. Iki šiol plačiai tyrinėjama 4-chinolonų bei jų analogų 3,4-dihidrochinolinonų sintezė ir biologinis aktyvumas. Modifikuojant 4-chinolono darinius dažnai gaunami ryškiu antibakteriniu, priešvėžiniu ir kt. poveikiu pasižymintys junginiai.

Šiuo metu nemažiau plačiai tyrinėjami ir natūralioje gamtoje paplitę chalkono fragmentą turintys dariniai. Jų sintetiniai analogai dažnai pasižymi ryškiu antioksidaciniu, antibakteriniu ir kt. poveikiu. Dėl galimybės chalkono fragmentą cikлізуoti į visą eilę heterociklų galima didelė naujų struktūrų, pasižymintį plačiu spektru naudingųjų savybių, įvairovė.

Dėl plačių modifikavimo galimybių ir naujų darinių universalus biologinio aktyvumo molekulių su 4-chinolono ar chalkono fragmentais sintezė yra perspektyvi organinės sintezės sritis.

**Darbo tikslas:** Iš 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgšties susintetinti naujus tiazolo fragmentą turinčius darinius, atlikti jų heterociklizacijos reakcijas ir įvertinti susintetintų junginių antioksidacinį bei antibakterinį aktyvumą.

### **Darbo uždaviniai:**

1. Panaudojant 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgštį susintetinti 4-arilpakeisto 2-amino-1,3-tiazolo ir 2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-ono žiedus molekulėje turinčius darinius.
2. Ištirti 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties acetilo grupės reakcijas su aromatiniais aldehidais, suformuojant chalkono fragmentą molekulėje turinčius darinius.
3. Atlikti 3-[[5-[3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties heterociklizacijos reakcijas su nukleofilais – hidrazino monohidratu, hidroksilamino hidrokloridu, fenilhidrazinu, tiosemikarbazidu ir malono rūgšties dinitrilu.
4. Susintetinti *N*-acetilpirazolo ir  $\beta$ -alanino fragmentus molekulėje turinčią – 3-[[5-[1-acetil-5-(4-bromfenil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštį.

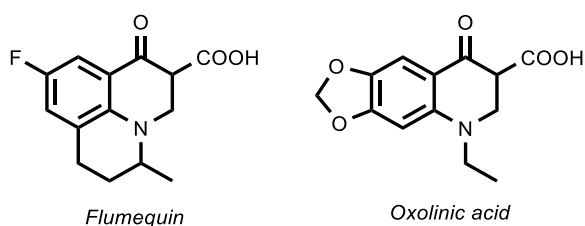


5. Įvertinti naujai susintetintų junginių antioksidacines savybes DPPH ir FRAP metodais bei ištirti antibakterines savybes prieš *E. coli*, *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* mikroorganizmus.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

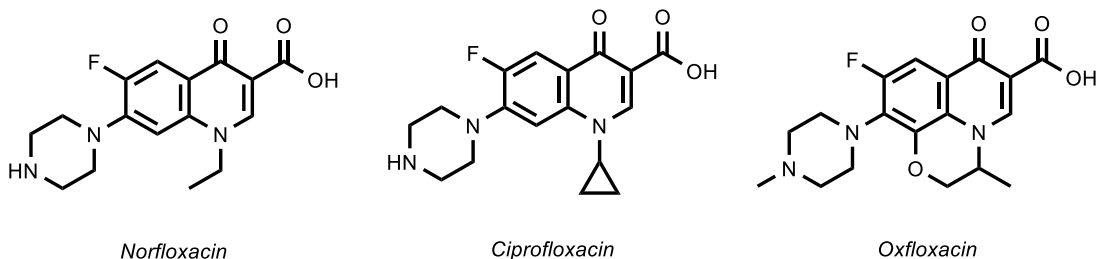
## 1.1 Chinolono fragmentą turinčių junginių sintezė ir savybės

Chinolonai – plati organinių darinių klasė, tyrinėjama dėl įvairaus biologinio jos atstovų aktyvumo. Gilintis į šios klasės junginių sintezę ir naudingąsias savybes buvo pradėta XX a. antrojoje pusėje, atradus pirmuosius chinolonus (žr. 1.1.1 pav.) ir pastebėjus stiprų antibakterinį jų aktyvumą. Vieni pirmųjų sintetiniu būdu gautų 4-chinolonų (žr. 1.1.2 pav.) buvo skirti gydyti gramneigiamų bakterijų sukeltoms šlapimo takų infekcijoms [1].



1.1.1 pav. Pirmieji antibakteriškai aktyvūs chinolonai

Tobulinant pirmųjų 4-chinolonų struktūrą, ilgainiui atrasti prieš gramneigiamas bakterijas ypač aktyvūs monofluorchinolonai, iki šiol taikomi medicinos praktikoje (žr. 1.1.2 pav.) [2].



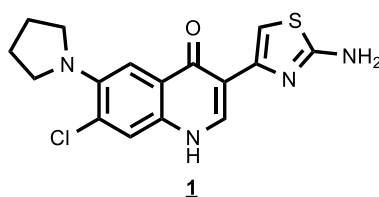
1.1.2 pav. Antibakteriniu poveikiu pasižymintys chinolono dariniai

Siekiant nustatyti šių ir kitų chinolonų antibakterinio aktyvumo priežastis, buvo atlikti norfloksacino ir DNR topoizomerazės sąveikos tyrimai [3]. Šie fermentai dalyvauja DNR replikacijos procese ir yra būtini DNR sintezės procese [4]. Manoma, kad chinolono molekulė jungiasi prie DNR ir gramneigiamoms bakterijoms būdingo II tipo topoizomerazės kompleksu ją stabilizuodama ir taip inhibuodama fermento veiklą [5, 6].

Šis procesas taip pat pastebėtas ir atliekant ciprofloksacino ir oksfloksacino tyrimus su gramteigiamomis bakterijomis (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), kurioms būdinga IV tipo topoizomerazė [7]. Fluorchinolonų veikimo universalumą pabrėžia ir 2015 m. atlikti tyrimai su maliariją sukeliančiu eukariotu *Plasmodium falciparum* [8]. Šio tyrimo metu taip pat

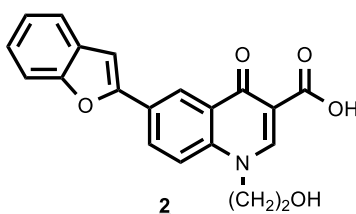
pastebėta fluorchinolonų sąveika su eukarioto topoizomerazėmis ir buvo užblokuota mikroorganizmo DNR sintezė.

Tačiau greta ryškių antimikrobinių savybių, yra pastebėtas ir fluorchinolonų toksiškumas juos vartojančio žmogaus organizmui ir aplinkai [9, 10], todėl nuolat stengiamasi atrasti naujų, tobulesnių molekulių, kurios demonstruotų palankų naudingųjų ir kenksmingųjų savybių santykį. Pavyzdžiui, junginys **1** išsiskyrė iš straipsnyje [11] susintetintų panašių molekulių kaip pasižymintis antibakteriniu aktyvumu prieš gramneigiamas bakterijas ir žemu toksiškumu kepenų ląstelėms (žr. 1.1.3 pav.).



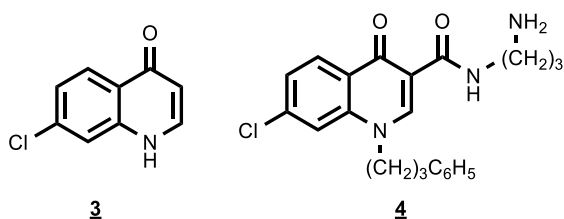
**1.1.3 pav.** Antibakteriniu veikimu pasižymintis 4-chinolono darinys

Vykdam 4-chinolono modifikacijas, yra susintetinta įvairių junginių, pasižyminčių ir kitomis naudingosiomis savybėmis. Pavyzdžiui, junginys **2** straipsnio [12] autorių buvo ištirtas kaip aktyvus prieš hepatito C virusą (žr. 1.1.4 pav.).



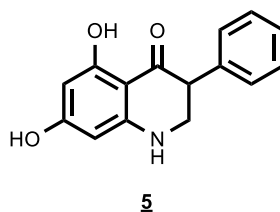
**1.1.4 pav.** Prieš hepatito C virusą aktyvus chinolono darinys

Taip pat yra žinomas ir priešvėžinis chinolono darinių aktyvumas. Modifikuojant šiuo metu prieš kepenų vėžį naudojamo 7-chloro-4(1*H*)-chinolono **3** struktūrą, buvo susintetintas junginys **4**, selektyviai veikiantis kepenų vėžio ląstelių liniją, t. y. sutrikdantis auglio ląstelės ciklą ir sukeliantis apoptozę (žr. 1.1.5 pav.) [13].



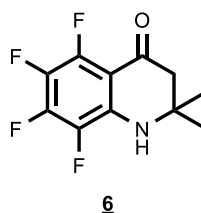
**1.1.5 pav.** Priešvėžiniu aktyvumu pasižymintys junginiai

Greta 4-chinolono darinių, šiuo metu plačiai tyrinėjami ir hidrintą piridin-4-ono žiedą turintys junginiai. 1.1.6 pav. pavaizduotas 2,3-dihidrochinolin-4-onas **5** pasižymėjo poveikiu krūties vėžio ląstelėms [14].



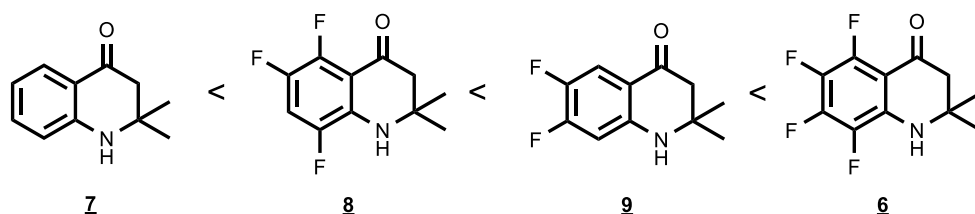
**1.1.6 pav.** Biologiškai aktyvus 2,3-dihidrochinolin-4-ono darinys

Priešvėžinio aktyvumo tyrimo rezultatai publikuoti ir kitų autorių straipsnyje [15]. Šiuo atveju buvo tirtas įvairių 2,3-dihidrochinolonų poveikis prieš žmogaus kraujo vėžį. Didžiausiu priešvėžiniu aktyvumu pasižymėjo junginys **6** (žr. 1.1.7 pav.).



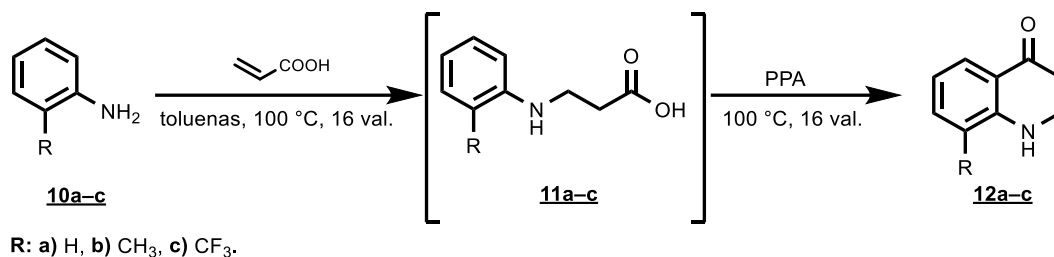
**1.1.7 pav.** Priešvėžiniu aktyvumu pasižymintis 2,3-dihidrochinolin-4-onas

Tame pačiame tyrime [15] buvo palygintas nefluorinto junginio **7** ir jo fluorintų analogų **8, 9, 6** antioksidacinis aktyvumas prieš vandenilio peroksido sukeltas mutacijas *Salmonella typhimurium* ląstelių linijoje. Rezultatai parodė, kad fluoro atomų skaičius molekulėje daro įtaką junginio antioksidaciniam aktyvumui. Aktyviausias šiuo atveju buvo junginys **6**, kuris taip pat pasižymėjo ir priešvėžiniu poveikiu anksčiau aptartame eksperimente. Junginių eiliškumas nuo mažiausio antioksidacinio aktyvumo iki didžiausio pavaizduotas 1.1.8 pav.



**1.1.7 pav.** Antioksidacinio aktyvumo palyginimas

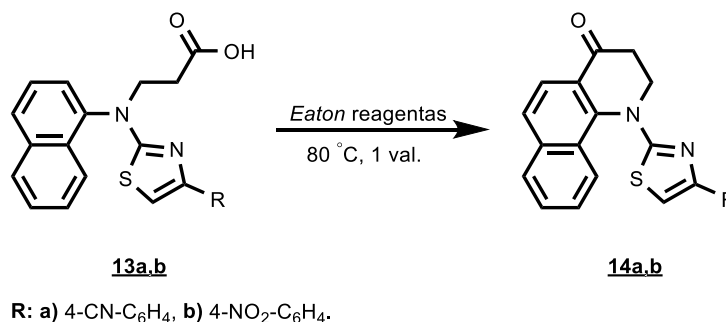
Anksčiau minėtiems 2,3-dihidrochinolin-4-ono dariniams gauti dažnai vykdoma  $\beta$ -alanino fragmento ciklizacija polifosforo rūgštimi (žr. 1.1.1 schema) [16, 17].



**1.1.1 schema.** Chinolono darinių sintezė naudojant polifosforo rūgštį

Siekdami susintetinti chinolono darinius **20a–c**, patento [16] autoriai vykdė anilino junginių **10a–c** modifikacijas. Šiuos darinius paveikus akrilo rūgštimi buvo gauti dariniai su  $\beta$ -alanino fragmentu **11a–c**, kurie iš reakcijos mišinio išskirti nebuvo ir kitam žingsniui panaudotas reakcijos mišinys. Šiuos  $\beta$ -alanino darinius **11a–c** maišant polifosforo rūgštyje aukštoje temperatūroje buvo gauti chinolono fragmentą turintys dariniai 2,3-dihidrochinolin-4-onai **12a–c**.

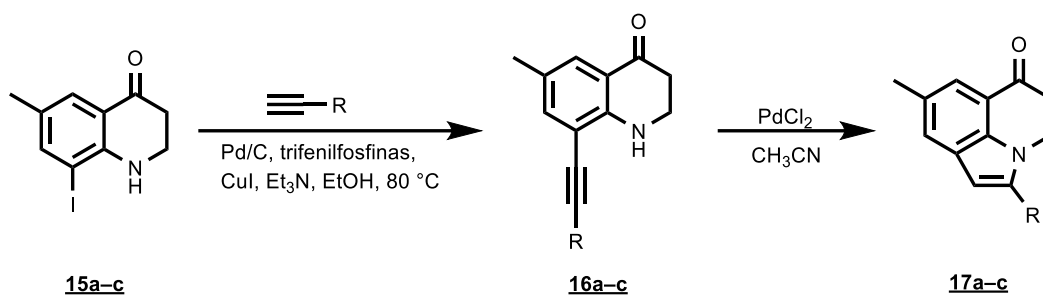
Kitas būdas 2,3-dihidrochinolin-4-onams gauti yra Eaton reagento panaudojimas. Straipsnyje [18] pateiktas tokios sintezės pavyzdys (žr. 1.1.2 schema).



**1.1.2 schema.** Chinolonų sintezė panaudojant Eaton reagentą

Junginius **13a,b** veikiant Eaton reagentu 80 °C temperatūroje buvo cikliziuotas  $\beta$ -alanino fragmentas ir gera išeiga (atitinkamai 92 % ir 88 %) gauti dariniai **14a,b**.

Siekiant susintetinti naujus biologiškai aktyvius 2,3-dihidrochinolonus, dažnai atliekamos jau esamo chinolono fragmento modifikacijos panaudojant paladžio katalizatorius. Pavyzdžiui, straipsnio [19] autoriams pavyko susintetinti diabetui gydyti potencialiai galimus pritaikyti chinolonus **17a–c**, atliekant junginio **15a–c** modifikacijas (žr. 1.1.3 schema).



R: a) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, b) 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, c) C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

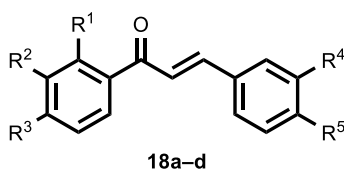
### 1.1.3 schema. Biologiškai aktyvių chinolono darinių sintezė

Junginiams **15a-c** reaguojant su įvairiais acetilenaais, esant paladžio katalizatoriams, dviejų etapų reakcijos metu gaunami pirolo žiedą turintys dariniai **17a-c**.

## 1.2 Chalkono fragmentą turinčių junginių savybės ir jų sintezė

Kaip ir chinolono, chalkono dariniai taip pat žinomi dėl savo įvairaus biologinio aktyvumo. Plačiu naudingųjų savybių spektru pasižymi natūraliai gamtoje egzistuojantys chalkono fragmentą turintys dariniai, taip pat ir jų sintetiniai analogai. Šiame skyriuje aptarti keli tokių junginių pavyzdžiai.

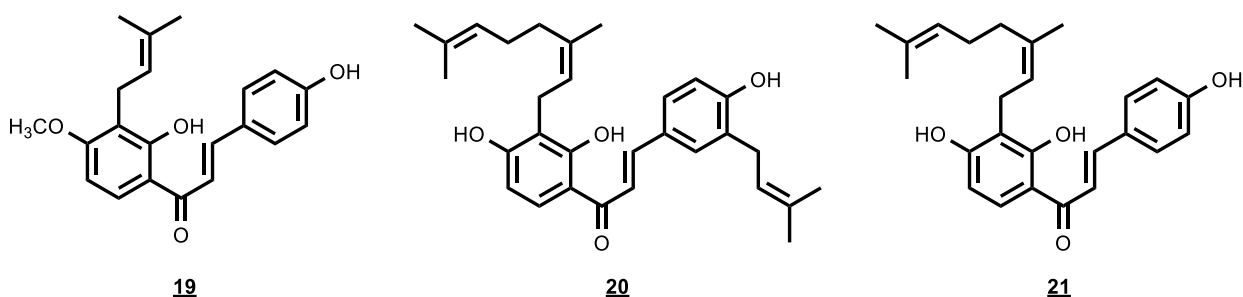
Viena plačiausiai tyrinėjamų chalkono darinių savybių – antibakterinis aktyvumas. Studijoje [20] buvo palygintas naujai susintetintų chalkonų ir šiuo metu medicinoje taikomo antibiotiko ampicilino aktyvumas prieš gramneigiamas *E. coli* bakterijas. Rezultatai parodė, kad už ampiciliną aktyvesni junginiai buvo tie, kurie aromatiniam žiede turi Br-, Cl- ar NO<sub>2</sub>- pakaitus (žr. 1.2.1 pav.).



R<sup>1</sup>: a-c) H; d) Cl;  
 R<sup>2</sup>: a) Br; b-d) H;  
 R<sup>3</sup>: a) H; b) NO<sub>2</sub>; c,d) Cl;  
 R<sup>4</sup>: a) NO<sub>2</sub>, b-d) H;  
 R<sup>5</sup>: a) H; b-d) SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

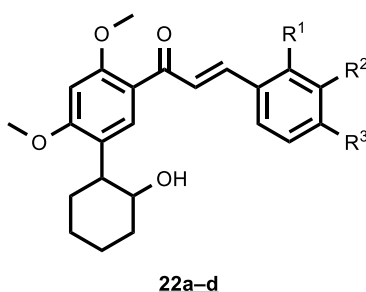
### 1.2.1 pav. Antibakteriniu aktyvumu pasižymintys chalkonai

Chalkono fragmento veikimo universalumą pabrėžia kitas tyrimas, kuris buvo atliktas su gramteigiamomis bakterijomis *Staphylococcus aureus* [21]. Šiuo atveju aktyviausi buvo dariniai, aromatinuose žieduose turintys OH- grupes (žr. 1.2.2 pav.).



**1.2.2 pav.** Antibakteriniu aktyvumu pasižymintys chalkono dariniai

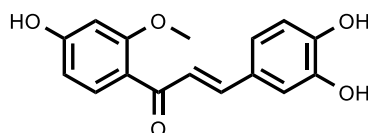
Taip pat plačiai tyrinėjamos ir antioksidacinės chalkonų savybės. Publikacijoje [22] aprašytas DPPH slopinimo tyrimas, kurio rezultatas – keturi redukciniėmis savybėmis pasižymintys chalkono dariniai (žr. 1.2.3 pav.).



**22a-d**  
**R<sup>1</sup>:** a, c, d) H; b) OCH<sub>2</sub>COOH;  
**R<sup>2</sup>:** a, b) H; c) CH<sub>2</sub>COOH; d) SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
**R<sup>3</sup>:** a) OH; b–d) H.

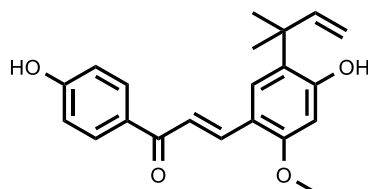
**1.2.3 pav.** Antioksidacinėmis savybėmis pasižymintys chalkonai

Chalkono fragmentas taip pat siejamas ir su priešūždegiminiu aktyvumu. Natūralios kilmės chalkono darinys *Sappanchalcone* (žr. 1.2.4 pav.), išskirtas iš *Caesalpinia sappan L.* medžio šerdies, yra žinomas dėl savo gebėjimo mažinti reumatoidinio artrito sukeltą uždegimą pelėms [23]. Ši savybė siejama su chalkono fragmento gebėjimu reguliuoti signalinių molekulių citokinų veiklą.



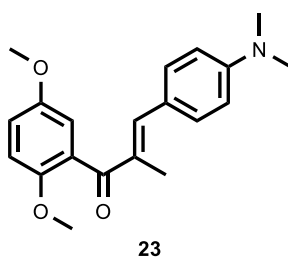
**1.2.4 pav.** *Sappanchalcone*

Kitas natūralios kilmės chalkono darinys *Licochalcone A* (žr. 1.2.5 pav.), kuris aptinkamas saldymedžio šaknyje, taip pat pasižymi priešūždegiminiu aktyvumu. Šis darinys plačiai naudojamas išoriniams odos uždegimams gydyti, įeina į įvairių odos raudonį mažinančių kremų sudėtį [24].



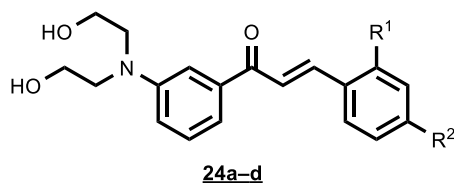
**1.2.5 pav.** *Licochalcone A*

Nemažiau svarbi chalkono darinių savybių – priešvėžinis aktyvumas, kuris siejamas su chalkono fragmento dalyvavimu blokuojant ląstelės ciklą. Junginys **24** yra vienas pirmųjų atrastų priešvėžinį aktyvumą turinčių chalkonų. Yra žinoma, kad ši struktūra ląstelės mitozės stadijoje neigiamai veikia besiformuojančius mikrovamzdelius ir taip stabdo vėžinių ląstelių dalijimąsi [25] (žr. 1.2.6 pav.).



**1.2.6 pav.** Priešvėžiniu aktyvumu pasižymintis chalkonas

Taip pat žinomas ir chalkono fragmento priešgrybelinis aktyvumas. Remiantis straipsnio [26] duomenimis, mikroorganizmo *Candida albicans* sukeltai infekcijai gydyti aktyvumu pasižymėjo chalkono dariniai **24a–d** (žr. 1.2.7 pav.).

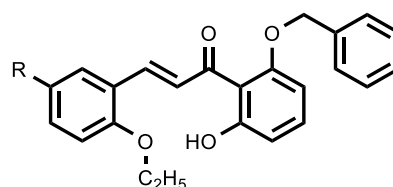


**R<sup>1</sup>:** a) H, b) Cl, c) F, d) H;  
**R<sup>2</sup>:** a) H, b) Cl, c) H, d) F.

**1.2.7 pav.** Chalkono dariniai veiksmingi prieš *Candida albicans*

Tiriant chalkono fragmentą turinčius darinius yra atrastas ir jų antivirusinis aktyvumas. Straipsnyje [27] pateikto tyrimo rezultatai teigia, kad chalkono junginiai **25a,b** buvo aktyvūs blokuojant ŽIV proteazės veiklą, kuri yra būtina ŽIV gyvavimo ciklui (žr. 1.2.8 pav.).



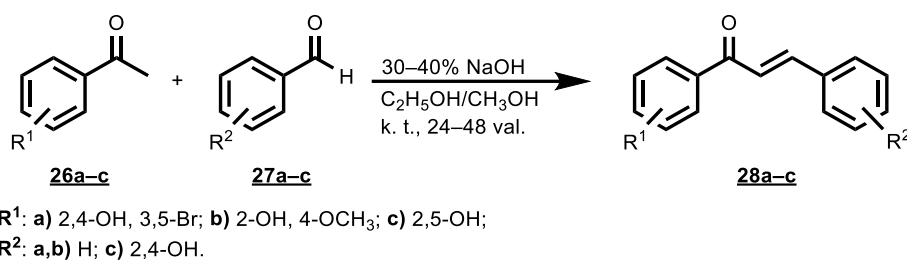


**25a,b**

R: a) Cl, b) Br.

### 1.2.8 pav. Aktyvumu prieš ŽIV pasižymėję chalkonai

Chalkono fragmentą turintys dariniai dažniausiai gaunami aldolinės kondensacijos reakcijos metu, aril-pakeistiems acetofenonams reaguojant su benzenkarbaldehidais. Kaip bazinis katalizatorius šiose reakcijose dažnai pasirenkamas vandeninis natrio hidroksido tirpalas (30–40 %) [28, 29]. 1.2.1 schemoje pateiktas tokios sintezės pavyzdys, kuriame iš aril-pakeistų acetofenonų **26a–c** ir benzenkarbaldehidų **27a–c** etanolio ar metanolio tirpale, kambario temperatūroje, gaunami chalkonai **28a–c**.



### 1.2.1 schema. Chalkonų sintezės metodas

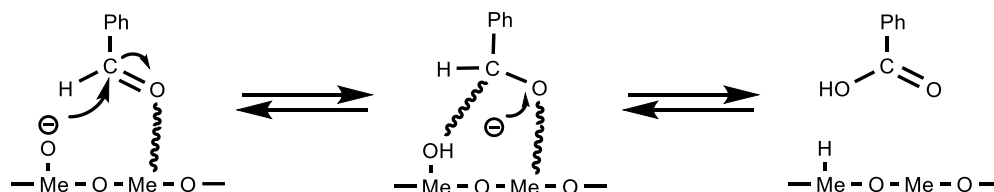
Ši kondensacijos reakcija taip pat gali būti vykdoma panaudojant metalų oksidų katalizatorius. Pavyzdžiui, publikacijoje [30] pateikti benzenkarbaldehido ir acetofenono reakcijos panaudojant BaO-ZrO<sub>2</sub> katalizatorių mišinį rezultatai. Buvo nustatyta, kad reakcijos išeigai svarbus katalizatoriaus paviršiaus plotas. Atlikus šio parametro priklausomybę nuo reakcijos išeigos buvo pastebėta, kad katalizatoriai su mažesniu paviršiaus plotu tinkamesni chalkono sintezei (produktas susidarė 52 % išeiga). Gerokai padidinus katalizatoriaus paviršiaus plotą chalkonas buvo gautas mažesne išeiga (34–42 %). Šio tyrimo rezultatai pateikti 1.2.1 lentelėje.

1.2.1 lentelė. BaO-ZrO<sub>2</sub> savitojo paviršiaus ploto įtakos reakcijos išeigai tyrimo rezultatai

Katalizatorius	Savitasis paviršiaus plotas, m <sup>2</sup> /g	Reakcijos išeiga, %
BaZr10	117	42
BaZr30	58	43

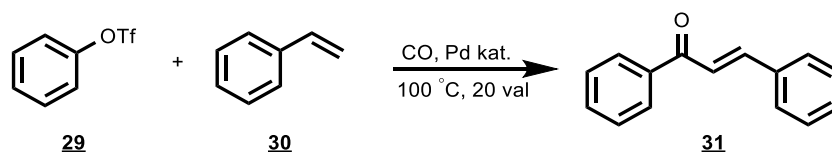
BaZr50	43	34
BaZr70	4	52

Publikacijos [30] autorių pateikta versija šiems rezultatams pagrįsti remiasi benzoinės rūgšties susidarymo ant katalizatoriaus paviršiaus tikimybe (žr. 1.2.2 schema).



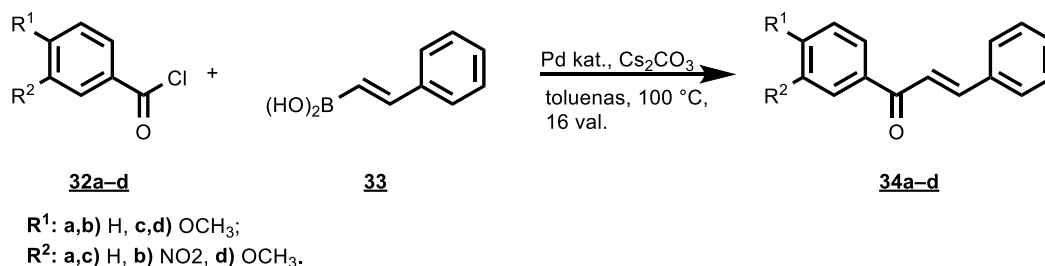
**1.2.2 schema.** Benzoinės rūgšties susidarymas ant BaO-ZrO<sub>2</sub> katalizatoriaus paviršiaus

Kitas būdas susintetinti chalkono fragmentą turinčius darinius – reakcija tarp feniltriflato **29** ir stireno **30** esant anglies monoksidui ir paladžio katalizatoriui (žr. 1.2.3 schema). Šios reakcijos metu chalkonas **31** susidaro gera išeiga (72 %) [31].



**1.2.3 schema.** Chalkono sintezė panaudojant paladžio katalizatorių

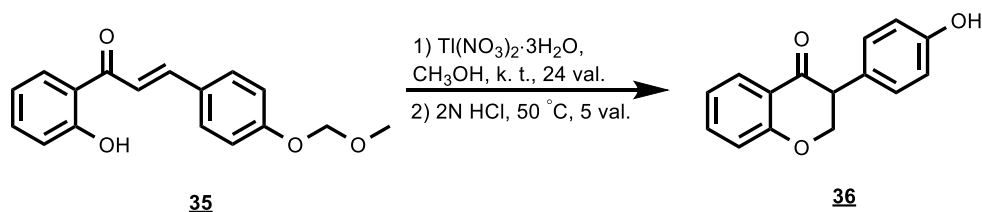
Chalkonų sintezei taip pat gali būti naudojama *Suzuki–Miyaura* reakcija, kurios metu benzoilchloridai **32a–d** reaguoja su stireno rūgštimi **33** esant paladžio katalizatoriui ir Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> toluene. Chalkono dariniai **34a–d** gaunami gera išeiga (68–93 %) (žr. 1.2.4 schema) [32].



**1.2.4 schema.** *Suzuki–Miyaura* reakcija

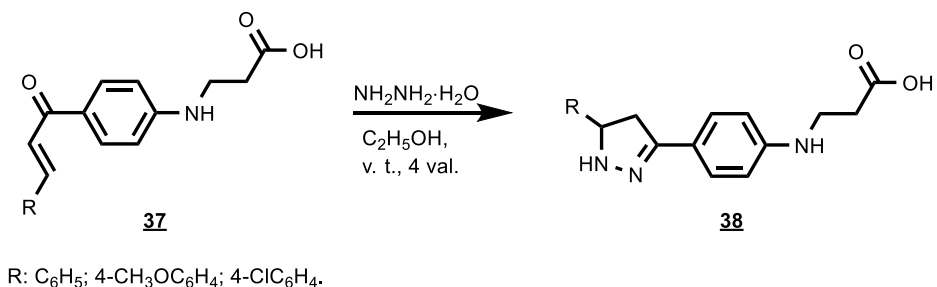
Chalkono dariniai yra žinomi natūraliai gamtoje egzistuojančių flavonoidų prekursoriai [33]. Flavonoidų klasės dariniai flavanonai yra gaunami vykdant chalkono fragmento ciklizaciją esant įvairiems katalizatoriams, pavyzdžiui, talio nitrato trihidratui (žr. 1.2.5 schema). Chalkoną **35** maišant

metanolyje su katalitiniu kiekiu talio nitrato trihidratu, kambario temperatūroje, o po reakcijos paveikus druskos rūgštimi susidaro flavonono darinys **36** [34].



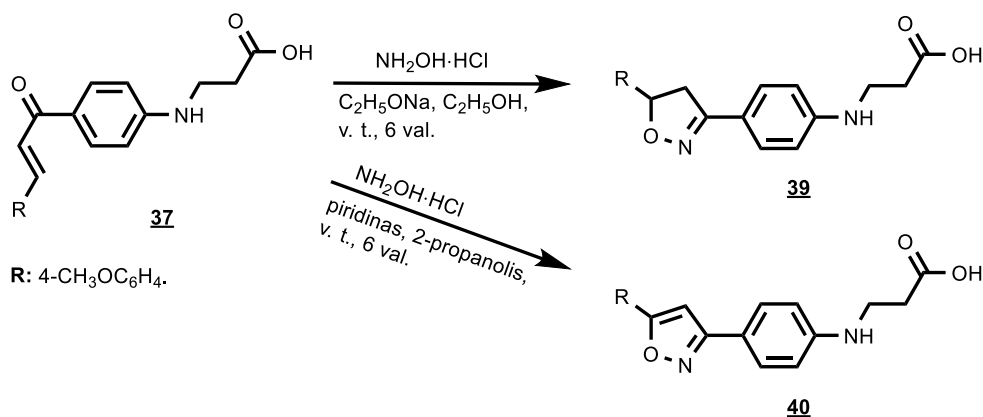
**1.2.5 schema.** Chalkono darinio ciklizacija į flavanoną

Siekiant susintetinti naujų, potencialiai biologiškai aktyvių darinių, dažnai vykdoma ir chalkono fragmento ciklizacija į 3,4-dihidropirazolą, izoksazolą ir kitus penkianarius heterociklus. Šie heterociklai yra žinomi dėl savo plataus biologinio aktyvumo spektro. 3,4-dihidropirazolo ar izoksazolo žiedą turintys dariniai dažnai pasižymi priešuždegiminėmis [35, 36], antibakterinėmis [37, 38], priešvėžinėmis [39, 40] ir kitomis svarbiomis žmogui savybėmis. Publikacijoje [41] aprašytas 3,4-dihidropirazolo fragmentą turinčio junginio **38** sintezės metodas, kaip prekursorių panaudojant chalkoną **37**. Chalkono fragmentą turintį darinį **37** veikiant hidrazino monohidratu etanolyje, virimo temperatūroje susidaro 3,4-dihidropirazolo ciklą struktūroje turintis darinys **38** (žr. 1.2.6 schema).



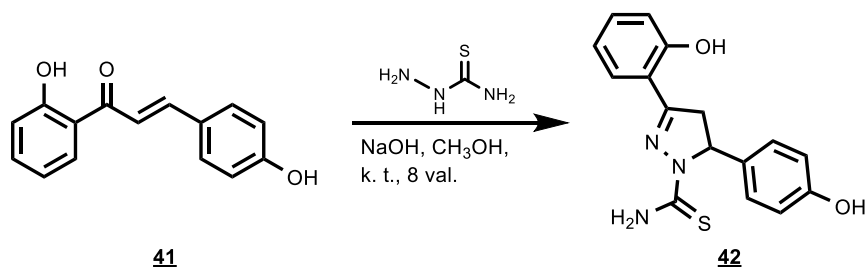
**1.2.6 schema.** Chalkono fragmento ciklizacija į penkianarius heterociklus

Toje pačioje studijoje [41] tiriant chalkono **37** reakciją su hidroksilamino hidrochloridu pastebėta, kad skirtingomis sąlygomis susidaro skirtingi reakcijos produktai (žr. 1.2.7 schema).

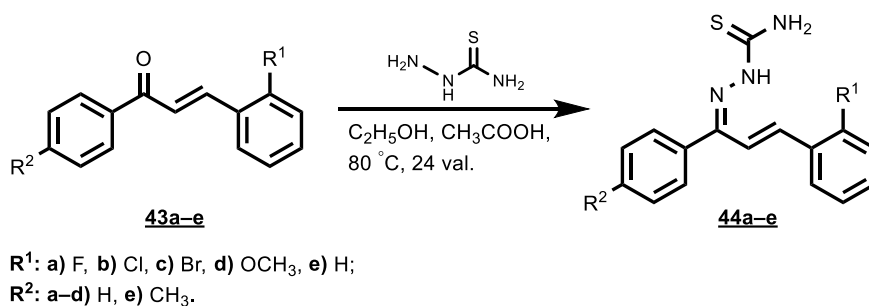


Vykiant chalkono **37** reakciją su hidroksilamino hidrochloridu natrio acetato ir etanolio mišinyje susidaro 4,5-dihidroizoksazolas **39**, o piridino ir 2-propanolio mišinyje – izoksazolas **40**.

Skirtingi produktai susidaro ir skirtingomis reakcijos sąlygomis atliekant chalkono fragmento ciklizaciją su tiosemikarbazidu. Pavyzdžiui, remiantis tyrimo [42] rezultatais, chalkonui **41** reaguojant su tiosemikarbazidu natrio hidroksido ir metanolio mišinyje, kambario temperatūroje susidaro 3,4-dihidropirazolas **42**. Ištyrus šio junginio biologines savybės nustatyta, kad jis pasižymi ryškiu antibakteriniu aktyvumu prieš *Mycobacterium tuberculosis* (žr. 1.2.8 schema).

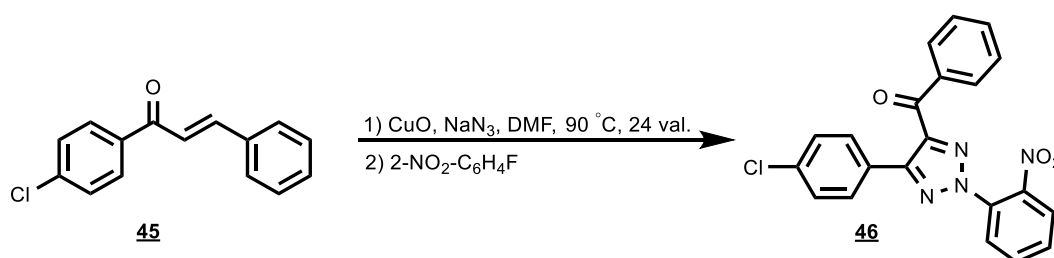


Neciklizuoti chalkono ir tiosemikarbazido junginiai **43a–e** gali būti gauti chalkonus **43a–e** veikiant tiosemikarbazidu etanolio ir acto rūgšties mišinyje, 80 °C temperatūroje (žr. 1.2.9 schema) [43].



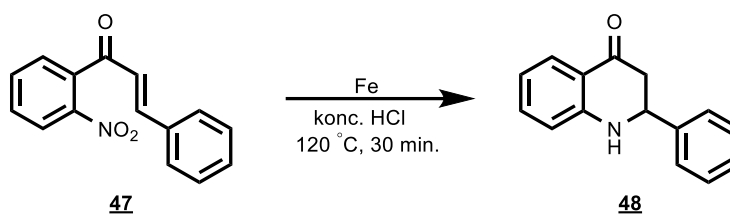
Ištirus neciklinių reakcijos produktų **44a–e** biologinį aktyvumą buvo nustatyta, kad junginys **44e** dalyvauja epiderminio augimo faktoriaus receptorių (EGFR) inhibicijoje, taip slopindamas žmogaus kepenų vėžio ląstelių proliferaciją.

Kaip ir chalkono sintezei [30], taip ir šio fragmento ciklizacijai kaip katalizatoriai gali būti naudojami metalų oksidai. Pavyzdžiui, reakcijai tarp chalkono **45** ir natrio azido geriausia išeiga (80 %) aril-pakeistas triazolas **46** susidaro esant vario oksido katalizatoriui [44] (žr. 1.2.10 schema). Šiame tyrime pateikti rezultatai rodo, kad ši ciklizacija mažesne išeiga vyksta naudojant vario chlorido (21 %) katalizatorių, o visai nevyksta naudojant vario (II) acetato ar vario jodido katalizatorius.



**1.2.10 schema.** Chalkono ciklizacija panaudojant vario oksido katalizatorių

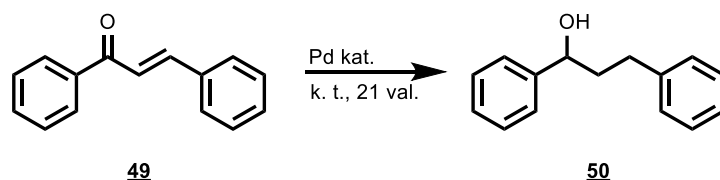
Chalkono fragmentą turintys dariniai taip pat gali būti panaudoti 1.1 skyriuje minėtų 2,3-dihidrochinolin-4-onų sintezei. 1.2.11 schemoje pateiktas tokios reakcijos pavydys [45].



**1.2.11 schema.** 2,3-dihidrochinolin-4-ono sintezė iš chalkono fragmentą turinčio darinio

Junginys **47** buvo veiktas geležies milteliais koncentruotoje druskos rūgštyje. Šios reakcijos metu įvykus junginio **47** nitrogrupės redukcijai iki amino grupės, ši toliau dalyvauja ciklizacijos reakcijoje. Chalkono darinys **48** buvo gautas gera išeiga (88 %).

Vykdamt chalkono fragmento redukciją paladžio katalizatoriais kambario temperatūroje vyksta dvigubo ryšio redukcija ir gaunamas laisvą hidroksigrupę turintis darinys **52** (žr. 1.2.12 schema) [46].



**1.2.12 schema.** Chalkono fragmento redukcija

Dėl molekulėje naujai susiformavusios hidroksigrupės šis junginys toliau gali būti modifikuojamas įvedant naujas funkcines grupes ir taip plečiant potencialiai biologiškai aktyvių junginių biblioteką.

### 1.3 Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Atlikta literatūros apžvalga paskatino plėtoti chalkonų ir chinolonų fragmentus turinčių darinių sintezę dėl įvairių struktūros modifikavimo galimybių ir plataus šių junginių biologinių savybių spektro.

Chinolono fragmentą turintys dariniai taikomi ir šiuolaikinėje medicinoje ypač dėl savo universalių naudingųjų savybių. Tobulinant jau esamas struktūras arba kuriant naujas, atrandama vis daugiau naujų, potencialiai medicinoje galimų pritaikyti darinių, kurie veiksmingi prieš gramteigiamas, gramneigiamas bakterijas, pasižymi antioksidaciniu, priešvėžiniu aktyvumu.

Chakonų sintezė taip pat plačiai tyrinėjama, siekiant greičiau ir patogiau susintetinti biologiškai aktyvių molekulių. Kaip ir chinolono, chalkonų dariniai tyrinėjami dėl savo įvairių biologinių savybių. Dažnai literatūroje sutinkami ryškiomis antibakterinėmis savybėmis prieš *E. Coli* ar *Staphylococcus aureus* pasižymintys dariniai. Taip pat svarbus ir šių junginių veiksmingumas uždegimams gydyti, virusinių ir vėžinių ligų terapijoje.

Siekiant praplėsti chinolono ar chalkono fragmentus turinčių junginių biblioteką ir prisidėti prie šių junginių biologinių savybių tyrinėjimo, šiame darbe buvo susintetinta 20 naujų struktūrų ir atlikti dalies jų antibakteriniai ir antioksidaciniai tyrimai.

## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

### 2.1 Medžiagos

- 2,5-dimetilanilinas,  $C_8H_{11}N$ , 99 % (*Aldrich*)
- Akrilo rūgštis,  $C_3H_4O_2$ , 99 % (*Aldrich*)
- Kalio tiocianatas,  $KSCN$ ,  $\geq 99$  % (*Sigma-Aldrich*)
- 2-brom-3',4'-dichloracetofenonas,  $C_8H_5BrCl_2O$ , 97 % (*Aldrich*)
- 2,4'-dibromacetofenonas,  $C_8H_6Br_2O$ ,  $> 98$  % (*Aldrich*)
- 2-brom-2'-acetonafonas,  $C_{18}H_{13}BrO$ , 99 % (*Aldrich*)
- 3-bromacetilkumarinas,  $C_{11}H_7BrO_3$ , 97 % (*Aldrich*)
- Polifosforo rūgštis,  $H_{n+2}P_2O_{3n+1}$ ,  $\sim 83$  % (*Sigma-Aldrich*)
- 3-chlor-2,4-pentandionas,  $C_5H_7ClO_2$ , 97 % (*Aldrich*)
- Benzenkarbaldehydas,  $C_6H_5CHO$ ,  $\geq 98$  % (*Aldrich*)
- 4-fluorobenzenkarbaldehydas,  $FC_6H_4CHO$ , 98 % (*Aldrich*)
- 4-chlorobenzenkarbaldehydas,  $ClC_6H_4CHO$ , 97 % (*Aldrich*)
- 4-bromobenzenkarbaldehydas,  $BrC_6H_4CHO$ , 99 % (*Aldrich*)
- 4-nitrobenzenkarbaldehydas,  $O_2NC_6H_4CHO$ , 98 % (*Aldrich*)
- Hidrazino monohidratas,  $N_2H_4 \cdot H_2O$ , 98 % (*Sigma-Aldrich*)
- Acto rūgšties anhidridas,  $C_4H_6O_3$ ,  $\geq 99$  % (*Sigma-Aldrich*)
- Hidroksilamino hidrokloridas,  $NH_3O \cdot HCl$ , 98 % (*Sigma-Aldrich*)
- Fenilhidrazinas,  $C_6H_8N_2$ ,  $\geq 99$  % (*Aldrich*)
- Malono rūgšties dinitrilas,  $CH_2(CN)_2$ ,  $\geq 99$  % (*Aldrich*)
- Tiosemikarbazidas,  $CH_5N_3S$ , 99 % (*Aldrich*)

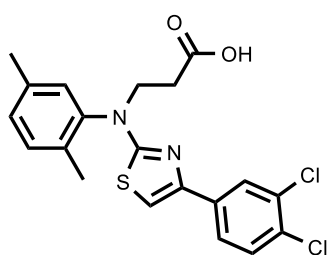
## 2.2 Tyrimų metodai

Reakcijos eiga stebėta ir gautų produktų grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merc Silica gel 60 F25* plokšteles, kurios ryškintos ultravioletine šviesa ( $\lambda = 254$  nm ir 366 nm). Lydymosi temperatūros nustatytos su *B-540 Melting Point Analyzer*. BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* ( $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  101 MHz) ir *Bruker Avance III* ( $^1\text{H}$  700 MHz,  $^{13}\text{C}$  176 MHz) spektrometrais. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai  $\delta$  skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai užrašyti *Perkin Elmer Spectrum 100FT-IR* spektrometru. Elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE-440 Elemental* aparatu. Masės spektras užrašytas *Bruker Daltonics – maXis 4G* spektrometru.

### Bendras arilpakeistų tiazolų 2a–d gavimo būdas

Junginiai **2a–d** susintetinti tioureidorūgšties **1** (0,5 g, 2 mmol), atitinkamo  $\alpha$ -bromacetofenono (2,2 mmol) ir 20 ml sauso acetono mišinius virinant 2–4 val. Po reakcijos mišiniai atvėsinti, susidarę kristalai nufiltruoti, išdžiovinti. Produktai **2a–d** buvo gryninti ištirpinus kristalus metanolyje ir tirpalą praskiedus 10 % natrio acetato vandeniniu tirpalu. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti.

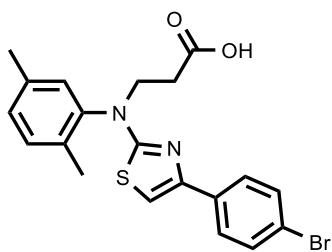
#### 3-[[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgštis (**2a**)



Išeiga 0,7 g (84 %). Lyd. t. 114–115 °C.  $^1\text{H}$  BMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11; 2,27 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,45–2,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,97; 4,10 (2pl. s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,02–8,12 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>, SCH).  $^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 16,8; 20,4 (2CH<sub>3</sub>); 33,8 (CH<sub>2</sub>CO); 48,9 (NCH<sub>2</sub>); 103,8 (SCH); 125,8; 127,1; 129,3; 129,4; 129,6; 130,8; 131,4; 131,6; 133,0; 135,3; 137,3; 142,5; 147,9 (C<sub>Ar</sub>, N–C); 169,5 (C=N); 171,7 (COOH). IR (KBr),  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1535 (C=N); 1710 (C=O); 3320 (OH). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, %: C 57,01; H 4,31; N 6,65. Nustatyta, %: C 57,25; H 4,42; N 6,73.

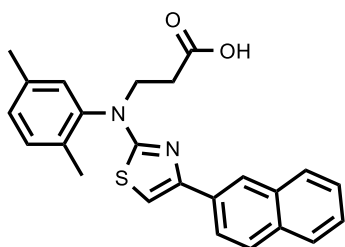
#### 3-[[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgštis (**2b**)





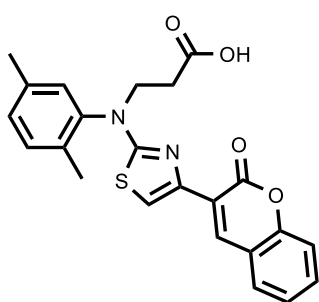
Išėiga 0,64 g (76 %). Lyd. t. 127–128 °C.  $^1\text{H BMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12; 2,28 (2s, 6H, 2CH $_3$ ); 2,46–2,58 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ ); 4,02 (pl. s, 2H, NCH $_2$ ); 7,05–7,84 (m, 8H, H $_{\text{Ar}}$ , SCH).  $^{13}\text{C BMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 16,8; 20,4 (2CH $_3$ ); 33,7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ ); 49 (NCH $_2$ ); 103,4 (SCH); 120,4; 127,7; 129,3; 129,4; 131,5; 131,6; 133,1; 134; 137,2; 142,7 149,3 (C $_{\text{Ar}}$ , N–C); 169,5 (C=N); 173,7 (COOH). **IR** (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1539 (C=N); 1710 (C=O); 3310 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C $_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ , %: C 55,69; H 4,44; N 6,49. Nustatyta, %: C 55,93; H 4,46; N 6,28.

### 3-((2,5-dimetilfenil)[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}propano rūgštis (2c)



Išėiga 0,68 g (89 %). Lyd. t. 121–122 °C.  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,16; 2,29 (2s, 6H, 2CH $_3$ ); 2,42–2,53 (m, 2H, CH $_2$ CO); 4,10 (pl. s, 2H, NCH $_2$ ); 7,03–8,46 (m, 11H, H $_{\text{Ar}}$ , SCH).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 16,8; 20,4 (2CH $_3$ ); 34,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ ); 49,3 (NCH $_2$ ); 103,1 (SCH); 124,1; 124,2; 125,8; 126,3; 127,5; 128,0; 128,1; 129,2; 129,4; 131,5; 132,3; 132,4; 133,1; 133,2; 137,1; 142,7; 150,5 (C $_{\text{Ar}}$ , N–C); 170,0 (C=N); 174,3 (COOH). **IR** (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1536 (C=N); 1707 (C=O); 3363 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C $_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , %: C 71,62; H 5,51; N 6,96. Nustatyta, %: C 71,79; H 5,57; N 6,91.

### 3-((2,5-dimetilfenil)[4-(2-okso-2H-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}propano rūgštis (2d)

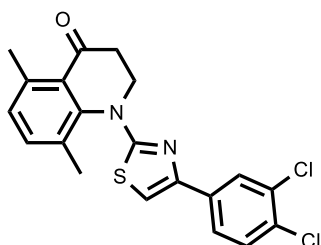


Išėiga 0,68 g (85 %). Lyd. t. 164–165 °C.  $^1\text{H BMR}$  (700 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,13; 2,29 (2s, 6H, 2CH $_3$ ); 2,60 (t, 2H,  $J=7,1$  Hz, CH $_2$ CO); 4,02; 4,21 (2 pl. s, 2H, NCH $_2$ ); 7,08–8,69 (m, 9H, H $_{\text{Ar}}$ , SCH).  $^{13}\text{C BMR}$  (176 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 16,7; 20,4 (2CH $_3$ ); 33,3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$ ); 48,3 (NCH $_2$ ); 109,7; 115,8; 119,3; 120,5; 124,7; 128,8; 129,3; 129,5; 131,5; 131,6; 133,1; 137,3; 138,4; 142,5; 144,0; 152,3; (C $_{\text{Ar}}$ , N–C, SCH); 158,8 (O–C=O); 168,8 (C=N); 173,3 (COOH). **IR** (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1540 (C=N); 1711; 1736 (2C=O); 3510 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C $_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , %: C 65,70; H 4,79; N 6,66. Nustatyta, %: C 65,89; H 4,89; N 6,75.

## Bendras chinolonų 3a–d gavimo būdas

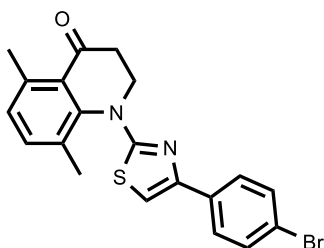
Chinolonų dariniams **3a–d** gauti atitinkami tiazolai **2a–d** (0,5 g) buvo maišyti polifosforo rūgštyje (10–15 g) 120 °C temperatūroje 2–3 val. Po reakcijos į mišinius įdėjus ledo ir išmaišius susidarė chinolonų **3a–d** kristalai, kurie buvo nufiltruoti ir išdžiovinti.

#### 1-[4-(3,4-dichlofenil)-1,3-tiazol-2-il]-5,8-dimetil-2,3-dihidrochinolin-4(1H)-onas (**3a**)



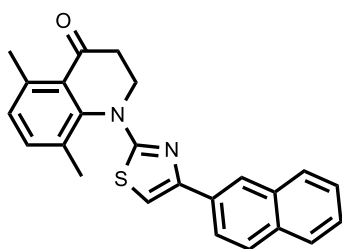
Išeiğa 0,34 g (70 %). Lyd. t. 95–97 °C. <sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21, 2,53 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,80 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO, *J*=6,1 Hz); 4,30 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, *J*=6,0 Hz); 7,10–8,14 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>, SCH). <sup>13</sup>C BMR (176 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 18,0; 22,4 (2CH<sub>3</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>CO); 49,8,3 (NCH<sub>2</sub>); 108,0; 126,3; 127,3; 127,8; 130,4; 130,8; 131,3; 131,8; 131,9; 135,3; 136,2; 139,2; 146,6; 148,5 (C<sub>Ar</sub>, N–C, SCH); 168,7 (C=N); 196,7 (C=O). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1554 (C=N); 1720 (C=O). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS, %: C 58,62; H 3,63; N 6,95. Nustatyta, %: C 58,84; H 3,67; N 6,90.

#### 1-[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5,8-dimetil-2,3-dihidrochinolin-4(1H)-onas (**3b**)



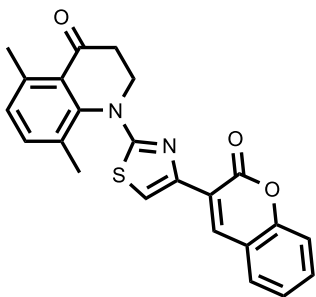
Išeiğa 0,42 g (88 %). Lyd. t. 145–146 °C. <sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21; 2,53 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO, *J*=6,1 Hz); 4,28 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, *J*=6,0 Hz); 7,08–7,87 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>, SCH). <sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 18,1; 22,4 (2CH<sub>3</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>CO); 49,8 (NCH<sub>2</sub>); 106,8; 121,3; 127,3; 128,2; 130,7; 131,9; 132,0; 133,9; 136,1; 139,1; 146,7; 149,9 (C<sub>Ar</sub>, SCN, N–C); 168,5 (C=N); 196,7 (C=O). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1507 (C=N); 1673 (C=O). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>OS, %: C 58,12; H 4,15; N 6,78. Nustatyta, %: C 58,32; H 4,23; N 6,80.

#### 5,8-dimetil-1-[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1H)-onas (**3c**)



Išeiğa 0,38 g (81 %). Lyd. t. 141–143 °C. <sup>1</sup>H BMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 2,31; 2,58 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,87 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO, *J*=6,2 Hz); 4,45 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, *J*=6,2 Hz); 7,15–8,45 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, SCH). <sup>13</sup>C BMR (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ: 17,7; 22,1 (2CH<sub>3</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>CO); 49,9 (NCH<sub>2</sub>); 105,6 (SCH); 124,5; 125,2; 126,4; 126,8; 127,7; 128,1; 128,5; 128,6; 130,8; 132,3; 132,7; 133,5; 134,1; 136,1; 139,7; 147,3; 152,0 (C<sub>Ar</sub>, N–C); 169,0 (C=N); 196,5 (C=O). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1547 (C=N); 1740 (C=O). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OS, %: C 74,97; H 5,24; N 7,29. Nustatyta, %: C 75,01; H 5,20; N 7,35.

### 5,8-dimetil-1-[4-(2-okso-2H-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1H)-onas (3d)

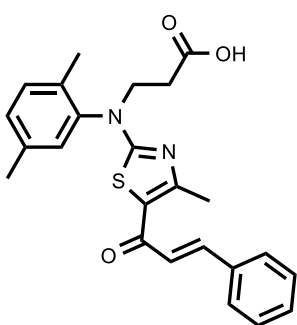


Išėiga 0,34 g (71 %). Lyd. t. 205–207 °C. <sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,23, 2,54 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO, J=6,1 Hz); 4,37 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J=5,8 Hz); 7,10–8,66 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>, SCH). <sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 17,5; 22,0 (2CH<sub>3</sub>); 38,9 (CH<sub>2</sub>CO); 49,2 (NCH<sub>2</sub>); 112,0; 115,9; 119,2; 120,2; 124,7; 126,9; 128,9; 130,5; 131,3; 131,8; 135,8; 138,8; 139,1; 144,1; 146,2; 152,4 (C<sub>Ar</sub>, SCN, N-C); 158,7 (O-C=O); 167,6 (C=N); 196,2 (CH<sub>2</sub>C=O). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1518 (C=N); 1681, 1716 (2C=O). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 68,64; H 4,51; N 6,96. Nustatyta, %: C 68,49; H 4,53; N 6,99.

### Bendras chalkonų 5a–e gavimo būdas

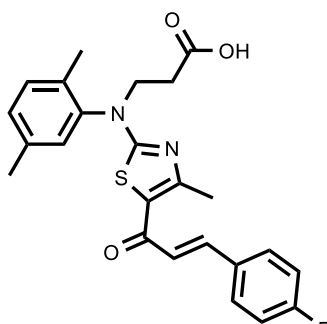
Chalkonų dariniai 5a–e gauti maišant junginio 4 (0,5 g, 1,5 mmol), atitinkamo 4-pakeisto benzenkarbaldehido (1,8 mmol) ir 30 % 15 ml vandeninio kalio hidroksido tirpalą 70–80 °C temperatūroje 4–6 val. Reakcijos mišinyje susidarę kristalai nufiltruoti, ištirpinti vandenyje. Tirpalas nufiltruotas, filtratas parūgštintas acto rūgštimi iki pH~6. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti. Produktams 5a–e išgryninti kristalai buvo ištirpinti 10 % natrio hidrokarbonato tirpale, tirpalai nufiltruoti, parūgštinti acto rūgštimi iki pH~6. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti.

### 3-[[4-metil-5-[3-fenilprop-2-enoil]-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (5a)



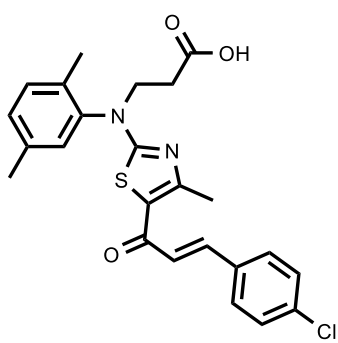
Išėiga 0,16 (25 %). Lyd. t. 182–185 °C. <sup>1</sup>H BMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10; 2,28; 2,61 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,41–2,46 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CO); 3,73–3,95 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,12–4,33 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 7,04–8,41 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, CH=CH). <sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 15,3; 16,7; 19,25 (3CH<sub>3</sub>); 33,0 (CH<sub>2</sub>CO); 65,1 (NCH<sub>2</sub>); 122,6; 124,7; 128,6; 128,9; 129,0; 130,1; 131,9; 132,6; 134,6; 137,6; 141,6; 141,7 (C<sub>Ar</sub>, CH=CH, SC, NC); 159,2 (C=N); 170,9 (COOH); 180,4 (C=O). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1510 (C=N); 1651; 1712 (2C=O); 3400 (OH). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 68,55; H 5,75; N 6,66. Nustatyta, %: C 68,48; H 5,88; N 6,76.

**3-[[5-[3-(4-fluorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (5b)**



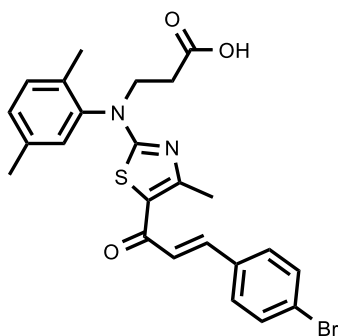
Išėiga 0,26 g (30 %). Lyd. t. 194–195 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,14; 2,31; 2,61 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,28–2,31 (m, 0,5H, CH<sub>2</sub>CO); 2,63–2,68 (m, 1,5H, CH<sub>2</sub>CO); 3,81–3,94 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,18–4,32 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 6,99–8,02 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, CH=CH); 12,41 (pl. s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 16,6; 19,1; 20,4 (3CH<sub>3</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>CO); 47,8; (NCH<sub>2</sub>); 115,8; 115,9; 122,6; 124,5; 124,6; 128,8; 130,0; 130,8; 130,9; 131,1; 131,2; 132,5; 137,5; 140,4; 141,4; 162,5; 163,9 (C<sub>Ar</sub>, CH=CH, S-C); 159,0; (N-C); 170,8; (C=N); 172,4 (COOH); 180,2 (C=O). **IR** (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1508 (C=N); 1651; 1714 (2C=O); 3500 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 65,74; H 5,29; N 6,39. Nustatyta, %: C 65,63; H 5,31; N 6,23.

**3-[[5-[3-(4-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (5c)**



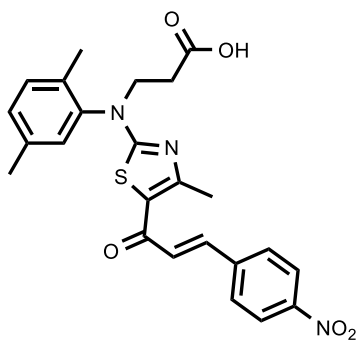
Išėiga 0,48 g (70 %). Lyd. t. 206–208 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,14; 2,31; 2,62 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,63–2,68 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CO); 3,84–3,94 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,20–4,32 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 6,98–7,79 (m, 10H, H<sub>Ar</sub>, CH=CH); 12,43 (pl.s, 1H, COOH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 16,6; 19,1; 20,4 (3CH<sub>3</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>CO); 47,7 (NCH<sub>2</sub>); 121,3; 122,5; 125,4; 127,8; 128,8; 128,9; 130,0; 130,3; 131,9; 132,5; 133,5; 134,7; 137,5; 140,2; 141,4 (C<sub>Ar</sub>, CH=CH, SC, NC); 159,2 (C=N); 172,4 (COOH); 180,2 (C=O). **IR** (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1491 (C=N); 1647; 1713 (2C=O); 3384 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 63,36; H 5,10; N 6,16. Nustatyta, %: C 63,50; H 4,99; N 6,19.

**3-[[5-[3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (5d)**



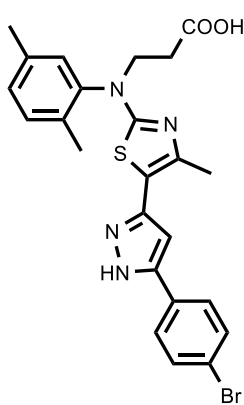
Išeiga 0,81 g (82 %). Lyd. t. 163–164 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,13; 2,31; 2,61 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,25–2,30 (m, 0,5H, CH<sub>2</sub>CO); 2,54–2,60 (m, 1,5H, CH<sub>2</sub>CO); 3,79–3,90 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,15–4,30 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 7,08–7,89 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, CH=CH, S–C). **<sup>13</sup>C BMR** (176 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 16,6; 19,1; 20,4 (3CH<sub>3</sub>); 32,3 (CH<sub>2</sub>CO); 47,9 (NCH<sub>2</sub>); 119,8; 122,5; 123,6; 125,4; 128,8; 130,0; 130,4; 130,7; 131,2; 131,8; 132,3; 133,8; 140,2; 141,4; (C<sub>Ar</sub>, CH=CH, S–C); 159,2 (C–N); 170,9 (C=N); 172,5 (COOH); 180,1 (C=O). **IR** (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1487 (C=N); 1649; 1715 (2C=O); 3400 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 57,72; H 4,64; N 5,61. Nustatyta, %: C 57,58; H 4,60; N 5,67.

### 3-[[4-metil-5-[3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (5e)



Išeiga 0,17 g (24,3 %). Lyd. t. 167–168 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,13; 2,31; 2,62 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,56–2,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,83–3,92 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,19–4,29 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 6,93–8,32 (m, 9H, H<sub>Ar</sub>, CH=CH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 16,6; 19,3; 20,5 (3CH<sub>3</sub>); 32,5 (CH<sub>2</sub>CO); 48,0 (NCH<sub>2</sub>); 119,5; 122,4; 124,0; 128,8; 129,6; 130,1; 131,9; 132,5; 137,6; 138,8; 141,1; 141,4; 147,9; 160,0 (C<sub>Ar</sub>, CH=CH, SC, NC); 171,2 (C=N); 172,6 (COOH); 179,8 (C=O). **IR** (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1520 (C=N); 1651; 1718 (2C=O); 3370 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 61,92; H 4,98; N 9,03. Nustatyta, %: C 61,62; H 4,85; N 9,16.

### 3-[[5-[5-(4-bromfenil)-1H-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (6)



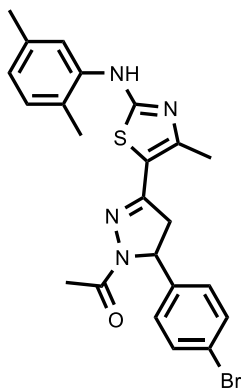
Junginys **5d** (0,5 g, 1 mmol) buvo maišytas su hidrazino monohidratu (0,5 g, 10 mmol) kalio hidroksido (0,3 g, 5 mmol) ir 2-propanolio (20 ml) tirpale, 80 °C temperatūroje 24 val. Reakcijai pasibaigus mišinys praskietas 1 ml ledinės acto rūgšties ir 30 ml vandens. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti. Produktas grynintas perkristalinant iš 2-propanolio. Susidarę kristalai nufiltruoti, išdžiovinti. Išeiga 0,39 g (78 %). Lyd. t. 130–132 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,15; 2,30, 2,39 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,64 (t, 2H, J=7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CO); 3,84–4,45 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,65 (s, 1H, CH); 6,67–7,81 (m,

7H, H<sub>Ar</sub>); 12,73 (s, 2H, OH, NH). <sup>13</sup>C BMR (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 16,9; 20,4; 25,5 (3CH<sub>3</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>CO); 47,5 (NCH<sub>2</sub>); 100,7 (CH=C-NH); 120,9; 127,1; 129,3; 129,4; 131,6; 131,8; 133,1; 137,2; 142,5; 166,8 (C<sub>Ar</sub>, N-C=N, SC=C, SC=C, CH=C-NH); 167,2 (C=N-NH); 172,6 (COOH). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1603, 1640 (2C=N); 1711 (C=O); 3190 (NH); 3438 (OH). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, %: C 53,36; H 4,53; N 10,95. Nustatyta, %: C 53,57; H 4,44; N 10,79.

### Junginių 7 ir 8 sintezės metodas

Junginio **5d** (1 g, 2 mmol), hidrazino monohidrato (0,5 g, 10 mmol) ir acto rūgšties (20 ml) mišinys buvo virtas 24 val. Pasibaigus reakcijai mišinys atvėsintas ir praskiestas vandeniu. Susidarę kristalai nufiltruoti. Junginiai **7** ir **8** buvo atskirti kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas heksanas:izobutanolis 5:1, R<sub>f7</sub> = 0,76; R<sub>f8</sub> = 0,49), perkristalinti iš metanolio ir išdžiovinti.

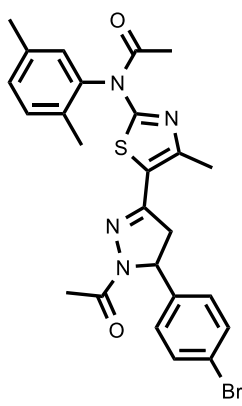
#### 1-[5-(4-bromfenil)-3-[4-metil-2-(2,5-dimetilfenilamino)-1,3-tiazol-5-il]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il]etanonas (7)



Išėiga 0,09 g (19 %). Lyd. t. 128–130 °C. <sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,27; 2,30; 2,36; 2,38 (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 2,95–3,13 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,66–3,74 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 5,44–5,62 (m, 1H, CH); 6,93–7,49 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>); 7,81 (pl.s, 1H, NH). <sup>13</sup>C BMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17,5; 17,6; 21,2; 22,0 (4CH<sub>3</sub>); 44,5 (CH<sub>2</sub>-CH); 59,5 (CH<sub>2</sub>-CH); 112,6; 121,7; 123,7; 127,3; 127,5; 128,6; 131,3; 132,2; 137,4; 137,7; 140,9; 148,7; 151,5 (C<sub>Ar</sub>, S-C-C=N, S-C-C=N, S-C=C); 167,8 (S-C=N); 168,5 (C=O). IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>: 1413 (C=N); 1660 (C=O); 2922 (NH). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>4</sub>OS, %: C 57,14; H 4,80; N 11,59.

Nustatyta, %: C 57,17; H 4,71; N 11,40.

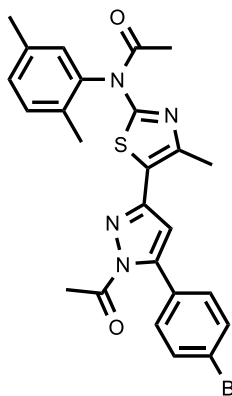
#### N-[5-(1-acetil-5-{4-bromfenil}-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-4-metiltiazol-2-il]-N-(2,5-dimetilfenil)acetamidas (8)



10,67.

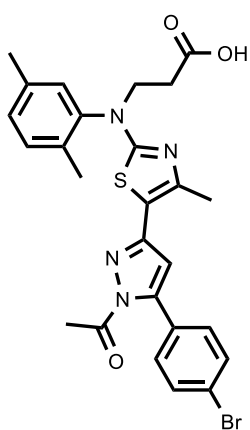
Išeiga 0,17 g (35 %). Lyd t. 115–118 °C.  $^1\text{H BMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,24; 2,31; 2,33; 2,35; 2,43 (5s, 15H, 5 $\text{CH}_3$ ); 2,50–2,55 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 4,80–4,86 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 5,28–5,33 (m, 1H, CH); 6,95–7,43 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C BMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,2; 16,3; 20,1; 20,4; 28,7 (5 $\text{CH}_3$ ); 48,7 ( $\text{CH}_2\text{--CH}$ ); 67,4 ( $\text{CH}_2\text{--CH}$ ); 110,7; 120,9; 122,6; 126,2; 127,5; 130,2; 131,2; 135,8; 136,2; 149,4; 151,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{S--C--C=N}$ ,  $\text{S--C--C=N}$ ,  $\text{S--C=C}$ ,  $\text{S--C=N}$ ); 167,1, 167,8 (2 $\text{C=O}$ ). **IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$** : 1510; 1518 (2 $\text{C=N}$ ); 1690; 1720 (2 $\text{C=O}$ ). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ , %: C 57,14; H 4,80; N 10,66. Nustatyta, %: C 57,17; H 4,85; N

***N*-[5-(1-acetil-5-(4-bromfenil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-metiltiazol-2-il]-*N*-(2,5-dimetilfenil)acetamidas (9)**



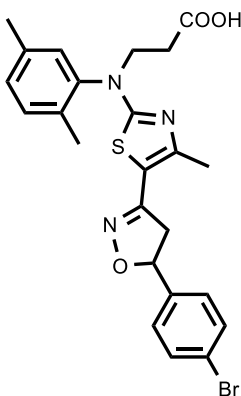
Junginys 6 (0,3 g, 0,6 mmol) buvo maišytas acto rūgšties anhidride (10 ml) 110 °C temperatūroje 2 val. Po reakcijos tirpalas nudistiliuotas, likutis ištirpintas vandenyje. Mišinį atvėsinus susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti. Produktas grynintas perkristalinant iš metanolio, 2-propanolio ir 1,4-dioksano mišinio. Susidarę kristalai dar du kartus perkristalinti iš 2-propanolio, nufiltruoti ir išdžiovinti. Išeiga 0,09 g (29 %). Lyd. t. 110–112 °C.  $^1\text{H BMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,98; 2,11; 2,12; 2,39; 2,77 (5s, 15H, 5 $\text{CH}_3$ ); 6,74 (s, 1H,  $\text{CH=C--N}$ ); 6,53–7,76 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).  $^{13}\text{C BMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,6; 17,3; 21,0; 23,4; 23,7 (5 $\text{CH}_3$ ); 111,6 ( $\text{CH=C--N}$ ), 123,5; 127,9; 129,4; 130,5; 131,4; 132,2; 133,2; 137,5; 138,9; 147,2; 152,4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{NC}$ ,  $\text{SC--C}$ ,  $\text{SC--C}$ ,  $\text{CH=C--N}$ ,  $\text{CH=C--N}$ ). **IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$** : 167,8 ( $\text{NC=N}$ ) 170,1; 170,2 (2 $\text{C=O}$ ). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ , %: C 57,36; H 4,43; N 10,70. Nustatyta, %: C 57,56; H 4,47; N 10,69.

**3-[[5-[1-acetil-5-(4-bromfenil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (10)**



Junginys **6** (0,3 g, 0,6 mmol) buvo maišytas acto rūgšties anhidride (10 ml) kambario temperatūroje temperatūroje 24 val. Po reakcijos tirpalas praskiestas vandeniu. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu, išdžiovinti. Produktas grynintas perkristalinant iš 2-propanolio. Išeiga 0,12 g (38 %). Lyd. t. 164–163 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,14; 2,16; 2,29; 2,66; (4s, 12H, 4CH<sub>3</sub>); 2,59–2,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,91; 4,13 (2pl. s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,68–7,04 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>); 12,31 (s, 2H, OH, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 16,6; 16,8; 20,4; 23,4 (4CH<sub>3</sub>); 32,4 (CH<sub>2</sub>CO); 47,6 (NCH<sub>2</sub>); 103,1 (CH=C-N); 107,3; 111,4; 113,3; 122,6; 128,0; 129,2; 129,5; 130,4; 131,1; 131,9; 133,0; 137,3; 142,2; 149,0; 151,4; 169,0 (C<sub>Ar</sub>, N-C=N, SC=C, SC=C, CH=C-N); 167,2 (C=N-N); 169,8 (C=O), 172,6 (COOH). **IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>**: 1520; 1528 (2C=N); 1715; 1721 (2C=O). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 56,42; H 4,55; N 10,12. Nustatyta, %: C 56,54; H 4,54; N 10,13.

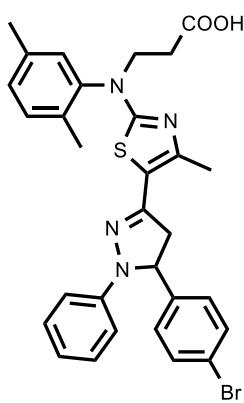
**3-[[5-[[5-(4-bromfenil)-4,5-dihidro-1,2-oksazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (11)**



Junginio **5d** (0,5 g, 1 mmol), hidroksilamino hidroklorido (0,22 g, 2 mmol), CuO (0,01 g, 0,6 mmol) mišinys buvo maišytas 30 % metanoliniame KOH tirpale, 50 °C temperatūroje, 6 val. Po reakcijos tirpalas nufiltruotas, parūgštintas ledine acto rūgštimi iki pH~6. Į tirpalą įdėjus ledo, susidarę kristalai nufiltruoti, išdžiovinti. Produktas išgrynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas acetonas:heksanas 1 : 3, R<sub>f</sub> = 0,34) ir perkristalinus iš 2-propanolio. Išeiga 0,25 g (48 %). Lyd. t. 132–134 °C. **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,012; 2,30; 2,33 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,59–2,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,21–3,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C); 3,75–3,95 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 4,04–4,30 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 5,55–5,67 (m, 1H, CH); 6,99–7,88 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>); 12,34 (s, 1H, COOH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16,6; 17,3; 20,4 (3CH<sub>3</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>CO); 43,8 (O-CH-CH<sub>2</sub>); 47,5 (NCH<sub>2</sub>); 81,1 (O-CH); 121,1; 128,3; 128,6; 129,1; 129,7; 131,5; 131,7; 132,0; 132,8; 137,3; 141,8; 150,9; 151,4 (C<sub>Ar</sub>, S-C-C=N, S-C-C=N, S-C=C, S-C=N); 168,4 (S-C=N); 172,5 (COOH). **IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>**: 1520; 1569 (2C=N); 1712 (C=O); 3440 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 56,03; H 4,70; N 8,17. Nustatyta, %: C 56,10; H 4,73; N 8,36.

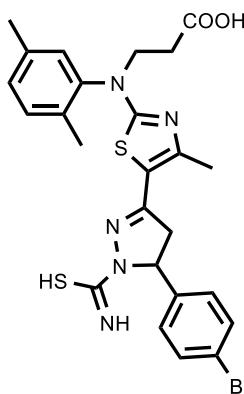
**3-[[5-[[5-(4-bromfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (12)**





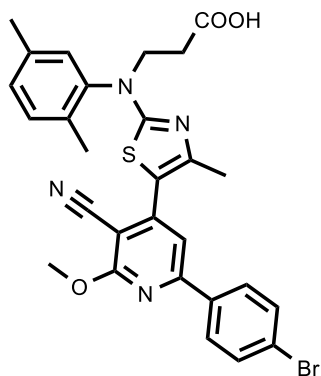
Junginio **5d** (1 g, 2 mmol), fenilhidrazino (0,24 g, 2,2 mmol), kalio hidroksido (1,5 g, 26 mmol) ir CuO (0,1 g, 1,2 mmol) mišinys metanolyje (40 ml), 50 °C temperatūroje, 5 val. Po reakcijos karštas tirpalas nufiltruotas, parūgštintas acto rūgšties ir ledo mišiniu. Produktas išgrynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas acetonas:heksanas 1 : 3,  $R_f = 0.15$ ). Išeiga 0,8 g (68 %). Lyd. t. 104–106 °C.  **$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,12–1,36 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ); 2,00; 2,14; 2,32 (3s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ); 2,56–2,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,68–3,99 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 4,03–4,31 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 4,89–5,12 (m, 1H, CH); 5,41–5,62 (m, 1H, CH); 6,50–7,85 (m, 12H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 12,35 (s, 1H, COOH).  **$^{13}\text{C}$  BMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16,7; 17,2; 20,4 (3 $\text{CH}_3$ ); 32,3 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 44,6 ( $\text{NCH}_2$ ); 71,0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}$ ); 112,7; 125,1; 125,7; 127,3; 128,2; 128,8; 129,0; 129,2; 129,7; 130,5; 130,7; 131,6; 131,7; 131,8; 137,3; 138,5; 141,7; 142,1; 149,0; 155,7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N-N-CH-CH}_2$ ,  $\text{N-N-CH-CH}_2$ ,  $\text{S-C-C=N}$ ;  $\text{S-C-C=N}$ ,  $\text{S-C=C}$ ); 167,5 ( $\text{S-C=N}$ ); 172,5 (COOH). **IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$** : 1480; 1498 (2 $\text{C=N}$ ); 1718 ( $\text{C=O}$ ); 3100 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ , %: C 61,12; H 4,96; N 9,50. Nustatyta, %: C 61,36; H 5,05; N 9,42. **ESI-HRMS (m/z)**: Apskaičiuota  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}_2$ : 588,1267; Nustatyta: 589,1261 ( $\text{M+H}$ )<sup>+</sup>.

### 3-[(5-{5-(4-bromfenil)-1-[imino(sulfanil)metil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (**13**)



Junginio **5d** (1 g, 2 mmol), tiosemikarbazido (0,22 g, 2,4 mmol), kalio hidroksido (1,5 g, 26 mmol) ir CuO (0,1 g, 1,2 mmol) mišinys buvo virtas metanolyje (40 ml) 6 val. Po reakcijos karštas tirpalas nufiltruotas, parūgštintas acto rūgšties ir ledo mišiniu. Susidarę kristalai nufiltruoti. Produktas **13** išgrynintas kristalus ištirpinus 10 % kalio karbonato vandeniniame tirpale, tirpalą nufiltravus ir parūgštinus acto rūgštimi. Susidarę kristalai nufiltruoti, išdžiovinti. Išeiga 0,74 g (65 %). Lyd. t. 115–118 °C.  **$^1\text{H}$  BMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 2,12; 2,29; 2,33 (3s, 9H, 3 $\text{CH}_3$ ); 2,59 (pl. s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,62–3,86 (pl. s, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,87–4,01 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ); 4,09–4,25 (pl. s, 1H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,72–5,87 (m, 1H, CH); 6,81–7,98 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 7,81; 7,83 (2pl.s, 2H, SH, NH).  **$^{13}\text{C}$  BMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$** : 16,6; 17,8; 20,4 (3 $\text{CH}_3$ ); 32,0 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 43,9 ( $\text{CH-C}$ ); 47,7 ( $\text{NCH}_2$ ); 62,4 ( $\text{CH}_2\text{-CH}$ ); 111,8; 118,4; 120,0; 125,0; 127,7; 129,8; 130,0; 131,4; 131,7; 137,4; 141,7; 150,7; 153,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ,  $\text{N-N-CH-CH}_2$ ,  $\text{N-N-CH-CH}_2$ ,  $\text{S-C-C=N}$ ;  $\text{S-C-C=N}$ ,  $\text{S-C=C}$ ); 163,9 ( $\text{S-C=N}$ ); 169,1; 169,2 ( $\text{C-SH}$ ,  $\text{C=NH}$ ); 174,5 (COOH). **IR (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$** : 1490; 1505 ( $\text{C=N}$ ); 1715 ( $\text{C=O}$ ); 2853 ( $\text{C-SH}$ ); 3444 (OH, NH); 3441 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ , %: C 52,45; H 4,58; N 12,23. Nustatyta, %: C 52,36; H 4,45; N 12,38.

**3-[[5-[6-(4-bromfenil)-3-ciano-2-metoksipiridin-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](metil)amino]propano rūgštis (14)**



Junginio **5d** (1 g, 2 mmol) su malono rūgšties dinitrilu (0,4 g, 6 mmol), piperidinu (0,5 ml, 20 mmol) ir CuO (0,1 g, 1,2 mmol) buvo maišytas kambario temperatūroje 48 val. Po reakcijos tirpalas nufiltruotas, filtratas parūgštintas praskiesta acto rūgštimi iki pH~6, susidarę kristalai nufiltruoti. Produktas grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu (eliuentas acetonas:heksanas 1 : 3,  $R_f = 0,32$ ). Surinktos frakcijos perkristalintos iš 2-propanolio ir vandens mišinio. Susidarę kristalai nufiltruoti, išdžiovinti. Išeiga 0,34 g (29 %). Lyd t. 131–133 °C. **<sup>1</sup>H BMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 2,14; 2,30; 2,62 (3s, 6H, 3C–CH<sub>3</sub>); 2,64–2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,81–3,90 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>); 3,93 (s, 3H, O–CH<sub>3</sub>); 6,73–7,83 (m, 8H, H<sub>Ar</sub>); 12,35 (s, 1H, COOH). **<sup>13</sup>C BMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 16,7; 19,1; 20,4 (3CH<sub>3</sub>); 32,2 (CH<sub>2</sub>CO); 47,7 (NCH<sub>2</sub>); 54,6 (O–CH<sub>3</sub>); 88,5 (C–C≡N); 112,8; 115,5; 119,2; 123,7; 129,0; 129,8; 130,6; 131,8; 132,7; 135,0; 137,4; 141,7; 153,0; 153,4; 154,1 (C<sub>Ar</sub>, S–C=C, S–C=C); 163,8; 169,2 (2C=N); 172,4 (COOH). **IR (KBr), ν, cm<sup>-1</sup>:** 1008 (O–CH<sub>3</sub>); 1517; 1520 (2C=N); 1712 (C=O); 2540 (C≡N); 3420 (OH). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, %: C 58,24; H 4,36; N 9,70. Nustatyta, %: C 58,10; H 4,32; N 9,52.

**Junginių 3a–d, 5a–e, 6, 8–12 antioksidacinių savybių tyrimai**

**DPPH radikalo slopinimo metodas**

Tiriamųjų medžiagų **3a–d, 5a–e, 6, 8–12** 1 mg/ml koncentracijos DMSO tirpalai sumaišyti su 1 mM DPPH etanoliniu tirpalu santykiu 1:1 ir inkubuoti kambario temperatūroje 20 min. Palyginamuoju tirpalu naudotas DMSO ir DPPH etanolinio tirpalo mišinys santykiu 1:1, o standartu naudotas 1 mg/ml askorbo rūgšties tirpalas DMSO. Tirpale esantis DPPH laisvasis radikalas etanoliumi suteikia violetinę spalvą, o reakcijos mišinyje įvykus redukcijai tirpalo spalva pakinta į geltoną. Junginio gebėjimas surišti laisvąjį DPPH radikalą įvertintas matuojant tirpalo šviesos absorbciją prie 517 nm. DPPH radikalo slopinimas apskaičiuotas pagal formulę (žr. 2.2.1 pav.).

$$\text{slopinimas (\%)} = \frac{(A_B - A_A)}{A_B} \cdot 100 \%$$

Čia:  $A_A$  – tiriamojo tirpalo šviesos sugertis

$A_B$  – palyginamojo tirpalo šviesos sugertis

## 2.2.1 pav. DPPH slopinimo skaičiavimas

### FRAP metodas

FRAP metodas paremtas junginio gebėjimu redukuoti Fe(III)-TPT2 kompleksą iki Fe(II)-TPT2. Tyrimo metu įvykus redukcijai stebimas tirpalo spalvos pokytis, kuris registruojamas spektrofotometriškai. FRAP reagentui paruošti buvo naudoti šie tirpalai: 35 ml 300 mM acetatinis buferis (natrio acetato ir acto rūgšties mišinys, pH 3,6); 3,5 ml 10 mM 2,4,6-tripiridiltriazino (TPT2) tirpalas, paruoštas 40 mmol/l koncentracijos druskos rūgštyje; 3,5 ml 20 mmol/l koncentracijos FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O vandeninis tirpalas. Standartu buvo naudota askorbo rūgštis. Kalibracinei kreivei sudaryti buvo paruošti 5, 10, 15, 20, 25 μmol/l koncentracijų FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O vandeniniai tirpalai, sumaišyti su vienodu kiekiu FRAP reagento. Kalibracinė kreivė sudaryta spektrofotometriškai matuojant šių tirpalų absorbciją esant 593 nm bangos ilgiui. Paruošti tiriamųjų junginių **3a–d**, **5a–e**, **6**, **8–12** 1 mg/ml DMSO tirpalai. 0,1 ml tiriamojo tirpalo praskiesta FRAP reagentu iki 3 ml. Pamatavus tiriamųjų tirpalų absorbciją esant 593 nm bangos ilgiui, remiantis kalibracinės kreivės duomenimis, apskaičiuota antioksidaciškai aktyvi tiriamojo tirpalo koncentracija.

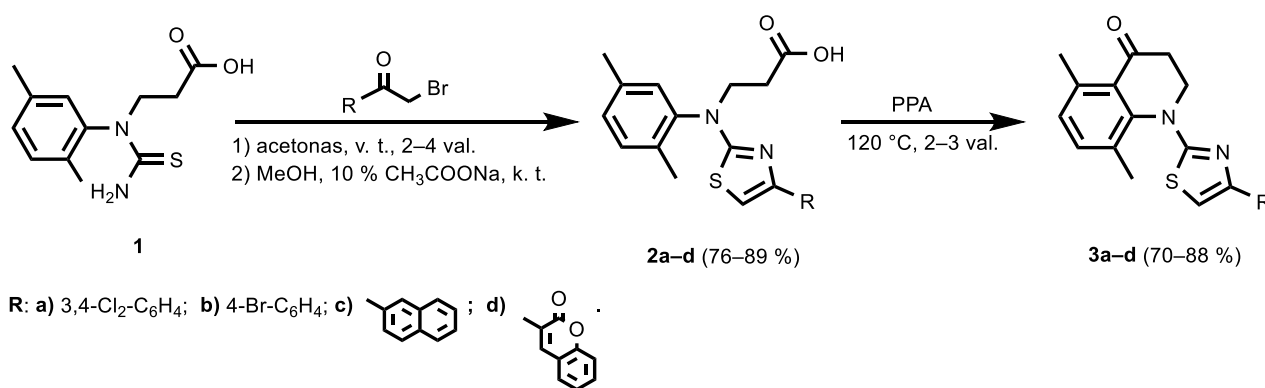
### Junginių **3a–d**, **5a–e**, **6**, **8–12** antibakterinių savybių tyrimai

Junginių **3a–d**, **5a–e**, **6**, **8–12** antibakterinės savybės buvo tirtos su *E. Coli*, *Rhizobium radiobacter* bei *Xanthomonas campestris* bakterijomis agar difuziniu metodu. Reikiamos koncentracijos bakterijų tirpalai paruošti skiedžiant su LB terpe, kuri sudaryta iš natrio chlorido, triptono, mielių ekstrakto ir miko agaru. Nustatytas LB terpės pH 7,2. Petri lėkštelėse ant LB terpės užneštos bakterijų suspensijos ir tolygiai paskirstytos po lėkštelės plotą. Paruošti tiriamųjų junginių **3a–d**, **5a–e**, **6**, **8–12** 1000, 500, 250 mg/ml koncentracijų DMSO tirpalai. Į bakterijomis užsėtą Petri lėkštelę įdėta po 6 filtro popieriaus diskus, ant kiekvieno jų užlašinta po 0.05 ml tiriamųjų medžiagų tirpalų. Petri lėkštelės inkubuotos 37 °C temperatūroje 24 val. Po paros buvo matuota zona (mm), kurioje buvo sustabdytas bakterijų augimas aplink tiriamuoju tirpalu suvilgytą diską.

### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1 Chinolono fragmentą turinčių junginių sintezė

Tęsiant bakalauro studijose pradėtus tyrimus, šiame darbe buvo modifikuota 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgštis (**1**). Atlikus literatūros apžvalgą pastebėta, kad *N*-arilpakeisti  $\beta$ -alaninai gali būti ciklizuoti į 2,3-dihidrochinolin-4-ono žiedą turinčius darinius [18], kurie neretai pasižymi antibakteriniu [11] ar antioksidaciniu [15] aktyvumu. Siekiant susintetinti chinolono fragmentą turinčius darinius **3a–d**, buvo vykdyta dviejų etapų reakcija iš tioureidorūgšties **1**, išskiriant 2,4-dipakeistus tiazolo darinius **2a–d** (žr. 3.1.1 schema).



##### 3.1.1 schema. Chinolonų sintezė

Pirmajame sintezės etape, tioureidorūgščiai **1** reaguojant su įvairiais  $\alpha$ -bromacetofenonais, buvo susintetinti arilpakeisti tiazolai **2a–d**, kurių sintezė buvo vykdyta literatūroje [18] aprašytais sąlygomis acetone, virimo temperatūroje. Reakcijos mišinyje susidariusius kristalus nufiltravus ir ištirpinus metanolyje, o tirpalą praskiedus 10 % vandeniniu natrio acetato tirpalu buvo gauti junginiai **2a–d**.

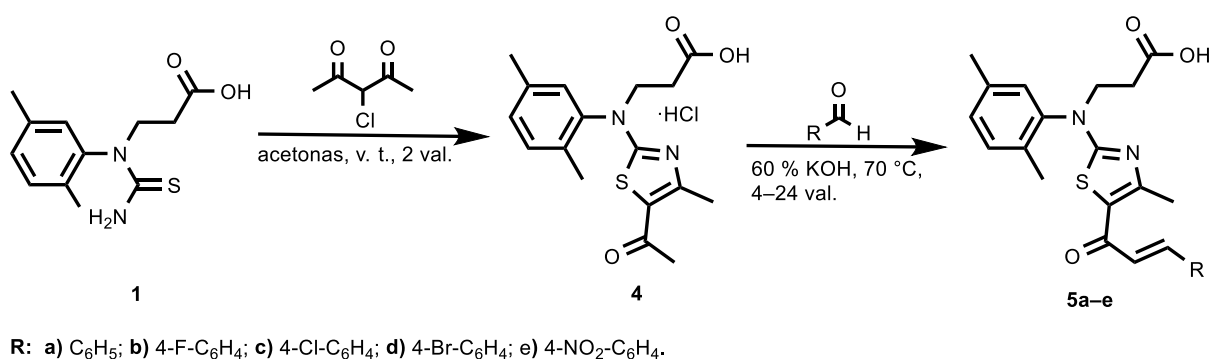
Tiazolo žiedo susidarymą junginyje **2a** patvirtina <sup>1</sup>H BMR spektre aromatiniams protonams būdingoje dalyje stebimi papildomi signalai, kurie buvo priskirti arilpakeisto tiazolo protonams. Junginio **2a** <sup>13</sup>C BMR spektre taip pat stebimas didesnis aromatinėms anglims būdingų signalų skaičius, o signalas, esantis ties 103,8 m. d., buvo priskirtas naujai susiformavusio tiazolo žiedo SCH grupės angliui. Tiazolo **2a** IR spektre stebimas absorbcijos maksimumas ties 1535 cm<sup>-1</sup>, kuris atitinka naują junginio C=N grupę. Junginių **2b–d** <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C BMR bei IR spektruose stebimi panašūs signalai, patvirtinantys tiazolo žiedo susidarymą ir šiose molekulėse.

Kitame sintezės etape buvo vykdyta naujai susintetintų tiazolų **2a–d**  $\beta$ -alanino fragmento ciklizacija į chinolono darinius **3a–d**. Tiazolo **2a**  $\beta$ -alanino ciklizaciją pirmiausia bandyta vykdyti literatūroje plačiai aprašytais sąlygomis, panaudojant Eaton reagentą, 80–90 °C temperatūroje [18].

Tačiau šiuo metodu chinolonas **3a** susidarė maža išeiga (14 %). 2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-onai **3a–d** aukštesne išeiga (70–88 %) susintetinti junginius **2a–d** ciklizuojant polifosforo rūgštyje, 120 °C temperatūroje [16, 17]. Šios reakcijos vyko 2–3 val. Produktai **3a–d** išskirti po reakcijos į tirpalus įdėjus ledo. Junginių **3a–d** struktūrą patvirtina <sup>1</sup>H BMR spektruose aromatinio žiedo protonams būdingoje spektro dalyje stebimas vienu mažesnis protonų skaičius. Chinolonų **3a–d** IR spektruose taip pat nėra sugerties maksimumo, būdingo OH grupei.

### 3.2 Chalkono fragmentą turinčių darinių sintezė

Natūralios ir sintetinės kilmės dariniai, savo struktūroje turintys chalkono fragmentą, dažnai publikuojami kaip pasižymintys plačiu spektru naudingųjų savybių, pvz., antibakteriniu [20,21], antioksidaciniu [22] aktyvumu. Chalkono fragmentą turintys dariniai **5a–e** šiame tyrime buvo susintetinti dviejų etapų reakcijos metu iš tioureidorūgšties **1**, pirmajame sintezės etape išskyrus tarpinį junginį 4-acetil-5-metiltiazolo **4** hidrochloridą. Junginys **4** baziniu pavidalu buvo susintetintas bakalauro studijose iš tioureidorūgšties **1** Hantčo sintezės metodu. Šiame tyrime tioureidorūgšties **1** ir 3-chlor-2,4-pentandiono reakcija atlikta analogiškomis sąlygomis, kaip bakalauro projekte [47], acetone, virimo temperatūroje. Karštame reakcijos mišinyje susidarę junginio **4** hidrochlorido kristalai nufiltruoti, perplauti acetonu ir eteriu. Kitam chalkonų **5a–e** sintezės etapui 4-acetil-5-metiltiazolas **4** buvo panaudotas papildomai negrynintas, hidrochlorido pavidalu (žr. 3.2.1 schema). Pastebėta, kad chalkonų **5a–e** sintezė vyksta geresne išeiga, pradine medžiaga naudojant junginio **4** hidrochloridą.



#### 3.2.1 schema. Chalkono darinių gavimas

Toliau darbe buvo vykdomos junginio **4** acetilo grupės metilo reakcijos su 4-pakeistais benzenkarbaldehydais, kurių metu susintetinti chalkono fragmentą turintys dariniai **5a–e** (žr. 3.2.1 schema). Pirmiausia šios reakcijos vykdytos literatūroje [48] aprašytomis sąlygomis, 5-acetil-4-metiltiazolo **4** ir atitinkamų 4-pakeistų benzenkarbaldehydų mišinį laikant etanolio ir 20 % kalio

hidroksido vandeniniame tirpale, 0–4 °C temperatūroje. Reakcijos eigą stebint plonasluoksnės chromatografijos būdu pastebėta, kad sintezė vyko lėtai, todėl mišiniai perkelti į kambario temperatūrą. Šiomis sąlygomis po trijų parų vis dar buvo stebimi pradinių medžiagų pėdsakai, susidarė ir šalutinių produktų, todėl sintezės sąlygas nuspręsta optimizuoti. Pastebėjus, kad 5-acetil-4-metiltiazolo **4** reakcija su 4-brombenzenkarbaldehidu vyko geriau, nei su kitais 4-pakeistais benzenkarbaldehidais, šiai reakcijai buvo atliktas sintezės sąlygų optimizavimas (žr. 3.2.1 lentelė).

**3.2.1 lentelė.** Chalkono **5d** susidarymo reakcijos sąlygų tyrimas

Bandymo nr.	Tirpiklis	Bazė	Reakcijos temperatūra, °C	Reakcijos trukmė, val.	Išeiga, %
3	Etanolis:vanduo (1:1)	NaHCO <sub>3</sub>	v. t.	72	31
5	metanolis	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	v. t.	48	42
6	2-propanolis	piperidinas	70	24	31
7	vanduo	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70	24	-
9	vanduo	KOH	70–80	4	82
10	vanduo	KOH	v. t.	2	20

Remiantis literatūroje aprašytais sąlygomis [28, 29], chalkono **5d** sintezė buvo bandyta vykdyti etanolio ir vandeninio natrio hidrokarbonato tirpale. Pirmiausia reakcijos mišinys laikytas kambario temperatūroje, bet chromatografiškai pastebėjus, kad net ir po paros reakcija nepradeda vykti, mišinį nuspręsta virinti. Šiuo atveju chalkonas **5d** po ilgo reakcijos laiko susidarė nedidele išeiga. Ilginant reakcijos trukmę mišinyje vis dar buvo stebima pradinių reagentų, o didesnės chalkono **5d** išeigos šiomis sąlygomis gauti nepavyko. Tada reakcijai buvo mėginta naudoti stipresnį bazinį katalizatorių – kalio karbonatą, o sintezę vykdyti mišinio virimo temperatūroje. Tačiau ir šiuo atveju chalkono **5d** sintezė vyko lėtai, po ilgo laiko mišinyje chromatografiškai buvo stebimi pradinių medžiagų pėdsakai, susidarė ir sunkiai atskiriamų šalutinių produktų. Kaip katalizatorių pasirinkus organinę bazę piperidiną, reakciją vykdant 70 °C temperatūroje, sintezės laikas taip pat buvo ilgas, o chalkono **5d** išeiga nedidelė. Chromatografiškai buvo stebimas ir nemažas kiekis šalutinių produktų. Pagal publikacijoje [18] pateiktus rezultatus, 5-acetil-4-metiltiazolams reaguojant su įvairiais 4-pakeistais benzenkarbaldehidais, reakcijos mišinyje esant alkoholio, gali susidaryti dipakeisti junginiai, vienam benzenkarbaldehido fragmentui jungiantis prie acetilo grupės metilo, o kitam prie 4-metilo grupės tiazolo žiede. Siekiant išvengti analogiškų junginių susidarymo ir dėl aromatinių aldehydų riboto tirpumo vandenyje, nuspręsta toliau reakcijas vykdyti vandeniniuose bazių tirpaluose.

5-acetil-4-metiltiazolas **4** buvo maišomas su 4-brombenzenkarbaldehidu vandeniniame kalio karbonato tirpale, kambario temperatūroje, o reakcijai nepradėjus vykti mišinio temperatūra padidinta iki 70 °C. Šiomis sąlygomis reakcija iki galo nevyko, po ilgo laiko chromatografiškai buvo matoma pradinių medžiagų. Tada nuspręsta chalkono **5d** sintezei panaudoti stipresnę bazę – kalio hidroksidą, o reakciją vykdyti vandenyje, kambario temperatūroje. Ir šiomis sąlygomis reakcija vyko lėtai, todėl reakcijos mišinio temperatūra buvo padidinta iki 70–80 °C.

Šiame tyrime nustatyta, kad optimaliausios sąlygos chalkonui **5d** susidaryti yra 30 % vandeninis kalio hidroksido tirpalas, 70–80 °C temperatūra. Po 4 val. reakcijos mišinyje nebeliko pradinių medžiagų, o produktas iš reakcijos mišinio išsikristalino kaip kalio druska. Chalkono **5d** kalio druska nufiltruota, ištirpinta vandenyje. Vandeninį tirpalą nufiltravus, o filtratą parūgštinus acto rūgštimi iki pH~6 susidarė produktas **5d**.

Pradines medžiagas maišant 30 % vandeniniame kalio hidroksido tirpale, mišinio virimo temperatūroje, geresnės chalkono išeigos gauti nepavyko. Jau po 2 val. mišinyje chromatografiškai nebuvo matoma pradinių reagentų, tačiau kartu su chalkonu **5d** susidarė ir didelis kiekis sunkiai atskiriamų šalutinių produktų.

Chalkono fragmento susidarymą junginiuose **5a–e** patvirtina <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektruose aromatinio žiedo protonams ir anglims būdingoje srityje esantis didesnis smailių skaičius, o <sup>1</sup>H BMR spektruose nebematomas vienos -CH<sub>3</sub> grupės protonų singletas ties 2–3 ppm.

Kitų chalkonų **5a–c,e** sintezė buvo atlikta tokiomis pačiomis sąlygomis kaip ir junginio **5d**.

### 3.3 Chalkono fragmento ciklizacija hidrazino monohidratu

Vienas iš būdų modifikuoti chalkono fragmentą yra jo ciklizacija, pavyzdžiui, į įvairius penkianarius heterociklus. Pagal literatūros apžvalgą [49], chalkono fragmentą veikiant hidrazino monohidratu yra gaunamas pirazolo žiedą turintis darinys.

Šiame darbe buvo atlikta chalkono **5d** ciklizacija į pirazolo ciklą turintį darinį **6** bei atliktas jo acetilinimo reakcijos tyrimas (žr. 3.3.1 schema).

Pirmiausia pirazolo ciklą turinčio darinio **6** sintezė buvo vykdyta [49] aprašytomis sąlygomis, chalkono **5d** ir hidrazino monohidrato mišinį verdant alkoholyje. Reakcijos eigą stebint plonasluoksnės chromatografijos metodu, po dviejų parų mišinyje nebebuvo matoma pradinių medžiagų, tačiau pastebėta, kad susidarė du sunkiai atskiriami reakcijos produktai. Remiantis literatūroje pateiktais rezultatais [49–51], chalkono fragmento ir hidrazino monohidrato reakcijos alkoholyje metu kartu su pirazolo žiedą turinčiu produktu **6** gali susidaryti 3,4-dihidropirazolas, arba hidrazino monohidrato fragmentas gali prisijungti prie chalkono fragmento, sudarydamas neciklinį

hidrazoną. Siekiant susintetinti pirazolo fragmentą turintį darinį **6**, chalkono **5d** ir hidrazino monohidrato reakcijos sąlygos buvo optimizuotos (žr. 3.3.1 lentelė).

**3.3.1 lentelė.** Chalkono **5d** ciklizacijos į 3,4-dihidropirazolą reakcijos sąlygų tyrimas

Bandymo nr.	Reakcijos terpė	Reakcijos temperatūra, °C	Reakcijos trukmė, val.	Rezultatas
1	metanolis	v. t.	24	Produktų mišinys
2	metanolis, HCl	50	48	Produktų mišinys
3	2-propanolis, KOH	80	24	Junginio <b>6</b> išeiga 55 %
4	natrio metanoliatas	50	72	Produktų mišinys
5	metanolis, KOH, argono aplinka, tamsoje	k. t.	96	Produktų mišinys
6	DMSO	110	6	Produktų mišinys
7	DMSO, KOH	80	24	Produktų mišinys
8	metanolis	k. t.	24	Produktų mišinys
9	metanolis, chloraminas T	k. t.	4	Dervinis mišinys

Chalkono **5d** ciklizaciją su hidrazino monohidratu buvo mėginta vykdyti metanolyje žemesnėje temperatūroje, įlašinus rūgštinio katalizatoriaus druskos rūgšties. Tačiau šiuo atveju reakcijos eigą stebint plonasluoksnės chromatografijos būdu pastebėta, kad susidarė produktų mišinys.

Ciklizacijai panaudojus kalio hidroksidą ir reakciją vykdant 80 °C temperatūroje 2-propanolyje, po 24 val. chromatografiškai reakcijos mišinyje nebuvo matoma pradinių medžiagų, stebimas vienas pagrindinis reakcijos produktas bei šalutinių produktų pėdsakai, kurie atskirti perkristalinant iš 2-propanolio. Šiuo metodu 55 % išeiga išskirtas pirazolo darinys **6**.

Siekiant gauti pirazolą **6** geresne išeiga, chalkono **5d** reakcija su hidrazino monohidratu buvo mėginta vykdyti stiprioje bazėje – natrio metanoliato, 50 °C temperatūroje. Tačiau po 24 val. esminių skirtumų nuo pirmosios atliktos reakcijos metanolyje nepastebėta, chromatografiškai buvo stebimas dviejų sunkiai atskiriamų produktų mišinys.

Remiantis literatūros apžvalga [49] buvo priimta hipotezė, kad du reakcijos produktai yra atitinkamai oksiduotą pirazolo ir neoksiduotą 3,4-dihidropirazolo žiedą turintys dariniai. Siekiant eliminuoti oksidacijos galimybę ir susintetinti hidrazono tipo ar 3,4-dihidropirazolo žiedą turintį darinį, chalkono **5d** reakcija su hidrazino monohidratu vykdyta alkoholiniame kalio hidroksido tirpale, argono aplinkoje, apsaugojus reakcijos mišinį nuo šviesos. Bet šiomis sąlygomis po kelių parų kambario temperatūroje taip pat susidarė produktų mišinys.

Vykdamas junginio **5d** ciklizaciją su hidrazino monohidratu dimetilsulfoksido tirpiklyje, 110 °C temperatūroje, buvo siekiama susintetinti pirazolą **6** išvengiant 3,4-dihidropirazolo ar hidrazono

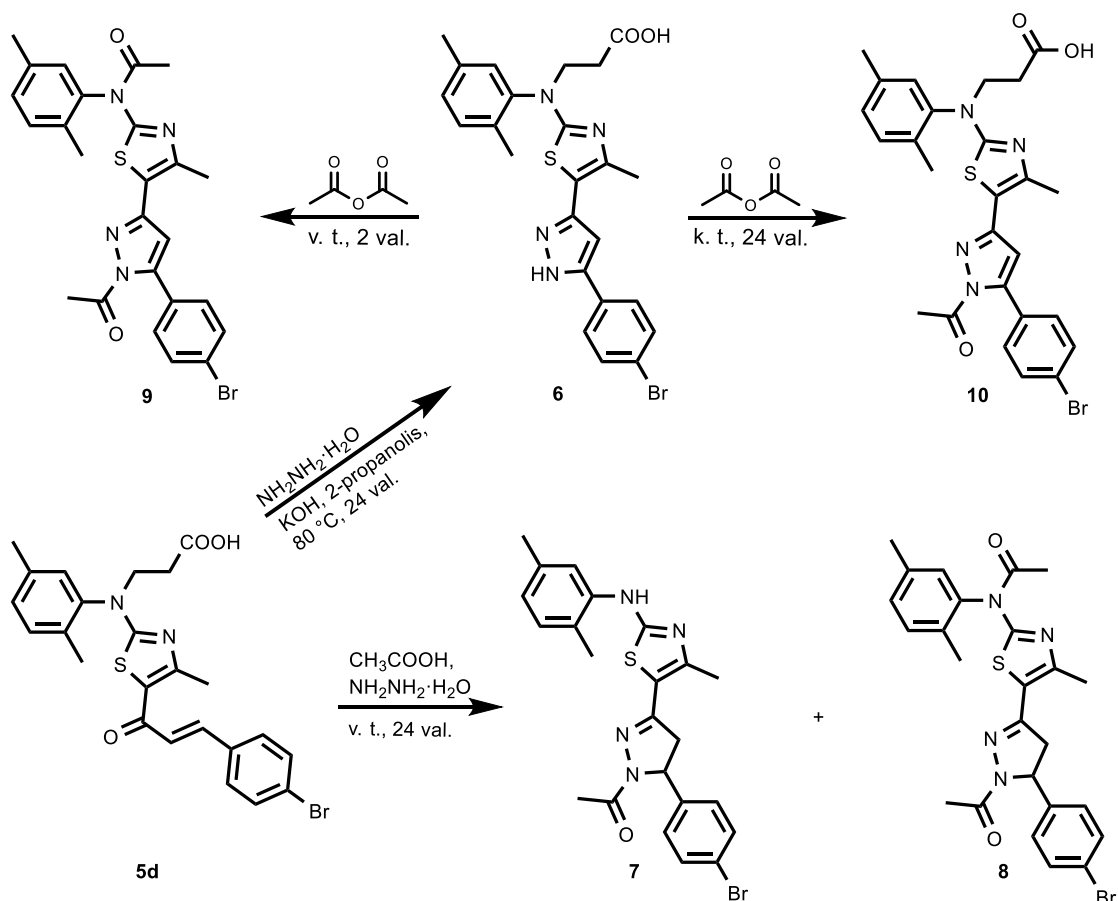


susidarymo. Tačiau aukštoje temperatūroje po paros chromatografiškai buvo stebimi chalkono **5d** skilimo produktai. Šią reakciją pakartojus žemesnėje temperatūroje bei esant kalio hidroksido, taip pat įvyko pradinio junginio **5d** skilimas.

Toliau chalkono **5d** ir hidrazino monohidrato reakciją buvo mėginta vykdyti metanolyje, kambario temperatūroje. Patento [51] duomenimis, alkoholiniame tirpiklyje gali būti gautas neciklizinis hidrazonas, hidrazino monohidratui prisijungus prie chalkono fragmento. Tačiau ir šiuo būdu reakcijos metu gautas produktų mišinys. Vienas iš produktų galimai buvo patente [51] aprašytas hidrazonas, todėl į produktų mišinį įdėta oksidatoriaus – chloramino T, siekiant cikлізуoti ir oksiduoti susidariusius junginius. Tačiau jau po 4 val. kambario temperatūroje reakcijos mišinys sudervėjo, pradinės medžiagos galimai suskilo.

Atlikus chalkono fragmentą turinčio darinio **5d** ir hidrazino monohidrato reakcijos sąlygų tyrimą, buvo nustatytos optimalios sąlygos vienam pagrindiniam reakcijos produktui, t. y. pirazolo ciklą turinčiam dariniui **6**, gauti. Nustatyta, kad reakcija geriausiai vyksta kalio hidroksido ir 2-propanolio tirpale, 80 °C temperatūroje. Junginio **6** struktūra įrodyta remiantis <sup>1</sup>H BMR spektro duomenimis, kur stebimas papildomas singletas ties 6,65 m. d. Šis signalas priskirtas pirazolo ciklo CH grupei. Junginio **6** struktūroje esančio pirazolo žiedo NH grupės absorbcijos maksimumas IR spektre stebimas ties 3190 cm<sup>-1</sup>. Dviem molekulėje esančioms C=N grupėms priskirti absorbcijos maksimumai ties 1603 ir 1640 cm<sup>-1</sup>.

2016 m. publikuotame tyrime [52] nustatyta, kad prieš gramneigiamas bakterijas buvo aktyvūs junginiai su acetilintu pirazolo žiedu. Toliau darbe buvo modifikuotas chalkono fragmentą turintis darinys **5d** pagal literatūroje aprašytas reakcijas su hidrazino monohidratu sąlygas [53], siekiant tiesiogiai susintetinti acetilintą pirazolo žiedą turintį darinį.



**3.3.1 schema.** Chalkono **5d** ciklizacijos su hidrazino monohidratu ir *N*-acilinimo reakcijos

Chalkono **5d**, hidrazino monohidrato ir acto rūgšties mišinys buvo virtas 24 val. Reakcijos mišinyje nebelikus pradinio junginio, susidaręs produktų mišinys atskirtas kolonėlinės chromatografijos būdu surenkant didžiausias frakcijas, tačiau išgryninti ir nustatyti struktūrą pavyko tik dviejų produktų **7** ir **8**.

Palyginus junginio **6** naujai susintetinto darinio **7**  $^1\text{H}$  BMR spektrus, stebimi pokyčiai aromatiniams protonams būdingoje spektro dalyje, kur nebematomas pirazolo žiedo CH grupės protonas. Junginio **7**  $^1\text{H}$  BMR spektre ties 2,95–3,13 ir 3,66–3,74 m. d. esantys du multiplėtai, integruojami po vieną protoną, priskirti 3,4-dihidropirazolo žiedo  $\text{CH}_2$  grupei, o multiplėtas ties 5,44–5,62 m. d. priskirtas 3,4-dihidropirazolo CH grupei. Pirazolo **6**  $^1\text{H}$  BMR ties 12,73 m. d. esantis NH grupės signalas junginio **7** spektre nebestebimas. Šiame spektre nebematomi  $\beta$ -alanino protonų signalai, vietoj jų stebimi keturi metilo grupių protonų signalai alifatiniams protonams būdingoje spektro dalyje, taip pat ir NH grupės protono signalas, esantis ties 7,81 m. d. Šie spektriniai duomenys patvirtina įvykusį 3,4-dihidropirazolo žiedo *N*-acilinimą ir  $\beta$ -alanino fragmento dealkilinimą molekulėje **7**.

Lyginant junginių **8** ir **7**  $^1\text{H}$  BMR spektrus stebimas pokytis alifatiniams protonams būdingoje spektro dalyje, kur matomi penkių metilo grupių protonų singletai ties 2,24, 2,31, 2,33, 2,35 ir 2,43

m. d. Ties 7,81 m. d. nebestebimas NH grupės signalas patvirtina, kad acetilinimas įvyko nuskilus  $\beta$ -alanino fragmentui ir buvo gauta struktūra **8**.

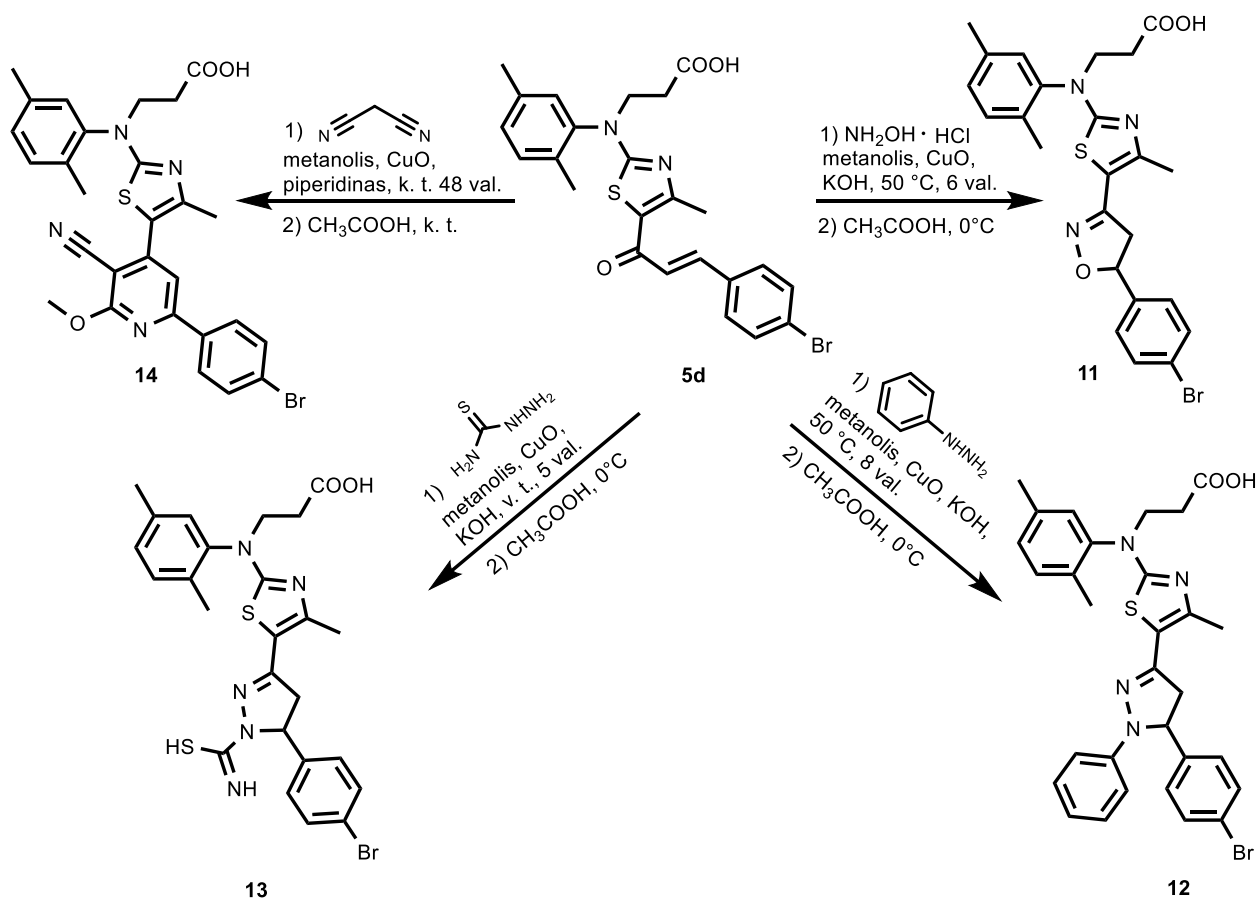
Pastebėjus, kad tiesioginės reakcijos metu siekiant gauti acetilintą pirazolo žiedą gautose molekulėse **7** ir **8** nebeliko  $\beta$ -alanino fragmento, buvo nuspręsta vykdyti anksčiau gauto pirazolo žiedą turinčio darinio **6** acetilinimo reakciją acto rūgšties anhidridu, literatūroje pateiktomis sąlygomis [16], 110 °C temperatūroje. Reakcijos mišinyje po 2 val. nebelikus pradinio junginio, tirpiklis buvo nudistiliuotas, o sausą likutį užpylus vandeniu ir atvėsinus susidarė produkto **9** kristalai.

Užrašius sintezės produkto **9**  $^1\text{H}$  BMR spektrus pastebėtos dvi naujos acetilgrupės, kurių buvimą patvirtina du papildomi metilo grupių protonų singletai, esantys alifatiniams protonams būdingoje spektro srityje. Lyginant junginių **6** ir **9**  $^1\text{H}$  BMR spektrus, junginio **9** spektre nebematomas NH protono signalas ties 12,73 m. d. įrodo įvykusią acetilinimo reakciją pirazolo cikle. NH grupės absorbcijos maksimumas taip pat nebematomas ir junginio **9** IR spektre. Alifatiniams protonams būdingoje spektro srityje taip pat nebematomi ir  $\beta$ -alanino dviejų  $\text{CH}_2$  grupių protonų signalai. Tai leidžia manyti, kad reakcijos metu aukštoje temperatūroje atskilo molekulės  $\beta$ -alanino fragmentas, likusi NH grupė buvo acetilinta ir susidarė junginys **9**.

Junginio **6** pirazolo žiedo acetilinimą acto rūgšties anhidridu buvo mėginta vykdyti kambario temperatūroje. Šiuo atveju po 24 val. reakcijos mišinyje chromatografiškai nebebuvo stebima pradinės medžiagos, po reakcijos mišinį praskiedus vandeniu susidarė junginio **10** kristalai. Iš produkto **10**  $^1\text{H}$  BMR spektro buvo pastebėta, kad šioje molekulėje yra keturios metilo grupės ties 2,14, 2,16, 2,29 ir 2,66 m. d., taip pat yra išlikęs ir  $\beta$ -alanino fragmentas. Jo  $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$  grupės protonai stebimi multipletu ties 2,59–2,65 m. d., o  $\text{NCH}_2$  grupės protonai – dviem singletais, integruojamais po vieną protoną, ties 3,91 ir 4,13 m. d. Junginio **10** struktūroje esantį acetilintą pirazolo žiedą patvirtina ir  $^1\text{H}$  BMR spektre taip pat nebestebimas pirazolo žiedo NH grupės protono signalas, junginio **6**  $^1\text{H}$  BMR spektre buvęs ties 12,73 m. d.

### 3.4 Chalkono fragmento ciklizacija į heterociklinius darinius

Toliau modifikuojant junginio **5d** chalkono fragmentą, buvo atliekamos jo ciklizacijos reakcijos su hidroksilamino hidrokloridu, fenilhidrazinu, tiosemikarbazidu ir malono rūgšties dinitrilu. Šių reakcijų metu buvo gauti junginiai **11–14**, struktūroje turintys atitinkamai izoksazolo **11**, 3,4-dihidropirazolo **12**, **13** ir piridino **14** heterociklus (žr. 3.4.1 schema).



### 3.4.1 schema. Chalkono fragmento ciklizacija

Vykiant chalkono **5d** reakciją su hidroksilamino hidrochloridu literatūroje aprašytomis sąlygomis [54] alkoholiniame kalio hidroksido tirpale, virimo temperatūroje, buvo siekiama susintetinti izoksazolo heterociklą turintį darinį. Tačiau tokiomis sąlygomis reakcija vyko lėtai, po 72 val. mišinyje nebelikus pradinių medžiagų buvo chromatografiškai stebimas dviejų produktų susidarymas. Šį produktų mišinį bandyta atskirti kolonėlinės chromatografijos būdu, tačiau surinkus didžiausią frakciją ir užrašius jos  $^1\text{H}$  BMR pastebėta, kad išskirtas produktas – izoksazolo ir 4,5-dihidroizoksazolo mišinys. Tai patvirtina ir literatūroje pateikta informacija [41], kad chalkono fragmento ir hidroksilamino hidrochlorido reakcijos metu susidaro tiek izoksazolo, tiek 4,5-dihidroizoksazolo žiedą turintys dariniai, kurie yra sunkiai atskiriami chromatografiškai. Šios reakcijos metu hidroksilamino fragmentas taip pat gali jungtis prie chalkono fragmento karbonilo ir susidaryti oksimas [55]. Siekiant reakcijos metu gauti vieną produktą, buvo atliktas šios reakcijos sąlygų tyrimas (žr. 3.4.1 lentelė).

3.4.1 lentelė. Chalkono **5d** ciklizacijos hidroksilamino hidrochlorido reakcijos savybių tyrimas

Bandymo nr.	Reakcijos terpė	Reakcijos temperatūra, $^\circ\text{C}$	Reakcijos trukmė, val.	Rezultatas
-------------	-----------------	---	------------------------	------------

1	2-propanolis, KOH	v. t.	72	Produktų mišinys
2	2-propanolis	v. t.	72	Produktų mišinys
3	2-propanolis, CH <sub>3</sub> COONa	v. t.	48	Produktų mišinys
4	Natrio metanoliatas	80	24	-
5	2-propanolis, trietilaminas	60	20	Produktų mišinys
6	2-propanolis, chloraminas T	80	4	Dervinis mišinys
7	metanolis, KOH, CuO	50	6	junginys <b>10</b> gautas 48 % išeiga
8	metanolis, piperidinas, CuO	50	48	Produktų mišinys

Chalkono **5d** ir hidroksilamino hidrochlorido reakciją bandyta vykdyti alkoholio tirpale, virimo temperatūroje, panaudojus hidroksilamino molekulėje esantį HCl kaip katalizatorių, tačiau esminių skirtumų nuo pirmojo bandymo (žr. 3.4.1 lentelė) nepastebėta, reakcijos mišinyje susidarė sunkiai atskiriamų produktų mišinys. Šią reakciją bandyta vykdyti neutraliomis sąlygomis, į alkoholinį chalkono **5d** ir hidroksilamino hidrochlorido mišinį įdėjus natrio acetato. Tačiau šiuo atveju reakcija vyko lėtai, vieno produkto gauti nepavyko.

Taip pat buvo mėginama chalkono **5d** ir hidroksilamino hidrochlorido reakciją vykdyti stipresnės bazės tirpale – natrio metanoliats. Tačiau šiuo atveju po 24 val. reakcijos mišinys tapo dervinis, galimai įvyko pradinių medžiagų skilimas. Reakcijai pasirinkus organinę bazę trietilaminą, esminių skirtumų nuo bandymų nr. 1–3 (žr. 3.4.1 lentelė) nepastebėta, buvo gautas produktų mišinys. Iš publikacijose skelbiamų rezultatų [41] žinoma, kad chalkono fragmento ir hidroksilamino hidrochlorido reakcijos metu gali susidaryti 4,5-dihidroizoksazolas, todėl buvo nuspręsta gautą produktų mišinį oksiduoti chloraminu T. Tačiau jau po 4 val. reakcijos mišinys sudervėjo, nuspręsta, kad buvo panaudotas per stiprus oksidatorius. Yra žinoma, kad chalkono fragmentui ciklizuoti gali būti naudojamas vario (II) oksidas [44]. Atsižvelgus į literatūros apžvalgoje aptartą straipsnį [30], kuriame chalkonų sintezei tinkamesnis buvo didesnio paviršiaus ploto katalizatorius, sudėtyje turintys pereinamąjį metalą, buvo nuspręsta imti didesnę nei katalizinį vario oksido kiekį. Chalkono **5d** ir hidroksilamino hidrochlorido mišinys buvo maišomas 20 % kalio hidroksido metanoliniame tirpale, esant vario oksido. Reakcijos eigą stebint chromatografiškai, po 6 val. mišinyje nebebuvo matoma pradinių medžiagų, susidarė vienas pagrindinis produktas ir nedidelis kiekis šalutinių medžiagų. Iš šio mišinio kolonėlinės chromatografijos būdu pavyko atskirti junginį **11** (48 % išeiga).

Siekiant pagerinti junginio **11** išeigą, buvo bandyta chalkono **5d** ir hidroksilamino hidrochlorido reakcijai panaudoti organinę bazę piperidiną, tačiau esminių skirtumų nuo bandymo nr. 7 (žr. 3.4.1 lentelė) nepastebėta, todėl produktas nebuvo grynintas.

Junginio **11** struktūroje esančio 4,5-dihidroizoksazolo ciklo struktūrą įrodo <sup>1</sup>H BMR spektre ties 3,21–3,27 ir 5,55–5,67 m. d. esantys multiplėtai, kurie buvo priskirti šio heterociklo atitinkamai CH<sub>2</sub> ir CH grupėms.

Toliau vykdant chalkono **5d** modifikacijas, buvo atliekamos jo reakcijos su fenilhidrazinu. Šios reakcijos metu buvo siekiama ciklizuoti chalkono fragmentą į 1-fenil-1*H*-pirazolo ciklą turintį darinį. Remiantis literatūroje pateikta informacija [56, 57], chalkono fragmento ir fenilhidrazino reakcijos metu gali susidaryti hidrazonai ar 3,4-dihidropirazolai, kuriuos toliau oksiduojant susidaro pirazolo žiedą turintys dariniai. Ši reakcija pirmiausia buvo vykdyta straipsnyje [57] aprašytomis sąlygomis metanolio ir acto rūgšties mišinyje, kambario temperatūroje. Reakcijos eigą stebint chromatografiškai, po 24 val. pastebėta, kad mišinyje susidarė keli nauji junginiai, tačiau nepavyko jų atskirti chromatografiškai. Ilginant reakcijos laiką, esminių pokyčių nepastebėta, susidarė keletas sunkiai chromatografiškai atskiriamų junginių. Siekiant sutrumpinti reakcijos laiką ir susintetinti pirazolo ciklą turintį darinį, buvo atliktas chalkono **5d** ir fenilhidrazino reakcijos sąlygų tyrimas (žr. 3.4.2 lentelė).

**3.4.2 lentelė.** Chalkono **5d** ir fenilhidrazino reakcijos sąlygų tyrimas

Bandymo nr.	Reakcijos terpė	Reakcijos temperatūra, °C	Reakcijos trukmė, val.	Rezultatas
1	metanolis, CH <sub>3</sub> COOH	k. t.	48	Produktų mišinys
2	metanolis, KOH	v. t.	24	Produktų mišinys
3	natrio metanoliatas	60	2	Chalkono <b>5d</b> skilimas
4	metanolis, CuO, KOH	50	5	Junginys <b>11</b> gautas 64 % išeiga
5	metanolis, CuO, KOH	v. t.	3	Produktų mišinys

Tada reakcija mėginta vykdyti metanolio ir kalio karbonato tirpale, virimo temperatūroje. Po 24 val. pastebėjus, kad pradinių medžiagų kiekiai mažėja labai lėtai, į reakcijos mišinį buvo įdėta stipresnės bazės kalio hidroksido. Dar po 24 val. reakcijos mišinyje nebebuvo pradinių medžiagų, tačiau gautas sunkiai chromatografiškai atskiriamų medžiagų mišinys.

Chalkono **5d** ir fenilhidrazino reakcijai pasirinkus dar stipresnę bazę natrio metanoliatą jau po 2 val. buvo chromatografiškai pastebėta, kad chalkonas **5d** suskilo iki 5-acetil-4-metiltiazolo **4**.

Remiantis anksčiau aptartos chalkono **5d** reakcijos su hidroksilamino hidrochloridu rezultatais, šią reakciją taip pat bandyta vykdyti alkoholio, kalio hidroksido ir vario (II) oksido tirpale, 50 °C. Jau po 5 val. tirpale nebebuvo matoma pradinių medžiagų, susidarė vienas pagrindinis produktas **12** ir nedideli kiekiai šalutinių medžiagų. Junginys **12** buvo išgrynintas kolonėlinės chromatografijos būdu,

surenkant didžiausias frakcijas. Šią reakciją vykdant virimo temperatūroje, po 3 val. chromatografiškai nebuvo pastebėta esminių skirtumų nuo bandymo nr. 4 (žr. 3.4.2 lentelė), todėl mišinys nebuvo grynintas.

Iš produkto **12**  $^1\text{H}$  BMR spektro nustatyta, kad jo struktūroje yra 3,4-dihidropirazolo žiedas. Šio heterociklo CH ir  $\text{CH}_2$  grupėms buvo priskirti multiplėtai atitinkamai ties 1,12–1,36 ir 4,89–5,12 m. d. Papildomo fenilo žiedo buvimą junginio **12**  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose įrodo didesnis smailių skaičius, esantis aromatiniams protonams būdingoje spektrų srityje.

Remiantis junginių **11** ir **12** sintezės rezultatais, chalkono **5d** reakcija su tiosemikarbazidu buvo bandyta vykdyti metanolio, kalio hidroksido ir vario (II) oksido tirpale. Reakcijos eiga buvo stebėta chromatografiškai, jau po 6 val. mišinyje nebebuvo matoma pradinių medžiagų, susidarė vienas pagrindinis produktas. Po reakcijos tirpalą parūgštinus acto rūgštimi ir įdėjus ledo, susidarė produkto **13** kristalai. Junginio **13** struktūrą įrodo  $^1\text{H}$  BMR spektre esantys multiplėtai ties 3,87–4,01 ir 5,72–5,87 m. d., kurie buvo priskirti 3,4-dihidropirazolo žiedo atitinkamai  $\text{CH}_2$  ir CH grupių protonams. Molekulės **13** C–SH ir C=NH grupėms buvo priskirti  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomi signalai ties 169,1 ir 169,2 m. d. Junginio **13** C–SH grupės absorbcijos maksimumas IR spektre stebimas ties  $2853\text{ cm}^{-1}$ , o OH ir C=NH grupių absorbcijos maksimumas matomas ties  $3444\text{ cm}^{-1}$ .

Šiame darbe taip pat buvo atlikta chalkono fragmentą turinčio darinio **5d** reakcija su malono rūgšties dinitrilu. Reakcija pirmiausia vykdyta literatūroje aprašytomis sąlygomis, alkoholiniame kalio hidroksido tirpale, kambario temperatūroje. Chromatografiškai stebint reakcijos eigą, buvo matomas naujai susidaręs nedidelis kiekis produkto, kuris išskirtas iš reakcijos mišinio parūgštinus praskiesta acto rūgštimi. Išskirtas produkto kiekis buvo per mažas atlikti struktūros įrodymo tyrimams. Siekiant padidinti produkto išeigą, reakciją buvo nuspręsta vykdyti panaudojant organinę bazę piperidiną. Po paros chromatografiškai jau nebebuvo matoma pradinių junginių, susidarė vienas reakcijos produktas. Į tirpalą įpylus acto rūgšties susidarę kristalai nufiltruoti, produktas išgrynintas kolonėlinės chromatografijos būdu, buvo surinktos didžiausios frakcijos. Produktas papildomai grynintas perkristalinant iš 2-propanolio ir vandens mišinio. Iš literatūros [58] žinoma, kad chalkono fragmentui reaguojant su malono rūgšties dinitrilu metanolyje, bazinėje terpėje, metanolis veikia kaip nukleofilas ir gali dalyvauti reakcijoje, taip susiformuojant metoksiapakeitas piridino žiedui. Junginio **14** struktūroje esančią metoksigrupę patvirtina  $^1\text{H}$  BMR spektre esantis papildomos metilo grupės protonų singletas, stebimas  $^1\text{H}$  BMR spektre ties 3,93 m. d. Produkto **14**  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektruose aromatiniams protonams būdingoje spektro dalyje stebimas didesnis smailių skaičius, kuris patvirtina piridino žiedo susidarymą. IR spektre yra matomas  $\text{C}\equiv\text{N}$  grupės absorbcijos maksimumas ties  $2540\text{ cm}^{-1}$ , o sugerties juosta ties  $1008\text{ cm}^{-1}$  priskirta metoksigrupei.

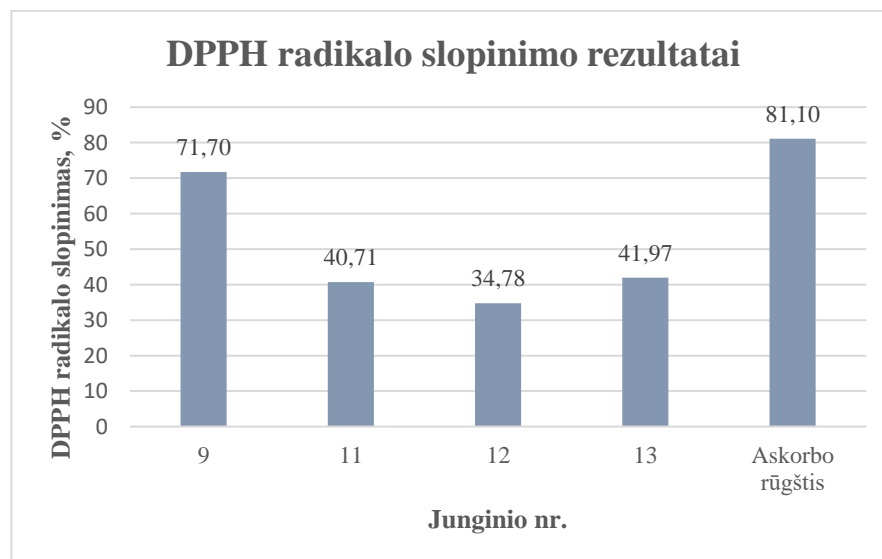
### 3.5 Naujai susintetintų junginių biologiniai tyrimai

#### 3.5.1 Antioksidacinių savybių tyrimas

Šiame darbe taip pat buvo ištirtos naujai susintetintų chinolonų **3a–d**, chalkonų **5a–e** ir chalkonų ciklizacijos produktų **6, 8, 9, 11–13** antioksidacinės savybės DPPH radikalo slopinimo ir FRAP metodais. Bandymai buvo atlikti Agnės Kriauciūnaitės, Kauno technologijos universiteto Organinės chemijos katedroje.

Tiriant junginių antioksidacines savybes, dažnai yra taikomas DPPH radikalo slopinimo metodas, kuris remiasi tiriamosios medžiagos gebėjimu redukuoti laisvąjį DPPH radikalą [59], atiduodant vandenilio atomą. Įvykus redukcijai stebimas tirpalo spalvos pokytis, o antioksidacinis aktyvumas įvertinamas lyginant standarto ir tiriamojo tirpalo šviesos sugerties dydžius ties 517 nm. Atlikus DPPH slopinimo bandymus nustatyta, kad ryškiausiu antioksidaciniu poveikiu, lyginant su standartu – askorbo rūgštimi, pasižymėjo chalkonų ciklizacijos produktai **9, 11–13** (žr. 3.5.1.1 grafikas). Ryškiausias antioksidacinis efektas iš tirtųjų junginių nustatytas, *N*-[5-(1-acetil-5-{4-bromfenil}-1*H*-pirazol-3-il)-4-metiltiazol-2-il]-*N*-(2,5-dimetilfenil)acetamido (**9**), kurio struktūroje yra dvi *N*-acetilgrupės – viena 3,4-dihidropirazolo žiede, kita *N*-acetanilido fragmente.

Chinolono fragmentą turintys dariniai **3a–d** bei chalkono chalkonai **5a–e** DPPH radikalo slopinimu nepasižymėjo arba jų aktyvumas buvo labai silpnas, lyginant su standartu askorbo rūgštimi.



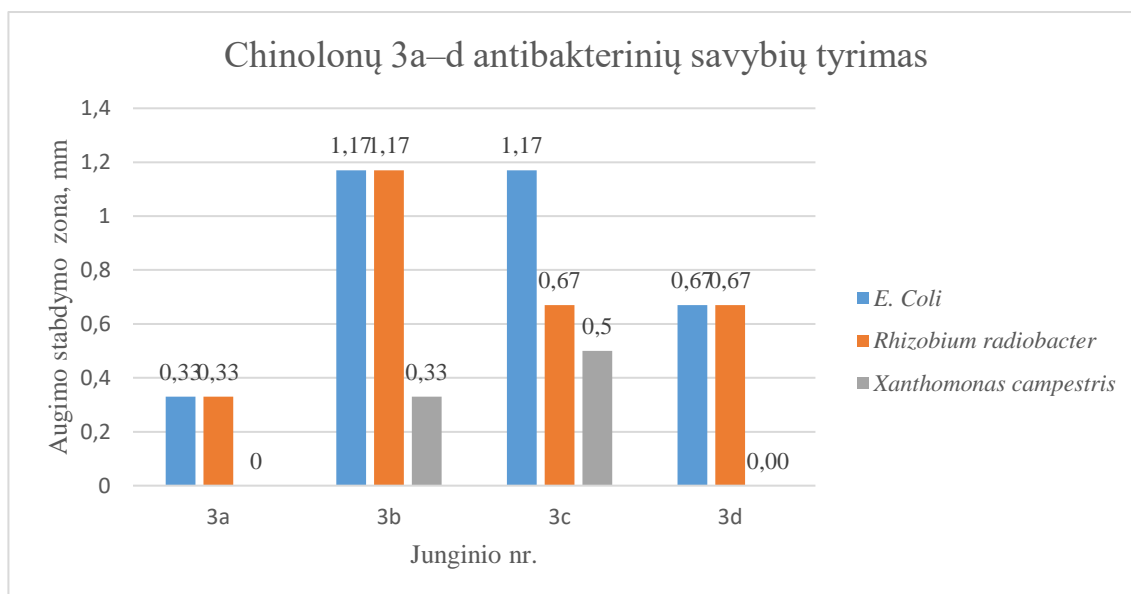
3.5.1.1 grafikas. DPPH radikalo slopinimo tyrimo rezultatai

Antioksidacinis junginių aktyvumas gali būti nustatomas tiriant jų gebėjimą redukuoti FRAP reagente esantį geležies (III) kompleksą iki geležies (II) [60]. Šiame tyrime stebimas spalvos pokytis, kuris registruojamas prie 593 nm bangos ilgio. Kalibracinė kreivė buvo sudaryta iš įvairių koncentracijų  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  vandeninių tirpalų. Išmatavus tiriamųjų medžiagų **3a–d, 5a–e, 6, 8, 9**,



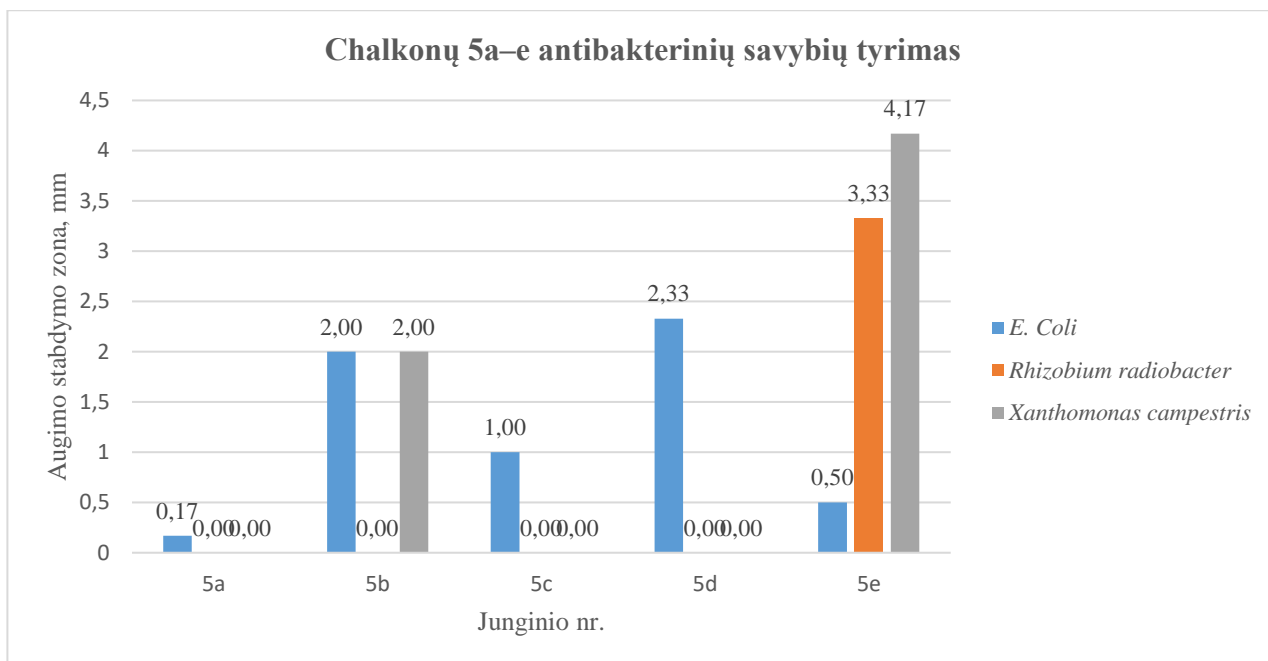


Atlikus chinolonų **3a–d** antibakterinius tyrimus gauti rezultatai pateikti 3.5.2.1 grafike. Tarpusavyje lyginant chinolonų darinių **3a–d** 1000 mg/l tirpalų antibakterinį aktyvumą prieš šių tipų bakterijas buvo nustatyta, kad prieš *E. coli* aktyviausi buvo junginiai **3b** ir **3c**, struktūroje turintys atitinkamai 4-bromfenilo ir naftilo fragmentus. Prieš *Rhizobium radiobacter* antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo chinolonas **3b** su 4-pakeistu fenilo žiedu. 1-[4-(4-bromfenil)thiazol-2-il]-5,8-dimetil-2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-onas **3b** taip pat pasižymėjo ir ryškiausiu aktyvumu prieš *Xanthomonas campestris* mikroorganizmus.



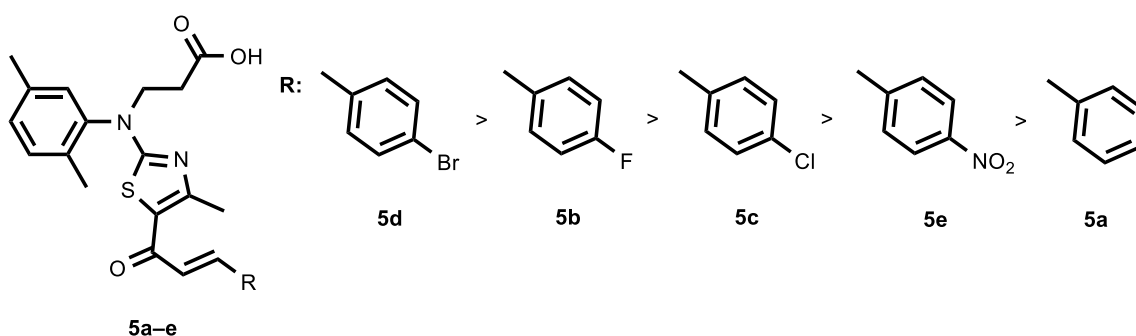
**3.5.2.1 grafikas.** Chinolonų **3a–d** antibakterinių savybių tyrimo rezultatai

Chalkonų **5a–e** antibakterinių savybių tyrimas parodė, kad šie junginiai net ir 250 mg/l koncentracijos tirpaluose yra aktyvesni prieš tirtas bakterijas nei chinolonai **3a–d**. Chalkonų **5a–e** antibakterinių tyrimų rezultatai pateikti 3.5.2.2 grafike.



**3.5.2.2 grafikas.** Chalkonų 5a–e antibakterinio aktyvumo tyrimo rezultatai

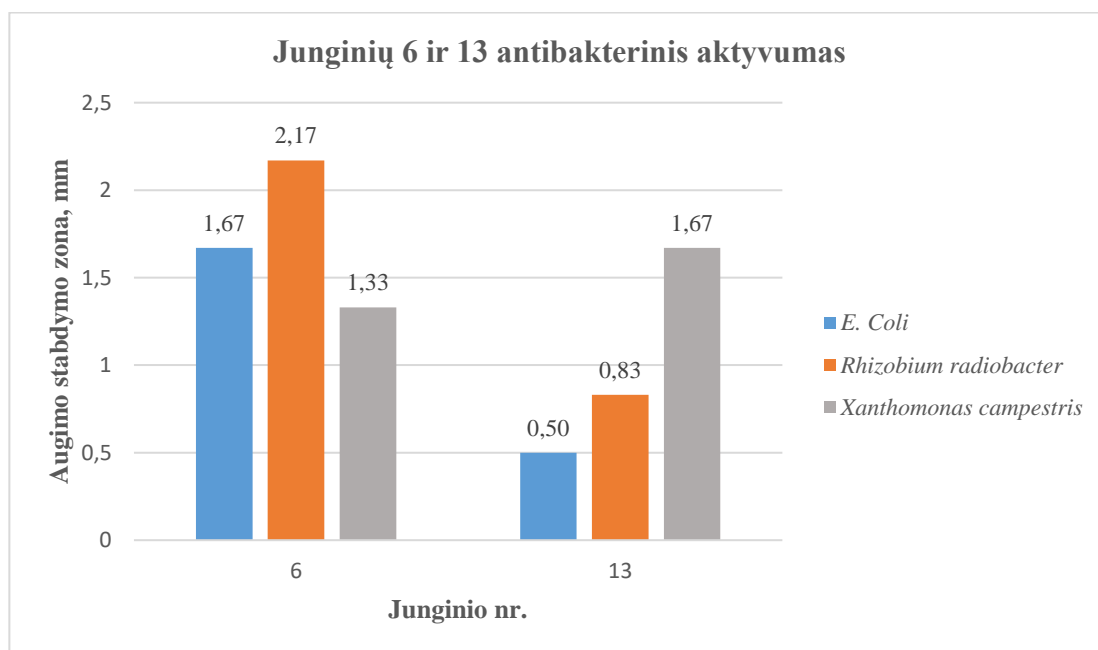
Prieš *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijas aktyviausia buvo 3-[[4-metil-5-[3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (**5e**), struktūroje turinti nitrogrupę. Šio junginio 250 mg/l koncentracijos tirpalas bakterijų augimą stabdė didžiausioje zonoje, lyginant su kitais tos pačios koncentracijos chalkonų **5a–d** tirpalais. Prieš *E. coli* bakterijas geriausiu aktyvumu pasižymėjo 3-[[5-[3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (**5d**), molekulėje turinti 4-brompakeisto fenilo žiedą. Kitus pakaitus turintys chalkonai pasižymėjo silpnesniu *E. coli* augimą stabdančiu efektu. Chalkonų **5a–e** aktyvumo priklausomybės nuo molekulėje esančio pakaito eilė pavaizduota 3.5.2.1 pav.



**3.5.2.1 pav.** Chalkonų 5a–e struktūros priklausomybė nuo aktyvumo prieš *E. Coli*

Šiame tyrime taip pat buvo ištirtos chalkonų ciklizacijos produktų **6, 8, 9, 11–13** bakterijų augimą stabdančios savybės. Tyrimo rezultatai parodė, kad du junginiai buvo aktyvūs prieš visų trijų tipų bakterijas, t. y. pirazolo ciklą turintis junginys 3-[[5-[5-(4-bromfenil)-1H-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-

tiazol-2-il}(2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (**6**) ir chalkono **5d** reakcijos su tiosemikarbazidu produktas 3-[(5-{5-(4-bromfenil)-1-[imino(sulfanil)metil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis (**13**). Šių junginių 500 mg/l koncentracijos tirpalų aktyvumo rezultatai pateiki 3.5.2.3 grafike. Lyginant chalkono **5d** ir jo ciklizacijos produkto **6** antibakterinį aktyvumą pastebėta, kad pirazolo ciklą turintis darinys **6** yra panašiai aktyvus ir prieš *E. Coli*, ir prieš *Xanthomonas campestris* mikroorganizmus. Pirazolas **6** pasižymėjo antibakteriniu aktyvumu prieš *Rhizobium radiobacter*, o pradinis junginys **5d** šių bakterijų augimo nestabdė. Chalkono **5d** ir tiosemikarbazido reakcijos produkto 3-[(5-{5-(4-bromfenil)-1-[imino(sulfanil)metil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties (**13**) antibakterinis aktyvumas prieš *E. Coli* gerokai sumažėjo, lyginant su pradinio junginio **5d** aktyvumu, o prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas išliko panašus. Tačiau skirtingai nei chalkonas **5d**, junginys **13** buvo aktyvus ir prieš *Rhizobium radiobacter* mikroorganizmus. Kiti chalkono **5d** ciklizacijos produktai **8, 9, 11 ir 12** rodė gerokai žemesnį antibakterinį aktyvumą prieš tirtas bakterijas nei pradinis junginys **5d** arba iš viso nebuvo aktyvūs.



3.5.2.3 grafikas. Junginių **6** ir **13** antibakterinio aktyvumo tyrimo rezultatai

Tarpusavyje lyginant chinolonų **3a–d**, chalkonų **5a–e** ir chalkonų ciklizacijos produktų **6, 8, 9, 11–13** antibakterinių tyrimų rezultatus prieš visų trijų rūšių gramneigiamas bakterijas, buvo sudarytos tokios aktyvumo eilės:

*E. coli:*

**5d > 5b > 6 > 3b ≈ 3c > 5c > 5e ≈ 13 > 3a > 3d > 5a > 8 ≈ 9 ≈ 11 ≈ 12**

Didžiausias  
antibakterinis  
aktyvumas

Mažiausias  
antibakterinis  
aktyvumas

*Rhizobium radiobacter:*

**5e > 6 > 3b > 13 > 3c ≈ 3d > 3a > 5a ≈ 5b ≈ 5c ≈ 5d ≈ 8 ≈ 9 ≈ 11 ≈ 12**

Didžiausias  
antibakterinis  
aktyvumas

Mažiausias  
antibakterinis  
aktyvumas

*Xanthomonas campestris:*

**5e > 5b > 13 > 6 > 3c > 3b > 3a ≈ 3b ≈ 5a ≈ 5c ≈ 5d ≈ 8 ≈ 9 ≈ 11 ≈ 12**

Didžiausias  
antibakterinis  
aktyvumas

Mažiausias  
antibakterinis  
aktyvumas

## IŠVADOS

1. Nustatyta, kad 3-[[4-(4-aril ar heteroaril)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštys lengvai gaunamos Hantčo sintezės metodu, o jų  $\beta$ -alanino fragmentai polifosforo rūgštyje ciklizuojasi į 2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-ono turinčius darinius.

2. Chalkono fragmento formavimo reakcijas iš 3-((5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(2,5-dimetilfenil)amino)propano rūgšties ir 4-pakeistų benzenkarbaldehydų patogų vykdyti 30 % vandeniniame kalio hidroksido tirpale.

3. Atlikus 3-[[5-[3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties reakcijas su įvairiais nukleofilais, nustatyta, kad:

- a) reakciją su hidrazino monohidratu vykdant 2-propanolio tirpale 80 °C temperatūroje ir esant kalio hidroksido, susidaro 3-[[5-[5-(4-bromfenil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis;
- b) reakcijų su hidroksilamino hidrokloridu, fenilhidrazinu ir tiosemikarbazidu metu metanolio ir kalio hidroksido tirpale bei esant vario (II) oksido gaunami izoksazolą arba 3,4-dihidropirazolą turintys dariniai;
- c) reakcijos su malono rūgšties dinitrilu metu ne tik susiformavo piridino ciklas, bet reakcija vyko ir su tirpikliu susidarant 3-[[5-[6-(4-bromfenil)-3-ciano-2-metoksipiridin-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](metil)amino]propano rūgščiai.

4. Nustatyta, kad 3-[[5-[5-(4-bromfenil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties sintezė geriausiai vyksta 3-[[5-[5-(4-bromfenil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties reakcijos su acto rūgšties anhidridu metu, kambario temperatūroje.

5. Iš antioksidacinių ir antibakterinių tyrimų rezultatų nustatyta, kad:

- a) DPPH laisvąjį radikalą geriausiai slopina *N*-[5-(1-acetil-5-{4-bromfenil}-1*H*-pirazol-3-il)-4-metiltiazol-2-il]-*N*-(2,5-dimetilfenil)acetamidas.
- b) FRAP metodu didžiausiu antioksidaciniu poveikiu pasižymėjo 1-[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5,8-dimetil-2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-onas.
- c) Prieš trijų rūšių gramneigiamas bakterijas aktyviausi yra chalkonų klasės dariniai. Aktyvumu prieš *E. Coli* pasižymėjo 4-bromfenil pakeistą, o prieš *Rhizobium radiobacter* bei *Xanthomonas campestris* – 4-nitrofenil pakeistą chalkono fragmentą turintys dariniai.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. EMMERSON, A. M. and A. M. JONES. The quinolones: decades of development and use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [interaktyvus]. 2003, 51, 13–20 [žiūrėta 2017-11-19]. ISSN 1460-2091. Prieiga per doi: [10.1093/jac/dkg208](https://doi.org/10.1093/jac/dkg208).
2. PINTILIE, L. Quinolones: Synthesis and antibacterial activity. In: V. BOBBARALA ed. *Antibacterial agents* [interaktyvus]. InTech, 2012, pp. 255–272 [žiūrėta 2017 11 19]. ISBN 978-953-51-0723-1. Prieiga per doi: [10.5772/33215](https://doi.org/10.5772/33215).
3. SHEN, L. L., W. E. KOHLBRENNER, D. WEIGL and J. BARANOWSKI. Mechanism of quinolone inhibition of DNA gyrase. *The Journal of Biological Chemistry* [interaktyvus]. 1989, 264, 2973–2978 [žiūrėta 2018 04 07]. ISSN 1083-351X. Prieiga per: [jbc.org](http://jbc.org).
4. ALBERTS, B., et al. *Molecular biology of the cell* 6th ed. Garland Science, 2015, ISBN 978-0-8153-4464-3.
5. ZHANG, H., J. GUO, D. LI, M. T. T. NG, J. Y. LEE, B. LV, C. W. NG, S. LEE, F. SHAO and T. LI. Confirmation of quinolone-induced formation of gyrase-DNA conjugates using AFM. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2013, 23, 4622–4626 [žiūrėta 2018 04 08]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2013.06.021](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.021).
6. BARNARS, F. M. and A. MAXWELL. Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser<sup>83</sup> and Asp<sup>87</sup>. *Antimicrobial agents and chemotherapy* [interaktyvus]. 2001, 45, 1994–2001 [žiūrėta 2018 04 07]. ISSN 1098-6596. Prieiga per doi: [10.1128/AAC.45.7.1994-2000.2001](https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.1994-2000.2001).
7. MATHER, R., L. M. KARENCHANK, E. G. ROMANOWSKI and R. P. KOWALSKI. Fourth generation fluoroquinolones: new weapons in the arsenal of ophthalmic antibiotics. *American Journal of Ophthalmology* [interaktyvus]. 2002, 133, 463–466 [žiūrėta 2018 04 08]. Prieiga per doi: [10.1016/S0002-9394\(02\)01334-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01334-X).
8. GIRWOOD, S. C. T., E. NENORTAS and T. A. SHAPIRO. Targeting the gyrase of *Plasmodium falciparum* with topoisomerase poisons. *Biochemical Pharmacology* [interaktyvus]. 2015, 95, 227–237 [žiūrėta 2018 04 08]. ISSN 0006-2952. Prieiga per doi: [10.1016/j.bcp.2015.03.018](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.018).
9. GIRARDI, C., J. GREVE, M. LAMSHOFT, I. FETZER, A. MILTNER, A. SCHAFFER and M. KASTNER. Biodegradation of ciprofloxacin in water and soil and its effects on the microbial communities. *Journal of Hazardous Materials* [interaktyvus]. 2011, 198, 22–33 [žiūrėta 2018 04 08]. ISSN 0304-3894. Prieiga per doi: [10.1016/j.jhazmat.2011.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.10.004).

10. TENNYSON, L. E. And T. D. AVERCH. An Update on Fluoroquinolones: The Emergence of a Multisystem Toxicity Syndrome. *Urology Practice* [interaktyvus]. 2017, 4, 383–387 [žiūrėta 2018 04 08]. ISSN 2352-0779. Prieiga per doi: [10.1016/j.urpr.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.urpr.2016.08.004).
11. HU, Y. Q., S. ZHANG, Z. XU, Z. S. LV, M. L. LIU and L. S. FENG. 4-quinolone hybrids and their antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 141, 335–345 [žiūrėta 2017 11 19]. ISSN 0223-5234. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.09.050](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.050).
12. CHEN, Y. L., J. ZACHARIAS, R. VINCE, R. J. GERAGHTY and Z. WANG. C-6 aryl substituted 4-quinolone-3-carboxylic acids as inhibitors of hepatitis C virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2012, 20, 4790–4800 [žiūrėta 2017 12 02]. ISSN 0968-0896. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2012.05.066](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.05.066).
13. ZHOU, P. L. HUANG, J. ZHOU, B. JIANG, Y. ZHAO, X. DENG, Q. ZHAO and F. LI. Discovery of novel 4(1*H*)-quinolone derivatives as potential antoproliferative and apoptosis inducing agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2017, 27, 4185–4189 [žiūrėta 2018 12 04]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2017.07.005](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.005).
14. RAJPUT, S., C. R. GARDNER, T. W. FAILES, G. M. ARNDT, D. S. BLACK and N. KUMAR. Synthesis and anticancer evaluation of 3-substituted quinolin-4-ones and 2,3-dihydroquinolin-4-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 22, 105–115 [žiūrėta 2017 12 05]. ISSN 0968-0896. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2013.11.047](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.047).
15. POLITANSKAYA, L. V., I. P. CHUIKOV, E. V. TRETYAKOV, V. D. SHTEINGARTS, L. P. OVCHINNIKOVA, O. D. ZAKHAROVA and G. A. NEVINSKY. An effective two-step synthesis, fluorescent properties, antioxidant activity and cytotoxicity evaluation of benzene-fluorinated 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-quinolin-4-ones. *Journal of Fluorine Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 178, 142–153 [žiūrėta 2017 12 02]. ISSN 0022-1139. Prieiga per doi: [10.1016/j.jfluchem.2015.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2015.07.006).
16. LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED (USA). Steroid receptor modulator compounds and methods [interaktyvus]. Int. CI: A61K 31/44. US patent, US005696127A. 1997 12 09. United States Patent and Trademark Office [žiūrėta 2017 12 22]. Prieiga per: Espacenet.
17. SONG, J., L. M. JONES, G. E. CHAVARRIA, A. K. CHARLTON-SEVCIK, A. JANTZ, A. JOHANSEN, L. BAYEH, V. SOEUNG, L. K. SNYDER, S. D. LADE JR, D. J. CHAPLIN, M. L. TRAWICK and K. G. PINNEY. Small-molecule inhibitors of cathepsin L incorporating functionalized ring-fused molecular frameworks. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2013, 29, 2801–2807 [žiūrėta 2018 01 04]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2012.12.025](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.025).



18. GRYBAITĖ, B., I. JONUŠKIENĖ, R. VAICKELIONIENĖ and V. MICKEVIČIUS. Synthesis, transformation and antibacterial activity of new *N,N*-disubstituted 2-aminothiazole derivatives. *Chemija* [interaktyvus]. 2017, 28, 64–73 [žiūrėta 2018 02 11]. ISSN 2424-4538. Prieiga per: [mokslozurnalai.lmaleidykla.lt](http://mokslozurnalai.lmaleidykla.lt).
19. LAYEK, M. A. REDDY, A. V. DHANUNJAYA, M. ALVALA, K. ARUNASREE, ISLAM, A. MUKKANTI, K. IQBAL, J. and M. PAL. Transition metal mediated construction of pyrrole ring on 2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one: synthesis and pharmacological evaluation of novel tricyclic heteroarenes. *Organic & Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 9, 1004–1007 [žiūrėta 2017 12 21]. ISSN 1477-0539 Prieiga per doi: [10.1039/c0ob00771d](https://doi.org/10.1039/c0ob00771d).
20. SIVAKUMAR, P. M., S. PRIYA and M. DOBLE. Synthesis, biological evaluation, mechanism of action and quantitative structure–activity relationship studies of chalcones as antibacterial agents. *Chemical Biology and Drug Design* [interaktyvus]. 2009, 73, 403–415 [žiūrėta 2018 04 13]. ISSN 1747-0285. Prieiga per doi: [10.1111/j.1747-0285.2009.00793.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2009.00793.x).
21. AVILA, H. P., E. F. A. SMANIA, F. D. MONACHE and A. SMANIA. Structure–activity relationship of antibacterial chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 16, 9790–9794 [žiūrėta 2018 01 11]. ISSN 0968-0896. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2008.09.064](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.09.064).
22. GACCHE, R. N., N. A. DHOLE, S. G. KAMBLE and B. P. BANDGAR. In-vitro evaluation of selectal chalcones for antioxidant activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 23, 28–31 [žiūrėta 2018 04 13]. Prieiga per doi: [10.1080/14756360701306370](https://doi.org/10.1080/14756360701306370).
23. JUNG, E. G., K. HAN, H. J. KWON, B. B. PATNAIK, W. J. KIM, G. M. HUR, K.W. NAM and M. D. HAN. Anti-inflammatory activity of sappanchalcone isolated from *Caesalpinia sappan L.* in a collagen–induced arthritis mouse model. *Archives of Pharmacal Research* [interaktyvus]. 2015, 38, 973–983 [žiūrėta 2018 01 09]. ISSN 1976-3786. Prieiga per doi: [10.1007/s12272-015-0557-z](https://doi.org/10.1007/s12272-015-0557-z).
24. KOLBE, L., J. IMMEYER, J. BATZER, U. WENSORRA, K. T. DIECK, C. MUNDT, R. WOLBER, F. STAB, U. SCHONROCK, R. I. CEILLEY and H. WENCK. Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: correlation of clinical potency and *in vitro* effects. *Archives of Dermatological Research* [interaktyvus]. 2006, 298, 23–30 [žiūrėta 2018 01 09]. ISSN 1432-069X. Prieiga per doi: [10.1007/s00403-006-0654-4](https://doi.org/10.1007/s00403-006-0654-4).
25. BOUMENDJEL, A., X. RNOT and J. BOUTONNAT. Chalcone derivatives acting as cell cycle blockers: potential anti cancer drugs? *Current Drug Chemistry* [interaktyvus]. 2009, 10, 363–371 [žiūrėta 2018 01 09]. ISSN 1873-5592. Prieiga per doi: [10.2174/138945009787846416](https://doi.org/10.2174/138945009787846416).

26. WANG, Y. H., H. H. DONG, F. ZHAO, J. WANG, F. YAN, Y. Y. JIANG, and J. S. JIN. The synthesis and synergistic antifungal effects of chalcones against drug resistant *Candida albicans*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2016, 26, 3098–3102 [žiūrėta 2017-11-15]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.013).
27. COLE, A. L., S. HOSSAIN, A. M. COLE and O. PHANSTIEL. Synthesis and bioevaluation of substituted chalcones, coumaranones and other flavonoids as anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2016, 24, 2768–2776 [žiūrėta 2018 01 11]. ISSN 0968-0896. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2016.04.045](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.04.045).
28. FANG, Z., B. YANG, Z. CHENG, P. ZHANG and M. YANG. Synthesis and antimicrobial activity of novel chalcone derivatives. *Research on Chemical Intermediates* [interaktyvus]. 2014, 40, 1715–1725 [žiūrėta 2018 01 10]. ISSN 1568-5675. Prieiga per doi: [10.1007/s11164-013-1076-5](https://doi.org/10.1007/s11164-013-1076-5).
29. BALSERA, B., J. MULET, A. FERNANDEZ-CARVAJAL, R. DE LA TORRE-MARTINEZ, A. FERRER-MONTIEL, J. G. HERNANDEZ-JIMENEZ, J. ESTEVEZ-HERRERA, R. BORGES, A. E. FREITAS, M. G. LOPEZ, M. T. GARCIA-LOPEZ, R. GONZALEZ-MUNIZ, M. J. PEREZ DE VEGA, L. M. VALOR, L. SVOBODOVA, S. SALA, F. SALA and M. CRIADO. Chalcones as positive allosteric modulators of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors: A new target for a privileged structure. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 86, 724–739 [žiūrėta 2017-11-15]. ISSN 0223-5234. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.09.039](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.039).
30. FLORES, S. T., R. PORTILLO, G. D. ANGEL and R. GOMEZ. Claisen-Schmidt condensation reaction on BaO-ZrO<sub>2</sub> mixed oxides. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* [interaktyvus]. 2007, 92, 361–368 [žiūrėta 2017-12-03]. ISSN 1878-5204. Prieiga per doi: [10.1007/s11144-007-5188-z](https://doi.org/10.1007/s11144-007-5188-z).
31. WU, X. F., H. NEUMANN and M. BELLER. Palladium-catalyzed reactions: carbonylative Heck reactions to give chalcones. *Angewandte Chemie International Edition* [interaktyvus]. 2010, 49, 5284–5288 [žiūrėta 2018 02 11]. ISSN 1521-3773. Prieiga per doi: [10.1002/anie.201002155](https://doi.org/10.1002/anie.201002155).
32. SELEPE, M. A. and F. R. HEERDEN. Application of the *Suzuki–Miyaura* reaction in the synthesis of flavonoids. *Molecules* [interaktyvus]. 2013, 18, 4739–4765 [žiūrėta 2018 02 12]. ISSN 1420-3049. Prieiga per doi: [10.3390/molecules18044739](https://doi.org/10.3390/molecules18044739).
33. WONG, E. The role of chalcones and flavanones in flavonoid biosynthesis. *Phytochemistry* [interaktyvus]. 1968, 7, 1751–1758 [žiūrėta 2018 02 14]. ISSN 0031-9422. Prieiga per doi: [10.1016/S0031-9422\(00\)86646-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)86646-7).

34. JUNG, S. H., S. H. CHO, T. H. DANG, J. H. LEE, J. H. JU, M. K. KIM, S. H. LEE, J. C. RYU and Y. KIM. Structural requirement of isoflavonones for the inhibitory activity of interleukin-5. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2003, 38, 537–545 [žiūrėta 2018 02 17]. ISSN 0223-5234. Prieiga per doi: [10.1016/S0223-5234\(03\)00064-3](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(03)00064-3).
35. HE, J., L. MA, Z. WEI, J. ZHU, F. PENG, M. SHAO, L. LEI, L. HE, M. TANG, L. HE, Y. WU and L. CHEN. Synthesis and biological evaluation of novel pyrazoline derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2015, 25, 2429–2433 [žiūrėta 2018-02-03]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2015.03.087](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.03.087) 0960-894X.
36. GHIDINI, E., A. M. CAPELLI, C. CARNINI, V. CENACCHI, G. MARCHINI, A. VIRDIS, A. ITALIA and F. FACCHINETTI. Discovery of a novel isoxazoline derivative of prednisolone endowed with a robust anti-inflammatory profile and suitable for topical pulmonary administration. *Steroids* [interaktyvus]. 2015, 95, 88–95 [žiūrėta 2018 02 22]. ISSN 0039-128X. Prieiga per doi: [10.1016/j.steroids.2014.12.016](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.12.016).
37. BURMUDŽIJA, A., J. MUŠKINAJA, Z. RATKOVIC, M. KOSANIC, B. RANKOVIC, S. B. NOVAKOVIC and G. A. BOGDANOVIC. Pyrazoline derivatives of acryloyl substituted ferrocenyl ketones: synthesis, antimicrobial activity and structural properties. *Inorganica Chimica Acta* [interaktyvus]. 2018, 471, 570–576 [žiūrėta 2018 02 22]. ISSN 0020-1693. Prieiga per doi: [10.1016/j.ica.2017.11.061](https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.11.061).
38. SOWMYA, D. V., G. L. TEJA, A. PADMAJA, V. K. PRASAD and V. PADMAVATHI. Green approach for the synthesis of thiophenyl pyrazoles and isoxazoles by adopting 1,3-dipolar cycloaddition methodology and their antimicrobial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 143, 891–898 [žiūrėta 2018 02 22]. ISSN 0223-5234. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.11.093](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.093).
39. LV, P. C., D. D. LI, Q. S. LI, X. LU, Z. P. XIAO and H. L. ZHU. Synthesis, molecular docking and evaluation of thiazolyl-pyrazoline derivatives as EGFR TK inhibitors and potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2011, 21, 5374–5377 [žiūrėta 2018-02-03]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.07.010).
40. CHERNYSHEVA, N. B., A. S. MAKSIMENKO, F. A. ANDREYANOV, V. P. KISLYI, Y. A. STRELENKO, V. N. KHRUSTALEV, M. N. SEMENOVA and V. V. SEMENOV. Regioselective synthesis of 3,4-diaryl-5-unsubstituted isoxazoles, analogues of natural cytostatic combretastatin A4. . *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 146, 511–518 [žiūrėta 2018 02 22]. ISSN 0223-5234. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.01.070](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.070).

41. VOSKIENĖ, A. And V. MICKEVIČIUS. Cyclization of chalcones to isoxazole and pyrazole derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 2009, 45, 1485–1488 [žiūrėta 2018 01 15]. ISSN 1573-8353. Prieiga per doi: [10.1007/s10593-010-0455-8](https://doi.org/10.1007/s10593-010-0455-8).
42. STIRRET, K. L., J. A. FERRERAS, V. JAYAPRAKASH, B. N. SINHA, T. REN and L. E. N. QUADRI. Small molecules with structural similarities to siderophores as novel antimicrobials against *Mycobacterium tuberculosis* and *Yersinia pestis*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2008, 18, 2662–2668 [žiūrėta 2018 02 03]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2008.03.025](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.025).
43. ZHANG, H. J., Y. QIAN, D. D. ZHU, X. G. YANG and H. L. ZHU. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 46, 4702–4708 [žiūrėta 2018 02 03]. ISSN 0223-5234. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2011.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.016).
44. ZHANG, Y., X. LI, J. LI, J. CHEN, X. MENG, M. ZHAO and B. CHEN. CuO-promoted construction of *N*-2-arylsubstituted-1,2,3-triazoles via azide-chalcone oxidative cycloaddition and post-triazole arylation. *Organic Letters* [interaktyvus]. 2012, 14, 26–29 [žiūrėta 2018 04 15]. ISSN 1523-7060. Prieiga per doi: [10.1021/ol202718d](https://doi.org/10.1021/ol202718d).
45. BUNCE, R. A. And B. NAMMALWAR. (±)-2-aryl-2,3-dihydro-4(1*H*)-quinolinones by a tandem reduction–Michael addition reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 48, 613–619 [žiūrėta 2017 12 11]. ISSN 1943-5193. Prieiga per doi: [10.1002/jhet.624](https://doi.org/10.1002/jhet.624).
46. SCHAFER, C., C. J. ELLSTROM, H. CHO and B. TOROK. Pd/C-Al-water facilitated selective reduction of a broad variety of functional groups. *Green Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 19, 1230–1234 [žiūrėta 2018 02 12]. ISSN 1463-9270. Prieiga per doi: [10.1039/C6GC03032G](https://doi.org/10.1039/C6GC03032G).
47. GUDŽINSKAITĖ, G. 3-[(2,5-dimetilfenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties darinių sintezė. Chemijos bakalauro baigiamasis darbas / vadovas dr. Kazimieras Anusevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas. Kaunas, 2016. 41 p.
48. PARAŠOTAS, I. K. ANUSEVIČIUS, I. JONUŠKIENĖ and V. MICKEVIČIUS. Synthesis and antibacterial activity of *N*-carboxyethyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)-2-aminothiazoles and dihydrothiazolones. *Chemija* [interaktyvus]. 2014, 25, 107–114 [žiūrėta 2018 05 08]. Prieiga per: <http://mokslozurnalai.lmaleidykla.lt>.
49. UM, J., H. YUN and S. SHIN. Cross-coupling of Meyer-Schuster intermediates under dual gold-photoredox catalysis. *Organic Letters* [interaktyvus]. 2016, 18, 484–487 [žiūrėta 2018 05 13]. ISSN 1523-7060. Prieiga per doi: [10.1021/acs.orglett.5b03531](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03531).

50. JAGRAT, M., J. BEHERA, S. YABANOGLU, A. ERCAN, G. UCAR, B. N. SINHA, V. SANKARANT, A. BASU and V. JAYAPRAKASH. Pyrazoline based MAO inhibitors: synthesis, biological evaluation and SAR studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2011, 12, 4296–4300 [žiūrėta 2018 05 13]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2011.05.057](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.057).
51. ZEON CORPORATION (JP). Polymerizable compound, polymerizable composition, polymer, and optically anisotropic body [interaktyvus]. Int. CI: C07C 243/18. United States Patent, US 9029490 B2, 2015 05 12. United States Patent and Trademark Office [žiūrėta 2018 05 22]. Prieiga per: [patents.google.com](https://patents.google.com).
52. SOLANKEE, A., R. TAILOR. An efficient synthesis of some new chalcone, acetyl pyrazoline and amino pyrimidine bearing 1,3,5- triazine nucleus as potential antimicrobial and antitubercular agent. *Chemistry International* [interaktyvus]. 2016, 2, 189–200 [žiūrėta 2018 04 24]. ISSN 2410-9649. Prieiga per: [www.bosaljournals/chemint](http://www.bosaljournals/chemint).
53. COCCONCELLI, G., E. DIODATO, A. CARICASOLE, G. GAVIRAGHI, E. GENESIO, C. GHIRON, L. MAGNONI, E. PECCHIOLI, P. V. PLAZZI and G. C. TERSTAPPEN. Aryl azoles with neuroprotective activity—parallel synthesis and attempts at target identification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 16, 2043–2052 [žiūrėta 2018 05 13]. ISSN 0968-0896. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2007.10.090](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.090).
54. MOKALE, S. N., P. N. DUBE, M. C. NEVASE, N. S. SAKLE, V. R. SHELKE, S. A. BHAVALE and A. BEGUM. Synthesis of some novel substituted phenylisoxazol phenoxy 2-methylpropanoic acids and there in vivo hypolipidemic activity. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2016, 25, 422–428 [žiūrėta 2018 05 14]. ISSN 1554-8120. Prieiga per doi: [10.1007/s00044-015-1498-2](https://doi.org/10.1007/s00044-015-1498-2).
55. LI, J. T., X. H. ZHANG and Z. P. LI. Simple and efficient synthesis of 3-(*N*-hydroxylamino)-1,3-diarylpropan-1-one oximes under ultrasound irradiation. *Synthetic Communications* [interaktyvus]. 2008, 38, 2838–2844 [žiūrėta 2018 05 14]. ISSN 1532-2432. Prieiga per doi: [10.1080/00397910801979353](https://doi.org/10.1080/00397910801979353).
56. NEERA, R. and M. SINGH. SAR studies of differently functionalized chalcones based hydrazones and their cyclized derivatives as inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 22, 4233–4245 [žiūrėta 2018 05 20]. ISSN 0968-0896. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2014.05.037](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.05.037).
57. XUIJIE, L., X. HUANG, W. LIN, D. WANG, Y. DIAO, H. LI, X. HUI, Y. WANG, A. XU, D. WU and D. KE. New aromatic substituted pyrazoles as selective inhibitors of human adipocyte fatty acid-binding protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*

- [interaktyvus]. 2011, 21, 2949–2952 [žiūrėta 2018 05 15]. ISSN 0960-894X. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2011.03.063](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.063).
58. FENG, H., Y. LI, E. V. VAN DER EYCKEN, Y. PENG, G. SONG. Synthesis of polysubstituted pyridines under combined microwave and ultrasound irradiation: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-promoted tandem addition/cyclization/hydrogen shift process. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2012, 53, 1160–1162 [žiūrėta 2018 05 16]. ISSN 0040-4039. Prieiga per doi: [10.1016/j.tetlet.2011.12.103](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.12.103).
59. KEDARE, S. B., R. P. SINGH. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *Journal of Food Science and Technology* [interaktyvus]. 2011, 48, 412–422 [žiūrėta 2018 05 14]. ISSN 0975-8402. Prieiga per doi: [10.1007/s13197-011-0251-1](https://doi.org/10.1007/s13197-011-0251-1).
60. PAYNE, A. C., A. MAZZER, G. J. J. CLARKSON and G. TAYLOR. Antioxidant assays – consistent findings from FRAP and ORAC reveal a negative impact of organic cultivation on antioxidant potential in spinach but not watercress or rocket leaves. *Food Science & Nutrition* [interaktyvus]. 2013, 1, 439–444 [žiūrėta 2018 05 19]. ISSN 2048-7177. Prieiga per doi: [10.1002/fsn3.71](https://doi.org/10.1002/fsn3.71).
61. BALOUIRI, M., M. SADIKI and S. K. IBNSOUDA. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis* [interaktyvus]. 2016, 6, 71–79 [žiūrėta 2018 05 24]. ISSN 2095-1779. Prieiga per doi: [10.1016/j.jpha.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005).