



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
FARMACIJOS FAKULTETAS**

**Benas Balandis**

**NAUJŲ AZOLO DARINIŲ SINTEZĖ IŠ 1-(2-METIL-5-  
NITROFENIL)-5-OKSOPIROLIDIN-3-KARBOHIDRAZIDO IR  
GAUTŲ JUNGINIŲ BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

**Vadovas**

dr. Kazimieras Anusevičius

**KAUNAS, 2018**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS  
FAKULTETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
FARMACIJOS FAKULTETAS**

**NAUJŲ AZOLO DARINIŲ SINTEZĖ IŠ 1-(2-METIL-5-  
NITROFENIL)-5-OKSOPIROLIDIN-3-KARBOHIDRAZIDO IR  
GAUTŲ JUNGINIŲ BIOLOGINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro projektas

Medicininė chemija (kodas 628F10001)

**Vadovas**

dr. Kazimieras Anusevičius

**Recenzentas**

doc. dr. Tadas Malinauskas

**Projektą atliko**

Benas Balandis

**KAUNAS, 2018**



**KAUNO TECHNOLOGIJOS  
UNIVERSITETAS**

**LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ  
UNIVERSITETAS**

Benas Balandis

Studijų programa Medicininė chemija (kodas 628F10001)

„Naujų azolo darinių sintezė iš 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido ir gautų junginių biologinių savybių tyrimas“

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

20\_\_ m. \_\_\_\_\_ mėn. \_\_ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Beno Balandžio** Baigiamasis projektas tema „Naujų azolo darinių sintezė iš 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido ir gautų junginių biologinių savybių tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nėra 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

IŽANGA.....	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	9
1.1. Azolo darinių sintezė ir savybės .....	9
1.1.1. Pirolidinonų sintezė ir savybės.....	9
1.1.2. Pirazolų ir pirolų dariniai bei savybės.....	10
1.1.3. Oksadiazolų ir triazolų sintezė bei savybės .....	12
1.1.4. Tiosemikarbazidų sintezė ir ciklizacijos reakcijos.....	13
1.1.5. 2-aminotiazolų sintezė ir savybės .....	17
1.2. 4-amino-1,2,4-triazol-5-tionų ciklizacijos reakcijos ir savybės.....	19
1.3. Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....	21
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMO METODAI.....	22
2.1. Naudotos medžiagos .....	22
2.2. Tyrimo metodai.....	22
2.3. Antioksidacinių savybių tyrimų metodai .....	34
2.4. Antibakterinių tyrimų metodai.....	35
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS .....	36
3.1. 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido sintezė .....	36
3.2. 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido heterociklizacijos reakcijos ...	37
3.3. 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono ciklizacijos reakcijos.....	39
3.4. Semikarbazidų sintezė .....	41
3.5. 1-tiocianatpropan-2-ono, etil-2-tiocianatacetato ir 1-aril-2-tiocianatetonų reakcijų su 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidu tyrimas .....	43
3.6. 2-[1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotioamido ciklizacijos reakcijos.....	45
3.7. Biologiniai tyrimai .....	47
3.7.1. Antioksidacinių savybių tyrimai .....	47
3.7.2. Antibakterinių savybių tyrimai .....	51
IŠVADOS.....	55
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	56

Balandis, Benas. Naujų azolo darinių sintezė iš 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido ir gautų junginių biologinių savybių tyrimas. *Chemijos magistro Baigiamasis projektas / vadovas dr. Kazimieras Anusevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.*

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *pirolidinonai, triazolai, oksadiazoliai, triazolai, tiadiazolai, tiadiazinai.*

Kaunas, 2018. 65 p.

## SANTRAUKA

*Pirolidinono žiedą turintys dariniai, dėl panašumo į gamtoje paplitusius junginius, plačiai tyrinėjami farmacinėje chemijoje. Šios klasės junginiai gali pasižymėti įvairiomis biologinėmis savybėmis ir gali būti taikomi praktikoje. Karboksirūgščių hidrazidai yra patogūs pradiniai junginiai įvairių heterociklų sintezėje dėl savo funkcinių savybių. Panaudojus hidrazidus, galima susintetinti azolo fragmentą turinčius junginius, kurie pasižymėtų dideliu antibakteriniu aktyvumu. Taip pat, ciklizuojant 4-amino-1,2,4-triazol-5-iono junginius į [1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazino darinius galima pagerinti junginių biologines savybes.*

*Šiame projekte iš 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties buvo gautas 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas, kuris vėliau transformuotas kondensacijos reakcijų metu su diketonais į pirolidino ir pirazolo klasių junginius. 1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-ono ir 4-(4-amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-ono dariniai buvo gauti hidrazido ir anglies disulfido reakcijos metu gautą ditiokarbazato druską paveikus rūgštimi ar hidrazino monohidratu. Vėliau 4-amino-1,2,4-triazol-5-iono ciklizavus su  $\alpha$ -halogenkarbonilniais junginiais susintetinti [1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazino dariniai. Hidrazidą paveikus KSCN buvo gautas 1,2,4-triazol-5-tiolio darinys. Fenilzotiocianato ir hidrazido reakcijos metu gautas 2-[1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotioamidas, kuris vėliau ciklizuotas į 1,3,4-tiadiazolo, 1,2,4-triazol-5-tiolio ir tiazolo darinius. Hidrazidą paveikus tiociano dariniais buvo susintetinti N'-(4-pakeisti-tiazol-2-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidai.*

*Ištyrus šiame projekte susintetintus junginius nustatyta, kad geriausiomis antibakterinėmis savybėmis pasižymėjo N'-[3,4-difeniltiazol-2(3H)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas ir 4-{6-(4-bromfenil)-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas.*

*Susintetintų naujų azolo ir [1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazino darinių struktūras patvirtina  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR spektrų ir elementinės analizės duomenys.*

Balandis, Benas. Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel Azole Derivatives From 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide: *Master's thesis in Chemistry / supervisor dr. Kazimieras Anusevičius. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.*

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *pyrrolidinone, triazole, thiazole, oxadiazole, thiadiazole, thiadiazine.*

Kaunas, 2018, 65 p.

## SUMMARY

*Pyrrolidinone derivatives are widely studied in pharmaceutical chemistry for their similarities with commonly found compounds in nature. Carbohydrazides are synthesized for their chemical properties and can be used to form azole derivatives, such as thiazoles, triazoles, oxadiazoles, which are known for their biological properties. Moreover, 4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole compounds can be cyclized into [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives to improve biological activity.*

*1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide was synthesized from 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid and was later transformed into pyrazole and pyrrole derivatives during condensation reactions with diketones. 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-one and 4-(4-amino-5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrrolidin-2-one compounds were obtained from sodium dithiocarbamate which was treated with hydrochloric acid or hydrazine monohydrate respectively. Later 4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole was cyclized with  $\alpha$ -haloketones into [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives. 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-4-(5-thioxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-one was obtained during hydrazide and KSCN reaction. Hydrazide was treated with phenyl isothiocyanate to synthesize 2-[1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbonyl]-N-phenylhydrazinecarbothioamide which was later cyclized into 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole and thiazole derivatives. 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-N'-(4-substituted-thiazol-2-yl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide compounds were obtained during hydrazide reactions with various thiocyanate derivatives.*

*N'-[3,4-diphenylthiazol-2(3H)-ylidene]-1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carbohydrazide and 4-{6-(4-bromophenyl)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-3-yl}-1-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrrolidin-2-one showed the best antibacterial activity from all of the examined compounds on this project.*

*Structures of synthesized novel azole and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine derivatives were confirmed by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR spectral and elemental analyses data.*

## SANTRUMPOS

$^1\text{H}$ BMR	– protonų branduolių magnetinis rezonansas
$^{13}\text{C}$ BMR	– anglies izotopo $^{13}\text{C}$ branduolių magnetinis rezonansas
Ask.r.	– askorbo rūgštis
d	– dupletas
DMF	– dimetilformamidas
DMSO	– dimetilsulfoksidas
DMSO- $d_6$	– deuterintas dimetilsulfoksidas
DPPH	– 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo radikalas
FRAP	– geležies redukcinė antioksidacinė galia
IR	– infraraudonoji spektroskopija
$J$	– sukinio sąveikos konstanta (Hz)
k.t.	– kambario temperatūra
konc.	– koncentruotas
LB	– Luria-Bertani terpė
lyd. t.	– lydymosi temperatūra
m	– multipletas
m. d.	– milijoninės dalys
MIC	– minimali slopinati koncentracija
ov	– optiniai vienetai
pl.	– platus
PSC	– plonasluoksnė chromatografija ( <i>angl.</i> Thin-layer chromatography)
s	– singletas
SAR	– struktūros-aktyvumo ryšys
t	– tripletas
TEA	– trietilaminas
tirp.	– tirpalas
val.	– valanda, valandos
v.t.	– virimo temperatūra
žr.	– žiūrėti
q	– kvadrupletas
$\lambda$	– bangos ilgis (nm)
$\delta$	– poslinkis, milijoninėmis dalimis (m. d.)

## IŽANGA

Technologijų ir mokslo raida užtikrino ne tik lengvesnę buitį, tačiau ir gerokai prailgino vidutinę žmogaus gyvenimo trukmę. Prie to labai prisidėjo medicinos ir farmacinės chemijos tobulėjimas ligų gydime. Tačiau bakteriniai susirgimai ir toliau lieka opi problema mūsų civilizacijoje. Dėl šių mikroorganizmų prisitaikymo ir atsparumo vaistams, kasmet daugybė žmonių miršta nuo bakterinių susirgimų. Pavyzdžiui, pagal Pasaulio sveikatos organizacijos (*angl.* World Health Organization) duomenis, 2013 metais nuo infekcinių ligų (įskaitant ir bakterinių) pasaulyje mirė net 9,2 mln. žmonių. Dėl šių priežasčių naujų antibakterinių vaistų ieškojimas ir tyrimas vis dar išlieka aktualus ir reikalingas šių dienų pasaulyje.

Pirolidinono žiedo fragmentą turinčios molekulės gali pasižymėti dideliu biologiniu aktyvumu. Šis žiedas dažnai sutinkamas gamtoje, pavyzdžiui, alkaloidų ar flavoalkaloidų darinių struktūrose. Taip pat pirolidinono ciklas savo struktūra ir cheminėmis savybėmis panašus į  $\beta$ -laktamo žiedą. Būtent dėl minėto giminingumo gyvojoje gamtoje sutinkamiems junginiams, pirolidinono fragmentą turintys dariniai plačiai sintetunami ir tyrinėjami visame pasaulyje.

Karboksirūgščių hidrazidų sintezė yra populiari visame pasaulyje dėl šių junginių patogumo formuojant naujus heterociklinius junginius. Ypač aktualūs yra azolo fragmentą turintys dariniai, pavyzdžiui, tiazolai, oksadiazolai, triazolai. Šie junginiai plačiai tyrinėjami dėl jų rodomų antibakterinių, antioksidacinių, fungicidinių bei priešvėžinių savybių.

Naujų azolo fragmentų formavimui buvo pasirinktas 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas. Nemaža tikimybė, kad šio junginio dariniai pasižymės biologiniu aktyvumu.

**Projekto tikslas:** susintetinti 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidą ir pasinaudojus rūgšties hidrazido funkcinėmis savybėmis atlikti heterociklizacijos reakcijas bei ištirti gautų junginių antioksidacines, antibakterines savybes.

### **Projekto uždaviniai:**

- 1) Pasinaudojus 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido funkcinėmis grupėmis atlikti heterociklizacijos reakcijas su diketonais ir anglies disulfidu;
- 2) Atlikti 4-(4-amino-5-tioakso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-ono ciklizacijos reakcijas su  $\alpha$ -halogenkarbonilinais junginiais;
- 3) Iš 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido susintetinti semikarbazidus su fenilizotiocianatu ir KSCN bei atlikti gautų junginių ciklizacijos reakcijas;
- 4) Ištirti susintetintų azolų antioksidacines ir antibakterines savybes.

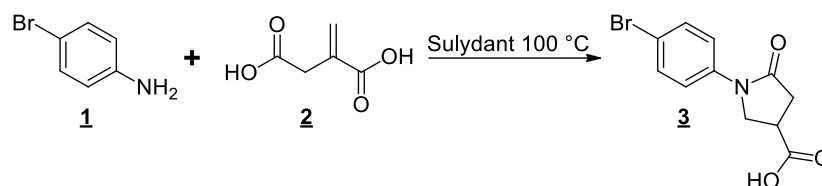


# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Azolo darinių sintezė ir savybės

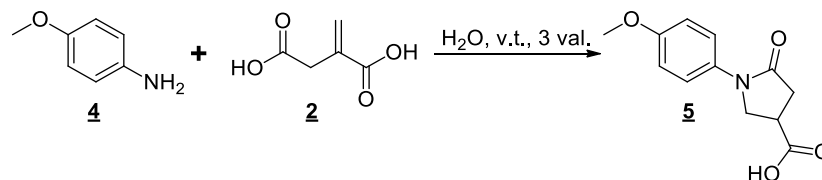
### 1.1.1. Pirolidinonų sintezė ir savybės

Vienas populiariausių 1-pakeistų-5-oksopirolidin-3-karboksirūgščių darinių sintezės metodų yra pirminių aminių reakcijos su itakono rūgštimi [1, 2]. Pavyzdžiui, straipsnio [1] autoriai pirolidinoną **3** susintetino sulydę 4-bromaniliną (**1**) su itakono rūgštimi (**2**) 100 °C temperatūroje (žr. 1.1 schemą), o produkto **3** išeiga siekė net 92 %.



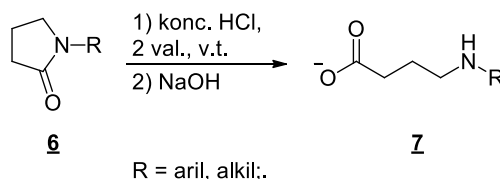
1.1 schema. Pirolidinono sintezė reagentus sulydant

Analogišką reakciją galima vykdyti ir vandenyje, pavyzdžiui, mokslininkai [2] pirolidinoną **5** gera išeiga gavo 4-metoksianiliną (**4**) paveikus itakono rūgštimi (**2**) vandenyje, virimo temperatūroje (žr. 1.2 schemą).



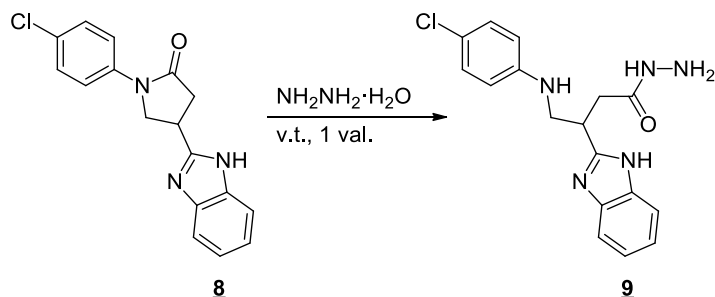
1.2 schema. Pirolidinono sintezė vandenyje

Yra žinoma [3, 4], kad junginius, savo struktūroje turinčius pirolidinono fragmentą, paveikus mineralinėmis rūgštimis ar šarmais, ciklinė struktūra suyra ir susidaro  $\gamma$ -aminorūgštys. Pavyzdžiui, straipsnio [3] autoriai aprašė reakciją, kurioje pirolidinonai **6** buvo 2 val. virinti konc. druskos rūgštyje, reakcijų metu susidarė  $\gamma$ -aminorūgščių **7** hidrokloridai. O mokslininkai [4] analogiškas reakcijas atliko natrio hidroksido vandeniniame tirpale – susidarė  $\gamma$ -aminorūgščių **7** natrio druskos (žr. 1.3 schemą).



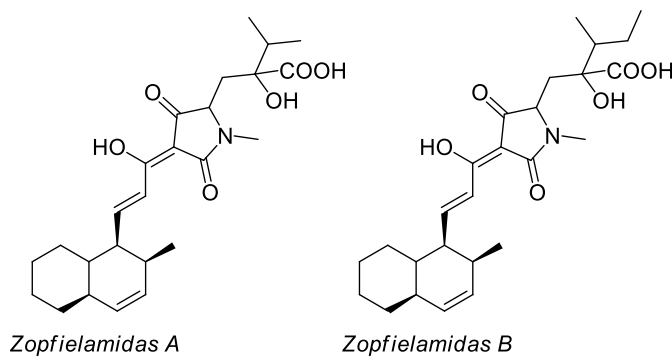
1.3 schema. Pirolidinono rūgštinė ir šarminė hidrolizė

Be to, pirolidinono ciklą galima atidaryti ir naudojant įvairius nukleofilus, pavyzdžiui, publikacijoje [5] pateikta pirolidinono **8** reakcija su hidrazino monohidratu. Reakcija buvo vykdyta 1 valandą, imant hidrazino monohidrato perteklių, mišinio virimo temperatūroje (žr. 1.4 schemą), o gautas  $\gamma$ -aminorūgšties hidrazidas **9** buvo išskirtas net 85 % išeiga.



#### 1.4 schema. Nukleofilinis pirolidinono žiedo atidarymas

Pirolidinono fragmentą turintys junginiai yra tyrinėjami gana plačiai, jie gali pasižymėti tuberkuliozę [6] ir ŽIV [7] slopinančiu, antioksidaciniu [8] ir nootropiniu (neuro-slopinančiu) [9] poveikiu. Taip pat, pirolidinono dariniai dažnai pasižymi ir antibakterinėmis savybėmis, pavyzdžiui, iš jūrinio grybelio *Zopfiella lapites* išskirti pirolidinono dariniai *Zopfielamidai A* ir *B* [10] (žr. 1.1 pav.) turėję vidutinį poveikį gramteigiamoms bakterijoms.



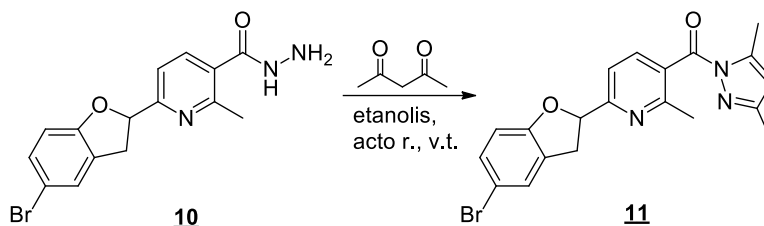
1.1 pav. Pirolidinono dariniai

Tačiau šioje publikacijoje [10] ištirti junginiai (žr. 1.1 pav.) labai gerai veikė gramneigiamas bakterijas *Acinetobacter calcoaceticus*, jų minimalios slopinančios koncentracijos siekė net nuo 2  $\mu\text{g/ml}$  iki 10  $\mu\text{g/ml}$ .

#### 1.1.2. Pirazolų ir pirolų dariniai bei savybės

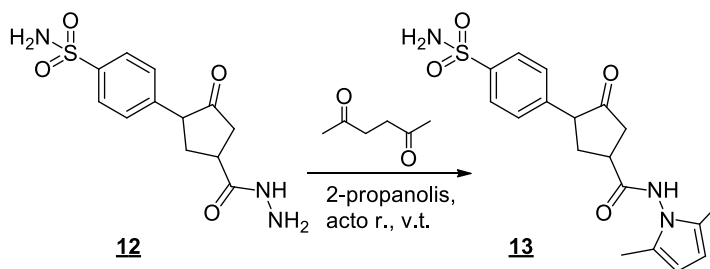
*Paal-Knorr* metodas yra plačiausiai taikomas pirolų ar pirazolų darinių sintezės būdas iš įvairių diketonų. Šiose reakcijose, kaip pradiniai junginiai, gali būti naudojami karboksirūgščių hidrazidai. Pavyzdžiui, publikacijoje [11] yra pateikta hidrazido **10** reakcija su 2,4-pentandionu

etanolyje, virimo temperatūroje (žr. 1.5 schemą). Acto rūgštis buvo panaudota kaip rūgštinis katalizatorius, o susintetinto pirazolo darinio **11** išeiga siekė net 91 %.



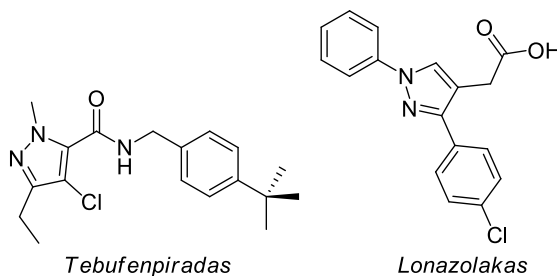
1.5 schema. Pirazolo sintezė

Straipsnio [12] autoriai susintetino pirolo darinį **13** iš karboksirūgšties hidrazido **12** ir 2,5-heksandiono (žr. 1.6 schemą). Reakcija buvo atlikta 2-propanolyje, virimo temperatūroje, esant acto rūgščiai, o gauto junginio **13** išeiga – 93 %.



1.6 schema. Pirolo sintezė

Yra žinoma [13–18], jog pirazolo fragmentą savo struktūroje turintys junginiai gali pasižymėti antiproliferacinėmis [13], antibakterinėmis [14, 15, 16, 17], priešgrybelinėmis [16], skausmą ir uždegimą malšinančiomis [16], antivirusinėmis [16], antituberkuliozinėmis [17], antimaliarinėmis [18] savybėmis. Be to, farmacijos pramonėje vartojami vaistai, pavyzdžiui, insekticidas *Tebufenpiradas* (žr. 1.2 pav.) ar nesteroidinis vaistas nuo uždegimo *Lonazolakas* (žr. 1.2 pav.), savo struktūroje turi pirazolo fragmentą.

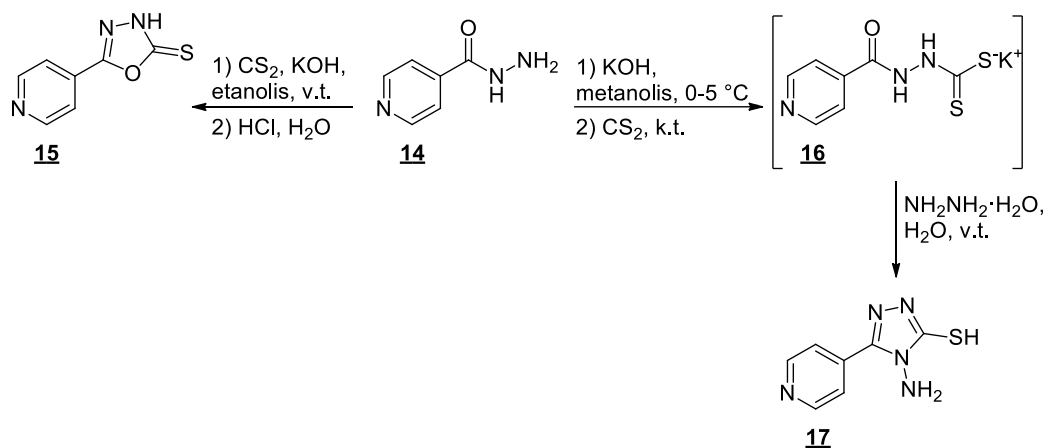


1.2 pav. Tebufenpirado ir Lonazolako molekulės

Kaip ir pirazolai, pirolo dariniai taip pat gali pasižymėti biologiniu aktyvumu. Pirolo junginiai gali turėti antituberkuliozinių [19], cholesterolio absorbciją slopinančių [20], priešušdegiminių [21], skausmą malšinančių [21], vėžinius susirgimus slopinančių [22] ir priešgrybelinių [23] savybių.

### 1.1.3. Oksadiazolų ir triazolų sintezė bei savybės

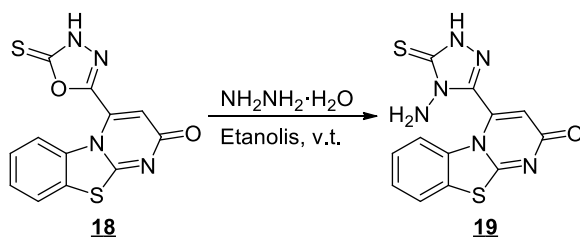
Oksadiazolų ir triazolų sintezei galima naudoti karboksirūgščių hidrazidus [24, 25]. Pavyzdžiui, publikacijos [30] autoriai aprašė reakciją, kurioje izonikotino rūgšties hidrazido (**14**), kalio hidroksido ir anglies disulfido mišinys buvo virintas etanolyje (žr. 1.7 schemą). Susintetintas 1,3,4-oksadiazol-tionas **15** buvo išskirtas 84 % išeiga [24].



#### 1.7 schema. Oksadiazolo [24] ir amino triazolo [25] darinių sintezė

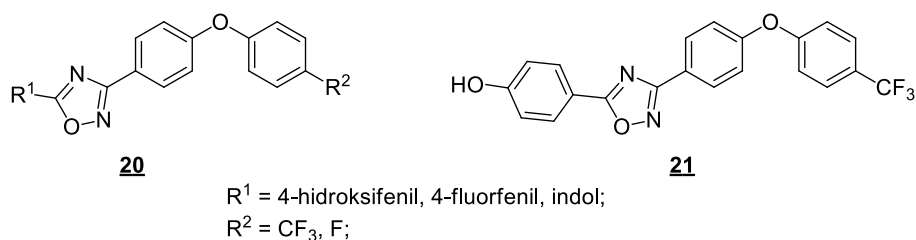
4-amino-1,2,4-triazolo **17** sintezę iš karboksirūgšties hidrazido pateikė straipsnio [25] autoriai. Izonikotino rūgšties hidrazidas (**14**) ir kalio hidroksidas buvo ištirpintas metanolyje, palaikant 0–5 °C temperatūrą. Tada buvo sulašintas anglies disulfidas ir reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį (žr. 1.7 schemą). Tokiu būdu susintetintas tarpinis kalio ditiokarbazatas **16**, kuris buvo išskirtas reakcijos mišinį nufiltravus. Vėliau, druską **16** paveikus hidrazino monohidratu ir pavirinus mišinį vandenyje, buvo susintetintas triazolo darinys **17**, kurio išeiga siekė 80 %.

4-amino-1,2,4-triazolo darinius taip pat galima gauti ir iš 1,3,4-oksadiazolo darinių, pavyzdžiui, publikacijos [26] mokslininkai oksadiazolą **18** paveikė hidrazino monohidratu etanolyje, virimo temperatūroje (žr. 1.8 schemą). Verta paminėti, kad tokiu būdu susintetintas 4-aminotriazolas **19** buvo išskirtas tik 38 % išeiga.



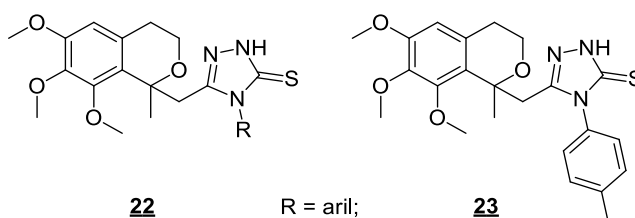
#### 1.8 schema. Aminotriazolo sintezė iš oksadiazolo

Yra ištirta [27–38], kad oksadiazolo dariniai dažnai pasižymi antimaliariniu [27], priešvėžiniu [27], priešgrybeliniu [28],  $\alpha$ -gliukozidazę (maltazę) slopinančiu [29], prieštuberkulioziniu [30], antibakteriniu [31, 32, 33] aktyvumu. Pavyzdžiui, straipsnyje [31] aprašomi oksadiazolo dariniai **20** (žr. 1.3 pav.) slopino gramteigiamų bakterijų (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* ir kt.) ląstelių sienelių biosintezę, o nustatyta junginio **21** (žr. 1.3 pav.) minimali slopinanti koncentracija (angl. MIC) siekė net 1–2  $\mu\text{g/ml}$ .



**1.3 pav.** Oksadiazolo dariniai

Triazolo fragmentą savo sudėtyje turintys junginiai gali pasižymėti prieštuberkuliozinėmis [34], priešgrybelinėmis [35, 36], priešvėžinėmis [37], antivirusinėmis [38] savybėmis. Verta paminėti, kad publikacijoje [39] triazolo žiedo dariniai **22** (žr. 1.4 pav.) buvo tirti prieš *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Klebsiella pneumoniae* bakterijas agar difuziniu metodu.



**1.4 pav.** Triazolo dariniai

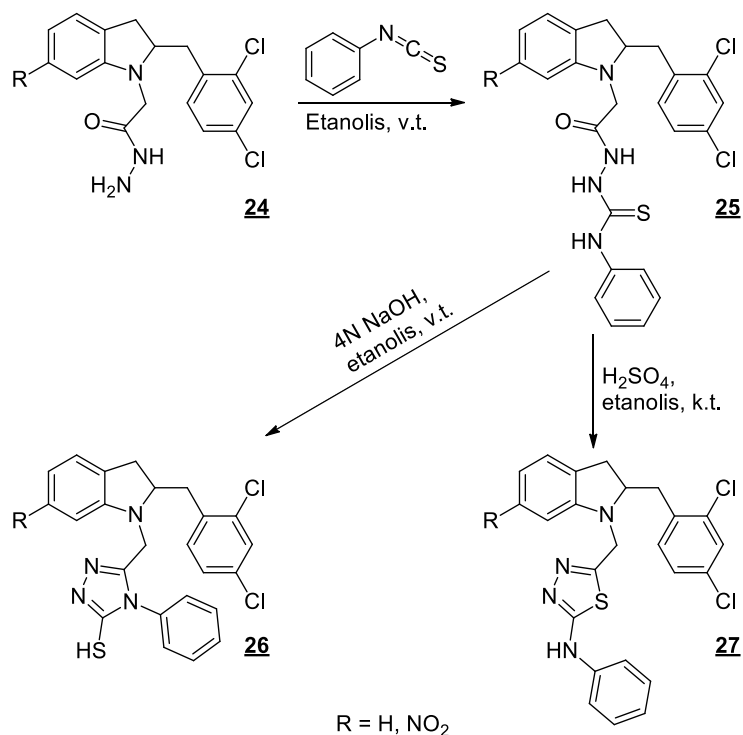
Tyrimo [39] metu buvo nustatyta, kad junginio **23** (žr. 1.4 pav.) minimalios slopinančios koncentracijos buvo tokios pat, kaip ir vaistų pramonėje naudojamo antibiotiko ampicilino.

#### 1.1.4. Tioseмикarbazidų sintezė ir ciklizacijos reakcijos

Iš karboksirūgščių hidrazidų galima susintetinti tiosemikarbazidus [40], kurie dažnai yra naudojami kaip tarpiniai junginiai tiadiazolų ir triazolų darinių sintezėje [41–44]. Pavyzdžiui, publikacijoje [40] yra pateiktos hidrazidų **24** ir fenilizotiocianato reakcijos etanolyje, virimo temperatūroje, kurių metu susintetinti tiosemikarbazidai **25** 85–91 % išeiga (žr. 1.9 schemą).

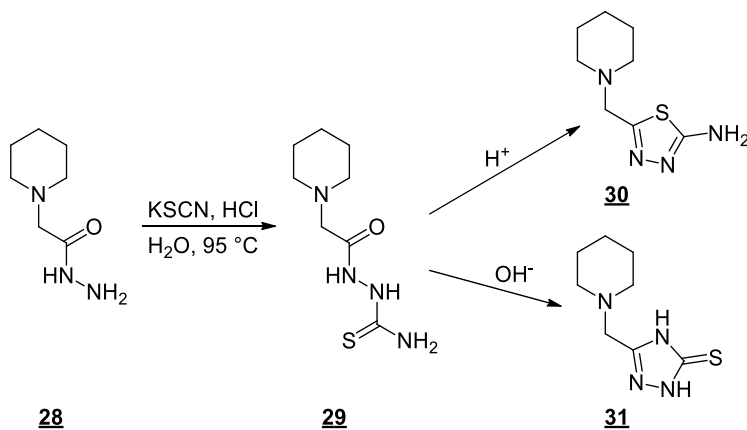
Toliau autoriai [40] tiosemikarbazidus **25** panaudojo triazolo **26** ir tiadiazolo **27** darinių sintezėje (žr. 1.9 schemą). Tioseмикarbazidai **25** buvo ištirpinti etanolyje ir paveikti 4 N natrio

hidroksido vandeniniu tirpalu bei konc. sieros rūgštimi. Susintetinti 1,2,4-triazol-5-tiolio **26** ir 2-amino-1,3,4-tiadiazolo **27** dariniai buvo išskirti atitinkamai 48–79 % bei 80–86 % išeiga.



**1.9 schema.** Tioseмикarbazidų sintezė ir ciklizacijos reakcijos

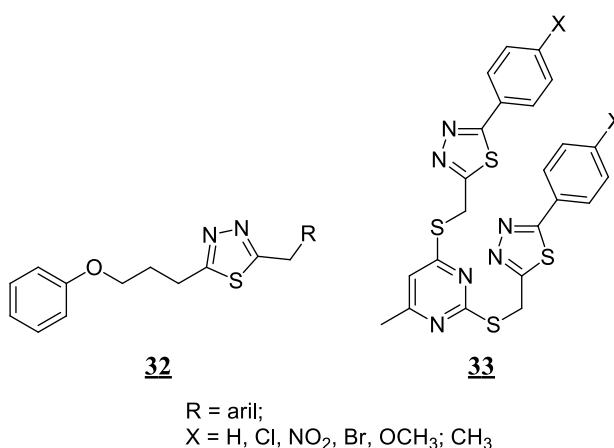
Tioseмикarbazidus taip pat galima susintetinti reakcijoms naudojant tiociano druskas, o tokio tipo reakcijas aprašė publikacijos [45] mokslininkai. Čia karboksirūgšties hidrazido **28**, druskos rūgšties ir kalio tiocianato druskos vandeninis tirpalas buvo maišytas 4 val. 95 °C temperatūroje. Reakcijos mišinį neutralizavus iki pH 6–7, buvo išskirtas tiosemikarbazidas **29** 64 % išeiga (žr. 1.10 *schema*). Junginį **29** vėliau paveikus sieros rūgštimi ar kalio hidroksidu, susintetinti atitinkamai 2-amino-1,3,4-tiadiazolo **30** bei 1,2,4-triazol-5-tiono **31** dariniai.



**1.10 schema.** Tioseмикarbazidų sintezė su KSCN

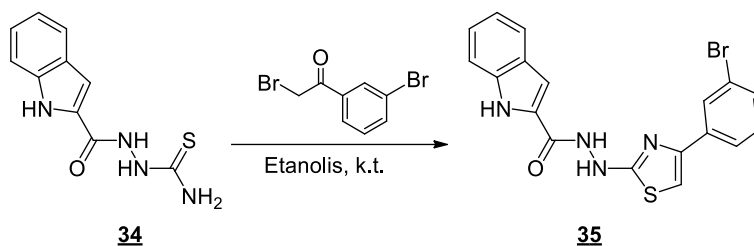
Tiadiazolo fragmentą turintys junginiai gali pasižymėti antibakteriniu aktyvumu, pavyzdžiui, straipsnio [46] autoriai ištyrė susintetintus tiadiazolo darinius **32** (žr. 1.5 pav.) prieš gramteigiamas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus durans*) ir gramneigiamas (*Enterobacter aerogenes*, *Salmonella infantis* ir pan.) bakterijų kultūras. Visi tirti junginiai **32** (žr. 1.5 pav.) rodė gana gerą aktyvumą prieš *Staphylococcus aureus* bakterijas.

Straipsnio [47] mokslininkai ištyrė tiadiazolo darinių **33** (žr. 1.5 pav.) aktyvumą prieš gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų kultūras. Tyrime buvo nustatyta, kad tiadiazolai su chloro pakaitu bei NO<sub>2</sub> funkcinė grupe prieš *Pseudomonas aeruginosa* bakterijas veikė geriau nei farmacijoje naudojamas antibiotikas chloramfenikolis. Be to, tiadiazolo fragmentą turintys junginiai gali turėti antikonvulsinių [48], fermentus karboanhidrazės [49] ir  $\alpha$ -amilazės [50] fermentus slopinančių savybių.



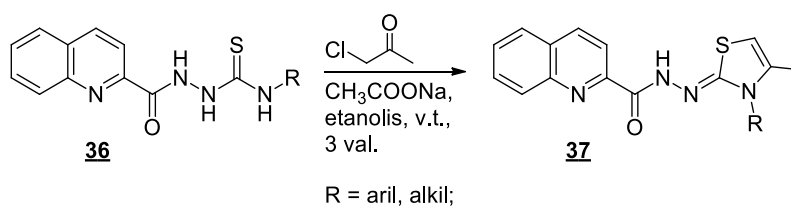
**1.5 pav.** Tiadiazolo dariniai

Yra žinoma [51–53], kad tiosemikarbazidus galima ciklizuoti prijungiant  $\alpha$ -halogenkarbonilinius junginius ir taip suformuojant penkianarius heterociklus. Pavyzdžiui, publikacijos [51] autoriai tiosemikarbazidą **34** paveikė 2,3'-dibromacetofenonu etanolyje, kambario temperatūroje. Reakcija vykdyta 25 min, o tiazolas **35** išskirtas 60 % išeiga (žr. 1.11 schemą).



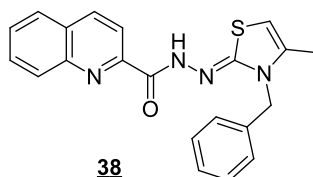
**1.11 schema.** Tiosemikarbazido ciklizacija su 2,3'-dibromacetofenonu

Straipsnio [52] autoriai atliko tiosemikarbazidų **36** ciklizacijas su chloracetonu (žr. 1.12 schemą). Reakcijos buvo vykdytos etanolyje, virimo temperatūroje, esant natrio acetatui, o gauti tiazolo dariniai **37** buvo išskirti 82–87 % išeiga.



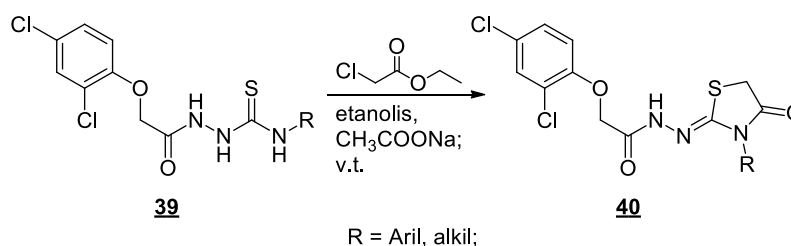
**1.12 schema.** Tiosemikarbazidų ciklizacija su chloracetonu

Mokslininkai [52] taip pat ištyrė gautų junginių **37** (žr. 1.12 schemą) antibakterinį ir priešgrybelinį aktyvumą. Buvo nustatyta, kad tiazolo darinio **38** (žr. 1.6 pav.) aktyvumas prieš grybelį *Candida* buvo panašus į komerciškai vartojamo vaisto ketokonazolo.



**1.6 pav.** Prieš grybelį *Candida* aktyvus tiazolo darinys

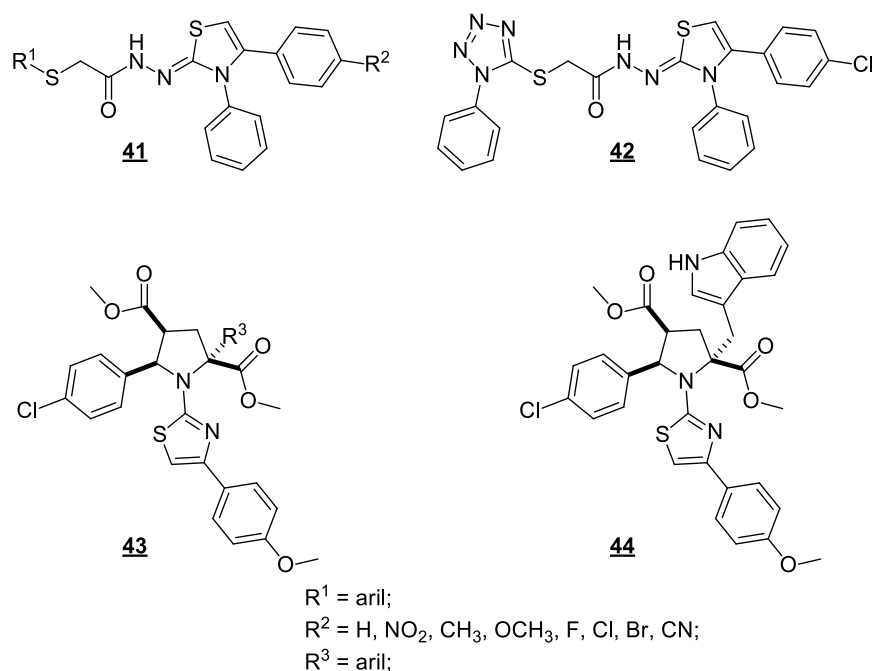
Tiosemikarbazidus taip pat galima ciklizuoti su monochloracto rūgšties etilo esteriu. Publikacijos [53] mokslininkai junginius **39** paveikė etilchloracetatu etanolyje, virimo temperatūroje (žr. 1.13 schemą). Natrio acetatas buvo naudotas kaip bazinis katalizatorius, o gautų tiazolonų **40** išeiga siekė 75–83 %.



**1.13 schema.** Tiosemikarbazidų ciklizacija su etilchloracetatu

Tiazolo dariniai gali turėti priešvėžinių [54, 55, 56],  $\alpha$ -gliukozidazę slopinančių [57], priešgrybelinių [58, 59], antioksidacinių [60] ir antibakterinių [61–65] savybių. Pavyzdžiui, straipsnio [61] autorių susintetinti tiazolo dariniai **41** (žr. 1.7 pav.) buvo ištirti prieš įvairių rūšių bakterijas. Iš mokslininkų gautų rezultatų buvo matyti, kad tiazolo **42** (žr. 1.7 pav.) aktyvumas prieš *Pseudomonas aeruginosa* bakterijas prilygo antibiotikui streptomycinui.



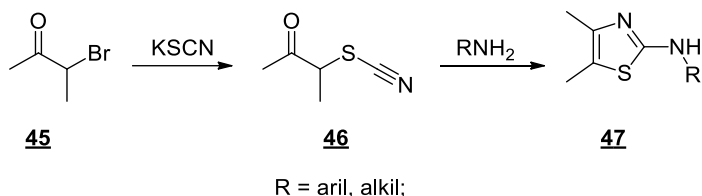


**1.7 pav.** Tiazolų dariniai

O publikuoti [65] tiazolo junginiai **43** (žr. 1.7 pav.) buvo ištirti prieš *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis* ir *Aeromonashydrophila* bakterijas. Nustatyta, kad ištirto tiazolo **44** (žr. 1.7 pav.) minimali slopinanti koncentracija yra tokia pat, kaip antibiotiko ampicilino.

### 1.1.5. 2-aminotiazolų sintezė ir savybės

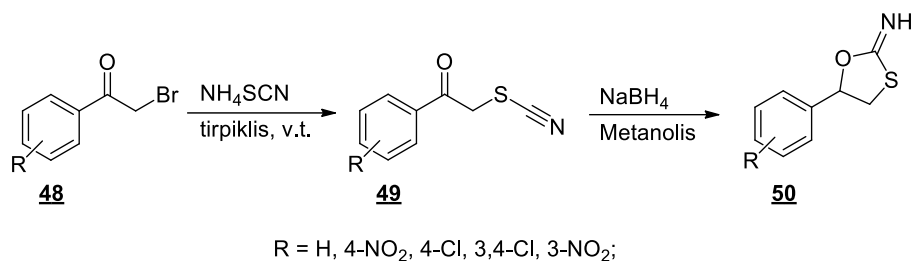
Kaip minėta anksčiau, aminotiazolo darinius galima susintetinti iš tiosemikarbazidų juos ciklizuojant su  $\alpha$ -halogenkarbonilniais junginiais (žr. poskyrį „1.1.4. Tiosemikarbazidų sintezė ir ciklizacijos reakcijos“). Tačiau literatūroje [66] pateikiamas ir alternatyvus metodas aminotiazolams gauti. Reaguojant 3-brombutan-2-onui (**45**) su KSCN susidaro tarpinis 3-tiocianatbutan-2-onas (**46**), kurį paveikus aromatiniais arba alifatiniais pirminiais aminais susidaro 2-aminotiazolai **47** (žr. 1.14 schemą).



**1.14 schema.** Bendrinė reakcijos schema

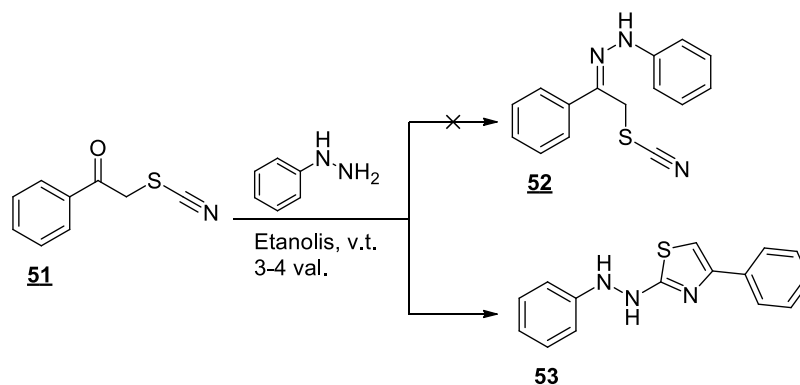
Publikacijoje [67] pateikiama tiocianatetanonų **49** sintezė iš 2-bromacetofenonų **48** ir amonio tiocianato (žr. 1.15 schemą). Šios reakcijos buvo atliktos įvairiose tirpikliuose, virimo

temperatūroje, o gautus junginius **49** paveikus natrio borohidridu buvo susintetinti 1,3-oksatiolan-2-iminai **50**.



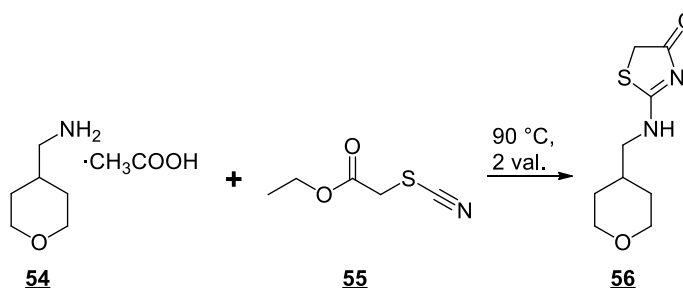
**1.15 schema.** 2-bromacetofenonų reakcijos su amonio tiocianatu

Straipsnio [68] autoriai atliko 1-fenil-2-tiocianatetanono (**51**) reakciją su fenilhidrazinu etanolyje, virimo temperatūroje. Ištyrus šią reakciją nustatyta, kad nesusidarė hidrazonas **52**, o iš reakcijos mišinio buvo išskirtas 2-aminotiazolas **53** (žr. 1.16 schemą).



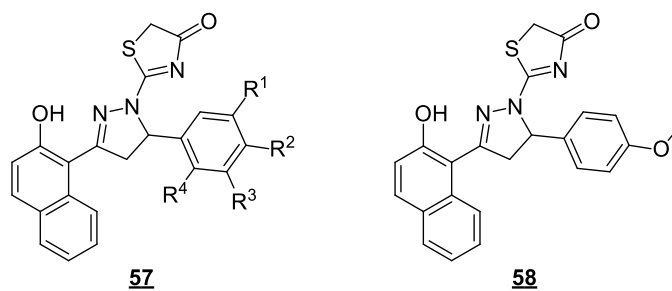
**1.16 schema.** Tiazolo susidarymo reakcija

Patento [69] autoriai tetrahidropirano druskos **54** ir esterio **55** mišinį 2 val. maišė 90 °C temperatūroje (žr. 1.17 schemą). Tačiau susidaręs tiazolonas **56** iš reakcijos mišinio buvo išskirtas tik 18 % išeiga.



**1.17 schema.** Tiazolono sintezės reakcija

Mokslininkai [70] ištyrė susintetintų tiazolono darinių **57** (žr. 1.8 pav.) citotoksines savybes prieš *HCT116* žmogaus storosios žarnos vėžio ląstelių linijas.



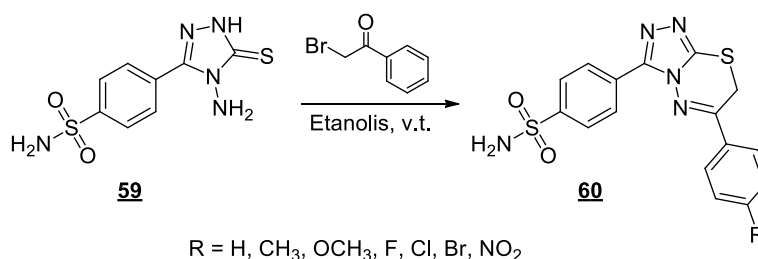
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = H, OCH<sub>3</sub>;

**1.8 pav.** Tiazolono dariniai

Nustatyta, kad junginys **58** (žr. 1.8 pav.) geriausiai veikė *HCT116* ląsteles, o jo vidutinė augimą slopinanti koncentracija (GI<sub>50</sub>) siekė 11,85 μM [70].

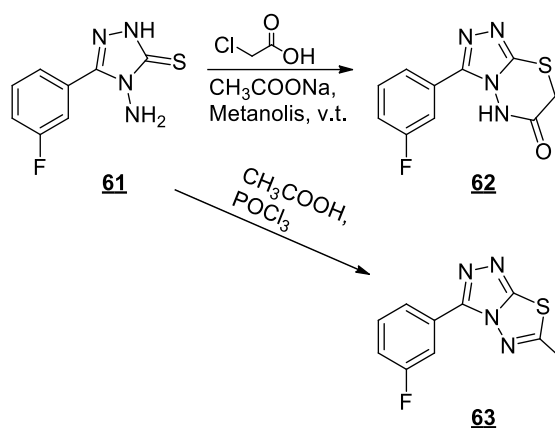
### 1.2. 4-amino-1,2,4-triazol-5-tionų ciklizacijos reakcijos ir savybės

4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono fragmentą turintys junginiai, kaip ir tiosemikarbazidai (žr. poskyrį „1.1.4. Tiosemikarbazidų sintezė ir ciklizacijos reakcijos“), gali būti ciklizuojami prijungiant α-halogenkarbonilinius junginius [71–73]. Pavyzdžiui, straipsnyje [71] aprašytos aminotriazolo **59** reakcijos su įvairiais 4'-pakeistais-2-bromacetofenonais. Reakcijos buvo vykdytos etanolyje, virimo temperatūroje, o gautų junginių **60** išeiga 64–78 % (žr. 1.18 schemą).



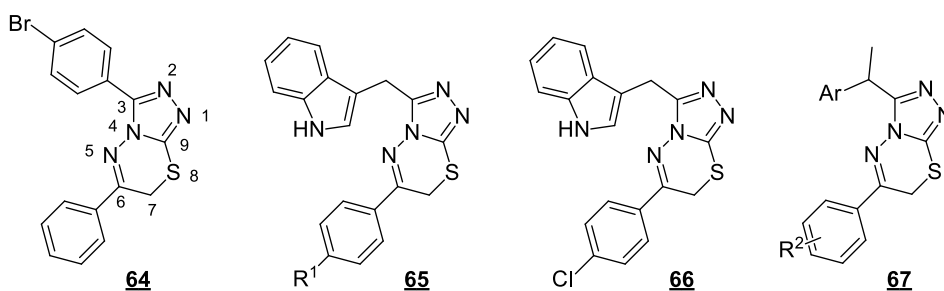
**1.18 schema.** Aminotriazolo ciklizacija su 4'-pakeistais-2-bromacetofenonais

Publikacijoje [72] aprašyta 4-amino-1,2,4-triazolo **61** ciklizacijos reakcija su monochloracto rūgštimi (žr. 1.19 schemą). Reakcijos mišinys buvo 10 val. virintas metanolyje su baziniu katalizatoriumi natrio acetatu, o gauto triazoltiadiazinono **62** išeiga siekė 80 %. Be to, mokslininkai [72] taip pat pateikė 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono **61** ciklizaciją su acto rūgštimi fosforo oksichloride (POCl<sub>3</sub>). Reakcijos mišinys buvo virintas 10 val., o gauto triazoltiadiazolo **63** išeiga siekė 85 % (žr. 1.19 schemą).



**1.19 schema.** Aminotriazolo ciklizacijos su monochloracto ir acto rūgštimis

Publikacijos [74] mokslininkai susintetino triazoldiazino darinius ir ištyrė gautų junginių prieštuberkuliozines savybes. Tyrimai buvo atlikti prieš vaistams atsparias *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*, *MDRTB* ir *RDRTB* rūšis. Gauti rezultatai parodė, kad autorių [74] ištirtas triazoldiazinas **64** (žr. 1.9 pav.) rodė didesnę aktyvumą prieš *MDRTB* ir *RDRTB* bakterijas nei komerciškai vartojamas preparatas rifampicinas. Šio straipsnio autoriai taip pat nagrinėjo ir struktūros-aktyvumo ryšio (SAR) dėsningumus. Buvo nustatyta, kad stipriai elektronus patraukiančio fluoro pakaito ir nitro grupės bei elektron-donorinė metoksigrupė, esančios *para*-padėtyje, benzeno žiede, prijungto prie triazoldiazino 6-to anglies atomo, gali žymiai sumažinti junginių aktyvumą prieš *H37Rv* bakterijas. Tačiau buvo pastebėta, kad toje pačioje padėtyje esantis bromo arba vandenilio atomas gali padidinti junginių aktyvumą prieš *H37Rv* bakterijas.



$R^1 = \text{H, Cl, CH}_3, \text{NO}_2, \text{N(CH}_3)_2$

Ar = aril;

$R^2 = \text{halogen, alkil}$

**1.9 pav.** Triazoldiazino dariniai

Straipsnio [75] autoriai ištyrė triazoldiazino darinių **65** (žr. 1.9 pav.) antimikrobinį aktyvumą prieš įvairių rūšių bakterijas. Iš tyrimų rezultatų matyti, kad kai kurių triazoldiazino darinių, pavyzdžiui, junginio **66** (žr. 1.9 pav.), aktyvumas prieš *Bacillus cereus* bakterijas prilygo plačiai vartojamam antibiotikui chloramfenikoliui.

O publikacijoje [76] buvo tyrinėtos triazoldiazino darinių **67** (žr. 1.9 pav.) priešvėžinės savybės. Tyrimams buvo pasirinktos žmogaus kepenų *Huh7*, krūties *MCF7* ir storosios žarnos *HCT116* vėžio ląstelių linijos. Visi ištirti junginiai **67** (žr. 1.9 pav.) slopino vėžinių ląstelių proliferaciją.

### **1.3. Literatūros apžvalgos apibendrinimas**

Azolo dariniai, tokie kaip: pirolidinonai, oksadiazolai, triazolai, tiazolai ir kt., mokslinėje literatūroje tyrinėjami gana plačiai. Karboksirūgščių hidrazidai ir tiosemikarbazidai naudojami kaip patogūs pradiniai junginiai azolo dariniams gauti. Remiantis surinkta literatūra, azolo junginiai gali pasižymėti dideliu biologiniu aktyvumu. Tiesa, publikacijose dažnai yra išskiriamas azolo junginių antibakterinis veikimas. Literatūroje taip pat yra pateikiama nemažai galimybių, kaip padidinti azolo darinių biologinį poveikį. Viena iš jų – aminotriazolų ciklizacijos su  $\alpha$ -halogenkarbonilinais junginiais. Taigi, azolo dariniai turi didelį biologinį potencialą, kurį galima būtų pritaikyti ir mažamolekulinių vaistų pramonėje. Dėl visų šių priežasčių, atliekant naujų biologiškai aktyvių molekulių paiešką, verta atkreipti dėmesį į azolo junginius, vykdyti jų sintezę ir tęsti tyrinėjimus.

## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMO METODAI

### 2.1. Naudotos medžiagos

2.1 lentelė. Naudotų medžiagų sąrašas

Reagentas	Bruto formulė	Pardavėjas/gamintojas	Grynumas
2-metil-5-nitroanilinas	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	„Sigma-Aldrich“	95 %
Itakono rūgštis	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	„Sigma-Aldrich“	99 %
Hidrazino monohidratas	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	„Sigma-Aldrich“	64 % vandeninis tirp.
2,4-pentandionas	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	„Sigma-Aldrich“	99 %
2,5-heksandionas	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	„Sigma-Aldrich“	98 %
Anglies disulfidas	CS <sub>2</sub>	„Sigma-Aldrich“	99 %
Fenilizotiocianatas	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NS	„Sigma-Aldrich“	98 %
Kalio tiocianatas	KSCN	„Sigma-Aldrich“	99 %
2-bromacetofenonas	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrO	„Sigma-Aldrich“	98 %
2-brom-4'-chloracetofenonas	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> BrClO	„Sigma-Aldrich“	98 %
2,4'-dibromacetofenonas	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Br <sub>2</sub> O	„Sigma-Aldrich“	98 %
Chloracetonas	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> ClO	„Sigma-Aldrich“	95 %
Monochloracto rūgšties etilo esteris	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	„Sigma-Aldrich“	99 %
2,4,6-tripiridil- <i>s</i> -triazinas	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>	„Sigma-Aldrich“	98 %
2,2'-azin-bis(3-etil benzotiazolin-6-sulfono rūgšties) amonio druska	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>4</sub>	„Sigma-Aldrich“	98 %
2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikalas	C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	„Sigma-Aldrich“	-

### 2.2. Tyrimo metodai

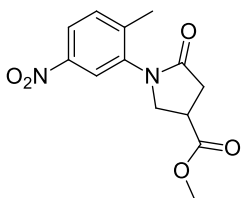
Reakcijų eiga stebėta naudojant *Merc Silica gel 60 F25* plokšteles, pasitelkiant ultravioletinę spinduliuotę ( $\lambda = 254$  nm ir 366 nm). Lydimosi temperatūros buvo nustatytos atviruose kapiliaruose naudojant *B-540 Melting Point Analyzer* (Buchi Corporation, USA) aparatą. BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* (<sup>1</sup>H 400 MHz, <sup>13</sup>C 101 MHz) spektrometru. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai  $\delta$  skalėje pateikti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai užrašyti *PERKIN ELMER Spectrum 100FT-IR* spektrometru. Elementinė analizė

buvo atlikta *Exerter Analytical CE-440 Elemental* prietaisu. Biologiniuose tyrimuose naudotas spektrofotometras *Shimadzu UV-1280*.

1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**2**) (CAS registracijos numeris 345297-69-0) buvo susintetinta pagal žinomą metodiką [77]. Junginio spektriniai duomenys ir nustatyta lydymosi temperatūra (177–178 °C) sutampa su aprašytais literatūroje [78]. 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksilmetanoatas (**3**) ir 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**4**) turi tik priskirtus CAS registracijos numerius. Šių junginių (**3** ir **4**) sintezės metodikos, spektriniai duomenys ir lydymosi temperatūros mokslinėje literatūroje nėra pateiktos, todėl buvo aprašytos šiame darbe.

### 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksilmetanoatas (**3**)

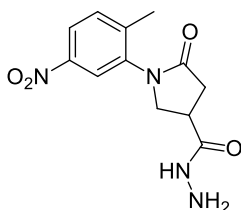
(CAS registracijos numeris 1239837-99-0)



Karboksirūgštis **2** (2,50 g, 9,46 mmol), 1 lašo sieros rūgštis ir metanolio mišinys virintas 4 val. Po to, reakcijos mišinys nudistiliuotas sumažintame slėgyje rotaciniu garintuvu, o likutis neutralizuotas 30 ml Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 %) vandeniniu tirpalu. Gauti junginio **3** kristalai filtruoti ir perkristalizuoti iš 2-propanolio. Išeiga 2,41 g. (91 %). Lyd. t. 96–97 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1724, 1699 (CO); 1520 (NO). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,64–2,83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,50–3,59 (m, 1H, CH); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85–4,06 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,55–8,20 (m, 3H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,81 (CH<sub>3</sub>); 33,50 (CH); 36,24 (CH<sub>2</sub>CO); 51,22 (NCH<sub>2</sub>); 52,15 (OCH<sub>3</sub>); 121,99, 122,25, 131,86, 138,26, 144,38, 146,09 (C<sub>ar</sub>); 171,74, 173,21 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, %: C 56,11; H 5,07; N 10,07. Nustatyta, %: C 56,15; H 5,25; N 10,35.

### 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**4**)

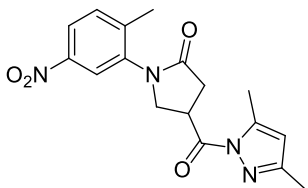
(CAS registracijos numeris 1554411-16-3)



Esterio **3** (11,40 g, 40,97 mmol), hidrazino monohidrato (5 g, 0,10 mol) ir 2-propanolio mišinys virintas 5 val. Reakcijos mišiniui atvėsus, susidariusios hidrazido **4** nuosėdos filtruotos bei perkristalizuotos iš 2-propanolio ir vandens mišinio. Išeiga 10,14 g. (89 %). Lyd. t. 179–180 °C (iš 2-propanolio ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3278, 3080 (NH, NH<sub>2</sub>); 1669, 1661 (CO), 1517 (NO). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,51–2,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,19–3,29 (m, 1H, CH); 3,69–3,98 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,33 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,54–8,19 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 9,25 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,89 (CH<sub>3</sub>); 34,27 (CH); 35,30 (CH<sub>2</sub>CO); 52,18 (NCH<sub>2</sub>); 122,01,

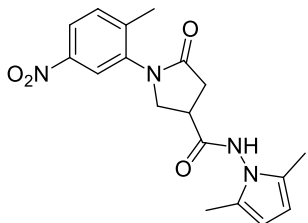
122,17, 131,87, 138,46, 144,43, 146,08 ( $C_{ar}$ ); 171,81, 172,22 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $C_{12}H_{14}N_4O_4$ , %: C 51,80; H 5,07; N 20,13. Nustatyta, %: C 51,87; H 5,36; N 20,12.

#### 4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-karbonil)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (5)



Hidrazido **4** (1,00 g, 3,59 mmol), 2,4-pentandiono (0,98 g, 9,79 mmol) ir 0,2 ml acto rūgšties mišinys virintas 1,4-dioksane 5 val. Po to, reakcijos mišinys nudistiliuotas sumažintame slėgyje, ant likučio įpilta 30 ml vandens, gerai išmaišyta. Išsiskyrusios junginio **5** nuosėdos filtruotos, plautos vandeniu ir perkristalizuotos iš 2-propanolio. Išeiga 0,72 g. (59 %). Lyd. t. 167–168 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1731, 1708 (CO); 1583 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,18, 2,28 (2s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,65–2,96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,50–3,62 (m, 1H, CH pirolidin); 3,88–4,21 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,22 (s, 1H, CH pirazol); 7,48–8,28 (m, 3H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 13,52, 14,07, 17,90 (3CH<sub>3</sub>); 33,50 (CH pirolidin); 36,69 (CH<sub>2</sub>CO); 51,64 (NCH<sub>2</sub>); 111,55 (CH pirazol); 122,00, 122,23, 131,84, 138,26, 143,87, 144,41, 146,10, 152,09 ( $C_{ar}$ , C pirazol); 171,65, 172,66 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $C_{17}H_{18}N_4O_4$ , %: C 59,64; H 5,30; N 16,37. Nustatyta, %: C 59,51; H 5,49; N 16,38.

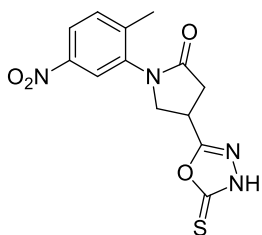
#### N-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksamidas (6)



Hidrazido **4** (0,60 g, 2,16 mmol), 0,2 ml acto rūgšties ir 2,5-heksandiono (0,60 g, 5,26 mmol) mišinys virintas 1,4-dioksane 18 val. Reakcijos mišinys nugarintas sumažintame slėgyje, ant likučio įpilta 30 ml vandens, gerai išmaišyta. Gautos junginio **6** nuosėdos filtruotos ir perkristalizuotos iš 2-propanolio ir H<sub>2</sub>O. Išeiga 0,41 g. (53 %). Lyd. t. 210–211 °C (iš 2-propanolio ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3297 (NH); 1710, 1680 (CO); 1507 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 1,98, 2,02, 2,29 (3s, 9H, 3CH<sub>3</sub>); 2,63–2,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,50–3,61 (m, 1H, CH pirolidin); 3,83–4,19 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 5,66 (s, 2H, 2CH pirol); 7,54–8,25 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 10,89 (s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 10,94, 17,81 (3CH<sub>3</sub>); 34,04 (CH pirolidin); 35,37 (CH<sub>2</sub>CO); 51,87 (NCH<sub>2</sub>); 103,11 (2CH pirol); 122,01, 122,27, 126,75, 131,89, 138,32, 144,45, 146,11 ( $C_{ar}$ , C pirazol); 171,88, 172,04 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $C_{18}H_{20}N_4O_4$ , %: C 60,66; H 5,66; N 15,72. Nustatyta, %: C 60,22; H 5,82; N 15,45.

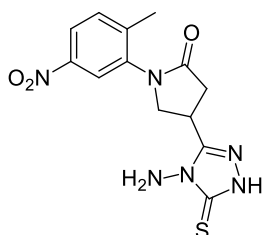


### 1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas (8)



Kalio hidroksido (0,15 g, 2,69 mmol), anglies disulfido (0,21 g, 2,69 mmol) ir metanolio tirpalas kambario temperatūroje maišytas 30 min. Tada subertas hidrazidas **4** (0,50 g, 1,79 mmol) ir reakcijos mišinys maišytas 24 val. 30 °C temperatūroje. Tirpalas nufiltruotas, o filtratas skiestas dietilo eteriu. Susidariusios nuosėdos filtruotos ir ištirpintos vandenyje, o mišinys parūgštintas konc. HCl iki pH 6. Susidariusios junginio **8** nuosėdos nufiltruotos ir plautos vandeniui. Išeiga 0,40 g (69 %). Lyd. t. 203–204 °C (iš vandens). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3403 (NH); 1689 (CO); 1591 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,69–3,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,89–4,22 (m, 3H, CH, NCH<sub>2</sub>); 7,54–8,27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 13,64 (pl. s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,92 (CH<sub>3</sub>); 29,15 (CH); 33,70 (CH<sub>2</sub>CO); 51,32 (NCH<sub>2</sub>); 122,06, 122,36, 131,89, 138,07, 144,45, 146,10, (C<sub>ar</sub>); 164,07 (C oksadiazol), 171,23 (CO), 178,00 (C=S). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 48,27; H 3,47; N 16,08. Nustatyta, %: C 48,53; H 3,74; N 16,32.

### 4-(4-amino-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (9)

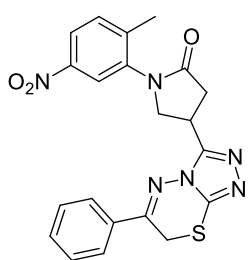


Kalio hidroksido (1,14 g, 20,27 mmol), anglies disulfido (1,54 g, 20,27 mmol) ir metanolio tirpalas maišytas 30 min., kambario temperatūroje. Tada subertas hidrazidas **4** (3,76 g, 13,51 mmol) ir reakcijos mišinys maišytas 24 val. 30 °C temperatūroje. Tada tirpalas nufiltruotas ir filtratas skiestas dietilo eteriu. Susidariusios nuosėdos filtruotos, džiovintos ir ištirpintos 2-propanolyje. Į tirpalą sulašinus hidrazino monohidrato (6,00 g, 0,12 mol), reakcijos mišinys virintas 72 val. Po to, tirpalas skiestas vandeniui ir acto rūgštinti (iki pH 5) bei pavirintas dar 10 min. Susidariusios junginio **9** nuosėdos nufiltruotos ir perkristalizuotos iš 2-propanolio. Išeiga 3,52 g (78 %). Lyd. t. 212–213 °C, (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3307, 3163 (NH, NH<sub>2</sub>); 1679 (CO); 1563 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,78–2,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,91–4,29 (m, 3H, CH, NCH<sub>2</sub>); 5,57 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,54–8,21 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 13,64 (s, 1H, SH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,94 (CH<sub>3</sub>); 28,57 (CH); 33,84 (CH<sub>2</sub>CO); 51,95 (NCH<sub>2</sub>); 121,84, 122,22, 131,89, 138,30, 144,33, 146,09, 152,73, (C<sub>ar</sub>, C triazol); 167,25 (CSH), 171,79 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 46,70; H 4,22; N 25,14. Nustatyta, %: C 46,43; H 4,29; N 24,85.

**Bendra 4-(6-aril-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onų sintezė**

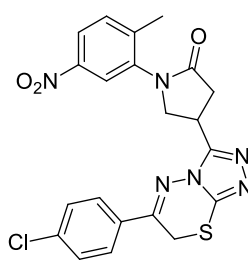
4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono **9** (0,34 g, 1,00 mmol),  $\alpha$ -halogenkarbonilinio junginio (2-bromacetofenono, 2-brom-4'-chloracetofenono, 2,4'-dibromacetofenono) (1,20 mmol) ir 20 ml 1,4-dioksano mišiniai buvo virinti 10 val. Po reakcijų tirpalus atvėsinus susidarė nuosėdos, kurios buvo ištirpintos dimetilformamide (DMF), o mišinius praskiedus natrio acetato 10 % vandeniniu tirpalu buvo išskirti junginiai **10–12**.

**1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(6-fenil-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-3-il)pirolidin-2-onas (10)**



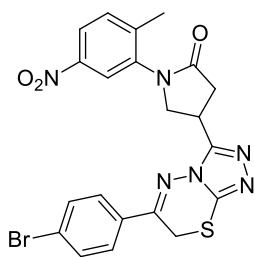
Išėiga 0,21 g (48 %). Lyd. t. 262–263 °C (iš DMF ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1705 (CO); 1602, 1578, 1543 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,87–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,04–4,32 (m, 3H, CH, NCH<sub>2</sub>); 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub> tiadiazin); 7,45–8,32 (m, 8H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 18,50 (CH<sub>3</sub>); 23,56 (CH<sub>2</sub> tiadiazin), 28,86, 34,99, (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO pirolidin); 52,75 (NCH<sub>2</sub>); 122,38, 122,67, 128,03, 129,49, 132,35, 132,45, 133,93, 138,83, 141,72, 144,91, 146,54, 154,31, 155,65 (C<sub>ar</sub>, 2C=N triazol, C tiadiazin); 172,31 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 58,05; H 4,18; N 19,34. Nustatyta, %: C 58,09; H 4,17; N 19,07.

**4-{6-(4-chlorfenil)-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (11)**



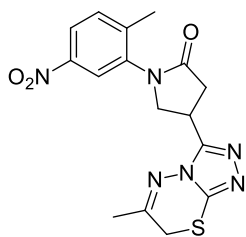
Išėiga 0,32 g (68 %). Lyd. t. 232–233 °C (iš DMF ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1705 (CO); 1591, 1546 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,87–3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,06–4,32 (m, 3H, CH, NCH<sub>2</sub>); 4,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub> tiadiazin); 7,47–8,29 (m, 7H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 18,02 (CH<sub>3</sub>); 22,98 (CH<sub>2</sub> tiadiazin), 28,37, 34,51 (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO pirolidin); 52,25 (NCH<sub>2</sub>); 121,88, 122,18, 129,09, 129,36, 131,86, 132,30, 136,82, 138,34, 141,15, 144,42, 146,05, 153,87, 154,13 (C<sub>ar</sub>, 2C=N triazol, C tiadiazin); 171,83 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 53,79; H 3,65; N 17,92. Nustatyta, %: C 53,74; H 3,65; N 17,77.

**4-{6-(4-bromfenil)-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (12)**



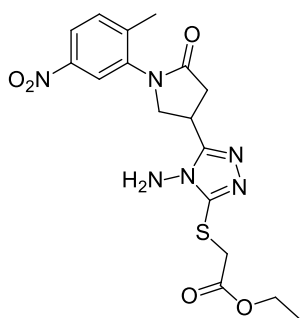
Išėiga 0,27 g (53 %). Lyd. t. 230–231 °C (iš DMF ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1705 (CO); 1615, 1587, 1549 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,85–3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 4,04–4,31 (m, 3H, CH, NCH<sub>2</sub>); 4,41 (s, 2H, CH<sub>2</sub> tiadiazin); 7,53–8,23 (m, 7H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 18,02 (CH<sub>3</sub>); 22,93 (CH<sub>2</sub> tiadiazin), 28,36, 34,51 (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO pirolidin); 52,25 (NCH<sub>2</sub>); 121,88, 122,19, 125,79, 129,50, 131,87, 132,03, 132,03, 132,67, 13,34, 141,14, 144,42, 146,05, 153,88, 154,27 (C<sub>ar</sub>, 2C=N triazol, C tiadiazin); 171,83 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 49,13; H 3,34; N 16,37. Nustatyta, %: C 49,18; H 3,36; N 16,16.

**1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(6-metil-7H-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]tiadiazin-3-yl)pirolidin-2-onas (13)**



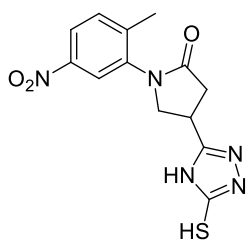
4-amino-1,2,4-triazolo **9** (0,34 g, 1,00 mmol), chloracetono (0,19 g, 2,00 mmol), ir sauso 1,4-dioksano tirpalas virintas 12 val. Po to, reakcijos mišinys skiestas dietilo eteriu ir dekantuojamas. Likusi tiršta masė ištirpinta 2-propanolyje, o tirpalas skiestas natrio acetato vandeniniu tirpalu. Susidariusios junginio **13** nuosėdos filtruotos. Išėiga 0,15 g (41 %). Lyd. t. 204–205 °C (iš 2-propanolio ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 1703 (CO); 1631, 1606, 1589 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,29 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,81–3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,81–3,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub> tiadiazin); 3,96–4,26 (m, 3H, NCH<sub>2</sub> pirolidin, CH); 7,51–8,28 (m, 3H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,99 (CH<sub>3</sub> fenil); 23,43, 25,28 (CH<sub>3</sub> tiadiazin, CH<sub>2</sub> tiadiazin); 28,27, 34,54 (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO pirolidin); 52,38 (NCH<sub>2</sub>); 121,90, 122,21, 131,87, 138,36, 140,56, 144,43, 146,09, 153,17, 159,01 (C<sub>ar</sub>, 2C=N triazol, C tiadiazin); 171,79 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 51,60; H 4,33; N 22,57. Nustatyta, %: C 51,45; H 4,44; N 22,43.

**Etil-2-[(4-amino-5-[1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-il]-4H-1,2,4-triazol-3-yl)tio]acetatas (14)**



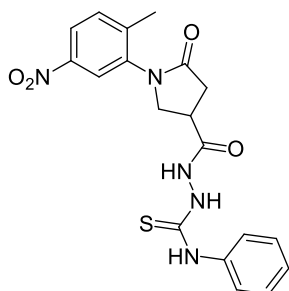
4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono **9** (0,80 g, 2,39 mmol), chloracto rūgšties etilo esterio (0,92 g, 7,47 mmol), piperidino (iki pH 9–10) ir sauso 1,4-dioksano tirpalas maišytas 30 °C temperatūroje 10 val. Susidariusios junginio **14** nuosėdos filtruotos ir praplautos vandeniu. Išeiga 0,51 g (51 %). Lyd. t. 127–128 °C (iš 1,4-dioksano ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3316 (NH<sub>2</sub>); 1723, 1703 (CO). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 1,19 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,74–3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,92–4,02 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,05 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); 4,12 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,18–4,26 (m, 1H, CH); 5,59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,51–8,29 (m, 3H, H<sub>ar</sub>). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 13,90 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 18,00 (CH<sub>3</sub> fenil); 28,03 (CH); 33,04, 34,92 (CH<sub>2</sub>CO piperidin, SCH<sub>2</sub>); 52,71 (NCH<sub>2</sub>); 61,18 (OCH<sub>2</sub>); 121,78, 122,15, 131,89, 138,44, 144,35, 146,08, 151,61, 156,83 (C<sub>ar</sub>, 2C=N triazol); 168,47, 171,97 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 48,33; H 5,25; N 19,89. Nustatyta, %: C 48,58; H 5,36; N 19,86.

**4-(5-merkopto-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (17)**



Hidrazido **4** (0,50 g, 1,79 mmol), KSCN (0,37 g, 3,81 mmol), acto rūgšties (0,4 g, 6,67 mmol) ir vandens mišinys virintas 48 val. Tirpalui atvėsus iškrito junginio **17** nuosėdos, kurios buvo nufiltruotos ir perkristalizuotos iš 2-propanolio. Išeiga 0,32 g (56 %). Lyd. t. 249–250 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3081 (NH); 2589 (SH); 1674 (CO); 1584 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,70–2,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,84–4,14 (m, 3H, CH, NCH<sub>2</sub>); 7,54–8,23 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 10,17, 13,40 (2 s, 2H, NH, SH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,89 (CH<sub>3</sub>); 29,29 (CH); 34,74 (CH<sub>2</sub>CO); 52,39 (NCH<sub>2</sub>); 121,99, 122,29, 131,90, 138,24, 144,38, 146,10, 152,75, (C<sub>ar</sub>, C triazol); 166,76 (CSH), 171,61 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S, %: C 48,89; H 4,10; N 21,93. Nustatyta, %: C 48,51; H 4,22; N 21,55.

**2-[1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotioamidas (18)**

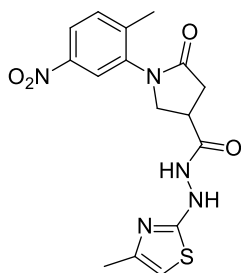


Hidrazido **4** (3,00 g, 10,78 mmol), fenilizotiocianato (1,46 g, 10,78 mmol) ir metanolio mišinys maišytas kambario temperatūroje 8 val. Susidariusios tiosemikarbazido **18** nuosėdos filtruotos ir perkristalizuotos iš metanolio. Išeiga 4,10 g (92 %). Lyd. t. 188–189 °C, (iš metanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>:

3133 (NH); 1707, 1692 (C=O). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (m. d.): 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,59–2,85 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,37–3,47 (m, 1H, CH); 3,78–4,09 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,12–8,21 (m, 8H, H<sub>ar</sub>), 9,57, 9,67, 10,18 (3 pl. s, 3H, 3NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (m. d.): 17,91 (CH<sub>3</sub>); 33,95 (CH); 35,24 (CH<sub>2</sub>CO); 51,94 (NCH<sub>2</sub>); 121,95, 122,24, 128,20, 131,92, 138,43, 139,05, 144,50, 146,10 (C<sub>ar</sub>), 172,12 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 55,19; H 4,63; N 16,94. Nustatyta, %: C 55,15; H 4,71; N 16,73.

Šiame darbe, kaip tarpiniai junginiai, buvo susintetinti žinomi junginiai: 1-tiociatpropan-2-onas (**20a**) (CAS registracijos numeris 3029-48-9), 2-brom-1-feniletanonas (**20b**) (CAS registracijos numeris 5399-30-4), 2-brom-1-(4-chlorfenil)etanonas (**20c**) (CAS registracijos numeris 19339-59-4), 2-brom-1-(4-bromfenil)etanonas (CAS registracijos numeris 55796-76-4) (**20d**) ir etil-2-tiocianatacetas (**20e**) (CAS registracijos numeris 5349-28-0).

#### 1-(2-metil-5-nitrofenil)-N'-(4-metiltiazol-2-il)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**21**)

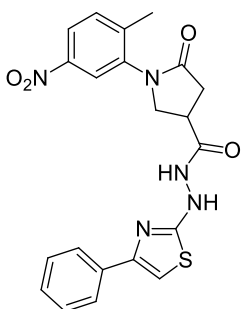


Chloracetono (0,93 g, 7,47 mmol) ir KSCN (0,90 g, 9,28 mmol) mišinys maišytas 1,4-dioksane, 50 °C temperatūroje. Po paros tirpalas nufiltruotas, o filtratas nugarintas sumažintame slėgyje. Ant likučio įpilta vandens ir dietilo eterio. Po to, organinė frakcija atskirta ir nugarinta sumažintame slėgyje. Ant likusios masės įpilta hidrazido **4** (0,80 g, 2,88 mmol) 1,4-dioksaninio tirpalo ir virinta 48 val. Po reakcijos tirpalas skiestas dietiloeteriu, o susidariusios junginio **21** nuosėdos filtruotos ir perkristalizuotos iš 2-propanolio. Išeiga 0,34 g (32 %). Lyd. t. 165–166 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr) ν, cm<sup>-1</sup>: 3442, 3235 (NH); pl. 1689 (CO); 1607 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (m. d.): 2,11, 2,27 (2s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,55–2,93(m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,45–4,23 (m, 3H, CH pirolidin, NCH<sub>2</sub> pirolidin); 7,48–8,24 (m, 4H, CH tiazol, H<sub>ar</sub>), 9,29, 10,36 (2 pl. s, 2H, 2NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (m. d.): 17,26, 17,85 (CH<sub>3</sub>); 33,85, 35,09 (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO pirolidin); 51,87 (NCH<sub>2</sub>); 102,45 (CH tiazol); 122,02, 122,26, 131,89, 138,34, 144,49, 146,10 (C<sub>ar</sub>, C=N tiazol, C tiazol); 171,50, 171,95 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 51,19; H 4,56; N 18,66. Nustatyta, %: C 51,23; H 4,36; N 18,37.

**Bendra N'-(4-ariltiazol-2-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų sintezė**  
Atitinkami α-halogenkarboniliniai junginiai (2-bromacetofenonas, 2-brom-4'-chloracetofenonas, 2,4'-dibromacetofenonas) (3,53 mmol) buvo 8 val. veikti KSCN 1,4-dioksane, 80 °C temperatūroje. Tada tirpalai nufiltruoti, filtratai nugarinti sumažintame slėgyje, o likutis praskiestas vandeniu. Susidariusios junginių **20b–d** nuosėdos filtruotos, džiovintos ir paveiktos hidrazidu **4** (0,8 g, 2,88 mmol) sausame 1,4-dioksane, virimo temperatūroje. Po 3 parų reakcijos mišiniai nugarinti

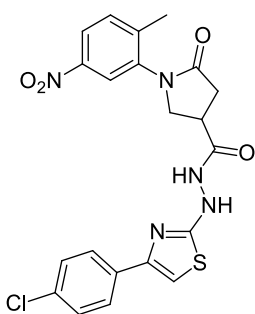
sumažintame slėgyje, o likusi masė perkristalizuota iš 2-propanolio. Susidariusios junginių **22–24** nuosėdos filtruotos ir praplautos vandeniu.

**1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-okso-*N'*-(4-feniltiazol-2-il)pirolidin-3-karbohidrazidas (22)**



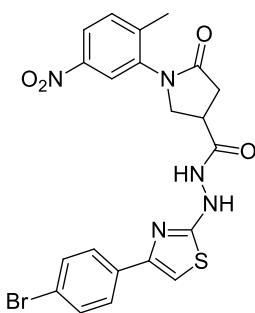
Išeiga 0,62 g (49 %). Lyd. t. 159–160 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3477, 3211 (NH); 1689, 1683 (CO); 1603 (C=N).  **$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,57–2,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,28–4,19 (m, 3H, CH pirolidin,  $\text{NCH}_2$  pirolidin); 7,16–8,26 (m, 9H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , CH tiazol), 9,58, 10,47 (2s, 2H, 2NH).  **$^{13}\text{C}$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,84 ( $\text{CH}_3$ ); 33,83, 35,14 (CH pirolidin,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$  pirolidin); 51,87 ( $\text{NCH}_2$ ); 103,22 (CH tiazol); 121,99, 122,26, 125,54, 127,50, 128,53, 131,88, 134,58, 138,33, 144,49, 146,09, 150,55 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , C=N tiazol, C tiazol); 171,84, 171,95, 172,67 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ , %: C 57,66; H 4,38; N 16,01. Nustatyta, %: C 57,45; H 4,42; N 16,15.

***N'*-[4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (23)**



Išeiga 0,71 g (52 %). Lyd. t. 208–209 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3247, 3108 (NH); 1693, 1674 (CO), 1593 (C=N).  **$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,57–2,91 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,36–3,51 (m, 1H, CH pirolidin); 3,78–4,18 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$  pirolidin); 7,25–8,34 (m, 8H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ , CH tiazol), 9,61, 10,48 (2s, 2H, 2NH).  **$^{13}\text{C}$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,83 ( $\text{CH}_3$ ); 33,82, 35,15 (CH pirolidin,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$  pirolidin); 51,87 ( $\text{NCH}_2$ ); 104,03 (CH tiazol); 121,97, 122,23, 127,23, 128,54, 131,86, 131,91, 133,41, 138,31, 144,49, 146,08, 149,28 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ , C=N tiazol, C tiazol); 171,94, 172,69 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ , %: C 53,45; H 3,84; N 14,84. Nustatyta, %: C 53,43; H 4,01; N 14,51.

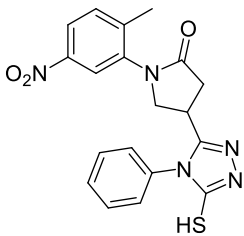
***N'*-[4-(4-bromfenil)tiazol-2-il]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (24)**



Išeiga 0,86 g (57 %). Lyd. t. 229–230 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3245, 3112 (NH); 1698, 1671 (CO); 1590 (C=N).  **$^1\text{H}$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,58–2,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,37–3,49 (m, 1H, CH pirolidin); 3,77–4,18 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$  pirolidin); 7,26–8,21 (m, 8H, CH tiazol,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 9,61, 10,48 (2s, 2H, 2NH).  **$^{13}\text{C}$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,83 ( $\text{CH}_3$ ); 33,82, 35,15 (CH pirolidin,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$  pirolidin); 51,87 ( $\text{NCH}_2$ ); 104,12 (CH tiazol); 120,51, 121,97, 122,23, 127,54, 131,45, 131,85,

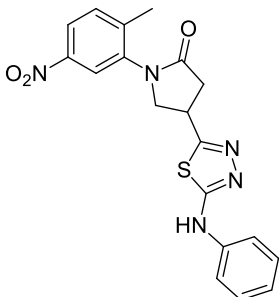
133,75, 138,31, 144,49, 146,07, 149,32 ( $C_{ar}$ , C=N tiazol, C tiazol); 171,94, 172,69 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $C_{21}H_{18}BrN_5O_4S$ , %: C 48,85; H 3,51; N 13,56. Nustatyta, %: C 48,98; H 3,79; N 13,26.

#### 4-(5-merkapto-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas (26)



Tiosemikarbazidas **18** (0,50 g, 1,21 mmol) maišytas 20 ml natrio hidroksido 2 % vandeniniame tirpale 8 val. Tada mišinys parūgštintas acto rūgštimi, susidariusios junginio **26** nuosėdos nufiltruotos, perkristalizuotos iš 2-propanolio. Išeiga 0,20 g (42 %). Lyd. t. 288–289 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2712 (SH); 1703 (CO); 1594, 1573, (C=N).  **$^1H$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,23 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,55–2,80 (m, 2H,  $CH_2CO$ ); 3,59–3,69 (m, 1H, CH); 3,78–3,96 (m, 2H,  $NCH_2$ ); 7,46–8,15 (m, 8H,  $H_{ar}$ ), 13,89 (s, 1H, SH).  **$^{13}C$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,92 ( $CH_3$ ); 28,92 (CH); 34,49 ( $\underline{CH}_2CO$ ); 51,94 ( $NCH_2$ ); 121,90, 122,23, 128,61, 129,61, 129,75, 131,84, 133,52, 138,11, 144,35, 146,04, 153,01 ( $C_{ar}$ , 2C=N triazol), 168,40, 171,37 (CSH, CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $C_{19}H_{17}N_5O_3S$ , %: C 57,71; H 4,33; N 17,71. Nustatyta, %: C 57,54; H 4,51; N 17,33.

#### 1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirolidin-2-onas (27)

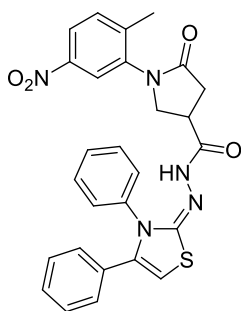


Tiosemikarbazidas **18** (0,50 g, 1,21 mmol) ir 5 ml konc. sieros rūgšties tirpalas maišytas 3 val. kambario temperatūroje. Po to, reakcijos mišinys supiltas į ledo ir vandens mišinį, o susidariusios junginio **27** nuosėdos nufiltruotos, perkristalizuotos iš 2-propanolio. Išeiga 0,28 g (58 %). Lyd. t. 230–231 °C, (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3248 (NH); 1696 (C=O); 1602, 1574 (C=N).  **$^1H$  BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,29 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,75–3,09 (m, 2H,  $CH_2CO$ ); 3,92–4,06 (m, 1H, CH); 4,15–4,29 (m, 2H,  $NCH_2$ ); 6,88–8,34 (m, 8H,  $H_{ar}$ ), 10,37 (s, 1H, NH).  **$^{13}C$  BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 18,01 ( $CH_3$ ); 33,58 (CH); 36,91 ( $\underline{CH}_2CO$ ); 54,32 ( $NCH_2$ ); 117,34, 121,84, 121,88, 122,19, 129,08, 131,87, 138,36, 140,64, 144,33, 146,07 ( $C_{ar}$ ), 160,34, 164,60 (2C=N tiadiazol) 171,84 (CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota,  $C_{19}H_{17}N_5O_3S$ , %: C 57,71; H 4,33; N 17,71. Nustatyta, %: C 58,03; H 4,50; N 18,01.

**Bendra N'-[4-aryl-3-feniltiazol-2(3H)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidų sintezė**

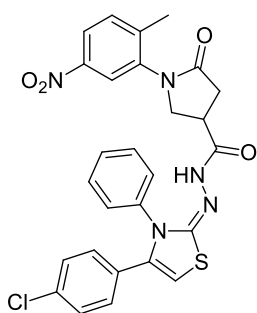
Tiosemikarbazido **18** (0,42 g, 1,00 mmol),  $\alpha$ -halogenkarbonilinio junginio (2-bromacetofenono, 2-brom-4'-chloracetofenono, 2,4'-dibromacetofenono) (1,10 mmol) ir 20 ml 1,4-dioksano mišiniai virinti 2–4 val. Po to, mišinius atvėsinus, susidarė nuosėdos, kurios buvo nufiltruotos ir ištirpintos DMF, o tirpalus praskiedus 10 % natrio acetato vandeniniu tirpalu buvo išskirti junginiai **28–30**.

**N'-[3,4-difeniltiazol-2(3H)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (28)**



Išėiga 0,31 g (61 %). Lyd. t. 149–150 °C (iš DMF ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3213 (NH); 1706, 1694 (CO); 1620 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,05, 2,08 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,61–2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,53 (pl. s, 1H, CH pirolidin); 3,84–4,06 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,02–8,15 (m, 14H, H<sub>ar</sub>, CH tiazol), 12,11 (pl. s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,79 (CH<sub>3</sub>); 33,56 (CH pirolidin); 35,02 (CH<sub>2</sub>CO); 51,83 (NCH<sub>2</sub>); 120,70, 120,88, 121,53, 121,79, 122,15, 123,11, 127,66, 128,34, 128,51, 128,89, 129,40, 129,51, 129,66, 131,86, 138,25, 139,04, 144,44, 146,02, 157,05 (C<sub>ar</sub>, C tiazol, CH tiazol, C=N tiazol), 171,68, 172,29 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 63,14; H 4,51; N 13,64. Nustatyta, %: C 61,38; H 4,56; N 13,27.

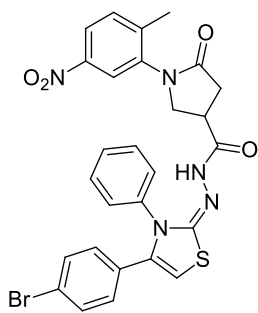
**N'-[4-(4-chlorfenil)-3-feniltiazol-2(3H)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (29)**



Išėiga 0,32 g (58 %). Lyd. t. 146–147 °C, (iš DMF ir vandens). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3173 (NH); 1711, 1686 (CO); 1611 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,56–2,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,50–3,61 (m, 1H, CH pirolidin); 3,85–4,12 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,99–8,18 (m, 13H, H<sub>ar</sub>, CH tiazol), 12,06, 12,16 (2 pl. s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,79 (CH<sub>3</sub>); 30,70 (CH pirolidin); 35,55 (CH<sub>2</sub>CO); 51,93 (NCH<sub>2</sub>); 120,71, 121,86, 122,09, 122,28, 123,34, 128,54, 128,85, 130,21, 130,76, 130,76, 131,97, 135,09, 137,91, 138,21, 144,00, 144,39, 146,05 (C<sub>ar</sub>, C tiazol, CH tiazol, C=N tiazol), 171,04, 171,72, 172,15, 172,42 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 59,18; H 4,05; N 12,78. Nustatyta, %: C 59,12; H 4,01; N 12,39.

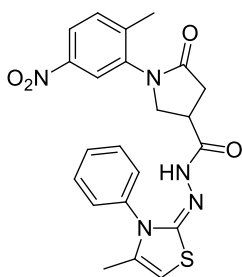


***N'*-[4-(4-bromfenil)-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (30)**



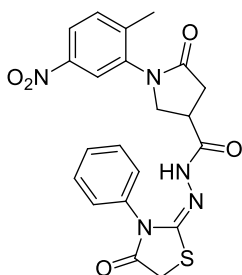
Išėiga 0,37 g (62 %). Lyd. t. 172–173 °C (iš DMF ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3178 (NH); 1710, 1685 (CO); 1614 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,02–2,23 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,53–2,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,29–3,45 (m, 1H, CH pirolidin); 3,74–4,13 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 6,85–8,19 (m, 13H, H<sub>ar</sub>, CH tiazol), 11,29, 11,39 (2s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 17,79, 17,83 (CH<sub>3</sub>); 33,03 (CH pirolidin); 34,89 (CH<sub>2</sub>CO); 51,71 (NCH<sub>2</sub>); 120,71, 120,95, 122,19, 123,41, 129,71, 129,85, 130,37, 131,46, 131,54, 131,59, 131,66, 131,78, 131,84, 131,95, 138,05, 138,21, 144,16, 144,40, 146,03, 146,09, (C<sub>ar</sub>, C tiazol, CH tiazol, C=N tiazol); 171,53, 171,57, 172,19, 172,23 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 54,74; H 3,74; N 11,82. Nustatyta, %: C 54,76; H 4,02; N 11,77.

***N'*-[4-metil-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (31)**



Tiosemikarbazidas **18** (0,42 g, 1,00 mmol), chloracetono (0,19 g, 2,00 mmol) ir acetono mišinys virtas 24 val. Po to, tirpalas skiestas dietilo eteriu, susidariusios nuosėdos filtruotos, ištirpintos 2-propanolyje. Vėliau mišinys praskiestas 10 % natrio acetato vandeniniu tirpalu, o gautos junginio **31** nuosėdos nufiltruotos. Išėiga 0,25 g (56 %). Lyd. t. 122–123 °C (iš 2-propanolio ir H<sub>2</sub>O). **IR** (KBr)  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>: 3206 (NH); 1704, 1685 (CO); 1620 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 2,14, 2,17, 2,30 (3s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2,61–3,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,72–4,34 (m, 3H, CH pirolidin, NCH<sub>2</sub>); 6,79 (s, 1H, CH tiazol); 7,30–8,24 (m, 8H, H<sub>ar</sub>, CH tiazol), 12,81 (pl. s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (m. d.): 12,79, 18,34 (2CH<sub>3</sub>); 33,76, 34,97, 36,03, 36,33 (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO); 51,89, 52,46 (NCH<sub>2</sub>); 122,45, 122,76, 123,93, 124,02, 128,33, 130,61, 130,68, 132,39, 138,40, 138,72, 138,72, 144,91, 146,57 (C<sub>ar</sub>, C tiazol, CH tiazol, C=N tiazol); 171,93, 172,64, 173,33 (2CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, %: C 58,52; H 4,69; N 15,51. Nustatyta, %: C 58,73; H 4,52; N 15,68.

### 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-okso-N'-(4-okso-3-feniltiazolidin-2-iliden)pirolidin-3-karbohidrazidas (32)



Tiosemikarbazido **18** (0,96 g, 2,32 mmol), chloracto rūgšties etilo esterio (1,37 g, 11,21 mmol), piperidino (iki pH 9–10) ir sauso 1,4-dioksano tirpalas maišytas 30 °C temperatūroje 24 val. Po to, reakcijos mišinys nufiltruotas, o filtratas nugarintas sumažintame slėgyje. Likusi masė kelis kartus praplauta vandeniu ir perkristalinta iš 2-propanolio. Susidariusios junginio **32** nuosėdos filtruotos. Išeiga 0,34 g (32 %). Lyd. t. 152–153 °C (iš 2-propanolio). **IR** (KBr)  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3194 (NH); pl. 1686 (CO); 1605 (C=N). **<sup>1</sup>H BMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 2,19, 2,23, 2,27 (3s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,54–2,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 3,37–3,60 (m, 1H, CH); 3,67–4,14 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 2H, CH<sub>2</sub> tiazolon); 6,77–8,27 (m, 8H, H<sub>ar</sub>), 10,46, 10,50 (2s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C BMR** (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (m. d.): 17,78 (CH<sub>3</sub>); 32,92, 34,41, 35,38 (CH pirolidin, CH<sub>2</sub>CO pirolidin, CH<sub>2</sub> tiazolon); 51,19 (NCH<sub>2</sub>); 121,99, 122,20, 128,25, 128,30, 128,62, 128,94, 129,06, 131,86, 134,90, 138,40, 144,45, 146,07 (C<sub>ar</sub>, C=N tiazolon); 168,88, 171,25, 172,09 (3CO). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, %: C 55,62; H 4,22; N 15,44. Nustatyta, %: C 55,20; H 4,58; N 15,70.

### 2.3. Antioksidacinių savybių tyrimų metodai

Junginių antioksidacinės savybės buvo įvertintos FRAP, ABTS, DPPH radikalo slopinimo ir redukcinių savybių nustatymo metodais. Bandymai buvo atlikti su tiriamųjų junginių 1000  $\mu\text{g/ml}$  koncentracijos dimetilsulfoksido (DMSO) tirpalais.

FRAP metodas parentas Fe<sup>3+</sup>-2,4,6-tripiridil-*s*-triazino (Fe<sup>3+</sup>-TPTZ) redukcija iki Fe<sup>2+</sup>-2,4,6-tripiridil-*s*-triazino. FRAP reagentas paruoštas sumaišius 25 ml 300 mM acetato buferio (pH 3,6), 2,5 ml 10 mmol TPTZ (2,4,6-tripiridil-*s*-triazino) ir 2,5 ml FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (20 mmol/l) tirpalus. Mėginiams paruošti paimta 100  $\mu\text{l}$  (1000  $\mu\text{g/ml}$ ) tiriamųjų junginių tirpalų ir sumaišyta su 3 ml FRAP reagentu. Reakcijos mišinyje atsiradusios mėlynos spalvos intensyvumas matuotas spektrofotometriškai, esant 593 nm bangos ilgiui. Matavimo rezultatams įvertinti buvo paruošta kalibravimo kreivė FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (5, 10, 15, 20, 25  $\mu\text{mol/l}$ ).

ABTS (2,2'-azin-bis[3-etilbenzotiazolin-6-sulfono rūgšties] amonio druska) metodas yra parentas radikalo anijono slopinimu. ABTS reakcijos su kalio persulfatu metu išsiskiria radikalo anijonas, kuris turi mėlynai-žalią spalvą. Bandinių šviesos sugertis matuojama spektrofotometriškai, esant 734 nm bangos ilgiui. Bandiniai buvo paruošti į 0,5 ml (1000  $\mu\text{g/ml}$ ) tirtų junginių tirpalus įpylus 1,7 ml fosfato buferio (20 mM) ir 0,3 ml 100  $\mu\text{M}$  ABTS tirpalo, kuris buvo paruoštas sumaišius 2 mM ABTS su 0,17 mM kalio persulfatu, ištirpintu 20 mM fosfato

buferyje (pH 7,4) ir laikytu per naktį. ABTS slopinimas apskaičiuotas pagal žemiau pateiktą formulę (žr. 2.1 formulę), kur  $A_{kontr}$  yra kontrolės mišinio šviesos sugertis, o  $A_{tiriam}$  – tiriamo bandinio šviesos sugertis.

$$ABTS \text{ (slopinimas) } \% = \frac{(A_{kontr} - A_{tiriam})}{A_{kontr}} \cdot 100 \quad (2.1)$$

Tirtų junginių DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikalo slopinimo nustatymas buvo atliktas sumaišius 3 ml DPPH (1 mM) ir 3 ml tiriamų junginių (1 mg/ml) tirpalus. Reakcijos mišinys maišytas ir paliktas stovėti 20 min. Palyginamasis tirpalas paruoštas sumaišius 3 ml DPPH tirpalo ir 3 ml DMSO. Po to, spektrofotometriškai išmatuota tirpalų šviesos sugertis ties 517 nm bangos ilgiu. DPPH slopinimas apskaičiuotas pagal žemiau pateiktą formulę (žr. 2.2 formulę), kur  $A_B$  yra palyginamojo tirpalo šviesos sugertis, o  $A_A$  – tiriamo bandinio šviesos sugertis.

$$DPPH \text{ slopinimas } \% = \frac{(A_B - A_A)}{A_B} \cdot 100 \quad (2.2)$$

Tiriamųjų junginių redukcinių savybių nustatymas buvo atliktas 1 ml (1000 µg/ml) azolo darinių **8–13** ir **26–32** mėginius sumaišius su 2,5 ml 0,2M fosfatinio buferio ir 2,5 ml  $K_3[Fe(CN)_6]$ . Mišiniai vėliau inkubuoti 50 °C temperatūroje 20 min. Po to, įpilta 2,5 ml 10 % trichloracto rūgšties, sumaišyta ir centrifuguota. Nucentrifuguotas tirpalas (2,5 ml) sumaišytas su 2,5 ml distiliuotu vandeniu ir 0,5 ml 0,1 %  $FeCl_3$  tirpalu. Tada mėginių šviesos sugertis buvo matuota spektrofotometriškai, esant 700 nm bangos ilgiui.

#### 2.4. Antibakterinių tyrimų metodai

Agaro difuziniu metodu buvo ištirtos šiame projekte susintetintų junginių antibakterinės savybės, keičiant tiriamųjų junginių koncentracijas (1000, 500 µg/ml). Tiriamų azolo darinių tirpalai buvo paruošti ištirpinus juos DMSO tirpiklyje. Tyrimuose naudotos gramneigiamos *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijos.

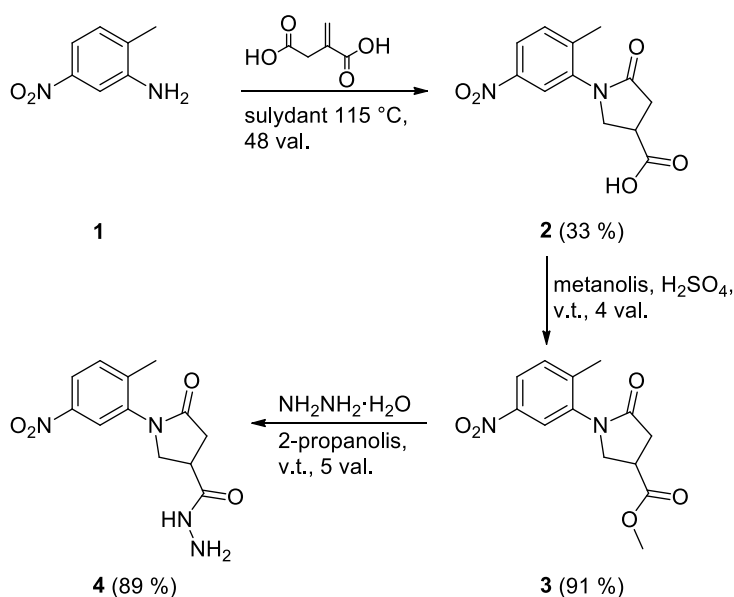
Bakterijų augimui skirta Luria-Bertani (LB) terpė buvo paruošta naudojant natrio chloridą, triptoną, mielių ekstraktą, mikro-agarą ir distiliuotą vandenį. Ant LB terpės *Petri* lėkštelėse užpiltos 50 µl bakterijų suspensijos ir uždėti popieriniai diskai, kurie suvilgomi 25 µl tiriamųjų junginių tirpalais. *Petri* lėkštelės po to sudėtos į termostatą 37 °C temperatūroje. Po 24 valandų stebėtas bakterijų augimas ir tiriamųjų junginių antibakterinis poveikis, remiantis slopinimo zona.

### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

#### 3.1. 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido sintezė

Apibendrinus literatūros apžvalgą matyti, kad karboksirūgščių hidrazidai yra patogūs pradiniai junginiai azotinių heterociklinių darinių sintezėje. Šiame darbe pradinio junginio hidrazido **4** sintezė vykdyta trimis etapais iš 2-metil-5-nitroanilino (**1**) (žr. 3.1 schemą). Anilinas **1**, su 5-oje padėtyje esančia nitro grupe, buvo pasirinktas dėl galimybės ateityje šią funkcinę grupę redukuoti iki aminogrupės. Tokiu būdu būtų sukuriama galimybė modifikuoti šiame tiriamajame darbe susintetintus junginius, taip išplečiant jų funkcionalumą.

Pirmoji karboksirūgšties hidrazido **4** gavimo stadija buvo 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgšties (**2**) sintezė, kuri vykdyta pagal žinomą metodiką [77]. 2-metil-5-nitroanilinas (**1**) buvo lydytas kartu su itakono rūgštimi 115 °C temperatūroje 48 val. (išeiga 33 %) (žr. 3.1 schemą). Kadangi tokioje temperatūroje lydosi tik anilinas **1**, o produktas **2** ir itakono rūgštis lydosi aukštesnėje temperatūroje, vykdant šią reakciją buvo imamams anilino **1** perteklius. Pažymėtina, kad pirolidinono **2** sintezę buvo bandyta atlikti ir aukštesnėje temperatūroje, tačiau buvo stebimas galimas amidų susidarymas. Be to, siekiant pagerinti išeigą, karboksirūgšties **2** sintezę buvo bandyta vykdyti toluene, piridine ir vandenyje, mišinių virimo temperatūrose. Druskos rūgštis reakcijose vandenyje ir toluene buvo naudota kaip rūgštinis katalizatorius. Tačiau stebint reakcijų eigą plonasluoksnės chromatografijos (PSC) metodu buvo matyti, kad po dvi paras vykusių reakcijų piridine ir vandenyje produkto **2** buvo matomi tik pėdsakai, todėl šių sintezės sąlygų nuspręsta atsisakyti. Bandymų metu taip pat buvo pastebėta, jog reakcija toluene išvis nevyko.



3.1 schema. Hidrazido **4** sintezė

Rūgščių hidrazidai yra lengviau gaunami iš esterių nei iš karboksirūgščių. Todėl šiame projekte 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karboksilmetanoatas (**3**) buvo susintetintas karboksirūgštis **2**, sieros rūgštis ir metanolio mišinį virinus 4 val. (91 % išeiga) (žr. 3.1 schemą). Gauta junginio **3** struktūrą patvirtina  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR spektrų ir elementinės analizės duomenys.

Susintetintas esteris **3** toliau darbe buvo paveiktas hidrazino monohidratu 2-propanolyje, virimo temperatūroje (žr. 3.1 schemą). Reakcijos mišinį atvėsinus, buvo išskirtas 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas (**4**) 89 % išeiga. Junginio **4** struktūrą patvirtina  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR spektrų ir elementinės analizės duomenys. Junginio **4**  $^1\text{H}$  BMR spektre matomi singletai ties 4,33 ir 9,25 m. d. buvo priskirti atitinkamai  $\text{NH}_2$  ir  $\text{NH}$  grupių protonams. Hidrazido **4** IR spektre matomi sugerties linijų maksimumai ties 3278 ir 3080  $\text{cm}^{-1}$  priskirti  $\text{NH}$  ir  $\text{NH}_2$  grupėms, o sugerties linijų maksimumai ties 1669 ir 1661  $\text{cm}^{-1}$  – CO grupėms.

### 3.2. 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido heterociklizacijos reakcijos

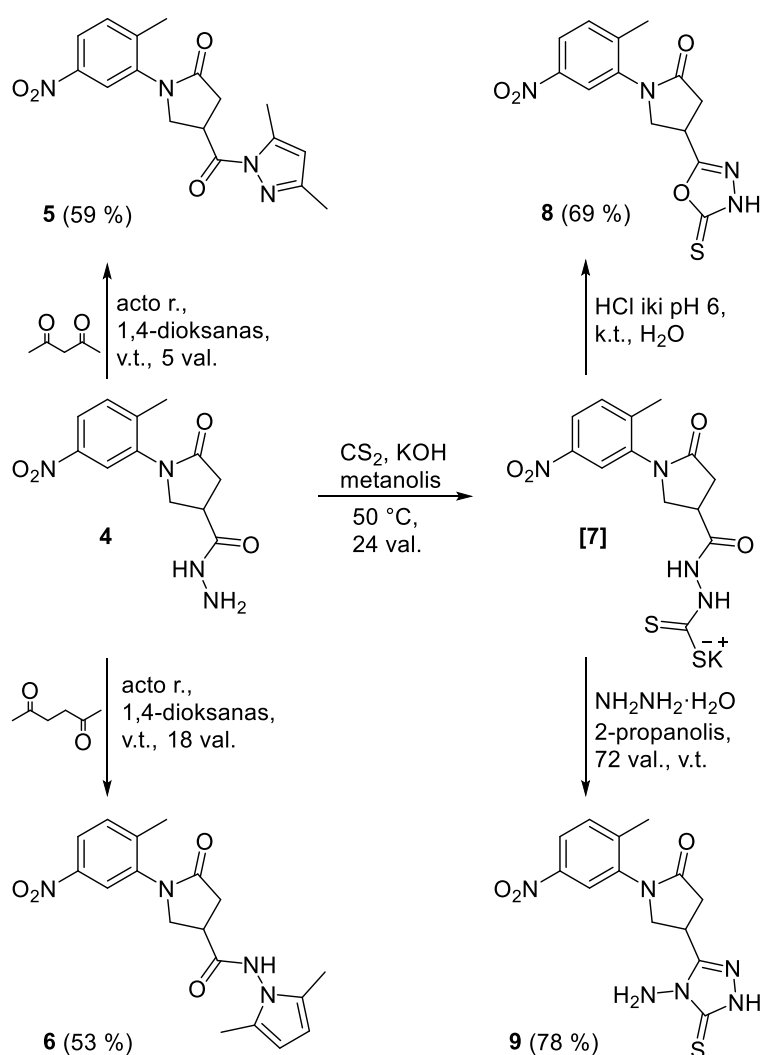
Siekiant susintetinti pirazolo ar pirolo fragmentą turinčius junginius, rūgštis hidrazidas toliau darbe buvo panaudotas kondensacijos reakcijoms su diketonais. Šie junginiai sintetinti dėl galimybės ateityje juos modifikuoti [79].

Literatūroje yra rašoma [80, 81], jog hidrazidai gali oksiduotis, o šio proceso metu atskyla hidrazino fragmentas ir reakcija gali vykti su tirpikliu. Bakalauro studijų metu, atliekant analogiškas reakcijas su 2,4-pentandionu metanolyje, buvo susintetintas metilo esteris. Dėl šių priežasčių reakcijas su diketonais nuspręsta atlikti 1,4-dioksane. Hidrazidą **4** paveikus 2,4-pentandionu, virimo temperatūroje, esant katalitiniam kiekiui acto rūgštis, buvo susintetintas pirazolas **5** (žr. 3.2 schemą). Junginio **5**  $^1\text{H}$  BMR spektre ties 6,22 m. d. matomas singletas buvo priskirtas pirazolo CH grupės protonui, o du singletai ties 2,18 ir 2,28 m. d. – trijų  $\text{CH}_3$  grupių protonams. Be to, junginio **5** IR spektre matomas sugerties linijos maksimumas ties 1583  $\text{cm}^{-1}$  buvo priskirtas  $\text{C}=\text{N}$  grupei.

Pirolo darinys **6** (išeiga 59 %) buvo susintetintas iš hidrazido **4**, pastarąjį paveikus 2,5-heksandionu ir naudojant acto rūgštį kaip katalizatorių (žr. 3.2 schemą). Pirolo **6**  $^1\text{H}$  BMR spektre singletas ties 5,66 m. d. priskirtas dviejų pirolo CH grupių protonams, o singletas ties 10,89 m. d. –  $\text{NH}$  grupės protonui. Junginio **6**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimas signalas ties 103,11 m. d. buvo priskirtas dviejų pirolo CH grupių anglies atomas.

Toliau darbe hidrazidas **4** buvo panaudotas oksadiazolo ir triazolo fragmentą turinčių junginių sintezėje. Mokslinėje literatūroje yra aprašoma [25], jog hidrazidus paveikus anglies disulfidu ir kalio hidroksidu, susidaro kalio ditiokarbazatai. Be to, tokias reakcijas įprasta atlikti virimo temperatūrose [82]. Šiame darbe hidrazido **4** ir anglies disulfido (2 kartus perteklius) reakciją su kalio hidroksidu (4 kartus perteklius) bandyta vykdyti metanolyje, virimo temperatūroje. Tačiau po

reakcijos susidarė sunkiai tirpūs šalutiniai junginiai, o atlikus PSC, tikslinio produkto **7** buvo matomi tik pėdsakai. Manoma, kad esant dideliame kiekiui kalio hidroksido ir didelei temperatūrai, pirolidinono žiedas atsidaro [4] ir junginys suskyla bei susidaro daug šalutinių produktų. Dėl šios priežasties ditiokarbazato **7** sintezę buvo nuspręsta vykdyti švelnesnėmis sąlygomis – sumažinant temperatūrą iki 30 °C ir sumažinant KOH perteklių iki 2 kartų (žr. 3.2 schemą). Po reakcijos tirpalą nufiltravus ir praskiedus dietilo eteriu buvo išskirta kalio organinė druska **7**. 1,3,4-oksadiazol-5-tiono darinys **8** buvo susintetintas druskos **7** vandeninį tirpalą parūgštinus konc. druskos rūgštimi iki pH 6 (išeiga 69 %). Junginio **8** <sup>13</sup>C BMR spektre matomi signalai ties 164,07 ir 178,00 m. d. buvo priskirti atitinkamai C=N ir C=S grupių anglies atomams. Be to, junginio **8** IR spektre matomas sugerties linijos maksimumas ties 3403 cm<sup>-1</sup> buvo priskirtas NH grupei.



**3.2 schema.** Hidrazido **4** transformacijos į azolus **5, 6, 8, 9**

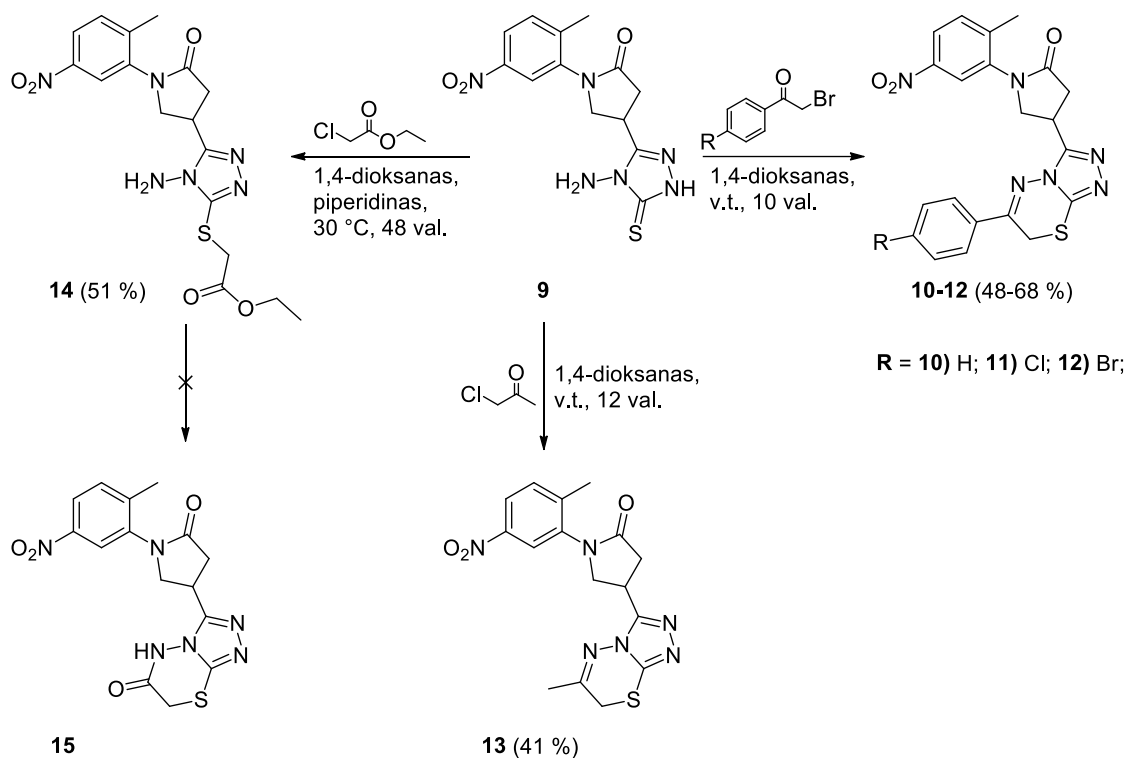
Vėliau darbe kalio ditiokarbazatas **7** buvo paveiktas hidrazino monohidratu 2-propanolyje. Reakcija buvo vykdyta virimo temperatūroje 72 val. (žr. 3.2 schemą). 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono darinys **9** buvo gautas reakcijos mišinį praskiedus *acto rūgšties* vandeniniu tirpalu (išeiga 78 %).

Gauti junginiai **8**, **9** gali egzistuoti tion-tiolinėse tautomerinėse formose [82, 83], nes savo molekulėje turi kelis nukleofilinius centrus. Junginio **9**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomas signalas ties 167,25 m. d. buvo priskirtas CSH grupės anglies atomui, o  $^1\text{H}$  BMR matomi singletai ties 5,57 ir 13,64 m. d. – atitinkamai  $\text{NH}_2$  ir SH grupių protonams. Tačiau junginio **9** IR spektre stebimos sugerties linijos ties 3307, 3163 ir 1563  $\text{cm}^{-1}$  buvo priskirtos atitinkamai  $\text{NH}_2$ , NH ir C=N funkcinėms grupėms. Iš atliktų spektrinių analizių galima daryti prielaidą, kad triazolas **9** kristalinėje būsenoje egzistuoja tioninėje tautomerinėje būsenoje, o DMSO- $d_6$  tirpale vyrauja tautomerinė pusiausvyra. Todėl  $^1\text{H}$  BMR (SH) ir  $^{13}\text{C}$  BMR (CSH) spektruose matomas vienas signalas dėl greitų protono mainų.

### 3.3. 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono ciklizacijos reakcijos

4-amino-1,2,4-triazol-5-tionas **9** šiame projekte buvo panaudotas, atliekant ciklizacijos reakcijas su  $\alpha$ -halogenkarboniliniai junginiais, siekiant susintetinti [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino fragmentą turinčius junginius. Triazolas **9** buvo paveiktas  $\alpha$ -halogenkarboniliniai junginiais (2-bromacetofenonu, 4'-chlor-2-bromacetofenonu ar 2,4'-dibromacetofenonu) 1,4-dioksane, virimo temperatūroje (žr. 3.3 *schema*), o susidarę [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino dariniai **10–12** buvo išskirti reakcijos mišinius atvėsinus. Junginio **10**  $^1\text{H}$  BMR spektre nebuvo matomas  $\text{NH}_2$  protonų signalas, o atsiradęs naujas singletas ties 4,43 m.d. buvo priskirtas tiadiazino  $\text{CH}_2$  grupės protonams. Atitinkamai šios grupės anglies atomo signalas  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimas ties 23,56 m. d. Panašūs signalai stebimi ir junginių **11** ir **12** spektruose, kurie pagrindžia binario [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino žiedo susidarymą.

6-metil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinys **13** buvo susintetintas 4-amino-1,2,4-triazol-5-tioną **9** paveikus chloracetonu 1,4-dioksane, virimo temperatūroje (žr. 3.3 *schema*). Susidaręs produktas **13** iš reakcijos mišinio buvo išskirtas mišinį praskiedus dietilo eteriu. Junginio **13**  $^1\text{H}$  BMR spektre matomas multipletas ties 3,81–3,91 m. d. priskirtas tiadiazino  $\text{CH}_2$  grupės protonams, o  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimi signalai ties 23,43 ir 25,28 m. d. buvo priskirti atitinkamai tiadiazino žiedo  $\text{CH}_2$  ir  $\text{CH}_3$  pakaito grupių anglies atomams. Be to, junginio **13**  $^1\text{H}$  BMR spektre nematyti būdingų  $\text{NH}_2$  ir NH ar SH grupių protonų signalų.



### 3.3 schema. 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono reakcijų su $\alpha$ -halogenkarbonilniais junginiais produktai

Norint susintetinti tiadiazinoną **15**, triazolo **9**, monochloracto rūgšties etilo esterio ir 1,4-dioksano mišinys virintas 10 val., tačiau stebint reakcijos eigą PSC metodu buvo matyti, kad reakcijoje susidaro daug šalutinių produktų. Dėl to nuspręsta pakartoti reakciją, sumažinant temperatūrą iki 30 °C. Tačiau atlikus PSC, praėjus 12 val. nuo reakcijos pradžios, buvo pastebėta, kad reakcija nevyko. Buvo padaryta prielaida, kad naujų produktų nesusidarė, nes *S*-alkilinimas buvo limituojanti stadija. Todėl, norint inicijuoti *S*-alkilinimą, buvo nuspręsta naudoti bazinį katalizatorių – piperidiną. 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono **9**, monochloracto r. etilo esterio ir piperidino (iki pH 9–10) mišinys buvo maišytas 1,4-dioksane, 30 °C temperatūroje. Tačiau po reakcijos buvo gautas ne [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazinonas **15**, o *S*-alkilintas triazolas **14**. Šio junginio struktūrą patvirtino <sup>1</sup>H BMR ir <sup>13</sup>C BMR spektrinių analizių duomenys. <sup>1</sup>H BMR spektre matomas tripletas ties 1,19 m. d. priskirtas esterinės grupės CH<sub>3</sub> protonams, o singletas ties 5,59 m. d. – NH<sub>2</sub> grupės protonams. Be to, stebimas kvadrupletas ties 4,12 m.d. buvo priskirtas OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> grupės protonams, o singletas ties 4,05 m.d. – SCH<sub>2</sub> grupės protonams. <sup>13</sup>C BMR spektre esantys signalas ties 13,90 m.d. priskirtas esterinės grupės CH<sub>3</sub> anglies atomui, o signalai ties 168,47 ir 171,97 m.d. – CO grupių anglies atomams.

Toliau projekte buvo bandyta esterį **14** ciklizuoti polifosforo rūgštyje, 120 °C temperatūroje, tačiau reakcijos eigą stebint PSC metodu buvo matyti, kad pradinis junginys suskilo. Ciklizaciją atliekant acto rūgštyje, virimo temperatūroje, esant konc. druskos rūgšties, po paros chromatografiškai buvo stebimas neryškus naujas produkto taškas, todėl nuspręsta įlašinti stipresnės rūgšties – HBr. Tačiau po to, stebint PSC, buvo matomas pradinio junginio skilimas/hidrolizė. Dėl

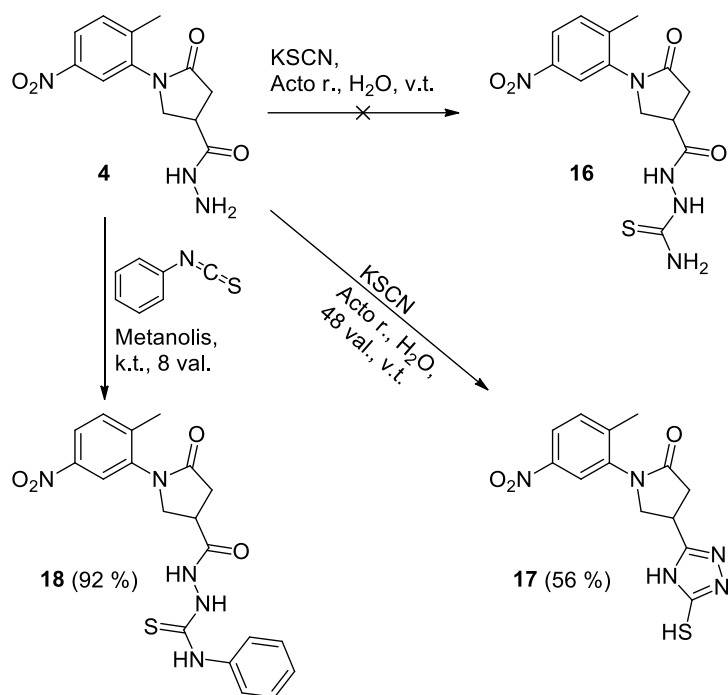


nesėkmingų ciklizacijų rūgštinėse terpėse buvo pereita prie ciklizacijų bazinėse terpėse. Toliau darbe buvo bandoma esterį **14** ciklizuoti toluene, virimo temperatūroje, su arba be bazinio katalizatoriaus piperidino. Šių reakcijų eigą stebint PSC metodu buvo pastebėta, jog po paros reakcijoje su piperidinu pradinio junginio neliko, tačiau susidarė daug šalutinių junginių, o reakcijoje be piperidino – naujo produkto pėdsakai atsirado tik po dviejų parų. Ciklizaciją atliekant pagal literatūroje žinomą metodiką [84], esterio **14** ir natrio metoksido mišinys buvo maišytas kambario temperatūroje, metanolyje, tačiau reakcijos eigą stebint PSC metodu buvo pastebėta, kad reakcija nevyko. Tada temperatūra pakelta iki 50 °C, tačiau po paros chromatografiškai buvo matyti, kad atsirado daug šalutinių produktų.

### 3.4. Semikarbazidų sintezė

Publikacijose [40, 45] yra pateikiama, kad tiosemikarbazidus yra patogų sintetinti iš karboksirūgščių hidrazidų. Tokiose reakcijose plačiai naudojami fenilizotiocianatai ir tiocianatų druskos. Šiame darbe hidrazidas **4** buvo paveiktas KSCN druska vandenyje, virimo temperatūroje, esant acto rūgščiai (žr. 3.4 schemą). Po reakcijos tikslinis produktas **16** išskirtas nebuvo, tačiau buvo pastebėta, kad susidarė triazolo darinys **17**. Junginio **17** <sup>13</sup>C BMR spektre matomi signalai ties 166,76 ir 171,61 m. d. buvo priskirti atitinkamai CSH ir C=O grupių anglies atomams. Junginio **17** IR spektre matomos sugerties linijos ties 3081, 2589, 1674 ir 1584 cm<sup>-1</sup> buvo priskirtos atitinkamai NH, SH ir C=N funkcinėms grupėms.

Siekiant susintetinti tiosemikarbazidą **16**, buvo bandyta keisti reakcijos sąlygas. Literatūroje analogiškas reakcijas mokslininkai atlieka esant stipriai rūgštiniam pH [45, 85]. Iš pradžių rūgšties hidrazido **4** ir KSCN mišinys buvo virintas 10 % HCl vandeniniame tirpale. Tačiau po reakcijos buvo pastebėta, kad pradinis junginys **4** suskilo – hidrazininis fragmentas atskilo ir susidarė karboksirūgštis **2**. Junginio **2** struktūrą taip pat patvirtino ir <sup>1</sup>H BMR spektrinės analizės duomenys. <sup>1</sup>H BMR spektre nebuvo matomas NH<sub>2</sub> protonų signalas, o platus singletas ties 11,81 m. d. buvo priskirtas OH grupės protonui. Be to, gauto junginio **2** lydymosi temperatūra atitiko temperatūrą, nurodytą literatūroje [78].



**3.4 schema.** Hidrazido **4** reakcijos su KSCN ir fenilizotiocianatu

Vėliau buvo nuspręsta šią sintezę pabandyti atlikti acto rūgštyje, virimo temperatūroje, tačiau reakciją stebint PSC būdu pastebėta, kad vienintelis produktas buvo triazolas **17**. Remiantis atliktais bandymais buvo padaryta prielaida, kad hidrazido **4** ir KSCN reakcijos metu susidarantis semikarbazidas **16** tirpale išlieka labai trumpą laiką ir nuo aukštos ciklizuoja į 1,2,4-triazol-5-tiolį **17**. Dėl to ši reakcija buvo pakartota acto rūgštyje sumažinus temperatūrą iki kambario temperatūros. Po paros laiko iš reakcijos mišinio atlikus PSC buvo pastebėta, kad reakcija nevyko, todėl nuspręsta reakcijos mišinį pašildyti iki 50 °C. Dar po 12 val. chromatografiškai buvo matyti, kad reakcija pasibaigė, tačiau reakcijos produktas ir vėl buvo 1,2,4-triazol-5-tiolis **17**. Taip pat, norint susintetinti tiosemikarbazidą **16**, buvo bandyta pasigaminti HSCN [86], sumaišius KSCN ir druskos rūgštį metanolyje, o po to tirpalą nufiltravus ir lakias frakcijas nugarinus sumažintame slėgyje. Tačiau vykdant HSCN reakciją su hidrazidu **4** buvo matyti, kad reakcija nevyko. Manoma, kad susidaręs HSCN reakcijos metu suskilo.

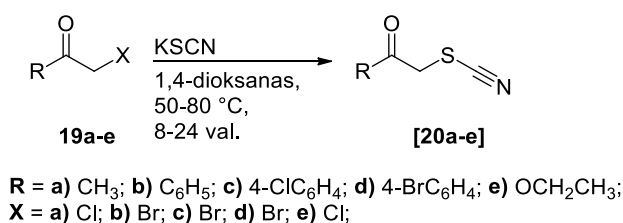
Tiosemikarbazidas **18** buvo gautas hidrazidą **4** paveikus fenilizotiocianatu metanolyje (žr. 3.4 schemą). Junginio **18** <sup>1</sup>H BMR spektre matomi platūs singletai ties 9,57, 9,67 ir 10,18 m. d. buvo priskirti trijų NH grupių protonams. Junginio **18** <sup>13</sup>C BMR matomas signalas ties 172,12 m. d. priskirtas CO grupei. Buvo padaryta prielaida, kad kai kurie signalai (C=S, CO) šiame spektre nėra stebimi (arba sunkiai matomi) dėl tautomerijos ir greitų protonų mainų. Junginio **18** IR spektre yra stebimos sugerties linijos ties 1707 ir 1692 cm<sup>-1</sup>, kurios buvo priskirtos CO grupėms. Taip pat šiame spektre stebima tik viena intensyvi, NH grupei priskirta, sugerties linija ties 3133 cm<sup>-1</sup>.

Iš pradžių semikarbazido **18** sintezę buvo bandyta atlikti DMF ir 1,4-dioksane, kambario temperatūroje, tačiau po reakcijų susidaręs tiosemikarbazidas **18** buvo išskiriamas sąlyginai maža

išeiga, atitinkamai 63 % ir 72 %, todėl buvo nuspręsta kaip tirpiklį naudoti metanolį. Verta paminėti, kad reakciją vykdant 8 val. metanolyje, kambario temperatūroje, produktas **18** buvo išskirtas net 91 % išeiga.

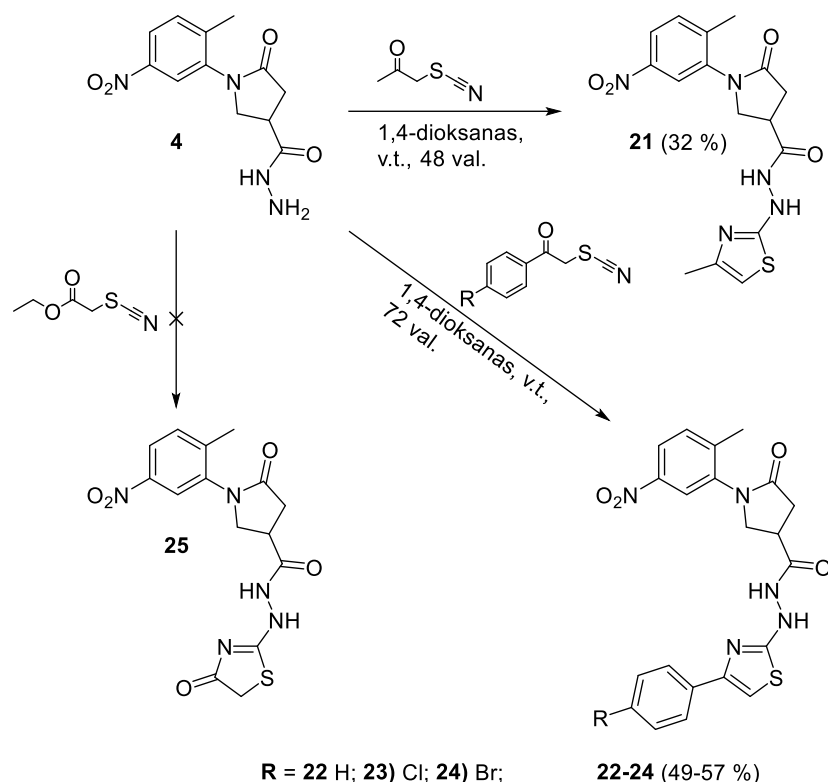
### 3.5. 1-tiocianatpropan-2-ono, etil-2-tiocianataacetato ir 1-aril-2-tiocianatetonų reakcijų su 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidu tyrimas

Yra žinoma [51], kad tiosemikarbazidus, gautus reakcijose su KSCN, ciklizuojant su  $\alpha$ -halogenkarbonilniais junginiais galima suformuoti aromatinį tiazolo žiedą. Dėl šios priežasties buvo bandoma susintetinti semikarbazidą **16**, tačiau, kaip matyti iš aukščiau aprašytų tyrimo rezultatų (žr. poskyrį „3.4. Semikarbazidų sintezė“), junginio **16** šiame darbe išskirti nepavyko. Todėl buvo imtasi alternatyvios tiazolo darinių sintezės strategijos. Junginiai **20a–e** buvo susintetinti pagal žinomas metodikas [66, 67, 69, 87] iš  $\alpha$ -halogenkarbonilinių junginių **19a–e** (chloracetonas, 2-bromacetofenonas, 2-brom-4'-chloracetofenonas, 2,4'-dibromacetofenonas ir monochloracto r. etilo esteris), tačiau iš reakcijos mišinių neišskirti, o panaudoti tolimesnėse reakcijose (žr. 3.5 schemą).



#### 3.5 schema. Tarpinių junginių **20a–e** sintezė

Toliau darbe 4-metiltiazolas **21** buvo gautas 1-tiocianatpropan-2-oną (**20a**) paveikus karboksirūgšties hidrazidu **4** sausame 1,4-dioksane (žr. 3.6 schemą). Junginio **21**  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimi du singletai ties 2.11 ir 2.27 m. d. buvo priskirti metilo grupių protonams, o singletai ties 9.29 ir 10.36 m. d. – dviejų NH grupių protonams. Taip pat junginio **21**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre yra matomas signalas ties 102,45 m. d., kuris priskirtas tiazolo CH grupės anglies atomui.



**3.6 schema.** Tiazolo darinių **21–25** sintezė iš **20a–e** junginių

Hidrazido **4** reakcijose su tarpiniais tiociano junginiais **20b–d** buvo susintetinti tiazolo dariniai **22–24** (žr. 3.6 schema). Šios reakcijos atliktos sausame 1,4-dioksane, mišinio virimo temperatūrose, o reakcijų trukmė – 3 paros. Taip pat, šiose reakcijose buvo bandoma optimizuoti sąlygas, norint sumažinti reakcijų trukmę. Junginio **22** sintezę bandyta atlikti 1,4-dioksane, virimo temperatūroje, esant cinko chlorido [88]. Tačiau reakcijos eigą stebint PSC metodu, po 4 val. buvo pastebėta, kad tikslinio produkto **22** nesusidarė, o hidrazidas **4** suskilo iki rūgšties **2**. Be to, buvo bandyta šią reakciją atlikti ir acto rūgštyje, virimo temperatūroje. Tačiau po dviejų parų chromatografiškai buvo matyti, kad reakcija nevyko, todėl buvo nuspręsta įdėti bazinio katalizatoriaus natrio acetato, bet gauti tikslinio produkto **22** nepavyko. Junginio **22**  $^1\text{H}$  BMR spektre matomi du singletai ties 9,29 ir 10,36 m. d. priskirti dviejų NH grupių protonams, o angliniame  $^{13}\text{C}$  BMR spektre stebimas signalas ties 103,22 m. d. – tiazolo CH grupės anglies atomui. Junginio **22** IR spektre matomi sugerties linijų maksimumai ties 3477 ir 3211  $\text{cm}^{-1}$  buvo priskirti NH grupėms, o sugerties linija ties 1603  $\text{cm}^{-1}$  – C=N grupei. Panašūs signalai stebimi ir junginių **23** ir **24**  $^1\text{H}$  BMR,  $^{13}\text{C}$  BMR ir IR spektruose.

Tiazoloną **25** (žr. 3.6 schema) buvo bandoma susintetinti hidrazidą **4** paveikus etil-2-tiocianatacetatą (**20e**) sausame 1,4-dioksane, mišinio virimo temperatūroje. Tačiau reakcijos eigą stebint PSC metodu po 72 val. buvo matyti, kad naujo produkto pėdsakai buvo tik atsiradę. Todėl šią reakciją buvo nuspręsta pakartoti su baziniu katalizatoriumi piperidinu, tačiau iš PSC buvo matyti, kad naujų produktų susidaro tik pėdsakai, o reakcija iš esmės nevyksta. Kadangi panašioms

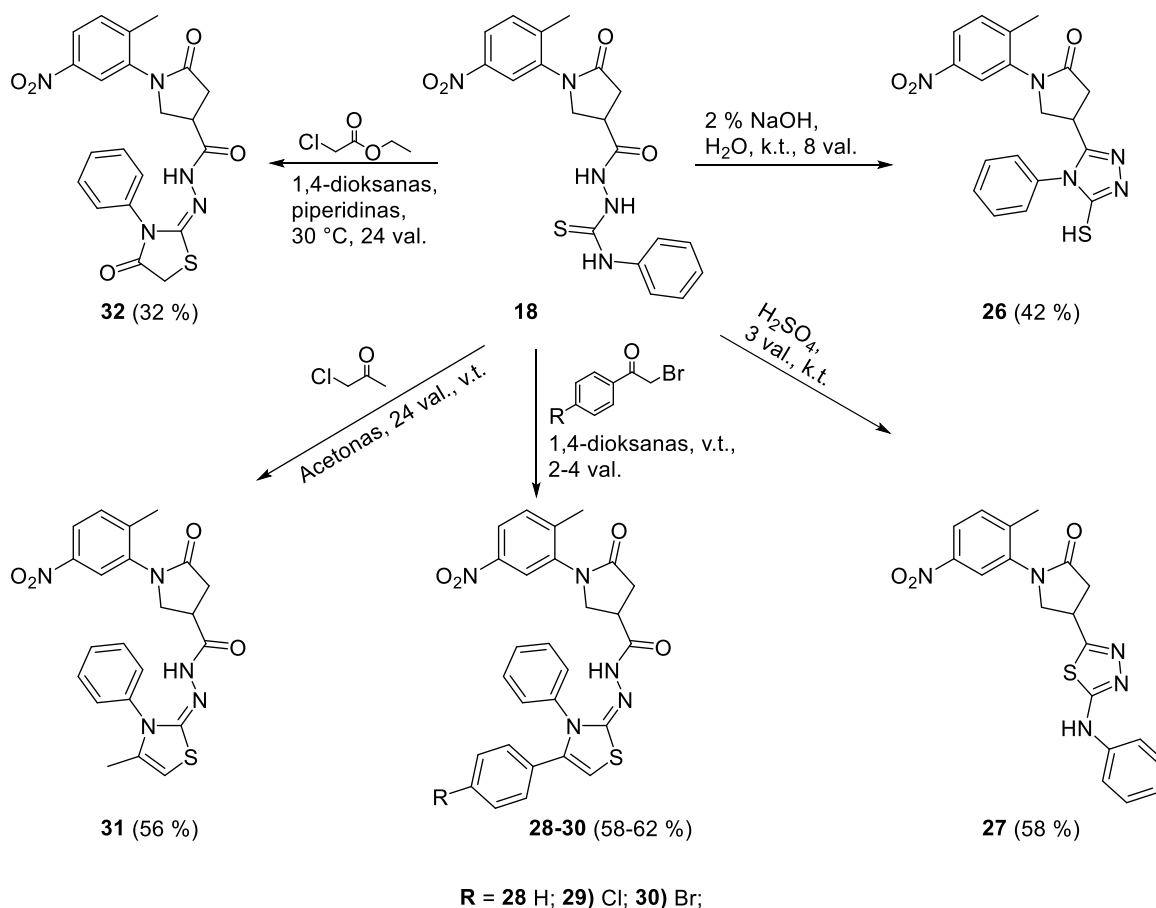
reakcijoms įtakos gali turėti tirpiklis, buvo nuspręsta tiazolono **25** sintezę vykdyti daugiau poliniame tirpiklyje – DMF, virimo temperatūroje. Po 72 val. chromatografiškai buvo matyti, kad susidarė daug šalutinių produktų, todėl šių sąlygų buvo nuspręsta atsisakyti. Kadangi ši reakcija sunkiai vyko ir nebuvo rastos optimalios sąlygos, ši sintezė nebevykdyta.

### 3.6. 2-[1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotioamido ciklizacijos reakcijos

Tiosemikarbazidas **18** šiame projekte toliau buvo panaudotas kaip pradinis junginys ciklizacijos reakcijose. Yra žinoma [40], kad tiosemikarbazidai rūgštinėje arba šarminėje terpėje gali cikлізуotis. Tiosemikarbazidas **18** buvo ištirpintas 2 % natrio hidroksido vandeniniame tirpale, o reakcijos mišinys maišytas 8 val. kambario temperatūroje dėl galimo pirolidinono žiedo atsidarymo [4] (žr. 3.7 *schemą*). Po to, tirpalą parūgštinus acto rūgštimi buvo išskirtas triazolas **26**. Junginio **26**  $^1\text{H}$  BMR spektre matomas singletas ties 13,89 m. d. priskirtas SH grupės protonui, o  $^{13}\text{C}$  BMR stebimi signalai ties 168,40 ir 171,37 m. d. – CSH ir CO grupių anglies protonams. Šio junginio IR spektre matoma sugerties linija ties  $2712\text{ cm}^{-1}$  buvo priskirta SH funkicinei grupei.

Tiadiazolo darinys **27** buvo susintetintas tiosemikarbazidą **18** paveikus konc. sieros rūgštimi kambario temperatūroje (žr. 3.7 *schemą*). Junginio **27**  $^1\text{H}$  BMR spektre stebimas singletas ties 10,37 m. d. priskirtas NH grupės protonui. Tiadiazolo **27** angliniame  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomi signalai ties 160,34 ir 164,60 m. d. priskirti tiadiazolo C=N grupių anglies atomams. Junginio **27** IR spektre matomos sugerties linijos ties  $3248$ ,  $1602$  ir  $1574\text{ cm}^{-1}$  buvo priskirtos atitinkamai NH ir C=N grupėms.

Publikacijose [51–53] pateikiamos semikarbazidų ciklizacijos reakcijos su  $\alpha$ -halogenkarbonilniais junginiais. Šiame projekte tiosemikarbazidas **18** buvo paveiktas atitinkamai 2-bromacetofenonu, 4'-chlor-2-bromacetofenonu arba 2,4'-dibromacetofenonu. Reakcijos buvo vykdytos 1,4-dioksane, virimo temperatūroje (žr. 3.7 *schemą*). Susidarę tiazolo dariniai **28–30** buvo išskirti reakcijos mišinius atvėsinus. Junginio **29**  $^1\text{H}$  BMR spektre matomi 2 platūs singletai ties 12,06 ir 12,16 m. d. buvo priskirti NH grupės protonui, o IR spektre sugerties linijos ties  $3173$  ir  $1611\text{ cm}^{-1}$  – atitinkamai NH ir C=N grupėms. Panašūs signalai stebimi ir junginių **28** ir **30** spektruose.



### 3.7 schema. Tiosemikarbazido **18** ciklizacijos reakcijos

Yra žinoma [89], kad analogiški junginiai, tyrinėjami šiame darbe (**28–32**), turi azometininių ryšių, dėl kurio jie gali egzistuoti kaip geometriniai (*Z/E*) izomerai. Be to, junginių **28–32** struktūrose yra amidinis ryšys, dėl kurio laisvas molekulių fragmentų sukimasis yra apribotas ir tiazolai **28–32** gali egzistuoti kaip *cis/trans* konformerai. Taigi, teoriškai tiazolo dariniai **28–32** gali egzistuoti keturiomis izomerinėmis formomis. Manoma, kad būtent dėl šių struktūros ypatybių yra matomi signalų pasidubliavimai junginių **28–32** <sup>1</sup>H BMR ir <sup>13</sup>C BMR spektruose.

Tiazolas **31** susintetintas acetone tiosemikarbazidą **18** paveikus chloracetonu (žr. 3.7 schemą). Junginio **31** <sup>1</sup>H BMR spektre matomas signalas ties 6,79 m. d. priskirtas tiazolo CH grupės protonui, o trys singletai ties 2,14, 2,17, 2,30 – dviejų metilo grupių protonams. Taip pat šiame spektre matomas platus singletas ties 12,81 m. d. priskirtas NH grupei. Junginio **31** IR spektre stebimos sugerties linijos ties 3206 ir 1620 cm<sup>-1</sup> buvo priskirtos atitinkamai NH ir C=N grupėms.

Tiazolono **32** sintezę iš pradžių bandyta atlikti semikarbazidą **18** ištirpinus monochloracto rūgšties etilo esteryje ir pavirinus, tačiau susidarė daug šalutinių produktų, kurie ištirti nebuvo. Vėliau projekte bandyta šią reakciją atlikti 1,4-dioksane, virimo temperatūroje, naudojant skirtingus katalizatorius: natrio acetatą ir trietilaminą, tačiau tikslinis produktas **32** buvo išskirtas labai nešvarus bei maža išeiga. Remiantis atliktais bandymais buvo padaryta prielaida, jog esant didelei temperatūrai susidaro daug šalutinių produktų. Norint reakciją atlikti žemesnėje temperatūroje,

buvo pasirinkta naudoti stipresnę bazę – piperidiną, kadangi, kaip matyti iš gautų rezultatų, natrio acetatas ir trietilaminas yra per silpnos bazės, norint reakciją atlikti žemesnėje temperatūroje. Taigi, tiosemikarbazidas **18** buvo paveiktas chloracto rūgšties etilo esteriu 1,4-dioksane, esant piperidinui, tirpalą pamaišius 30 °C temperatūroje (žr. 3.7 *schema*). Po reakcijos mišinį nufiltravus, nugarinus lakias frakcijas ir ant likusios masės įpylus vandens buvo gautos tiazolono **32** nuosėdos. Junginio **32** <sup>1</sup>H BMR spektre matomas singletas ties 4,19 m. d. priskirtas tiazolono CH<sub>2</sub> grupės protonams, o <sup>13</sup>C BMR spektre esantys signalai ties 168,88, 171,25, 172,09 m. d. – trijų CO grupių anglies atomams.

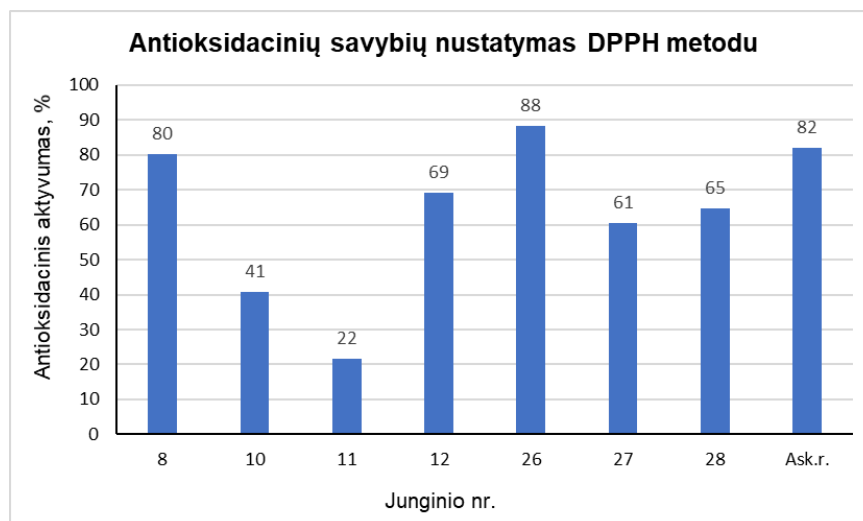
### 3.7. Biologiniai tyrimai

Šiame darbe buvo ištirtas 13 susintetintų azolo darinių **8–13**, **26–32** (žr. 3.1 *pav.*) antioksidacinis ir antibakterinis aktyvumas. Junginių antioksidacinės savybės buvo įvertintos FRAP, ABTS, DPPH radikalo slopinimo ir redukcinių savybių nustatymo metodais. Askorbo rūgštis buvo naudota kaip palyginamasis bandinys.

Antioksidacinių savybių tyrimai atlikti su tiriamų junginių 1000 µg/ml koncentracijos dimetilsulfoksido (DMSO) tirpalais, o antibakterinių savybių tyrimai – su 1000 ir 500 µg/ml koncentracijos tirpalais. Tyrimai buvo atlikti KTU Cheminės technologijos fakulteto biotechnologijos laboratorijoje (doc. dr. Ilona Jonuškienė, stud. Vitalija Valentaitė).

#### 3.7.1. Antioksidacinių savybių tyrimai

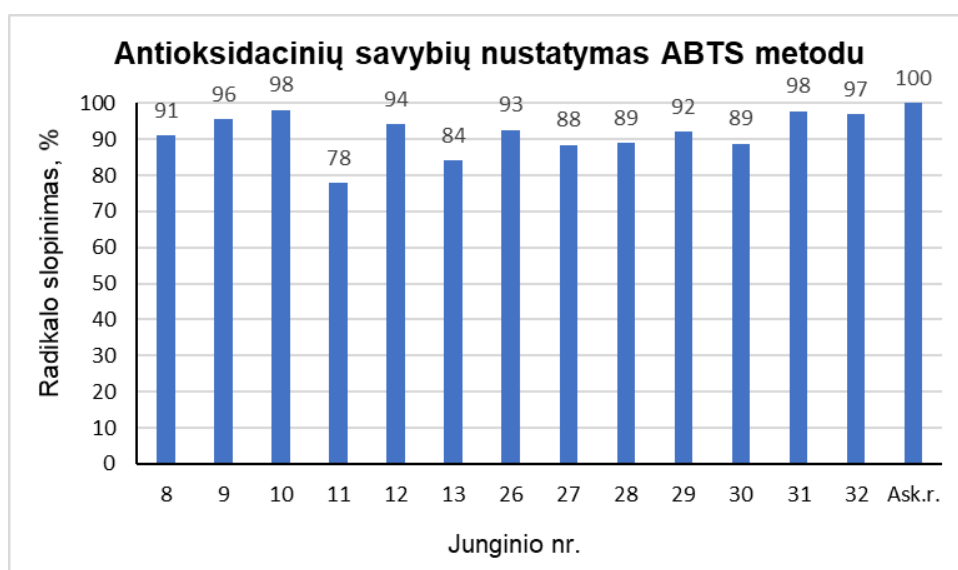
DPPH radikalo slopinimo tyrimas buvo atliktas sumaišius tiriamųjų junginių ir DPPH tirpalus bei spektrofotometriškai išmatavus reakcijų mišinių šviesos sugertį. Išanalizavus gautus rezultatus matyti, kad geriausiu aktyvumu pasižymėjo oksadiazolas **8** ir triazolas **26**, o šių junginių DPPH radikalo slopinimas buvo atitinkamai 80 % ir 88 % (žr. 3.1 *pav.*). Verta paminėti, kad 4-(5-merkpto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **26** parodė didesnę antioksidacinę aktyvumą nei askorbo rūgštis. Vidutiniu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo junginiai **12**, **27** ir **28**, kurių laisvojo radikalo slopinimas siekė 61–69 %.



**3.1 pav.** Antioksidacinių savybių nustatymo DPPH metodu rezultatai

Be to, palyginus gautus [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinių **10–13** DPPH tyrimo rezultatus, buvo pastebėta, jog geriausiai veikė 4-{6-(4-bromfenil)-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **12**, turintis bromo pakaitą fenilo žiede, prijungtame prie tiadiazino ciklo. Tačiau junginio **10**, su nepakeistu fenilo pakaitu tiadiazino žiede, ir [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino **11**, turinčio chloro pakaitą benzeno žiede, antioksidacinis aktyvumas buvo ženkliai mažesnis (žr. 3.1 pav.).

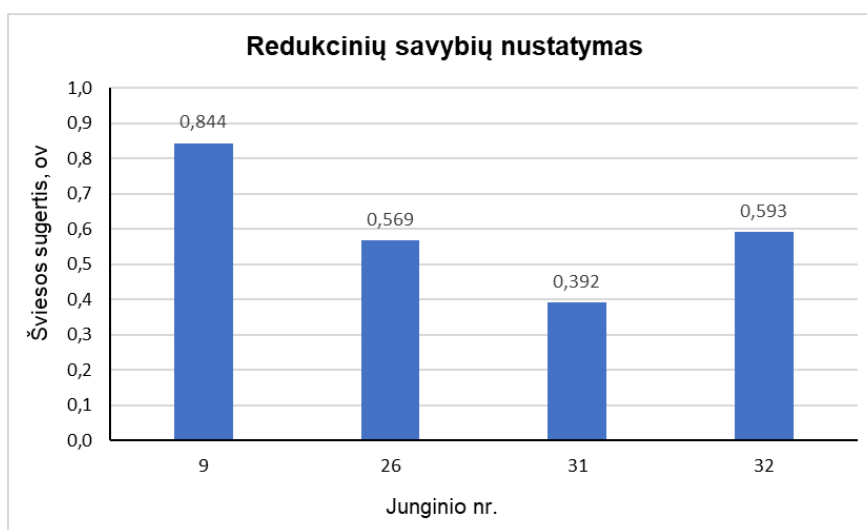
Atlikus ABTS radikalo slopinimo tyrimą ir įvertinus gautus tyrimo rezultatus matyti, kad visi junginiai pasižymėjo neblogu antioksidaciniu aktyvumu (žr. 3.2 pav.). Geriausius rezultatus parodė junginiai **9, 10, 12, 26, 31** ir **32**, kurių radikalo slopinimas buvo 93–98 % ir buvo artimas askorbo rūšties rezultatui. Tačiau prasčiausią antioksidacinę poveikį, remiantis ABTS metodu, turėjo [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazinas **11**, kurio radikalo slopinimas siekė atitinkamai 78 %.



**3.2 pav.** Antioksidacinių savybių nustatymo ABTS metodu rezultatai

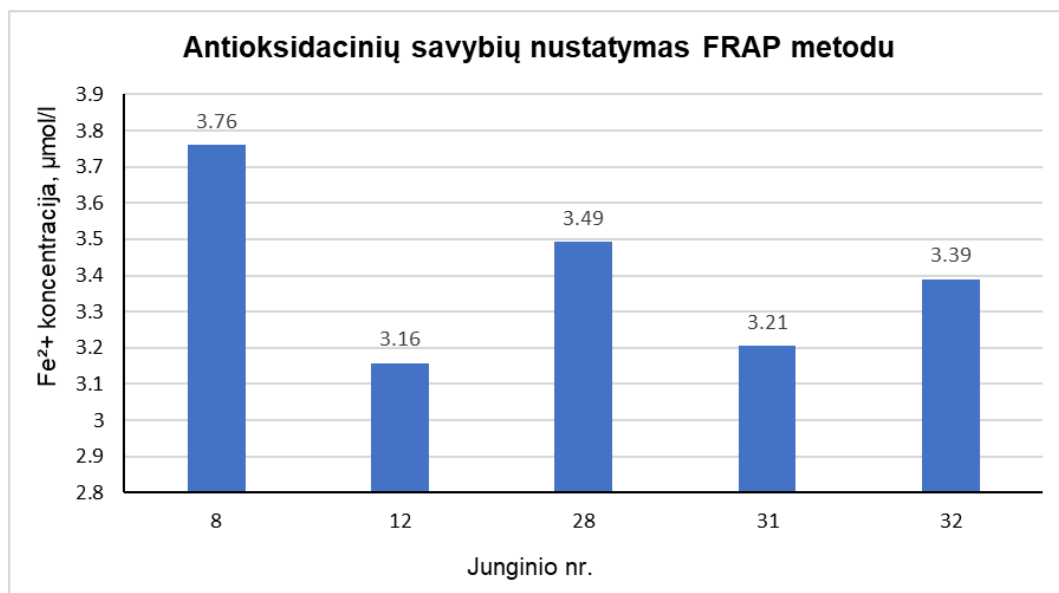


Remiantis redukcinių savybių nustatymo metodu, geriausiomis redukcinėmis (antioksidacinėmis) savybėmis pasižymėjo junginiai **9**, **26**, ir **32**, o šių junginių šviesos sugertis buvo 0,569–0,844 optinių vienetų (ov) (žr. 3.3 pav.). Vidutines redukcines savybes rodė junginys **31**, tačiau likę junginiai turėjo gana žemą redukcinį poveikį – jų šviesos sugertis buvo tik 0,188–0,302 ov. Verta paminėti, jog iš šiame darbe tirtų tiazolo darinių **28–32** geriausią antioksidacinį poveikį pagal redukcinių savybių nustatymo metodą parodė 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-okso-*N'*-(4-okso-3-feniltiazolidin-2-iliden)pirolidin-3-karbohidrazidas **32** (0,593 ov.), turintis ketogrupę tiazolo cikle, ir *N'*-[4-metil-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **31** (0,392 ov.).



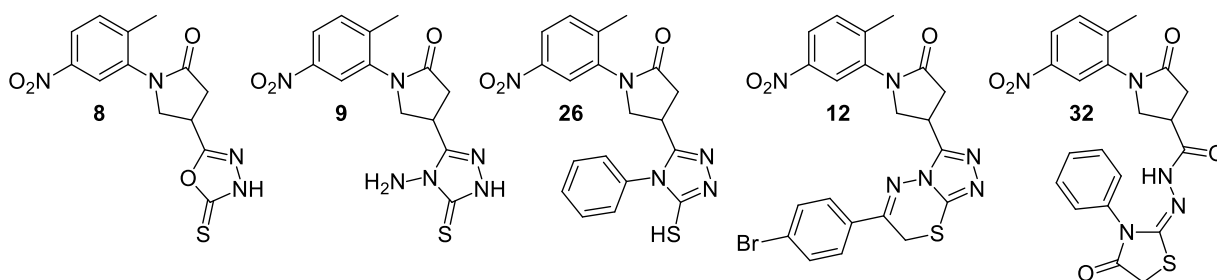
**3.3 pav.** Redukcinių savybių tyrimo rezultatai

Išanalizavus ištirtų junginių **8–13**, **26–32** antioksidacinių savybių rezultatus FRAP metodu matyti, kad geriausiomis savybėmis pasižymėjo junginiai **8**, **28** ir **32**, o atitinkamai jų bandiniuose apskaičiuotos  $\text{Fe}^{2+}$  koncentracijos buvo 3,76, 3,49 ir 3,39  $\mu\text{mol/l}$  (žr. 3.4 pav.). Vidutinėmis antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo junginiai **12** ir **31**. Palyginus FRAP metodu gautus rezultatus su tirtų junginių struktūromis matyti, kad iš šiame projekte tirtų tiazolo darinių **28–32** geriausiu antioksidaciniu veikimu pasižymėjo *N'*-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **28** ir 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-okso-*N'*-(4-okso-3-feniltiazolidin-2-iliden)pirolidin-3-karbohidrazidas **32**. Ištirus [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinius **10–13** FRAP metodu matyti, kad didžiausią antioksidacinį poveikį turėjo junginys **12**, turintis 4-bromfenil pakaitą tiadiazino žiede.



**3.4 pav.** Antioksidacinių savybių nustatymo FRAP metodu rezultatai

Apibendrinus šiame darbe susintetintų ir ištirtų azolo darinių **8–13**, **26–32** antioksidacinių savybių tyrimų rezultatus galima daryti prielaidą, kad 1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(5-tioakso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)pirolidin-2-onas **8** (žr. 3.5 pav.) pasižymėjo geriausiu aktyvumu, nes atliktuose FRAP, DPPH ir ABTS tyrimuose rodė labai gerus rezultatus. Taip pat geromis antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo 4-(4-amino-5-tioakso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **9** ir 4-(5-merkopto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **26** (žr. 3.5 pav.). Iš ištirtų [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinių **10–13**, geriausius antioksidacinius rezultatus parodė 4-{6-(4-bromfenil)-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **12** (žr. 3.5 pav.).



**3.5 pav.** Geriausias antioksidacines savybes parodę junginiai

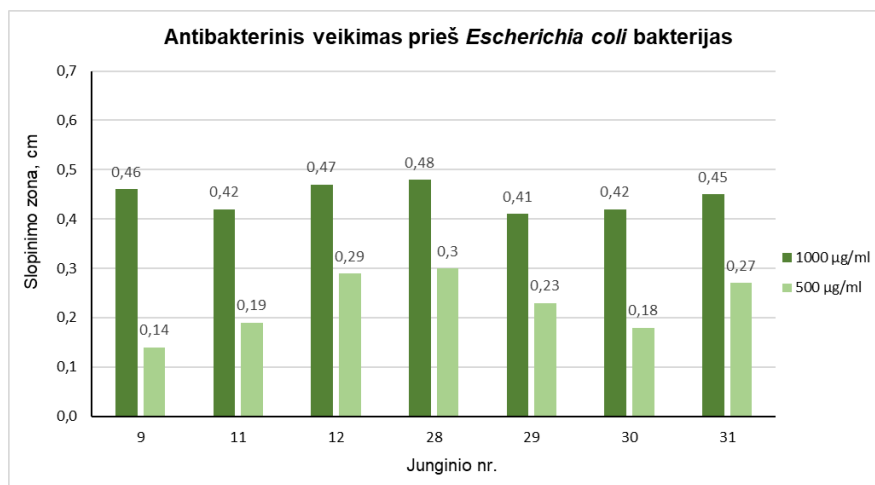
Palyginus projekte ištirtus tiazolo darinius **28–32**, iš jų geriausiai veikė 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-okso-*N'*-(4-okso-3-feniltiazolidin-2-iliden)pirolidin-3-karbohidrazidas **32** (žr. 3.5 pav.).

### 3.7.2. Antibakterinių savybių tyrimai

Šiame projekte susintetintų junginių **8–13**, **26–32** antibakterinių savybių tyrimai buvo atlikti prieš gramneigiamas *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* rūšių bakterijas agar difuziniu metodu.

Išanalizavus gautus tyrimų rezultatus prieš *Escherichia coli* bakterijas, esant 1000 µg/ml tiriamųjų medžiagų koncentracijoms, buvo pastebėta, kad praktiškai visi tirti azolo dariniai **8–13**, **26–32** pasižymėjo antibakteriniu veikimu. Geriausių rezultatų parodė junginiai **9**, **12**, **28** ir **31**, kurių bakterijų slopinimo zonos siekė 0,45–0,48 cm (žr. 3,6 pav.). Tiriamųjų junginių koncentracijas sumažinus iki 500 µg/ml, geriausią aktyvumą rodė azolo dariniai 4-{6-(4-bromfenil)-7H-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **12**, *N*-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **28** ir *N*-[4-metil-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **31**.

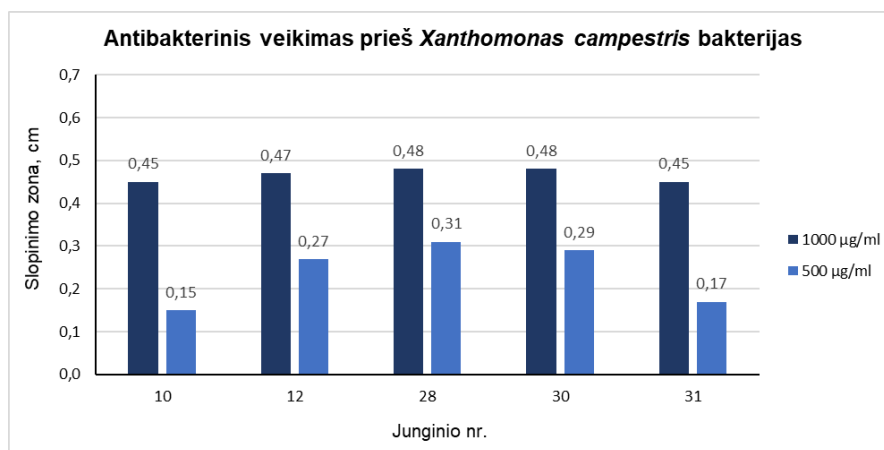
Taip pat, kaip matyti iš rezultatų (žr. 3,6 pav.), suciklizavus 1,2,4-triazol-3-ione **9** iki [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinių **10–13**, pavyko pagerinti junginių antibakterines savybes prieš *Escherichia coli* bakterijas. Taip pat verta paminėti, kad geriausiai prieš šias bakterijas veikė junginys **12**, kuris turi 4-bromfenil pakaitą tiadiazino žiede. Be to, šio junginio antibakterinis aktyvumas ženkliai skyrėsi nuo kitų šiame projekte tirtų [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinių, kurie savo struktūrose turėjo metil, fenil ir 4-chlorfenil pakaitus tiadiazino žiede. Galima daryti prielaidą, kad [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinių veikimui prieš *E. coli* bakterijas turi įtakos pakaitas tiadiazino žiede prie 6-ojo anglies atomo. Didesnis aktyvumas buvo tų [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino junginių, kurie turėjo aromatinio žiedo pakaitą. Taip pat, elektronakceptorinio atomo įvedimas į šį fenilo pakaitą pagerino junginių aktyvumą. Verta paminėti, kad junginys **12**, su silpniau elektronus patraukiančiu bromo pakaitu, veikė geriau nei junginys **11**, turintis elektroneigiamesnį chloro atomą.



**3.6 pav.** Antibakterinis veikimas prieš *E. coli* bakterijas

Iš ištirtų tiazolo darinių **28–32** didžiausią aktyvumą prieš *E. coli* bakterijas turėjo *N*'-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **28** ir *N*'-[4-metil-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **31**.

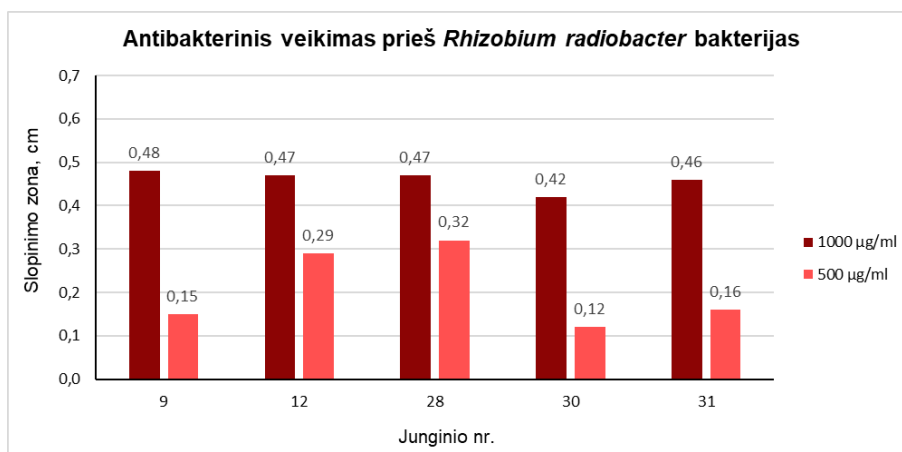
Remiantis gautais tyrimų rezultatais prieš *Xanthomonas campestris* rūšies bakterijas, esant 1000 µg/ml tiriamųjų medžiagų koncentracijoms, buvo pastebėta, kad visi tirti azolo dariniai **8–13**, **26–32** pasižymėjo antibakterinėmis savybėmis. Geriausius rezultatus parodė 1-(2-metil-5-nitrofenil)-4-(6-fenil-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il)pirolidin-2-onas **10**, 4-{6-(4-bromfenil)-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **12**, *N*'-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **28**, *N*'-[4-(4-bromfenil)-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **30** ir *N*'-[4-metil-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **31**, kurių bakterijų slopinimo zonos siekė 0,45–0,48 cm (žr. 3,7 pav.). Tačiau tiriamųjų junginių koncentracijas sumažinus iki 500 µg/ml, geriausią aktyvumą rodė azolo dariniai **12**, **28** ir **30**.



**3.7 pav.** Antibakterinis veikimas prieš *X. campestris* bakterijas

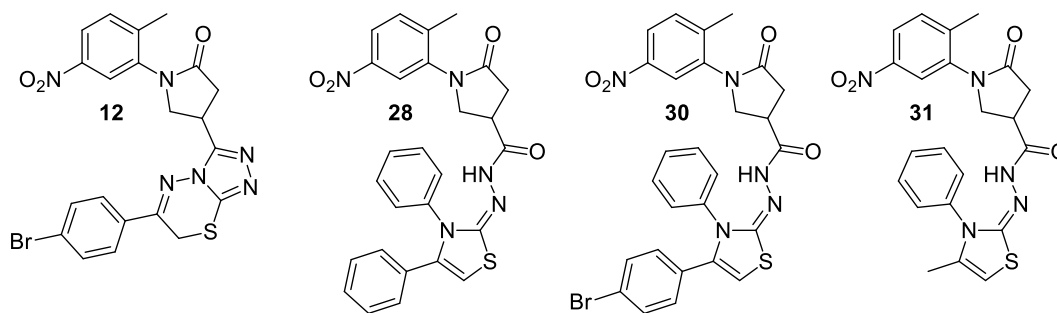
Iš [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinių **10–13** vėl geriausias antibakterines savybes parodė junginys **12** (žr. 3,7 pav.). Tačiau iš ištirtų tiazolo darinių **28–32**, didžiausią aktyvumą parodė junginiai **28–30**, kurie 4-oje tiazolo žiedo padėtyje turi aromatinio žiedo pakaitą. Verta paminėti, kad įvedus elektronus patraukiančius chloro ar bromo atomus į prieš tai minėtą fenilo pakaitą, junginių antibakterinis aktyvumas sumažėjo.

Įvertinus gautus antibakterinių tyrimų rezultatus prieš *Rhizobium radiobacter* rūšies bakterijas, esant 1000 µg/ml tiriamųjų medžiagų koncentracijoms, buvo pastebėta, kad beveik visi tirti azolo dariniai **8–13**, **26–32** pasižymėjo antibakteriniu veikimu. Geriausius rezultatus parodė junginiai **9**, **12**, **28**, **30** ir **31**, kurių bakterijų slopinimo zonos siekė 0,42–0,48 cm (žr. 3,8 pav.). Tačiau tiriamųjų junginių koncentracijas sumažinus iki 500 µg/ml, geriausią aktyvumą rodė azolo dariniai **12** ir **28**. Kaip matyti iš rezultatų, 4-{6-(4-bromfenil)-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **12** antibakteriškai veikė geriausiai iš tirtų savo klasės junginių. Tarp tiazolo darinių **28–32**, didžiausią aktyvumą, kaip ir prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas, parodė *N*'-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **28**.



**3.8 pav.** Antibakterinis veikimas prieš *R. radiobacter* bakterijas

Apibendrinus atliktus antibakterinius tyrimus su azolo dariniais **8–13**, **26–32**, galima daryti prielaidą, kad prieš visų tyrimuose naudotų bakterijų rūšis geriausiai veikė *N*'-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **28** ir 4-{6-(4-bromfenil)-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas **12** (žr. 3.9 pav.).



**3.9 pav.** Geriausias antibakterines savybes parodę junginiai

Tačiau iš kitų tirtų tiazolo darinių **28–32** išsiskyrė tik *N'*-[4-metil-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **31** (žr. 3.9 pav.), kuris gerus rezultatus rodė prieš *Escherichia coli* bakterijas, ir *N'*-[4-(4-bromfenil)-3-feniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas **30** (žr. 3.9 pav.) – prieš *Xanthomonas campestris* rūšies bakterijas.

## IŠVADOS

- 1) Atliktos 1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazido heterociklizacijos reakcijos su diketonais ir anglies disulfidu bei nustatyta, kad:
  - a) ciklokondensacijos reakcijose su diketonais reikalingas rūgštinis katalizatorius;
  - b) reakcijoje su anglies disulfidu nėra būtinas didelis kalio hidroksido perteklius, o sintezė turi būti vykdoma apie 30 °C temperatūroje, nes aukštoje temperatūroje yra tikėtinas pirolidinono žiedo atsiskyrimas ir susidaro daug šalutinių produktų.
- 2) 4-amino-1,2,4-triazol-5-tiono darinio ciklizacijos reakcijos vykdytos su  $\alpha$ -halogenkarbonilniais ir nustatyta, kad:
  - a) paveikus 2-bromacetofenonu, 2-brom-4'-chloracetofenonu, 2,4'-dibromacetofenonu ar chloracetonu, virimo temperatūroje, susidaro 6-pakeisti-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino dariniai;
  - b) reaguojant su monochloracto rūgšties etilo esteriu vyksta tik *S*-alkilimas, o ciklizacija į [1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazino darinį nevyko.
- 3) Įvykdžius hidrazido reakcijas su KSCN ar fenilizotiocianatu nustatyta, kad:
  - a) reakcijoje su KSCN susidarė 1,2,4-triazol-5-tolio darinys, o tarpinio produkto išskirti nepavyko. Hidrazido reakcijoje su fenilizotiocianatu buvo gautas tiosemikarbazidas;
  - b) tiosemikarbazidas rūgštinėje arba šarminėje terpėje ciklizuojasi atitinkamai į tiadiazino ar triazolo darinius, o paveikus jį  $\alpha$ -halogenkarbonilniais junginiais gauti 4-pakeisti tiazolilideno dariniai;
  - c) 4-pakeisti aromatinio tiazolo dariniai gali būti gauti atliekant alternatyvias reakcijas su hidrazidu ir tiociano dariniais.
- 4) Ištirtos susintetintų junginių antioksidacinės ir antibakterinės savybės bei nustatyta, kad:
  - a) geriausiomis antioksidacinėmis savybėmis pasižymi 1,3,4-oksadiazol-5-tionas, 4-amino-1,2,4-triazol-5-tionas, 6-(4-bromfenil)-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazinas ir 3-feniltiazolono darinys;
  - b) geriausiomis antibakterinėmis savybėmis pasižymi *N'*-[3,4-difeniltiazol-2(3*H*)-iliden]-1-(2-metil-5-nitrofenil)-5-oksopirolidin-3-karbohidrazidas, turintis du benzeno žiedo pakaitus tiazolo cikle, ir 4-{6-(4-bromfenil)-7*H*-[1,2,4]triazol[3,4-*b*][1,3,4]tiadiazin-3-il}-1-(2-metil-5-nitrofenil)pirolidin-2-onas, turintis 4-bromfenil pakaitą tiadiazino žiede.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. KANG, Chang ir kt. JIE, Zhang ir kt. JIE, Zhang ir kt. The discovery of new plant activators and scaffolds with potential induced systemic resistance: from jasmonic acid to pyrrolidone. *Medicinal Chemistry Communications* [interaktyvus]. 2016, 7, 1849–1857 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1039/c6md00261g](https://doi.org/10.1039/c6md00261g).
2. SILVERMAN, Richard B. ir Charles Z. DING. Chemical Model for a Mechanism of Inactivation of Monoamine Oxidase by Heterocyclic Compounds. Electronic Effects on Acetal Hydrolysis. *Journal of the American Chemical Society* [interaktyvus]. 1993, 115 (11), 4571–4576. [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1021/ja00064a020](https://doi.org/10.1021/ja00064a020).
3. WANG, Tao ir kt. A Novel Synthesis of Ibutilide Fumarate. *Letters in Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 8, 423–426 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.2174/157017811796064412](https://doi.org/10.2174/157017811796064412).
4. BOWDEN, Keith ir Keith BROMLEY. Reactions of Carbonyl Compounds in Basic Solutions. Part 15. The Alkaline Hydrolysis of *N*-Methyl, *N*-Phenyl and Bicyclo Lactams, Penicillins and *N*-Alkyl-*N*-methylacetamides. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* [interaktyvus]. 1990, 0, 2111–2116 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1039/P29900002111](https://doi.org/10.1039/P29900002111).
5. TUMOSIENĖ, Ingrida ir kt. Synthesis of novel 1,2- and 2-substituted benzimidazoles with high antibacterial and antioxidant activity. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* [interaktyvus]. 2018, 149 (3), 577–594 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1007/s00706-017-2066-x](https://doi.org/10.1007/s00706-017-2066-x).
6. MATVIIUK, Tetiana ir kt.. Pyrrolidinone and pyrrolidine derivatives: Evaluation as inhibitors of InhA and *Mycobacterium tuberculosis*. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2016, 123, 462–475 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2016.07.028](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.028).
7. SHERRILL, Ronald G. ir kt. Optimization of pyrrolidinone based HIV protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2005, 15, 81–84 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per doi:[10.1016/j.bmcl.2004.10.029](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.10.029).
8. THANGAM, Ramar ir kt. Antioxidant and *In Vitro* Anticancer Effect of 2-Pyrrolidinone Rich Fraction of *Brassica oleracea* var. *capitata* Through Induction of Apoptosis in Human Cancer Cells. *Phytotherapy Research* [interaktyvus]. 2013, 27, 1664–1670 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1002/ptr.4908](https://doi.org/10.1002/ptr.4908).
9. SHORVON, Simon. Pyrrolidone derivatives. *The Lancet* [interaktyvus]. 2001, 358 (9296), 1885–1892 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/S0140-6736\(01\)06890-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06890-8).



10. DAFERNER, Michael ir kt. Zopfiellamides A and B, antimicrobial pyrrolidinone derivatives from the marine fungus *Zopfiella latipes*. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2002, 58, 7781–7784 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/S0040-4020\(02\)00942-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00942-0).
11. ABDELRIHEEM, Nadia Abdelhamed ir kt. Synthesis of Some New Thieno[2,3-*b*]pyridines, Pyrimidino[4',5':4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine and Pyridines Incorporating 5-Bromobenzofuran-2-yl Moiety. *Molecules* [interaktyvus]. 2015, 20, 822–838 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.3390/molecules20010822](https://doi.org/10.3390/molecules20010822).
12. RUTKAUSKAS, Kęstutis ir kt. Benzenesulfonamides bearing pyrrolidinone moiety as inhibitors of carbonic anhydrase IX: synthesis and binding studies. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2016, 26, 235–246 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1007/s00044-016-1741-5](https://doi.org/10.1007/s00044-016-1741-5).
13. POWELL, Dennis ir kt. Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl phenyl amides as novel antiproliferative agents: Exploration of core and headpiece structure–activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2007, 17, 1641–1645 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmcl.2006.12.116](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.116).
14. SAYED, Galal H., ir kt. Pyrazole, pyrazolone and enamionitrile pyrazole derivatives: Synthesis, characterization and potential in corrosion inhibition and antimicrobial applications. *Journal of Molecular Liquids* [interaktyvus]. 2018, 252, 329–338 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.molliq.2017.12.156](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.156).
15. ÇETIN, Adnan ir Ishak BILDIRICI. A study on synthesis and antimicrobial activity of 4-acyl-pyrazoles. *Journal of Saudi Chemical Society* [interaktyvus]. 2018, 22, 279–296 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.jscs.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2016.05.008).
16. FARIA, Jessica V. ir kt. Recently reported biological activities of pyrazole compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 25, 5891–5903 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2017.09.035](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.035).
17. ZHI, Xu ir kt. Recent advances of pyrazole-containing derivatives as anti-tubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 139, 429–440 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2017.07.059](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.059).
18. KUMAR Gautam ir kt. Pyrazole-pyrazoline as promising novel antimalarial agents: A mechanistic study. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 149, 139–147 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2018.01.082](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.082).
19. SURINENI, Goverdhan ir kt. Design and synthesis of novel carbazole tethered pyrrole derivatives as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorganic & Medicinal*

- Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2015, 25, 485–491 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2014.12.040](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.12.040).
20. XINRUI, Yuan ir kt. Discovery of 2-azetidinone and 1*H*-pyrrole-2,5-dione derivatives containing sulfonamide group at the side chain as potential cholesterol absorption inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2016, 26, 849–853 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2015.12.077](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.12.077).
21. BATTILOCCHIO, Claudio ir kt. A class of pyrrole derivatives endowed with analgesic/antiinflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 21, 3695–3701 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2013.04.031](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.031).
22. GHORAB, Mostafa M. ir kt. Synthesis of novel pyrrole and pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine derivatives bearing sulfonamide moiety for evaluation as anticancer and radiosensitizing agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2010, 20, 6316–6320 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2010.08.005](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.005).
23. JANA, Gour Hari ir kt. Synthesis of some diguanidino 1-methyl-2,5-diaryl-1*H*-pyrroles as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2005, 15, 3592–3595 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmcl.2005.05.080](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.080).
24. SIDDIQUI, Shadab Miyan ir kt. Synthesis, characterization and antiamebic activity of some hydrazone and azole derivatives bearing pyridyl moiety as a promising heterocyclic scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2012, 49, 411–416 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2012.01.030](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.030).
25. KAMEL, Mona M. ir Nadia Y. MEGALLY ABDO. Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 86, 75–80 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2014.08.047](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047).
26. MOUSTAFA, T. Gabr ir kt. Synthesis and in vitro antitumor activity of new series of benzothiazole and pyrimido[2,1-*b*]benzothiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 85, 576–592. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2014.07.097](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.097).
27. VERMA, Grima ir kt. Synthesis of pyrazole acrylic acid based oxadiazole and amide derivatives as antimalarial and anticancer agents. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 77, 106–124 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bioorg.2018.01.007](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.01.007).

28. FUQIANG Yu ir kt. Design, synthesis, and fungicidal activity of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Chinese Chemical Letters* [interaktyvus]. 2018, Available online 7 February [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ccllet.2018.01.050](https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2018.01.050).
29. TAHA, Muhammad ir kt. Oxindole based oxadiazole hybrid analogs: Novel  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 76, 273–280 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bioorg.2017.12.001](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.001).
30. ROH, Jeroslav. Development of water-soluble 3,5-dinitrophenyl tetrazole and oxadiazole antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 25, 5468–5476 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2017.08.010](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.010).
31. JANARDHANAN, Jeshina ir kt. The oxadiazole antibacterials. *Current Opinion in Microbiology* [interaktyvus]. 2016, 33, 13–17 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.mib.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.05.009).
32. XIANPENG, Song ir kt. Synthesis and investigation of the antibacterial activity and action mechanism of 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives. *Pesticide Biochemistry and Physiology* [interaktyvus]. Available online 2 November, 2017 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.pestbp.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2017.10.011).
33. PATEL, Navin B. ir kt. *In vitro* and *in vivo* assessment of newer quinoxaline–oxadiazole hybrids as antimicrobial and antiprotozoal agents. *International Journal of Antimicrobial Agents* [interaktyvus]. 2017, v50, 413–418 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ijantimicag.2017.04.016](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.04.016).
34. SHU, Zhang ir kt. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 138, 501–513 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2017.06.051](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.051).
35. JUNQI, Wu ir kt. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 143, 1840–1846 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2017.10.081](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.081).
36. FEI, Xie ir kt. Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel antifungal triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2017, 27, 2171–2173 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2017.03.062](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.062).
37. RADWAN, Rasha R. ir kt. Novel 1,2,4-triazole derivatives as antitumor agents against hepatocellular carcinoma. *Chemico-Biological Interactions* [interaktyvus]. 2017, 274, 68–79 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.cbi.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.07.008).
38. XIUFANG, Cao ir kt. Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their *in vitro* antiviral activity and mechanism of action. *European Journal of Medicinal Chemistry*

- [interaktyvus]. 2017, 139, 718–725 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2017.08.057](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.08.057).
39. SAEED, Aamer ir Amara MUMTAZ. Novel isochroman-triazoles and thiadiazole hybrids: Design, synthesis and antimicrobial activity. *Journal of Saudi Chemical Society* [interaktyvus]. 2017, 21, 186–192 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.jscs.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2015.04.004).
40. ÖZIL, Musa ir kt. A simple and efficient synthesis of novel inhibitors of alpha-glucosidase based on benzimidazole skeleton and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2016, 68, 226–235 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bioorg.2016.08.011](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.08.011).
41. EL-ASHRY, El Sayed H. ir kt. Synthesis of 5-Aryl-3-Glycosylthio-4-Phenyl-4H-1,2,4-Triazoles and Their Acyclic Analogs Under Conventional and Microwave Conditions. *Journal of Carbohydrate Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 27:2, 70–85 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1080/07328300802030795](https://doi.org/10.1080/07328300802030795).
42. KUSMIERZ, Edyta ir kt. Antimicrobial and Physicochemical Characterizations of Thiosemicarbazide and S-Triazole Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* [interaktyvus]. 2014, 189:10, 1539–1545 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1080/10426507.2014.902831](https://doi.org/10.1080/10426507.2014.902831).
43. WUJEC, Monika ir kt. Synthesis and Antibacterial Activity of Some New Derivatives of Thiosemicarbazide and 1,2,4-Triazole. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* [interaktyvus]. 2013, 188:11, 1661–1669 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1080/10426507.2012.757612](https://doi.org/10.1080/10426507.2012.757612).
44. ALI, Ayat G. ir kt. A novel adamantane thiadiazole derivative induces mitochondriamediated apoptosis in lung carcinoma cell line. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 25, 241–253 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2016.10.040](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.040).
45. DYUSEBAEVA, M. A. ir S. N. KALUGIN. Thiosemicarbazides of Piperidylacetic Acid in the Synthesis of Bisheterocyclic Compounds. *Russian Journal of General Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 85, 1775–1778 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1134/S107036321507035X](https://doi.org/10.1134/S107036321507035X).
46. MUĞLU, Halit ir kt. Synthesis and characterization of 1,3,4-thiadiazole compounds derived from 4-phenoxybutyric acid for antimicrobial activities. *Journal of Molecular Structure* [interaktyvus]. Available online: 28 March, 2018 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.molstruc.2018.03.116](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.03.116).

47. SEKHAR, M. Madhu ir kt. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 145, 1–10 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2017.12.067](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067).
48. LUSZCZKI, Jarogniew J. ir kt. Characterization and preliminary anticonvulsant assessment of some 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Pharmacological Reports* [interaktyvus]. 2015, 67, 588–592 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.pharep.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.12.008).
49. ALTINTOP, Mehlika Dilek ir kt. Potential inhibitors of human carbonic anhydrase isozymes I and II: Design, synthesis and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 25, 3547–3554 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.05.005).
50. TAHA, Muhamad ir kt. Synthesis and study of the  $\alpha$ -amylase inhibitory potential of thiadiazole quinoline derivatives. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 74, 179–186 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bioorg.2017.08.003](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.08.003).
51. BORAELI, Ahmed T. A. ir kt. Synthesis of New Functionalized Indoles Based on Ethyl Indol-2-carboxylate. *Molecules* [interaktyvus]. 2016, 21, 333 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.3390/molecules21030333](https://doi.org/10.3390/molecules21030333).
52. KESHK, E. M. ir kt. Synthesis and Reactions of Some New Quinoline Thiosemicarbazide Derivatives of Potential Biological Activity. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* [interaktyvus]. 2008, 183:6, 1323–1343 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1080/10426500701641304](https://doi.org/10.1080/10426500701641304).
53. ALI, Yakub ir kt. Novel 2,4-dichlorophenoxy acetic acid substituted thiazolidin-4-ones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis and biological screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2017, 27, 1017–1025 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2016.12.069](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.069).
54. ITALO DE SANTANA, Temistocles ir kt. Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 144, 874–885 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2017.12.040](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.040).
55. WENLIN, Xie ir kt. Design, synthesis and biological evaluations of novel pyridonethiazole hybrid molecules as antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 145, 35–40 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2017.12.038](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.038).
56. SILVA, Thiago David dos Santos-ir kt. Anti-liver cancer activity in vitro and in vivo induced by 2-pyridyl 2,3-thiazole derivatives. *Toxicology and Applied Pharmacology*

- [interaktyvus]. 2017, 329, 212–223 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.taap.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.06.003).
57. GUANGCHENG, Wang ir kt. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel 5,6-diaryl-1,2,4-triazine thiazole derivatives as a new class of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 78, 195–200 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bioorg.2018.03.015](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.03.015).
58. LINO, Cleudiomar Inacio ir kt. Synthesis, molecular modeling studies and evaluation of antifungal activity of a novel series of thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 151, 248–260 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2018.03.083](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.083).
59. ZHONGZHONG, Yan ir kt. Design, synthesis, DFT study and antifungal activity of the derivatives of pyrazolecarboxamide containing thiazole or oxazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 149, 170–181 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2018.02.036](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.036).
60. DJUKIC, Mirjana ir kt. *In vitro* antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. *Chemico-Biological Interactions* [interaktyvus]. 2018, 286, 119–131 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.cbi.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.03.013).
61. ANTILTOP, Mehlika Dilek ir kt. Synthesis and biological evaluation of thiazoline derivatives as new antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 74, 264–277 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2013.12.060](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.12.060).
62. YA-JUAN, Qin ir kt. Design, synthesis and biological evaluation of metronidazole–thiazole derivatives as antibacterial inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2014, 24, 5279–5283 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2014.09.054](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.054).
63. JING-RAN, LI ir kt. Design and synthesis of thiazole derivatives as potent FabH inhibitors with antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 75, 438–447 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2013.11.020](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.020).
64. GEO-FENG, Zha ir kt. Synthesis, SAR and molecular docking studies of benzo[*d*]thiazolehydrazones as potential antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2017, 27, 3148–3155 [žiūrėta 2018 m. balandžio 28 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmcl.2017.05.032](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.032).
65. BELVEREN, Samet ir kt. Synthesis of highly functionalized 2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole frameworks with interesting antibacterial and antimycobacterial activity. *Tetrahedron*

- [interaktyvus]. 2017, 73, 6718–6727 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tet.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.10.007).
66. AOYAMA, Tadashi ir kt. One pot synthesis using supported reagents system KSCN/SiO<sub>2</sub>-RNH<sub>3</sub>OAc/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: synthesis of 2-aminothiazoles and *N*-allylthioureas. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2006, 62, 3201–3213 [žiūrėta 2018 m. balandžio 26 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tet.2006.01.075](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.01.075).
67. BISOGNO, Fabricio R. ir kt. Simple and quick preparation of  $\alpha$ -thiocyanate ketones in hydroalcoholic media. Access to 5-aryl-2-imino-1,3-oxathiolanes. *The Royal Society of Chemistry* [interaktyvus]. 2009, 11, 452–454 [žiūrėta 2018 m. balandžio 22 d.]. Prieiga per: doi:[10.1039/b900137a](https://doi.org/10.1039/b900137a).
68. AL-MOUSAWI, Saleh Mohammed ir kt. Reassignment of the Structures of Products Produced by Reactions of the Product Believed To Be 2-(1-Phenyl-2-Thiocyanatoethylidene)-malononitrile with Electrophiles. *Molecules* [interaktyvus]. 2011, 16, 3456–3468 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per doi:[10.3390/molecules16053456](https://doi.org/10.3390/molecules16053456).
69. CHEN et al. Thiazolinone unsubstituted quinolines. Inventors: CHEN, Li ir Shaoqing CHEN. Int. CI: A61K 31/4709. US patent, 0004045 A1. 2006 01 05. Hoffmann-LA Roche Inc, Patent Law Department [žiūrėta balandžio 12 d.]. Prieiga per internetą: [www.patentscope.wipo.int](http://www.patentscope.wipo.int).
70. KIM, Boem Soo ir kt. Biological evaluation of 2-pyrazoliny-1-carbothioamide derivatives against HCT116 human colorectal cancer cell lines and elucidation on QSAR and molecular binding modes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 25, 5423–5432 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2017.07.062](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.062).
71. RAM, Sita ir kt. Benzenesulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 22, 1873–1882 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2014.01.055](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.01.055).
72. AOUAD, Mohamed R. ir kt. Preparation of Novel 3-Fluorophenyl Triazolothiadiazoles and of Triazolothiadiazines. *Organic Preparations and Procedures International* [interaktyvus]. 2016, 48:4, 355–370 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1080/00304948.2016.1194134](https://doi.org/10.1080/00304948.2016.1194134).
73. EL-SERWY, Walaa S-ir kt. Synthesis and anti-inflammatory properties of novel 1,2,4-triazole derivatives. *Research on Chemical Intermediates* [interaktyvus]. 2013, 39, 2543–2554 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1007/s11164-012-0781-9](https://doi.org/10.1007/s11164-012-0781-9).

74. LI, Ziqiang ir kt. Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 25, 213–220 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2016.10.027](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.027).
75. KAPLANCIKLI, Zafer Asim ir kt. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 43, 155–159 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.ejmech.2007.03.019](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.019).
76. AYTAC, Peri S. ir kt. Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2016, 24, 858–872 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.bmc.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.01.013).
77. DOMINGUEZ et al. Integrin inhibitors and their methods of use. Inventors: Celia Dominguez, Guoqing Chen, Ning Xi ir kt. Int. CI: A61K 31/505. US patent, 0019402 A1. 2005 02 01. Amgen Inc [žiūrėta balandžio 12 d.]. Prieiga per internetą: [www.patents.google.com](http://www.patents.google.com).
78. KETRYTĖ, D. ir kt. 1-(Dipakeistų fenil)-4-karboksi-2-pirolidinonų ir jų reciklizacijos produktų sintezė ir tyrimas. *Cheminė technologija*. 2006, 1 (39), 73–79. ISSN 1392–1231.
79. OLSEN, Kathryn L. ir kt. A mild halogenation of pyrazoles using sodium halide salts and Oxone. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2017, 58, 4111–4114 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.tetlet.2017.09.042](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.042).
80. AMOS, Ruth I. J. ir kt. Mechanistic investigation of the oxidation of hydrazides: implications for the activation of the TB drug isoniazid. *Organic & Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 11, 170 [žiūrėta 2018 m. balandžio 12 d.]. Prieiga per doi:[10.1039/c2ob26419f](https://doi.org/10.1039/c2ob26419f).
81. IQBAL, Rashid ir kt. Some Oxidation Reactions of Isomeric Pyridinecarboxylic Acid Hydrazides. *Turkish Journal of Chemistry* [interaktyvus]. January 1997, 21 (3), 200–208 [žiūrėta 2018 m. balandžio 27 d.]. Prieiga per internetą: <http://journals.tubitak.gov.tr/chem/abstract.htm?id=1365>.
82. ARSLAN, N. Burcu ir kt. Direct and solvent-assisted thione–thiol tautomerism in 5-(thiophen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione: Experimental and molecular modeling study. *Chemical Physics* [interaktyvus]. 2014, 439, 1–11 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.chemphys.2014.05.006](https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2014.05.006).
83. GÖKCE, Halil ir kt. Thiol–thione tautomeric analysis, spectroscopic (FT-IR, Laser-Raman, NMR and UV–vis) properties and DFT computations of 5-(3-pyridyl)-4H-1,2,4-triazole-3-



- thiol molecule. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* [interaktyvus]. 2016, 163, 170–180 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/j.saa.2016.03.041](https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.03.041).
84. VAINILAVIČIUS, Povilas-ir kt. Synthesis of 5-(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)-methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its Reactions with Polyfunctional Electrophiles. *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* [interaktyvus]. 2001, 132, 825–831 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1007/s007060170](https://doi.org/10.1007/s007060170).
85. GUPTA, Monika. Synthesis and Antifungal Activity of Novel 3,6-Diaryl-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [interaktyvus]. 2007, 44 (15), 1023–1027 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1002/jhet.5570440508](https://doi.org/10.1002/jhet.5570440508).
86. KOSARY, J. ir kt. ChemInform Abstract: Synthesis of Pyridylthiazoles as Antisecretory Agents. *ChemInform* [interaktyvus]. 1989, 20 (36), 150–151 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1002/chin.198936252](https://doi.org/10.1002/chin.198936252).
87. WISCHNAT, Ralf ir kt. Improved procedure for the synthesis of thiazolium-type peptide coupling reagents: BMTB as a new efficient reagent. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2003, 44, 4393–4394 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/S0040-4039\(03\)00928-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00928-6).
88. BASF AG. 2-Amino-5-arylaazoarylazothiazole compounds. Inventors: Eilingsfeld Heinz, Hansen Guenter ir kt. Int. CI: C09B 31/14. US patent, 4250090 A1. 1981 02 10. Attorney, Agent, or Firm – Oblon, Fisher, Spivak, McClellan and Maier. [žiūrėta balandžio 12 d.]. Prieiga per internetą: [www.worldwide.espacenet.com](http://www.worldwide.espacenet.com).
89. REMEKO, Milan ir kt. Ab initio and DFT study of molecular structure and tautomerism of 2-amino-2-imidazoline, 2-amino-2-oxazoline and 2-amino-2-thiazoline. *Chemical Physics Letters* [interaktyvus]. 2001, 336, 156–162 [žiūrėta 2018 m. balandžio 29 d.]. Prieiga per: doi:[10.1016/S0009-2614\(01\)00104-X](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(01)00104-X).