



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS
FARMACIJOS
FAKULTETAS**

Božena Šovkovaja

**2,5-DIPAKEIŠTŲ TIAZOLO DARINIŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIS
AKTYVUMAS**

Baigiamasis magistro projektas

Vadovas
Doc. dr. Birutė Sapijanskaitė

KAUNAS, 2018

**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS
FARMACIJOS
FAKULTETAS**

**2,5-DIPAKEISTŲ TIAZOLO DARINIŲ SINTEZĖ IR BIOLOGINIS
AKTYVUMAS**

Baigiamasis magistro projektas

Medicininė chemija (kodas 628F10001)

Vadovas

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

Recenzentas

(parašas) Vyr. m. d. Marytė Daškevičienė
(data)

Projektą atliko

(parašas) Božena Šovkovaja
(data)

KAUNAS, 2018



**KAUNO TECHNOLOGIJOS
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS
MOKSLŲ UNIVERSITETAS**

Božena Šovkovaja

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„2,5-Dipakeistų tiazolo darinių sintezė ir biologinis aktyvumas“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2018 m. _____ mėn. __ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Boženos Šovkovajos**, Baigiamasis projektas tema „2,5-Dipakeistų tiazolo darinių sintezė ir biologinis aktyvumas“ 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
IŽANGA.....	10
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
1.1. Tiazolo darinių biologinis aktyvumas.....	12
1.2. Pirola darinių biologinis aktyvumas.....	15
1.3. Pirazolo darinių biologinis aktyvumas.....	18
1.4. Triazolo darinių biologinis aktyvumas.....	20
1.5. 1,3,4-Oksadiazol-3-tiono darinių biologinis aktyvumas.....	21
1.6. Hidrazonų biologinis aktyvumas.....	23
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI.....	26
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	43
3.1. Pradinių junginių sintezė.....	43
3.2. Tiazolo darinių sintezė <i>Hantzsch</i> metodu.....	43
3.3. 3-Pirolidinkarbhidrazido sintezė.....	45
3.4. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido reakcijos su monokarbonilinais junginiais.....	46
3.5. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido reakcijos su dikarbonilinais junginiais.....	48
3.6. 1,2,4-Triazol-3-tiono sintezė.....	49
3.7. 3-Pirolidinkarbhidrazido kondensacijos reakcijos su CS ₂	50
3.8. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido reakcija su itakono rūgštimi.....	52
3.9. Benzimidazolo darinių sintezė.....	53
3.10. Antimikrobinio aktyvumo tyrimai.....	55
4. IŠVADOS.....	58
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	59

Šovkovaja, Božena. 2,5-Dipakeistų tiazolo darinių sintezė ir biologinis aktyvumas. *Chemijos magistro* Baigiamasis projektas / vadovas doc. dr. Birutė Sapijanskaitė; Kauno Technologijos Universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra. Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Farmacijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija.

Reikšminiai žodžiai: tiazolas, azolai, antibakterinis aktyvumas.

Kaunas, 2018. 68 p.

SANTRAUKA

Šio darbo tikslas yra susintetinti naujus, biologiškai aktyvius 2,5-dipakeisto tiazolo darinius, savo sudėtyje turinčius įvairius azolo žiedus bei hidrazono fragmentą. Įgyvendinant šį tikslą, iš pirolidinono fragmentą turinčios 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties, buvo gauta 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis. Susintetinus minėtos rūgšties metilo esterį, buvo gautas 3-pirolidinkarbidrazidas ir ištirtos jo kondensacijos reakcijos su mono- ir dikarbonilniais junginiais. Hidrazidui reaguojant su aromatiniais ir heterocikliniais aldehidais iš reakcijos mišinio buvo išskirti atitinkami hidrazonai. Kondensuojant 3-pirolidinkarbidrazidą su 2,5-heksandionu ir 2,4-pentandionu buvo gauti atitinkami 2,5-dimetilpirolo ir 3,5-dimetilpirazolo dariniai. Buvo susintetinti ir oksadiazol-2-tiono ir triazol-3-tiono fragmentą turintys junginiai. Taip pat, 1-(4-acetilfenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis ir 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis buvo panaudotos benzimidazolo fragmentą turinčių junginių sintezei.

Buvo atliekami naujai susintetintų junginių antimikrobinio aktyvumo tyrimai. Nustatyta, kad kai kurie junginiai pasižymi geromis antibakterinėmis savybėmis prieš gram-teigiamas *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ir *Listeria monocytogenes* bakterijas bei gram-neigiamas *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ir *Salmonella enterica enteritidis* bakterijas.

Susintetintų junginių struktūra patvirtinta šiuolaikinės spektroskopijos ir elementinės analizės metodais.

Šovkovaja, Božena. *2,5-Disubstituted Thiazole Derivatives and Their Biological Activity: Master's thesis in Chemistry / supervisor assoc. prof. Birutė Sapijanskaitė. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology. Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.*

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: thiazole, azole, antibacterial activity.

Kaunas, 2018, 68 p.

SUMMARY

A series of new potentially biologically active 2,5-disubstituted thiazole derivatives, that have: benzene and various azole rings as well as hidrazone fragments in their structure were synthesized. Firstly, a pyrrolidone ring containing compound – 1-[4-(bromacetyl)phenyl]-5-oxopyrrolidin-3-carboxylic acid was transformed into a 1-[4-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid by reaction with thiobenzamide. Then methyl carboxylate of earlier mentioned carboxylic acid was formed in order to obtain 1-[4-(2-phenyl-1,3-thiazol-5-yl)phenyl]-5-oxopyrrolidone-3-carbohydrazide which easily reacts with aromatic and heterocyclic aldehydes giving appropriate hydrazones. 3-Carbohydrazide also reacts with 2,5-hexanedione and 2,4-pentanedione, giving 2,5-dimethylpyrrole and 3,5-dimethylpyrazole derivatives. Oxadiazole-2-thione and triazole-3-thione derivatives were synthesized from 5-oxopyrrolidone-3-carbohydrazide by multi-step reactions with CS₂ and phenyl isothiocyanate.

Biological evaluation of some synthesized compounds was performed using broth dilution and spread plate methods. Some of the new compounds posses very high antibacterial activity.

The structure of synthesized compounds was confirmed by ¹H, ¹³C NMR, MS, IR spectroscopy and elemental analysis data.

SANTRUMPOS

%	– procentas
µg	– mikrogramas
¹³ C BMR	– anglies ¹³ C izotopo magnetinis rezonansas
1EA1	– CYP51 ir vaisto <i>Fluconazole</i> kompleksas
¹ H BMR	– vandenilio protonų magnetinis rezonansas
<i>A. niger</i>	– <i>Aspergillus niger</i>
ACh	– acetilcholinas
AChE	– acetilcholinesterazė
ALA	– alaninas
Ar	– aril
ATCC	– <i>angl.</i> American Type Culture Collection
<i>B. subtilis</i>	– <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	– <i>Candida albicans</i>
<i>C. krusei</i>	– <i>Candida krusei</i>
<i>C. parapsilosis</i>	– <i>Candida parapsilosis</i>
CDI	– <i>N,N'</i> -karbonildiimidazolas
c-KIT	– kamieninių ląstelių augimo faktoriaus receptoriaus
CYP51	– citochromo P450 lanosterolio 14- α -demetilazė
d	– dubletas
dd	– dvigubas dubletas
DMF	– dimetilformamidas
DMSO-d ₆	– deuteruotas dimetilsulfoksidas
<i>E. coli</i>	– <i>Escherichia coli</i>
ESI	– elektrinė išpurškiančioji jonizacija
EtOH	– etanolis
<i>F. oxysporum</i> f. sp.	– <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp.
FLT3	– <i>angl.</i> FMS-like tyrosine kinase 3 receptoriaus
g	– gramas
HEK	– žmogaus inkstų embrioninių ląstelių linija
HeLa	– „nemirtingų“ ląstelių linija
HepG2	– žmogaus kepenų vėžio ląstelių linija
IR	– infraraudonoji spektroskopija
J	– sukinio-sukinio sąveikos konstanta

JAV	– Jungtinės Amerikos Valstijos
<i>K. pneumoniae</i>	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>
k. t.	– kambario temperatūra
konc.	– koncentracija
kv	– kvadrupletas
<i>L. monocytogenes</i>	– <i>Listeria monocytogenes</i>
led.	– ledinė
LSMU	– Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas
Lyd. t.	– lydymosi temperatūra
m	– multipletas
<i>M. luteus</i>	– <i>Micrococcus luteus</i>
<i>M. tuberculosis</i>	– <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
m.d.	– milijoninės dalys
MBK	– minimali baktericidinė koncentracija
MCF-7	– krūties vėžio ląstelių linija
MeOH	– metanolis
MHz	– megahercas
min.	– minutė
ml	– mililitras
mln.	– milijonas
mmol	– milimolis
mol	– molis
MRSA	– <i>angl.</i> Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSK	– minimali slopinanti koncentracija
p.	– puslapis
<i>P. aeruginosa</i>	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	– <i>Proteus mirabilis</i>
Panc	– žmogaus kepenų ląstelių linija
PDGFRs	– <i>angl.</i> platelet-derived growth factor receptors
PEG400	– polietilen glikolis 400
pH	– vandenilio jonų rodiklis
pl. s	– platus singletas
Py	– piridinas
RET	– <i>angl.</i> neurotrophic factor receptor
s	– singletas

<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. typhimurium</i>	– <i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Salmonella enterica enteritidis</i>	– <i>S. enterica enteritidis</i>
SGC-7901	– žmogaus skrandžio vėžio ląstelių linija
t	– tripletas
TB	– tuberkuliozė
TMS	– tetrametilsilanas
U87	– žmogaus pirminės glioblastomos ląstelių linija
VA	– Veterinarijos Akademija
val.	– valanda
VEGFR	– <i>angl.</i> vascular endothelial growth factor receptors
vir. t.	– virimo temperatūra
δ	– cheminis poslinkis milijoninėmis dalimis
λ	– bangos ilgis
v	– bangų skaičius atvirkštiniais centimetrais (cm^{-1})

IŽANGA

Pastarųjų metų pasiekimai medicinos srityje pagerino žmogaus gyvenimo kokybę, tačiau vis dažniau mūsų imunitetas nesugeba susitvarkyti su ligų sukėlėjais, todėl dažniau ir ilgiau sergame bei atsiranda ligų sukeliamų komplikacijų. Galimos priežastys yra kelios: greitas gyvenimo tempas, stresas, prasta mityba ir užteršta aplinka. Taip pat didelės įtakos turi augantis mikroorganizmų atsparumas esamiems vaistiniams preparatams dėl perteklinio ir neatsakingo jų vartojimo bei neteisingo utilizavimo. Būtent pastaroji priežastis skatina naujų, biologiškai aktyvių junginių paiešką.

Tarp apytiksliai 20 milijonų junginių, identifikuotų antrojo tūkstantmečio pabaigoje, daugiau negu pusė yra heterocikliniai junginiai [1]. Pastarieji natūraliai gamtoje randami DNR, RNR, hemoglobino, morfino, chlorofilo, vitaminų, alkaloidų ir kt. junginių struktūrose [2].

Didžioji dalis kasdien laboratorijose sintetinamų junginių yra penkianariai azoto, sieros, deguonies atomus žiede turintys junginiai – tiazolai, pirazolai, pirolai, triazolai, oksadiazolai ir kt., kurie pasižymi priešvėžinėmis, antibakterinėmis, priešuždegiminėmis, antituberkuliozinėmis, priešgrybelinėmis, herbicidinėmis ir kt. savybėmis [3–7].

Benzimidazolas taip pat yra svarbus kondensuotas penkianaris heterociklinis junginys. Dėl savo panašumo į purino bazių struktūrą, benzimidazolo dariniai gali konkuruoti su pastarosiomis, vykstant bakterijų membranos biosintezei, taip skatindami bakterijų žūtį [8]. Benzimidazolų dariniai yra vieni dažniausiai naudojamų antihelminčių vaistų prekursorių [9].

Tiazolo žiedas natūraliai gamtoje randamas Vitamine B, liuciferine, alkaloiduose ir kt. Dėl savo biologinio aktyvumo jis įeina į įvairaus poveikio vaistinių preparatų, tokių kaip: *Talipexole* ir *Pramipexole* (Parkinsono ligai gydyti), sulfatiazolai (antimikrobiniai), *Tiabendazole* (antiparazitinis), *Cefdinir* (antibiotikas), *Epothilones* (priešvėžiniai) ir *Simeprevir* (nuo hepatito C) sudėtį [10].

Aukščiau minėti penkianariai heterociklai taip pat sutinkami vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų sudėtyje. Pavyzdžiui, *Fluconazole*, *Isavuconazole* ir *Hexaconazole* – priešgrybeliniai vaistai, į kurių sudėtį įeina triazolo dariniai [11], pirolų žiedas yra priešvėžiniame preparate *Sunitinib*, pirazolas yra *Celecoxib* (priešuždegiminis) ir *Pyrazofurin* (antibiotikas) vaistų sudedamoji dalis [5], o skrandžio rūgštingumą mažinančių *Omeprazole*, *Lanoprazole*, *Pantoprazole* preparatų sudėtyje yra benzimidazolo fragmentas [12].

Pasirinkimą sintetinti tiazolo darinius, savo sudėtyje turinčius pirolidinono, pirolų, pirazolo, triazolo ir oksadiazolo fragmentus, lėmė tai, kad jie pasižymi vertingomis praktinėmis savybėmis ir biologiniu aktyvumu.

Šiame darbe, siekiant susintetinti naujus, potencialiai biologiškai aktyvius 2,5-dipakeistus tiazolo darinius, savo sudėtyje turinčius įvairias heterociklines sistemas, iš 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties susintetinta 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis, kuri buvo panaudota minėtų darinių sintezei, o iš 1-(4-acetilfenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties ir jos α -halogenkarbonilinio darinio buvo gauti benzimidazolo dariniai.

Projekto tikslas –

susintetinti 2,5-dipakeistus tiazolo darinius, savo struktūroje turinčius pirolidinono, pirolo, pirazolo, triazolo, oksadiazolo ir hidrazono fragmentus bei ištirti kai kurių gautų junginių biologinį aktyvumą.

Uždaviniai:

1. *Hantzsch* metodu iš 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties susintetinti 2,5-dipakeistus tiazolus;
2. susintetinti 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties darinius: esterį ir hidrazidą bei ištirti pastarojo kondensacijos reakcijas su mono- ir dikarbonilinais junginiais;
3. įvykdyti 3-pirolidinkarbhidrazido ciklizaciją į oksadiazol-2-iono ir triazol-3-iono darinius;
4. benzimidazolo darinių gavimui panaudoti 3-pirolidinkarboksirūgštį ir jos α -bromkarbonilinį darinį;
5. ištirti kai kurių susintetintų junginių antimikrobines savybes.

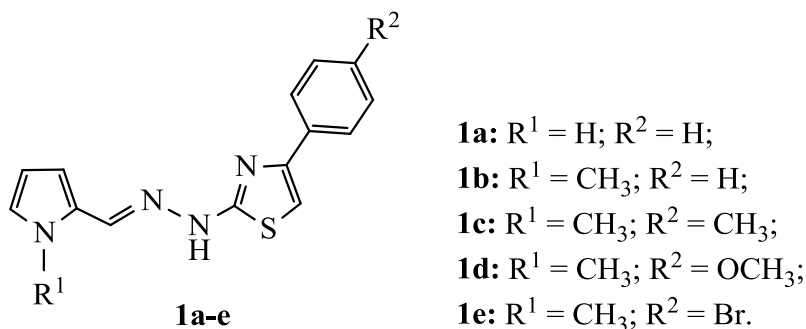
1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Tiazolo darinių biologinis aktyvumas

Tiazolo dariniai pasižymi plačiu biologinio veikimo spektru ir įeina į daugelio vaistų, tokių kaip *Sulfathiazol* (antimikrobinis), *Ritonavir* (prieš retrovirusus), *Abafungin* (priešgrybelinis), *Tiazofurin* (priešnavikinis) [13] ir kt., sudėtį. Didėjantis patogeninių mikroorganizmų atsparumas jau esamiems preparatams skatina naujų, biologiškai aktyvių junginių paiešką.

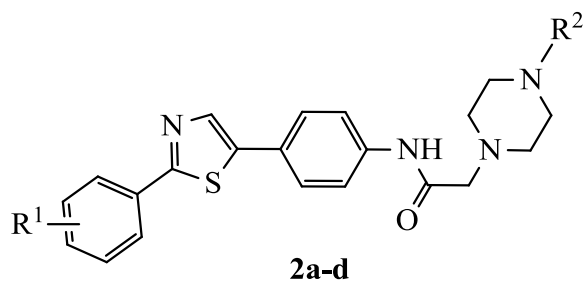
Pirmą kartą, tiazolo gavimo būdas aprašytas vokiečių chemikų A. Hantzsch'o ir J. H. Weber'o 1887 metais [14]. Jis gautas α -halogenkarbonilinius junginius kondensuojant su tioamidais arba jų dariniais. Šis metodas iki šiol yra plačiai taikomas. Norint sumažinti jo daromą žalą aplinkai, reakcijos gali būti atliekamos be katalizatoriaus ir tirpiklio [15], polietilenglikolyje [16], glicerolyje [17] bei taikant kitus „žaliosios chemijos“ metodus.

Alzheimerio liga yra dažniausiai sutinkama dimencijos forma, su kuria susidūria vis daugiau žmonių. Ją charakterizuoja presinaptinio acetilcholino (ACh) kiekio sumažėjimas dėl pažeidimų cholinerginiuose neuronuose. Viena iš gydymo strategijų yra ACh kiekio didinimas slopinant acetilcholinesterazę (AChE), kuri hidrolizuoja ACh presinaptinėse srityse. Turų mokslininkų grupė 2012 metais susintetino tiazolilhidrazonų darinius **1a–e**, su kuriais buvo atlikti AChE slopinimo tyrimai *Ellman's* metodu [18]. Geriausiomis AChE inhibitorinėmis savybėmis pasižymėjo junginys **1e**, neturintis pakaitų pirolo ir benzeno žieduose (žr. 1.1.1 schema).



1.1.1 schema. Tiazolilhidrazonai **1a–e**

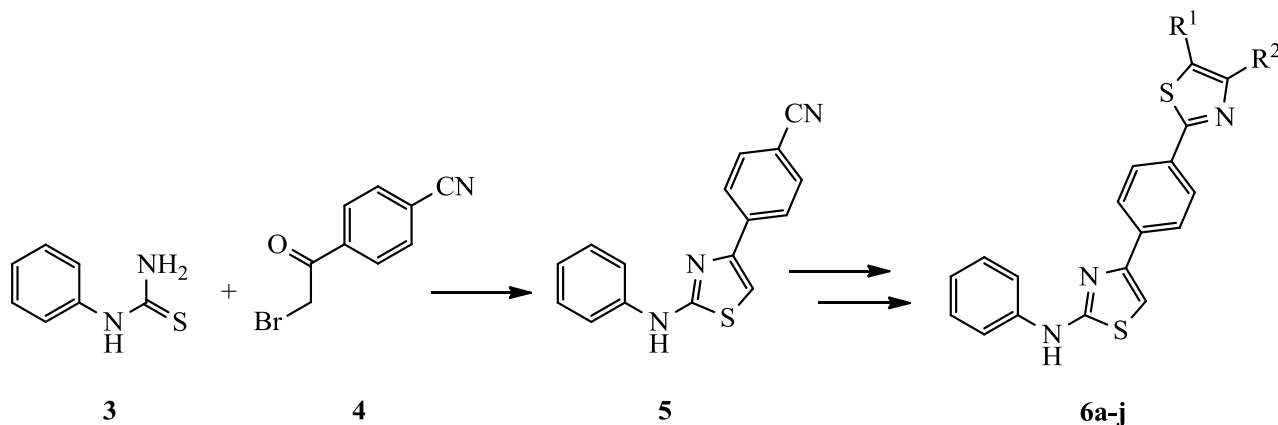
Kiti mokslininkai taip pat tyrė anticholinesterazinį aktyvumą, tačiau nei vienas iš jų susintetintų dipakeistų tiazolo darinių **2a–d** (žr. 1.1.2 schema) nepasižymėjo AChE slopinančiu efektu, bet parodė puikų priešgrybelinį aktyvumą prieš *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), lyginant su vaistu *Ketoconazole*.



2a: R¹ = H; R² = 3-CH₃-fenil; **2c:** R¹ = Cl; R² = 2-pirimidinil;
2b: R¹ = OCH₃; R² = 2-piridil; **2d:** R¹ = F; R² = 2-furankarbonil.

1.1.2 schema. Junginiai 2a–d

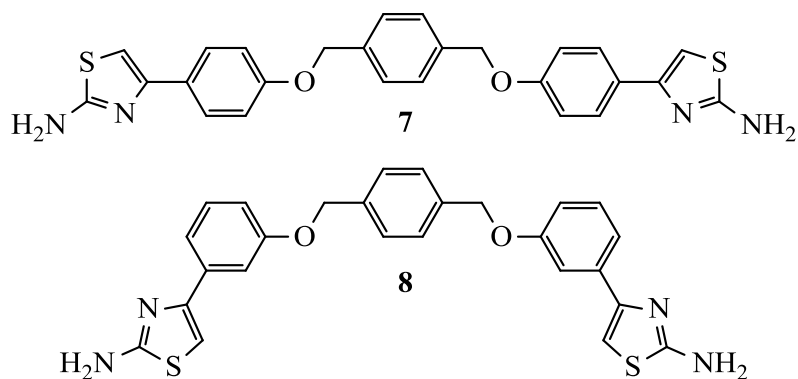
Hantzsch kondensacijos metodu, iš feniltiošlapalo **3** ir 4-cianobenzenkarbonilmetilbromido **4** gautas tarpinis junginys **5** buvo panaudotas du tiazolo žiedus turinčių 2-fenilaminotiazolų **6a–j** sintezei [19] (žr. 1.1.3 schema). Visi naujai susintetinti junginiai **6a–j** pasižymėjo geresnėmis antibakterinėmis savybėmis prieš *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (minimali slopinanti koncentracija (MSK) 31,25–62,5 μg/ml), lyginant su vaistu *Spectinomycin* (MSK 125 μg/ml). Nei vienas iš junginių **6a–j** nebuvo aktyvus prieš gram-neigiamą *Salmonella typhimurium*. Geresnėmis priešgrybelinėmis savybėmis prieš *Candida albicans* (*C. albicans*) ir *Candida krusei* (*C. krusei*) pasižymėjęs junginys **6e** (MSK 7,81 μg/ml), lyginant su vaistu *Fluconazole* (MSK 15,62 μg/ml), yra tinkamiausias tolimesniam plataus veikimo spektro preparatui modeliuoti.



6a: R¹ = H; R² = fenil;
6b: R¹ = H; R² = 3-H₃CO-fenil;
6c: R¹ = H; R² = 3-NO₂-fenil;
6d: R¹ = H; R² = 3-Cl-fenil;
6e: R¹ = H; R² = 3-H₂NCO-4-OH-fenil;
6f: R¹ = H; R² = 3-CN-fenil;
6g: R¹ = H; R² = CH₂Cl;
6h: R¹ = CH₃OO; R² = CH₃;
6i: R¹ = H; R² = CH₃CH₂OCOCH₂;
6j: R¹ = CH₃CH₂OCO; R² = CH₃.

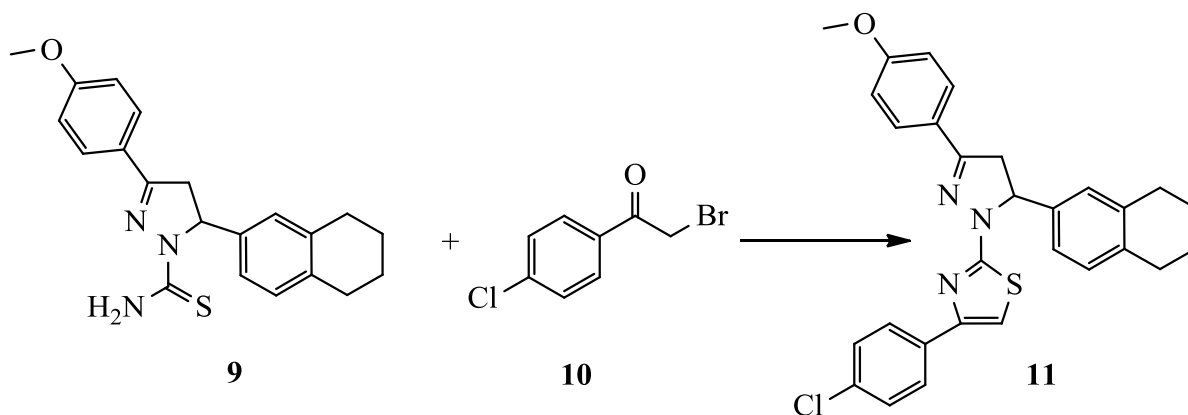
1.1.3 schema. 2-Fenilaminotiazolų 6a–j sintezė

Vidurio Rytų mokslininkai 2013 metais savo straipsnyje [20] taip pat aptarė bis-tiazolo darinių biologinį potencialą. Jų susintetinti junginiai **7** ir **8** (žr. 1.1.4 schema) buvo aktyvūs prieš *Micrococcus luteus* (*M. luteus*), *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) ir *Escherichia coli* (*E. coli*) bakterijas (lyginant su antibiotiku *Tetracycline*). Buvo nustatyta, kad minėtos bakterijos, dėl savo membranos lipidinio sluoksnio sudėties, yra jautresnės hidrofobiškoms molekulėms.



1.1.4 schema. Bis-tiazolai **7** ir **8**

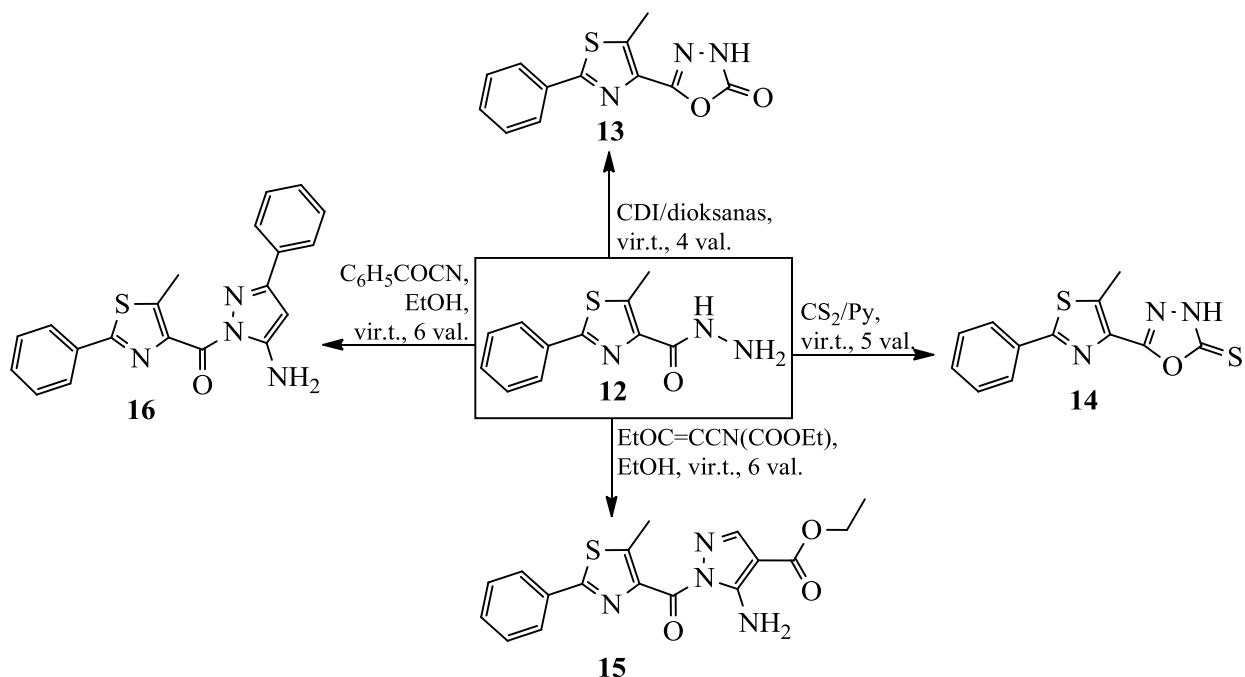
Vaistui *Chloramphenicol* prilygstantį antimikrobinį aktyvumą prieš gram-neigiamas bakterijas *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *E. coli* bei minimalų citotoksiškumą fibroblastams parodė junginys **11**, gautas kondensuojant 3-(4'-metoksifenil)-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-tiokarbamoil-2-pirazoliną **9** su 4-chlorbenzen-karbonilbromidu **10** [21] (žr. 1.1.5 schema).



1.1.5 schema. Junginio **11** sintezė

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo yra pagrindinė grupė vaistų, skiriamų ūminiam ir lėtiniam skausmui gydyti, tačiau dėl savo neigiamo poveikio virškinamajam traktui bei inkstams, jų naudojimą rekomenduojama riboti.

Siekiant gauti ne tokius toksiškus bei geresnėmis analgetinėmis ir priešuždegiminėmis savybėmis pasižyminčius junginius, Indijos mokslininkai iš 5-metil-2-feniltiazol-4-karbidrazido **12** susintetino dipakeistus feniltiazolo darinius **13–16** [22] (žr. 1.1.6 schema).



1.1.6 schema. Feniltiazolų **13–16** sintezė

Gauti junginiai buvo testuoti *in vivo* su peliukais, naudojant karagenino sukeltos žiurkių lūpų edemos metodą (*angl.* Carrageenan-induced rat paw edema method) [23]. Tyrimų rezultatai parodė, kad minėti feniltiazolai **13–16** pasižymėjo tandeminiu priešuždegiminiu ir analgetiniu veikimu bei nedideliu toksiškumu skrandžio gleivinei. Jų priešuždegiminis aktyvumas nustatytas 53,57–64,28 % ribose (lyginant su vaistu *Diclofenac* 50 %), o analgetinis aktyvumas – 56,30–62,70 % ribose (lyginant su Standartu 57,96 %). Tiazolų **13–16** ulcerogeninis indeksas užfiksuotas 0,77±0,51–1,11±0,79 intervale ir jis yra mažesnis nei *Diclofenac* (3,32±0,74).

1.2. Pirolo darinių biologinis aktyvumas

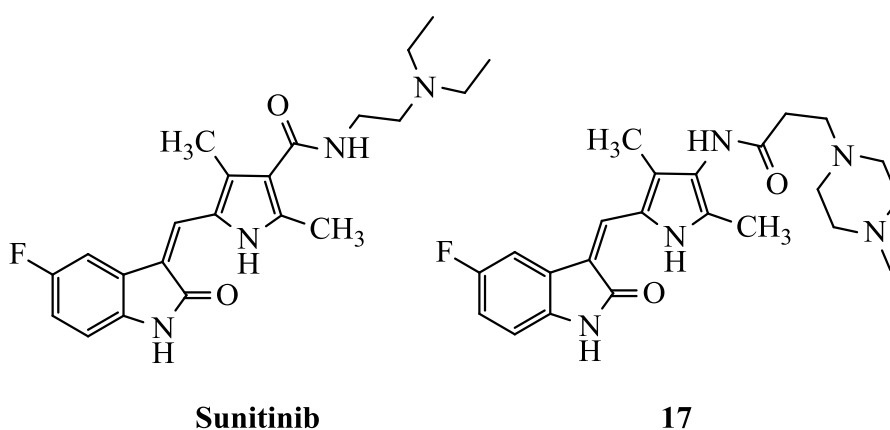
Pirolo žiedas yra daugybės natūraliai gamtoje randamų junginių sudedamoji dalis. Jis yra chlorofilo, hemo [24], tulžies pigmentų bilirubino ir beliverdino [25], linamicino D, lukianolio A, lameilarino D (alkaloidai) ir kt. junginių sudėtyje [26].

F. F. Runge'as 1834 metais pirmą kartą aprašė pirolų gavimą, sausos baltymų distiliacijos būdu [27], o vokiečių chemikas Hans'as Fischer'is 1930 metais gavo Nobelio premiją už „hemino ir chlorofilo sudėties tyrinėjimą ir hemino sintezę“.

Yra daug pirolo gavimo būdų. Vienas iš jų – *Hantzsch* metodas. Reakcijos metu, pirolo žiedas susidaro β -ketoesteriui reaguojant su amoniaku (arba pirminiais aminais) ir α -halogenketonu [28]. Kitas būdas, tai Paal–Knorr'o reakcija: pirolo žiedas gaunamas 1,4-dikarbonilinius junginius veikiant amoniaku ar pirminiais aminais [29]. Knorr'o pirolų sintezę sudaro α -amino ketonų arba α -amino- β -ketoesterių reakcija su junginiais, turinčiais aktyvią metileno grupę tarp dviejų greta esančių karbonilinių grupių [30]. Pirolą galima gauti ir biosintezės būdu, jungiantis dviem alanino (ALA) molekulėms, dalyvaujant ALA dehidratazės katalazei [31].

Sunitinib – preparatas, mažinantis vėžinių ląstelių angiogenezę, proliferaciją bei skatinantis apoptozę, veikdamas tirozinkinazės receptorius, tokius kaip: PDGFRs, VEGFR, c-KIT, FLT3, RET ir kt. Dėl minėto poveikio įvairioms kinazių šeimoms, *Sunitinib* vartojamas kelių vėžio rūšių (virškinamojo trakto stromos, kasos neuroendokrinių navikų ir metastazavusios inkstų ląstelių karcinomos) gydymui [32]. Tačiau šio vaisto sukeliama įvairaus sunkumo šalutiniai poveikiai (pykinimas, viduriavimas, nuovargis, kraujospūdžio padidėjimas, migrena, širdies kraujotakos susilpnėjimas, nuplikimas, svorio sumažėjimas ir t.t.) skatina naujo, ne tokio toksiško vaisto paieškas.

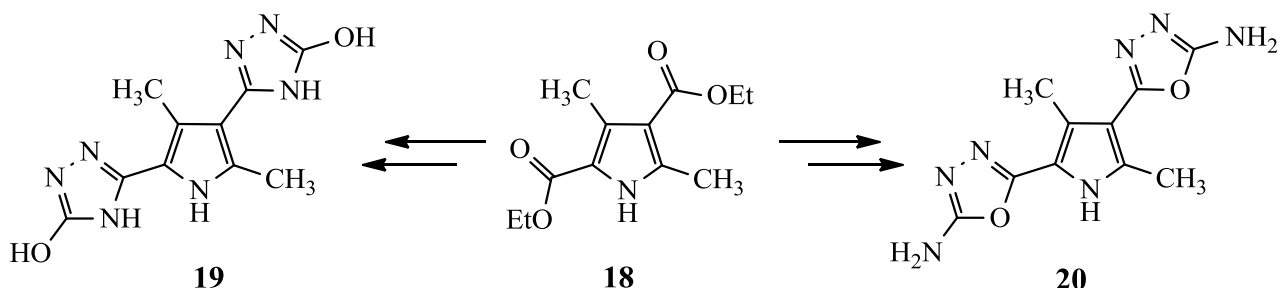
Šandongo provincijos (Kinija) mokslininkai modifikavo *Sunitinib* vaisto molekulėje, 3-oje pirolo žiedo padėtyje, esančią funkcinę grupę [33]. Iš daugybės susintetintų pirolo darinių, geriausi *in vitro* ir *in vivo* aktyvumu pasižymėjo pirolas **17**, turintis (4-metilpiperazin-1-il)propanamido pakaitą. Šis junginys efektyviai slopino VEGFR-2, VEGFR-3, FLT3, RET ir PDGFR-b tirozinkinazių receptorius bei buvo ne toks toksiškas atliekant tyrimus *in vivo* su peliukais. Dėl minėtų priežasčių, gautas pirolas **17** bandomas tolimesniuose tyrimuose kaip priešvėžinis preparatas.



1.2.1 schema. Dipakeisti dimetilpirolo dariniai

Straipsnyje [34] pateiktas pirolo diesterio **18** gavimas *Fischer ir Noller* kondensacijos metodu [35]. Šis esteris **18** buvo panaudotas 2,4-dipakeistų pirolo darinių **19** ir **20** sintezei (žr. 1.2.2 schema).

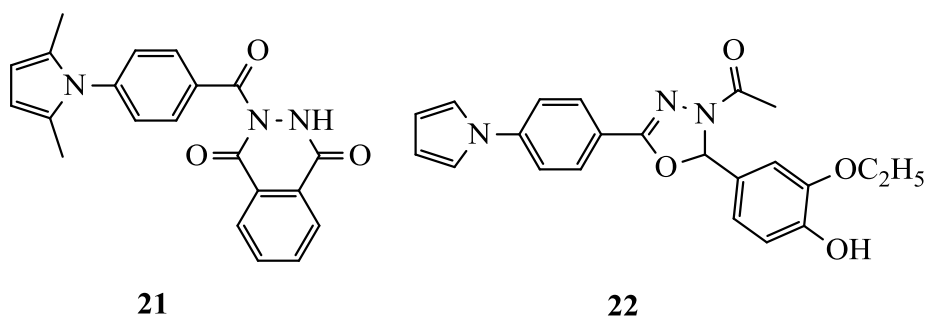
Junginys **19**, savo struktūroje turintis du triazolo penkianarius ciklus, buvo aktyvus prieš *Proteus mirabilis* ir *C. albicans* (lyginant su vaistais *Cifloproxacin* (antibakterinis) ir *Clotrimazole* (priešgrybelinis)), o junginys **20**, 2-oje ir 4-oje pirolo žiedo padėtyse turintis oksadiazolo fragmentus, parodė teigiamus rezultatus prieš *M. luteus* ir *Aspergillus niger* (*A. niger*).



1.2.2 schema. Junginiai 18–20

Tuberkuliozė (TB) – tai mirtina liga, kurią sukelia tuberkuliozės mikobakterijos: *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Mycobacterium bovis* ir *Mycobacterium africanum*. Kasmet nuo šios ligos miršta 2–3 milijonai (mln.) žmonių ir užregistruojama 9 mln. naujų ligos atvejų [36]. Dėl atsirandančio bakterijų atsparumo jau esamiems vaistams yra svarbi naujų efektyvesnių vaistų paieška.

Indijos bei Trinidado ir Tobago Respublikos mokslininkai susintetino 2,5-dimetilpirolo ir *N*-pakeisto pirolo darinius **21**, **22** (žr. 1.2.3 schema) bei ištyrė jų antimikobakterines savybes [37].



1.2.3 schema. Antimikobakteriniai pirolo dariniai 21 ir 22

Pirminiai tyrimai parodė, kad dimetilpirolas **21** ir pirolas **22**, savo struktūroje turintis oksadiazolo fragmentą, yra aktyvūs prieš gram-neigiamas *Vibrio cholera* (MSK 0,2–0,8 µg/ml) ir *E. coli* (MSK 0,2–0,4 µg/ml) bakterijas, lyginant su vaistu *Ciprofloxacina* (MSK 1 µg/ml). Tačiau minėti junginiai, neturėję tokio poveikio gram-teigiamoms *S. aureus* ir *B. subtilis* bakterijoms (MSK 6,25–25 µg/ml, lyginant su vaistu *Norfloxacina* MSK 2 µg/ml).

Atlikus tolimesnius tyrimus su TB sukeliančiomis bakterijomis, paaiškėjo, kad junginiai **21** ir **22** pasižymi panašiu aktyvumu prieš *M. tuberculosis* H₃₇Rv ir MDR-TB bakterijas kaip ir standartiniai vaistai *Isoniazid*, *Rifampicin* ir *Ethambutol*. Tyrimus atlikę mokslininkai padarė išvadą, kad modifikuojant minėtų junginių struktūrą, galima gauti aktyvesnius, minimaliai toksiškus junginius, pasižyminčius antituberkulioziniu veikimu.

1.3. Pirazolo darinių biologinis aktyvumas

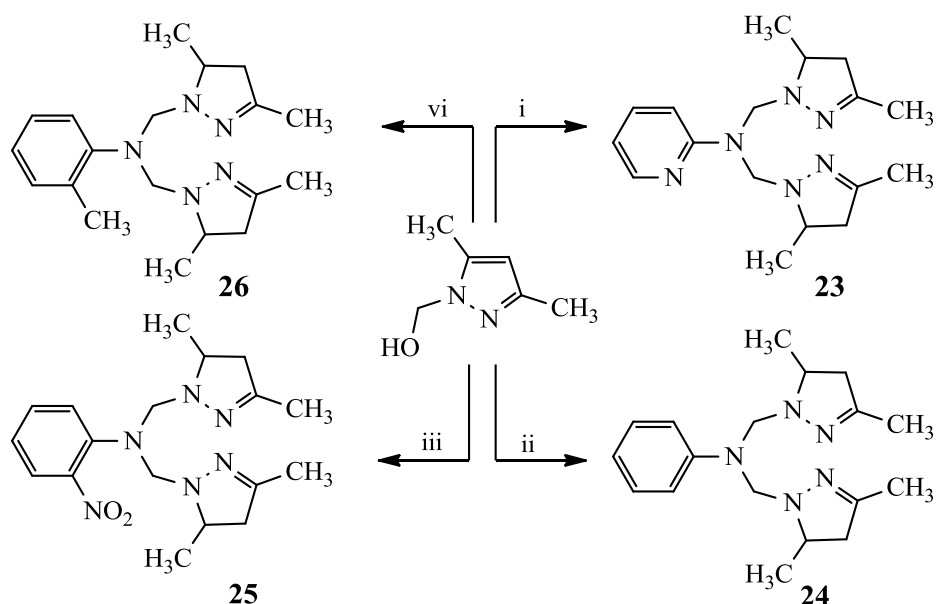
Pirazolo žiedą galima suformuoti α,β -nesotiesiems aldehidams reaguojant su hidrazinu. Pakeisti pirazolai gaunami *Knorr* metodu iš 1,3-dikarbonilinio junginio ir hidrazino (ar jo darinių) naudojant rūgštinį katalizatorių [38].

Pirmasis „natūralus“ pirazolas – 1-pirazolilalaninas buvo išskirtas iš arbūzo sėklų 1959 metais [39]. Pirazolo fragmentas randamas vaistinių preparatų, tokių kaip: *Rimonabant* (nutukimui gydyti) bei *Celebrex*, *Lonazolac* ir *Epirizole* (priešuždegiminiai) sudėtyje [40, 41], taip pat natūraliuose antibiotikuose (pirazofurinas, formicinas) [42] ir yra daugybės fungicidų, insekticidų ir herbicidų – *Fipronil*, *Chlorfenapyr*, *Fenpyroximate* ir kt., sudėdamoji dalis [43].

Grybelinius susirgimus augaluose sukelia *Fusarium oxysporum* f. sp. (*F. oxysporum* f. sp.) mikroorganizmų šeima. *F. oxysporum* f. sp. *apii* veikia salierus ir pupeles, *F. oxysporum* f. sp. *vasinfectum* – tabaką ir vilnamedį, pomidorus – *F. oxysporum* f. sp. *lycopersici*, o *F. oxysporum* f. sp. *albedinis* sukelia Bayoud ligą datulių palmėse. Pirmasis pastarosios augalų ligos atvejis užfiksuotas 1870 metais Maroke [44]. Iki šiol yra atliekamos aktyvesnio ir aplinkai netoksiško herbicido prieš minėtą patogeną paieškos.

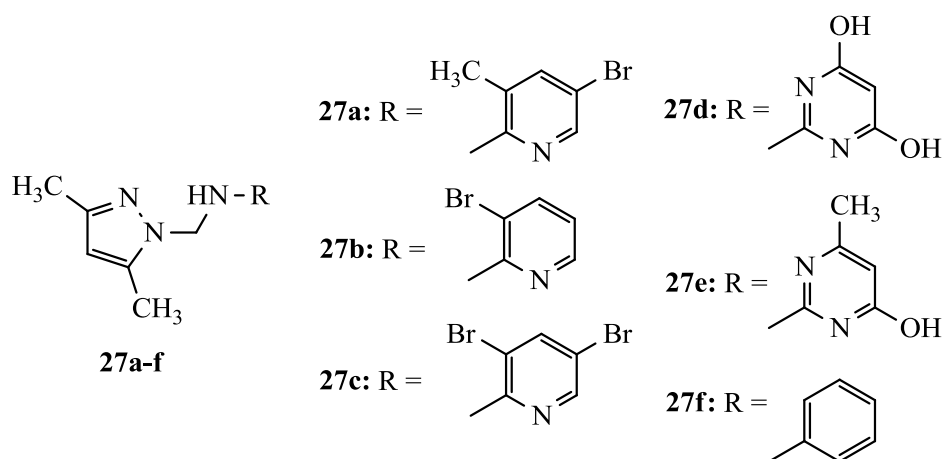
Tuo tikslu, buvo susintetinti tripodiniai bipirazolai **23–26** [45]. Jie gauti 1-*N*-hidroksimetil-3,5-dimetilpirazolą veikiant atitinkamai: 2-aminopiridinu, anilinu, 2-nitrobenzenaminu bei 2-metilbenzenaminu kambario temperatūroje 96 val. (žr. 1.3.1 schema). Nustatytas stiprus priešgrybelinis **23–25** junginių poveikis prieš *F. oxysporum* f. sp. *albedinis*.

Mokslininkai nustatė, kad šių junginių efektyvumą lemia benzeno žiedo *p*-padėtyje esantys pakaitai. Pavyzdžiui, junginyje **25** elektronų akceptorinę nitro grupę, esančią fenilo žiedo 2-oje padėtyje, pakeitus į –CH₃, junginys **26** neturėjo priešgrybelinių, pirazolui **25** būdingų, savybių.



1.3.1 schema. Tripodiniai bipirazolai 23–26

Buvo tirtas ir naujai susintetintų *N*-pakeistų 3,5-dimetilpirazolo darinių **27a–f**, savo struktūroje turinčių piridino, pirimidino ir benzeno fragmentus (žr. 1.3.2 schema), priešgrybelinis ir antibakterinis aktyvumas [46]. Savo struktūroje bromintą piridino pakaitą turintys pirolo dariniai **27a–c** buvo veiksmingi prieš *F.oxysporum* f. sp. *albedinis*, o dipakeistą pirimidino žiedą arba fenilo pakaitą turintys junginiai **27d–e** buvo aktyvūs prieš *M. luteus* bakterijas.



1.3.2 schema. *N*-pakeisti 3,5-dimetilpirazolo dariniai 27a–f

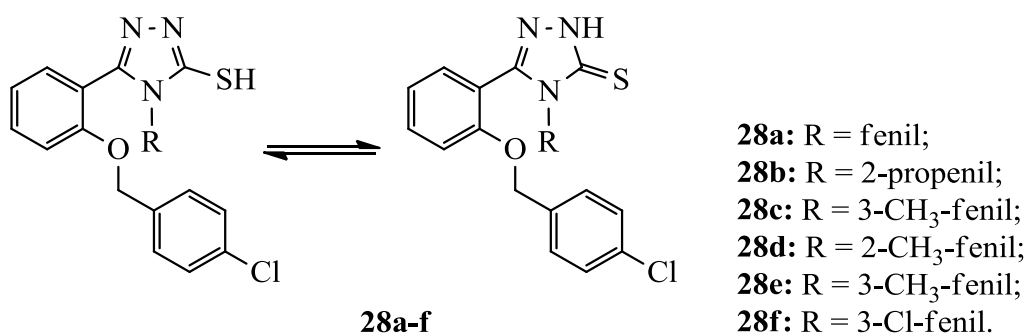
1.4. Triazolo darinių biologinis aktyvumas

1,2,4-Triazolo fragmentas įeina į *Ribavirin* (priešvirusinis), *Furacylin* (antimikrobinis), *Rizatriptan* (migreninius skausmus mažinantis), *Triazolam*, *Alprazolam*, *Etizolam* (centrinę nervų sistemą stimuliuojantys) [47], *Letrozole* ir *Anastrozole* (krūties vėžiui gydyti) vaistų bei priešgrybelinių – *Fluconazole*, *Itraconazole* ir *Posaconazole* [48–50] preparatų sudėtį [51].

1,2,4-Triazolai gali būti gaunami *Einhorn–Brunner* [52] ar *Pellizzari* [53] metodais, imidams reaguojant su alkilhidraziniais. 1,2,4-Triazol-3-ionei gaunami hidrazidus veikiant izotiocianatais alkoholio virimo temperatūroje ir gautus tiosemikarbazidus ciklizuojant natrio šarmu [51, 54].

Žmogaus organizmą nuo išorinių patogenų apsaugo imuninė sistema, tačiau pastebėta, kad dėl greito gyvenimo tempo, prastos mitybos, streso ir kitų veiksnių, imuninis atsakas susilpnėja ir žmogus tampa mažiau atsparus įvairiems ligų sukelėjams, ypač grybeliams [50].

2017-ųjų metų straipsnyje [55] aprašyta 5-(2-[4-chlorbenziloksi]fenil)-4-pakeistų-1,2,4-triazol-3(2*H*)-ionų **28a–f** sintezė ir pateikti junginių aktyvumo prieš *C. albicans* tyrimų rezultatai, kurie parodė, kad prieš *C. albicans* efektyviausias yra junginys **28b**, 4-oje triazolo žiedo padėtyje turintis alifatinį, o ne aromatinį pakaitą (žr. 1.4.1 schema).



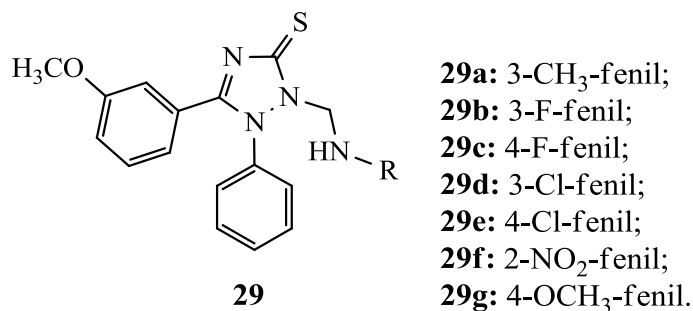
1.4.1 schema. Triazol-3-ionei **28a–f**

Taip pat, buvo atlikta triazol-3-iono **28b** rentgenostruktūrinė analizė *in silico*, norint išsiaiškinti, kaip junginys **28b** prisijungia prie CYP51 (fermentas, dalyvaujantis ląstelių membranos pralaidumo reguliavime) ir *Fluconazole* komplekso – 1EA1. Mokslininkai išsiaiškino, kad tirta molekulė prie 1EA1 jungiasi, sudarydama tokius pačius ryšius kaip ir vaistas *Fluconazole*.

Darbo [51] autoriai susintetino triazol-3-iono **29a–g** darinius, 2-oje heterožiedo padėtyje turinčius *o*-, *m*- arba *p*-pakeistus fenilo fragmentus, kuriuose vyrauja elektronų akceptorinės grupės.

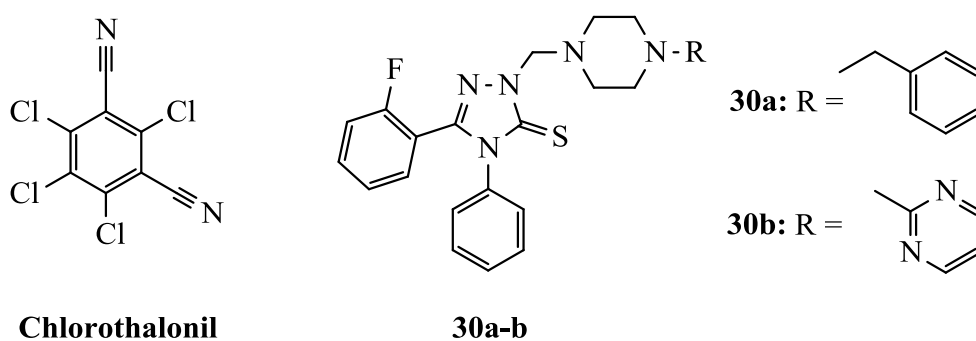
Buvo tikimasi, kad susintetinti junginiai bus aktyvūs prieš gram-teigiamas *S. aureus* ir *Streptococcus pyogenes*, gram-neigiamas *E. coli* ir *P. aeruginosa* bakterijas, *C. albicans*, *Aspergillus clavatus* ir *A. niger* grybelius bei *M. tuberculosis* H₃₇Rv. Tačiau stipresnis nei antibiotiko *Ampicillin*

aktyvumas buvo gautas *in vitro* paveikus tik *P. aeruginosa*. Fluoro atomą turintys 1,2,4-triazol-3-itionai **29b–d** parodė geras fungicidines savybes prieš *Alternaria solani*, *Gibberella sanbinetti* ir *Cercospora arachidicola* [56].



1.4.2 schema. 1,2,4-Triazol-3-itionai **29b–d**

Herbicidinis triazol-3-itionų **30a–b**, turinčių piperazino fragmentą (žr. 1.4.3 schema), aktyvumas buvo nagrinėjamas Nankai Universiteto (Kinija) mokslininkų grupės 2015 metais [57]. Gauti junginiai pasižymėjo didesniu priešgrybeliniu veikimu prieš *Physalospora piricola* (65,9–68,2 %) nei herbicidas *Chlorothalonil* (63,6 %).



1.4.3 schema. Priešgrybelinėmis savybėmis pasižymintys **30a–b** junginiai

1.5. 1,3,4-Oksadiazol-3-iono darinių biologinis aktyvumas

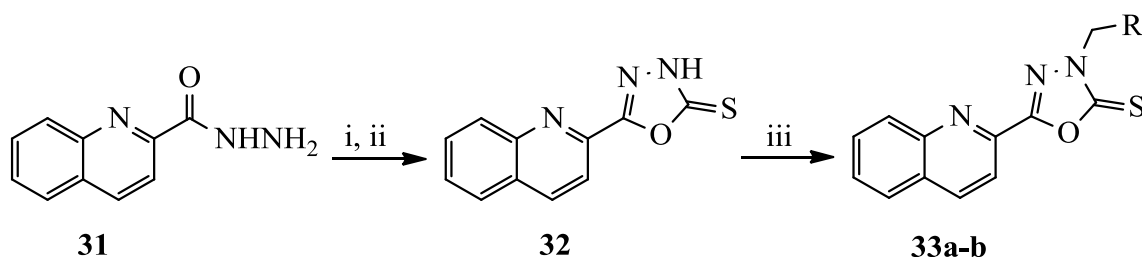
Oksadiazol-3-itionai gaunami atitinkamą karbhidrazidą veikiant anglies disulfidu alkoholiniame kalio šarmo tirpale ir gautus tarpinius ditiokarbazatus ciklizuojant rūgštinėje arba šarminėje terpėje [58–61].

1,3,4-Oksadiazolo molekulėje esantis –N=C–O fragmentas didina molekulės lipofiliškumą, taip gerindamas jos gebėjimą pereiti per ląstelių membranas. Taip pat, dėl heterociklinio žiedo 2-oje padėtyje esančio judraus vandenilio, oksadiazolo fragmentas sugeba sudaryti vandenilinius ryšius aktyviajame receptoriaus centre, todėl dažnai yra viena iš farmakoforo molekulės sudedamųjų dalių.

Oksadiazolo žiedą turintys preparatai pasižymi kraujagysles plečiančiomis [62], priešūždegiminėmis [61], antibakterinėmis [63–65], antioksidacinėmis [66], antiproteolitinėmis [67] savybėmis bei yra efektyvūs gydant amoebinę dizenteriją (ūminė žarnyno infekcija) [68].

Vėžys – tai didelė ligų grupė, kuriai būdingas greitas ir neribotas ląstelių dalijimasis (dėl mutavusio telomerazių aktyvumo), proliferacija, angiogenezė bei metastazės į ląsteles ir organus [69]. Nacionalinio vėžio instituto (JAV) duomenimis, kiekvienais metais nuo įvairių vėžio formų miršta apie 8,2 mln. žmonių. Plaučių, skrandžio, kepenų ir krūties vėžys yra daugiausia mirčių lemiantys vėžiniai susirgimai. Numanoma, kad iki 2030 metų mirusiųjų skaičius gali padidėti 70 % (t.y. iki 13,1 mln.) [70].

Juan Sun et al. ieškodami efektyvesnių priešvėžinių preparatų, straipsnyje [69] pateikė ne tik 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tionų **33a–b** sintezės metodą, bet ir biologinio aktyvumo rezultatus. Minėti junginiai buvo gauti hidrazono **31** ir CS₂ mišinį verdant etanoliniame KOH tirpale bei susidariusią tarpinę druską ciklizuojant druskos rūgštimi, o gautą oksadiazolą **32** toliau veikiant atitinkamu aminu (žr. 1.5.1 schema).



33a: R = 2-F-C₆H₄-NH; **33b:** R = 4-Cl-C₆H₄-NH.

i: CS₂/KOH, EtOH, vir.t., 24 val.; ii: HCl pH = 5-6; iii: HCHO 40 %, atitinkamas aminos.

1.5.1 schema. Junginių **33a–b** sintezė

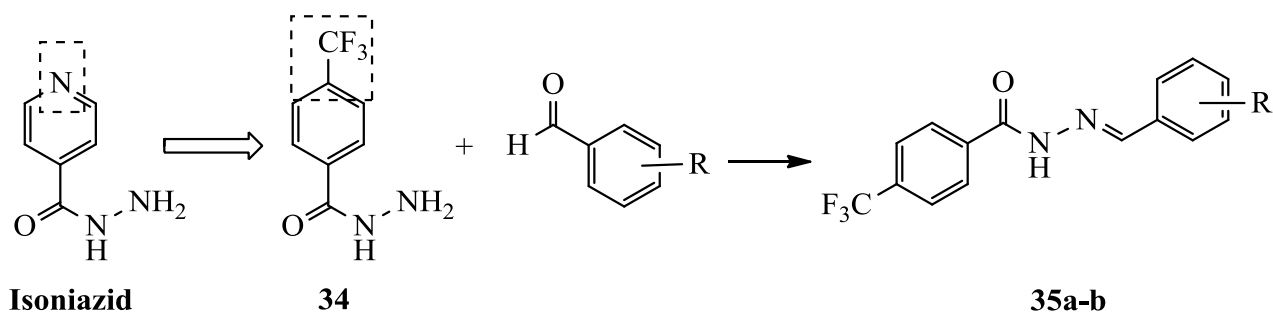
Junginių **33a–b** toksiškumas HepG2, SGC-7901 ir MCF-7 žmogaus vėžinių ląstelių linijoms buvo stipresnis (MSK 0,8–8,3 µg/ml) nei vaisto *Fluorouracil* (MSK 17,2–28,5 µg/ml). Telomerazės inhibicinės savybės taip pat buvo geresnės nei standartinio vaisto *Staurosporine* (MSK 8,3 µg/ml) – MSK 0,8 µg/ml (**33a**) ir MSK 0,9 µg/ml (**33b**).

2017 metais Indijos mokslininkai ištyrė kai kurių 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tionų antiproliferacinį aktyvumą su HeLa, U87, Panc, MCF7 ir HEK ląstelių linijomis [71]. Minėtų oksadiazol-3-tionų priešvėžinis aktyvumas nebuvo stipresnis (MSK 73,7–115,1 µg/ml) nei vaisto *Doxorubicin* (MSK 1,25–77,86 µg/ml), tačiau bendra ląstelių migracijos, apoptozės ir toksiškumo vėžinėms ląstelėms tendencija buvo teigiama ir leidžia daryti prielaidą, kad modifikavus junginių struktūrą, galima gauti geresnėmis savybėmis pasižyminčius darinius.

1.6. Hidrazonų biologinis aktyvumas

Hidrazonai dažniausiai gaunami karbonilinius junginius kondensuojant su hidrazidais, naudojant įvairius tirpiklius (alkoholis, glicerolis, PEG400) [72, 73]. Reakcijai paspartinti gali būti naudojami rūgštiniai katalizatoriai [74, 75] arba mikrobangos [76]. Karbohidrazonų dariniai pasižymi antituberkuliozinėmis [77, 78], antibakterinėmis [72, 79], priešuždegiminėmis, analgetinėmis [80, 81] ir kt. savybėmis, dėl to CONHN=CH fragmentas yra dažnai randamas biologiškai aktyvių junginių struktūroje.

Darbe [82] iš junginio **34**, pagal savo struktūrą panašaus į antituberkuliozinį vaistą *Isoniazid*, buvo gauti hidrazonai **35a–b** (žr. 1.6.1 schema) ir tirtas jų aktyvumas prieš *M. tuberculosis*, *Micrococcus avium* ir *Micrococcus kansasii*. Jau po 14 inkubavimo dienų, visas minėtas mikobakterijas junginiai **35a–b** veikė stipriau (MSK 16–62,5 µg/ml) nei **34** junginys, kurio minimali slopinanti koncentracija buvo ≥ 500 µg/ml. Antibakterinėmis savybėmis prieš *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, MRSA ir *Enterococcus sp. J* pasižymėjo tik **35b** (MSK 0,49–3,9 µg/ml), lyginant su vaistu *Baciracin* (MSK 7,81–62,5 µg/ml).

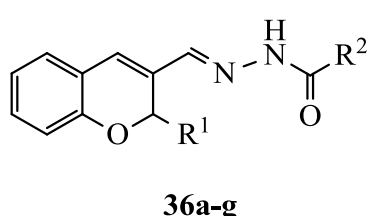


35a: R = 4-Cl;

35b: R = 2-HO-5-Cl.

1.6.1 schema. Junginių **35a–b** sintezė

Antituberkuliozinis hidrazonų aktyvumas nagrinėjamas ir [83] straipsnyje. Visi susintetinti hidrazonai **36a–g** (žr. 1.6.2 schema) pasižymėjo puikiomis *M. tuberculosis* slopinimo savybėmis (MSK 0,13–1,45 µg/ml), lyginant su vaistais *Isoniazid* (MSK 1,45 µg/ml) ir *Ethambutol* (MSK 7,64 µg/ml). Manoma, kad tam įtakos turi junginių lipofiliškumo rodiklis LogP, kuris parodo, kaip gerai molekulė gali prasiskverbti per lipidinę ląstelės membraną. Visų junginių lipofiliškumo rodiklis LogP buvo didesnis (LogP = 2,76–4,23) nei *Isoniazid* (LogP = 0,06). Tuo paaiškinamas didesnis **36a–g** aktyvumas prieš *M. tuberculosis*.

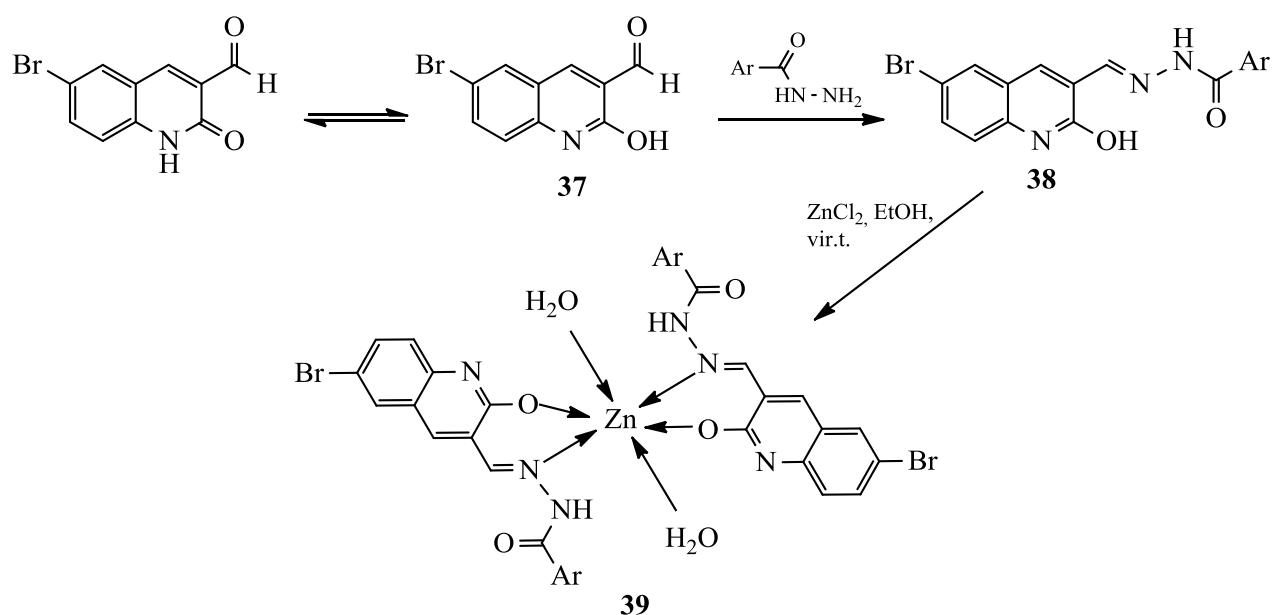


- 36a:** R¹ = H; R² = 2-furil;
36b: R¹ = CH₃; R² = 2-furil;
36c: R¹ = CH₃; R² = 4-OH-fenil;
36d: R¹ = CH₃; R² = 4-piridin;
36e: R¹ = CH₃; R² = 4-CH₃O-fenil;
36f: R¹ = fenil; R² = 4-F-fenil;
36g: R¹ = fenil; R² = 5-(4-CH₃-1,2,3-tiadiazolil).

1.6.2 schema. Hidrazonai 36a–g

Cinkas – tai svarbus mikroelementas, įeinantis į daugiau nei 200 skirtingų žmogaus hormonų ir fermentų sudėtį. Jau XX amžiaus pabaigoje buvo aprašytas hidrazonų cinko kompleksų sintezės metodas ir jų antibakterinės savybės [84]. Pastarųjų metų Saudo Arabijos mokslininkų straipsnyje [80] lyginamas pačių hidrazonų ir jų cinko kompleksų antimikobakterinis aktyvumas.

Minėtame darbe, hidrazonas **38** buvo gautas klasikiniu būdu: karbonilinį junginį **37** kondensuojant su arilkarbhidrazidu etanolyje, mišinio virimo temperatūroje. Gautas hidrazonas **38** buvo panaudotas cinko komplekso **39** sintezei – lašinant junginio **38** etanolio tirpalą į cinko chlorido etanolio tirpalą 60 °C temperatūroje, po 2 val. susidaro cinko kompleksas **39**, kuris iš reakcijos mišinio išskiriamas 94 % išeiga. Tyrimų rezultatai parodė, kad gautasis kompleksas **39** *M. tuberculosis* veikia stipriau (MSK 7,42 μg/ml) nei hidrazonas **38** (MSK 67,35 μg/ml) bei vaistai *Ciprofloxacin* (MSK 9,41 μg/ml), *Streptomycin* (MSK 10,47 μg/ml) ir *Pyrazinamide* (MSK 25,35 μg/ml).



1.6.3 schema. Junginių 38 ir 39 sintezė

Straipsnio [85] autoriai teigia, kad didesnį metalo kompleksų efektyvumą lemia jų sąveika su fermentu DNR giraze, reikalingu replikacijos iniciacijos fazei. Cinko kompleksas slopina fermento veikimą, taip trikdydamas bakterijų dauginimąsi ir galiausiai lemdamas jų žūtį.

Atlikus pastarųjų metų literatūros apžvalgą, galima teigti, kad penkianariai heterociklai turi įtakos junginių biologiniam aktyvumui. Daugelis minėtų heterociklų įeina į biologiškai aktyvių, natūraliai gamtoje randamų junginių sudėtį, taip pat yra vaistinių preparatų veikliųjų medžiagų sudedamoji dalis. Dauguma jų pasižymi antibakterinėmis, priešvėžinėmis, priešgrybelinėmis, antituberkuliozinėmis, herbicidinėmis, sedatyvinėmis ir kt. savybėmis. Didėjantis mikroorganizmų atsparumas jau esamiems vaistams skatina naujų, efektyvių ir ne tokių toksiškų junginių paiešką.

Ir šiame darbe aprašoma 2,5-dipakeisto tiazolo darinių, savo struktūroje turinčių įvairias heterociklines sistemas sintezė ir biologinio aktyvumo tyrimai.

2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

2.1 lentelė. Tyrimams naudotos medžiagos

Medžiaga	Cheminė formulė	Gamintojas/pardavėjas
1,4-Dioksanas	C ₄ H ₈ O ₂	CHEMPUR
2,4-Pentandionas	C ₅ H ₈ O ₂	AVSISTA
2,5-Heksandionas	C ₆ H ₁₀ O ₂	PEAXIM
2-Propanolis	C ₃ H ₇ OH	EUROCHEMICALS
2-Tiofenkarbaldehidai	C ₅ H ₄ OS	SIGMA-ALDRICH
3-Chlorbenzenkarbaldehidai	C ₇ H ₅ ClO	SIGMA-ALDRICH
3-Piridinkarbaldehidai	C ₆ H ₅ NO	SIGMA-ALDRICH
4-Fluorbenzenkarbaldehidai	FC ₆ H ₄ CHO	SIGMA-ALDRICH
4-Nitrobenzenkarbaldehidai	C ₇ H ₅ NO ₂	SIGMA-ALDRICH
4-Piridinkarbaldehidai	C ₆ H ₅ NO	SIGMA-ALDRICH
Acetonas	C ₃ H ₆ O	SAVEX
Acto rūgštis	CH ₃ COOH	EUROCHEMICALS
Amoniakas	NH ₃ OH	EUROCHEMICALS
Anglies disulfidas	CS ₂	MERC
Benzenkarbaldehidai	C ₇ H ₆ O	SIGMA-ALDRICH
Benzenkarbotioamidas	C ₆ H ₅ CSNH ₂	SIGMA-ALDRICH
Chloroformas	CHCl ₃	EUROCHEMICALS
Dietilo eteris	(CH ₃ CH ₂) ₂ O	CHEMPUR
DMF	(CH ₃) ₂ NC(O)H	EUROCHEMICALS
DMSO-d ₆	(CD ₃) ₂ SO	SIGMA-ALDRICH
Druskos rūgštis	HCl	EUROCHEMICALS
Etanolis	C ₂ H ₅ OH	Stumbras
Etiljodidas	C ₂ H ₅ I	SIGMA-ALDRICH
Fenilizotiocianatas	C ₆ H ₅ NCS	Alfa Aesar
Heksanas	C ₆ H ₁₄	AVSISTA
Hidrazino monohidratas	N ₂ H ₄ ·H ₂ O	Alfa Aesar
Itakono rūgštis	C ₅ H ₆ O ₄	SIGMA-ALDRICH
Kalio šarmas	KOH	EUROCHEMICALS

2.1 lentelės tęsinys

Metanolis	CH ₃ OH	EUROCHEMICALS
Natrio acetatas	CH ₃ COONa	AVSISTA
Natrio šarmas	NaOH	EUROCHEMICALS
Natrio karbonatas	Na ₂ CO ₃	EUROCHEMICALS
<i>o</i> -Fenilendiaminas	C ₆ H ₈ N ₂	SIGMA-ALDRICH
Sieros rūgštis	H ₂ SO ₄	EUROCHEMICALS
Toluenas	C ₇ H ₈	EUROCHEMICALS

Organiniai tirpikliai ir medžiagos buvo gryninti, valyti ir džiovinti pagal standartinius metodus [86].

¹H BMR ir ¹³C BMR spektrai užrašyti *Varian Unity Inova* spektrometru (300 MHz – ¹H BMR, 75 MHz – ¹³C BMR), *Bruker BioSpin GmbH* spektrometru (400 MHz – ¹H BMR, 100 MHz – ¹³C) ir *Bruker BioSpin GmbH* spektrometru (700 MHz – ¹H BMR, 175 MHz – ¹³C) 25°C temperatūroje. Cheminis poslinkis išreiškiamas milijoninėmis dalimis (m.d.), standartu laikant tirpiklio signalą δ: CDCl₃ – 7,26 m.d. (¹H BMR) ir 77,16 m.d. (¹³C BMR), DMSO-d₆ – 2,50 m.d. (¹H BMR) ir 39,52 m.d. (¹³C BMR).

Infraraudonieji spektrai užrašyti su *Bruker TENSOR 27*, mėginiai supresuoti į tabletes su KBr, banginė skalė v sugraduota cm⁻¹.

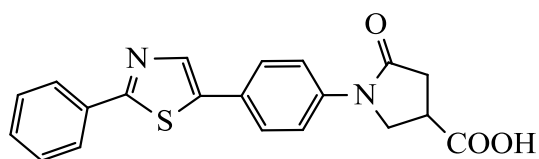
Elementinė analizė (C, H, N) atlikta naudojant *Elemental Analyzer CE-440*.

Masių spektrai užrašyti *Waters (Micromas) ZQ 2000 Mass Spectrometer*, naudojant ESI (20 eV) jonizaciją.

Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (*Merck* įmonės plokštelės, padengtos *Silica gel 60 F₂₅₄*, kurios buvo ryškinamos ultravioletinėje šviesoje, λ = 253 nm ir 366 nm).

Lydimosi temperatūros nustatytos atviruose kapiliaruose su *Melt-Temp* aparatu ir nebuvo koreguotos.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (3)



1-[4-(Bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**2**) 0,4 g (0,123 mmol) ir benzenkarbotioamido 0,17 g (0,123 mmol) mišinys virinamas acetone (5 ml) 6 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, susidarę kristalai filtruojami, plaunami acetonu ir džiovinami.

Išseiga: 0,19 g (43 %). Lyd. t. 221–222 °C (iš metanolio).

¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,71–2,86 (m, 2H, COCH₂); 3,39–3,41 (m, 1H, CH); 4,01–4,13 (m, 2H, NCH₂); 7,51–8,07 (m, 9H, H_{Ar}); 8,12 (s, 1H, CH=C); 12,82 (pl.s, 1H, OH).

¹³C BMR (175 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,12 (COCH₂); 35,30 (CH); 49,91 (NCH₂); 113,95 (C–S); 119,21; 126,48; 129,28; 129,70; 130,37; 133,00; 139,04 (CH=C); 154,74 (C_{Ar}); 166,93 (C=N); 171,95 (C=O); 174,18 (COOH).

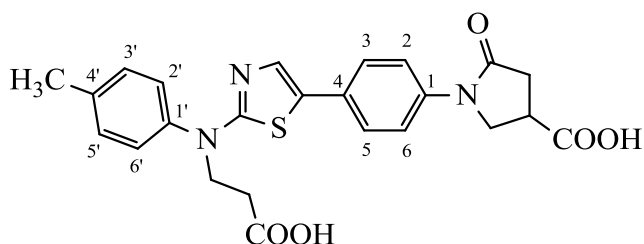
IR ν (cm⁻¹): 1651; 1727 (2C=O).

Nustatyta, %: C 65,92; H 4,43; N 7,69.

Apskaičiuota, %: C 62,42; H 3,82; N 7,24. C₂₀H₁₆N₂O₃S.

MS (ESI), m/z, %: [M+H]⁺ = 365 (100).

1-(4-{2-[(2-Karboksietil)(p-tolil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (5)



0,25 g (1 mmol) tioureido rūgštis **4** ištirpinama 5 ml acetono ir į tirpalą įdedama 0,42 g (1,3 mmol) 5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis **1**. Reakcijos mišinys verdamas 8 val. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami acetonu, džiovinami. Po to gauti kristalai užpilami 25 ml 10 % CH₃COONa tirpalu ir virinami, tol kol ištirpsta. Tirpalui atvėsus, susidarę junginio **5** kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir kristalinami iš metanolio.

Išėiga: 0,38 g (82,1 %). Lyd. t. 196–197 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,34 (s, 3H, CH_3); 2,58–2,88 (m, 4H, $\text{COCH}_2 + \text{CH}_2$); 3,47–3,54 (m, 1H, CH); 3,89–4,01 (m, 2H, NCH_2); 4,11 (t, $J = 8,10$ Hz, 2H, CH_2); 7,01 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$); 7,28 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}2',6'}$); 7,32 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}3',5'}$); 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}2,6}$); 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}3,5}$).

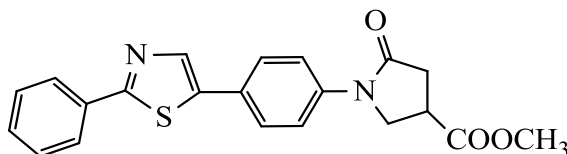
^{13}C BMR (175 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 21,12 (CH_3); 35,47 (COCH_2); 37,54 (CH); 37,98 (CH_2); 50,64 (NCH_2); 52,34 (CH_2); 101,71 (C–S); 119,39; 126,32; 127,21; 130,58; 130,87; 136,96; 139,42 ($\text{CH}=\text{C}$); 142,68; 150,50 (C_{Ar}); 169,53 (C=N); 174,13 (C=O); 174,94 (COOH); 176,50 (COOH).

IR ν (cm^{-1}): 1575; 1605; 1683 (3C=O).

Nustatyta, %: C 61,68; H 4,62; N 8,91.

Apskaičiuota, %: C 61,92; H 4,98; N 9,03. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$.

Metil 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksilat (6)



3-Pirolidinkarboksirūgštis **3** 1 g (2,75 mmol), koncentruotos sieros rūgštis (1 ml) ir metanolio (15 ml) mišinys verdamas 5 val. Tirpiklis nudistilijuojamas vakuuminio rotaciniu garintuvu. Likusi masė neutralizuojama su 10 % natrio karbonato tirpalu iki $\text{pH} = 7$, gauti kristalai filtruojami, gerai plaunami vandeniu, džiovinami ir kristalinami iš metanolio.

Išėiga: 0,73g (70,59 %). Lyd. t. 139–140 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,74–2,88 (m, 2H, COCH_2); 3,46–3,54 (m, 1H, CH); 3,70 (s, 3H, CH_3); 4,02–4,15 (m, 2H, NCH_2); 7,49–8,07 (m, 9H, H_{Ar}); 8,13 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 35,37 (CH_3); 35,57 (COCH_2); 50,15 (CH); 52,66 (NCH_2); 114,45 (C–S); 119,91; 126,68; 126,95; 129,74; 130,22; 130,84; 133,47; 139,47 ($\text{CH}=\text{C}$); 155,19 (C_{Ar}); 167,40 (C=N); 172,14 (C=O); 173,53 (COOCH_3).

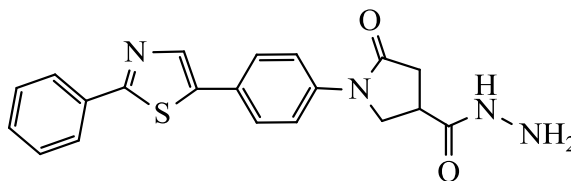
IR ν (cm^{-1}): 1699; 1738 (2C=O).

Nustatyta, %: C 66,47; H 4,47; N 7,19. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Apskaičiuota, %: C 66,65; H 4,79; N 7,40.

MS (ESI), m/z , %: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$ (100).

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarbhidrazidas (7)



Metilo esterio **6** 0,2 g (0,529 mmol), hidrazino monohidrato 0,198 g; 1 ml (6,25 mmol) ir 2-propanolio (7 ml) mišinys verdamas 8 val. Reakcijai pasibaigus, mišinys vėsinamas iki kambario temperatūros, susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, kristalinami iš metanolio.

Išeiga: 0,13 g (65 %). Lyd. t. 231–232 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,50–2,79 (m, 2H, COCH₂); 3,16–3,24 (m, 1H, CH); 3,88–4,07 (m, 2H, NCH₂); 4,31 (s, 2H, NHNH₂); 7,49–8,12 (m, 9H, H_{Ar}); 8,12 (s, 1H, CH=C); 9,31 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 34,52 (COCH₂); 36,31 (CH); 51,14 (NCH₂); 114,38 (C–S); 119,78; 126,68; 126,94; 129,69; 130,08; 130,84; 133,48; 139,56 (CH=C); 155,23 (C_{Ar}); 167,40 (C=N); 172,01 (C=O); 172,70 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1638; 1682 (2C=O); 3281; 3318 (NHNH₂).

Rasta, %: C 62,98; H 4,51; N 14,66; C₂₀H₁₈N₄O₂S.

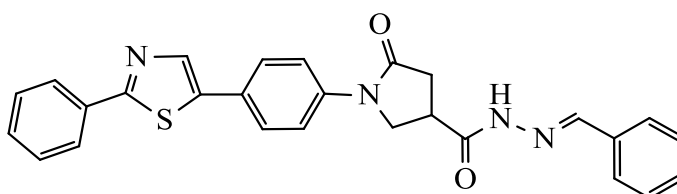
Apskaičiuota, %: C 63,47; H 4,79; N 14,80.

MS (ESI), m/z, %: [M+H]⁺ = 379 (100).

Bendrasis 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3- arba 4-pakeistų benzilidenhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonų **8a–c** gavimo būdas

Karbhidrazido **7** 1 g (2,64 mmol), atitinkamo benzenkarbaldehido (2,64 mmol) ir dimetilformamido (15 ml) mišinys verdamas 1–3 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas, skiedžiamas vandeniu (20 ml), o susidariusių produktų **8a–c** kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, eteriu, džiovinami. Gauti hidrazonai **8a–c** kristalinami iš metanolio arba etanolio.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(benzilidenhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas (**8a**)



Išeiga: 1,12 g (91,7 %). Lyd. t. 214–215 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys; 2,75–2,93 (m, 2H, COCH₂); 3,34–3,43 (m, 1H, CH); 4,02–4,23 (m, 2H, NCH₃); 7,43–8,25 (m, 15H, H_{Ar} + CH=C); 8,12; 8,13 (2s_(60:40), 1H, N=CH); 11,61; 11,68 (2s_(60:40), 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,29 (COCH₂); 36,25 (CH); 50,49 (NCH₂); 114,40 (C–S); 119,84; 119,91; 126,95; 126,68; 127,38; 127,57; 129,32; 129,75; 130,39; 130,84; 133,49; 134,61 (CH=C); 144,18 (CH=N); 155,25 (C_{Ar}); 169,10 (C=N); 172,53 (C=O); 172,71 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1664; 1700 (2C=O).

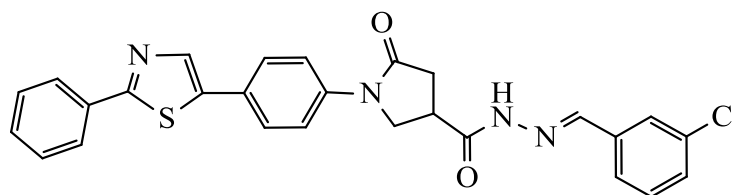
Nustatyta, %: C 70,29; H 4,86; N 11,94. C₂₇H₂₂N₄O₂S.

Apskaičiuota, %: C 69,51; H 4,75; N 12,01.

MS (ESI), m/z, %: [M+H]⁺ = 447 (100).

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-chlorbenzilidenhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas

(8b)



Išeiga: 0,91 g (68,61 %). Lyd. t. 141–142 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys; 2,79–2,92 (m, 2H, COCH₂); 4,02–4,23 (m, 3H, CH + NCH₂); 7,66–8,22 (m, 13H, H_{Ar} + CH=C); 8,12; 8,13 (2s_(50:50), 1H, N=CH); 11,70; 11,80 (2s_(50:50), 1H, NH).

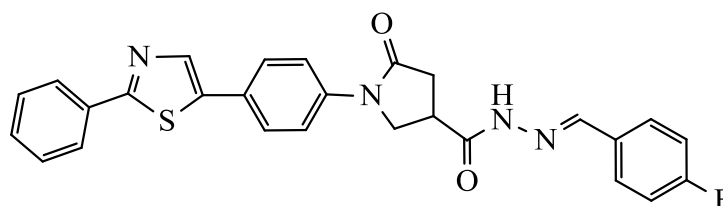
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,62 (COCH₂); 36,20 (CH); 50,49 (NCH₂); 114,40 (C–S); 119,85; 126,21; 126,68; 126,95; 129,75; 130,12; 130,84; 131,18; 133,48; 134,18 (CH=C); 136,89; 139,61; 142,65 (CH=N); 155,25 (C_{Ar}); 169,33 (C=N); 172,48 (C=O); 172,70 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1627; 1668 (2C=O).

Nustatyta, %: C 64,47; H 4,19; N 11,29. C₂₇H₂₁ClN₄O₂S.

Apskaičiuota, %: C 64,73; H 4,22; N 11,18.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(4-fluorbenzilidenhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas
(8c)



Išeiğa: 1,05 g (81,71 %). Lyd. t. 218–219 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys; 2,87–2,88 (m, 2H, COCH₂); 4,01–4,23 (m, 3H, CH + NCH₂); 7,26–8,24 (m, 13H, H_{Ar} + CH=C); 8,13; 8,14 (2s_(50:50), 1H, N=CH); 11,61; 11,63 (2s_(50:50), 1H, NH).

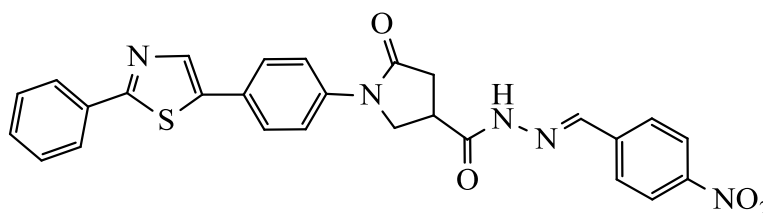
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,57 (COCH₂); 36,20 (CH); 50,48 (NCH₂); 114,42 (C–S); 119,92; 126,57; 126,88; 126,95; 129,77; 130,76; 131,21; 133,46 (CH=C); 136,86; 136,91; 139,46; 143,04 (CH=N); 146,35; 155,41 (C_{Ar}); 169,03 (C=N); 172,39 (C=O); 172,71 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1604; 1668 (2C=O).

Nustatyta, %: C 66,32; H 4,25; N 11,29. C₂₇H₂₁FN₄O₂S.

Apskaičiuota, %: C 66,93; H 4,37; N 11,56.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(4-nitrobenzilidenhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas
(8d)



Išeiğa: 1,21 g (89,35 %). Lyd. t. 154–155 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys; 2,67–2,94 (m, 2H, COCH₂); 4,06–4,25 (m, 3H, CH + NCH₂); 7,50–8,36 (m, 13H, H_{Ar} + CH=C); 8,13; 8,14 (2s_(50:50), 1H, N=CH); 11,90; 11,92 (2s_(50:50), 1H, NH).

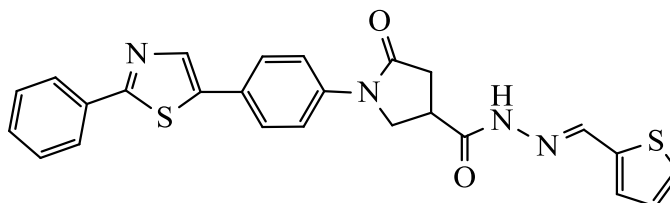
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 33,23 (COCH₂); 35,36 (CH); 50,26 (NCH₂); 114,36 (C–S); 119,69; 124,28; 126,62; 126,96; 128,27; 128,51; 129,64; 130,31; 130,61; 133,62 (CH=C); 140,92 (CH=N); 147,93; 154,85 (C_{Ar}); 167,13 (C=N); 172,48 (C=O); 174,44 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1612; 1674 (2C=O).

Nustatyta, %: C 63,42; H 4,15; N 13,29. C₂₇H₂₁N₅O₄S.

Apskaičiuota, %: C 63,39; H 4,14; N 13,69.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(2-tiofenhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas (9)



1 g (2,64 mmol) karbhidrazido **7** ir 0,58 g (5,2 mmol) 2-tiofenkarbaldehido ištirpinama 10 ml dimetilformamido ir verdama 2 val. Atšaldžius tirpalą, jis skiedžiamas vandeniu (20 ml), susidarę produkto kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, eteriu.

Išeiga: 0,94 g (75 %). Lyd. t. 199–200 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys 2,77–2,87 (m, 2H, COCH₂); 3,95–4,20 (m, 3H, NCH₂ + CH); 7,12–7,15 (m, 1H, CH); 7,44–8,08 (m, 11H, H_{Ar} + 2CH); 8,13; 8,14 (2s_(70:30), 1H, N=CH); 8,23 (s, 1H, CH=C); 11,59; 11,62 (2s_(70:30), 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,26 (COCH₂); 35,48 (CH); 50,37 (NCH₂); 114,44 (C–S); 119,89; 126,69; 126,97; 128,45; 128,99; 129,49; 130,86; 130,90; 131,55; 133,41 (CH=C); 139,19; 139,44 (C=CH); 142,73 (N=CH); 155,24 (C_{Ar}); 167,41 (C=N); 172,64 (C=O); 173,52 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1610; 1673 (2C=O).

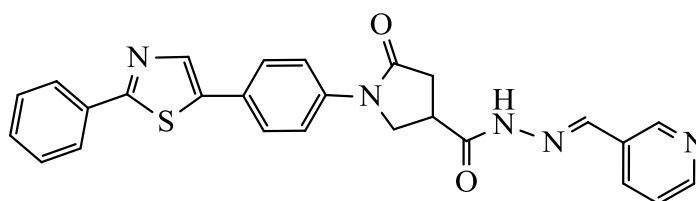
Nustatyta, %: C 66,50; H 4,24; N 11,89. C₂₅H₂₀N₄O₂S₂.

Apskaičiuota, %: C 66,54; H 4,27; N 11,86.

Bendrasis hidrazonų **10**, **11** gavimo būdas

Į verdantį karbhidrazido **7** 1 g (2,64 mmol) ir 10 ml dimetilformamido tirpalą sulašinama 5,28 mmol 3- arba 4-piridinkarbaldehido. Toliau reakcijos mišinys verdamas 1 val. Po to tirpiklis nudistiliuojamas vakuuminio rotaciniu garintuvu. Likusi dervinė masė užpilama dietilo eteriu (10 ml) ir gerai išmaišoma, paliekama šaltai stovėti. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami eteriu ir džovunami.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(3-piridinhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas (10)



Išeiga: 1,22 g (98,92 %). Lyd. t. 205–206 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys; 2,75–2,93 (m, 2H, COCH₂); 4,04–4,25 (m, 3H, NCH₂ + CH); 7,45–8,30 (m, 12H, H_{Ar} + 2CH + CH=C); 8,13; 8,14 (2_{s(70:30)}, 1H, N=CH); 8,60–8,89 (m, 2H, 2CH); 11,76; 11,85 (2_{s(70:30)}, 1H, NH).

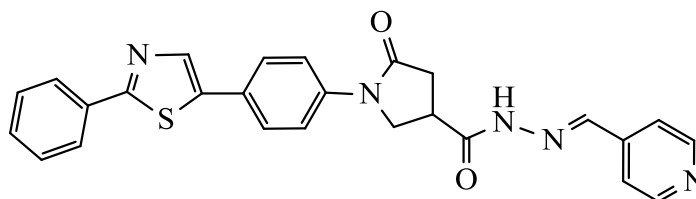
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,26 (COCH₂); 36,21 (CH); 50,46 (NCH₂); 114,40 (C–S); 119,81; 119,92; 126,68; 126,95; 129,75; 130,84; 133,48 (CH=C); 133,93; 134,00; 139,48; 144,87; 149,00 (CCH=N); 150,87; 151,23 (CHCH–N); 155,23 (C_{Ar}); 169,32 (C=N); 172,48 (C=O); 172,24 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1609; 1674 (2C=O).

Nustatyta, %: C 66,26; H 4,48; N 14,89. C₂₆H₂₁N₅O₂S.

Apskaičiuota, %: C 66,79; H 4,53; N 14,98.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(4-piridinhidrazinokarbonil)-5-oksopirolidinonas (11)



Išeiga: 1,19 g (96,45 %). Lyd. t. 238–239 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: *Z/E* izomerų mišinys; 2,76–2,94 (m, 2H, COCH₂); 4,06–4,24 (m, 3H, NCH₂ + CH); 7,52–8,25 (m, 11H, H_{Ar} + 2CH + CH=C); 8,12; 8,13 (2_{s(60:40)}, 1H, N=CH); 8,66–8,75 (m, 2H, 2CH); 11,91; 11,97 (2_{s(60:40)}, 1H, NH).

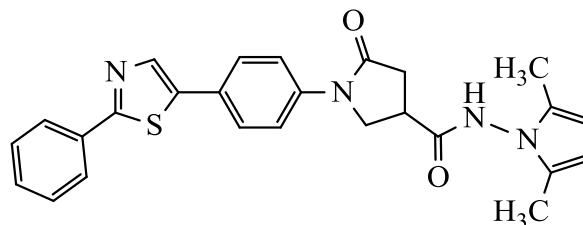
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,34 (COCH₂); 36,10 (CH); 50,37 (NCH₂); 114,42 (C–S); 119,86; 119,93; 121,55; 126,63; 126,96; 129,75; 130,16; 133,48 (CH=C); 139,51; 144,99 (N=CH); 150,19; 150,27 (2CHN); 155,23 (C_{Ar}); 169,63 (C=N); 172,42 (C=O); 172,65 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1600; 1684 (2C=O).

Nustatyta, %: C 62,68; H 3,88; N 14,56. C₂₆H₂₁N₅O₂S.

Apskaičiuota, %: C 66,79; H 4,53; N 14,98.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-5-okso-3-pirolidinkarbhidrazidas (12)



Maišant 3-pirolidinkarbhidrazido **7** 1 g (2,64 mmol), 2,5-heksandiono 0,973 g; 1 ml (8,52 mmol) ledinės acto rūgšties (1 ml) ir etanolio (7 ml) mišinys verdamas 10 val. Reakcijai pasibaigus, tirpiklis nudistilijuojamas vakuuminiu rotaciniu garintuvu. Likusi masė užpilama 10 ml vandens, susidarę rausvi kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir eteriu.

Išeiga: 1,10 g (91,7 %). Lyd. t. 119–120 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,01 (s, 6H, 2CH₃); 2,74–2,07 (m, 2H, COCH₂); 3,47–3,54 (m, 1H, CH); 4,03–4,23 (m, 2H, NCH₂); 5,65 (s, 2H, CH); 7,53–8,08 (m, 9H, H_{Ar}); 8,14 (s, 1H, CH=C); 10,93 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 11,42 (2CH₃); 34,53 (COCH₂); 36,25 (CH); 50,77 (NCH₂); 103,57; 114,50 (C–S); 119,95; 126,69; 126,99; 127,22 (2C–N); 129,77; 130,24; 130,87; 133,48; 139,47 (CH=C); 155,21 (C_{Ar}); 167,39 (C=N); 172,19 (C=O); 172,28 (C=O).

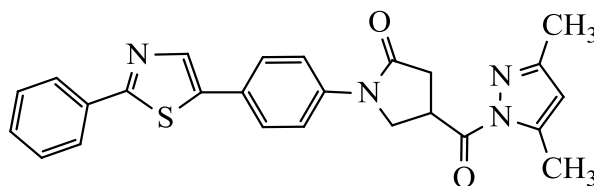
IR ν (cm⁻¹): 1609; 1699 (2C=O).

Nustatyta, %: C 68,29; H 4,94; N 11,91. C₂₆H₂₄N₄O₂S.

Apskaičiuota, %: C 68,40; H 5,30; N 12,17.

MS (ESI), m/z, %: [M+H]⁺ = 457 (100).

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-N-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-5-okso-3-pirolidinkarbhidrazidas (13)



1 g (2,64 mmol) junginio **7**, 2,4-pentandiono 0,975 g; 1 ml (9,75 mmol) ir koncentruotos druskos rūgšties (0,5 ml) propanolyje (7 ml) mišinys verdamas 8 val. Reakcijai pasibaigus, tirpiklis

nudistilijuojamas vakuuminis rotaciniu garintuvu. Likusi masė užpilama vandeniu (10 ml), produkto kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, eteriu.

Išiga: 0,92 g (78 %). Lyd. t. 104–105 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 1,22; 1,23 (2s, 6H, 2CH₃); 2,70–2,87 (m, 2H, COCH₂); 3,43–3,58 (m, 1H, CH); 3,99–4,15 (m, 2H, NCH₂); 4,96 (m, 1H, CH); 7,52–8,07 (m, 9H, H_{Ar}); 8,13 (s, 1H, CH=C).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 21,96 (2CH₃); 35,58 (COCH₂); 35,62 (CH); 50,23 (NCH₂); 61,32; 68,75 (2N–C); 114,45 (C–S); 119,91; 126,68; 126,95; 129,74; 130,22; 130,84; 133,47; 139,47 (CH=C); 155,19 (C_{Ar}); 167,40 (C=N); 172,15 (C=O).

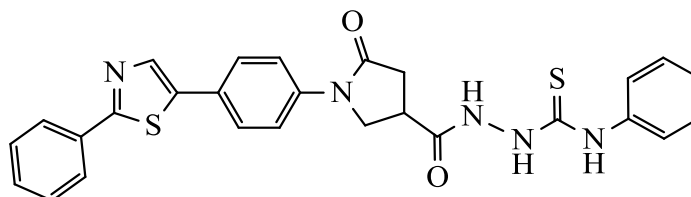
IR ν (cm⁻¹): 1699; 1732 (2C=O).

Nustatyta, %: C 66,97; H 4,94; N 12,32. C₂₅H₂₂N₄O₂S.

Apskaičiuota, %: C 67,55; H 5,01; N 12,66.

MS (ESI), m/z, %: [M+H]⁺ = 443 (100).

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(N-fenilhidrazinokarbotioamido)-5-oksopirolidinonas (14)



3-Pirolidinkarbhidrazido **7** 1 g (2,64 mmol) ištirpinama 10 ml metanolio. Į gautą tirpalą sulašinama 0,714 g; 0,63 ml (5,28 mmol) fenilizotiocianato ir mišinys verdamas 3 val. Reakcijai pasibaigus reakcijos mišinys atšaldomas, o susidarę produkto kristalai filtruojami, plaunami metanolio, džiovinami.

Išiga: 1,17 g (86,41 %). Lyd. t. 209–210 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,77–2,89 (m, 2H, COCH₂); 3,34–3,37 (m, 1H, CH); 4,03–4,15 (m, 2H, NCH₂); 7,16–8,08 (m, 14H, H_{Ar}); 8,13 (s, 1H, CH=C); 9,58 (s, 1H, NH); 9,79 (s, 1H, NH); 10,17 (s, 1H, NH).

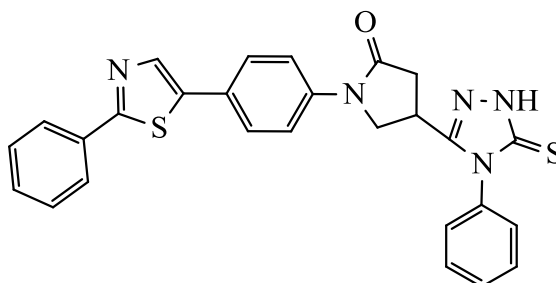
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 34,40 (COCH₂); 36,04 (CH); 50,78 (NCH₂); 114,45 (C–S); 119,82; 125,82; 126,69; 127,00; 128,61; 128,71; 129,77; 130,15; 130,86; 133,48; 139,54 (CH=C); 139,63; 149,40; 155,18 (C_{Ar}); 157,32 (C=S); 167,42 (C=N); 172,59 (C=O); 172,74 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1681; 1715 (2C=O); 3081; 3266; 3266 (3NH); 1479 (C=S).

Nustatyta, %: C 63,26; H 4,57; N 13,91. C₂₇H₂₃N₅O₂S₂.

Apskaičiuota, %: C 63,14; H 4,51; N 13,63.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(4-fenil-1,2,4-triazol-3(2H)-tio-5-il)-5-oksopirolidinonas (15)



Tiosemikarbazido **14** 1 g (1,94 mmol) verdamas 4 % NaOH tirpale 6 val. Reakcijos mišinys atvėsinaamas ir parūgštinaamas praskiesta druskos rūgštimi iki pH = 1 ir dar paverdamas 15 min., gautas mišinys atvėsinaamas ir neutralizuojamas 10 % Na₂CO₃ iki pH = 7. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiga: 0,86 g (89,57 %). Lyd. t. 191–192 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,62–2,82 (m, 2H, COCH₂); 3,55–3,62 (m, 1H, CH); 3,90–4,13 (m, 2H, NCH₂); 7,39–8,05 (m, 14H, H_{Ar}); 8,13 (s, 1H, CH=C); 13,87 (s, 1H, NH).

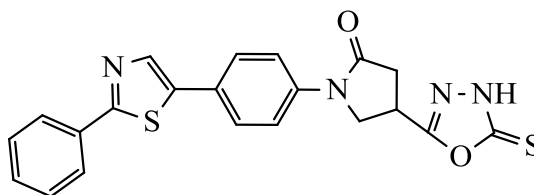
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 28,26 (COCH₂); 36,64 (CH); 50,94 (NCH₂); 114,52 (C–S); 120,04; 126,67; 126,92; 127,58; 129,10; 129,72; 129,76; 130,09; 130,24; 130,86; 133,46; 139,28 (CH=C); 153,33 (C_{Ar}); 155,17 (C=NNH); 167,42 (C=S); 168,89 (C=N); 172,54 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1244 (C=S); 1685 (C=O); 1481 (C=NNH).

Nustatyta, %: C 65,39; H 4,14; N 14,11. C₂₇H₂₁N₅OS₂.

Apskaičiuota, %: C 65,43; H 4,27; N 14,13.

1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-3-(1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tio-5-il)-5-oksopirolidinonas (17)



Kalio šarmas 0,003 g (0,0535 mmol) ištirpinamas metanolyje (5 ml) ir į paruoštą tirpalą įlašinama sieros disulfido 0,08 g; 0,063 ml (1,06 mmol). Į gautą mišinį supilamas metanolinis karbhidrazido **7** 0,2 g (0,528 mmol) tirpalas (10 ml) ir verdama 15 val. Laki frakcija nudistiliuojama vakuuminiu rotaciniu garintuvu. Likusi masė užpilama vandeniu (20 ml) bei parūgštinama praskiesta HCl iki pH = 1. Susidarę geltonos spalvos kristalai filtruojami, gausiai plaunami vandeniu ir kristalinami iš metanolio.

Išeiga: 0,17 g (76,43 %). Lyd. t. 254–255 °C (iš metanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,86–3,06 (m, 2H, COCH₂); 3,96–4,31 (m, 3H, CH + NCH₂); 7,52–8,09 (m, 9H, H_{Ar}); 8,15 (s, 1H, CH=C); 14,41 (pl.s, 1H, NH).

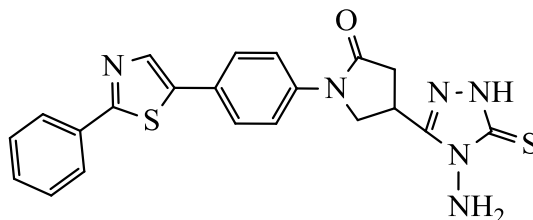
¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 28,37 (COCH₂); 35,70 (CH); 50,32 (NCH₂); 114,72 (C–S); 120,01; 126,70; 126,96; 129,76; 130,39; 130,87; 133,47; 139,27 (CH=C); 155,16 (C_{Ar}); 164,34 (C=NNH); 167,49 (C=N); 171,61 (C=O); 178,51 (C=S).

IR ν (cm⁻¹): 1244 (C=S); 1659 (C=O).

Nustatyta, %: C 59,40; H 3,60; N 13,04. C₂₁H₁₆N₄O₂S₂.

Apskaičiuota, %: C 59,98; H 3,84; N 13,32.

3-(4-Amino-1,2,4-triazol-3(2H)-tio-5-il)-1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-oksopirolidinonas (18)



Karbhidrazido **7** 0,2 g (0,528 mmol), KOH 0,003 g (0,0535 mmol), CS₂ 0,08 g; 0,063 ml (1,06 mmol) ir metanolio (25 ml) mišinys verdamas 15 val., tirpiklis nudistiliuojamas vakuuminiu rotaciniu garintuvu, likusi masė užpilama dietilo eteriu (10 ml). Susidarę kristalai filtruojami, plaunami dietileteriu ir džiovinami. Gauti kristalai užpilami vandeniu (10 ml) ir sulašinama 0,1 g; 0,5 ml (3,13 mmol) hidrazino monohidrato, mišinys verdamas 10 val. Reakcijai pasibaigus, mišiniui atvėsus, jis skiedžiamas vandeniu (20 ml) ir neutralizuojamas 3 N druskos rūgštimi iki pH = 7. Gauti produkto kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiga: 0,15 g (66,75 %). Lyd. t. 199–200 °C (iš metanolio).

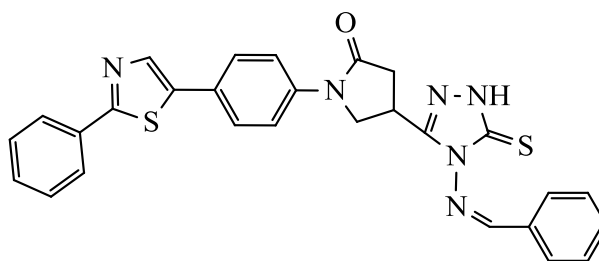
^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 1,23 (s, 0,4H, SH); 2,66–3,00 (m, 2H, COCH₂); 3,88–3,92 (m, 1H, CH); 4,02–4,31 (m, 2H, NCH₂); 5,59 (s, 2H, NH₂); 7,50–8,13 (m, 9H, H_{Ar}); 8,14 (s, 1H, CH=C); 13,63 (s, 0,6H, NH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 27,69 (COCH₂); 35,87 (CH); 50,87 (NCH₂); 114,49 (C–S); 119,79; 199,99; 126,90; 129,72; 130,25; 130,86; 133,48; 139,54 (CH=C); 153,19 (C_{Ar}); 167,42 (C=N); 167,68 (C=NNH); 172,67 (C=O); 177,49 (C=S).

Nustatyta, %: C 57,95; H 4,05; N 18,73. C₂₁H₁₈N₆OS₂.

Apskaičiuota, %: C 58,04; H 4,18; N 19,34.

3-([4-Benzilidenamino]-1,2,4-triazol-3(2H)-tio-5-il)-1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-oksopirolidinonas (19)



1 g (2,3 mmol) triazol-3-tiono **18** ir 0,49 g; 0,47 ml (4,6 mmol) benzenkarbaldehido mišinys etanolyje (50 ml) ir HCl (0,5 ml) ir verdamas 5 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, iškritę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir kristalinami iš metanolio.

Išeiga: 1,06 g (87,96 %). Lyd. t. 189–190 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,93–3,04 (m, 2H, COCH₂); 4,06–4,10 (m, 1H, CH); 4,17–4,33 (m, 2H, NCH₂); 7,52–7,57 (m, 5H, H_{Ar}); 7,62 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_{Ar}); 7,78 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,91 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, H_{Ar}); 8,04 (t, 4H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 8,13 (s, 1H, CH=C); 10,14 (s, 1H, N=CH); 13,97 (s, 1H, NH).

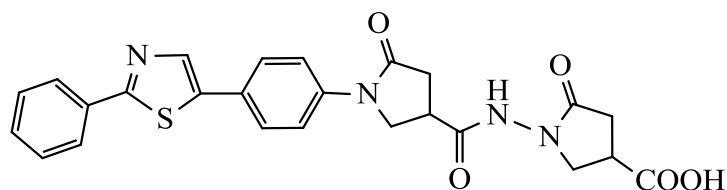
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 27,38 (COCH₂); 35,66 (CH); 50,94 (NCH₂); 114,72 (C–S); 120,36; 126,31; 128,65; 129,66; 129,76; 130,96; 132,92; 132,94 133,47; 139,43 (CH=C); 151,84 (CH=N); 154,85 (C_{Ar}); 161,85 (C=NNH); 162,83 (C=S); 167,50 (C=N); 171,80 (C=O).

IR ν (cm⁻¹): 1234 (C=S); 1482 (C=N); 1681 (C=O).

Nustatyta, %: C 64,24; H 4,22; N 15,96. C₂₈H₂₂N₆OS₂.

Apskaičiuota, %: C 64,35; H 4,24; N 16,08.

5-okso-1-{5-okso-1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]pirolidin-3-karboksamido}pirolidin-3-karboksirūgštis (20)



5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido **7** 1 g (2,64 mmol) ir itakono rūgštis 1,2 g (9,23 mmol) mišinys toluene verdamas 11 val. Po to, reakcijos mišinys vėsinaamas, susidarę produkto kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir kristalinami iš metanolio pertekliaus.

Išeiga: 0,70 g (54,3 %). Lyd. t. 170–171 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,54–2,88 (m, 4H, 2COCH $_2$); 3,26–4,14 (m, 6H, 2CH + 2NCH $_2$); 4,10–4,14 (m, 1H, NH); 7,51–8,07 (m, 9H, H $_{Ar}$); 8,14 (s, 1H, CH=C); 10,40 (s, 1H, OH).

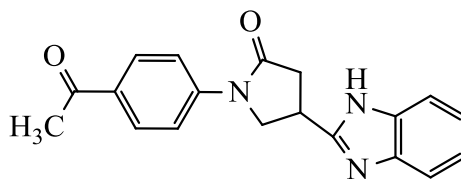
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 31,14; 31,76 (2COCH $_2$); 34,11; 34,64 (2CH); 50,16; 50,74 (2NCH $_2$); 114,46 (C–S); 119,86; 126,69; 126,97; 129,76; 130,19; 130,86; 133,48; 139,46 (CH=C); 155,21 (C $_{Ar}$); 167,41 (C=N); 171,40 (C=O); 171,87 (C=O); 172,31 (C=O); 174,56 (COOH).

IR ν (cm $^{-1}$): 1682; 1699; 1717; 1726 (4C=O).

Nustatyta, %: C 61,68; H 4,62; N 11,80. C $_{25}$ H $_{22}$ N $_4$ O $_5$ S.

Apskaičiuota, %: C 61,21; H 4,52; N 11,42.

1-(4-Acetilfenil)-3-(1H-benzimidazol-2-il)-5-oksopirolidinonas (22)



1 g (4 mmol) 1-(4-acetilfenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**1**) ir *o*-fenilendiamino 0,86 g (8 mmol) verdama HCl (4N) tirpale (15 ml) 16 val. Reakcijai įvykus, reakcijos mišinys filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuuminiu rotaciniu garintuvu. Likusi masė neutralizuojama amoniakiniu vandeniu iki pH = 7. Tirpalas nudekantuojamas. Susidarę kristalai užpilami 20 ml Na $_2$ CO $_3$ (5 %) tirpalu ir užvirinami. Karštas tirpalas filtruojamas, gauti geltonos spalvos kristalai gausiai plaunami vandeniu, džiovinami ir kristalinami iš metanolio.

Išeiga: 1,17 g (91,76 %). Lyd. t. 214–215 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,45 (s, 3H, CH_3); 2,95–3,08 (m, 2H, COCH_2); 3,94–4,02 (m, 1H, CH); 4,21–4,32 (m, 2H, NCH_2); 7,10 (kv, $J = 3,1$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,47 (kv, $J = 3,2$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}2,6}$); 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}3,5}$); 11,90 (pl.s, 1H, NH).

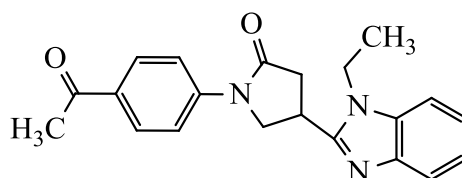
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 26,99 (CH_3); 31,04 (COCH_2); 38,19 (CH); 52,51 (NCH_2); 115,26; 118,93; 122,00; 129,68; 132,56; 139,30; 143,73 (C_{Ar}); 155,43 ($\text{NHC}=\text{N}$); 173,30 ($\text{C}=\text{O}$); 197,14 ($\text{C}=\text{O}$).

IR ν (cm^{-1}): 1602; 1699 ($2\text{C}=\text{O}$).

Nustatyta, %: C 71,26; H 5,31; N 13,09. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$.

Apskaičiuota, %: C 71,46; H 5,37; N 13,16.

1-(4-Acetilfenil)-3-(*N*-etilbenzimidazol-2-il)-5-oksopirolidinonas (23)



Benzimidazolo **22** 1 g (3 mmol), 0,36 g (6,4 mmol) KOH, 0,21 g (2 mmol) natrio karbonato ir etiljodido (10 ml) mišinys maišomas 48 val. kambario temperatūroje. Reakcijai pasibaigus, mišinys užpilamas sausu acetonu, filtruojamas. Filtratas nudistilijuojamas vakuuminio rotaciniu gatintuvu iki sausumo. Likusi dervinė masė užpilama dietilo eteriu ir palaikoma šaltai stovėti. Susidarę oranžinės spalvos kristalai filtruojami, plaunami eteriu, džiovinami.

Išiga: 0,96 g (87,98 %). Lyd. t. 180–181 °C (iš metanolio).

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3); 2,92–3,11 (m, 2H, COCH_2); 4,11–4,18 (m, 1H, CH); 4,21–4,35 (m, 5H, $\text{NCH}_2 + \text{CH}_2$); 7,15 (m, 2H, H_{Ar}); 7,53 (m, 2H, H_{Ar}); 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}2,6}$); 7,94 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{Ar}3,5}$).

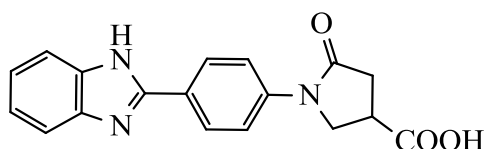
^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 15,70 (CH_3); 27,01 (CH_3); 28,86 (COCH_2); 38,38 (CH); 40,67 (CH_2); 52,48 (NCH_2); 110,64; 118,99; 119,31; 122,01; 122,51; 129,68; 132,57; 135,45; 142,51; 143,70 (C_{Ar}); 154,86 ($\text{NHC}=\text{N}$); 173,20 ($\text{C}=\text{O}$); 197,15 ($\text{C}=\text{O}$).

IR ν (cm^{-1}): 1670; 1707 ($2\text{C}=\text{O}$).

Nustatyta, %: C 71,92; H 5,92; N 12,04. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$.

Apskaičiuota, %: C 72,60; H 6,09; N 12,10.

1-(4-[1*H*-benzimidazol-2-il]fenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (24)



1 g (3,078 mmol) 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties (**2**) ir 0,3 g (2,77 mmol) *orto*-fenilendiamino etanolyje (12 ml) mišinys verdamas 5 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, išskritę produkto **21** kristalai filtruojami, plaunami metanoliumi ir džiovinami.

Išeiga: 0,72 g (80,9 %). Lyd. t. 245–246 °C (iš 2-propanolio).

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 2,79–2,85 (m, 2H, COCH₂); 3,39–3,43 (m, 1H, CH); 4,04–4,19 (m, 2H, NCH₂); 7,79–7,91 (m, 4H, H_{Ar}); 8,08–8,10 (m, 2H, H_{Ar2,6}); 8,12–8,37 (m, 2H, H_{Ar3,5}); 9,57 (s, 1H, NH); 12,85 (pl.s, 1H, OH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ, m.d.: 35,57 (COCH₂); 35,82 (CH); 50,32 (NCH₂); 119,80; 128,36; 129,30; 131,09; 131,03; 141,91; 143,99 (C_{Ar}); 150,77 (NHC=N); 172,79 (C=O); 174,61 (COOH).

IR ν (cm⁻¹): 1652; 1732 (2C=O).

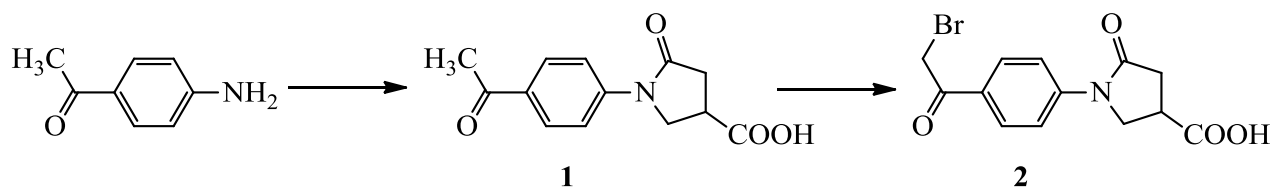
Nustatyta, %: C 67,71; H 4,44; N 12,42. C₁₈H₁₅N₃O₃.

Apskaičiuota, %: C 67,28; H 4,71; N 13,08.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. Pradinių junginių sintezė

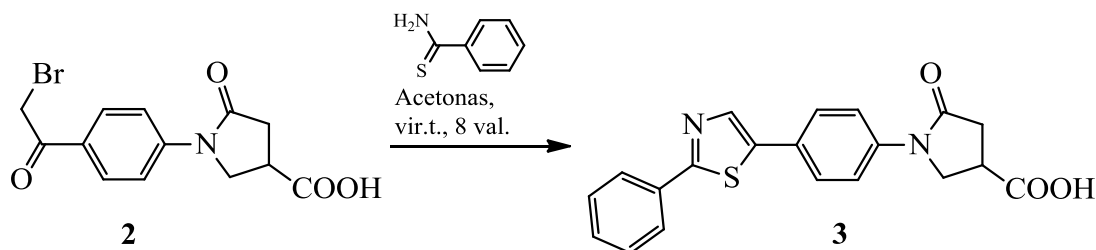
1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**3**), jos darinių bei 2-pakeistų benzimidazolo darinių sintezei buvo panaudotos 1-(4-acetilfenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**1**) ir 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**2**). Reaguojant 4-aminoacetofenonui su itakono rūgštimi verdančiame vandenyje gauta karboksirūgštis **1**, kuri toliau veikiama bromo pertekliumi ledinėje acto rūgštyje, kambario temperatūroje, susidarant α -halogenintam karboniliniam junginiui **2** (žr. 3.1.1 schema).



3.1.1 schema. Pradinių junginių sintezė

3.2. Tiazolo darinių sintezė *Hantzsch* metodu

Tiazolo fragmentą turinti 3-pirolidinkarboksirūgštis **3** buvo gauta *Hantzsch* metodu – ekvivalentinius 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**2**) ir benzenkarbotioamido kiekius verdant acetone 8 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, susidarę produkto **3** kristalai filtruojami ir plaunami acetonu (žr. 3.2.1 schema).

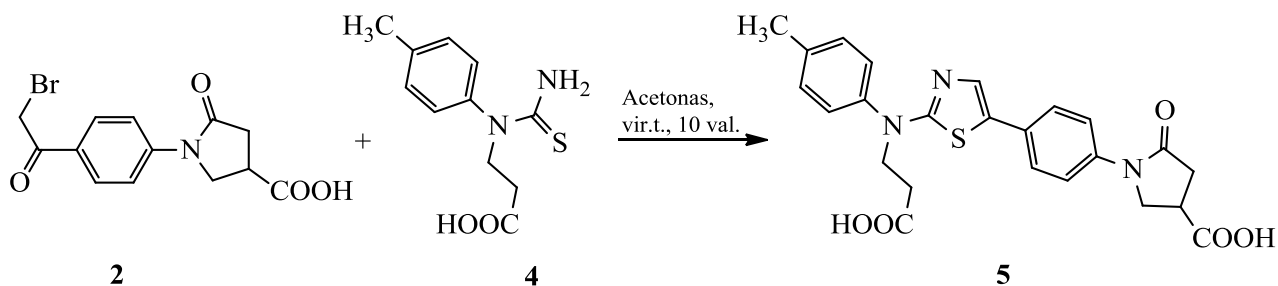


3.2.1 schema. 1-[4-(2-Fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**3**) sintezė

Tiazolas **3** iš reakcijos mišinio išskiriamas nedidele 43 % išeiga. Padidinus reakcijos trukmę ir pakeitus tirpiklį į dioksaną, produkto išeiga nepadidėjo.

Susintetinto junginio struktūra įrodyta remiantis ^1H , ^{13}C BMR, MS, IR spektroskopijos ir elementinės analizės duomenimis. Junginio **3** ^1H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO- d_6 , pirolidinono žiedo COCH_2 , CH ir NCH_2 grupių protonų multiplėtai yra atitinkamai – 2,71–2,86 m.d., 3,39–3,41 m.d. ir 4,01–4,13 m.d. intervaluose. Dviem benzeno žiedams priklausantys protonų signalai yra 7,51–8,07 m.d. intervale. Naujai susidariusio tiazolo žiedo 4-os padėties CH grupės protono singletas yra ties 8,12 m.d., o platus karboksigrupės protono signalas matomas ties 12,82 m.d. ^{13}C BMR spektre pirolidinono žiedo COCH_2 , CH ir NCH_2 grupių anglies atomų signalai stebimi atitinkamai ties 35,12 m.d., 35,30 m.d. ir 49,91 m.d. Signalai, esantys 119,42–154,74 m.d. intervale, priskiriami dviejų benzeno žiedų anglies atomams. Tiazolo žiedo 4-os padėties anglies atomo signalas yra ties 154,74 m.d. Lyginant brominto junginio **2** ir karboksirūgšties **3** ^{13}C BMR spektrus, pastarajame nebėra COCH_2Br fragmentui priklausančio karbonilinės grupės signalo ties 190,59 m.d., o dviejų karbonilo grupių, esančių pirolidinono žiede, anglies atomų signalai yra nežymiai pasislinkę ir yra ties 171,95 m.d. ir 174,18 m.d. IR spektre minėtų dviejų $\text{C}=\text{O}$ grupių absorbcijos juostos yra ties 1651 cm^{-1} ir 1727 cm^{-1} .

Halogenintą karbonilinį junginį **2** verdant su tioureido rūgštimi **4** acetone, buvo išskirtas 2,5-dipakeistas tiazolas **5** (žr. 3.2.2 schema).



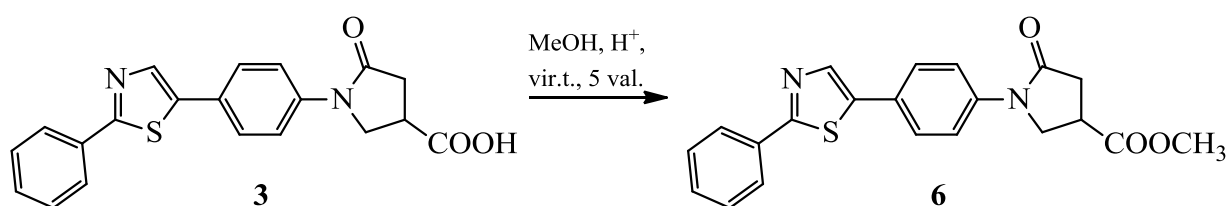
3.2.2 schema. Junginio **5** sintezė

Junginio **5** ^1H BMR spektre, lyginant su 1-[4-(bromacetyl)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties (**2**) spektru, nebėra dviejų singletų ties 4,76 m.d. ir 4,89 m.d., priklausančių CH_2Br grupei, o naujai susidariusio tiazolo žiedo 4-os padėties vandenilio protono singletas stebimas ties 7,01 m.d. Taip pat, be jau esančių benzeno žiedo vandenilių protonų signalų, papildomai matomi du dubletai ties 7,28 m.d. ir 7,32 m.d., kurie priskiriami antrojo *p*-pakeisto benzeno žiedo CH grupių vandenilių protonams. Minėto žiedo 4-oje padėtyje esančios metilo grupės protonų singletas yra matomas ties 2,34 m.d. Junginio **5** ^{13}C BMR spektre, lyginant su junginio **2** spektru, ties 190,59 m.d. nebėra COCH_2Br karbonilo grupei priskiriamos linijos, tačiau stebimas papildomas signalas ties 176,50 m.d., priklausantis naujai atsiradusios COOH grupės

anglies atomui. IR spektre, trijų C=O grupių absorbcijos juostos matomos ties 1575; 1606 ir 1683 cm^{-1} .

3.3. 3-Pirolidinkarbhidrazido sintezė

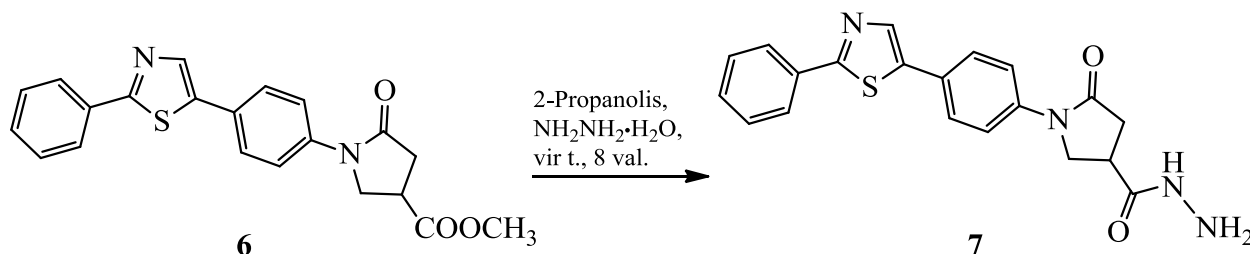
Kadangi karbhidrazidai yra lengviau gaunami iš esterių nei karboksirūgščių, todėl susintetinta 3-pirolidinkarboksirūgštis **3** buvo esterinama metanoliumi esant kataliziniam sieros rūgšties kiekiui. Pirolidinkarboksilatas **6** iš reakcijos mišinio išskirtas neutralizavus jį 10 % Na_2CO_3 tirpalu. Susintetinto produkto išeiga siekia 91 %.



3.3.1 schema. Metil 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksilato (**6**) sintezė

Metilesterio **6** ¹H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO-d₆, silpnėsiuose magnetiniuose laukuose nebėra plataus OH grupės būdingo singletas, o ties 3,70 m.d. naujai atsiradęs singletas, priskiriamas metilo grupės trimis vandenilių protonams. ¹³C BMR spektre esterinės metilgrupės anglies atomo signalas stebimas ties 35,37 m.d. IR spektre dviejų C=O grupių sugerties juostos yra ties 1699 cm^{-1} ir 1738 cm^{-1} .

Gautasis 3-pirolidinkarboksilatas **6** virinamas su hidrazino monohidrato pertekliumi 2-propanolyje (žr. 3.3.2 schema). Iš reakcijos mišinio išskiriami baltos spalvos blizgūs hidrazido **7** kristalai.



3.3.2 schema. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido **7** sintezė

Gauto hidrazido **7** ^1H BMR spektre, ties 4,31 m.d. ir 9,31 m.d. esantys singletai patvirtina CONHNH₂ fragmento būvimą. IR spektre stebimos intensyvios dviejų C=O grupių absorbcijos juostos ties 1638 cm⁻¹ ir 1682 cm⁻¹ bei NHHN₂ fragmentui būdingos svyravimo juostos ties 3281 cm⁻¹ ir 3318 cm⁻¹.

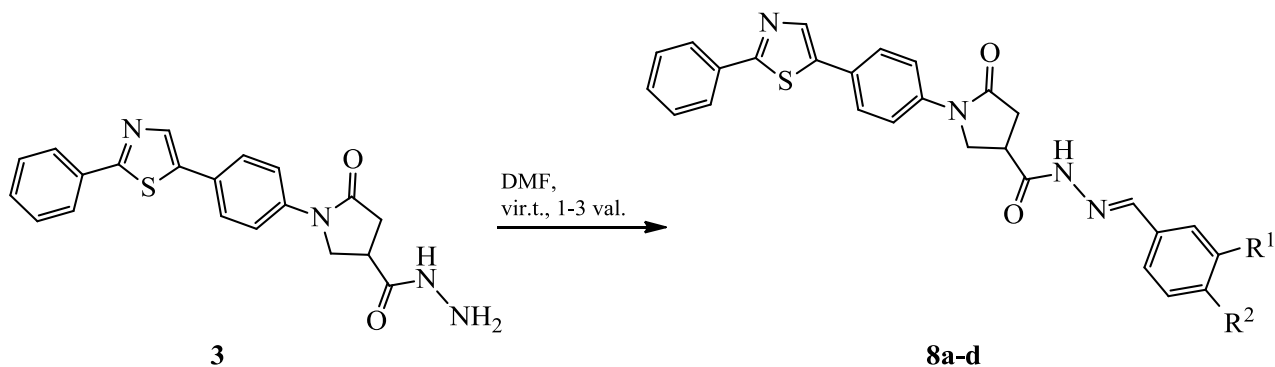
3.4. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido reakcijos su monokarbonilniais junginiais

Hidrazonai bei jų dariniai pasižymi priešuždegiminėmis, analgetinėmis, antituberkuliozinėmis, antimikrobinėmis ir kt. savybėmis, minėtomis 1.6-ame literatūros apžvalgos skyriuje.

Hidrazonai yra gaunami hidrazidus kondensuojant su karbonilniais junginiais, dažniausiai aldehidais arba ketonais.

Šiame darbe ištirtos karbhidrazido **7** kondensacijos reakcijos su įvairiais aldehidais – tiek aromatiniais, tiek heterocikliniais.

Nustatyta, kad 3-pirolidinkarbhidrazidą **7** veikiant atitinkamu benzenkarbaldehidu dimetilformamide, mišinio virimo temperatūroje 1–3 val. yra gaunami hidrazonai **8a–d** (žr. 3.4.1 schema). Reakcijos trukmė ir produkto išeiga priklauso nuo benzeno žiede esančios funkcinės grupės bei jos aktyvumo. Pavyzdžiui, reakciją atliekant 3 val. su benzenkarbaldehidu, produkto **8a** išeiga siekia 91,7 %. Minėto hidrazido **7** reakcijos su 3-chlor-, 4-fluor- ir 4-nitrobenzenkarbaldehidais vyksta trumpiau (1 val.), o susintetintų karbhidrazonų išeigos yra mažesnės: 68,61 % (**8b**), 81,71 % (**8c**) ir 89,35 % (**8d**). Dėl suvaržyto sukimosi apie amidinę jungtį, hidrazonai **8a–d**, DMSO-d₆ tirpale, egzistuoja kaip *Z/E* izomerų mišiniai, kuriuose vyrauja *Z* izomeras.



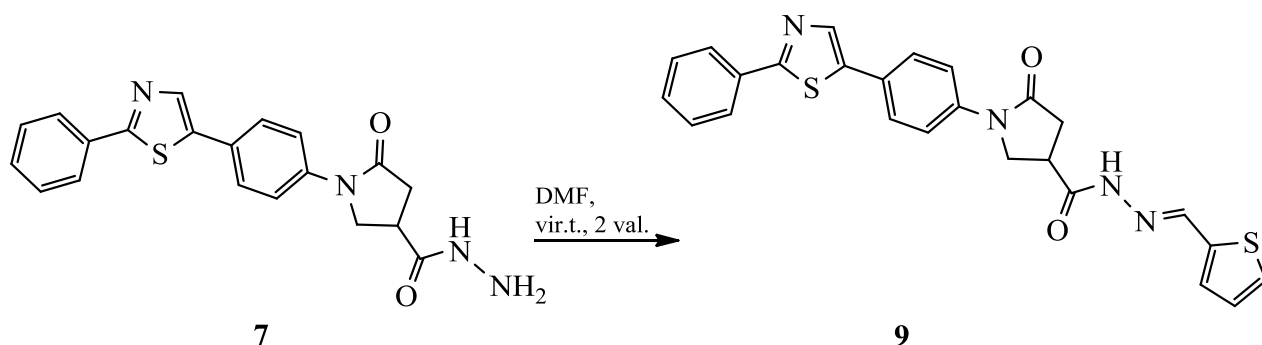
8a: R¹ = R² = H; **8b:** R¹ = Cl; R² = H; **8c:** R¹ = H; R² = F; **8d:** R¹ = H; R² = NO₂.

3.4.1 schema. Hidrazonų **8a–d** sintezė

Hidrazono **8a** struktūrą patvirtina ^1H BMR spektras, kai tirpiklis DMSO-d₆, kuriame be pirolidinono, tiazolo ir dviem benzeno žiedams priklausančių vandenilių protonų signalų, stebimi

papildomai atsiradusio trečiojo benzeno žiedo vandenilių protonų signalai 7,43–8,25 m.d. intervale bei matomi N=CH ir NH grupių protonams priskiriami skirtingo intensyvumo (0,6 : 0,4) dvigubų singletų rinkiniai, esantys atitinkamai ties 8,12; 8,13 m.d. ir 11,61; 11,68 m.d. Tai parodo, kad hidrazonas **8a** DMSO-d₆ tirpale egzistuoja kaip *Z/E* izomerų mišinys santykiu 60/40.

Reaguojant hidrazidui **7** su tiofenkarbaldehidu dimetilformamide, mišinio virimo temperatūroje 2 val., susidaro ryškiai geltonos spalvos junginio **9** kristalai (žr. 3.4.2 schema).

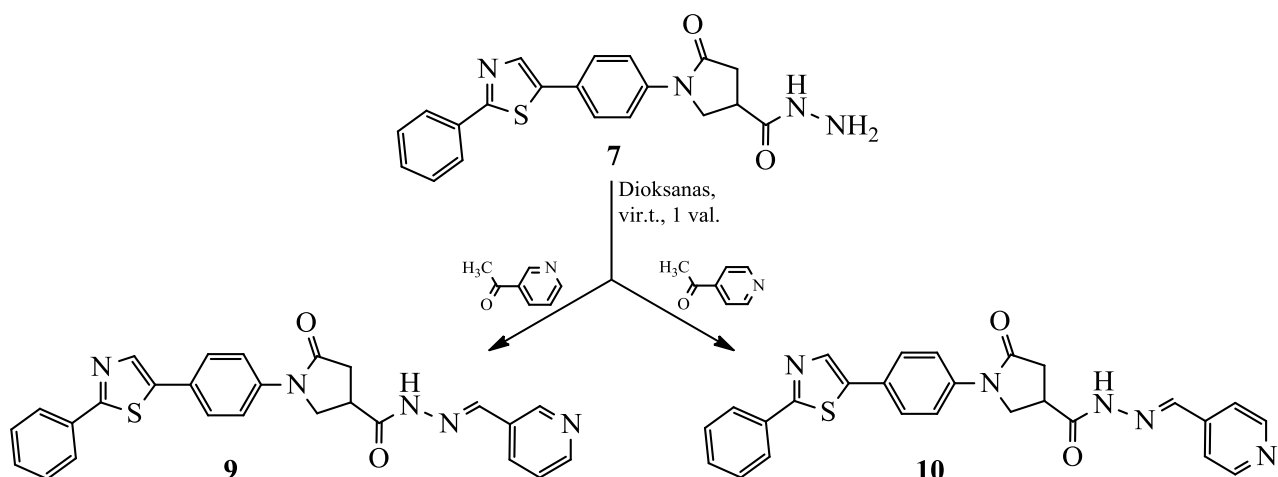


3.4.2 schema. Junginio **9** sintezė

Hidrazono **9**, savo struktūroje turinčio tiazolo žiedo fragmentą, ¹H BMR spektre, DMSO-d₆ tirpiklyje, aromatinėje spektro dalyje, 7,44–8,08 m.d. intervale, stebimi naujai atsiradusio tiofeno žiedo 3-os, 4-os ir 5-os padėčių CH grupių vandenilių protonų signalai, o N=CH ir NH fragmentų protonų dvigubų singletų rinkiniai yra atitinkamai ties 8,13; 8,14 m.d. ir 11,59; 11,62 m.d. ¹³C BMR spektre 2-osios tiofeno žiedo padėties anglies atomo signalas stebimas ties 139,44 m.d., o minėto žiedo CH grupių anglies atomų signalai yra atitinkamai ties 128,45 m.d., 128,99 m.d. ir 130,90 m.d. Tiofenkarbhidrazonas **9** DMSO-d₆ tirpale egzistuoja kaip *Z/E* izomerų mišinys, kuriame vyrauja *Z* izomeras.

3- ir 4-piridinkarbaldehidų reakcijos su hidrazidu **7** buvo vykdomos dioksane, mišinio virimo temperatūroje 1 val. (žr. 3.4.3 schema). Reakcijai įvykus, lakiosios frakcijos nudistiliuojamos vakuuminiu rotaciniu garintuvu, o likusi dervinė masė užpilama dideliu kiekiu dietilo eterio. Susidarę produktų **10**, **11** kristalai filtruojami ir plaunami dietilo eteriu. Piridinkarbhidrazonai **10** ir **11** išskirti didele 98,92 % (**10**) ir 96,45 % (**11**) išeiga.

Susintetinti heterocikliniai hidrazonai **10** ir **11** DMSO-d₆ tirpale gyvuoja kaip *Z/E* izomerų mišiniai, kuriuose vyrauja *Z* izomerai.



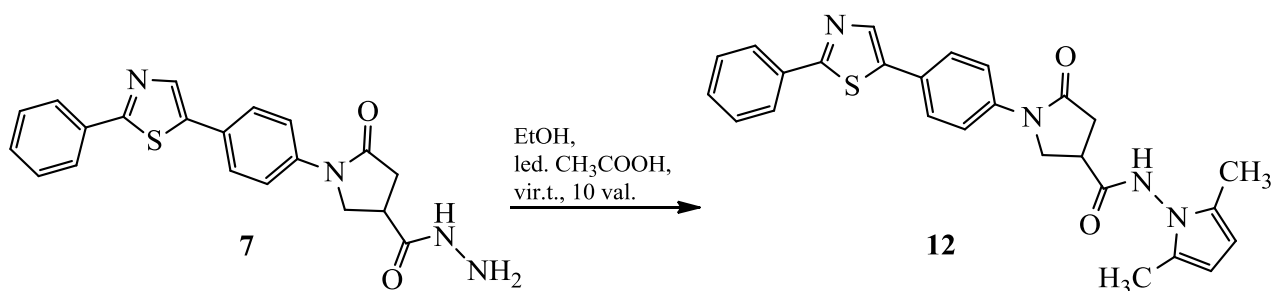
3.4.3 schema. Piridinkarbhidrazonų **9** ir **10** sintezė

3.5. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido reakcijos su dikarbonilniais junginiais

Rūgščių hidrazidai, molekulėje turėdami nukleofilinį hidrazino fragmentą, gali dalyvauti nukleofilinio jungimosi su elektrofilais reakcijose. Esant rūgštiniam katalizatoriui, hidrazidai lengvai kondensuojasi su dikarbonilniais junginiais, sudarydami pirolo arba pirazolo ciklus, kurių svarba ir biologinis aktyvumas buvo aptarti literatūros apžvalgos 1.2 ir 1.3 skyriuose.

Šiame darbe ištirtos 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarbhidrazido (**7**) reakcijos su dikarbonilniais junginiais.

Nustatyta, kad hidrazidą **7** veikiant 2,5-heksandionu etanolyje, mišinio virimo temperatūroje, esant kataliziniam ledinės acto rūgšties kiekiui, iš reakcijos mišinio išskiriami *N*-pakeisto-2,5-dimetilpirolo **12** kristalai (žr. 3.5.1 schema).

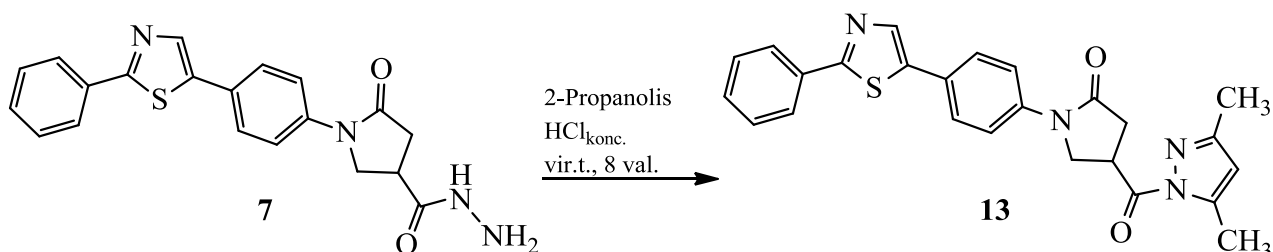


3.5.1 schema. *N*-pakeisto-2,5-dimetilpirolo **12** sintezė

Junginio **12** ^1H BMR spektre, DMSO- d_6 tirpiklyje, ties 2,01 m.d. stebimas singletas, pagal integravimą atitinkantis 6 vandenilio protonus, priskiriamas dviem metilo grupėms, o naujai susidariusio pirolo žiedo 3-os ir 4-os padėčių CH grupių vandenilių protonų singletas matomas ties 5,65 m.d. ^{13}C BMR spektre, minėtų grupių anglies atomų signalai yra ties 11,42 m.d. (2CH₃) ir

127,22 m.d. (2CH). Junginio **12** elementinės analizės rezultatai sutampa su teoriškai apskaičiuotais duomenimis.

Pirazolo žiedą turintis darinys **13** gautas 3-pirolidinkarbhidrazidui **7** reaguojant su 2,4-pentandionu 2-propanolyje, esant kataliziniam druskos rūgšties kiekiui (žr. 3.5.2 schema).



3.5.2 schema. 3,5-Dimetilpirazolo **13** sintezė

Dimetilpirazolo **13** ^1H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO- d_6 , 4-os pirazolo žiedo padėties CH grupės vandenilio protono signalas yra ties 4,96 m.d., o dviejų metilo grupių, esančių 3-oje ir 5-oje pirazolo žiedo padėtyse, singletai yra ties 1,22 m.d. ir 1,23 m.d. Intensyvus dviejų minėtų CH_3 grupių anglies atomų signalas ^{13}C BMR spektre stebimas ties 21,96 m.d.

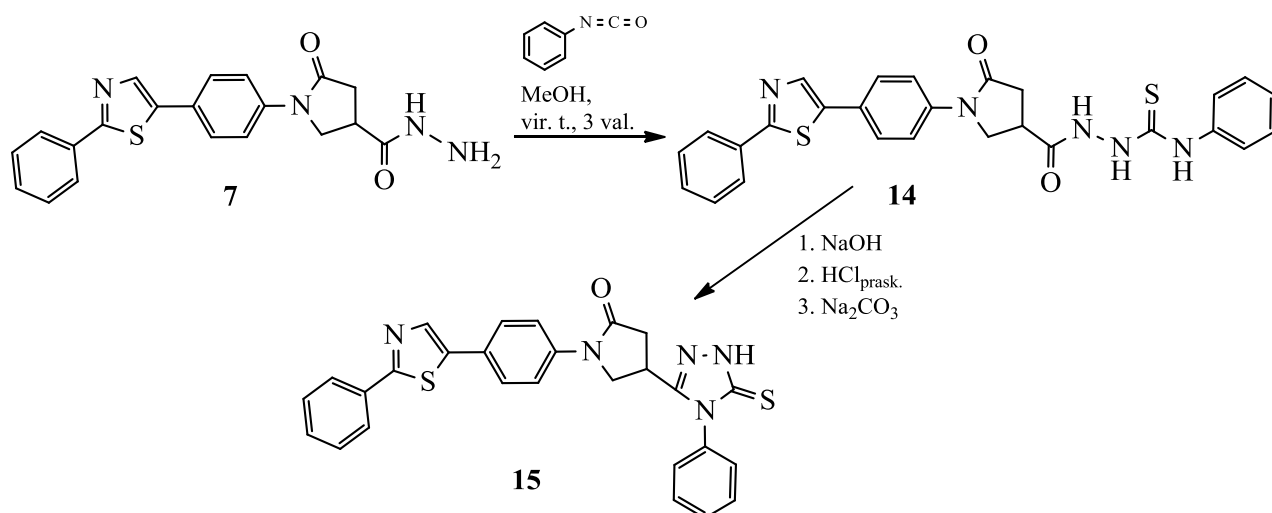
3.6. 1,2,4-Triazol-3-tiono sintezė

Darbe buvo atlikta 5-okso-3-pirolidinkarbhidrazido **7** kondensacijos reakcija su fenilizotiocianatu. Reakcija buvo vykdoma metanolyje, mišinio virimo temperatūroje 3 val. Išanalizavus išskirto junginio ^1H ir ^{13}C BMR spektrus, nustatyta, kad susidarė tiosemikarbazido struktūros darinys **14** (žr. 3.6.1 schema). Minėto junginio ^1H BMR spektre, DMSO- d_6 tirpiklyje, CONHNHCSNH-Phe fragmento trijų NH grupių vandenilių protonų signalai yra atitinkamai ties 9,58 m.d., 9,79 m.d. ir 10,17 m.d. Matoma benzeno žiedo įtaka NH grupės protonų ekranavimui: CSNH-Phe yra labiau ekranuotas, nei prie tos pačios C=S grupės esantis kitos NH grupės protonas. Mažiausiai benzeno žiedas veikia NH grupės protoną, esantį prie karbonilinės grupės (CONH). Šio junginio IR spektre dviejų C=O grupių sugerties juostos stebimos ties 1681 ir 1715 cm^{-1} , trijų NH grupių – 3081; 3266; 3266 cm^{-1} , o C=S grupės ties 1479 cm^{-1} .

Iš literatūros duomenų žinoma, kad tiosemikarbazidai gali būti lengvai ciklizuojami šarmais arba rūgštimis susidarant triazol-3-tionams [51, 54].

Darbe nustatyta, kad junginį **14** ciklizuojant vandeniniu NaOH tirpalu, gaunamas 1,2,4-triazol-3-tionas **15** (žr. 3.6.1 schema). Apie naujo heterociklinio žiedo susidarymą galima spręsti iš

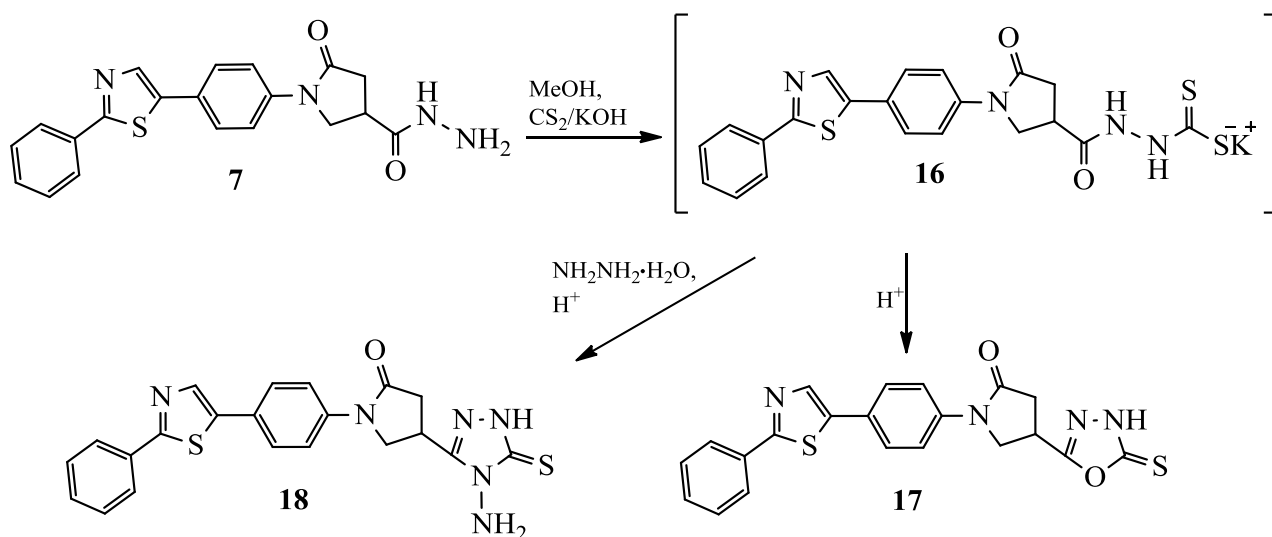
^1H BMR spektre esančio singletu ties 13,87 m.d., priskiriamo triazolo **15** NH grupės vandenilio protonui. ^{13}C BMR spektre, naujai susiformavusio žiedo 5-oje padėtyje esančio anglies atomo signalas stebimas ties 153,33 m.d., o C=S grupės anglies atomo linija yra silpnesniuose magnetiniuose laukuose ties 167,42 m.d. Absorbcijos juostos IR spektre, esančios ties 1244 ir 1481 cm^{-1} , atitinkamai priskiriamos triazol-3-tiono C=S ir C=N grupėms.



3.7. 3-Pirolidinkarbhidrazido kondensacijos reakcijos su CS_2

Žinoma, kad karbhidrazidus veikiant anglies disulfidu alkoholiniame KOH tirpale ir gautas tarpines kalio druskas ciklizuojant rūgštinėje arba šarminėje terpėje, gaunami oksadiazolai arba triazolai [58–61].

3-Pirolidinkarbhidrazidą **7** virinant su CS_2 metanolyje, esant kalio šarmo, gaunamas ditiokarbazatas **16**, kurį ištirpinus vandenyje ir gautą tirpalą parūgštinus praskiesta HCl iki pH = 1, gaunami geltonos spalvos 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiono **17** kristalai (žr. 3.7.1 schema).



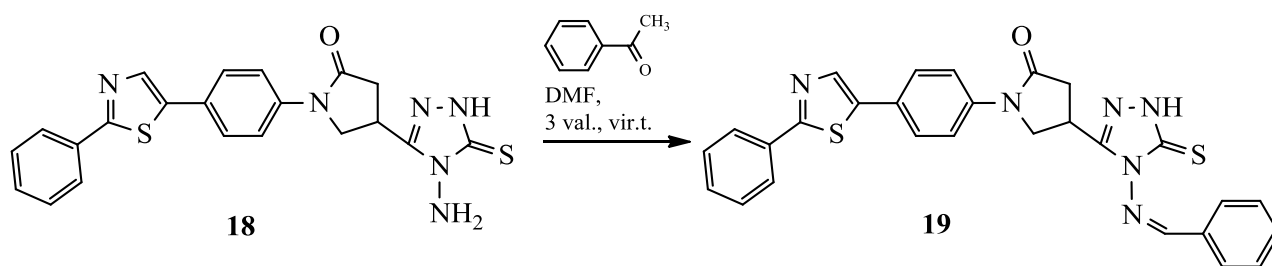
3.7.1 schema. Junginių **17** ir **18** sintezė

Junginio **17** ^1H BMR spektre, kai tirpiklis deuteruotas DMSO, singletas ties 14,41 m.d., pagal integravimą atitinkantis vieną vandenilio protoną, priskiriamas oksadiazolo heterociklo NH grupės vandenilio protono signalui. ^{13}C spektre, naujai susidariusio heterožiedo 2-os ir 5-os padėčių anglies atomų linijos yra ties 164,34 m.d. ir 178,51 m.d. IR spektre, C=S, C=N ir C=O grupių sugerties juostos yra atitinkamai ties 1244; 1481 ir 1659 cm^{-1} .

Norint gauti 4-amino-1,2,4-triazol-3(2H)-tioną **18**, išskirta kalio druska **16** buvo ištirpinta vandenyje ir veikiama hidrazino monohidrato pertekliumi, mišinio virimo temperatūroje. Reakcijai įvykus, mišinys buvo skiedžiamas vandeniu bei neutralizuojamas druskos rūgštimi (žr. 3.7.1 schema).

Gauto 1,2,4-triazol-3-tiono **18** ^1H BMR spektre stebime NH/SN tautomeriją. NH grupės protono (13,63 m.d.) ir SH grupės protono (1,23 m.d.) linijų intensyvumo santykis yra 0,6 : 0,4. Triazol-3-tiono **18** 4-oje padėtyje esančios amino grupės dviejų vandenilių protonų singletas yra ties 5,59 m.d.

Junginio **18** struktūrai patvirtinti, buvo atlikta šio junginio alkilinimo reakcija benzenkarbaldehidu dimetilformamide, mišinio virimo temperatūroje. Susidariusi Šifo bazė **19** rodo, kad 4-oje 1,2,4-triazol-3(2H)-tiono **18** padėtyje esanti amino grupė yra pirminė (žr. 3.7.2 schema).



3.7.2 schema. Šifo bazė 19

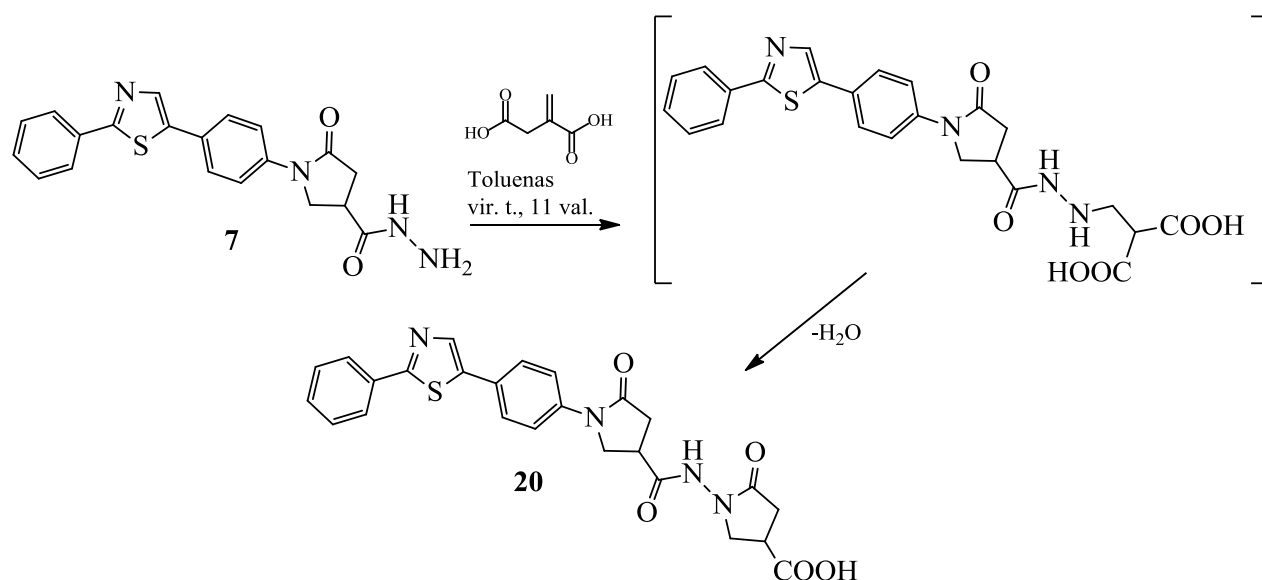
Triazol-3-tiono darinio **19** ^1H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO-d_6 , stebimas naujai atsiradęs singletas ties 10,14 m.d., priskiriamas $\text{N}=\text{CH}$ grupės protonui. Taip pat, aromatinėje spektro dalyje, 7,52–8,04 m.d. intervale, matomi naujo benzeno žiedo CH grupių vandenilių protonų signalai. $\text{C}=\text{S}$, $\text{C}=\text{N}$ ir $\text{C}=\text{O}$ grupių sugerties juostos IR spektre fiksuojamos atitinkamai ties 1234; 1482 ir 1681 cm^{-1} .

3.8. 5-Okso-3-pirolidinkarbhidrazido reakcija su itakono rūgštimi

Kaip ir visi, 1-ajame šio darbo skyriuje aptarti penkianariai heterocikliniai dariniai, pirolidinono fragmentą turintys junginiai taip pat pasižymi antibakterinėmis, priešgrybelinėmis, priešvėžinėmis, antikonvulsinėmis ir kt. savybėmis [87–90]. Pirolidinono fragmentas įeina į daugelio vaistinių preparatų, tokių kaip: *Bepridil* (anginai gydyti), *Procyclidine* (Parkinsono ligai gydyti), *Piracetam* (epilepsijai gydyti), *Sulpiride* (antipsichotinis) sudėtį [91].

Šiame darbe susintetintas tiazolo darinys **20**, molekulėje turintis du amidiniu ryšiu sujungtus pirolidinono ciklus.

Pirolidinkarboksirūgštis **20** buvo gauta hidrazido **7** ir itakono rūgšties mišinį verdant toluene. Tarpinis produktas jau reakcijos eigoje netenka vandens molekulės ir ciklizuojasi į penkianarį pirolidinono žiedą (žr. 3.8.1 schema).



3.8.1 schema. Junginio **20** sintezė

Naujai susintetinto junginio **20** ^1H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO- d_6 , papildomo pirolidinono žiedo 2-os, 3-os ir 4-os padėčių vandenilių protonų signalai persidengia su pirmojo pirolidinono žiedo signalais ir stebimi multipliais 3,26–4,14 m.d. ir 2,54–2,88 m.d. intervaluose. Lyginant junginio **7** ir gautos karboksirūgšties **20** spektrus, matome, kad pastarajame nebėra NH_2 grupei priklausančio dviejų protonų singlito ties 4,31 m.d., tačiau, silpnėsiuose magnetiniuose laukuose ties 10,40 m.d. stebimas OH grupės platus vandenilio protono singletas. Keturių karbonilinių grupių absorbcijos juostos IR spektre, stebimos ties 1682; 1699; 1717; 1726 cm^{-1} .

3.9. Benzimidazolo darinių sintezė

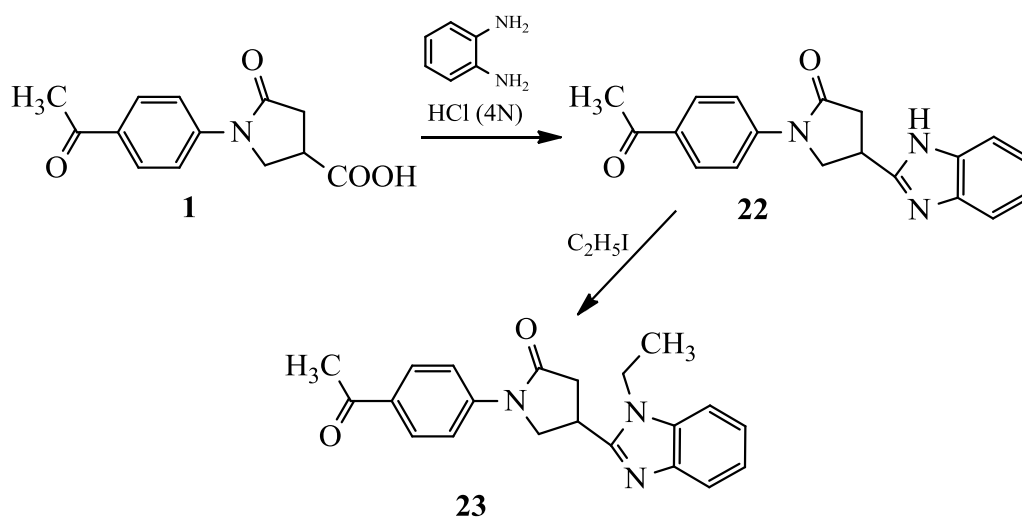
Dauguma benzimidazolo darinių pasižymi antimikrobinėmis, fungicidinėmis, priešvėžinėmis, analgetinėmis ir kt. savybėmis. Benzimidazolo fragmentas įeina į daugelio vaistinių preparatų, tokių kaip *Thiabendazole* ir *Clotrimazole* (fungicidai), *Cimetidine* ir *Omeprazole* (mažina skrandžio rūgštumą), *Azomycin* ir *Metronidazole* (antibiotikai) ir *Misonidazole* (chemoterapijai), sudėtį [92–96].

Šiame darbe 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**1**) ir 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis (**2**) buvo panaudotos 1,4-dipakeisto benzeno darinių, savo sudėtyje turinčių pirolidinono ir benzimidazolo fragmentus, sintezei.

3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-5-oksopirolidinonas **22** buvo gautas remiantis *Phillip's* metodu – 3-pirolidinkarboksirūgštį **1** verdant su *o*-fenilendiaminu 4*N* druskos rūgštyje 48 val. Norint patvirtinti

benzimidazolo žiedo susidarymą, gautasis darinys **22** buvo alkilinamas etiljodidu, be tirpiklio, esant kalio šarmo ir Na₂CO₃. Iš reakcijos mišinio buvo išskirtas **23** junginys (žr. 3.9.1 schema).

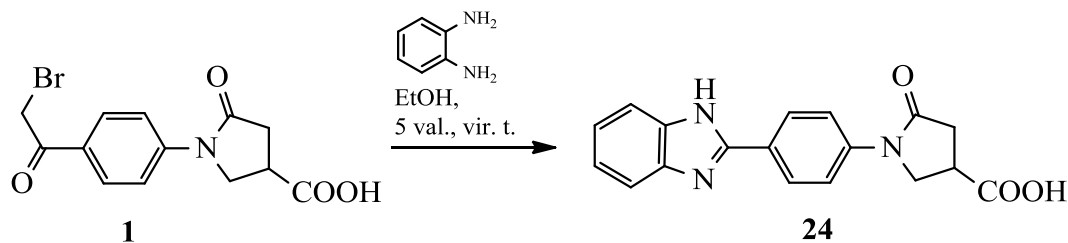
Gauto junginio **23** ¹H BMR spektre, DMSO-d₆ tirpiklyje, benzimidazolo žiede, prie azoto atomo esančio alkilinio fragmento CH₃ grupės tripletas stebimas ties 1,30 m.d., o metileno grupės vandenilių protonų signalas persidengia su pirolidinono žiedo 2-os padėties NCH₂ grupės signalų multipletu ir yra 4,21–4,35 m.d. intervale.



3.9.1 schema. Benzimidazolo darinių sintezė

Benzimidazolo fragmentą turintį junginį galima gauti ir α -halogenkarbonilinį junginį veikiant *o*-fenilendiaminu.

Įvykdžius α -bromkarbonilinio junginio **1** kondensacijos reakciją su *o*-fenilendiaminu etanolyje, mišinio virimo temperatūroje, buvo nustatyta, kad susidaro benzimidazolo fragmentą turintis darinys **24**, turintis laisvą karboksigrupę pirolidinono žiede (žr. 3.9.2 schema).



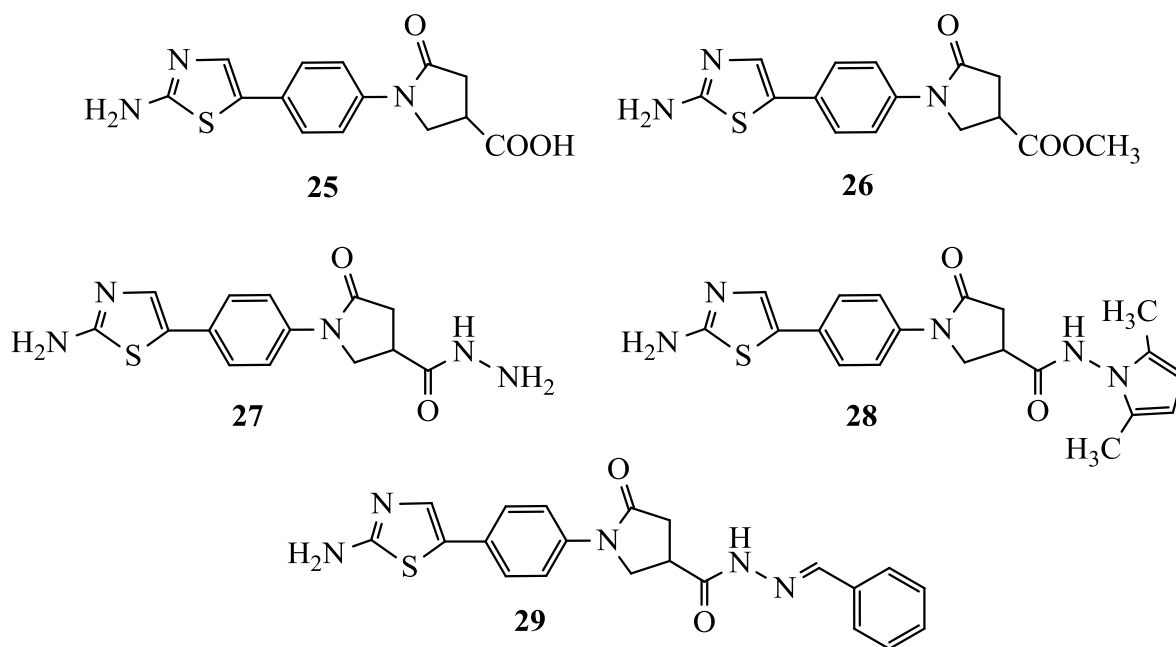
3.9.2 schema. Junginio **1** kondensacijos reakcija su *o*-fenilendiaminu

Naujai susidariusio junginio **24**, savo sudėtyje turinčio benzimidazolo žiedą, struktūrą patvirtina ¹H BMR spektre, kai tirpiklis DMSO-d₆, 7,79–7,91 m.d. intervale be *p*-pakeisto benzeno žiedo protonų signalų stebimi ir naujai susidariusio benzimidazolo fragmento signalai.

Silpniesniuosiuose magnetiniuose laukuose, ties 9,57 m.d. stebimas benzimidazolo NH grupės vandenilio protono singletas. ^{13}C BMR spektre, ties 172,79 m.d. ir 174,61 m.d. stebimos tik dviejų karbonilo grupių anglies atomų smailės.

3.10. Antimikrobinio aktyvumo tyrimai

Antimikrobinio aktyvumo tyrimai atlikti Veterinarinės patobiologijos katedroje (VA, LSMU). Ištirtas naujai susintetintų junginių **3**, **5–7**, **8a–d**, **9–17**, **20**, **24** bei anksčiau gautų junginių **25–29** (žr. 3.10.1 schema) [1] antimikrobinis aktyvumas prieš gram-teigiamas *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Bacillus cereus* (ATCC 10231) ir *Listeria monocytogenes* (ATCC 19111) bakterijas bei gram-neigiamas *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Escherichia coli* (ATCC 8739) ir *Salmonella enterica enteritidis* (ATCC 13076) bakterijas. Tyrimai atlikti buljono praskiedimo ir difuzijos į agarą metodais [97–99]. Tyrimų metu nustatytos junginių minimali slopinanti koncentracija (MSK, $\mu\text{g/ml}$) ir minimali baktericidinė koncentracija (MBK, $\mu\text{g/ml}$). Antibiotikas *Oxytetracycline* buvo naudojamas kaip teigiama kontrolė visoms bakterijų padermėms. Tyrimų rezultatai pateikti 3.10.1 lentelėje.



3.10.1 schema. Junginiai 25–29

3.10.1 lentelė. Antibakterinių tyrimų rezultatai

Junginys	Gram-teigiama bakterija						Gram-neigiama bakterija					
	<i>S. aureus</i>		<i>B. cereus</i>		<i>L. monocytogenes</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. enterica enteritidis</i>	
	MSK	MBK	MSK	MBK	MSK	MBK	MSK	MBK	MSK	MBK	MSK	MBK
3	31,25	62,5	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	62,5	125	15,6	31,25
5	7,8	15,6	7,81	15,6	7,8	15,6	7,81	15,6	7,8	15,6	7,81	15,6
6	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25
7	7,8	15,6	7,8	15,6	7,8	15,6	7,8	15,6	7,8	15,6	7,8	15,6
8a	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25
8b	+	-	7,8	15,6	15,6	31,25	+	-	15,6	31,25	15,6	15,6
8c	7,8	15,6	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25
8d	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25	31,25	62,5
9	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
10	62,5	125	+	-	15,6	31,25	15,6	31,25	31,25	62,5	15,6	31,25
11	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
12	31,25	62,5	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	31,25	62,5	15,6	31,25
13	31,25	62,5	31,25	62,5	15,6	31,25	15,6	31,25	31,25	62,5	31,25	62,5
14	7,8	15,6	7,81	15,6	7,8	15,6	7,81	15,6	7,8	15,6	7,81	15,6
15	7,8	15,6	7,81	15,6	7,8	15,6	7,81	15,6	7,81	15,6	7,81	15,6
17	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25	15,6	31,25
20	7,8	15,6	62,5	125	125	250	125	250	125	250	+	-
24	62,5	125	31,25	31,25	31,25	62,5	-	-	125	125	31,25	62,5
25	15,6	31,25	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
26	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
27	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
28	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
29	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
K	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	125	125	125	125

MSK ir MBK – [$\mu\text{g/ml}$];

+, mikroorganizmų augimas;

-, junginys nebuvo tiriamas;

K, kontrolė – antibiotikas *Oxytetracycline*.

Atlikus antibakterinius tyrimus nustatyta, kad dauguma naujai susintetintų junginių turi antibakterinių savybių. Didžiausiu antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo junginiai **5**, **7**, **14** ir **15**, kurių MSK nustatyta 7,8–7,81 $\mu\text{g/ml}$ ribose, o MBK – 15,6 $\mu\text{g/ml}$ (lyginant su *Oxytetracycline* MSK; MBK 62,5–125 $\mu\text{g/ml}$). Geras antibakterinis aktyvumas nustatytas ir metilesterio **6** (MSK 15,6 $\mu\text{g/ml}$, MBK 31,25 $\mu\text{g/ml}$), hidrazonų **8a–c** (MSK 7,8–15,6 $\mu\text{g/ml}$, MBK 15,6–31,25 $\mu\text{g/ml}$) ir

oksadiazol-2-tiono fragmentą turinčio junginio **17** (MSK 15,6 µg/ml, MBK 31,25 µg/ml). Visi junginiai, išskyrus **20** ir **9** *P. aeruginosa*, *E. coli* (išskyrus **24** ir **3**) ir *S. enterica enteritidis* veikė stipriau (MSK 7,8–31,25 µg/ml, MBK 15,6–62,5 µg/ml) nei kontrolė (MSK; MBK 125 µg/ml).

Norint palyginti 2-oje tiazolo žiedo padėtyje esančių pakaitų (fenilo ir amino) įtaką junginių **3**, **6**, **7**, **12** ir **8a** antibakteriniam aktyvumui buvo ištirtas ir anksčiau susintetintų junginių **25–29** [1] antibakterinės savybės.

Iš lentelės (žr. 3.10.1 lentelė) duomenų matome, kad fenilo fragmentą, 2-oje tiazolo žiedo padėtyje turinčių junginių **3**, **6**, **7**, **12** ir **8a** antibakterinis aktyvumas yra didesnis (MSK 7,8–31,25 µg/ml, MBK 31,25–62,5 µg/ml), nei toje pačioje padėtyje amino pakaitą turinčių tiazolo darinių **25–29** aktyvumas (MSK 31,25–62,5 µg/ml, MBK 62,5–125 µg/ml). Iš minėtų junginių, 2-oje tiazolo žiedo padėtyje turinčių amino grupę, tik **25** junginys *S. aureus* veikė stipriau nei **3** junginys. Pirolo darinių **28** ir **12** aktyvumas prieš *S. aureus* buvo vienodas – MSK 31,25 µg/ml ir MBK 62,5 µg/ml.

4. IŠVADOS

1. Naudojant *Hantzsch* metodą tiazolo fragmentą turinčius junginius galima gauti 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštį veikiant:
 - benzenkarbotioamidu acetone – gaunama 1-[4-(2-fenil-1,3-tiazol-5-il)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis;
 - tioureido rūgštimi acetone, esant natrio acetato – gaunama 1-(4-{2-[(2-karboksietil)(*p*-tolil)amino]-1,3-tiazol-5-il}fenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgštis.
2. Iširtos gauto 3-pirolidinkarboksirūgšties hidrazido kondensacijos reakcijos su mono- ir dikarbonilniais junginiais ir nustatyta, kad:
 - reaguojant su įvairiais aldehidais susidaro hidrazonai, kurie DMSO- d_6 tirpaluose, dėl CONH fragmento buvimo molekulėje ir suvaržyto sukimosi apie CONH ryšį, egzistuoja *Z/E* izomerų mišinių pavidalu, kuriuose vyrauja *Z* izomeras;
 - kondensuojant su 2,5-heksandionu ar 2,4-pentandionu ir esant rūgštiniam katalizatoriui gaunami atitinkami 2,5-dimetilpirolo ir 3,5-dimetilpirazolo dariniai.
3. Iširtos 3-pirolidinkarbhidrazido reakcijos su anglies disulfidu bei fenilizotiocianatu ir nustatyta, kad:
 - reaguojant su CS_2 susidaro ditiokarbazatas, kuris ciklizuojamas druskos rūgštimi sudaro oksadiazol-2-tioną, o šarmu – triazol-3-tioną;
 - verdant su fenilizotiocianatu susidaro tiosemikarbazidas, kuris veikiamas natrio šarmu ciklizuojasi į triazol-3-tioną.
4. Benzimidazolo darinius galima gauti:
 - 5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties karboksilo grupei reaguojant su *o*-fenilendiaminu;
 - 1-[4-(bromacetil)fenil]-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties α -brometanoilgrupei reaguojant su *o*-fenilendiaminu.
5. Iširtos kai kurių susintetintų junginių antibakterinės savybės ir nustatyta, kad:
 - daugelis 2,5-dipakeistų tiazolo darinių pasižymi dideliu antimikrobiniu aktyvumu prieš gram-teigiamas *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ir *Listeria monocytogenes* bakterijas bei gram-neigiamas *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ir *Salmonella enterica enteritidis* bakterijas;
 - didžiausiu antibakteriniu aktyvumu pasižymi tiazolo, hidrazido, hidrazono, tiosemikarbazido ir triazol-3-tiono fragmentus turintys junginiai (minimali slopinanti koncentracija – 7,8–7,81 $\mu\text{g/ml}$, minimali baktericidinė koncentracija – 15,6 $\mu\text{g/ml}$ (lyginant su *Oxytetracycline* MSK; MBK 62,5–125 $\mu\text{g/ml}$).

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. ŠOVKOVAJA, B. Bakaluro baigiamasis projektas, 1-(4-Acetilfenil)-5-okso-3-pirolidinkarboksirūgšties darinių sintezė ir tyrimas. *KTU*. 2016.
2. CHASSAING, S., BENETEAU, V., PALE, P. Green catalysts based on zeolites for heterocycle synthesis. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*. 2018, 10, 35–39. [žiūrėta 2018-04-25]. Prieiga per doi: [10.1016/j.cogsc.2018.02.007](https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.02.007).
3. DAI, Y., ZHANG, T., et al. Computational study on fused five membered heterocyclic compounds containing tertiary oxygen. *Journal of Molecular Structure*. 2017, 1129(5), 98–104. [žiūrėta 2018-04-25]. Prieiga per doi: [10.1016/j.molstruc.2016.09.058](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.058).
4. SANTANA, T. I., BARBOSA, M. O., et al. Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 144(20), 874–886. [žiūrėta 2018-04-25]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.12.040](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.040).
5. ÇETINA, A., BILDIRICI, I. A study on synthesis and antimicrobial activity of 4-acyl-pyrazoles. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2018, 22(3), 279–296. [žiūrėta 2018-04-26]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2016.05.008).
6. WU, J., NI, T., et al. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 143(1), 1840–1846. [žiūrėta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.10.081](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.081).
7. VOSATKA, R., KRATKY, M., et al. New lipophilic isoniazid derivatives and their 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, antimycobacterial activity and investigation of their mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 151(10), 824–835. [žiūrėta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.017).
8. LIU, H-B., GAO, W-W., TANGADANCHU, V. K. R., et al. Novel aminopyrimidinyl benzimidazoles as potentially antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 143, 66–84. [žiūrėta 2018-03-15]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.11.027](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.027).
9. DAR, S. A., NAUTIYAL, V., PHULIA, V., et al. Determination of benzimidazoles in fish plasma by chromatographic method and their effects on metabolic and antioxidative enzymes activity. *Aquaculture*. 2018, 486, 57–63. [žiūrėta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1016/j.aquaculture.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2017.11.001).
10. OUFA, S. A., GOMHAB, S. M., et al. Efficiency of newly prepared thiazole derivatives against some cutaneous fungi. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018. [žiūrėta 2018-04-25]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2018.04.056](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.04.056).

11. XIE, F., NI, T., ZHAO, J., et al. Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel antifungal triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 27, 2171–2173. [žiūrēta 2018-04-24]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2017.03.062](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.062).
12. SHARMA, R., BALI, A., CHAUDHARI, B. B. Synthesis of methanesulphonamido-benzimidazole derivatives as gastro-sparing antiinflammatory agents with antioxidant effect. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 27, 3007–3013. [žiūrēta 2018-04-27]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2017.05.017](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.017).
13. HUSSEIN, W., TURAN-ZITOUNI, G. Synthesis of new thiazole and thiazolyl derivatives of medicinal significant-a short review. *MOJ Bioorganic & Organic Chemistry*. 2018, 2(2), 53–56. [žiūrēta 2018-04-27]. Prieiga per doi: [10.15406/mojboc.2018.02.0056](https://doi.org/10.15406/mojboc.2018.02.0056).
14. HANTZCH, A., WEBER, J. H. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1887, 20, 3118.
15. DING, Q., et.al. Eco-Friendly One-Pot Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles by Grinding Under Catalyst-and Solvent-Free Conditions. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2011, 186, 220–224. [žiūrēta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1080/10426507.2010.492366](https://doi.org/10.1080/10426507.2010.492366).
16. DAWANE, B. S., et al. Eco-friendly polyethylene glycol-400: a rapid and efficient recyclable reaction medium for the synthesis of thiazole derivatives. *Green Chemistry Letters and Reviews*. 2010, 3, 205-208. ISSN: 1751–7192. [žiūrēta 2018-04-30]. Prieiga per doi: [10.1080/17518251003709506](https://doi.org/10.1080/17518251003709506).
17. NARSAIAH, A. V., et al. Glycerin as alternative solvent for the synthesis of Thiazoles. *Organic Communications*. 2011, 4, 75–81. ISSN: 1307-6175.
18. ÖZKAY, Y., YURTTAS, L., MOHSEN, U. A., et al. Study on Thiazolyl-Hydrazone Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *MÜSBED*. 2014, 4(1), 38–42. [žiūrēta 2018-04-30]. Prieiga per doi: [10.5455/musbed.20140101090010](https://doi.org/10.5455/musbed.20140101090010).
19. BIKOBO D. S. N., VODNAR, D. C., STANA, A., et al. Synthesis of 2-phenylamino-thiazole derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2017, 21, 861–868. [žiūrēta 2018-04-30]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2017.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2017.04.007).
20. YURTTAS, L., ÖZKAY, Y., et al. Synthesis of Some New Thiazole Derivatives and Their Biological Activity Evaluation. *Journal of Chemistry*. 2015, 7. [žiūrēta 2018-04-30]. Prieiga per doi: [10.1155/2015/464379](https://doi.org/10.1155/2015/464379).
21. TABBI, A., KAPLANCIKLI Z. A., et al. Synthesis of novel thiazolylpyrazoline derivatives and evaluation of their antimicrobial activities and cytotoxicities. *Turkish Journal of Chemistry*. 2016, 40, 641–654. [žiūrēta 2018-04-30]. Prieiga per doi: [10.3906/kim-1512-12](https://doi.org/10.3906/kim-1512-12).

22. THORE, S. N., GUPTA, S.V., et al. Synthesis and pharmacological evaluation of 5-methyl-2-phenylthiazole-4-substituted heteroazoles as a potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2016, 20, 46–52. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2012.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.09.002).
23. WINTER, C. A., et al. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962, 111, 7.
24. HOPPE, F. A. The Chemistry of Pyrroles: Organic Chemistry: A Series of Monographs. *Med Chem Untersuchungen*. 1868, 4, 542.
25. VARSHNEY, H., AHMAD, A., et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of fatty chain substituted 2,5-dimethyl pyrrole and 1,3-benzoxazin-4-one derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2017, 21, 394–402.
26. GUPTON J.,T., SHIMOZANO, A., et al. Further studies on the application of vinylogous amides and β -halovinylaldehydes to the regiospecific synthesis of unsymmetrical, polyfunctionalized 2,3,4- and 1,2,3,4-substituted pyrroles. *Tetrahedron*. 2018, 74, 2650–2663. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1016/j.tet.2018.04.017](https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.04.017).
27. RUNGE, F. F. Ueber einige Produkte der Steinkohlendestillation. *Ann Phys*. 1834, 31, 67–69.
28. HANTZSCH, A. Neue Bildungsweise von Pyrrolderivaten (New methods of forming pyrrole derivatives). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1890, 23,1474–1476. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1002/cber.189002301243](https://doi.org/10.1002/cber.189002301243).
29. PAAL, C. Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetylacetessigesters. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1884, 17, 2756–2767. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1002/cber.188401702228](https://doi.org/10.1002/cber.188401702228).
30. KNORR, L. Synthese von Pyrrolderivaten (Synthesis of pyrrole derivatives). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 1884, 17, 2, 1635–1642. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1002/cber.18840170220](https://doi.org/10.1002/cber.18840170220).
31. WALSH, C.T., et al. "Biological formation of pyrroles: Nature's logic and enzymatic machinery". *Natural Product Reports*. 2006, 23, 517–531. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1039/b605245m](https://doi.org/10.1039/b605245m).
32. EMA/487080/2014; EMEA/H/C/000687. *European Medicines Agency*. 2014. EPAR santrauka plačiau visuomenei.
33. ZHANG, L., ZHENG, Q., YANG, Y., et al. Synthesis and in vivo SAR study of indolin-2-one-based multi-targeted inhibitors as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 82, 139–151. [žiūrėta 2018-05-02]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.05.051](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.051).

34. IDHAYADHULLA, A., KUMAR, R. S., et al. Synthesis and antibicrobial activity of some new pyrrole derivatives. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2012, 26(3), 429–435. [žiūrėta 2018-05-02]. Prieiga per doi: [10.4314/bcse.v26i3.12](https://doi.org/10.4314/bcse.v26i3.12).
35. FISCHER, H., NOLLER, C. R. *Organic Syntheses Coll.* 1935, 2, 202. [žiūrėta 2018-05-02]. Prieiga per doi: [10.15227/orgsyn.015.0017](https://doi.org/10.15227/orgsyn.015.0017).
36. Autorių kolektyvas. *Klinikinė pulmonologija*. Vilnius: Vaistų žinios, 2015, 337 . ISBN 978-9955-884-80-4.
37. JOSHI, S. D., MORE, U. A., PANSURIYA, K., et al. Synthesis and molecular modeling studies of novel pyrrole analogs as antimycobacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2017, 21, 42–57. [žiūrėta 2018-05-02]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2013.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2013.09.002).
38. JOHNSON, W. S., et al. 3,5-Dimethylpyrazole. *Organic Syntheses.* 1963, 4, 351.
39. NOE, F. F., et al. alpha-Amino-beta-(pyrazolyl-N)propionic acid: a new amino-acid from *Citrullus vulgaris* (water melon). *Nature.* 1959, 184, 69–70. [žiūrėta 2018-05-01]. Prieiga per doi: [10.1038/184069a0](https://doi.org/10.1038/184069a0).
40. KUMAR, R. S., ARIF, I. A., et al. Anti-inflammatory and antimicrobial activities of novel pyrazole analogues. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2016, 23(5), 614–620. [žiūrėta 2018-05-04]. Prieiga per doi: [10.1016/j.sjbs.2015.07.005](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.07.005).
41. SELVAM, T. P., KUMAR, P. V., et al. Microwave-assisted synthesis, characterization and biological activity of novel pyrazole derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2014, 18(6), 1015–1021. [žiūrėta 2018-05-04]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2011.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.12.006).
42. VERMA, G., CHASHOO, G., ALI, A., et al. Synthesis of pyrazole acrylic acid based oxadiazole and amide derivatives as antimalarial and anticancer agents. *Bioorganic Chemistry.* 2018, 77, Pages 106–124.
43. KÜÇÜKGÜZEL, S. G., ŞENKARDEŞ, S. Recent advances in bioactive pyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, 97(5), 786–815. [žiūrėta 2018-05-04]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.11.059](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.059)
44. JEGER, M., BRAGARD, C., CAFFIE, D., et al. Pest categorisation of *Fusarium oxysporum* f. sp. *Albedinis*. *EFSA.* 2018, 16(3). [žiūrėta 2018-05-04]. Prieiga per doi: [10.2903/j.efsa.2018.5183](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5183).
45. RADI, S., TOUBI, Y., HAMDANI, I., et al. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of some new Bipyrazolic Tripodal Derivatives. *Research Journal of Chemical Sciences.* 2012, 2(4), 40–44. ISSN: 2231-606X.
46. EL-YOUBI, M., BENABBES, R., LAHMASSI, I., et al. Antibacterial and antifungal activities of new pyrazolic compounds. *Moroccan Journal of Biology.* 2015, 12, 9-13. ISSN: 1114-8756.

47. PETROVA, K. T., POTEWAR, T. M., et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of 1,2,3-triazole-sucrose derivatives. *Carbohydrate Research*. 2015, 417, 66–71. [žiūrēta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1016/j.carres.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.09.003).
48. JIANG, Z., GU, J., et al. Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014, 82, 490–497. [žiūrēta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.05.079](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.079).
49. DUBOVISA, M. V., RUDAKOV, G. F., KULAGIN, A. S., et al. A new method of synthesis of substituted 1-(1H-imidazole-4-yl)-1H-1,2,3-triazoles and their fungicidal activity. *Tetrahedron*. 2018, 74(6), 672–683. [žiūrēta 2018-04-28]. Prieiga per doi: [10.1016/j.tet.2017.12.043](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.043).
50. JIANG, Y., ZHANG, J., CAO, Y., et al. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011, 21, 4471–4475. [žiūrēta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2011.06.008](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.008).
51. GODHANI, D. R., JOGEL, A. A., SANGHANI, A. M., et al. Synthesis and biological screening of 1,2,4-triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*. 2015, 54G, 556–564.
52. BRUNNER, K. *Eine neue Darstellungsweise von sekundären Säureamiden*. *Chemische Berichte*. 1914, 47, 2671–2680. [žiūrēta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1002/cber.19140470351](https://doi.org/10.1002/cber.19140470351).
53. PELIZZARI, G. *Gazzetta Chimica Italiana*. 1911, 41, 20.
54. BAROT, K. P., MANNA, K. S., et al. Design, synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole-5-thione and 1,3-thiazolan-4-one derivatives of benzimidazole. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2017, 21, 35–43. [žiūrēta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2013.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2013.09.010).
55. RODWAN, A. A., ALANAZI, F. K., AL-AGAMY, M. H. 1,3,4-Thiadiazole ant 1,2,4-triazole-3(4H)-thione bearing salicylate moiety: synthesis and evaluation as anti-*Candida albicans*. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017, 53(1). [žiūrēta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1590/s2175-9790201700115239](https://doi.org/10.1590/s2175-9790201700115239).
56. WANG, B-L., ZHANG, L-Y., ZHAN, Y-Z., et al. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2016, 184, 36–44. [žiūrēta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jfluchem.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.02.004).

57. ZHANG, L-Y., WANG, B-L., et al. Synthesis and biological activities of some fluorine- and piperazine-containing 1,2,4-triazole thione derivatives. *Chinese Chemical Letters*. 2016, 27, 163–167. [žiūrėta 2018-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ccllet.2015.09.015](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2015.09.015).
58. REID, J.R., HEINDEL, N.D. Improved syntheses of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1976, 13, 925–926.
59. SONG, X., LI, P., LI, M., et al. Synthesis and investigation of the antibacterial activity and action mechanism of 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2017. [žiūrėta 2018-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.pestbp.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.10.011).
60. DAI, H., CHEN, J., LI, G., et al. Design, synthesis, and bioactivities of novel oxadiazole-substituted pyrazole oximes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 27(4), 950–953. [žiūrėta 2018-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2016.12.083](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.083).
61. ABD-ELLAH, H. S., ABDEL-AZIZA, M., SHOMAN, M. E., et al. New 1,3,4-oxadiazole/oxime hybrids: Design, synthesis, anti-inflammatory, COX inhibitory activities and ulcerogenic liability. *Bioorganic Chemistry*. 2017, 74, 15–29. [žiūrėta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bioorg.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.06.003).
62. ÇAVUŞOĞLUA, B. K., YURTTAŞ, L., CANTÜRK, Z. The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 144, 255–261. [žiūrėta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.020).
63. VIJAYARAGHAVAN, S., SOMANI R. R. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of some newer Mannich bases. *International Journal of PharmTech Research*. 2009, 1, 811–815. ISSN: 0974-4304.
64. SEKHAR, M. M., NAGARJUNA, U., PADMAVATHIA, V., et al. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 145, 1–10. [žiūrėta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2017.12.067](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067).
65. CHRISTOFF, R. M., MURRAY, G. L., KOSTOULIAS, X. P., et al. Synthesis of novel 1,2,5-oxadiazoles and evaluation of action against *Acinetobacter baumannii*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, 25(24), 6267–6272. [žiūrėta 2018-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.015).
66. MA L., XIAO Y., LI C., et al. Synthesis and antioxidant activity of novel Mannich base of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013, 21, 6763–6770. [žiūrėta 2018-05-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2013.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.08.002).

67. MAYEKAR, A. N. Synthesis and Antimicrobial Studies on New Substituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives Bearing 6-Bromonaphthalene Moiety. *International Journal of Chemistry*. 2010, 2. [žiūrēta 2018-05-08]. Prieiga per doi: [10.5539/ijc.v2n1p38](https://doi.org/10.5539/ijc.v2n1p38).
68. SIDDIQUI, S. M., SALAHUDDIN, A., AZAM, A. Mannich base derivatives of 1,3,4-oxadiazole: synthesis and screening against *Entamoeba histolytica*. *Medicinal Chemistry Research*. 2013, 22, 1313–1319.
69. SUN, J., ZHU H., et al. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-aminomethyl-5-(quinolin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione quinolone derivatives as novel anticancer agent. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013, 60, 23–28.
70. DAVIS, C. P. Cancer facts. *MedicineNet*. 2018. Internetinis puslapis www.medicinenet.com/cancer. [žiūrēta 2018-05-07].
71. YADAV, N., KUMAR P., et al. Development of 1,3,4-oxadiazole thione based novel anticancer agents: Design, synthesis and in-vitro studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017, 95, 721–730.
72. POPIOŁEK, Ł., BIERNASIUK, A. Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazide-hydrazone moiety. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017, 25(7), 1097–1102. [žiūrēta 2018-05-08]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jsps.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.05.006).
73. NASR, T., BONDOCK, S., RASHED, H., M., et al. Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: Synthesis, cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and in vivo pharmacokinetic studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 151, 723–739. [žiūrēta 2018-05-08]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.014).
74. ZHANG, M. Simple and efficient approach for synthesis of hydrazones from carbonyl compounds and hydrazides catalyzed by meglumine. *An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*. 2017, 47, 178–187. ISSN: 1532–2432. [žiūrēta 2018-05-08]. Prieiga per doi: [10.1080/00397911.2016.1258476](https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1258476).
75. GONZÁLEZ-GARCÍA, C., MATA, A., ZANI, F., et al. Synthesis and antimicrobial activity of tetradentate ligands bearing hydrazone and/or thiosemicarbazone motifs and their diorganotin(IV) complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2016, 163, 118–130. [žiūrēta 2018-05-08]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jinorgbio.2016.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.07.002).
76. KARAMAN N., et al. New piperidine-hydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 124, 270–283. [žiūrēta 2018-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2016.08.037](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.08.037).

77. VELEZHEVA, V., BRENNAN, P., IVANOV, P., et al. Synthesis and antituberculosis activity of indole–pyridine derived hydrazides, hydrazide–hydrazones, and thiosemicarbazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2016, 26(3), 978–985. [žiūrėta 2018-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2015.12.049](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.049).
78. JOSHI, S. D., KUMAR, D., DIXIT, S. R., et al. Synthesis, characterization and antitubercular activities of novel pyrrolyl hydrazones and their Cu-complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 121, 21–39. [žiūrėta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2016.05.025](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.025).
79. COA, J. C., CASTRILLÓN, W., CARDONA, W., et al. Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, 101, 746–753. [žiūrėta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.018).
80. MANDEWALE M. C., et al. Synthesis, structural studies and antituberculosis evaluation of new hydrazone derivatives of quinoline and their Zn(II) complexes. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2018, 22, 218–228. [žiūrėta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2016.04.003).
81. POPIOŁEK, Ł., PIĄTKOWSKA-CHMIEL, I., GAWROŃSKA-GRZYWACZ, M., et al. New hydrazide-hydrazones and 1,3-thiazolidin-4-ones with 3-hydroxy-2-naphthoic moiety: Synthesis, *in vitro* and *in vivo* studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018, 103, 1337–1347. [žiūrėta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.1016/j.biopha.2018.04.163](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.163).
82. KRATKY, M., BOSZE, Sz., et al. Synthesis and biological evolution of hydrazones derived from 4-(trifluoromethyl)benzohydrazide. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 27, 5185–5189.
83. ANGELOVA, V. T., VALCHEVA, V., et al. Antimycobacterial activity of novel hydrazide-hydrazone derivatives with 2H-chromene and coumarin scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017, 27, 223–227.
84. CHOHAN, Z. H., FAROOQ, M. A. Effect of cobalt (ii), copper (ii), nickel (ii) and zinc(ii) metal ions on the biological activity of triazine derived ligand. *Pak. J. Pharm. Sci.* 1994, 7, 45–53.
85. CAO, W., LIU, Y., ZHANG, T., JIA J. Synthesis, characterization, theoretical and antimicrobial studies of tridentate hydrazone metal complexes of Zn(II), Cd(II), Cu(II) and Co(III). *Polyhedron*. 2018, 147, 62–68. [žiūrėta 2018-05-08]. Prieiga per doi: [10.1016/j.poly.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.03.012).

86. RIDDICK, J. A., BUNGER, W. B., SAKANO, T. K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification*. In: techniques of chemistry, 4th ed., New York: Wiley – Interscience, 1986. 1344. ISBN: 978-0-471-08467-9.
87. HOSSEINZADEH, Z., RAMAZANI, A., et al. An Overview on Chemistry and Biological Importance of Pyrrolidinone. *Current Organic Synthesis*. 2018, 15, 166–178. [žiūrēta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.2174/1570179414666170908165445](https://doi.org/10.2174/1570179414666170908165445).
88. LI, P., WU, L., LI, B., et al. Highly water-dispersible silver sulfadiazine decorated with polyvinyl pyrrolidone and its antibacterial activities. *Materials Science and Engineering: C*. 2016, 60, 54–59. [žiūrēta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.1016/j.msec.2015.11.021](https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.021).
89. KELLICI, T. F., NTOUNTANIOTIS, D., VANIOTI, M., et al. The use of J-coupling as a sole criterion to assign the total absolute stereochemistry of new pyrrolidinone class synthetic analogs, derived from S-pyroglutamic acid. *Journal of Molecular Structure*, 2017, 1129, 195–199. [žiūrēta 2018-05-10]. Prieiga per doi: [10.1016/j.molstruc.2016.09.075](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.075).
90. JEAN-FRANÇOIS MORIZUR, J-F., MATHIAS, L. J. Synthesis of new polyfunctional 2-pyrrolidinones from methyl 2-(carboethoxyhydroxymethyl)acrylate. *Tetrahedron Letters*. 2007, 48(31), 5555–5559. [žiūrēta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.tetlet.2007.05.122](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.05.122).
91. DIAS, R. M. P., MOMO, P. B., et al. One-step syntheses of substituted 2-pyrrolidinones and 3-pyrrolidinones from α,β -unsaturated diazoketones and amines. Application in the synthesis of barmumycin. *Tetrahedron*. 2017, 73, 3720–3729. [žiūrēta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.tet.2017.05.040](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.040).
92. ALAQEEL, S. I. Synthetic approaches to benzimidazoles from o-phenylenediamine: A literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 2017, 21, 229–237. [žiūrēta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2016.08.001).
93. AKANDE AKINSOLA ADEGBOYE, A. A., KHAN, K. M., SALAR, U., et al. 2-Aryl benzimidazoles: Synthesis, In vitro α -amylase inhibitory activity, and molecular docking study. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018, 150, 248–260. [žiūrēta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.03.011](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.011).
94. PRAVEEN, P. A., BABU, R. R., BALAJI, P., et al. Laser assisted anticancer activity of benzimidazole based metal organic nanoparticles. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2018, 180, 218–224. [žiūrēta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jphotobiol.2018.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.02.008).
95. YADAV, G., GANGULY, S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, 97, 419–443. [žiūrēta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.11.053](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.053).

96. WEN, J., LUO, Y-L., ZHANG, H-Z., et al. A green and convenient approach toward benzimidazole derivatives and their antimicrobial activity. *Chinese Chemical Letters*. 2016, 27(3), 391–394. [žiūrėta 2018-05-14]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ccllet.2015.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2015.12.014).
97. TUMOSIENĖ, I., PELECKIS, A., JONUŠKIENĖ, I., et al. Synthesis of novel 1,2- and 2-substituted benzimidazoles with high antibacterial and antioxidant activity. *Monatshefte für Chemie –Chemical Monthly*. 2018, 149(3), 577–594. ISSN: 0026-9247. [žiūrėta 2018-05-17]. Prieiga per doi: [10.1007/s00706-017-2066-x](https://doi.org/10.1007/s00706-017-2066-x).
98. TUMOSIENĖ, I., JONUŠKIENĖ, I., KANTMINIENĖ, K., et al. Synthesis and biological activity of 1,3,4-oxa(thia)diazole, 1,2,4-triazole-5-(thio)one and S-substituted derivatives of 3-((2-carboxyethyl)phenylamino)propanoic acid. *Springer*. 2016, 42(5), 4459–4477. ISSN: 0922-6168. [žiūrėta 2018-05-17]. Prieiga per doi: [10.1007/s11164-015-2290-0](https://doi.org/10.1007/s11164-015-2290-0).
99. PERECKAITĖ, L. Magistro baigiamasis darbas. Trečios kartos cefalosporinams atsparių *Escherichia coli* ir *Klebsiella pneumoniae* išplėsto spektro β -laktamazių gamybos patvirtinimas ir atsparumo Temocilinui nustatymas fenotipiniais metodais. *LSMU, VA, Mikrobiologijos ir Virusologijos Institutas*. 2016.