

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS

IRMANTAS PARAŠOTAS

FUNKCIONALIZUOTŲ *N*-(4-
HIDROKSIFENIL)-*N*-KARBOKSI-
ALKILAMINOTIAZOLO DARINIŲ SINTEZĖ IR
SAVYBĖS

Daktaro disertacija
Fiziniai mokslai, chemija (03P)

2018, Kaunas

Disertacija rengta 2013–2017 m. Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakultete, Organinės chemijos katedroje.

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. Vytautas MICKEVIČIUS (Kauno technologijos universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P).

Interneto svetainės, kurioje skelbiama disertacija, adresas:
<http://ktu.edu>

Redagavo:

Aurelija Gražina Rukšaitė (leidykla “Technologija”)

© I. Parašotas, 2018

ISBN 978-609-02-1484-8

Leidinio bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos nacionalinės Martyno Mažvydo bibliotekos Nacionalinės bibliografijos duomenų banke (NBDB).

TURINYS

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI.....	5
1. ĮVADAS	6
2. LITERATŪROS APŽVALGA	9
2.1. Tiazolo darinių sintezės būdai	9
2.1.1. Hantzschio sintezės būdas	9
2.1.1.1. Reakcijos tarp α -halo ketonų ir tioamidų	9
2.1.1.2. Reakcijos tarp α -halo ketonų ir tiokarbamidų (2-aminotiazolų sintezė)	12
2.1.2. Kiti tiazolo žiedo formavimo būdai	15
2.2. Tiazolo cheminės savybės	17
2.2.1. Elektrofilinės pakaitų reakcijos	23
2.2.2. Nukleofilinės pakaitų reakcijos	24
2.3. Biologiškai aktyvūs tiazolo žiedą turintys junginiai.....	25
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	27
3.1. <i>N</i> -(4-hidroksifenil)- <i>N</i> -tiokarbamoil- β -alanino ir jo α -metildarinio sintezė.	27
3.2. Tiazolo darinių sintezė.....	28
3.2.1. <i>N</i> -(4-hidroksifenil)- <i>N</i> -tiokarbamoil- β -alanino ir jo α -metildarinio reakcijų su alifatiniais α -karbonilniais junginiais produktai.....	28
3.2.2. <i>N</i> -(4-hidroksifenil)- <i>N</i> -tiokarbamoil- β -alanino ir jo α -metildarinio reakcijų su aromatiniais α -halogenketonais produktai	31
3.2.3. Kondensuotą tiazolo sistemą turinčių junginių sintezė.....	32
3.3. 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties ir jos 2-metildarinio cheminės savybės	33
3.3.1. Esterifikacijos, acilinimo ir halogeninimo reakcijos	33
3.3.2. Kondensacijos reakcijos su aromatiniais aldehidais.....	34
3.4. Chinolono fragmentą turinčių junginių sintezė	35
3.4.1. 3-metil-2,3-dihidrochinolonų sintezė	35
3.4.2. 2,3-dihidrochinolonų sintezė	37
3.5. 3-{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino}propanhidrazido ir jo analogo sintezė	37

3.6. 3-{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino}propanhidrazido ir jo analogo kondensacijos reakcijos su diketonais produktai	39
3.7. Semikarbazidų ir tiosemikarbazidų sintezė bei jų ciklizacija	40
3.8. Etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilato sintezė ir jo hidrazinlizė	41
3.9. 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karbhidrazido kondensacijos su aromatiniais aldehidais produktai	42
3.10. 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karbhidrazido kondensacijos reakcijos su diketonais produktai	43
3.11. 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propanorūgšties ir jos -2-metildarinio reakcijų su aromatiniais aldehidais, hidrazino monohidratu arba fenilhidrazinu produktai	46
3.12. (E)-3-((5-(3-(4-chlorfenil)akriloil)-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)propano rūgšties ciklizacijos reakcijos.....	49
3.13. 3-[(4-hidroksifenil)(4-ariltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgšties reakcijos su aldehidais produktai	50
3.13.1. Bis(tiazol-5-il)fenilmetanų sintezė	50
3.13.2. Bis(tiazol-5-il)metanų sintezė.....	51
4. BIOLOGINIAI TYRIMAI	53
4.1. Antimikrobinio aktyvumo tyrimų rezultatai	53
4.2. Junginių antioksidaciniai tyrimai.....	56
5. EKSPERIMENTINĖ DALIS	58
6. REZULTATAI IR IŠVADOS	122
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS	124
MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS	134

SANTRUMPOS IR PAAIŠKINIMAI

^1H BMR	protoninis branduolių magnetinis rezonansas
^{13}C BMR	anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
IR	infraraudonoji spektroskopija
m. d.	milijoninės dalys
δ	poslinkis milijoninėmis dalimis (m. d.)
s	singletas
d	dupletas
t	tripletas
m	multipletas
J	sukinio sąveikos konstanta (Hz)
Hz	hercas
lyd. t.	lydymosi temperatūra
DMSO- d_6	deuteriuotas dimetilsulfoksidas
k.t.	kambario temperatūra
DMF	dimetilformamidas
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimidas
PPA	polifosforo rūgštis
MIC	minimali inhibicijos koncentracija (angl. <i>minimum inhibitory concentration</i>)
DMSO	dimetilsulfoksidas
LDA	ličio diizopropilamidas
PEG-400	polietilenglikolis
Bu_4NPF_6	tetrabutilamonio heksafluorofosfatas

1. ĮVADAS

Tiazolo žiedas, kaip ir daugelis heterociklinių sistemų, turinčių sieros atomą, yra sintetinami gyvuosiuose organizmuose. Pastarasis biologinių proceso metu sintetinamas iš cisteino kelių pakopų reakcijos metu (Henkel, Beck, Westner, Mejat, Domling, 2003). Todėl nenuostabu, kad junginiai, kurių struktūroje yra šie heterociklai, pasižymi stipriu biologinių aktyvumu. Pavyzdžiui, gamtoje aptinkami penicilinais – junginiai, turintys kondensuotos struktūros tiazolo žiedo fragmentą, plačiai paplitę tarp grybų *Penicillium*, kurie šiuos junginius per milijonus metų trukusią evoliuciją pritaikė apsisaugoti nuo *Staphylococcus*, *Streptococcus* bakterijų. Nenuostabu, kad šie natūraliai gamtoje aptinkami junginiai surado pritaikymą ir farmacijoje. Būtent penicilinais buvo pirmieji antibiotikai, pradėti vartoti bakterijų sukeliams ligoms gydyti. Pastaruoju metu gamtoje aptinkami penicilinais yra modifikuojami laboratorinėmis sąlygomis, siekiant sustiprinti šių vaistų antibiotines savybes ir padaryti juos aktyvius nuo vis labiau prisitaikančių prie antibiotikų bakterijų. 1998 m. iš *Cystobacter fuscus* bakterijos buvo išskirtas cistotiazolas A ir jo penki metabolitai, vadinami cistotiazolais B-F (Ojika, Suzuki, Tsukamoto, Sakagami, Fudou, Yoshimura ir Yamanaka, 1998; Suzuki, Ojika, Sakagami, Fudou ir Yamanaka, 1998), cistotiazolas A, kaip nustatyta, pasižymi plačiu poveikiu nuo grybelio, taip pat ir nuo *Candida albicans* (MIC 0,4 µg/ml).

Kai kurie tiazolo dariniai natūraliai aptinkami maisto produktuose: riešutų svieste, keptoje vištienoje ar keptose bulvėse, ir jiems suteikia būdingą aromatą. Net ir labai maži tiazolo darinių kiekiai suteikia maistui būdingą kvapą. Dažniausiai šie tiazolai yra žinomi kaip suteikiantys riešutų kvapą, tačiau, priklausomai nuo to, koks tiazolo darinys naudojamas, galima išgauti svogūno, žolelių, mėsos ar net kakavos kvapą. Kaip pavyzdį galima paminėti 2-etil-4-metiltiazolą, 2-izopropil-4-metiltiazolą, kurie suteikia riešutų aromatą, 2-acetiltiazolas suteikia svogūnui būdingą kvapą, 2,4,5-trimetiltiazolas – kakavos, kavos aromatą. Todėl šie junginiai pritaikomi maisto pramonėje kvapui sustiprinti (<http://www.adv-bio.com/thiazoles/>).

Kiti natūraliai aptinkami arba sintetiniu būdu gaunami tiazolai pasižymi plačiomis farmakologinėmis savybėmis: antikonvulsinėmis, antivirusinėmis, uždegimą slopinančiomis, grybelį veikiančiomis, antiparkinsoninėmis ir kitomis. Todėl pastaruoju metu jie susilaukia didelio farmacinių dėmesio.

Darbo tikslas

Susintetinti naujus įvairiai funkcionalizuotus *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiazolil- β -alaninus, jų darinius, iširti susintetintų junginių struktūrą, chemines ir biologines savybes.

Tikslui pasiekti buvo iškelti šie uždaviniai:

1. Ištirti *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbomoil- β -alanino ir jo α -metilanalogo ciklizacijos reakcijas su įvairiais α -halogenkarbonilniais junginiais, 2,3-dichlor-1,4-naftochinonu ir 2,3-dichlorchinoksalinu;
2. Ištirti 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties ir jos 2-metilanalogo chemines savybes, nustatyti susidarančių junginių struktūrą;
3. Ištirti įvairiai funkcionalizuotų 3-[(4-hidroksifenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių ir jų 2-metilanalogo chemines savybes, nustatyti susidarančių produktų struktūrą;
4. Ištirti dalies susintetintų junginių antibakterines ir antioksidacines savybes, siekiant nustatyti biologinio aktyvumo priklausomybę nuo junginio struktūros.

Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė

Pirmą kartą *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbomoil- β -alaninas ir jo α -metilanalogas panaudotas 4,5-dihidrotiazolo, tiazolo, kondensuotų tiazolo ciklą molekulėje turinčių junginių sintezėje. Ištirtos 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgščių cheminės savybės ir nustatyta, kad dihidrotiazolono žiedas neatsparus stipriai šarminiai terpei, tačiau atsparus rūgštims; brominant, nepriklausomai nuo reakcijų sąlygų, brominasi tiek aromatinis žiedas, tiek ir dihidrotiazolo žiedo metileninė grupė, susidarant 3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibromo-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibromo-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštims, o su aromatiniais aldehidais sudaro *Z* konfigūracijos atitinkamus 5-benziliden-4,5-dihidro-4-oksotiazolus. Nustatyta, kad, vykdant etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilatohidrazinolizę, kiekvienos esterinės grupės hidrazinolizė vyksta nevienareikšmiai. Tai sudaro galimybę sintetinti įvairios struktūros junginius, išnaudojant vieną ar abu hidrazininis fragmentus. Pirmą kartą konstatuota, kad funkcionalizuoto tiazolo cikle esantis HC= fragmentas yra pakankamai reaktyvus ir dalyvauja kondensacijos reakcijose su aldehidais, sudarydamas polifunkcionalizuotus bis(tiazol-5-il)fenilmetanus ar bis(tiazol-5-il)metanus. Remiantis susintetintų funkcionalizuotų tiazolų antibakterinių tyrimų duomenimis, nustatyti nauji aminotiazolo dariniai, pasižymintys ryškiu baktericidiniu ir stipriu antioksidaciniu aktyvumu. Atlikti darbai sudaro galimybę planuoti ir praplėsti biologiškai veiklių medžiagų tikslinės sintezės metodologiją, išplėsti tiksliosios organinės sintezės reagentų įvairovę.

Ginamieji teiginiai:

1. *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas ir jo α -metilanalogs yra patogūs tarpiniai junginiai įvairiai funkcionalizuotoms tiazolo heterosistemoms sintetinti.
2. Pasinaudojus 3-[(4-hidroksifenil)(4-ariltiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(4-ariltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgščių hidrazidų funkcinėmis savybėmis, parodyta galimybė sintetinti hidrazonus, pirolo, pirazolo, oksadiazolo, triazolo heterociklines sistemas, tiazolo cikle esančią acetilgrupę panaudoti hidrazonams bei chalkonams sintetinti, o tiazolo cikle esantį HC= fragmentą – polifunkcionalizuotų bis(tiazol-5-il)fenilmetanų ir bis(tiazol-5-il)metanų sintezėje.
3. Pasinaudojus etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilatohidrazinolizės produktais, parodyta galimybė sintetinti įvairios struktūros junginius, panaudojant vieną ar abu hidrazininis fragmentus.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

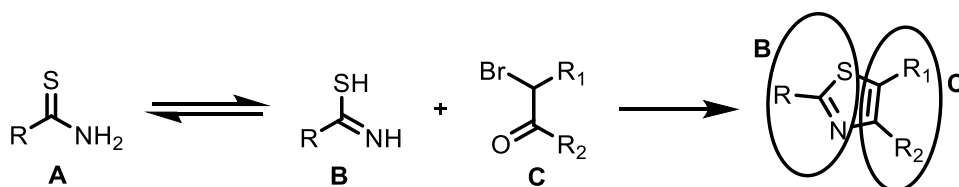
2.1. Tiazolo darinių sintezės būdai

2.1.1. Hantzschio sintezės būdas

Vienas iš labiausiai paplitusių tiazolo žiedo suformavimo būdų – Hantzschio sintezė. Jos esmė – tai α -halogenkarbonilinių junginių kondensacija su tiokarbamidais ar tioamidais. α -halogenkarbonilinių junginių reakcijos su tiokarbamidais metu gaunami 2-aminotiazolo žiedo fragmentą turintys junginiai. Šio sintezės metodo populiarumą daugiausia lėmė tai, kad jis nereikalauja brangių katalizatorių (dažniausiai šios reakcijos vyksta lengvai ir katalizatoriai nėra naudojami iš viso), reakcijos vyksta švelniomis sąlygomis, kurias parinkus teisingai, dažnai gera išeiga gaunami pakankamai švarūs produktai. Tačiau vienas iš didžiausių šio metodo privalumų yra tai, kad, keičiant pradinius junginius, galima gauti įvairiai pakeistus tiazolo darinius.

2.1.1.1. Reakcijos tarp α -halo ketonų ir tioamidų

Bendra šios reakcijos išraiška pateikta 2.1 schemeje. Reakcijoje dalyvaujantis tiolis – nukleofilas **B** yra tioamido **A** tautomeras, tirpale egzistuojantis pusiausvyros sąlygomis. Iš esmės tioamidai yra vieni iš nedaugelio stabilių tiokarbonildarinių, kurie nesunkiai gaunami amidus veikiant fosforo pentasulfidu.

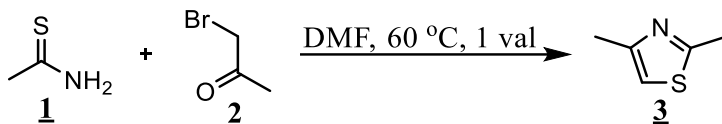


2.1 schema

Šioje tioamido ir α -halogenketono reakcijoje tiek sieros, tiek azoto atomas reaguoja kaip nukleofilas. Karbonilinė grupė yra stiprus elektrofilas – jų reakcijas dažniausiai kontroliuoja krūviai, todėl jie lengviausiai reaguoja su stipriais nukleofilais. Alkilhalogenidai yra silpni elektrofilai, kurių reakcijos dažniausiai kontroliuojamos išorinių elektronų orbitalių ir lengviausiai reaguoja su didelio skersmens neutraliais nukleofilais, periodinėje elementų lentelėje turinčiais didesnę eilės numerį. Taigi šiuo atveju ketogrupė reaguoja su azoto atomu, o alkilhalogenidas – su sieros atomu [http://www.chemtube3d.com/HetThioamides_thiazole_formation.html].

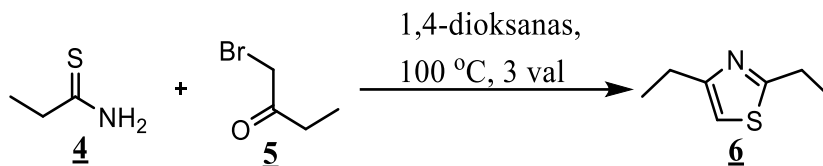
Straipsnyje (Su Kang, Ji-Hyun, Young Chul, Jae Won, Eul Kgun, 2013) autoriai pateikia tioamido **1** reakciją su bromacetofenonu **2**, kurios metu susintetintas tiazolo darinys **3**, antrojoje ir ketvirtojoje padėtyje turintis alkilpakaitus (2.2 schema). Ši reakcija buvo vykdoma pakankamai švelniomis sąlygomis: 60 °C temperatūroje

1 val., o tikslinis produktas 2,4-dimetiltiazolas **3** susintetintas beveik kiekybine – 99 proc. išeiga.



2.2 schema

Vietoje metildarinių **1** ir **2** reakcijoje panaudojant etildarinius propantioamidą **4** ir 1-brombutan-2-oną **5** (Aitken ir Aitken, 2008), susintetintas 2,4-dietiltiazolas **6** (2.3 schema), tiesa, šiuo atveju buvo gauta mažesnė produkto išeiga – 57 proc.

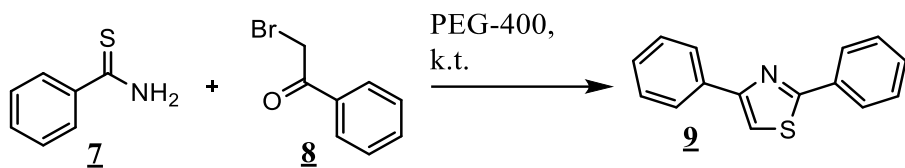


2.3 schema

Pavyzdžiui, reakcijoje dalyvaujant tioamidui ir 1-brom-2-butanonui, susintetintas 4-etil-2-metiltiazolas (Roussel ir kt., 1971), o reakcijos metu tarp propantioamido ir bromacetofenono gautas 2-etil-4-metiltiazolas (Babadjian, Metzger ir Chanon, 1975). Varijuojant pradinėmis medžiagomis, galima gauti tiazolo darinius, antrojoje ir ketvirtojoje padėtyje turinčius skirtingus alkil- arba arilpakaitus (Tomilov, Salikov, Platonov, Lipilin ir Frumki, 2013; Kim, Kim, Park, Kim ir Yum, 2013; Potewar, Ingale, Srinivasan, 2007; Beyzaei, Aryan, Molashahi, Zahedi, Samzadeh-Kermani ir Ghasemi, 2017; Gaffer, Abdel-Fattah, Etman ir Abdel-Latif, 2017). Straipsnio autoriai (Heravin, Poormohammad, Beheshtiha ir Baghernejad, 2011) reakciją vykdė kietos būsenos ir nenaudodami tirpiklių, tiesiog trindami pradinių junginių α -halokarbonilinių ir tioamidų mišinį 15–20 min. Šios reakcijos metu buvo pasiekta >90 proc. išeiga.

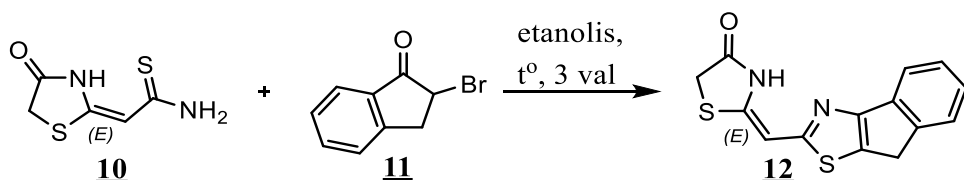
Siekiant gauti tiazolo darinius, turinčius antrojoje ir ketvirtojoje padėtyje fenilpakaitą, tiksliausia reakcijas vykdyti tarp feniltioamidų ir α -bromacetofenonų. Literatūroje esantys duomenys rodo, kad tokios reakcijos gerai vyksta etanolyje, DMF arba acetone, kaip bazę naudojant trietilaminą, natrio arba cezio karbonatus, natrio hidrokarbonatą, piridiną. Šių reakcijų produktų išeigos yra 55–00 proc. Geriausios produktų išeigos gaunamos kaip tirpiklį naudojant etanolį, DMF, THF, o kaip bazę – neorganines druskas, tokias kaip natrio arba cezio karbonatas, natrio hidrokarbonatas (Sudo, Yamaguchi ir Itoh, 2017; Aasif ir Hong-Seok, 2010; Mayhoub ir kt., 2012).

Tiazolo ciklas suformuotas kaip tirpiklį panaudojus polietilenglikolį (PEG-400) (Dongjian ir kt., 2009) (2.4 schema). Šio tirpiklio privalumai, autorių nuomone, jo ekologiškumas, lengva regeneracija, o reakcijos tikslinių produktų išeiga yra >90 proc.



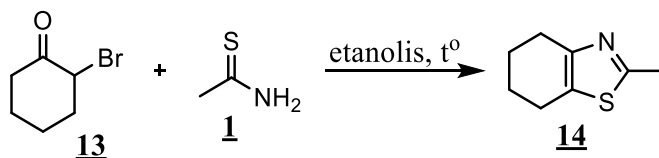
2.4 schema

Hantzschio sintezės metodas gali būti pritaikytas ir kondensuotos struktūros tiazolo dariniams gauti, tuo tikslu reakcijoje naudojami cikliniai α -halogenketonai. Šis metodas pritaikytas ADAMTS-5 baltymo inhibitoriaus, turinčio triciklę sistemą: (*E*)-2-((8*H*-indeno[1,2-*d*]tiazol-2-il)metylen)tiazolidin-4-ono (**12**)



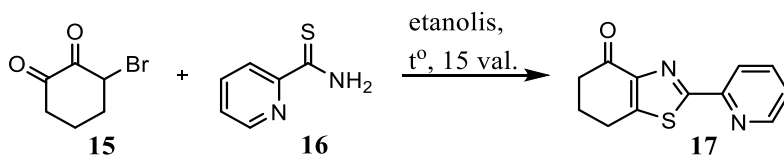
2.5 schema

sintezėje (Shinya, Yoshihito, Masakazu, Masashi, Eiichi ir Shiro, 2014) (2.5 schema), kaip pradinius junginius naudojant tioamidą **10** ir 2-brom-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-oną (**11**). Reakcija buvo vykdoma etanolyje 3 val., nedalyvaujant jokiam katalizatoriui, o tikslinio produkto išeiga siekė 81 proc. 4,5,6,7-tetrahidrobenz[*d*]tiazolų darinių **13** sintezėje (Erlenmeyer ir Simon, 1942) gali būti naudojamas 2-bromcikloheksan-1-onas (**13**) arba jo analogai (2.6 schema).



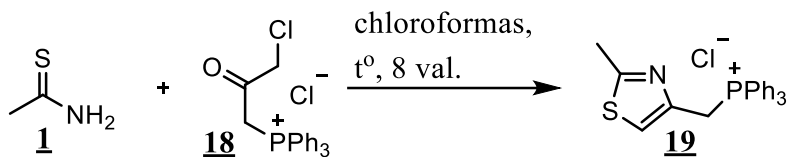
2.6 schema

Reakcijoje vietoje ketono **13** panaudoję diketoną **15**, straipsnio autoriai (Guernon ir Wu, 2011) susintetino 2-(piridin-2-il)-6,7-dihidrobenz[*d*]tiazol-4(5*H*)-oną (**17**) (2.7 schema). 2013 m. išėjusiame patente (Cameron, 2013) skelbiama, kad minėtas junginys ir jo analogai gali būti taikomi virusinėms lygoms gydyti.



2.7 schema

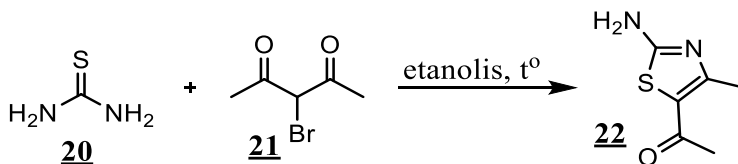
Tioamido **1** ir (3-chlor-2-oksopropil)trifenilfosfonio chlorido (**18**) (kuris lengvai gali būti gaunamas reakcijos tarp 1,3-dichloroacetono ir trifenilfosfino metu) reakcijos metu susidaro tiazolo žiedas, ketvirtojoje padėtyje turintis organinėje sintezėje plačiai pritaikomą trifenilfosfino funkcinę grupę (Mulzer, Mantoulidis ir Öhler, 2000) (2.8 schema).



2.8 schema

2.1.1.2. Reakcijos tarp α -halo ketonų ir tiokarbamidų (2-aminotiazolų sintezė)

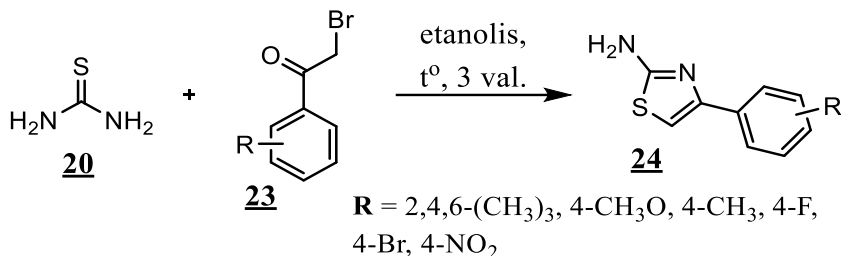
Tiokarbamidas arba jo įvairiai funkcionalizuoti dariniai plačiai naudojami kaip pradiniai junginiai 2-aminotiazolonų sintezėje. Straipsnio autoriai (Masuda ir kt., 2004; Hu, Li, Xiaomeng, Ye, Liu ir Lian; 2016; Walter, von Coburg, Isensee, Sander, Ligneau ir Camelin, 2010) tiazolo žiedo sintezėje panaudojo tiokarbamidą **20** ir 3-brompentan-2,4-dioną (**21**).



2.9 schema

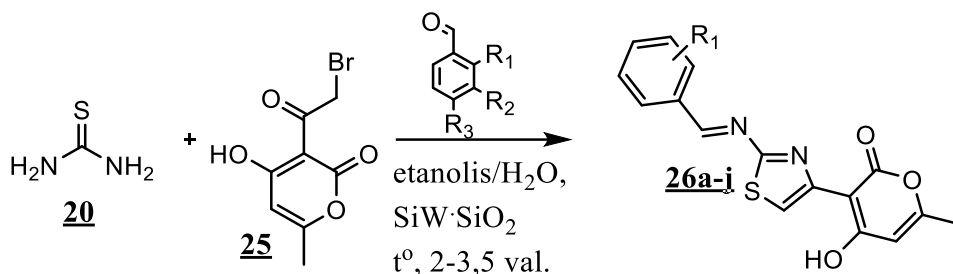
Šios reakcijos metu susintetintas laisvą aminogrupę antrojo tiazolo padėtyje turintis 1-(2-amino-4-metiltiazol-5-il)etan-1-onas (**22**) (2.9 schema).

Tačiau, vietoje alifatinio α -halo ketono **21** naudodami įvairiai pakeistus aromatinus α -halo ketonus **23**, straipsnio autoriai (Luo ir kt., 2015) susintetino keletą prekursorių **24**, kurie toliau buvo naudojami potencialiai vėžį stabdančių savybių turinčių junginių sintezėje. Šios reakcijos buvo 3 val. vykdomos etanolyje, mišinio virimo temperatūroje (2.10 schema). Literatūroje yra duomenų (Gaikwad, Patil ir Deshmukh, 2010; Heng, Gryncel, Kantrowitz, 2009; Kabalka ir Mereddy, 2006), kad, vykdam analogišką reakciją mikrobangų reaktoriuje arba ultragarsinėje vonelėje (Srvanthi ir Manju, 2015; Ramesh, Janardhan ir Rajitha, 2015), reakcijos laikas sutrumpėja iki 40 sek. – 20 min., tačiau šio metodo panaudojimas produkto išėgai didelės reikšmės neturi ji siekia 80–90 proc. Reakciją vykdam metanolyje kambario temperatūroje, o kaip katalizatorių naudojant tetrabutilamonio heksafluorofosfatą (Bu₄NPF₆), straipsnio autoriams pavyko sutrumpinti reakcijos laiką iki 13–15 min. (Kocabas, Sariguney ir Coskun, 2010).



2.10 schema

Bouherrou su bendraautoriais (Bouherrou, Saidoun, Abderrahmani, Abdellaziz ir kt., 2017) publikavo trikomponentės reakcijos, kurios metu gauti *N*-pakeisti tiazolo dariniai **26** (2.11 schema), pavyzdį. Šiuo atveju pirmiausia vyksta tiokarbamido **20** ir α -haloketono **25** reakcija, kurios metu suformuojamas tarpinis 2-aminotiazolo darinys, kitoje reakcijos stadijoje jis reaguoja su benzaldehidu. Reakcijoje kaip katalizatorius buvo naudojamas SiW·SiO₂, kuris po reakcijos yra regeneruojamas. Gauta gera (79–90 proc.) galutinio reakcijos produkto **26a-j** išeiga.



25a: R₁=H, R₂=H, R₃=H

25b: R₁=H, R₂=OH, R₃=H

25c: R₁=OH, R₂=H, R₃=OH

25d: R₁=NO₂, R₂=H, R₃=H

25e: R₁=Cl, R₂=H, R₃=H

25f: R₁=OH, R₂=H, R₃=H

25g: R₁=H, R₂=OH, R₃=OH

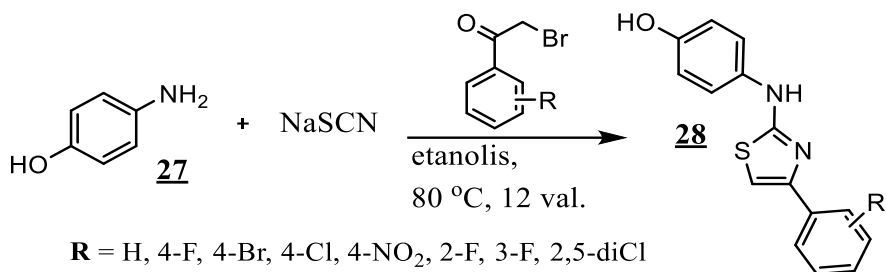
25h: R₁=H, R₂=H, R₃=OCH₃

25i: R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=H

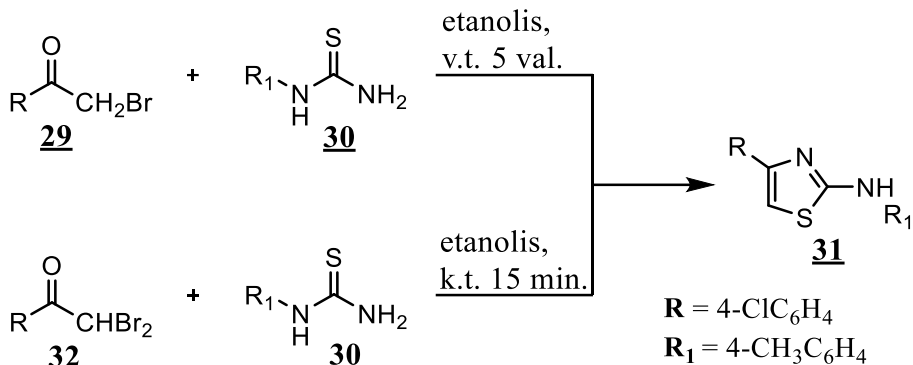
25j: R₁=H, R₂=OCH₃, R₃=H

2.11 schema

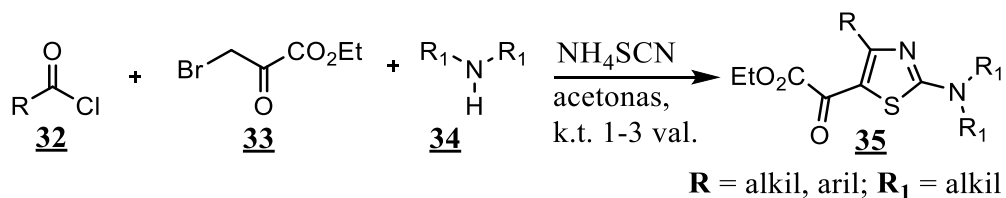
Literatūroje aprašytas modifikuotas trikomponentis Hantzschio sintezės būdas, kuriuo iš aromatinio amino, natrio tiocianato ir α -haloketono gaunamas *N*-pakeistas tiazolo darinys (Suh, Yum, Cheon ir Cho, 2012), reakciją vykdant etanolyje, 80 °C temperatūroje 12 val. Šio metodo privalumas – palyginti pigios pradinės medžiagos, nesudėtinga sintezė, gaunama gera reakcijos produktų išeiga (2.12 schema).



Pasak straipsnio autorių (Prakash, Kumar, Aggarwal, Prakash ir Singh, 2007), Hantzcho sintezėje galima naudoti ne tik α -haloketonus, bet ir α,α -dihaloketonus (2.13 schema). Šio metodo privalumas tai, kad α,α -dihaloketonų sintezė, grynimasis, palyginti su α -haloketonais, yra lengvesni, taip pat jie nėra laktimatoriai, yra kristalinės medžiagos.



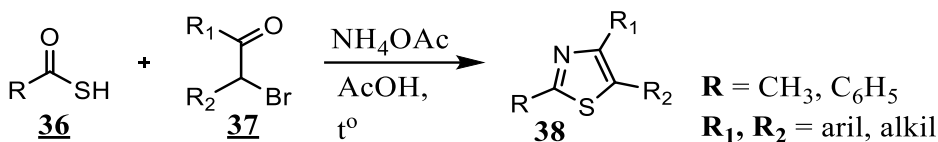
Modifikuotoje Hantzcho tiazolų sintezės reakcijoje dalyvaujant rūgšties chloridui **32**, etilbrompiruvatui **33**, antriniam aminui **34** ir amonio tiocianatui, straipsnio autoriams (Yavari, Hossaini, Sabbaghan ir Ghazanfarpour-Darjani, 2009) geromis išėigomis pavyko susintetinti etil 2-(4-aryl-2-dialkilamino-1,3-tiazol-5-il)-2-oksoacetatus **35** (2.14 schema).



Šiuo atveju pirmiausia vyksta reakcija tarp rūgšties chlorido **32**, antrinio amino **34** ir amonio tiocianato, ir jos metu susidaro tarpinis tiokarbamidas. Šis tarpinis junginys savo ruožtu toliau reaguoja su etilbrompiruvatu **33**, ir gaunami tiazolo dariniai **35**.

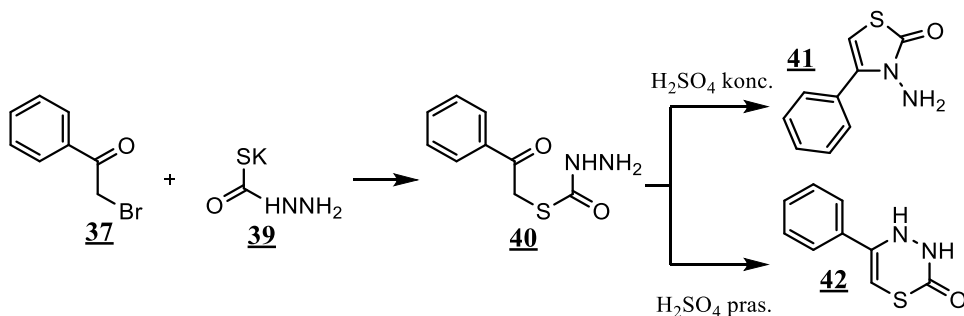
2.1.2. Kiti tiazolo žiedo formavimo būdai

Tiokarboksirūgštis arba jos druskos lengvai reaguoja su α -bromketonais. Reakcijos metu tarp α -bromketono ir tiokarboksirūgšties kalio druskos susintetinti 1,3-tiazolo dariniai (2.15 schema). Ši reakcija vykdoma verdančioje acto rūgštyje, mišinyje esant amonio acetatui, kurio azoto atomas panaudojamas tiazolo žiedui formuoti (Venkateswararao, Jalani, Manoj ir Jung, 2016). Publikacijoje (Dubs ir Stuessi, 1976) pateikta analogiška reakcija, kurios metu tiazolo žiedui formuoti naudojama tiokarboksirūgštis.



2.15 schema

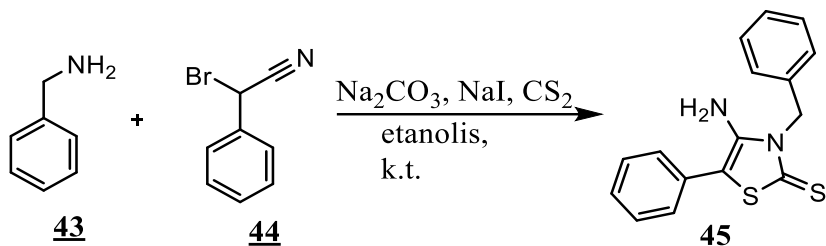
Šio tipo reakcijose galima naudoti ir S-kalio hidrazinmonotio- arba ditioformatus **39**, kuriems reaguojant su α -haloketonais **37** susidaro acilmetil(hidrazino)tioformatai **40**. Jie savo ruožtu koncentruotoje sieros rūgštyje gali būti ciklizuoti iki 1,3-tiazolinų **41**, o praskiestoje rūgštyje – iki 1,3,4-tiadiazinų **42** (Ege, Arnold ir Noronha, 1979) (2.16 schema).



2.16 schema

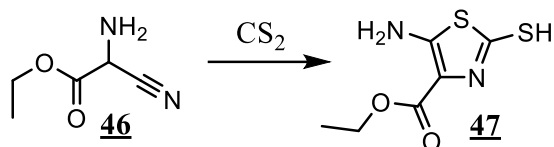
Tiazol-2(3*H*)-ionai ir jų dariniai yra svarbūs pradiniai junginiai vaistų ir biologiškai aktyvių junginių sintezėje. Žinomi keli šių junginių sintezės būdai, kurių vienas pagrindinių yra chloroacetaldehido, chloroacetono arba fenacilbromido reakcija su amonio ditiokarbamatu (Mathes ir Beber, 1948; Gan, Wan, Pan ir Sun, 2010). Tačiau daugumos literatūroje aprašytų sintezių metu naudojami toksiški tirpikliai, reakcijos trunka ilgai, o ir tikslinio produkto išeigos gaunamos mažos. Straipsnių

autoriai (Moustafa, Khodairy ir Abdel-Ghany, 2003; Hajibabaei ir Zali-Boeini, 2015) tiazol-2(3*H*)-ionams sintetinti panaudojo daugiakomponentę vieno indo sintezę (šių autorių sintezė pateikta 2.17 scheme). Autoriai aminą **43** veikė brom(fenil)acetonitrilu **44** ir anglies disulfidu etanolyje, mišinyje esant natrio karbonatui, reikalingam išsiskiriančiam HBr sujungti, ir kataliziniam natrio jodido kiekiui. Šios reakcijos metu autoriams per labai trumpą reakcijos laiką pavyko pasiekti gerą tikslinio produkto išeią – 94 proc.



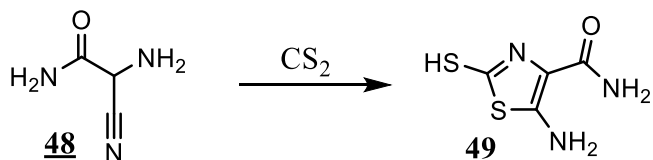
2.17 schema

Patogus būdas 5-amino-2-merkaptotiazolams gauti, publikuotas dar 1947 m., yra vadinamoji Cooko ir Heilbrono sintezė. Jos esmė – α -aminonitrilų **46** reakcija su anglies disulfidu (Cook, Heilbron ir Levy, 1947). Bendra šios reakcijos išraiška pateikta 2.18 scheme.



2.18 schema

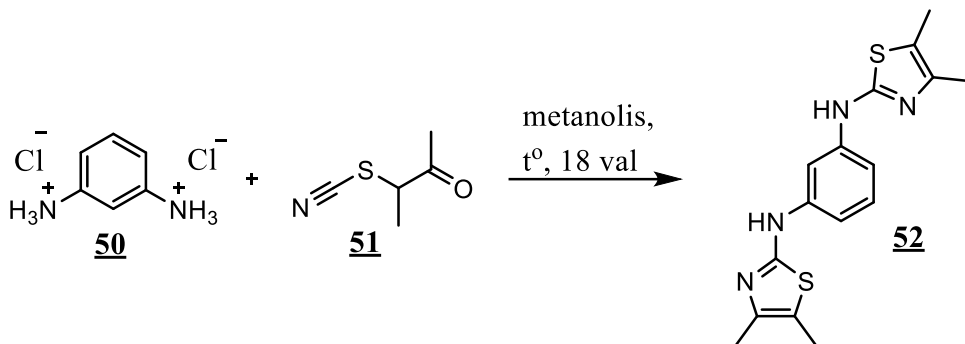
Kaip matome iš 1.18 schemos, naudojant įvairiai pakeistus α -aminonitrilų darinius, nesunkiai į tiazolo žiedą galima įterpti įvairius pakaitus. Pasinaudodami šia reakcija, Wang (Wang, Guo, Tang, Zhang, Tao, Lu, 2014) su bendraautoriais didele 95 proc. išeiga susintetino [4,5-*d*]pirimidinų prekursorių 5-aminotiazol-4-karboksamidą (**49**) (2.19 schema).



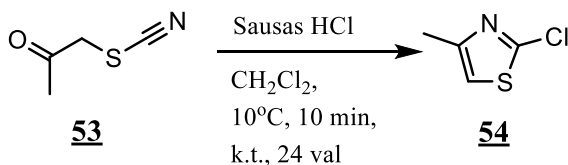
2.19 schema

Amonio chlorido arba aminų hidrochloridų reakcijose su α -tiocianketonais susidaro 2-aminotiazolai. Pavyzdžiui, benzen-1,3-diamino dihidrochloridui (**50**) reaguojant metanolyje su 3-tiocianatobutan-2-onu (**51**), per 18 val. gera išeiga

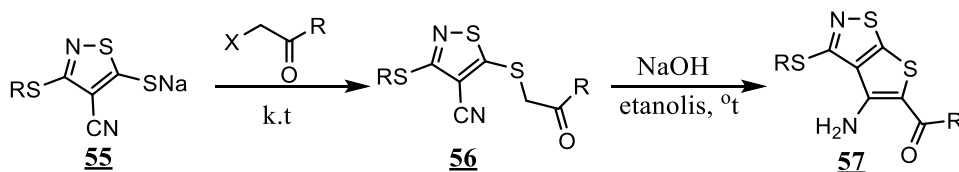
gaunamas N^1, N^3 -bis(4,5-dimetiltiazol-2-il)benzen-1,3-diaminas (**52**) (Lagoja, Nauwelaerts, Bal-Mahieu, Pasqualini ir Bailly, 2004) (2.20 schema).



α -tiocianoketonai **47** rūgštinėje (H_2SO_4 , CH_3COOH) arba bazinėje terpėje ciklizuojasi iki 2-hidroksitiazolo darinių (Langille, Dakin ir Panek, 2002; Ganapathi ir Venkataraman, 1945). Tačiau, ciklizaciją vykdydant eterijoje, dichlormetane, esant vandenilio chloridui, kartu vyksta ir halogeninimo reakcija, kurios metu gaunamas 2-chlortiazolo darinys **54** (McArthur, Goetschi, Palmer, Wichmann ir Woltering, 2006) (2.21 schema).

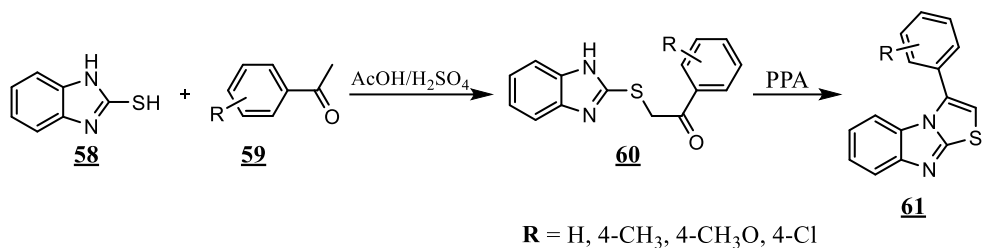


Reakcijos metu tarp 5-merkaptoisotiazol-4-karbonitrilų **55** ir α -halogenketonų šarminėje terpėje susidaro kondensuotos struktūros tieno[2,3-c]isotiazolo dariniai **57** (2.22 schema) (Tornetta ir kt., 1980; Kalcheva ir Tosheva, 1993).



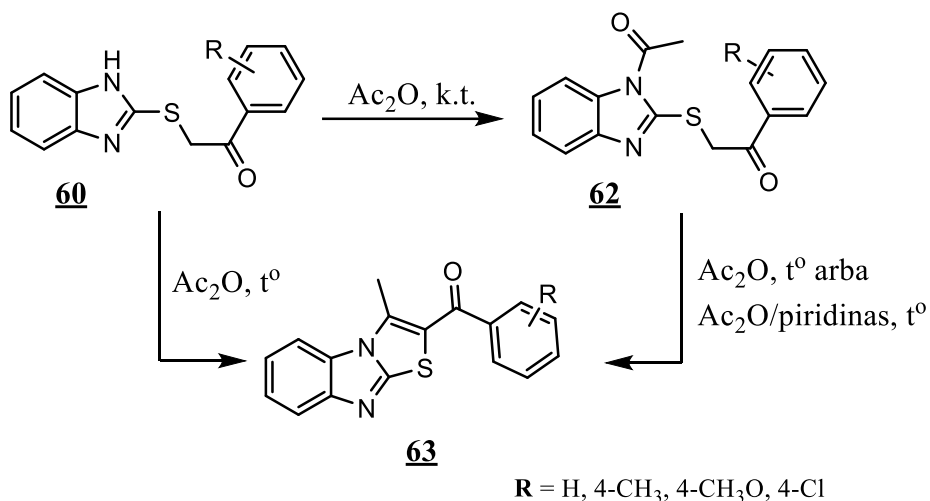
Tiazol[3,2-*a*]benzimidazolams sintetinti gali būti naudojamas 2-merkaptobenzimidazolas (**57**) (Sarhan, El-Shereif ir Mahmoud 1996; Barchechath ir kt., 2005). Pastarajam reaguojant su ketonais **59** verdančiame acto ir sieros rūgščių mišinyje, susidaro 2-benzimidazoliltio acetofenonas **60**. Vėliau gautasis sulfidas **60**,

veikiant polifosforo rūgščiai, ciklizuojamas iki tiazol[3,2-*a*]benzimidazolo darinio **61** (2.23 schema).



2.23 schema

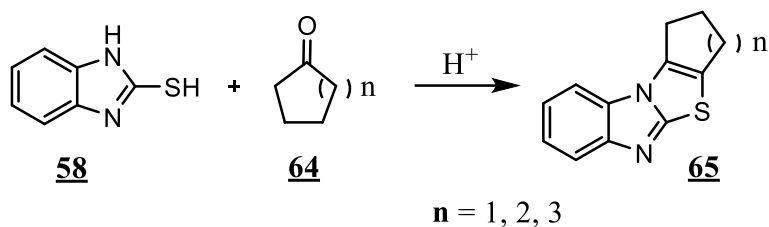
Sulfidus **60** kambario temperatūroje veikiant acto rūgšties anhidridu, vyksta tik acilinimo reakcija, ir jos metu susidaro *N*-acetil dariniai **62** (Sarhan, El-Shereif ir Mahmoud, 1996) (2.24 schema). Tačiau, reakciją vykdančiam acto rūgšties anhidride, gaunami kondensuotos struktūros junginiai **63**.



2.24 schema

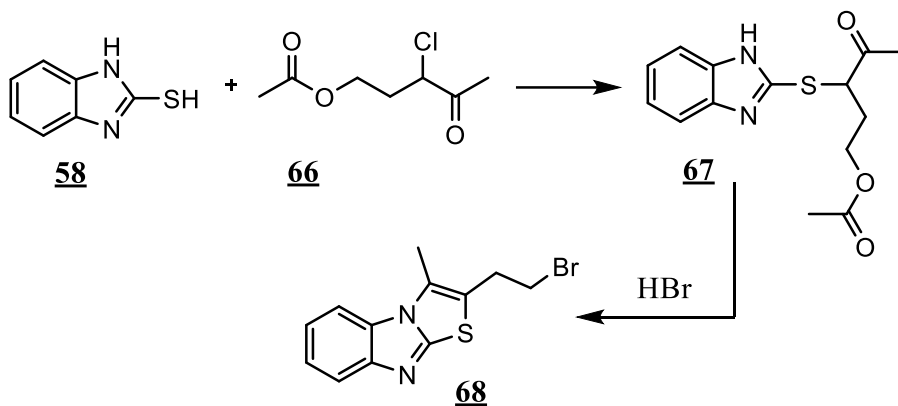
Tiazolo darinys **63** taip pat gali būti gaunamas junginį **62** virinant acto rūgšties anhidride arba acto rūgšties anhidrido ir piridino mišinyje .

Alicikliniams ketonams rūgštineje terpėje reaguojant su 2-merkaptobenzimidazolu (**58**), gaunami tertaciklinės sistemos junginiai **65** (2.25 schema)_(Sarhan, El-Shereif ir Mahmoud, 1996).



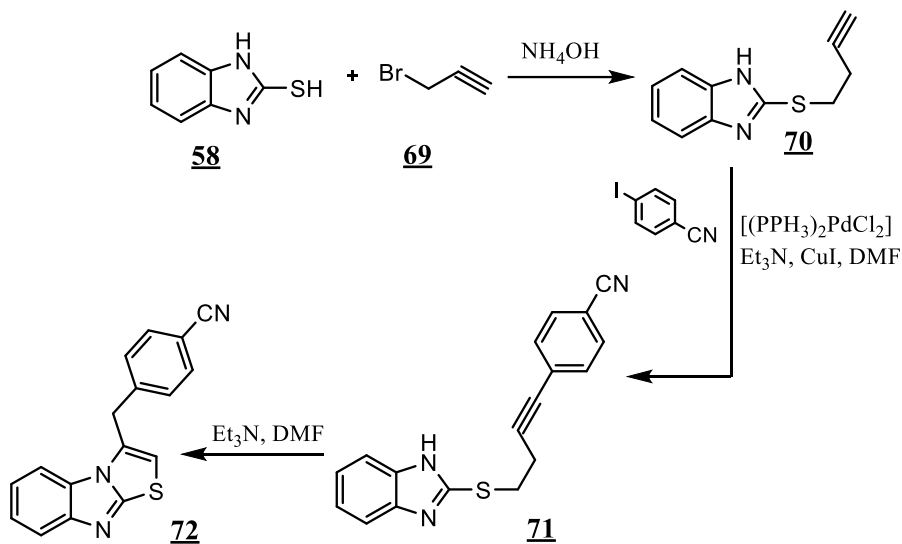
2.25 schema

Straipsnio autoriai (Dianov, Zeleev, 2005) 2-brometil-3-metiltiazol[3,2-a]benzimidazolo (**68**) sintezei panaudojo 2-merkaptobenzimidazolą (**58**) bei 3-chlor-3-acetopropil acetatą (**66**). Gautas tarpinis junginys 3-acetil-1-acetoksi-propilmerkaptobenzimidazolas (**67**), veikiamas vandenilio bromido rūgštimi, ciklizuojasi į tikslinį produktą **68** (2.26 schema).



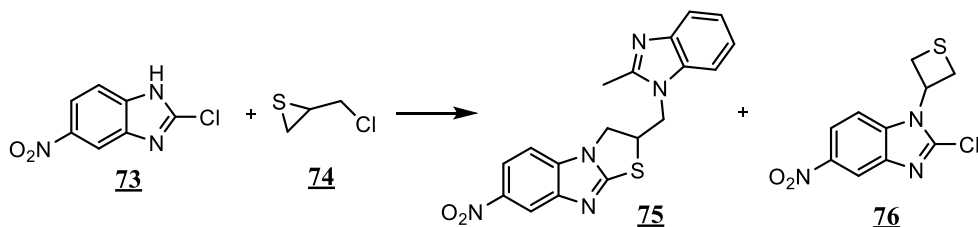
2.26 schema

Straipsnyje (Heravi ir kt., 2004) pateikiama 3-benziltiazol[3,2-a]benzimidazolų **72** sintezė (2.27 schema). Pirmojoje reakcijos stadijoje junginiui **58** reaguojant su propargil bromidu (**69**) verdančiame etanolyje ir mišinyje esant NH_4OH , susintetintas 2-propargilmerkaptobenzimidazolas **70**. Kitoje reakcijos stadijoje junginys **70** dimetilformamide kambario temperatūroje veikiamas arilhalidu ir trietilaminu dimetilformamide, mišinyje esant vario jodido ir bis(trifenilfosfin)paladžio chlorido. Junginį **71** šildant dimetilformamide, esant trietilaminui, gaunamas tikslinis produktas **72**.



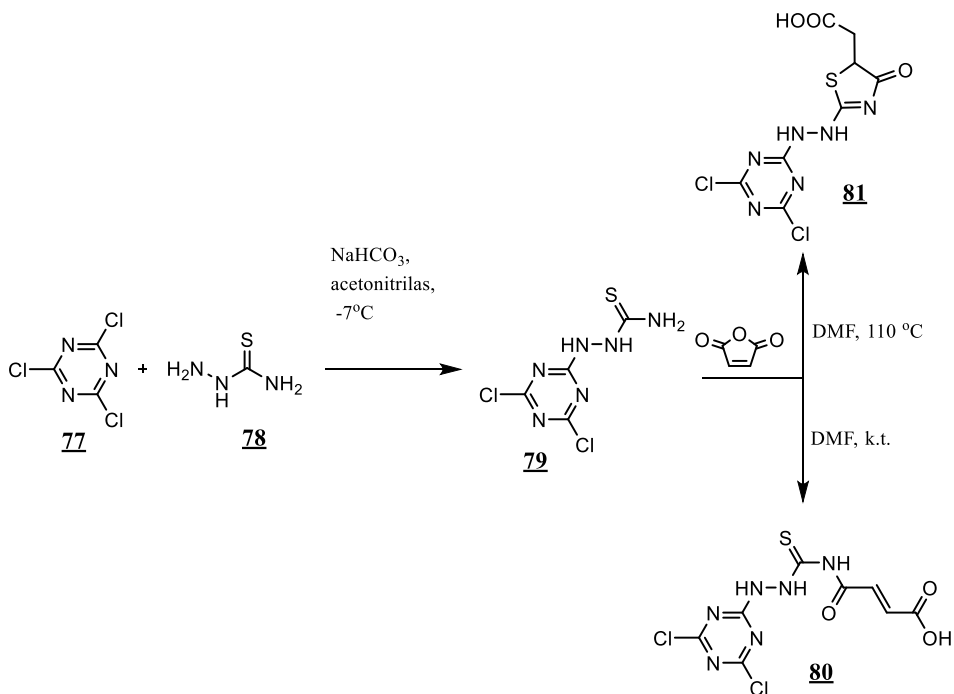
2.27 schema

Reaguojant (Kataev ir kt., 2002; Khaliulin ir kt., 1995) 2-chlor-5-nitrobenzimidazolui **73** su (chlormetil)tiaranu (**74**), gaunamas reakcijos produktų mišinys, susidedantis iš 2,3-dihidro-2-[(chlorbenzimidazol-1-il)metil]tiazol[3,2-a]benzimidazolo **75** ir 2-chlor-1-(3-tiatanil)benzimidazolo **76** (2.28 schema).



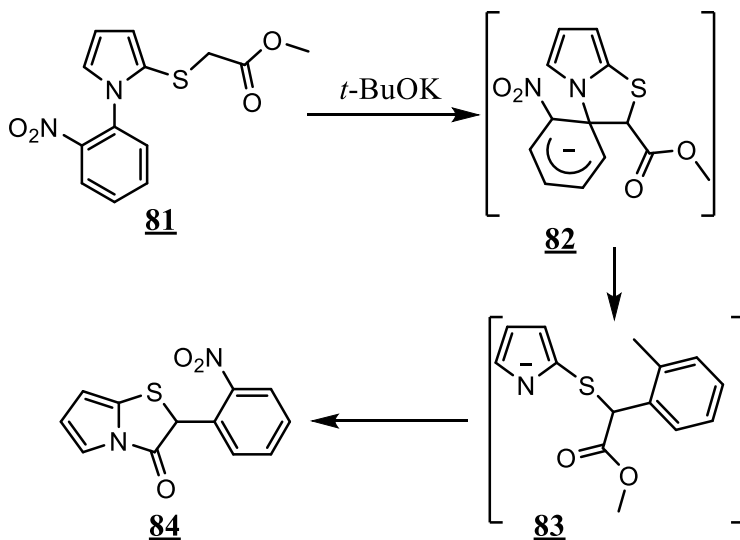
2.28 schema

Daugelis 1,3,5-triazino darinių pasižymi įvairiu biologinių aktyvumu. Straipsnyje (Polovkovich ir kt., 2010) aprašomas būdas sintetinti heterociklinius junginius, turinčius triazino ir 4-tiazolidono fragmentus (2.29 schema). Reaguojant 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazinui (**77**) ir tiosemikarbazidui (**78**) acetonitrile, $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kai mišinyje yra ekvimolinis NaHCO_3 kiekis, išsiskiriančiam HCl sujungti susintetintas 1-(4,6-dichlor-1,3,5-triazin-2-il)tiosemikarbazidas (**79**). Pastarąjį veikiant maleino anhidridu dimetilformamine, švelniomis sąlygomis susintetinta 4-([2-(4,6-dichlor-1,3,5-triazin-2-il)hidrazin]karbontiol)amino-4-oksobut-2-enonine rūgštis (**80**). Esant aukštesnei reakcijos temperatūrai ($110\text{ }^{\circ}\text{C}$), vyksta [3+2]-ciklokondensacija, ir gaunamas ciklinės struktūros junginys {2-[2-(4,6-dichlor-1,3,5-triazin-2-il)hidrazin]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-5-il}acto rūgštis (**81**).



2.29 schema

(2-piroliltilio)acto rūgšties esteris (**81**), veikiamas tert-butoksidu, cikluojasi į tiazolo darinį (**84**) (Cheeseman ir Hawi, 1983) (2.30 schema). Manoma, kad Smiles persitvarkymo reakcijos metu susidaro tarpinis junginys **83**, kuris spontaniškai dalyvauja vidiniame pirolo žiedo acilinime esterine grupe, susidarant junginiui **84**.

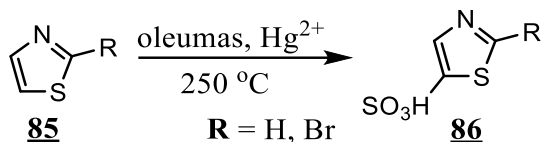


2.30 schema

2.2. Tiazolo cheminės savybės

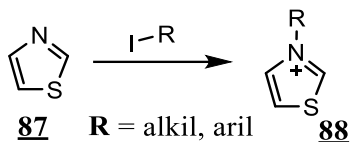
2.2.1. Elektrofilinės pakaitų reakcijos

Tiazolas, kaip ir piridinas, dėl šiose heterociklinėse sistemose esančio azoto atomo, kuris deaktyvuoja žiedą, yra gana sunkiai elektrofilinėse pakaitų reakcijose dalyvaujantys junginiai. Sulfonimo reakcijos dažniausiai vyksta tik griežtomis sąlygomis. Pavyzdžiui, tiazolo darinį **85** straipsnio autoriai (Erlenmeyer ir Kiefer, 1945) sulfonino 250 °C laipsnių temperatūroje, veikdami oleumu, reakcijos mišinyje esant gyvsidabrio druskų (2.31 schema). Elektrofilinėse pakaitų reakcijose tiazolo dariniai lengvai dalyvauja tik tada, kai žiedas yra aktyvuojamas elektrodonorinių grupių. Elektrodonorinės grupės, esančios antroje tiazolo žiedo padėtyje, pakaitus nukreipia į penktąją padėtį, jei ši padėtis jau užimta, pakaitai yra nukreipiami į ketvirtąją padėtį. Stipriausia įtaka pasižymi hidroksi- ir aminogrupės. Nitrinimo reakcijos metu, jei penktoji tiazolo žiedo padėtis jau yra užimta, nitrinimas vyksta į ketvirtąją padėtį, o ne į antrąją.



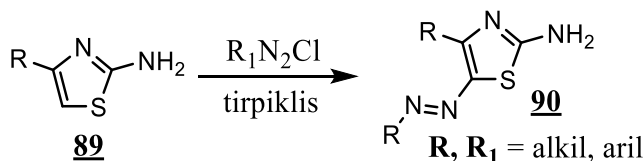
2.31 schema

Alkilinant tiazolus aril- arba alkiljodidais, galima gauti ketvirtines amonio druskas **88** (Jennings, Ritchie, Shock, Lyons ir Hackett, 2016; Nakanishi, Itoh ir Fukuzumi, 1991) (2.32 schema).



2.32 schema

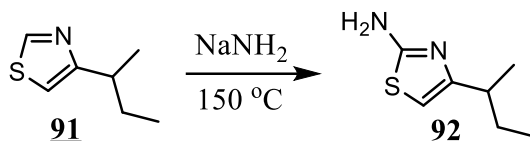
2-aminotiazolų ir jų analogų tiazolo žiedo penktoji padėtis lengvai dalyvauja azoderinimo reakcijoje su diazonio druskomis (Khalifa, Abdel-Latif ir Gobouri, 2015; El-Borai, Rizk, El-Hefnawy, El-Sayed, ir kt., 2013; Wang, Funabiki ir Matsui, 2003; Yena ir Wang, 2005; Metwally, Abdel-Galil, Metwally ir Amer, 2012), susidarant 5-arilazo-2-aminotiazolams **90** (2.33 schema), kurie pastaruoju metu plačiai tyrinėjami kaip dažikliai.



2.33 schema

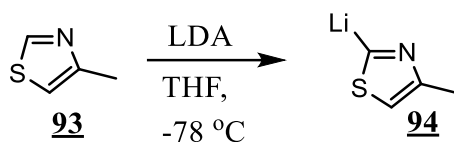
2.2.2. Nukleofilinės pakaitų reakcijos

Tiazolo žiedo antrojoje padėtyje esantis vandenilio atomas dalyvauja nukleofilinėje pakaitų reakcijoje su natrio amidu (Lardicci, Battistini, Menicagli, 1974), kurios metu susidaro 2-aminotiazolo dariniai **92** (2.34 schema).



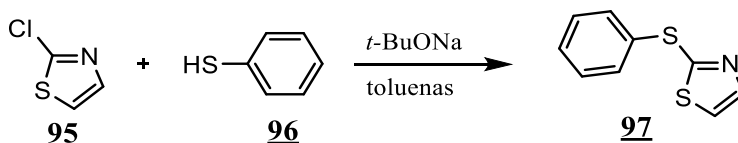
2.34 schema

2-ličiotiazolas (**94**) dažniausiai gaunamas keičiant 2-bromtiazolo antrojoje padėtyje esantį bromą ličiu. Tačiau minėtas junginys gautas tiesiogiai iš 4-metiltiazolo (**93**) (Florio, Troisi ir Capriati, 1998), pastarąjį deprotonizuojant ličio diizopropilamidu tetrahidrofurane (2.35 schema) arba *n*-butiličiu tetrahidrofurane (Kobayashi, Kiyotsuka, Sugihara ir Wada, 2015).



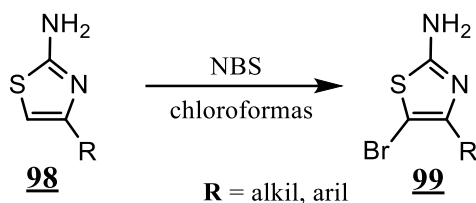
2.35 schema

2-halogenotiazolai lengvai reaguoja su sieros nukleofilais. Pavyzdžiui, 2-chlortiazolui (**95**) reaguojant su tiofenoliu (**96**), gaunamas 2-(feniltio)tiazolas (**97**) (Platon, Wijaya, Rampazzi, Cui, Rousselin ir kt., 2014) (2.36 schema).



2.36 schema

Tiazolo žiedo **98** penktoji padėtis lengvai dalyvauja radikalinėje halogeninimo reakcijoje (Stachulski, Pidathala, Row, Sharma, Berry ir kt., 2011; Tsuji, Ogino, Seki, Sawada, Sudo, Nishigaki ir kt., 1998). Minėtoje reakcijoje patogiausia naudoti *N*-bromsucinimidą dėl jo stabilumo, kieto būvio normaliomis sąlygomis, mažesnio toksiškumo nei elementinio bromo (2.37 schema).



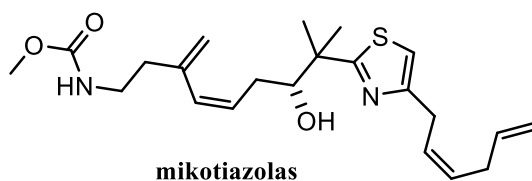
2.37 schema

2.3. Biologiškai aktyvūs tiazolo žiedą turintys junginiai

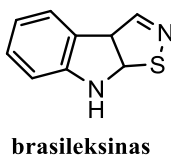
Vienas plačiausiai paplitusių junginių, turinčių tiazolo žiedo fragmentą, yra tiaminas, atrastas 1897 m., o susintetintas 1936 m. (Williams ir Cline, 1936), geriau žinomas vitamino B₁ pavadinimu. Vitaminas B₁ nėra sintetinamas žmogaus organizme, todėl jis turi būti gaunamas su maistu arba maisto papildais. Daugiausia jo aptinkama grūdinėse kultūrose. Tiamino trūkumas organizme gali sukelti beriberi ligą, kuri pasireiškia nervų sistemos bei širdies veiklos sutrikimais, Korsakovo sindromą bei kitas su nervų sistema susijusias ligas. Vitaminas B₁ taip pat dalyvauja angliavandenių metabolizme, tad, trūkstant šio vitamino, organizmas negali jų pasisavinti. Tiamino perdozavimas dažniausiai pasireiškia alerginėmis reakcijomis, tačiau tiesioginio pavojaus gyvybei nekelia.

Penicilinai priskiriami β-laktaminių antibiotikų klasei. Tai buvo pirmasis antibiotikas, pritaikytas bakterinėms ligoms gydyti. Injekcijoms naudojamas vadinamasis penicilinas G, o geriamoji jo atmaina – penicilinas V. Šis antibiotikas buvo atrastas 1928 m. ir sukėlė didelę revoliuciją farmacijoje. 1957 m. buvo publikuota penicilino V pilna sintezė (Sheehan ir Henery-Logan, 1957). Šiuo metu penicilinai plačiai paplitę dėl palyginti nebrangios jų gamybos, be to, šie antibiotikai neturi stiprių šalutinių poveikių.

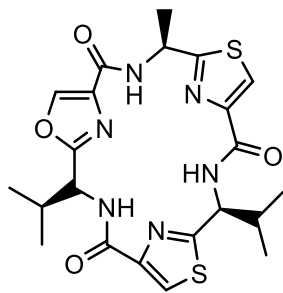
Gamtoje taip pat plačiai paplitę alkaloidai, turintys tiazolo žiedo fragmentą. Pavyzdžiui, mikotiazolas, išskirtas iš jūrų kempinės *Cacospongia mycofijiensis*, pasižymi citotoksinio poveikiu plaučių vėžio ląstelėms (Klar ir Platzek, 2012).



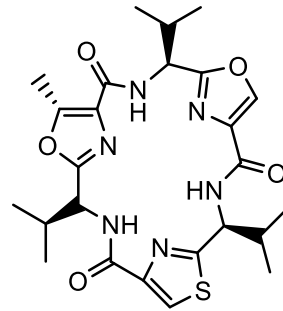
Kondensuotos struktūros junginys brasileksinas pasižymi poveikiu grybeliui (Pedras ir Hossain, 2011).



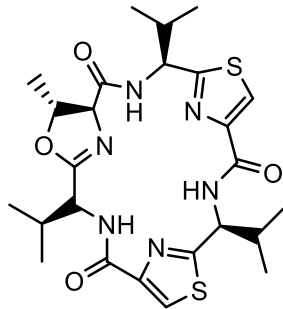
Bistratamidai – tai makrolaktaminių junginių grupė, išskiriama iš *Lissoclinum bistratum*, pasižyminti citotoksiniu poveikiu gaubtinės žarnos vėžiui (Pezer ir Faulkner, 2003; Foster ir kt. 1992).



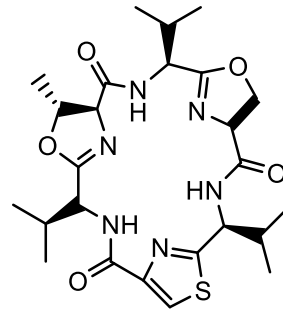
bistratamidas C



bistratamidas D



bistratamidas E



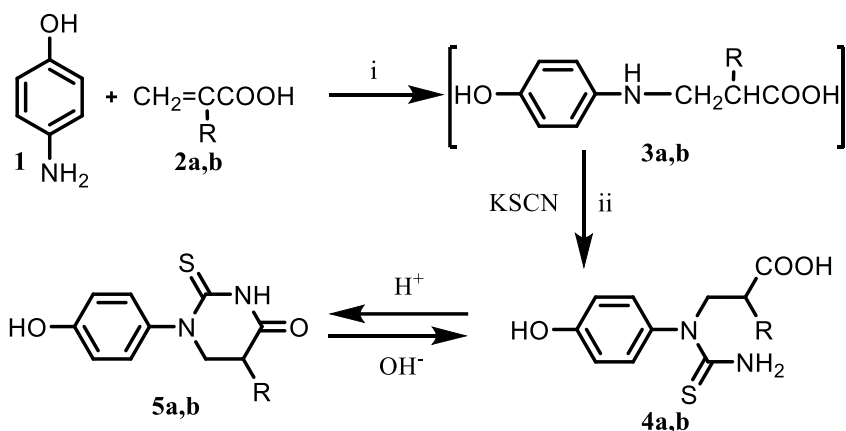
bistratamidas F

Taip pat daugelis sintetinių tiazolo darinių pasižymi įvairiomis biologinėmis savybėmis: antibakterinėmis (Anusevičius, Jonuškienė ir Mickevičius, 2013; Liaras, Geronikaki, Glamoclija, Ciric ir Sokovic, 2011; Mickevičius, Voskienė ir Jonuškienė, 2013; Ji, Choi, Lee, Park, Khim, Jo ir Choi, 2010; Dehar, Ould-Kada, Fortas ir Dib-Bellahouel, 2016; Salem, 2017; Yogita, Abhijit, Keshav, Laxman, Dhiman ir Pravin, 2017), antivirusinėmis (Huang, 2008; Dovlatyan, Eliazyan, Pivazyan, Karazyan ir Engoyan, 2004), vėžį veikiančiomis (Parrino, Attanzio, Spano, Cascioferro ir Montalbano, 2017; Pansare, Shelke ir Shinde, 2017; Shi, Wang, Guo, Jiang ir Zhao, 2017; Li, Wang, Duan, Xia, Xiao, Li ir kt., 2016; Vale, Correia-Branco, Patricio, Duarte ir Martel, 2017). Tiazolo dariniai taip pat gali būti naudojami šizofrenijai (Jaen, Wise, Caprathe, Tecele, Bergmeier, Humblet, 1990; Sinha, Karche, Hajare, Thube ir Raje, 2014; Chan, Harrison, Hughes, Neesom, Thewlis ir Ward, 2009), diabetui (Guannessi, Chiodi, Marzi, Minetti, Pessotto ir Tinti, 2001; Li, Qiu, Xu, Wang, Jiao, Su ir Pan, 2016), hepatitui (Haddad, Tan ir Farina, 2006; Kang, Hsu, Yang, Yeh, Lee ir Lee, 2017), hipertenzijai (Gomha, Khalil, Abdel-aziz, Abdalla, 2015; Zhang ir Huang, 2013), astmai (Aramini, Bianchini, Brandolini, Beccari, Lillini ir Nano, 2015; Patil, Dash, Thakur, Pandya ir kt., 2015) gydyti.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino ir jo α -metildarinio sintezė

Pirmajame darbo etape pagal žinomą sintezės metodiką, aprašytą dar 1982 m., buvo susintetinti pradiniai junginiai **4a,b** (Baltrušis, Beresnevičius ir Micekičius, 1982). Pagal ją reaguojant 4-aminofenoliui (**1**) su akrilo (**2a**) ar metakrilo (**2b**) rūgštimi vandenyje, mišinio virimo temperatūroje susidaro tarpiniai junginiai- *N*-(4-hidroksifenil)- β -alaninas (**3a**) ir *N*-(4-hidroksifenil)- α -metil- β -alaninas (**3b**) (3.1 schema), kurie iš reakcijos mišinių neišskiriami. Vykdam tioureido rūgščių **4a,b** sintezę, į minėtus reakcijos mišinius įdėjus kalio tiocianato pertekliaus ir įpylus ledinės acto rūgšties, reakcija tęsiama 24 val. mišinio virimo temperatūroje.



i) H₂O, v.t. 12 val.; ii) CH₃COOH, v.t. 24 val.

a) R = H, b) R = CH₃

3.1 schema

Šių reakcijų metu susidarančios tioureido rūgštys gerai tirpsta vandenyje ir acto rūgštyje (tarp jų ir kituose poliniuose organiniuose tirpikliuose), todėl tikslinius produktus **4a,b** tiesiogiai išskirti bei gryninti yra sunku. Siekiant to išvengti, minėti junginiai **4a,b**, vykdam intramolekulines ciklizacijos reakciją, pervedami į stabilesnius, sunkiau tirpius organiniuose tirpikliuose bei vandenyje junginius **5a,b**. Tuo tikslu reakcijos mišiniai parūgštinami koncentruota druskos rūgštimi iki pH~1 ir virinami ~2 val., paskui skiedžiami vandeniu. Susidarę 1-(4-hidroksifenil)-2-tioksotetrahidropirimidin-4(1*H*)-ono (**5a**) ir 1-(4-hidroksifenil)-5-metil-2-tioksotetrahidropirimidin-4(1*H*)-ono (**5b**) kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu bei 2-propanoliu.

Šarminėje terpėje hidrinti pirimidinonų dariniai lengvai deciklizuojasi į tioureido rūgščių darinius. Šiuo atveju junginiai **5a,b** deciklizuoti 10 min. juos pavirinus vandeniniame 15 proc. NaOH tirpale. Tirpalui atvėsus, susidariusios tioureido rūgščių natrio druskos į rūgštinę formą pervedamos reakcijos mišinius

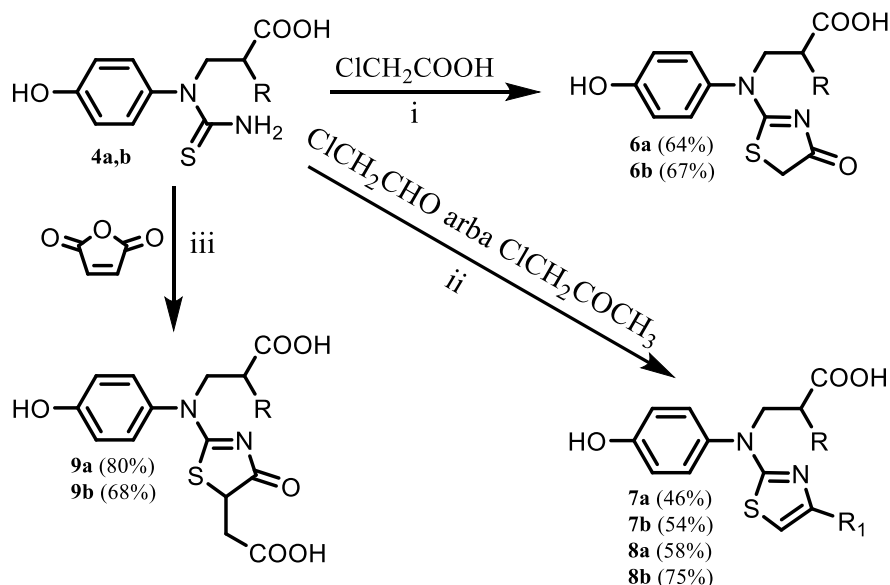
parūgštinus acto rūgštimi iki pH 6. Po šių procedūrų gaunami chemiškai švarūs pradiniai junginiai **4a,b**. Susintetintų junginių lydymosi temperatūros atitinka literatūroje pateiktas lydymosi temperatūras.

3.2. Tiazolo darinių sintezė

3.2.1. *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino ir jo α -metildarinio reakcijų su alifatiniais α -karbonilniais junginiais produktai

Vienas iš plačiai taikomų tiazolo žiedo sintezės metodų – Hantzschio sintezės metodas, kurio esmė – tioureido ar tioamido darinių reakcija su junginiais, turinčiais α -halogenkarbonilinį fragmentą. Šis metodas patogus tuo, kad nereikia brangių reagentų ar katalizatorių, taip pat, gerai parinkus reakcijos sąlygas, gaunami pakankamai švarūs produktai, kuriuos lengva išgryninti.

Virinant tioureido rūgštis **4a,b** su monochloracto rūgštimi vandenyje 4 val., susintetinti tiazolono dariniai **6a,b** (3.2 schema). Šios reakcijos metu išsiskiriančiam vandenilio chloridui sujungti buvo naudotos įvairios bazės (NaOH, Na₂CO₃, CH₃COONa). Dėl pakankamai mažo tiazolono **6a,b** stabilumo stipriai šarminėje terpėje, reakcijoje kaip bazę naudojant natrio hidroksidą, buvo gautos mažesnės tikslinio produkto išieigos negu naudojant kitas bazes. Vis dėlto minėtoje sintezėje tinkamiausias yra CH₃COONa, nes, naudojant šią bazę, tiazolono dariniai **6a,b**



i) CH₃COOH, H₂O, v.t., 4 val.; **ii)** acetonas, v.t., 3 val.; CH₃COONa, H₂O;

iii) 1,4-dioksanas, v.t., 6 val.

a) R = H; **b)** R = CH₃

7) R₁ = H; **8)** R₁ = CH₃

3.2 schema

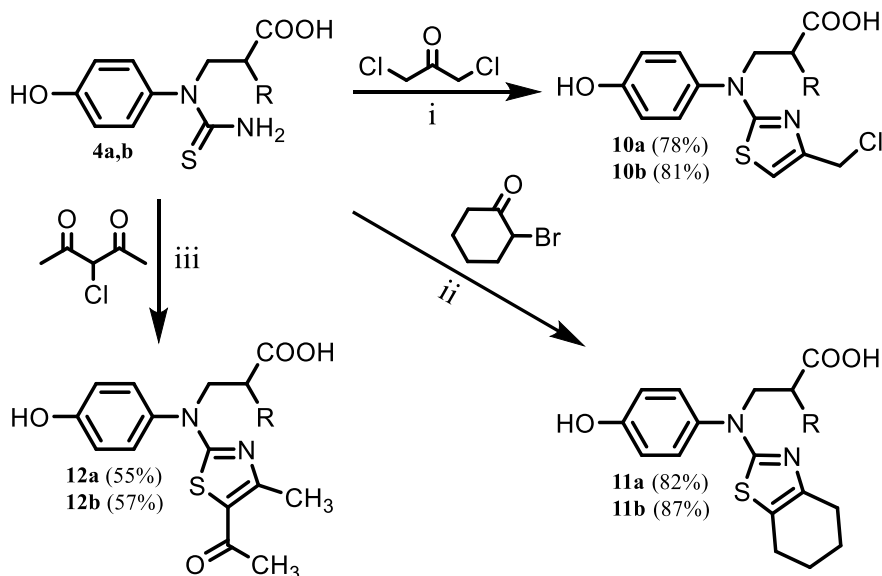
išskristalizuoja iš dar verdančio tirpalo, kurį nufiltravus gaunami chemiškai švarūs junginiai **6a,b**. Susintetintų junginių struktūrą patvirtina ^1H ir ^{13}C BMR spektrai. Pavyzdžiui, junginio **6a** ^1H BMR spektre ties 3,89 m. d. matomas singletas priskiriamas naujai susiformavusio tiazolo žiedo penktojoje padėtyje esančios metileninės grupės protonams, o ^{13}C BMR spektre šios grupės anglies atomas matomas ties 40,6 m. d., IR spektre identifikuotos dvi karbonilinės ($\text{C}=\text{O}$) grupės ties 1713 cm^{-1} ir 1648 cm^{-1} bei absorbcijos juosta ties 1528 cm^{-1} , kuri būdinga $\text{C}=\text{N}$ grupei.

Vykdamas junginių **4a,b** reakciją su chloroacetaldehidu ar chloroacetonu acetone mišinio virimo temperatūroje, susisintetinta 3-[(4-hidroksifenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis **7a** ir jos metildarinys (**7b**) bei 3-[(4-hidroksifenil)(4-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**8a**) ir jos metildarinys **8b**. Šią reakciją vykdyti acetone patogu todėl, kad reakcijos metu susidaro acetone netirpūs junginių **7,8a,b** hidrochloridai, po reakcijos juos nufiltravus ir praplovus acetonu, gaunamos chemiškai švarios junginių **7,8a,b** druskos, kurios į bazinę formą pervedamos ištirpinus jas vandenyje ir į tirpalą pridėjus natrio acetato. Junginių **7a,b** atveju ^1H BMR spektre matomas smailių pagausėjimas aromatinėje spektro srityje. Junginio **7a** spektre ties 6,38 m. d. ir 6,79 m. d. esantys du dubletai priskiriami atitinkamai SCH (^{13}C BMR 107,9 m. d.) ir NCH (^{13}C BMR 139,8 m. d.) grupių protonams, kas patvirtina junginių **7a,b** struktūrą. Analizuojant **8a,b** junginių ^1H BMR spektrus, matomas intensyvus singletas alifatinėje spektro srityje ties 2,13 m. d. (junginio **8a** atveju), būdingas metilo grupės protonams, esantiems tiazolo žiedo ketvirtojoje padėtyje. Tiazolo žiedo metininės grupės protonas matomas kaip singletas ties 6,28 m. d., ^{13}C BMR spektre metilo grupės anglies atomo signalas matomas ties 30,5 m. d.

Veikiant tioureido rūgštis **4a,b** maleino rūgšties anhidridu 1,4-dioksane mišinio virimo temperatūroje, susintetintos atitinkamai 3-[[5-(karboksimetil)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis **9a** ir jos metilanalogas **9b**. Šioje reakcijoje kaip tirpiklis 1,4-dioksanas buvo pasirinktas dėl pakankamai aukštos jo virimo temperatūros ir gero maleino rūgšties anhidrido tirpumo. Junginiai gauti gera 80–76 proc. išeiga, o susintetintų junginių struktūra lengvai įrodyta pasitelkus spektrinės analizės metodus. Pavyzdžiui, gauto junginio ^1H BMR spektrą lyginant su pradinės medžiagos spektru, matosi, kad jame nėra būdingo pradiniam junginiui NH_2 grupės protonų signalo. ^{13}C BMR alifatinėje spektro dalyje ties 37,66 m. d. matomas signalas priskiriamas SCH CH_2 grupės anglies atomui. Naujai suformuoto tiazolo žiedo penktojoje padėtyje esantis anglies atomas matomas silpnųjų laukų pusėje ties 52,24 m. d. Molekulėje esančių dviejų karboksigrupių anglies atomų signalai matomi ties 172,0 ir 172,5 m. d., o karbonilinės grupės – ties 187,8 m. d.

Virinant junginius **4a,b** su 1,3-dichloroacetonu acetone (3.3 schema), susintetinti 4-(chlormetil)tiazolo dariniai **10a,b**. Iš reakcijos mišinių jie buvo išskirti hidrochloridų pavidalu. Į bazinę formą šios druskos pervedamos jas pašildžius vandenyje su natrio acetatu. Naudojant stipresnes bazes: natrio karbonatą, natrio ar kalio šarmus, buvo gautos mažesnės tikslinio produkto išeigos. Junginių struktūrą patvirtina aromatinėje ^1H BMR spektro srityje ties 6,80 m. d. (junginio **10b** atveju) esantis singletas, būdingas tiazolo žiedo penktojoje padėtyje esančios CH grupės protonui. Chlormetilinės grupės protonų signalas matomas kaip singletas ties

4,62 m. d. Minėtos grupės anglies atomo smailė ^{13}C BMR spektre identifikuota ties 40,7 m. d.



i) acetonas, v.t., 3 val., H_2O , CH_3COONa ; **ii)** 2-propanolis, CH_3COONa , v.t., 3 val., **iii)** acetonas, v.t., 4 val., H_2O , CH_3COONa .

a) $\text{R} = \text{H}$; **b)** $\text{R} = \text{CH}_3$

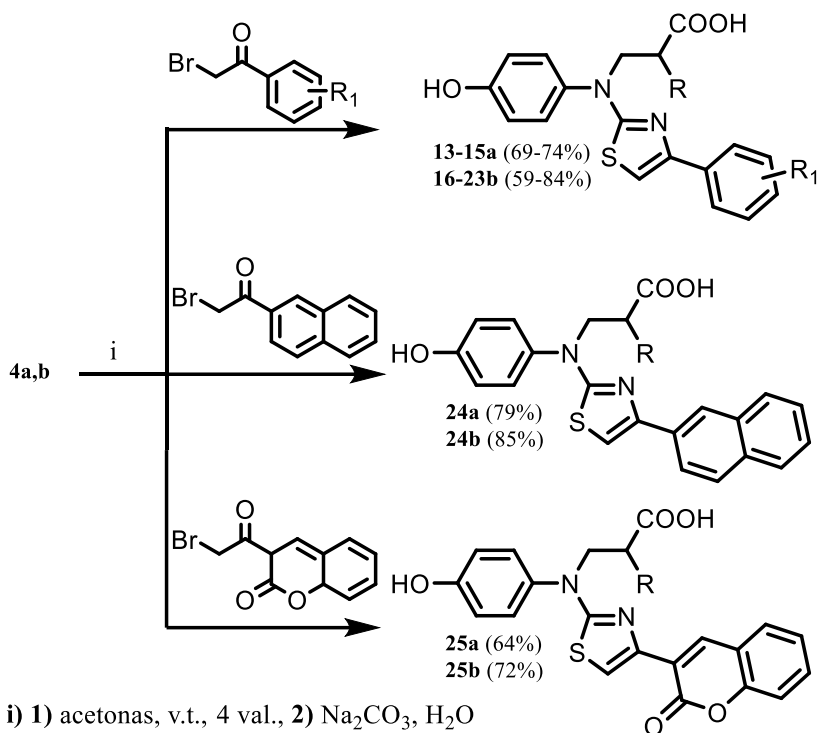
3.3 schema

3-[(4-hidroksifenil)(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino]propano rūgštis **11a** ir jos analogas -2-metilpropano rūgštis **11b** susintetintos iš tioureido rūgščių **4a,b** ir 2-bromcikloheksanono, reakciją vykdant 2-propanolyje, virimo temperatūroje, mišinyje esant natrio acetato. Aštuoni junginių **11a,b** molekulėse esančio cikloheksano fragmento protonai ^1H BMR spektre matomi stipriųjų laukų dalyje trijų plačių singletų pavidalu.

Junginius **4a,b** reaguojant su 3-chlor-2,4-pentandionu acetone, mišinio virimo temperatūroje susintetintos 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštys **12a,b**. Siekiant palengvinti minėtų produktų grynimą, jie buvo iš reakcijos mišinio išskirti hidrochloridų pavidalu, kurie į bazinę formą pervesti apdorojus juos vandeninio natrio acetato tirpalu. Junginio **12a** ^1H BMR spektre matomi singletai ties 2,28 m. d. ir 2,47 m. d. atitinkamai priskiriami CH_3CO - ir CH_3 - grupių protonams. ^{13}C BMR spektre matomas papildomas penkių rezonansių rinkinys priskiriamas naujai susiformavusiam žiedui. IR spektre ties 1654 ir 1705 cm^{-1} matomos stiprios absorbcinės juostos priskiriamos dviem karbonilinėms grupėms.

3.2.2. *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino ir jo α -metildarinio reakcijų su aromatiniais α -halogenketonais produktai

Šiame darbo etape susintetinti tiazolo dariniai, ketvirtojoje padėtyje turintys aromatinius ir chromenono pakaitus.



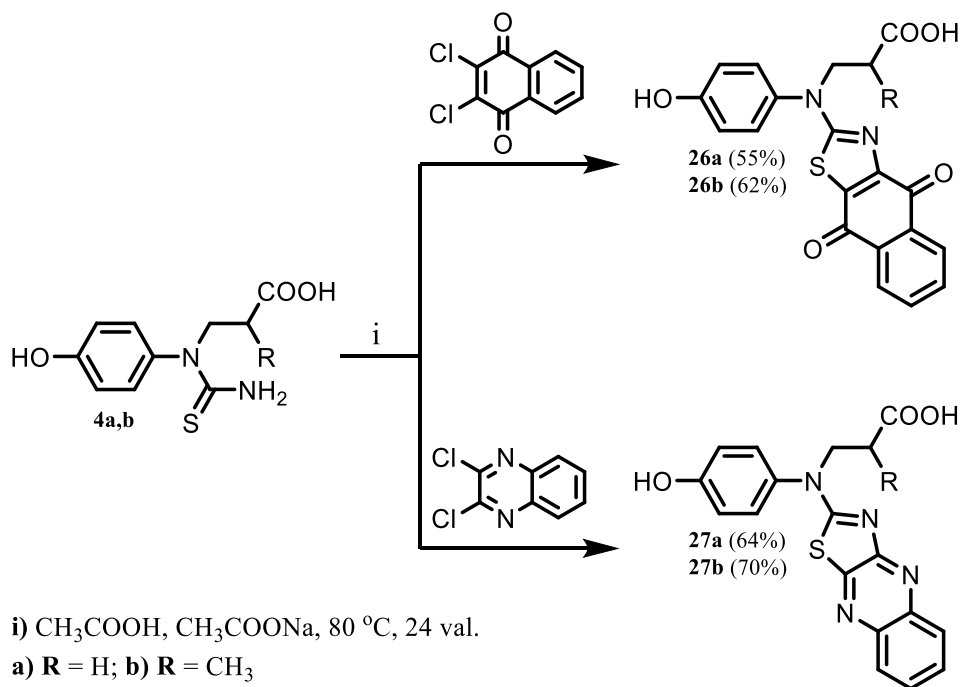
3.4 schema

Junginių **4a,b** reakcijos su įvairiais 2-bromacetofenonais metu gera išeiga susintetinti junginiai **13a–23b** (4.4 schema). Reakcijų tarp **4a,b** ir 2-brom-2'-acetonafono ir 3-(bromacetil)kumarino metu atitinkamai susintetintos 3-((4-hidroksifenil)[4-(naftalen-2-il)tiazol-2-il]amino}propano rūgštis (**24a**), 3-((4-hidroksifenil)(4-(2-okso-3,8a-dihidro-2*H*-chromen-3-il)tiazol-2-il)amino)propano rūgštis (**25a**) ir jų metildariniai **24b** ir **25b**. Minėtas reakcijas vykdyti acetone patogiau, kad reakcijos metu gaunami netirpūs acetone junginių **13a–25b** hidrochloridai. Juos nufiltravus ir praplovus acetonu, gaunamos chemiškai grynos medžiagos. Hidrochloridams perversi į bazinę formą dėl mažo junginių stabilumo stipriai šarminėje terpėje buvo naudojamas Na₂CO₃. Nagrinėjant susintetintų junginių ¹H BMR spektrus, **13–15a**, **16–23b** junginių tiazolo žiedo metininės grupės protono

singletas matomas ties $\sim 7,00$ m. d., **24a,b**, **25a,b** junginių – $\sim 7,89$ m. d. (tiksliai konkrečių junginių reikšmės žiūrėti eksperimentinėje dalyje). Visų junginių atveju aromatinėje spektro dalyje matomas gausnis aromatinių žiedų protonų signalų rinkinys. Visų naujai susintetintų junginių atveju IR spektre matoma sugerties juosta ties ~ 1513 cm^{-1} priskiriama C=N virpesiams. Junginių **25a,b** atveju – ties ~ 1706 cm^{-1} ir ~ 1695 cm^{-1} dvi intensyvios absorbcijos juostos priskiriamos C=O grupių virpesiams.

3.2.3. Kondensuotą tiazolo sistemą turinčių junginių sintezė

Kondensuoti tiazolų dariniai, turintys naftochinono **26a,b** ir chinoksalino **27a,b** fragmentus (5.5 schema), susintetinti iš tioureido rūgščių **4a,b** ir 2,3-dichlor-1,4-naftochinono ar 2,3-dichlorchinoksalino. Reakcijos buvo vykdomos acto rūgštyje, 80 °C, 24 val., mišinyje esant natrio acetato. Dėl prasto pastarųjų junginių tirpumo organiniuose tirpikliuose medžiagoms gryninti buvo pasirinktas persodinimo metodas. Tuo tikslu gauti junginiai **26,27a,b** tirpinami dideliame vandensinio 10 proc. NaOH tirpalo kiekyje (1 g medžiagos ir 150–200 ml tirpalo), tirpalas nufiltruojamas atskiriant netirpias priemaišas, filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu.



3.5 schema

Gautų junginių struktūra patvirtinta spektrinės analizės metodais. Pavyzdžiui, 3-[(4,9-dioksa-4,9-dihidronafto[2,3-*d*]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino]propano rūgšties (**26a**) IR spektre matomos trys C=O sugerties juostos ties 1619, 1637, 1714

cm⁻¹ ir viena C=N sugerties juosta ties 1513 cm⁻¹. Junginių **27a,b** IR spektruose matomos trys C=N sugerties juostos (tiksliai konkrečių junginių reikšmes žiūrėti eksperimentinėje dalyje). Minėtų junginių ¹H BMR spektre, aromatinėje srityje, matomi aštuonių papildomų aromatinio žiedo protonų signalai, palyginti su pradinio junginio spektru.

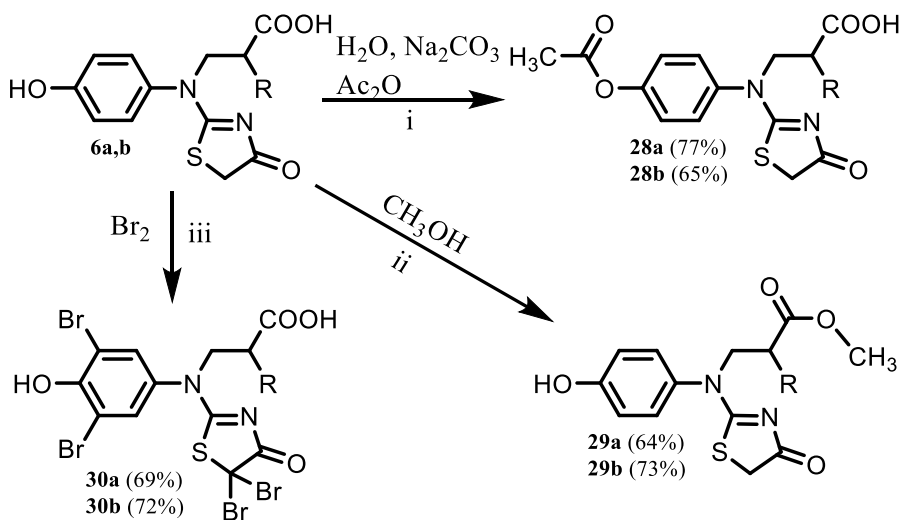
3.3. 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis ir jos 2-metildarinio cheminės savybės

3.3.1. Esterifikacijos, acilinimo ir halogeninimo reakcijos

Veikiant tiazolonus **6a,b** acto rūgšties anhidridu kambario temperatūroje, susintetinti junginiai **28a,b** (3.6 schema). Vykdamas reakciją aukštesnėje temperatūroje, be acilinimo reakcijos, taip pat stebėta ir hidrolizė, kurios metu junginiai netenka karboksialkilinio fragmento.

Pastebėta, kad tiazolonai **6a,b** yra stabilūs standartinėmis esterinimo reakcijos sąlygomis. Todėl, reakciją vykdamas metanolyje, mišinyje esant kataliziniam sieros rūgštis kiekiui, pavyko susintetinti metilesterius **29a,b**. Šių esterų metilgrupės protonai ¹H BMR spektruose kaip intensyvūs singletai matomi ties 3,62 m. d., o ¹³C BMR spektruose šios grupės anglies atomo smailės – ties 52,1 m. d. (junginio **29b** atveju).

Siekiant įvertinti tiazolonų **6a,b** aktyvumą halogeninimo reakcijoje, minėti junginiai buvo veikiami bromu ledinėje acto rūgštyje, nenaudojant jokio katalizatoriaus ir reakciją vykdamas 60 °C temperatūroje 1,5 val. Išanalizavus



i) H₂O, Na₂CO₃, Ac₂O, k.t., 24 val., **ii)** CH₃OH, H₂SO₄, v.t., 5 val.,

iii) CH₃COONa, CH₃COOH, 60 °C, 1 val.

a) R = H; **b)** R = CH₃

3.6 schema

susintetintų junginių spektrinius duomenis, nustatyta, kad susidaro tetrabrompakeisti dariniai –3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibrom-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**30a**) ir jos metilanalogas **30b**.

Lyginant susintetintų junginių ¹H BMR spektrus su pradinių junginių spektrais, aromatinėje spektro srityje ties 7,86 m. d. ir 7,82 m. d. pastebėtas intensyvus singletas, atitinkantis du aromatinio žiedo protonus, o minėtoje spektro srityje pastebėti du dubletai, būdingi parapakeistai aromatinei sistemai. Alifatinėje spektro dalyje ties 3,89 m. d. nėra tiazolo žiedo metileninės grupės protonų signalo, kuris yra būdingas pradiniams junginiams **6a,b**.

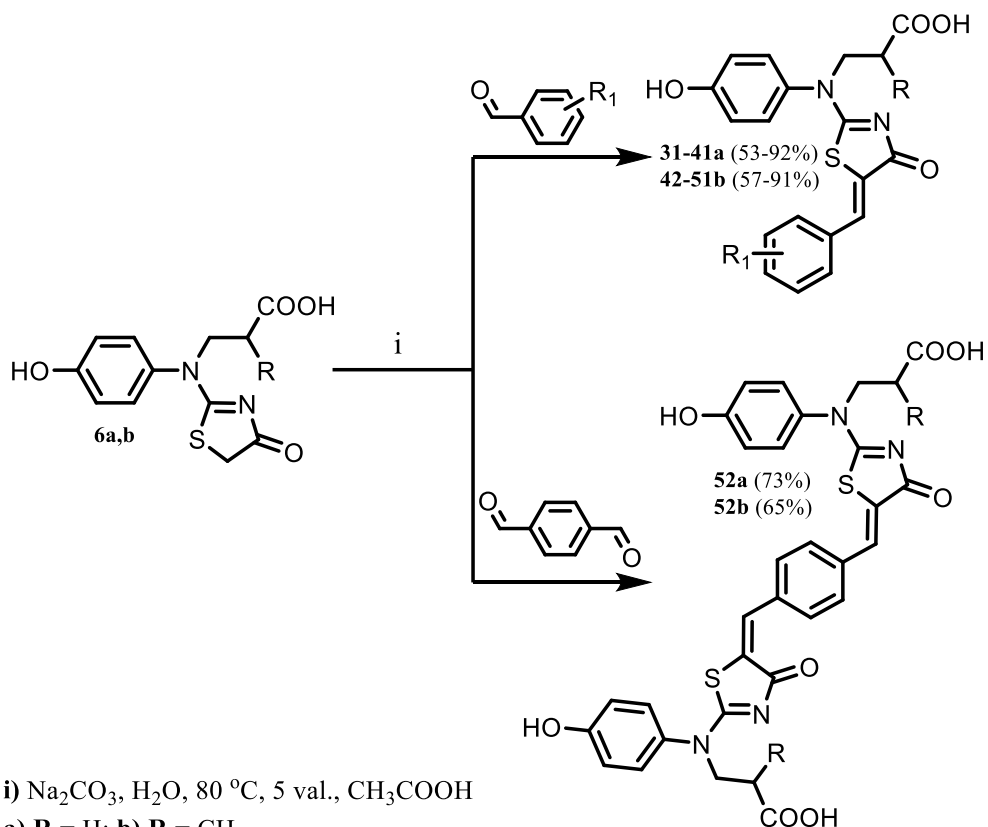
Siekiant gauti mono-, di- ar tribrompakeistus darinius, buvo bandoma į reakcijos mišinį dėti vieną, du ar 3 ekvivalentus bromo, tačiau reakcijų metu susidaro sudėtingas junginių mišinys, kuris toliau nebuvo analizuojamas.

Brominimo reakcijai atlikti gali būti naudojamas ir *N*-bromsukcinimidas (NBS). Šis junginys gali selektyviai dalyvauti radikaliniame reakcijoje, ir tai kartais būna vienintelis pasirinkimas, norint išvengti šalutinių reakcijų. Literatūroje (Meshram, Reddy, Sadashiv ir Yadav, 2005) aprašyta 2-bromcikloketonų sintezė iš cikloketonų ir *N*-bromsukcinimido. Tuo tikslu buvo nuspręsta bandyti junginių **6a,b** brominimo reakciją atlikti su NBS įvairiomis reakcijos sąlygomis, t. y. keičiant tirpiklius, reakcijos temperatūrą, reagentų santykius. Tačiau ir šiuo atveju mono-, di- ar tribrompakeisto darinio gauti nepavyko, vėl buvo gautas sudėtingas junginių mišinys, kuris toliau nagrinėjamas nebuvo.

3.3.2. Kondensacijos reakcijos su aromatiniais aldehidais

Šiame darbo etape pateikiami produktai, gauti kondensuojant tiazolonus **6a,b** su aromatiniais aldehidais (3.7 schema). Minėta reakcija buvo vykdoma vandenyje, 80 °C temperatūroje (aukštesnėje temperatūroje intensyvėja vandens garavimas, taip pat ir aromatinių aldehidų distiliacija iš tirpalo vandens garais), tirpale esant natrio karbonato. Tirpale esantis natrio karbonatas atliko dvi funkcijas: su netirpiais vandenyje tiazolonais **6a,b** sudarė tirpias vandenyje natrio propionato druskas ir dalyvavo kaip bazinis katalizatorius.

Literatūroje [Chowdhry ir kt., 2000] teigiama, kad šių reakcijų metu susidaro tik *Z* izometai. (*Z*)-3-((5-benziliden-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino)propano rūgščių **31–41a**, **42–51b** ir 3,3'-((5*Z*,5'*Z*)-[1,4-fenilen-bis(metaniliden)]bis(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il-5-iliden))bis[(4-hidroksifenil)-azanediil]dipropano rūgščių **52a,b** ¹H BMR spektruose SCCH fragmento protonai pastebimi ties ~7,62 m. d. (tiksliai kiekvieno junginio SCCH fragmento cheminio poslinkio reikšmės žiūrėti eksperimentinėje dalyje). Aromatinėje spektro srityje taip pat pastebimas aromatinių žiedų protonų multipletų pagausėjimas, palyginti su pradinių medžiagų spektrais.

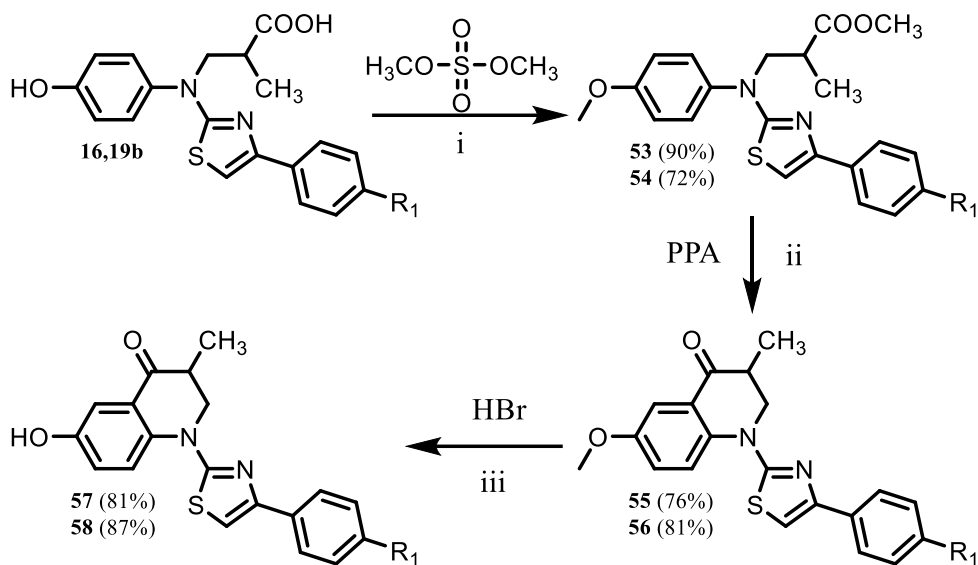


3.7 schema

3.4. Chinolono fragmentą turinčių junginių sintezė

3.4.1. 3-metil-2,3-dihidrochinolonų sintezė

Vienas iš patogiausių chinolonų gavimo būdų – *N*-pakeistų- β -alaninų intramolekulinė ciklizacija naudojant dehidracijos agentus, tokius kaip polifosforo rūgštis arba P_2O_5 (Song, Jones, Chavarria, Charlton-Sevcik, Jantz, Johansen ir kt., 2013). Chinolonams sintetinti atsitiktiniu būdu buvo pasirinkti junginiai **13–15a**, **16–23b**, tačiau dėl šių junginių hidroksigrupės ir polifosforo rūgšties sąveikos tiesiogiai susintetinti chinolonų nepavyko.



i) acetonas, K_2CO_3 , v.t., 2 val., H_2O ; **ii)** 110-120 °C, 12 val, H_2O ; **iii)** CH_3COOH , v.t., 20 val., H_2O

53, 55, 57) $R_1 = H$; **54, 56, 58)** $R_1 = Cl$.

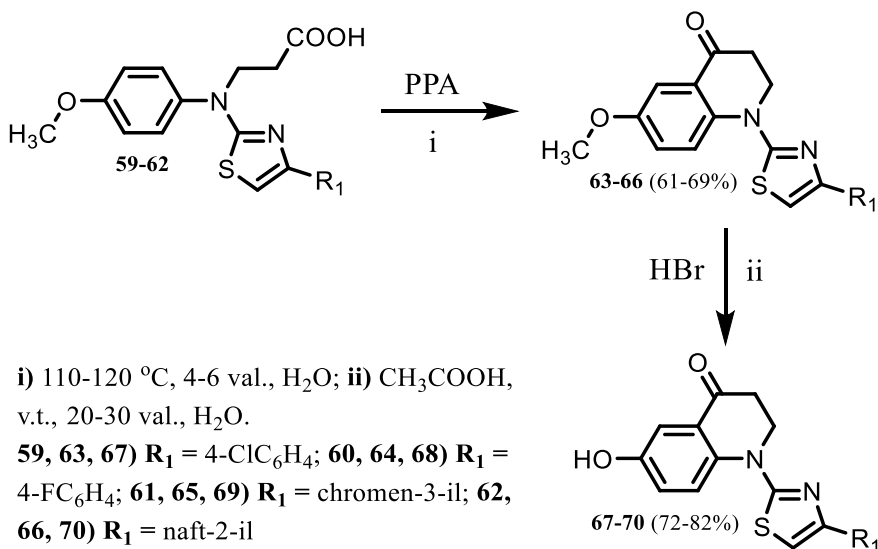
3.8 schema

Siekiant užblokuoti hidroksigrupę, buvo atliktas pradinių junginių alkilimas dimetilsulfatu. Ši reakcija vykdoma acetone, mišinio virimo temperatūroje, kaip bazę naudojant natrio hidroksidą. Reakcijos produktai – metil 3-[(4-metoksifenil)(4-feniltiazol-2-il)amino]-2-metilpropanoatai **53, 54** (3.8 schema). Šildant junginius **53, 54** 12 val. 110–120 °C temperatūroje polifosforo rūgštyje, pavyko gera išeiga (83-85 proc.) susintetinti 6-metoksi-3-metil-1-(4-feniltiazol-2-il)-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-onus **55, 56**. Susintėtų junginių struktūra patvirtinta spektroskopiniais duomenimis. Pavyzdžiui, junginio **53** 1H BMR spektrą palyginus su pradinio junginio **16b** spektru, ties 1,22 ir 3,51 m. d. pastebimi intensyvūs dviejų metilgrupių protonų singletai, IR spektre nėra būdingos plačios O-H absorbcijos juostos ties 3174 cm^{-1} . Chinolonų **55, 56** susidarymas patvirtintas 1H BMR spektroskopijos metodu. Pavyzdžiui, junginio **55** 1H BMR aromatinėje spektro srityje, 7,17–8,16 m. d. intervale, matomas devynių protonų multipletas, priskiriamas septyniems H_{Ar} ir vienam SCH fragmento protonams. O junginio **53** minėtoje spektro srityje matomas devynių aromatinių protonų multipletas.

6-metoksi-3-metil-1-(4-feniltiazol-2-il)-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-onus **55, 56** virinant vandenilio bromido ir ledinės acto rūgšties mišinyje 5 val., suskaidyta eterinė jungtis ir susintetinti tiksliniai junginiai 6-hidroksi-3-metil-1-(4-feniltiazol-2-il)-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-onai **57, 58**. Šių junginių 1H BMR spektre ties 3,84 m. d. būdingo metoksigrupės intensyvaus singletas nėra, o hidroksigrupės protono signalas plataus singletu pavidalu pastebimas ties 9,86 m. d. (junginio **57** atveju). Minėta grupė taip pat identifikuota IR spektre plačia absorbcijos juosta ties 3419 cm^{-1} .

3.4.2. 2,3-dihidrochinolonų sintezė

Alternatyva aukščiau aprašytam sintezės būdai, praleidžiant alkilimo dimetilsulfatu stadiją (3.8 schema), gali būti chinolonų sintezė iš 3-[(4-metoksifenil)(4-feniltiazol-2-il)amino]propano rūgščių **59–62** [Parašotas, Urbonavičiūtė ir kt., 2017] (3.9 schema). Lyginant chinolonų sintezės iš propano rūgščių metilesterių **53, 54** ir propano rūgščių **59–62** darinių laiką pastebėta, kad, reakcijoje naudojant metilesterius, reakcija vyko beveik du

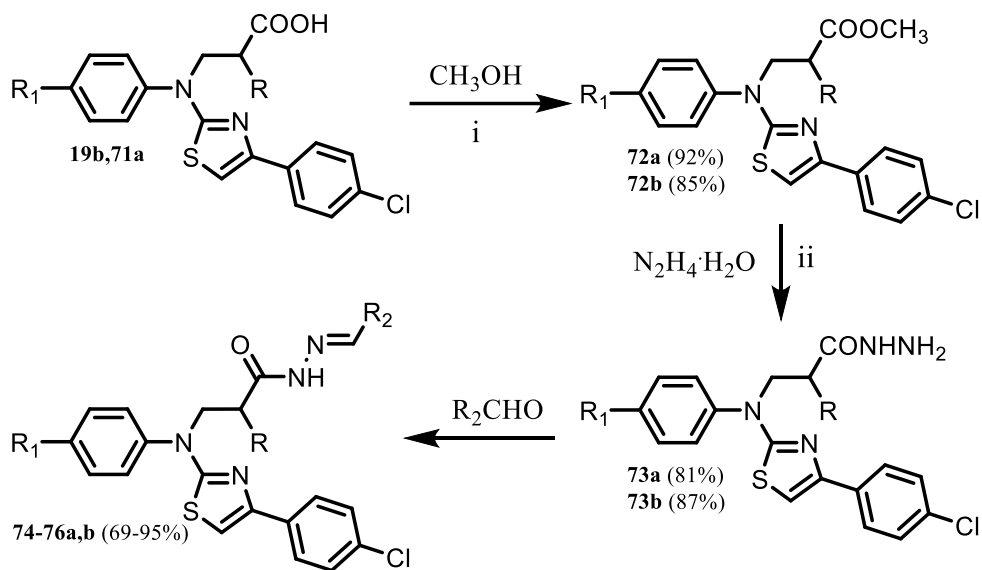


3.9 schema

kartus ilgiau nei naudojant rūgštis. Todėl galima daryti išvadą, kad šioje reakcijoje rūgštys yra aktyvesnės už metilesterius ir chinolonų sintezė efektyvesnė yra būtent iš rūgščių. Susintetintų junginių **63–70** struktūra patvirtinta instrumentinės analizės metodais.

3.5. 3-[(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propanhidrazido ir jo analogo sintezė

Iš literatūros yra žinoma, kad rūgščių hidrazidai gali būti gaunami tiesiogiai iš rūgščių, kaip tirpiklį naudojant tolueną, ksilenus, arba iš esterio – šiuo atveju kaip tirpikliai dažniausiai naudojami alkoholiai. Dėl labai prasto pradinių junginių tirpumo nepoliniuose tirpikliuose, taip pat ir toluene, hidrazidams sintetinti rūgštis nuspręsta esterinti, o paskiau vykdyti reakciją su hidrazino monohidratu.



i) H₂SO₄, v.t., 20 val., H₂O, Na₂CO₃; ii) 2-propanolis, v.t., 2 val., iii) R₂CHO, metanolis, v.t., 1 val.

a) R = H, R₁ = H₃CO; b) R = CH₃, R₁ = OH

74a,b) R₂ = 5-nitrofuran-2-il; 75a,b) R₂ = 5-nitrotiofen-2-il; 76a,b) R₂ = 4-NO₂C₆H₄

3.10 schema

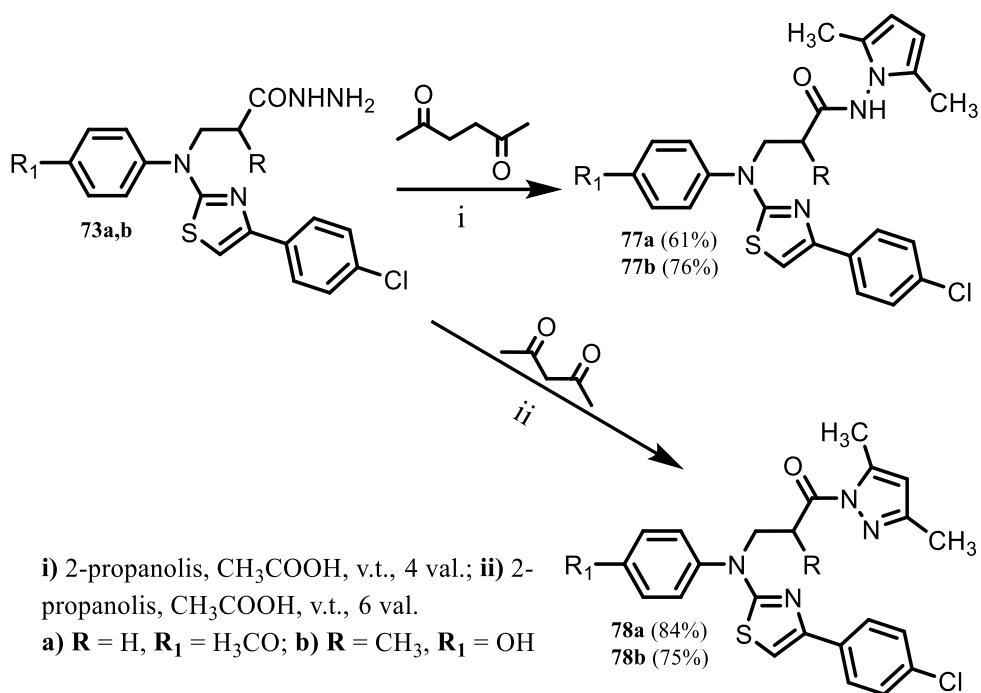
Rūgštys **19b**, **71a** buvo esterinamos metanolio 20 val., mišinyje esant kataliziniam sieros rūgšties kiekiui (3.10 schema). Reakcijos metu gautus metil 3-{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)[4-metoksifenil]amino}propanoatą **72a** ir metil 3-{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)[4-hidroksifenil]amino}-2-metilpropanoatą **72b** veikiant hidrazino monohidratu 2-propanolyje, mišinio virimo temperatūroje, atitinkamai susintetinti 3-{{4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il}(4-metoksifenil)amino}propanhidrazidas **73a** ir 3-{{4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il}(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropanhidrazidas **73b**. Hidrazidų **73a,b** BMR spektruose charakteringų esterinių grupių signalų nematyti, tačiau pastebimas platus singletas ties ~4,15 m. d. (tiksliai konkrečių junginių reikšmės žiūrėti eksperimentinėje dalyje), priskiriamas dviem –NHNH₂ grupės protonams, bei siauras singletas ties ~9,10 m. d., priskiriamas vienam hidrazidinės –NHNH₂ grupės protonui.

Hidrazidams **73a,b** reaguojant su aromatiniais aldehidais, susintetinti hidrazonai **74-76a,b**, kurių struktūra patvirtinta instrumentinės analizės duomenimis.

3.6. 3-{{4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il}(4-metoksifenil)amino}propanhidrazido ir jo analogo kondensacijos reakcijos su diketonais produktai

Kitame darbo etape, hidrazidų **73a,b** kondensacijos reakcijos su diketonais – 2,4-pentandionu ir 2,5-heksandionu metu, susintetinti ciklinės struktūros junginiai **77**, **78a,b** (3.11 schema).

Reaguojant hidrazidams **73a,b** su 2,5-heksandionu verdančiame propanolyje, mišinyje esant kataliziniam acto rūgšties kiekiui, atitinkamai susintetinti 3-{{4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il}[4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino}-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)propanamidas **77a** ir 3-{{4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il}(4-hidroksifenil)amino}-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)metilpropanamidas **77b**. Reakcijos tarp hidrazidų **73a,b** ir 2,4-pentandiono metu gauti junginiai **78a,b**, turintys dimetilpirazolo ciklą.



3.11 schema

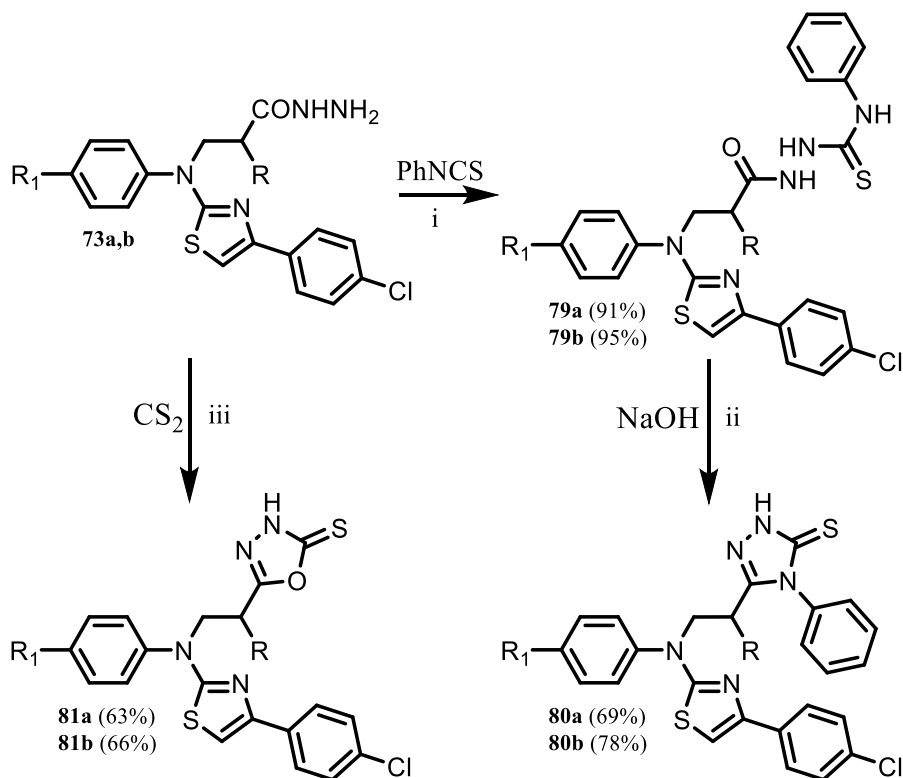
Junginių **77a,b** ¹H BMR spektre pirolų žiedo protonų singletai dėl suvaržyto sukimosi apie CO-NH ryšį matomi dviejų singletų rinkiniu, kurių intensyvumas – 0,9:0,1. Pavyzdžiui, junginio **77a** pirolų žiedo CH₃ grupių protonų signalai pastebėti ties 1,98 ir 2,03 m. d., CH-CH fragmento protonų signalai ties 5,65 ir 5,73 m. d., o CONH fragmento – ties 10,15 ir 10,62 m. d. Pastarojo fragmento IR spektre sugerties juosta pastebėta ties 3255 cm⁻¹.

Lyginant pradinių junginių **73a,b** ¹H BMR spektrus su naujai susintetintų junginių **78a,b** spektrais, pastaruosiuose papildomai matomos smailės, būdingos

dimetilpirazolo žiedui. Junginio **78a** dimetilpirazolo žiedo metilgrupei protonai pastebėti ties 2,04 ir 2,63 m. d., CH grupės protonas pastebėtas ties 6,12 m. d.

3.7. Semikarbazidų ir tiosemikarbazidų sintezė bei jų ciklizacija

Reakcijos tarp hidrazidų **73a,b** ir fenilizotiocianato metu susintetintas 2-{3-([4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino)propanoil}-*N*-fenilhidrazin-1-karbtioamidas (**79a**) ir jo metilanalogs **79b** (3.12 schema). Dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį šių junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektruose rezonansės yra išskaidytos. DMSO- d_6 tirpale šie junginiai egzistuoja *Z/E* izomerų mišinio pavidalu, kur vyrauja energetiškai stabilesnė *Z* forma. Tiosemikarbazidai **79a,b**



i) metanolis, v.t., 3 val., ii) 10% NaOH, H_2O , v.t., 8 val., HCl; iii) KOH, 2-propanolis, v.t., 20 val.

a) $R = \text{H}$, $R_1 = \text{H}_3\text{CO}$; b) $R = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{OH}$

3.12 schema

šarminėje terpėje vidinės kondensacijos metu cikлізуoti į 4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tionų **80a,b** darinius. Pastarųjų junginių C=S grupės anglies atomo rezonansės smailė ^{13}C BMR spektre yra pasislinkusi stipriųjų laukų pusėn.

Pavyzdžiui, junginio **80a** nuo 169,6 m. d. iki 180,8 m. d., palyginti su pradinio junginio **79a** C=S grupės anglies atomo signalu. IR spektre junginio **80a** C=S grupės sugerties juosta pastebima ties 1244 cm⁻¹, o N-H grupės ties 2920 cm⁻¹.

Reaguojant anglies disulfidui etanolyje šarminėje terpėje su hidrazidais **73a,b**, susintetinti 1,3,4-oksadiazolo dariniai **81a,b**. Naujai suformuoto heterociklinio fragmento C=N grupės anglies rezonansės (junginio **81a** atveju) ¹³C BMR spektre pastebėtos ties 164,2 m. d., o S=C grupės 169,7 m. d.

3.8. Etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilato sintezė ir jo hidrazinlizė

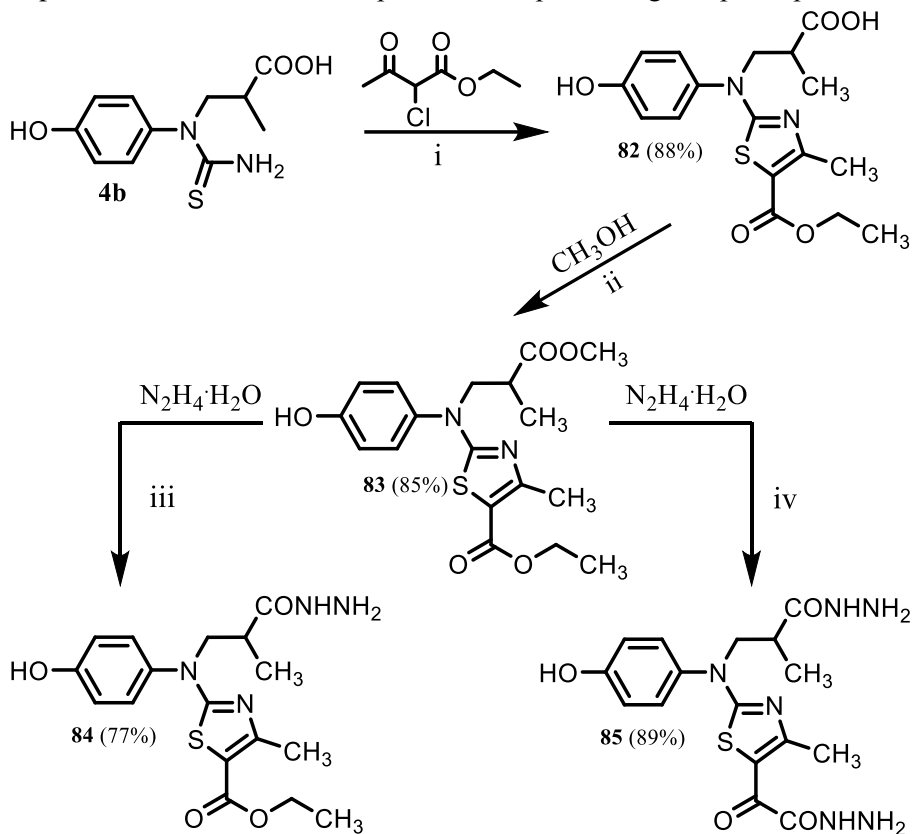
Šiame darbo etape buvo bandoma selektyviai gauti mono- ar dihidrazidus iš junginio **82**, turinčio etil 4-metiltiazol-5-karboksilato fragmentą. Antras reakcijos centras hidrazido sintezėje – β-alanino karboksigrupė (3.13 schema).

Į verdantį vandeninį tioureido rūgšties **4b** tirpalą, kuriame yra natrio acetato, lašinant etil 2-chloroacetatą, didele 88 proc. išeiga susintetinta 3-[[5-(etoksikarbonil)-4-metiltiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (**82**). Karboksigrupės esterifikacijos reakcija buvo vykdoma verdančiame metanolyje, mišinyje esant kataliziniam sieros rūgšties kiekiui. Analizuojant junginio **83** ¹H BMR spektrą, metilesterio metileninės grupės protonai singletu pavidalu matomi ties 3,47 m. d., ¹³C BMR spektre – ties 51,50 m. d. Etilgrupės CH₃ protonai ¹H BMR tripleto pavidalu pastebėti ties 1,16 m. d., CH protonų kvadrupletas persidengia su NCH₂ fragmento protonų signalais, todėl jo išskirti nepavyko. Tačiau minėtos etilgrupės anglies atomų signalai lengvai identifikuoti ¹³C BMR spektre, atitinkamai ties 14,2 ir 54,4 m. d.

Vykdam hidrazidų sintezę iš esterių pastebėta, kad kiekvienos esterinės grupės hidrazinlizė vyksta nevienodai, ir iš junginio **83** galima selektyviai gauti mono- ar dihidrazidą. Šioje reakcijoje metilesteris pasižymėjo didesniu reakingumu, todėl, virinant etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilatą (**83**) 2-propanolyje 30 val. su aštuoniais ekvivalentais hidrazino monohidrato, susintetintas etil 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilatas (**84**). Antroji esterinė grupė šiomis sąlygomis nereagavo. Tačiau, junginį **83** 1 val. maišant gryname hidrazino monohidrate 70 °C temperatūroje, gera 89 proc. išeiga susintetintas 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karbohidrazidas (**85**). Didinant reakcijos temperatūrą, pastebėtas šalutinių junginių susidarymas ir gauta mažesnė tikslinio produkto išeiga. Produktui **85** išskirti reakcijos mišinys buvo skiedžiamas 2-propanoliu.

Junginių **84**, **85** struktūra patvirtinta BMR spektroskopijos duomenimis. Lyginant junginio **84** BMR spektrus su junginio **83** spektrais, būdingo metilesterio metilgrupės signalo nebuvo, tačiau etilgrupės signalai pastebimi jiems būdingoje vietoje. Junginio **84** ¹H BMR spektre papildomai pastebimi hidrazidinės grupės signalai – NH₂NH- protonas pastebėtas siauro singletu pavidalu silpnuosiuose laukuose ties 9,03 m. d., o dviejų NH₂NH- protonų signalai persidengia su esterinės grupės OCH₂CH₃ bei alanino fragmento NCH₂ protonų signalais ir matomi

multipleto pavidalu 3,63–4,21 m. d. intervalu (iš viso šeši protonai). Junginio **85** BMR spektruose nėra smalių, būdingų tiek metil-, tiek etilesterių grupėms, o ^1H BMR spektre ties 4,10 ir 4,25 m. d. pastebimi du platūs singletai po du protonus,



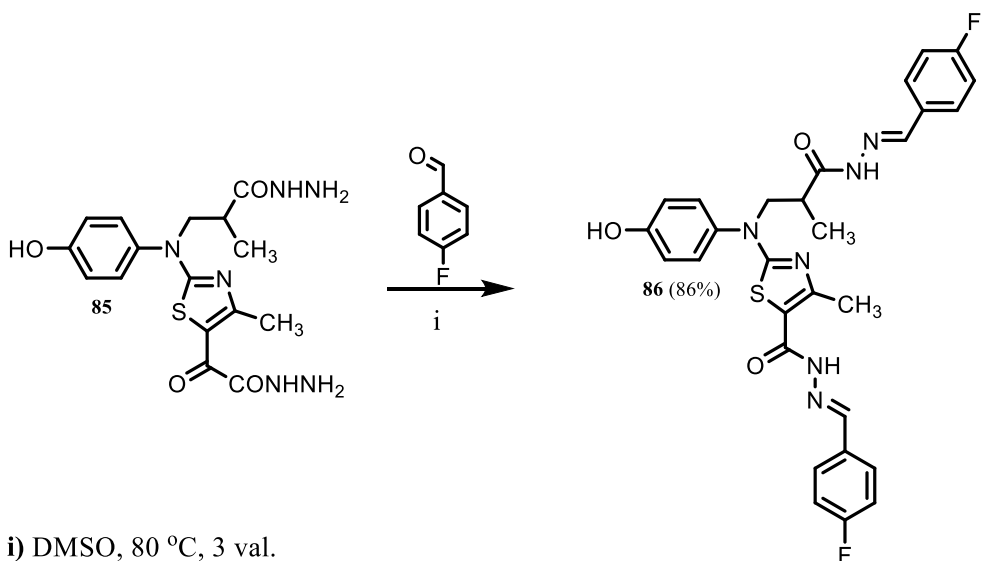
i) H_2O , CH_3COONa , v.t., 5 val.; **ii)** metanolis, H_2SO_4 , v.t., 13 val., Na_2CO_3 , H_2O ; **iii)** 2-propanolis, v.t., 30 val.; **iv)** $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, 70 °C, 1 val., 2-propanolis.

3.13 schema

būdingi dviejų NH_2NH - grupių protonams. Šių grupių NH_2NH - protonai pastebėti dviejų atskirų singletų pavidalu ties 8,78 ir 9,02 m. d.

3.9. 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karbhidrazido kondensacijos su aromatiniais aldehidais produktai

Rūgšties dihidrazidas **85** lengvai dalyvauja kondensacijos reakcijoje su aromatiniais aldehidais, kurios metu didele išėiga susintetintas dihidrazonas **86** (3.14 schema).



i) DMSO, 80 °C, 3 val.

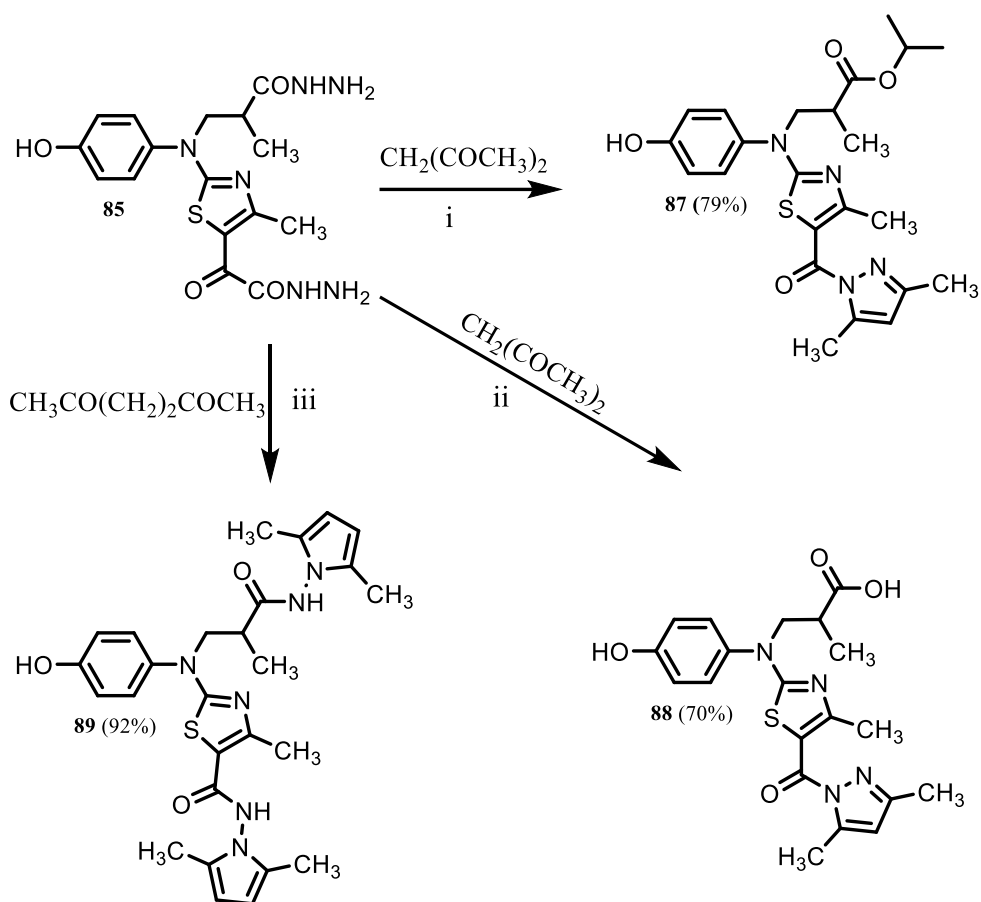
3.14 schema

Reakcija vykdoma DMSO, 80 °C temperatūroje, 3 val. Praskiedus reakcijos mišinį vandeniu, išskirtas tikslinis produktas **86**. Junginio struktūrą patvirtina ^1H , ^{13}C BMR, IR spektroskopijos duomenys. ^1H BMR spektre iš viso pastebimos keturiolikos aromatinių protonų rezonansės (trijų p-pakeistų aromatinių žiedų, bei dviejų CH grupių). Tai patvirtina, kad reakcijoje dalyvavo du ekvivalentai aromatinio aldehido.

3.10. 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karbidrazido kondensacijos reakcijos su diketonais produktai

Siekiant iš dihidrazido **85** gauti junginius, turinčius du 3,5-dimetilpirazolo arba 2,5-dimetilpirolo žiedus, pastarasis buvo veikiamas diketonais, atitinkamai 2,4-pentandionu bei 2,5-heksandionu (3.15 schema).

Analizuojant junginio **87**, gauto reakcijos metu tarp dihidrazido **85** ir 2,4-pentandiono 2-propanolyje ^1H BMR spektrą, buvo matomos spektrinės linijos, būdingos naujai suformuotam 3,5-dimetilpirazolo žiedui: papildomi du intensyvūs metilgrupių protonų singletai alifatinėje spektro srityje bei vienas singletas, esantis ties 6,13 m. d., priskiriamas ketvirtojoje pirazolo žiedo padėtyje esančiam protonui. Be to, šiame spektre buvo matomas signalų rinkinys, būdingas izopropilo esterinės grupės protonams: septetas ties 4,74 m. d. bei dubletai ties 1,08 m. d. Taigi šie spektroskopiniai duomenys parodė, kad naujai susintetintame junginyje yra tik

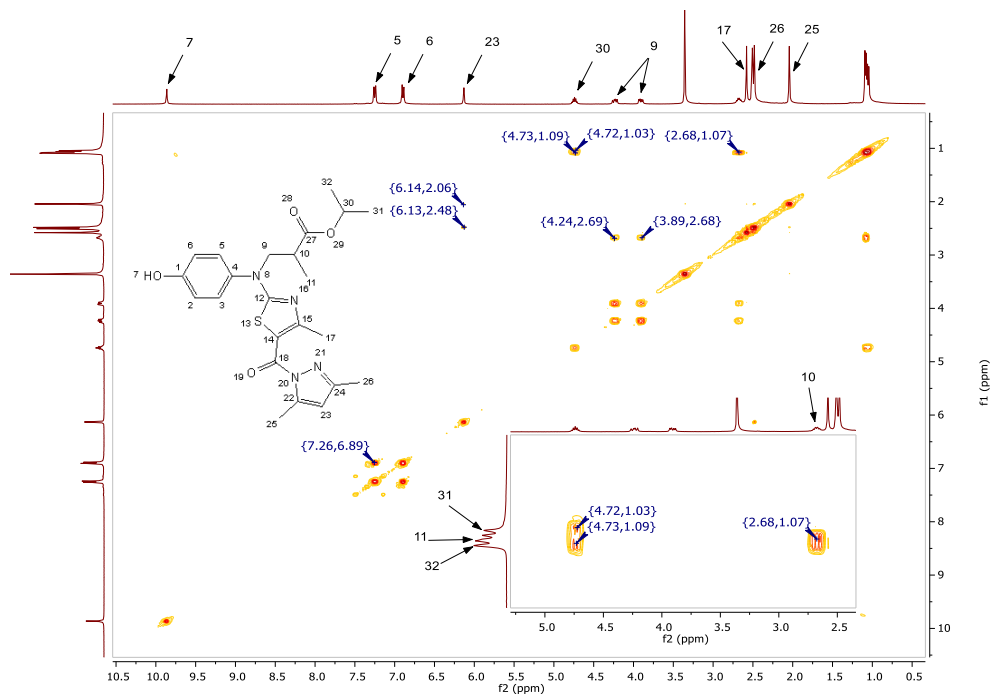


i) 2-propanolis, CH_3COOH , v.t., 9 val.; **ii)** 1,4-dioksanas, CH_3COOH , v.t., 7 val.; **iii)** 2-propanolis, CH_3COOH , v.t., 10 val.

3.15 schema

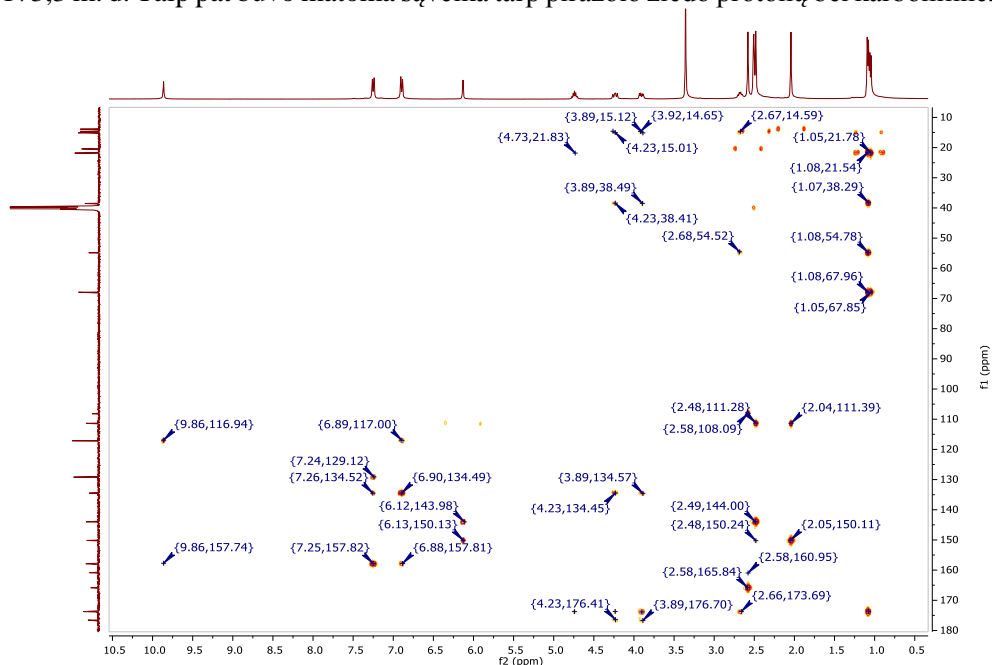
vienas 3,5-dimetilpirolo žiedas, o kita hidrazidinė grupė esterinasi į izopropilo esterį. Tačiau iš šių duomenų sunku nustatyti, kuri pradinio dihidrazido **85** hidrazidinė grupė virto esterine grupe. Siekiant tai išsiaiškinti, buvo užrašyti dvimačiai H,H-COSY ir H,C-HMBC spektrai (Vilniaus universitetas, Organinės chemijos katedra, Irina Fiodorova).

Detali H,H-COSY spektro analizė parodė, kad minėto pirazolo žiedo trečiojoje ir penktojoje padėtyje esančios metilgrupės protonai atitinkamai pastebimi ties 2,48 ir 2,04 m. d., o izopropilesterio dviejų metilgrupių protonų signalai persidengia su pradinio junginio **85** metilgrupės, esančios α -metil- β -alanino likučio fragmente, signalu ir yra matomos ties 1,03 ir 1,09 m. d., o pastaroji – 1,07 m. d. (3.1 pav.).



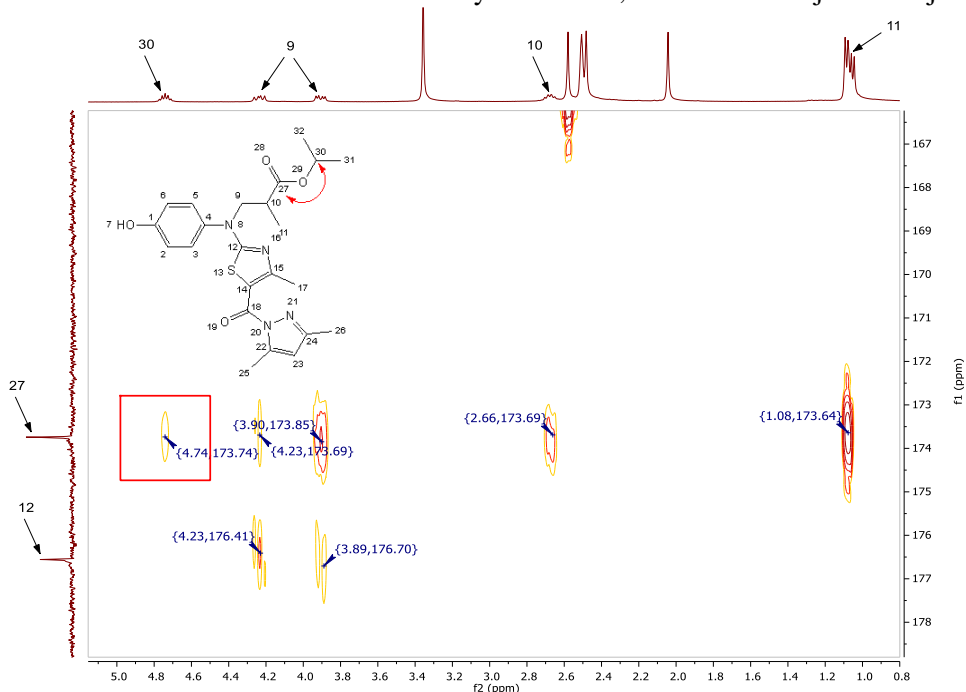
3.1 pav. Junginio 87 H,H-COSY (400 MHz, DMSO- d_6) spektras

Sisteminė H,C-HMBC spektro analizė parodė sąveiką tarp izopropilo metileninės ir dviejų metilgrupių protonų bei karbonilinės anglies, esančios ties 173,3 m. d. Taip pat buvo matoma sąveika tarp pirazolo žiedo protonų bei karbonilinės



3.2 pav. Junginio 87 H,C-HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) spektras

grupės, esančios prie tiazolo žiedo (3.2 ir 3.3 pav.). Taigi šie duomenys patvirtina, kad reakcijos metu susidarė izopropil 3-((5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-karbonil)-4-metiltiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropanoatas (**87**). Pakeitus reakcijoje naudotą tirpiklį 2-propanoliu į 1,4-dioksaną, gautas junginys **88**, kurio struktūrą patvirtina ¹H ir ¹³C BMR analizės duomenys. Manoma, kad kondensacijos reakcijos



3.3 pav. Junginio **87** alifatinės dalies H,C-HMBC (400 MHz, DMSO-*d*₆) spektras

metu susidarantis vanduo hidrolizuoja mažiau stabilų tarpinį linijinės struktūros fragmentą, esantį prie α -metil- β -alanino likučio fragmento. O šis fragmentas savo ruožtu dalyvauja nukleofilinėje reakcijoje su 2-propanoliu (**87** junginio atveju) arba su laisva OH⁻ grupe (**88** junginio atveju).

Tiazolo dariniui **85** reaguojant su 2,5-heksandionu propanolyje mišinio virimo temperatūroje, esant kataliziniam acto rūgšties kiekiui, susintetintas junginys **89**, kurio struktūra patvirtinta instrumentinės analizės metodais.

3.11. 3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis ir jos -2-metildarinio reakcijų su aromatiniais aldehidais, hidrazino monohidratu arba fenilhidrazinu produktai

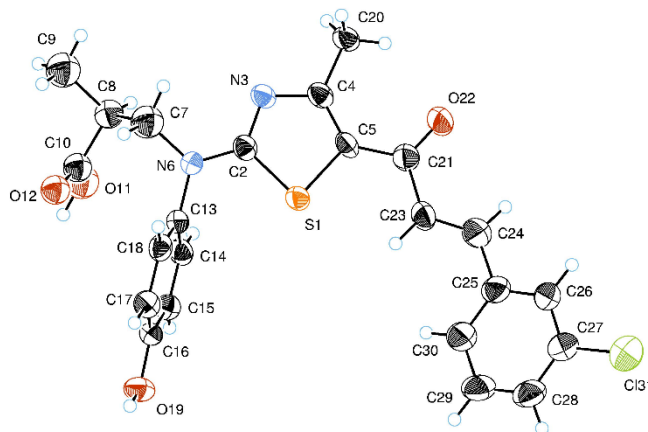
Šiame darbo etape aptariami junginiai, susintetinti 3-[(5-acetil-4-metiltiazolil-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštims **12a,b** sąveikaujant su aromatiniais benzaldehidais, hidrazino monohidratu ar fenilhidrazinu (3.16 schema).

Pirmuoju atveju, junginių **12a,b** acetilgrupėms dalyvaujant klasikinėje Claiseno-Schmidto kondensacijoje su aromatiniais aldehidais, esant baziniam

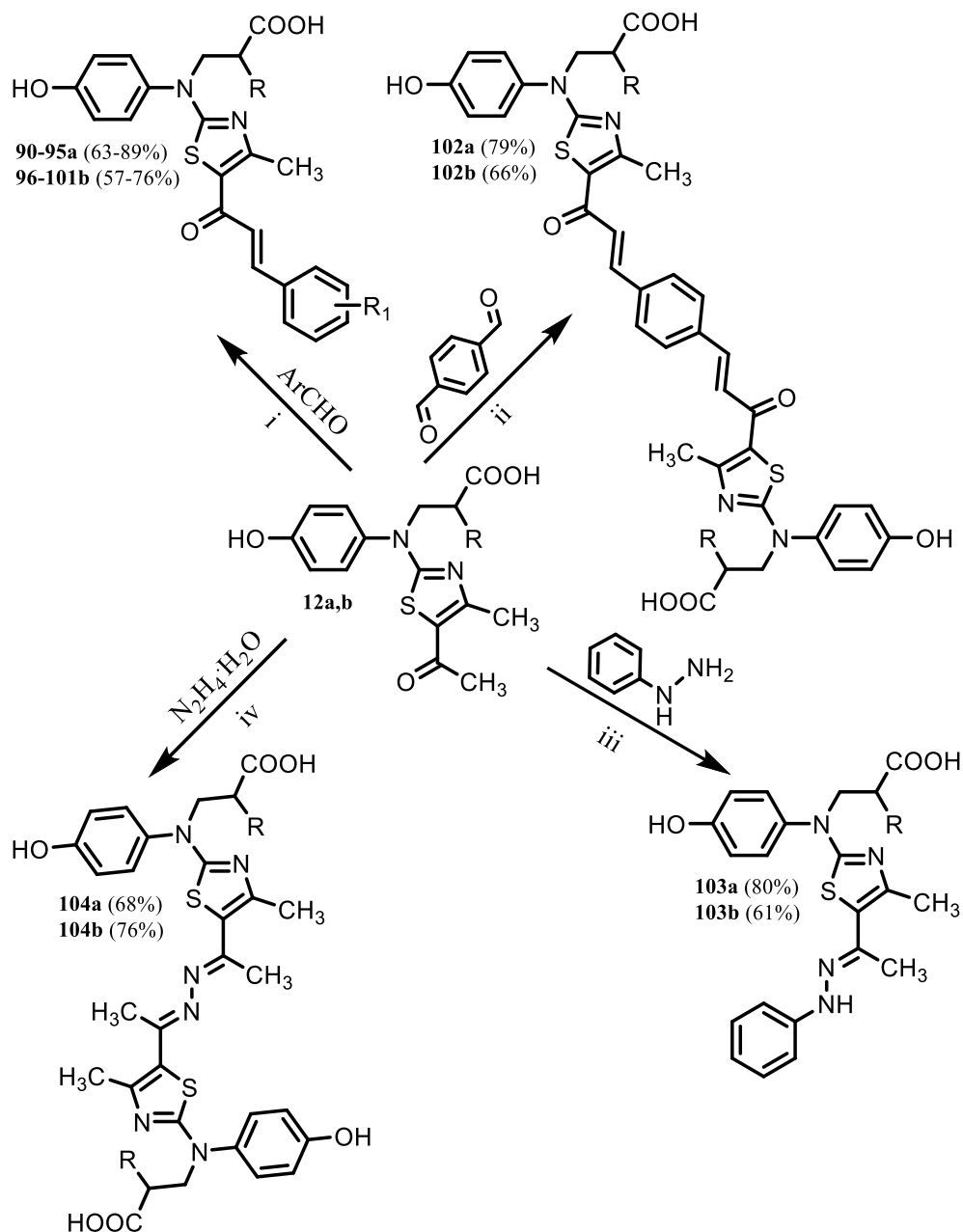
katalizatoriui, susintetinti junginiai, turintys plačiai gyvojoje gamtoje paplitusią chalkono funkcinę grupę. Gamtoje paplitę bei sintetiniai chalkonų dariniai pasižymi stipriu biologiniu aktyvumu ir yra mažai toksiški. Taip pat jie yra svarbūs junginiai farmacijoje ieškant naujų antiinfekcinių, antioksidacinių, vėžį veikiančių, uždegimą slopinančių poveikiu pasižyminčių junginių (Campos-Buzzi, Pereira de Campos, Tonini, Corrêa ir kt., 2006; Bartsch, Frank, Gerhäuser, Owen ir Berger, 1997; Nam, Kim, You, Hong, Kim ir Ahn, 2003; Ni, Meng ir Sikorski, 2004). Ši reakcija vykdoma vandens ir metanolio mišinyje, kuriame yra natrio hidroksido. Susintetintų junginių **90–95a**, **96–101b** struktūra nesunkiai patvirtinta palyginus jų spektrinius duomenis su pradinių medžiagų **12a,b** duomenimis. Jų ¹H BMR spektruose, palyginti su pradinių junginių spektrais, nėra acetilgrupės protonų singletu, aromatinėje spektro srityje pastebimi papildomi signalai, būdingi naujai prijungtam fenilžiedui ir COCH=CH fragmento protonams. Teoriškai šis fragmentas gali egzistuoti tiek *E*, tiek *Z* izomero pavidalu. Tačiau šio fragmento protonų sąveikos konstanta ¹H BMR spektre yra daugiau už 15 Hz ($J > 15$ Hz), o tai rodo, kad junginys egzistuoja *E* izomero pavidalu (Eliel ir Wilen, 1994).

Atlikus junginio **98b** rentgeno struktūrinę analizę paaiškėjo, kad šis junginys dėl asimetrinio anglies atomo egzistuoja dviem konformacijomis. Vyraujančios konformacijos (kurios *g*-faktorius (angl. *g-factor*) lygus 0,75) dvisienio kampo (angl. *torsion angle*) N6-C7-C8-C10 reikšmė yra 62,3(5)°, antrosios konformacijos (kurios *g*-faktorius lygus 0,25) šis kampas lygus -93,4(9). 3.1 pav. pateiktas dominuojančios junginio **98b** konformacijos ORTEP vaizdas. Šis paveikslėlis taip pat patvirtina, kaip ir buvo minėta anksčiau, kad chalkono fragmentas egzistuoja tik *E* izomero pavidalu (3.4 pav.).

Minėtos reakcijos metu panaudojus tereftalaldehidą, susintetinti junginiai **102a** ir **102b**, turintys po du chalkono fragmentus. Junginių struktūra patvirtinta instrumentinės analizės duomenimis.



3.4 pav. Junginio **98b** ORTEP diagrama



i) metanolis, H₂O, 10% NaOH, k.t., 24 val.; **ii)** metanolis, H₂O, 10% NaOH, k.t., 30 val.; **iii)** metanolis, CH₃COOH, v.t., 22 val.; **iv)** metanolis, CH₃COOH, v.t., 24 val.;
a) R = H; **b)** R = CH₃; **90a, 96b)** R₁ = H; **91a, 97b)** R₁ = 4-F; **92a, 98b)** R₁ = 3-Cl;
93a, 99b) R₁ = 4-Cl; **94a, 100b)** R₁ = 4-Br; **95a, 101b)** R₁ = 4-NO₂.

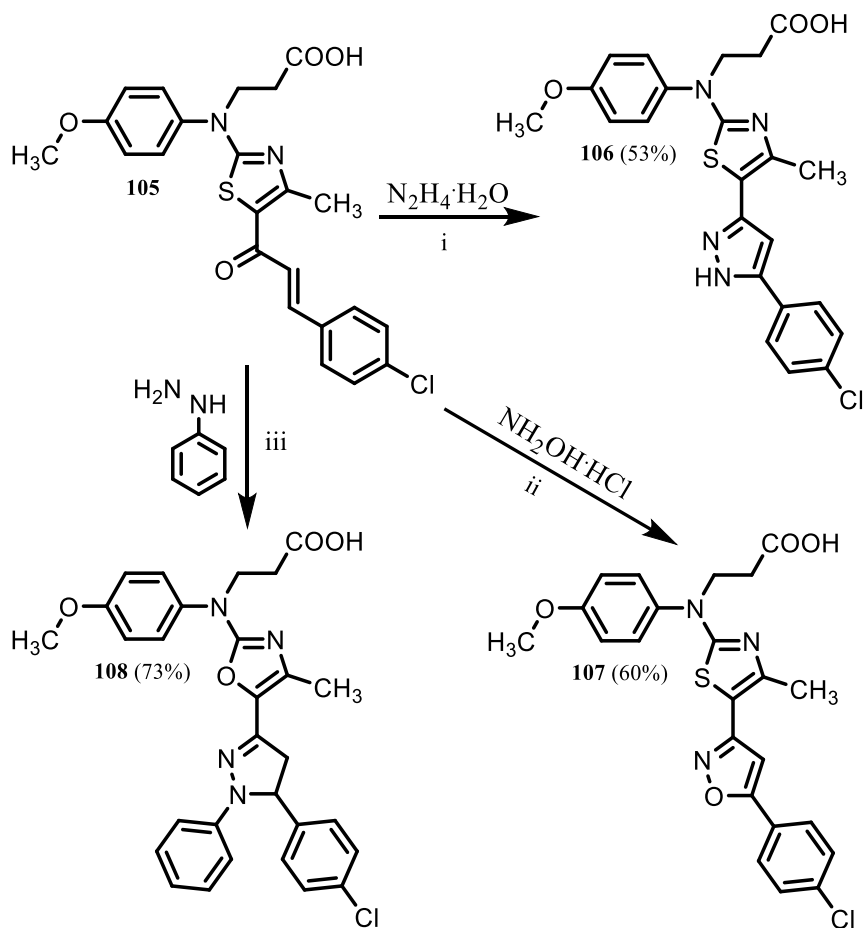
3.16 schema

Reakcijos tarp tiazolų **12a,b** ir fenilhidrazino arba hidrazino monohidrato metu susintetinti hidrazino fragmentą turintys junginiai, atitinkamai **103a,b** ir **104a,b**. Virinant tiazolus **12a,b** su fenilhidrazinu metanolyje, mišinyje esant kataliziniam acto rūgšties kiekiui, susintetinta (*E*)-3-[(4-hidroksifenil)(4-metil-5-[1-(2-fenilhidrazono)etil]tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**103a**) ir jos metilanalogas **103b**. Pakeitus fenilhidraziną į hidrazino monohidratą, analogiškomis reakcijos sąlygomis tiazolai **12a,b** su hidrazino monohidratu reaguoja santykiu 2:1, susidarant junginiams **104a,b**. Keičiant reakcijos sąlygas buvo bandoma gauti junginį, turintį laisvą aminogrupę (reakcija vyktų molinių santykiu 1:1), tačiau manoma, kad šis susidaręs tarpinis junginys yra daug aktyvesnis už laisvą hidrazino monohidratą, ir antroji tiazolo **12a,b** prijungimo stadija vyksta spontaniškai, dėl to išskirti junginį, turintį laisvą aminogrupę, nepavyko.

Junginių **103a,b** NH grupės protono singletas ¹H BMR spektre matomas ties 9,00 m. d. Taip pat šių junginių aromatinėje spektro srityje pastebimi devynių aromatinių protonų signalai, ir tai patvirtina naujo fenilo žiedo prisijungimą. 3,3'-[[(1*E*,1'*E*)-hidrazin-1,2-diilidenbis(etan-1-il-1-iliden)]bis[4-metiltiazol-5,2-diil]]bis[(4-hidroksifenil)azandiil]dipropano rūgštis (**104a**) ir jos metilanalogo **104b** ¹³C BMR spektruose C=O grupės anglies rezonansės, matomos ties ~188,6 m. d., būdingos pradiniam junginiams **12a,b**, nematyti. Tačiau naujai susintetintų junginių **104a,b** spektruose ties ~156,6 m. d. (junginio **104a** atveju) pastebima nauja rezonansė patvirtina C=N-N=C ryšio suformavimą. Be to, junginių **103a,b** ir **104a,b** fragmentų anglies atomai (atitinkamai NHNC=CH₃ ir C=N-N=C) ¹³C BMR spektruose nebuvo pastebėti kelių rezonansų pavidalu, dėl to būtų galima daryti išvadą, kad junginiai egzistuoja *E*, *Z* izomerų pavidalu. Šie junginiai dėl energetiškai stabilesnės struktūros egzistuoja tik *E* izomerų pavidalu.

3.12. (*E*)-3-((5-(3-(4-chlorfenil)akriloil)-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)propano rūgšties ciklizacijos reakcijos

Šiame skyrelyje apžvelgiamos chalkono **105** heterociklizacijos reakcijos veikiant azoto nukleofilais (3.17 schema). Nustatyta, kad, virinant chalkoną **105** [Parašotas, Urbonavičiūtė ir kt., 2017] su hidrazino monohidratu 2-propanolyje, mišinyje esant kalio hidroksido, susidaro 3-([5-{5-(4-chlorfenil)-1*H*-pirazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgštis (**106**), o, reaguojant jam su hidroksiamino hidrochloridu verdančiame 1,4-dioksane, susidaro junginys, savo struktūroje turintis izoksazolo žiedą **107**. Vietoje hidrazino monohidrato panaudojus fenilhidraziną, buvo gautas dihidropirazolo ciklą turintis junginys **108**. Reikia pastebėti, kad junginiai **107** ir **108**, gauti reakcijos tarp chalkono **105** ir hidrazino monohidrato ar hidroksiamino hidrochlorido metu, esti oksiduota forma. Todėl jų naujai suformuoti heterocikliniai fragmentai, atitinkamai pirazolo ir izoksazolo žiedai,



i) 2-propanolis, KOH, 70 °C, 24 val.; ii) 1,4-dioksanas, v.t., 40 val., 10% K₂CO₃, CH₃COOH; iii) 2-propanolis, KOH, 70 °C, 6 val., CH₃COOH.

3.17 schema

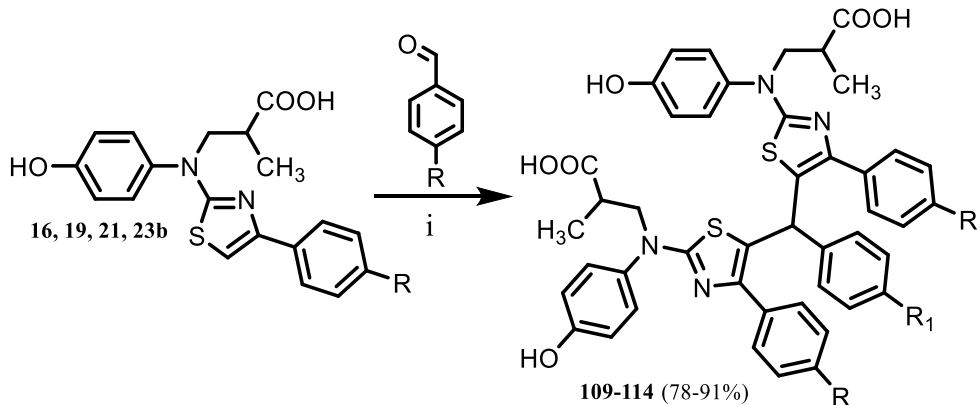
¹³C BMR spektre yra pasislinkę į aromatinę, silpnųjų laukų pusę. O junginio **108** atveju 4,5-dihidropirazolo anglies atomų rezonansės matomos alifatinėje spektro srityje: 44,6 m. d. (CH₂CH) ir 62,5 (CH₂CH) m. d.

3.13. 3-[(4-hidroksifenil)(4-ariltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgšties reakcijos su aldehidais produktai

3.13.1. Bis(tiazol-5-il)fenilmetanų sintezė

Nustatyta, kad funkcionalizuoto tiazolo cikle esantis HC= fragmentas yra pakankamai reaktyvus ir dalyvauja kondensacijos reakcijose su aldehidais. Reaguojant tiazolo dariniams **16**, **19**, **21**, **23b** su aromatiniais aldehidais moliniu santykiu 2:1, pavyko gera išeiga susintetinti bis(tiazol-5-il)fenil metanus **109–114**

(3.18 schema). Šios reakcijos buvo vykdomos acetone, mišinio virimo temperatūroje, kaip katalizatorių naudojant koncentruotą druskos rūgštį. Reakcijos produktai iš reakcijos mišinių išsiskristalina acetone netirpių hidrochloridų pavidalu. Elementinės analizės duomenys parodė, kad junginiai **112–114** sudaro dvigubą hidrochlorido druską, o junginiai **109–111**, turintys dimetilamino grupę, – trigubą druską. Šios



i) acetonas, HCl, v.t., 17 val., 5% Na₂CO₃ H₂O, CH₃COOH

109) R = 4-Cl, R₁ = 4-(CH₃)₂N; **110)** R = 4-Br, R₁ = 4-(CH₃)₂N; **111)** R = 4-NO₂, R₁ = 4-(CH₃)₂N.

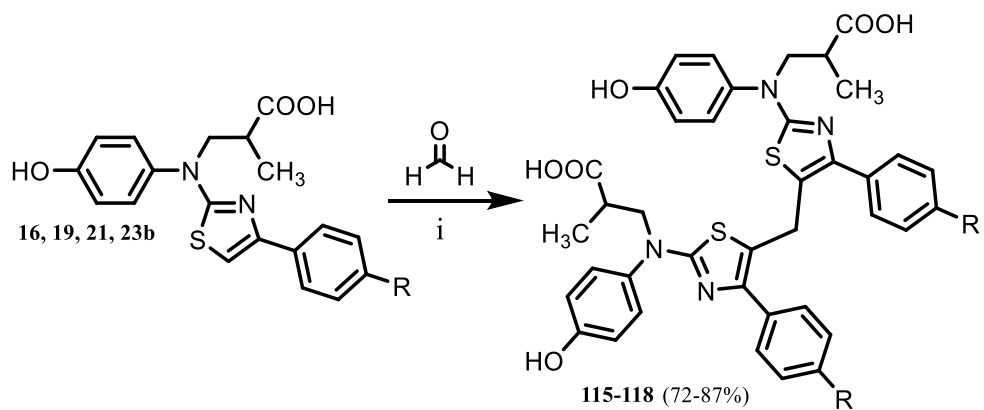
112) R = H, R₁ = 4-NO₂; **113)** R = 4-Cl, R₁ = 4-NO₂; **114)** R = 4-Br, R₁ = 4-NO₂.

3.18 schema

druskos į bazinę formą pervedamos jas ištirpinus vandeniniame 5 proc. natrio karbonato tirpale ir gautą tirpalą parūgštinus acto rūgštimi iki pH 6. Susintetintų junginių **109–114** struktūrą patvirtina ¹H BMR duomenys. Visų šių junginių spektruose ties ~5,75 m. d. (tiksliai konkrečių junginių reikšmes žiūrėti eksperimentinėje dalyje) pastebimas vieno protono singletas, priskiriamas SCCHCS fragmento protonui. Singlito ties ~6,98 m. d., būdingo protonui, esančiam tiazolo žiedo penktojoje padėtyje, nėra. Aromatinėje spektro srityje matomi papildomi signalai, būdingi *p*-pakeistam fenilo žiedui.

3.13.2. Bis(tiazol-5-il)metanų sintezė

Vietoje aromatinių aldehydų naudojant vandeninį formaldehido tirpalą, o vietoje acetono – acto rūgštį, susintetinti di(tiazol-2-il)pakeisti metano dariniai **115–118**, turintys du tiazolo žiedus, sujungtus metileniniu fragmentu (3.19 schema). 3,3'-((metilenbis(4-(4-pakeistasfenil)tiazol-5,2-diil))bis((4-hidroksifenil)azanedi-il))bis(2-metilpropano rūgščių) **115–118** ¹H BMR spektruose metileninės grupės protonai matomi ties ~4,14 m. d. (tiksliai konkrečių junginių reikšmes žiūrėti eksperimentinėje dalyje).



i) CH_3COOH , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 15 val, H_2O .

115) $\text{R} = \text{H}$; **116)** $\text{R} = 4\text{-Cl}$; **117)** $\text{R} = 4\text{-Br}$; **118)** $\text{R} = 4\text{-NO}_2$

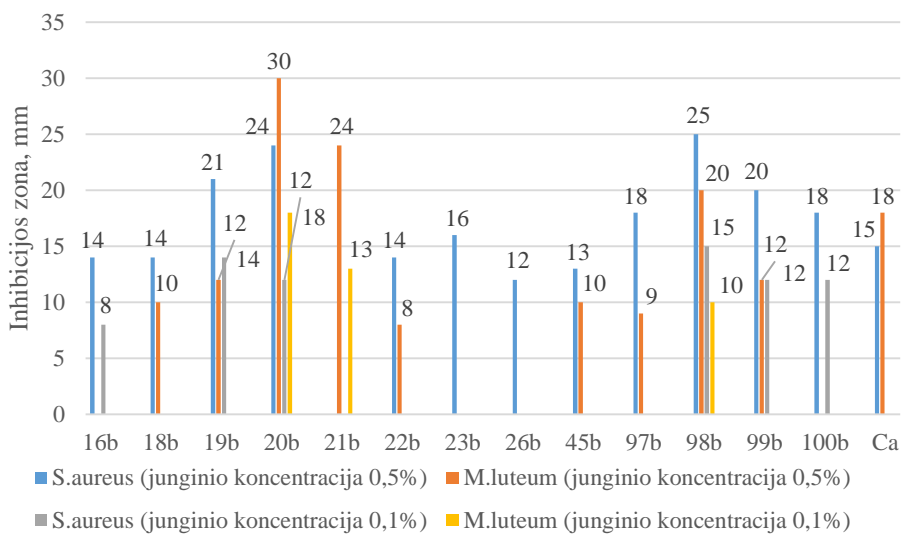
3.19 schema

4. BIOLOGINIAI TYRIMAI

4.1. Antimikrobinio aktyvumo tyrimų rezultatai

Dalies naujai susintetintų junginių, turinčių 4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il (**6b**), 4-metiltiazol-2-il (**8b**), 4-(chlormetil)tiazol-2-il (**10b**), 5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il (**12b**), 4-fenilpakeistą-1,3-tiazol-2-il (**16b**, **18b**, **19b**, **20b**, **21b**, **22b**, **23b**), naftochinono (**26b**), 5,5-dibromo-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il (**30b**), 5-(benzilidenpakeistą)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il (**42b**, **43b**, **44b**, **45b**, **49b**, **51b**), 5-[(2*E*)-3-fenilpakeistą]prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il (**97b**, **98b**, **99b**, **100b**) fragmentus (junginių pasirinkimą tyrimams nulėmė literatūroje rasti duomenys apie minėtų fragmentų įtaką biologiniam aktyvumui), antimikrobinio poveikio *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917 bakterijoms tyrimai buvo atlikti naudojant difuzijos (Villanova, 1990) ir praskiedimo metodus (mažiausios inhibicinės koncentracijos nustatymas MIC) (Wayne, 1998). Junginių aktyvumas buvo vertinamas kaip kontrolinį naudojant vankomiciną. Tyrimai atlikti Nacionaliniame Lvovo politechnikos universitete (dr. Maryna Stasevych, Lvovas, Ukraina).

4.1 grafikas. Junginių antibakterinis aktyvumas, naudojant difuzijos metodą



^{Ca}Vankomicinas vartojamas kaip kontrolinis (0,5 proc.).

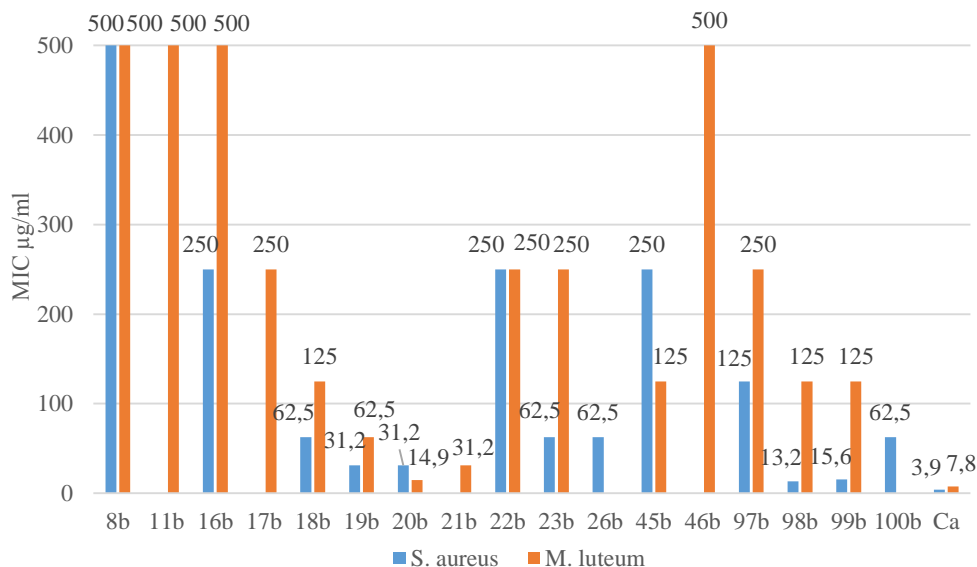
E. coli bakterijos nebuvo jautrios tirtiems **8b–104b** junginiams naudojant tiek difuzijos, tiek praskiedimo metodus. *S. aureus* buvo jautrios visiems tirtiems junginiams, turintiems 4-fenilpakeistą-1,3-tiazol-2-il fragmentą. Kaip matyti iš (grafiko 4.1), aktyviausiai iš minėtų junginių *S. aureus* ir *M. luteum* padermes veikė junginys **20b**, turintis 4-[3,4-dichlorfenil]tiazol-2-il fragmentą. Pakeitus 3,4-dichlorfenil žiedą 4-chlorfenil žiedu, junginio **19b** poveikis *S. aureus* sumažėjo esant

0,5 proc. koncentracijai, tačiau padidėjo esant 0,1 proc. koncentracijai, o *M. luteum* padermę junginys veikė dvigubai mažiau aktyviai. Įterpus 3-chlorfenil fragmentą, junginys **18b** nepasižymėjo antibakteriniu aktyvumu tiek *S. aureus*, tiek *M. luteum* padermėms esant 0,1 proc. koncentracijai, be to, labai panašiu aktyvumu pasižymėjo ir junginys **22b**, turintis 4-cianofenil fragmentą. Junginiai **16b** ir **23b**, atitinkamai turintys nepakeistą fenilo žiedą bei 4-nitrofenilo žiedą, taip pat chalkonas **100b** pasižymėjo selektyviu antibakteriniu poveikiu *S. aureus*, o junginys **21b**, turintis 4-bromfenilo fragmentą, selektyviu poveikiu *M. luteum* bakterijoms.

Junginys **26b** vidutiniškai aktyviai veikė *S. aureus* bakterijas, esant 0,5 proc. koncentracijai.

Iš šešių tirtų junginių, turinčių 5-(benzilidenpakeistų)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il fragmentą, tik vienas junginys, turintis 3-chlorbenziliden fragmentą **45b**, aktyviai veikė *S. aureus* ir *M. luteum* padermes, esant tiriamojo junginio koncentracijai 0,5 proc., visi likusieji junginiai minėtų bakterijų aktyviai neveikė.

4.2 grafikas. Junginių antibakterinis aktyvumas tiriant praskiedimo metodu



^{Ca}Vankomicinas vartojamas kaip kontrolinis.

Chalkonų klasės junginių grupėje stipriausiomis antibakterinėmis savybėmis pasižymėjo junginys **98b**, turintis 3-chlorfenil pakaitą. Minėtas junginys aktyviai veikė *S. aureus* ir kiek mažiau aktyviai *M. luteum* bakterijas, esant tiek 0,5 proc., tiek 0,1 proc. koncentracijai. Pastebėta, kad, į molekulę įterpus 4-chlorfenil pakaitą **99b**, pastarojo *S. aureus* inhibicijos diametras, esant tiriamajai koncentracijai 0,5 proc., sumažėjo nuo 25 mm iki 20 mm. *M. luteum* aktyviai veikė tik esant didesnei tiriamojo junginio koncentracijai. Pakeitus chloro atomą fluoru, junginys **97b** antibakteriniu poveikiu abiem padermėms pasižymėjo tik esant didesnei tiriamajai koncentracijai. Įterpus 4-bromfenil pakaitą, junginio **100b** poveikis *S. aureus*, esant didesniajai

koncentracijai, palyginti su junginiu **97b**, nepakito, tačiau minėtasis junginys neveikė *M. luteum* padermės.

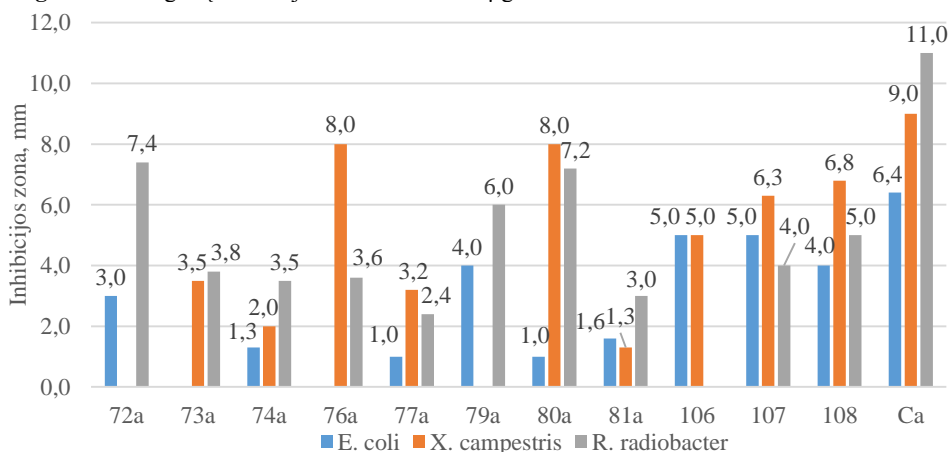
Tiriant junginius praskiedimo metodu nustatyta, kad junginiai **6b, 10b, 12b, 30b, 42b, 43b, 44b, 45b, 49b** ir **51b** neturėjo inhibicinio poveikio *S. aureus* ir *M. luteum* tirtomis koncentracijomis. Junginiai **8b, 11b, 16b, 17b, 22b, 45b, 46b, 97b** minėtame tyrime pasižymėjo silpnu antibakteriniu poveikiu (MIC svyravo tarp 125–500 µg/ml) abiem bakterijoms (4.2 grafikas). Junginių, turinčių 4-fenilpakeistą-1,3-tiazol-2-il fragmentą, grupėje, kaip ir antibakterinio aktyvumo nustatymo difuzijos metodu metu, aktyvumu išsiskyrė junginys **20b**, kurio antibakterinio poveikio *S. aureus* MIC vertė 31,2 µg/ml, o *M. luteum* – 14,9 µg/ml. Junginys **26b** veikė tik *S. Aureus*, ir jo MIC vertė buvo 62,5 µg/ml. Iš chalkonų išsiskyrė junginys **98b**, kurio poveikio *S. aureus* MIC vertė – 13,2 µg/ml.

Iš gautų duomenų galima teigti, kad geriausiomis antibakterinėmis savybėmis pasižymėjo junginiai, savo struktūroje turintys chlorfenil ar dichlorfenil žiedą. Perspektyviausi iš tirtųjų junginių yra junginiai **20b** ir **98b**, kuriuos tikslinga būtų naudoti tolimesniuose tyrimuose, siekiant padidinti jų antibakterinį aktyvumą.

Taip pat difuzijos metodu buvo iširtas dalies susintetintų junginių (**72a, 73a, 74a, 76a, 77a, 79a, 80a, 81a, 106, 107, 108**) antimikrobinis poveikis *R. radiobacter*, *X. campestris* ir *E. coli* padermėms. Junginių aktyvumas buvo lyginamas kaip kontrolinį naudojant ampiciliną. Antibakteriniai tyrimai atlikti Kauno technologijos universitete, Organinės chemijos katedroje (dr. Ilona Jonušienė, Kaunas, Lietuva).

Iš pradžių junginių aktyvumas buvo įvertintas esant 1000 µg/ml darbinei koncentracijai (4.3 grafikas). Iš tirtų junginių grupės stipriausiu antibakteriniu poveikiu *E. coli* pasižymėjo junginiai **106, 107**, kurių inhibicijos zona buvo 5 mm. *X. campestris* aktyviausiai veikė junginiai **76a** ir **80a**, kurių inhibicijos zona – 8 mm. O poveikiu *R. radiobacter* pasižymėjo junginys **72a**. Junginiai **73a, 76a** bei **72a, 79a** aktyviai neveikė atitinkamai *E. coli* ir *X. campestris* bakterijų, o *R. radiobacter*

4.3 grafikas. Junginių inhibicijos zona esant 1000 µg/ml

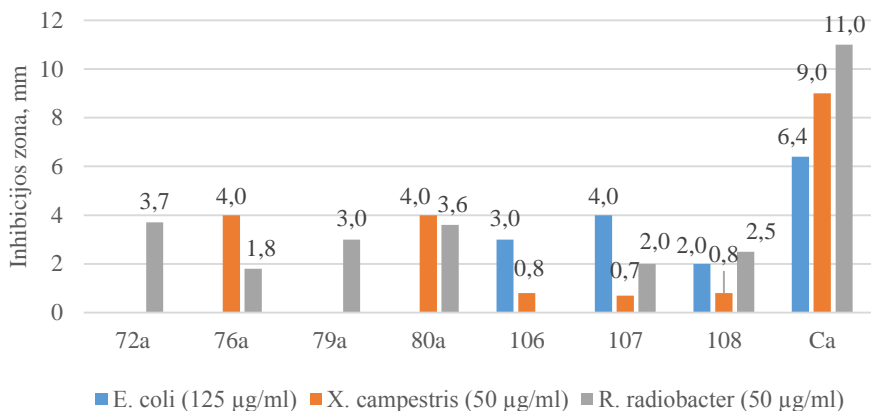


^{Ca}Ampicilinas naudojamas kaip kontrolinis (50 µg/ml).

padermė pasižymėjo atsparumu tiriamajai medžiagai **106**, esant minėtai koncentracijai.

Naudojant mažesnes tiriamojo junginio koncentracijas nustatyta (tiriant poveikį *E. coli* buvo naudojama 125 µg/ml, o *X. campestris* ir *R. radiobacter* – 50 µg/ml koncentracija), kad geriausiu antibakteriniu poveikiu *E. coli* pasižymėjo isooksazolas **107**, kurio inhibicijos zona buvo 4,0 mm (4.4 grafikas). Taip pat aktyvus buvo pirazolo darinys **106**. Pakeitus pirazolo žiedo aminogrupės protoną benzeno žiedu **108**, junginio poveikis *E. coli* sumažėjo. Hidrazonas **76a**, turintis 4-nitrobenzeno pakaitą, ir tiazol-3-tiono darinys **80a** pasižymėjo stipriausiomis antibakterinėmis savybėmis veikdami *X. campestris* (inhibicijos zona – 4,0 mm).

4.4 grafikas Junginių inhibicijos zona esant 125 µg/ml ir 50 µg/ml



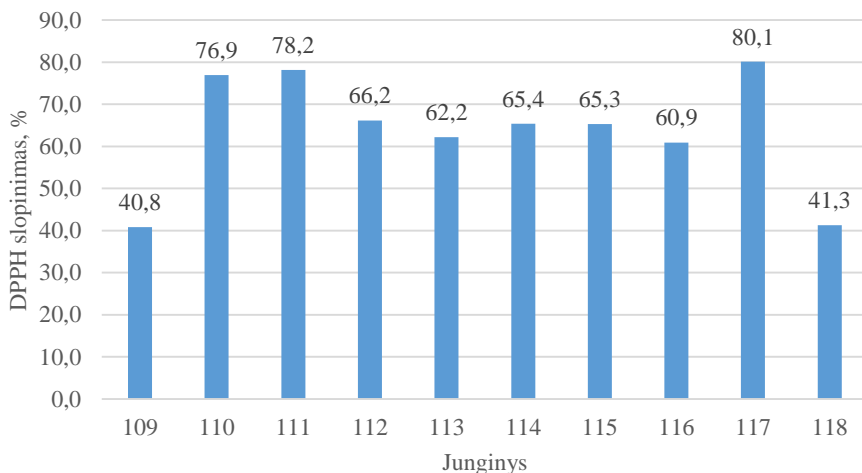
^{Ca}Ampicilinas naudojamas kaip kontrolinis.

Junginiai **72a**, **76a**, **79a**, **80a** aktyviu poveikiu *E. coli* padermei nepasižymėjo. *X. campestris* buvo atsparios junginių **72a**, **79a** poveikiui. O *R. radiobacter*, esant 50 µg/ml koncentracijai, neveikė tik pirazolo darinys **106**.

4.2. Junginių antioksidaciniai tyrimai

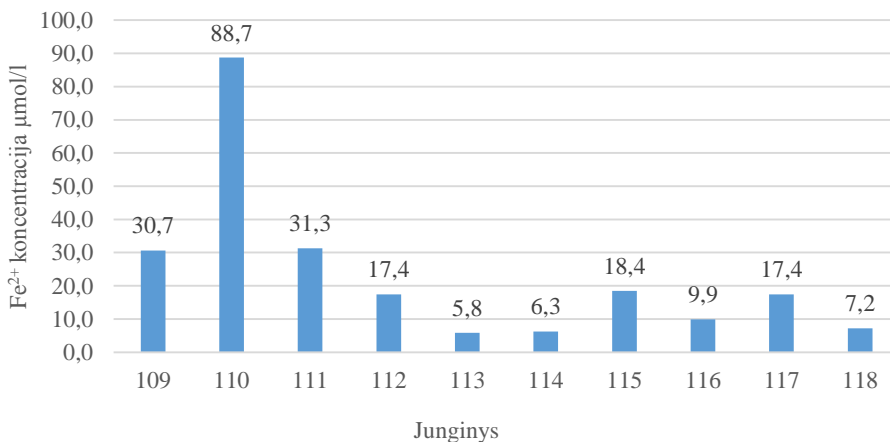
Taip pat buvo ištirtos antioksidacinės bis(tiazol-5-il)fenilmetanų **109–114** ir bis(tiazol-5-il)metanų **115–118** savybės naudojant laisvojo 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo radikalo sujungimo (DPPH), geležies jonų redukcijos antioksidantinės galios nustatymo (FRAP) bei redukcijos galios tyrimo metodus.

4.5 grafikas. Junginių antioksidacinės savybės tiriant DPPH metodu



Tiriant junginius DPPH metodu, nustatyta, kad stipriausiomis antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo junginys **117**, jo 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo radikalo sujungimo reikšmė siekė 80,12 proc. Taip pat išsiskyrė junginiai **110** ir **111**, kurių reikšmės atitinkamai 76,9 proc. ir 78,2 proc.

4.6 grafikas. Junginių antioksidacinės savybės tiriant FRAP metodu



Vertinant junginių antioksidacines savybes FRAP metodu, kurio esmė tiriamųjų antioksidantų gebėjimas rūgštinėje terpėje redukuoti geležies 2,4,6-tripiridyl-s-triazino $[\text{Fe(III)-(TPTZ)}_2]^{3+}$ kompleksą į ryškiai mėlynos spalvos $[\text{Fe(II)-(TPTZ)}_2]^{2+}$ kompleksą, kurio koncentracija nustatoma matuojant tirpalo šviesos sugertį ties 593 nm, nustatyta, kad stipriausiomis antioksidacinėmis savybėmis pasižymėjo junginys **110**.

5. EKSPERIMENTINĖ DALIS

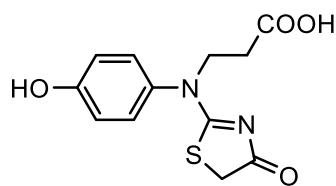
Reakcijos eiga stebėta ir gautų junginių grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant *Merc Silica gel 60 F₂₅₄* plokšteles, kurios ryškintos ultravioletinėje šviesoje ($\lambda = 254$ nm).

BMR spektrai rašyti *Varian Unity Inova* (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz), *Bruker Avance* (^1H 700 MHz, ^{13}C 175 MHz) ir *Bruker BioSpin GmbH* (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz) spektromtrais, kaip vidinį standartą naudojant tetrametilsilaną (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai užrašyti *PERKIN ELMER Spectrum Bx FT-IR* spektrometru, naudojant tabletes su KBr. Elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE-440 Elemental* aparatu. Lydymosi temperatūros nustatytos atviraime kapiliare automatiškai lydymosi temperatūrų prietaisu APA1 ir nekoreguotos. Rentgenokristalografinė analizė užrašyta *Nonius KappaCCD* difraktometru, naudojant grafito monochromatinę Mo-K α spinduliuotę ($\lambda = 0,71073$ Å).

Bendrasis tiazolonų 6a,b gavimo būdas

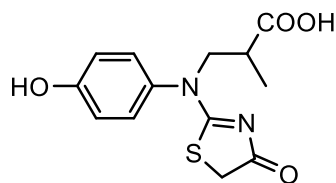
Atitinkamo *N*-tiokarbomoil- β -alanino **4a,b** (5 mmol), natrio acetato (0,57 g, 7 mmol), chloracto rūgšties (0,57 g, 6 mmol) ir vandens (30 ml) mišinys virinamas 4 val. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniui. Kristalai tirpinami vandeniniame 10 proc. natrio karbonato tirpale, tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniui.

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



Išėiga 0,90 g (64 proc.), balti kristalai, lyd. t. 205–206 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,53 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, CH_2CO); 3,89 (s, 2H, SCH_2); 4,09 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, NCH_2); 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,23 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 10,24 (s, 1H, OH); 12,08 (s, 1H, COOH). ^{13}C nmR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 40,6 (SCH_2); 50,0 (NCH_2); 116,2; 129,4; 131,3; 158,3 (C_{Ar}); 172,1; 183,8; 187,1 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1528 (C=N), 1648, 1713 (C=O), 3201, 3282 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 51,42; H 4,32; N 9,99; nustatyta: C 51,53; H 4,38; N 10,26.

3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (6b)



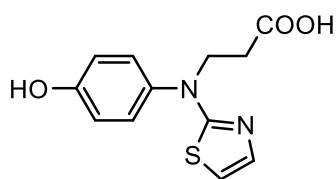
Išėiga 0,94 g (67 proc.), balti kristalai, lyd. t. 210–211 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,08 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,56–2,69 (m, 1H $_{\text{X}}$, CH); 3,88 (s, 2H, SCH_2); 4,03 (dd, 1H $_{\text{B}}$, $J^{\text{BA}} =$

13,5 Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH₂); 4,10 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,5$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH₂); 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,24 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 9,96 (s, 1H, OH); 12,41 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,6 (CH₃); 37,4 (CHCH₃); 40,5 (SCH₂); 56,3 (NCH₂); 116,1; 129,2; 131,3; 158,1 (C_{Ar}); 175,0; 184,5; 187,0 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N), 1650, 1712 (C=O), 3313 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₃H₁₄N₂O₄S: C 53,05; H 4,79; N 9,52; nustatyta: C 53,10; H 4,74; N 9,43.

Bendrasis junginių 7, 8a,b gavimo būdas

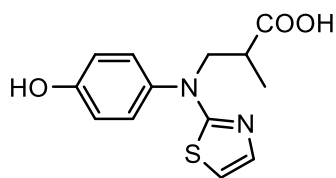
Atitinkamo *N*-tiokarbomoil-β-alanino **4a,b** (5 mmol), chloroacetaldehido 50 proc. vandeninio tirpalo (3,5 ml, 10 mmol) arba chloroacetono (0,7 ml, 6 mmol) (junginių **8a,b** atveju) ir acetono (20 ml) mišinys virinamas 3 val. Susidarę kristalai nufiltruoti ir plauti acetonu. Gauti kristalai ištirpinti 10 ml vandens ir į mišinį įdėta 0,5 g natrio acetato. Susidarę kristalai nufiltruoti ir praplauti vandeniu.

3-[(4-hidroksifenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (7a)



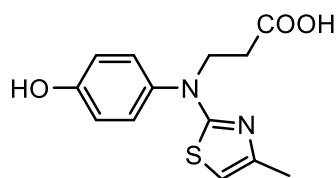
Išėiga 0,61 g (46 proc.), balti kristalai, lyd. t. 145–146 °C. ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,55 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH₂CO); 3,99 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, NCH₂); 6,38 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, SCH); 6,79 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, NCH); 6,82–7,20 (m, 4H, H_{Ar}); 9,76 (s, 1H, OH); 12,19 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 32,4 (CH₂CO); 48,1 (NCH₂); 107,9 (NCH); 116,6; 129,1; 135,8; 139,8; 157,0 (C_{Ar}, SCH); 170,0; 172,5 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1517 (C=N), 1682 (C=O), 3116 (C-H), 3325, 3653 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₂H₁₂N₂O₃S: C 54,53; H 4,58; N 10,60; nustatyta: C 54,46; H 4,30; N 10,31.

3-[(4-hidroksifenil)(tiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (7b)



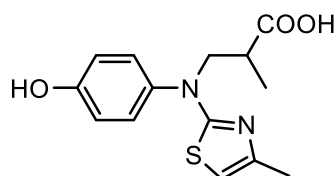
Išėiga 0,75 g (54 proc.), balti kristalai, lyd. t. 153–154 °C. ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,08 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃); 2,55–2,70 (m, 1H_X, CH); 4,04 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,5$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH₂); 4,11 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,5$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH₂); 6,40 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, SCH); 6,75 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, NCH); 6,82–7,22 (m, 4H, H_{Ar}); 9,85 (s, 1H, OH); 12,19 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,01; 37,50; 40,49; 107,5 (NCH); 116,7; 129,1; 135,5; 139,8; 157,3 (C_{Ar}, SCH); 169,6; 172,9 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1517 (C=N), 1683 (C=O), 3116 (C-H), 3327, 3658 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₃H₁₄N₂O₃S: C 56,10; H 5,07; N 10,07; nustatyta: C 56,30; H 5,09; N 10,15.

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



Išėiga 0,81 g (58 proc.), balti kristalai, lyd. t. 146–147 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,13 (s, 3H, CH_3); 2,64 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 4,15 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2); 6,28 (s, 1H, SCH); 7,26–7,47 (m, 4H, H_{Ar}); 9,86 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 30,5 (CH_3); 32,4 (CH_2CO); 48,3 (NCH_2); 102,7; 126,7; 127,1; 130,0; 144,5; 157,3 (C_{Ar} , SCH, CCH_3); 170,2; 172,6 (COOH, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1725 (C=O), 3167 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 56,10; H 5,07; N 10,07; nustatyta: C 56,04; H 4,98; N 10,02.

3-[(4-hidroksifenil)(4-metiltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (8b)

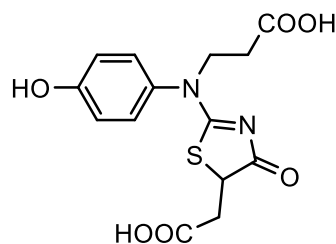


Išėiga 1,10 g (75 proc.), balti kristalai, lyd. t. 161–162 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,15 (d, 3H, $J = 7,0$, CH_3); 2,25 (s, 3H, CH_3); 2,54–2,71 (m, 1H $_X$, CH); 4,06 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 13,5$, $J^{BX} = 7,4$, CH_2); 4,19 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 13,5$, $J^{AX} = 7,5$, CH_2); 6,52 (s, 1H, SCH); 6,95 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,26 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 10,25 (s, 1H, OH); 12,45 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,5 (CHCH_3); 30,7 (CH_3); 37,3 (CHCH_3); 56,1 (NCH_2); 103,1; 117,0; 128,4; 132,9; 158,4; 171,4 (C_{Ar} , SCH, CCH_3); 174,9; 178,5 (COOH, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1514 (C=N), 1727 (C=O), 3170 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 57,52; H 5,52; N 9,58; nustatyta: C 57,61; H 5,49; N 9,60.

Bendrasis junginių 9a,b gavimo būdas

Atitinkamo *N*-tiokarbomoil- β -alanino **4a,b** (5 mmol), maleino rūgšties anhidrido (0,49 g, 5 mmol) ir 1,4-dioksano (20 ml) mišinys virinamas 6 val. Tirpiklis nugarinamas rotaciniu garintuvu, o likutis perkristalinamas iš 1,4-dioksano ir acetono mišinio.

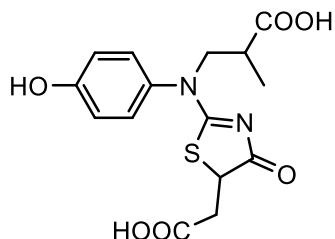
3-[[5-(karboksimetil)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (9a)



Išėiga 1,35 g (80 proc.), balti kristalai, lyd. t. 175–176 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,56 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 3,01–3,04 (m, 1H, SCH); 3,97–4,20 (m, 2H, CHCH_2); 4,29 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 11,72 (s, 2H, $2\times\text{COOH}$). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 31,9 (CH_2CO); 37,6 (SCHCH_2); 49,6 (NCH_2); 52,2 (SCH); 116,1; 129,3;

131,2; 158,2; 171,9; 172,4 (C_{Ar} , 2x COOH); 182,8; 187,8 (C=N, C=O). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1717 (C=O), 3155 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{15}H_{16}N_2O_6S$: C 51,13; H 4,58; N 7,95; nustatyta: C 51,17; H 4,60; N 7,99.

3-[[5-(karboksimetil)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (9b)

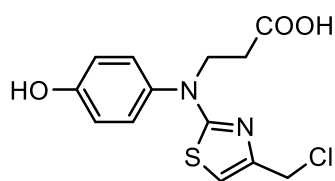


Išiga 1,08 g (68 proc.), balti kristalai, lyd. t. 187–188 °C. **1H BMR** (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,11 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,60–2,72 (m, 1H_X, CH); 3,02–3,05 (m, 1H, SCH); 3,97–4,21 (m, 2H, $CHCH_2$); 4,05 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,5$ Hz, $J^{BX} = 7,4$ Hz, CH_2); 4,10 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,5$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH_2); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 11,72 (s, 2H, 2xCOOH). **^{13}C BMR** (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,5 (CH_3); 37,3 ($CHCH_3$); 37,9 ($SCHCH_2$); 51,9 (SCH); 56,6 (NCH₂) 116,1; 129,63; 131,2; 158,8; 171,9; 172,4 (C_{Ar} , 2x COOH); 182,4; 187,6 (C=N, C=O). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1515 (C=N), 1716 (C=O), 3155 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{15}H_{16}N_2O_6S$: C 51,13; H 4,58; N 7,95; nustatyta: C 51,15; H 4,62; N 7,95.

Bendrasis 4-(chrolmetil)thiazolų 10a,b gavimo būdas

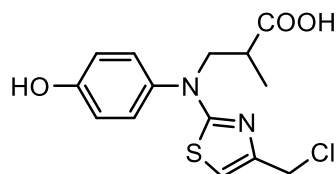
Atitinkamo *N*-tiokarbomoil- β -alanino **4a,b** (5 mmol), 1,3-chloracetono (0,53 ml, 5,5 mmol) ir acetono (20 ml) mišinys virinamas 3 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas iki kambario temperatūros, susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami acetonu. Gauti kristalai ištirpinami vandenyje (30 ml), įdedama natrio acetato (0,57 g, 7 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 10 min. 60 °C temperatūroje. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu. Gaunamas chemiškai grynas produktas, nereikalaujantis tolesnio gryninimo.

3-((4-[chlormetil]thiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)propano rūgštis (10a)



Išiga 1,15 g (78 proc.), balti kristalai, lyd. t. 167–168 °C. **1H BMR** (700 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,65 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 3,97–4,20 (m, 2H, $CHCH_2$); 4,62 (s, 2H, CH_2Cl); 6,86 (s, 1H, SCH); 6,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,22 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 10,12 (s, 1H, OH). **^{13}C BMR** (176 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 31,7 (CH_2CO); 40,7 (CH_2Cl); 55,2 (NCH₂); 107,7; 116,7; 128,7; 134,7; 145,3; 157,5; 171,7; 175,5. **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1740 (C=O), 3130 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{13}H_{13}ClN_2O_3S$: C 49,92; H 4,19; N 8,96; nustatyta: C 49,89; H 4,21; N 8,99.

3-[(4-[chlormetil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (10b)

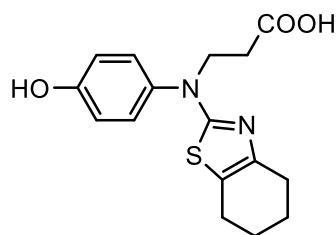


Išėiga 1,31 g (81 proc.), balti kristalai, lyd. t. 196–197 °C. $^1\text{H BMR}$ (700 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,11 (d, 3H, $J = 7,0$, CH_3); 2,65–2,71 (m, 1H $_X$, CH); 3,97 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 13,8$ Hz, $J^{BX} = 7,2$ Hz, CH_2); 4,03 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH_2); 4,62 (s, 2H, CH_2Cl); 6,80 (s, 1H, SCH); 6,89 (d, 2H, $J = 8,6$, H $_{Ar}$); 7,21 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H $_{Ar}$); 10,60 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C BMR}$ (176 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,7 (CH_3); 37,7 (CHCH_3); 40,7 (CH_2Cl); 55,2 (NCH $_2$); 107,7; 116,7; 128,7; 134,7; 145,3; 157,5; 171,7; 175,5. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1740 (C=O), 3130 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C 51,46; H 4,63; N 8,57; nustatyta: C 51,55; H 4,50; N 8,51.

Bendrasis junginių 11a,b gavimo būdas

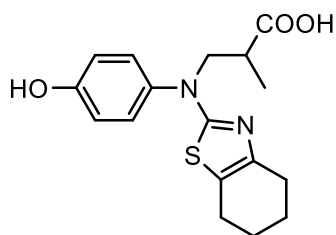
2-bromcikloheksan-1-ono (0,89 g, 5 mmol), natrio acetato (0,42 g, 5 mmol), atitinkamo *N*-tiokarbomoil- β -alanino **4a,b** (5 mmol) ir 2-propanolio (10 ml) mišinys virinamas 3 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas iki kambario temperatūros, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio.

3-[(4-hidroksifenil)(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (11a)



Išėiga 1,31 g (82 proc.), balti kristalai, lyd. t. 198–199 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,58 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 1,69 (pl. s, 4H, 2x CH_2); 2,39 (pl. s, 2H, CH_2); 2,46 (s, 2H, CH_2); 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H $_{Ar}$); 7,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H $_{Ar}$); 9,75 (s, 1H, OH); 12,26 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 18,4; 22,4; 22,7; 23,1 (4x CH_2); 32,0 (CH_2CO); 51,2 (NCH $_2$); 115,5; 116,3; 131,7; 132,3; 145,3; 157,4 (C $_{Ar}$, SCCN); 168,1 (C=N); 172,4 (C=O). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1517 (C=N), 1621 (C=O), 3121 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 60,36; H 5,70; N 8,80; nustatyta: C 60,42; H 5,75; N 8,68.

3-[(4-hidroksifenil)(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (11b)

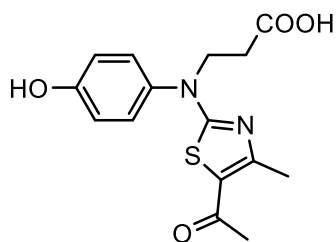


Išėiga 1,45 g (87 proc.), balti kristalai, lyd. t. 219–220 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,06 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 1,69 (pl. s, 4H, 2x CH₂); 2,36–2,48 (m, 4H, 2x CH₂); 2,64–2,76 (m, 1H_X, CH); 3,84 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,5 Hz, *J*^{BX} = 7,5 Hz, CH₂); 3,92 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,5 Hz, *J*^{AX} = 7,3 Hz, CH₂); 6,80 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,13 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 10,97 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,3 (CH₃); 22,8; 23,1; 23,5; 26,9 (4x CH₂); 38,4 (CHCH₃); 55,1 (NCH₂); 116,3; 116,7; 129,3; 136,7; 145,9; 157,1 (C_{Ar}, SCCN); 168,7 (C=N); 176,4 (C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N), 1619 (C=O), 3122 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₇H₂₀N₂O₃S: C 61,42; H 6,06; N 8,43; nustatyta: C 61,59; H 6,13; N 8,58.

Bendrasis junginių 12a,b gavimo būdas

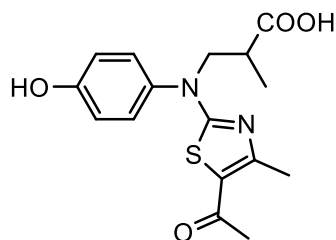
Acetone (20 ml) šildant ištirpinamas atitinkamas *N*-tiokarbomoil-β-alaninas **4a,b** (5 mmol), jam ištirpus, įdedama 3-chloro-2,4-pentandiono (0,56 ml, 5 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas 4 val. Reakcijai pasibaigus, dar karštas mišinys nufiltruojamas ir susidarę kristalai praplaunami acetonu. Gauta kristalinė medžiaga šildant tirpinama 30 ml vandens, į tirpalą įdedama natrio acetato (0,82 g, 10 mmol) ir maišoma 10 min. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu.

3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (12a)



Išėiga 0,88 g (55 proc.), balti kristalai, lyd. t. 171–172 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,28 (s, 3H, OCCH₃); 2,48 (s, 3H, CCH₃), 2,55 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 4,07 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,20 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 9,88 (s, 1H, OH); 12,32 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 18,6 (CCH₃); 29,6 (COCH₃); 32,3 (CH₂CO); 48,0 (NCH₂); 116,3; 122,4; 128,9; 134,5; 157,6; 157,7 (C_{Ar}, CCH₃, SC=C), 171,4; 172,5; 188,7 (COOH, C=N, COCH₃). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N), 1654, 1705 (C=O), 3301, 3886 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₅H₁₆N₂O₄S: C 56,24; H 5,03; N 8,74; nustatyta: C 56,43; H 4,96; N 8,60.

3-[(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (12b)



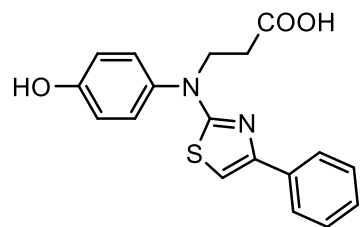
Išėiga 0,95 g (57 proc.), balti kristalai, lyd. t. 183–184 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,08 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,28 (s, 3H, CH_3CO); 2,47 (s, 3H, CCH_3); 2,61–2,72 (m, 1H_X, CH); 3,99 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH_2); 4,05 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH_2); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,21 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 9,87 (s, 1H, OH); 12,36 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz,

DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,8 (CHCH_3); 18,6 (CCH_3); 29,6 (COCH_3); 37,8 (CHCH_3); 54,3 (NCH_2); 116,7; 122,3; 128,7; 134,6; 157,3; 157,9 (C_{Ar} , CCH_3 , $\text{SC}=\text{C}$); 172,0; 175,5; 188,6 (COOH, $\text{C}=\text{N}$, COCH_3). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 ($\text{C}=\text{N}$), 1659, 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 3149 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57,47; H 5,43; N 8,38; nustatyta: C 57,34; H 5,40; N 8,47.

Bendrasis junginių 13-15a, 25a,b gavimo būdas

Atitinkamo *N*-tiokarbomoil- β -alanino **4a,b** (5 mmol) ir atitinkamo 2-bromacetofenono (5 mmol) arba 2-brom-2'-acetonafeno (5 mmol), arba 3-(bromacetil)kumarino (5 mmol) ir acetono (20 ml) mišinys virinamas 4 val. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami acetonu, gauti hidrochloridai tirpinami 10 proc. natrio karbonato vandeniniame tirpale, nufiltruojama ir filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu.

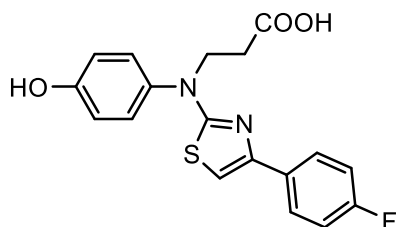
3-[(4-hidroksifenil)(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (13a)



Išėiga 1,26 g (74 proc.), balti kristalai, lyd. t. 174–175 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,65 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 4,11 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2); 6,83–7,87 (m, 9H, H_{Ar}); 7,07 (s, 1H, SCH); 9,77 (s, 1H, OH); 12,28 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,4 (CH_2CO); 48,5 (NCH_2); 102,6; 116,6; 125,7; 127,5; 128,6; 129,1; 134,8; 135,8; 150,4; 157,0 (C_{Ar} ,

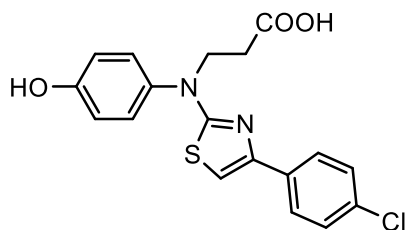
SCH=C); 170,1, 172,8 (COOH, $\text{C}=\text{N}$). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 ($\text{C}=\text{N}$), 1706 ($\text{C}=\text{O}$), 3149 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 63,51; H 4,74; N 8,23; nustatyta: C 63,81; H 4,84; N 8,12.

3-[(4-[4-fluorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (14a)



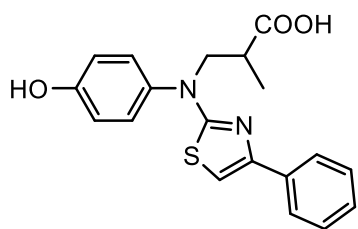
Išėiga 1,22 g (69 proc.), balti kristalai, lyd. t. 196–197 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,63 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 4,10 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2); 6,85–7,90 (m, 8H, H_{Ar}); 7,05 (s, 1H, SCH); 10,82 (s, 1H, OH); 11,91 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,6 (CH_2CO); 48,6 (NCH_2); 102,3; 115,5; 116,6; 127,7; 129,1; 131,4; 135,7; 149,39; 157,0; 160,9 (C_{Ar} , SCH=C); 170,2, 172,9 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1514 (C=N), 1710 (CO), 3145 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: C 60,33; H 4,22; N 7,82; nustatyta: C 60,40; H 4,15; N 7,89.

3-[(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (15a)



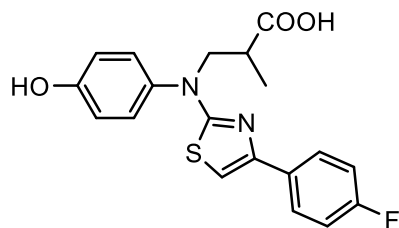
Išėiga 1,37 g (73 proc.), balti kristalai, lyd. t. 211–212 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,62 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 4,10 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,14 (s, 1H, SCH); 7,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,45 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,87 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 10,41 (s, 1H, OH); 11,65 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,5 (CH_2CO); 48,6 (NCH_2); 103,3; 116,6; 127,3; 128,6; 129,1; 131,8; 133,6; 135,6; 149,2; 157,1 (C_{Ar} , SCH=C); 170,3, 172,9 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1514 (C=N), 1710 (CO), 3145 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C 57,68; H 4,03; N 7,47; nustatyta: C 58,12; H 4,23; N 7,31.

3-[(4-hidroksifenil)(4-feniltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (16b)



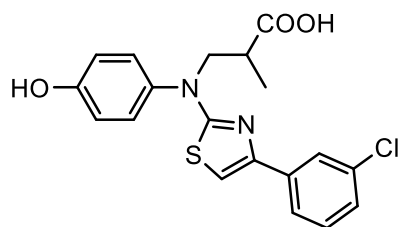
Išėiga 1,24 g (70 proc.), balti kristalai, lyd. t. 165–166 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,14 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,77–2,92 (m, 1H $_X$, CH); 4,02 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 13,6$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH_2); 4,09 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,2$ Hz, CH_2); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,07 (s, 1H, SCH); 7,23 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,29 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_{Ar}); 7,39 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H_{Ar}); 7,85 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H_{Ar}); 10,18 (s, 1H, OH); 11,84 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,0 (CH_3); 38,1 (CHCH_3); 55,2 (NCH_2); 102,4; 116,5; 125,6; 127,4; 128,5; 128,9; 134,8; 136,0; 150,3; 156,9 (C_{Ar} , SCH=C); 170,8; 176,0 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1699 (C=O), 3174 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C 64,39; H 5,12; N 7,90; nustatyta: C 64,15; H 5,25; N 7,80.

3-((4-[4-fluorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (17b)



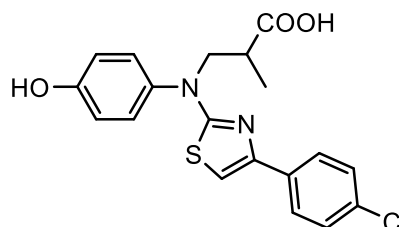
Išėiga 1,42 g (76 proc.), balti kristalai, lyd. t. 199–200 °C. ¹H BMR (400 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 1,22 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH₃); 2,94–3,11 (m, 1H_X, CH); 4,08 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,6 Hz, *J*^{BX} = 7,1 Hz, CH₂); 4,20 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,3 Hz, CH₂); 6,85 (s, 1H, SCH); 6,92 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,11 (t, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,27 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,89–7,96 (m, 2H, H_{Ar}); 8,73 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 15,5 (CH₃); 39,1 (CHCH₃); 56,6 (NCH₂); 102,4; 116,0; 117,4; 128,7; 130,1; 132,8; 138,0; 151,3; 157,9; 161,8 (C_{Ar}, SCH=C); 172,2; 176,2 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1516 (C=N), 1699 (C=O), 3177 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₇FN₂O₃S: C 61,28; H 4,60; N 7,52; nustatyta: C 61,44; H 4,73; N 7,43.

3-((4-[3-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (18b)



Išėiga 1,14 g (59 proc.), balti kristalai, lyd. t. 148–149 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,13 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,69–2,88 (m, 1H_X, CH); 4,00 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,6 Hz, *J*^{BX} = 7,4 Hz, CH₂); 4,09 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,1 Hz, CH₂); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,22 (s, 1H, SCH); 7,23 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,33 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, H_{Ar}); 7,42 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz, H_{Ar}); 7,82 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H_{Ar}); 7,89 (t, 1H, *J* = 1,7 Hz, H_{Ar}); 11,03 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,1 (CH₃); 38,2 (CHCH₃); 55,3 (NCH₂); 104,0; 116,6; 124,2; 125,2; 127,1; 128,9; 130,4; 133,4; 135,1; 136,8; 148,7; 157,0 (C_{Ar}, SCH=C); 171,0; 176,1 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1702 (C=O), 3144 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₇ClN₂O₃S: C 58,69; H 4,41; N 7,20; nustatyta: C 58,80; H 4,48; N 7,28.

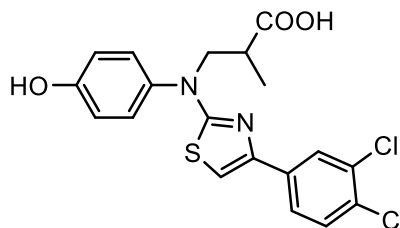
3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (19b)



Išėiga 1,54 g (79 proc.), balti kristalai, lyd. t. 200–201 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,14 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,74–2,87 (m, 1H_X, CH); 4,00 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,6 Hz, *J*^{BX} = 7,2 Hz, CH₂); 4,09 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,3 Hz, CH₂); 6,85 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,13 (s, 1H, SCH); 7,23 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz,

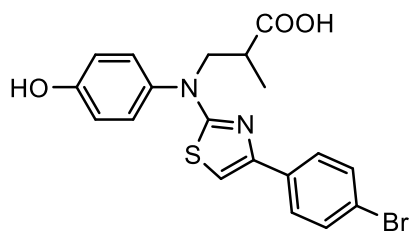
H_{Ar}); 7,45 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 7,86 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 9,77 (s, 1H, OH); 12,31 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,0 (CH₃); 38,0 (CHCH₃); 55,2 (NCH₂); 103,3; 116,6; 127,3; 128,6; 129,0; 131,8; 133,6; 135,8; 149,1; 156,9 (C_{Ar}, SCH=C); 171,0; 175,9 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1701 (C=O), 3111 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₇ClN₂O₃S: C 58,69; H 4,41; N 7,20; nustatyta: C 58,50; H 4,35; N 6,82.

3-{(4-[3,4-dichlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropano rūgštis (20b)



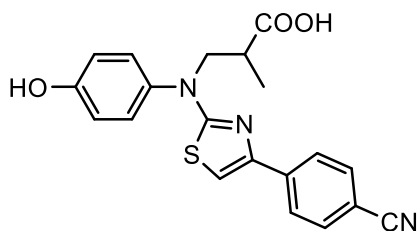
Išėiga 1,36 g (64 proc.), balti kristalai, lyd. t. 186–187 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,13 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,68–2,87 (m, 1H_X, CH); 3,99 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,6 Hz, *J*^{BX} = 7,2 Hz, CH₂); 4,11 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,3 Hz, CH₂); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,23 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,29 (s, 1H, SCH); 7,65 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 7,84 (dd, 1H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 8,07 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz, H_{Ar}); 9,84 (s, 1H, OH); 12,25 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,0 (CH₃); 38,0 (CHCH₃); 55,2 (NCH₂); 104,7; 116,6; 125,7; 127,1; 128,9; 129,6; 130,8; 131,3; 135,3; 135,7; 147,7; 157,0 (C_{Ar}, SCH=C); 171,0; 175,9 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1702 (C=O), 3180 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₆Cl₂N₂O₃S: C 53,91; H 3,81; N 6,62; nustatyta: C 53,73; H 3,76; N 6,74.

3-{(4-[4-bromfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropano rūgštis (21b)



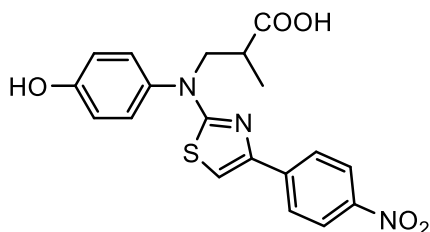
Išėiga 1,88 g (87 proc.), balti kristalai, lyd. t. 194–195 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,13 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,70–2,89 (m, 1H_X, CH); 4,01 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,5 Hz, *J*^{BX} = 7,3 Hz, CH₂); 4,08 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,5 Hz, *J*^{AX} = 7,2 Hz, CH₂); 6,85 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,14 (s, 1H, SCH); 7,23 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,58 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 7,80 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 10,28 (s, 1H, OH); 11,76 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,0 (CH₃); 38,1 (CHCH₃); 55,2 (NCH₂); 103,3; 116,6; 120,4; 127,6; 129,0; 131,5; 134,0; 135,8; 149,1; 157,0 (C_{Ar}, SCH=C); 171,0; 176,0 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1700 (C=O), 3110 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₇BrN₂O₃S: C 52,67; H 3,95; N 6,46; nustatyta: C 52,56; H 4,00; N 6,27.

3-{{4-{{4-cianofenil}}tiazol-2-il}}(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropano rūgštis (22b)



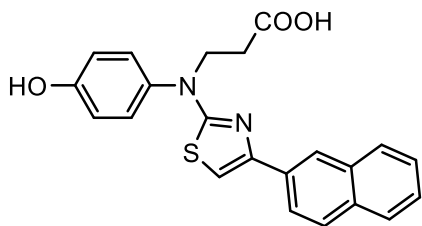
Išėiga 1,50 g (73 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 213–214 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,14 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 2,73–2,89 (m, 1H_X, CH); 4,01 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,5 Hz, *J*^{BX} = 7,2 Hz, CH₂); 4,10 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,5 Hz, *J*^{AX} = 7,3 Hz, CH₂); 6,86 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 7,24 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 7,38 (s, 1H, SCH); 7,85 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H_{Ar}); 8,03 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, H_{Ar}); 10,02 (s, 1H, OH); 12,11 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,0 (CH₃); 38,0 (CHCH₃); 55,3 (NCH₂); 106,3; 109,5; 116,6; 119,1; 126,2; 129,0; 132,7; 135,7; 138,9; 148,6; 157,0 (C_{Ar}, SCH=C); 171,1; 175,9 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1513 (C=N), 1708 (C=O), 2235 (C≡N), 3256 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₇N₃O₃S: C 63,31; H 4,52; N 11,07; nustatyta: C 63,41; H 4,52; N 11,17.

3-{{4-{{4-nitrofenil}}tiazol-2-il}}(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropano rūgštis (23b)



Išėiga 1,62 g (81 proc.), tamsiai oranžiniai kristalai, lyd. t. 184–185 °C. ¹H BMR (700 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 1,27 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 3,01–3,15 (m, 1H_X, CH); 4,14 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 7,1 Hz, CH₂); 4,27 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,7 Hz, *J*^{AX} = 7,3 Hz, CH₂); 6,97 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}); 7,30 (s, 1H, SCH); 7,33 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}); 8,18 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{Ar}); 8,26 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{Ar}); 8,75 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (176 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 15,5 (CH₃); 39,0 (CHCH₃); 56,6 (NCH₂); 107,3; 117,5; 124,7; 127,4; 130,1; 137,6; 142,1; 147,6; 149,9; 158,1 (C_{Ar}, SCH=C); 172,5; 176,1 (COOH, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N), 1713 (C=O), 3246 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₇N₃O₅S: C 57,13; H 4,29; N 10,52; nustatyta: C 57,29; H 4,38; N 10,63.

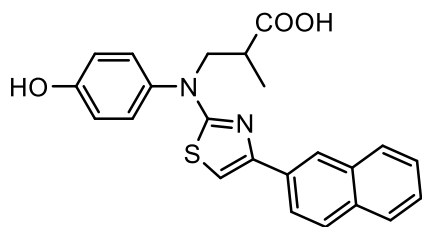
3-{{4-{{4-hidroksifenil}}[4-{{naftalen-2-il}}-1,3-tiazol-2-il]]amino}}propano rūgštis (24a)



Išėiga 1,54 g (79 proc.), balti kristalai, lyd. t. 201–202 °C. ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,68 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂CO); 4,19 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, NCH₂), 6,81–8,07 (m, 11H, H_{Ar}); 7,10 (s, 1H, S-CH); 11,06 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 32,6 (CH₂CO); 48,4 (NCH₂); 103,5; 116,6; 124,1; 124,2; 126,0; 126,4; 127,6;

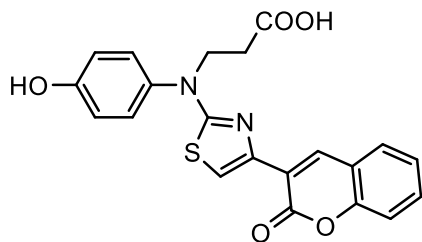
128,1; 128,2; 129,2; 132,3; 132,5; 133,2; 135,7; 150,4; 157,1 (C_{Ar} , SCH=C); 170,4; 172,9 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1511 (C=N), 1703 (C=O), 3323 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{22}H_{18}N_2O_3S$: C 67,68; H 4,65; N 7,17; nustatyta: C 67,53; H 4,60; N 7,08.

3-{(4-hidroksifenil)[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}-2-metilpropano rūgštis (24b)



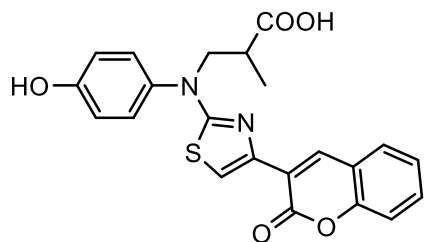
Išėiga 1,71 g (85 proc.), balti kristalai, lyd. t. 223–224 °C. **1H BMR** (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,19 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 2,80–2,91 (m, 1H_X, CH); 4,10 (1H_B, dd, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,4$ Hz, CH_2); 4,15 (1H_A, dd, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, CH_2); 6,46–8,10 (m, 11H, H_{Ar}); 7,21 (s, 1H, S-CH); 11,04 (s, 1H, OH). **^{13}C BMR** (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,1 (CH_3); 38,1 ($CHCH_3$); 55,3 (NCH_2); 103,3; 116,6; 124,1; 124,2; 125,9; 126,4; 127,6; 128,0; 128,1; 129,0; 132,3; 132,4; 133,2; 135,9; 150,3; 157,0 (C_{Ar} , SCH=C); 171,0; 176,1 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1703 (C=O), 3340 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{22}H_{18}N_2O_3S$: C 67,68; H 4,65; N 7,17; nustatyta: C 67,53; H 4,60; N 7,08.

3-{(4-hidroksifenil)[4-(2-okso-2H-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}propano rūgštis (25a)



Išėiga 1,30 g (64 proc.), geltoni kristalai, skyla 185–186 °C. **1H BMR** (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,63 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CO); 4,16 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, NCH_2); 6,86–7,89 (m, 9H, H_{Ar}); 8,64 (s, 1H, SCH); 11,07 (s, 1H, OH). **^{13}C nmR** (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,5 (CH_2CO); 48,3 (NCH_2); 109,7; 115,9; 116,7; 119,3; 120,5; 124,8; 128,9; 129,2; 131,6; 135,4; 138,4; 143,9; 152,3; 157,2; 158,8 (C_{Ar} , SCH=C); 169,6; 172,8 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1698, 1703 (C=O), 3151, 3856 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{21}H_{16}N_2O_5S$: C 61,76; H 3,95; N 6,86; nustatyta: C 61,64; H 3,87; N 6,82.

3-[(4-hidroksifenil)[4-(2-okso-2H-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]-2-metilpropano rūgštis (25b)

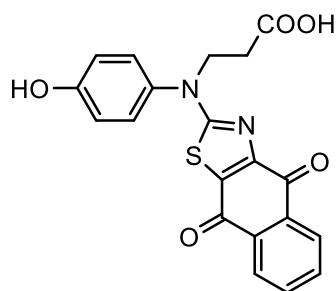


Išėiga 1,52 g (72 proc.), geltoni kristalai, skyļa 201–202 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,17 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 2,73–2,85 (m, 1H_X, CH); 4,10 (1H_B, dd, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,4$ Hz, CH_2); 4,15 (1H_A, dd, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, CH_2); 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,23 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,38 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{Ar}); 7,43 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H_{Ar}); 7,53 (s, 1H, H_{Ar}); 7,61 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H_{Ar}); 8,62 (s, 1H, SCH) 11,07 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C nmR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,2 (CH_3); 38,1 (CHCH_3); 55,1 (NCH_2); 109,6; 115,8; 116,6; 119,3; 120,5; 124,7; 128,8; 129,0; 131,5; 135,7; 138,4; 143,8; 152,3; 157,1; 158,8 (C_{Ar}, SCH=C); 170,2; 176,0 (COOH, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1516 (C=N), 1691, 1710 (C=O), 3156, 3849 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₈N₂O₅S: C 62,55; H 4,29; N 6,63; nustatyta: C 62,68; H 4,15; N 6,51.

Bendrasis kondensuotų tiazolų 26,27a,b gavimo būdas

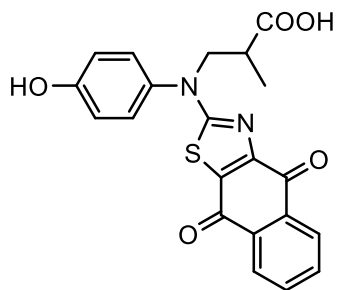
Atitinkamo *N*-tiokarbomoil- β -alanino **4a,b** (5 mmol), natrio acetato (0,98 g, 12 mmol) ir 2,3-dichlor-1,4-naftochinono (1,36 g, 6 mmol) arba 2,3-dichlorchinoksalino (1,2 g, 6 mmol) ir ledinės acto rūgšties (20 ml) mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 24 val. Reakcijos mišinys atvėšinamas iki kambario temperatūros ir skiedžiamas vandeniu (60 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu. Gauti kristalai tirpinami 10 proc. natrio hidroksido vandeniniame tirpale, tirpalas nufiltruojamas ir filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Kristalinė medžiaga nufiltruojama, plaunama vandeniu, džiovinama.

3-[(4,9-diokso-4,9-dihidronafto[2,3-*d*][1,3]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (26a)



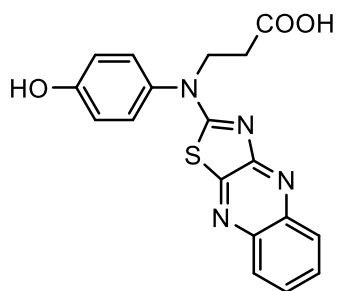
Išėiga 2,17 g (55 proc.), violetiniai kristalai, lyd. t.226–227 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,66 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CO); 4,28 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, NCH_2); 6,82–8,05 (m, 8H, H_{Ar}), 10,05 (s, 1H, OH); 12,39 (s, 1H, COOH). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1619, 1637, 1714 (C=O), 3184 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₄N₂O₅S: C 60,91; H 3,58; N 7,10; nustatyta: C 60,79; H 3,52; N 7,02.

3-[(4,9-diokso-4,9-dihidronafto[2,3-*d*][1,3]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (26b)



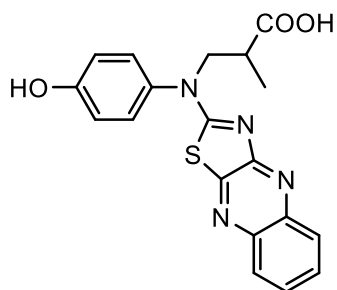
Išėiga 1,26 g (62 proc.), violetiniai kristalai, lyd. t. 231–232 °C. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1535 (C=N), 1588, 1651 (C=O), 3386 (OH). HRMS (ESI): m/z apskaičiuota $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H}^+$: 409,0853; $[\text{M}+\text{H}]^+$, nustatyta: 409,0854.

3-[(4-hidroksifenil)([1,3]tiazolo[4,5-*b*]chinoksalin-2-il)amino]propano rūgštis (27a)



Išėiga 1,18 g (64 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 175–176 °C. ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,69 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CO); 4,28 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, NCH_2); 6,90–7,96 (m, 8H, H_{Ar}); 10,05 (s, 1H, OH); 12,24 (s, 1H, COOH). ^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 31,9 (CH_2CO); 48,8 (NCH_2); 116,8; 127,0; 127,6; 128,0; 129,1; 129,5; 132,6; 138,1; 140,7; 154,2; 158,3; 158,7 (C_{Ar} , C=N); 170,5; 172,2 (COOH, S-C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1514, 1593, 1610 (C=N), 1716 (C=O), 3060, 3886 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 59,01; H 3,85; N 15,29; nustatyta: C 58,87; H 3,68; N 15,23.

3-[(4-hidroksifenil)([1,3]tiazolo[4,5-*b*]chinoksalin-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (27b)

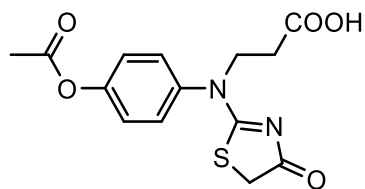


Išėiga 1,46 g (70 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 192–193 °C. ^1H BMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,16 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 2,69–2,86 (m, 1H_X, CH); 4,10 (1H_B, dd, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,4$ Hz, CH_2); 4,14 (1H_A, dd, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, CH_2); 6,92–7,99 (m, 8H, H_{Ar}); 10,15 (s, 1H, OH); 12,20 (s, 1H, COOH). ^{13}C BMR (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,2 (CH_3); 38,0 (CHCH_3); 55,3 (NCH_2); 116,6; 127,0; 127,6; 128,8; 129,1; 129,1; 132,6; 137,9; 140,7; 154,5; 158,3; 158,6 (C_{Ar} , C=N); 170,1; 172,6 (COOH, S-C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1516, 1586, 1615 (C=N), 1714 (C=O), 3069, 3891 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C 59,99; H 4,24; N 14,73; nustatyta: C 60,12; H 4,15; N 14,62.

Bendrasis junginių 28a,b gavimo būdas

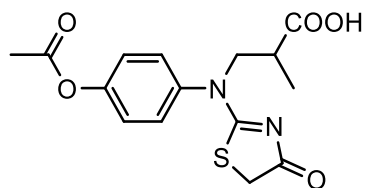
Atitinkamo tiazolono **6a,b** (5 mmol) ir natrio karbonato (0,6 g, 15 mmol) ištirpinama vandenyje (20 ml), tada į gautą tirpalą lėtai įlašinama acto rūgšties anhidrido (1 ml, 10 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val. Pusė tirpiklio kiekio nugarinama sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu, susidarę kristalai nufiltruojami, perkristalinami iš acetono.

3-[(4-acetoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (28a)



Išėiga 1,24 g (77 proc.), balti kristalai, lyd. t. 198–199 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,03 (s, 3H, CCH₃); 2,50 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,84 (s, 2H, SCH₂); 4,20 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 6,88–7,20 (m, 4H, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 22,4 (CH₃); 32,2 (CH₂CO); 40,1 (SCH₂); 50,1 (NCH₂); 116,5; 129,1; 131,2; 158,6 (C_{Ar}); 168,4; 172,2; 183,5; 186,9 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1560 (C=N), 1640, 1698, 1706 (C=O), 3438 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₄H₁₄N₂O₅S: nustatyta: C 52,17; H 4,38; N 8,69; nustatyta: C 52,23; H 4,38; N 8,59.

3-[(4-acetoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (28b)

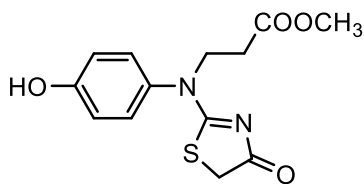


Išėiga 1,11 g (65 proc.), balti kristalai, lyd. t. 205–206 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,10 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,00 (s, 3H, CCH₃); 2,53–2,65 (m, 1H_X, CH); 3,87 (s, 2H, SCH₂); 4,02 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,5 Hz, *J*^{BX} = 7,3 Hz, CH₂); 4,11 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,5 Hz, *J*^{AX} = 7,5 Hz, CH₂); 6,89–7,20 (m, 4H, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,3 (CH₃); 21,9 (CH₃CO); 37,9 (CHCH₃); 40,2 (SCH₂); 56,1 (NCH₂); 116,1; 129,3; 131,0; 158,1 (C_{Ar}); 168,9; 175,2; 184,1; 187,2 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1562 (C=N), 1641, 1672, 1708 (C=O), 3423 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₅H₁₆N₂O₅S: nustatyta: C 53,56; H 4,79; N 8,33; nustatyta: C 53,50; H 4,82; N 8,39.

Bendrasis esterių 29a,b gavimo būdas

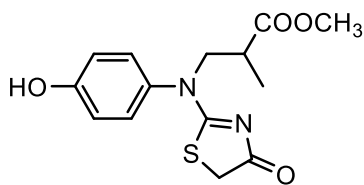
Atitinkamo tiazolono **6a,b** (2,5 mmol), metanolio (20 ml) ir koncentruotos sieros rūgšties (5 lašai) mišinys virinamas 5 val. Reakcijai pasibaigus, apie pusę tirpiklio nugarinama rotaciniu garintuvu. Ant likučio užpilama 60 ml 15 proc. natrio karbonato vandeninio tirpalo ir gerai išmaišoma. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu, perkristalinami iš 2-propanolio ir vandens mišinio.

Metil 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propanoatas (29a)



Išėiga 0,47 g (64 proc.), balti kristalai, lyd. t. 115–116 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , m. d.): 2,70 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CO); 3,60 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 2H, SCH_2); 4,27 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, NCH_2); 6,99 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,11 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 8,24 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C nmR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , m. d.): 32,3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{CO}$); 41,1 (SCH_2); 50,8 (NCH_2); 52,1 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 117,1; 129,0; 131,8; 158,29 (C_{Ar}); 171,4; 185,6; 189,1 (COOCH_3 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1579 ($\text{C}=\text{N}$), 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 3251 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 53,05; H 4,79; N 9,52; nustatyta: C 53,15; H 4,67; N 9,40.

Metil 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpropanoatas (29b)

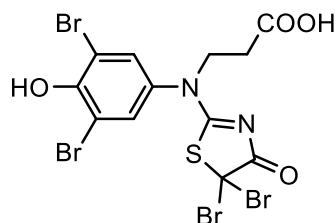


Išėiga 0,56 g (73 proc.), balti kristalai, lyd. t. 132–133 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ , m. d.): 1,14 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,72–2,85 (m, 1H_X, CH); 3,62 (s, 3H, OCH_3); 4,12 (1H_B, dd, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH_2); 4,11 (1H_A, dd, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,4$ Hz, CH_2); 3,85 (s, 2H, SCH_2); 6,95 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,09 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 8,29 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C nmR}$ (75 MHz, CDCl_3 , δ , m. d.): 15,2 (CH_3); 38,2 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 41,6 (SCH_2); 55,5 (NCH_2); 52,1 ($\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 117,1; 129,2; 131,7; 158,29 (C_{Ar}); 171,3; 185,2; 189,6 (COOCH_3 , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{N}$). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1574 ($\text{C}=\text{N}$), 1744 ($\text{C}=\text{O}$), 3246 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 54,53; H 5,23; N 9,09; nustatyta: C 54,58; H 5,29; N 9,16.

Bendrasis tetrabromtiazolonų 30a,b gavimo būdas

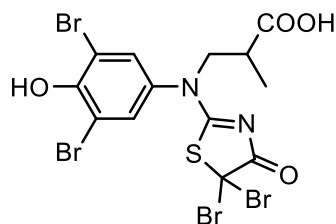
Atitinkamo tiazolono **30a,b** (0,70 g, 2,5 mmol) ir natrio acetato (0,82 g, 10 mmol) ištirpinama 10 ml acto rūgšties. Bromas (1,60 g, 10 mmol ištirpintas 5 ml acto rūgšties) lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir gautas tirpalas maišomas 60 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys atvėsina iki kambario temperatūros ir skiedžiamas vandeniu (30 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio ir vandens mišinio.

3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibromo-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (30a)



Išėiga 1,03 g (69 proc.), šviesiai rudi kristalai, skyļa 92–93 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,62 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 4,20 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, NCH_2); 7,86 (s, 2H, H_{Ar}); 10,74 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,0 (CH_2CO); 50,1 (NCH_2); 52,0 (SCBr_2CO); 111,8; 131,3; 132,0; 152,9 (C_{Ar}); 172,0; 176,0; 180,1 (COOH , CO, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1544 (C=N), 1697, 1721 (C=O), 3059, 3614 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 24,19; H 1,35; N 4,70; nustatyta: C 24,11; H 1,30; N 4,62.

3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibromo-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštis (30b)

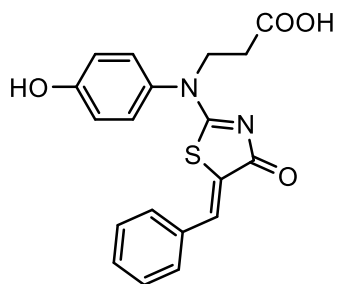


Išėiga 1,10 g (72 proc.), šviesiai rudi kristalai, lyd. t. 101–102 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,76 – 2,64 (m, 1H $_X$, CH); 4,07 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 6,3$ Hz, CH_2); 4,25 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 8,2$ Hz, CH_2); 7,82 (s, 2H, H_{Ar}); 10,74 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,7 (CH_3); 37,2 (CHCH_3); 51,8 (SCBr_2CO); 56,5 (NCH_2); 111,7; 131,3; 131,8; 152,8; 174,9; 176,6; 179,9. **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1545 (C=N), 1721 (C=O), 3064 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Br}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 25,60; H 1,65; N 4,59; nustatyta: C 25,51; H 1,70; N 4,49.

Bendrasis junginių 31a,b, 52a,b gavimo būdas

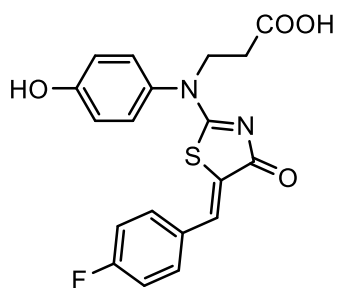
Atitinkamo tiazolono **6a,b** (5 mmol), atitinkamo benzaldehido (6 mmol), kalio karbonato (1,59 g, 15 mmol) ir vandens (30 ml) mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 5 val. Reakcijos mišinys atvėšinamas iki kambario temperatūros ir parūgštintas praskiesta acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai nufiltruojami, tirpinami 10 proc. natrio karbonato vandeniniame tirpale, tirpalas kelis kartus nufiltruojamas per tankų filtrą, filtratas parūgštintas praskiesta acto rūgštimi, susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu. Jei reikia, procesas kartojamas kelis kartus.

3-[[*(5Z)*-5-benziliden-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)-amino}propano rūgštis (31a)



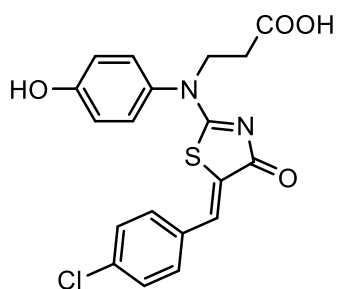
Išiga 1,40 g (76 proc.), balti kristalai, lyd. t. 218–219 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,59 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 4,21 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,87–7,49 (m, 9H, H_{Ar}); 7,62 (s, 1H, SCCH); 11,25 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 32,0 (CH₂CO); 50,0 (NCH₂); 116,4; 129,3; 129,4; 129,5; 129,6; 129,8; 130,2; 130,9; 133,8; 158,6 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,0; 176,9; 179,7 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N), 1663, 1728 (C=O), 3156, 3650 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₆N₂O₄S: C 61,94; H 4,38; N 7,60; nustatyta: C 61,82; H 4,28; N 7,76.

(*Z*)-3-{(5-[4-fluorbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino}propano rūgštis (32a)



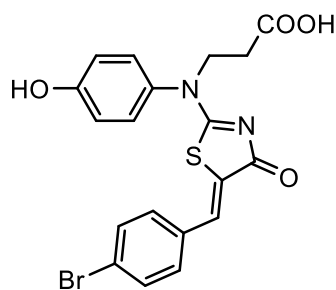
Išiga 0,99 g (53 proc.), balti kristalai, lyd. t. 230–231 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,60 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 4,21 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,81–7,57 (m, 8H, H_{Ar}); 7,63 (s, 1H, SCCH); 10,11 (s, 1H, OH); 12,42 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 31,8 (CH₂CO); 49,9 (NCH₂); 116,4; 129,0; 129,2; 129,6; 130,4; 130,9; 131,8; 131,9; 158,5; 161,3 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,0; 176,8; 179,6 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1653, 1728 (C=O), 3160, 3648 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅FN₂O₄S: C 59,06; H 3,91; N 7,25; nustatyta: C 59,11; H 3,86; N 7,28.

(*Z*)-3-{(5-[4-chlorbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino}propano rūgštis (33a)



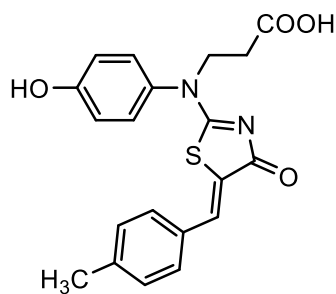
Išiga 1,03 g (63 proc.), balti kristalai, lyd. t. 210–211 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,60 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 4,21 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 6,66–7,57 (m, 8H, H_{Ar}); 7,61 (s, 1H, SCCH); 9,99 (s, 1H, OH); 12,22 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 31,9 (CH₂CO); 50,0 (NCH₂); 128,8; 129,3; 129,6; 130,1; 130,9; 131,1; 132,7; 134,3; 158,6; 162,3 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,0; 176,7; 179,5 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1656, 1745 (C=O), 3155, 3654 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅ClN₂O₄S: C 56,65; H 3,75; N 6,95; nustatyta: C 56,61; H 3,81; N 6,99.

(Z)-3-{(5-[4-brombenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino}propano rūgštis (34a)



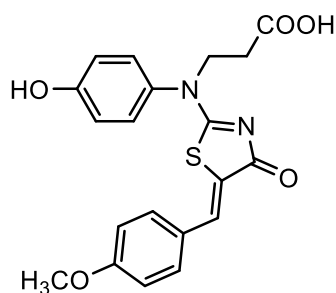
Išėiga 1,48 g (66 proc.), balti kristalai, lyd. t. 216–217 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,60 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 4,23 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 6,84–7,66 (m, 8H, H_{Ar}); 7,67 (s, 1H, SCCH); 9,89 (s, 1H, OH); 12,15 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 32,1 (CH₂CO); 50,2 (NCH₂); 116,4; 123,1; 128,9; 129,6; 130,3; 130,9; 131,3; 132,3; 133,0; 158,62 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,1; 176,6; 179,6 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1656, 1740 (C=O), 3159, 3650 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅BrN₂O₄S: C 51,02; H 3,38; N 6,26; nustatyta: C 51,10; H 3,31; N 6,35.

(Z)-3-{(4-hidroksifenil)(5-[4-metilbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino}propano rūgštis (35a)



Išėiga 1,76 g (92 proc.), balti kristalai, lyd. t. 225–226 °C. ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,29 (s, 3H, CH₃); 2,60 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 4,20 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,87–7,37 (m, 8H, H_{Ar}); 7,59 (s, 1H, SCCH); 10,12 (s, 1H, OH); 12,38 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 21,1 (CH₃); 31,9 (CH₂CO); 49,9 (NCH₂); 116,3; 127,8; 128,3; 129,5; 129,6; 129,9; 130,3; 131,0; 139,9; 158,5 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,0; 176,8; 179,8 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1645, 1699 (C=O), 3305, 3849 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₈N₂O₄S: C 62,81; H 4,74; N 7,33; nustatyta: C 62,93; H 4,65; N 7,28.

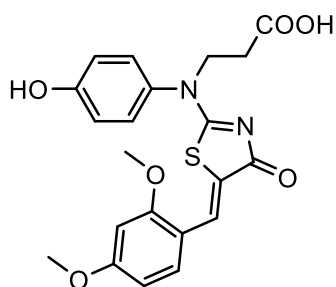
(Z)-3-{(4-hidroksifenil)(5-[4-metoksibenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino}propano rūgštis (36a)



Išėiga 1,50 g (75 proc.), balti kristalai, lyd. t. 236–237 °C. ¹H BMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,60 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,73 (s, 3H, CH₃); 4,17 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,91 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,01 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,31 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,39 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,56 (s, 1H, SCCH); 10,19 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (75 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 33,2 (CH₂CO); 50,7 (NCH₂); 55,4 (CH₃); 114,9; 116,5; 126,3; 126,8; 129,6; 130,0; 131,0; 131,7; 158,8; 160,5 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,7; 176,6;

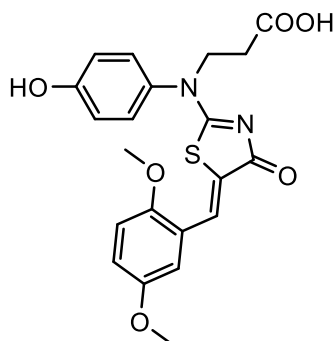
180,0 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1515 (C=N), 1645, 1699 (C=O), 3305, 3849 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: C 60,29; H 4,55; N 7,03; nustatyta: C 60,35; H 4,59; N 7,05.

(Z)-3-((5-[2,4-dihetoksibenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)propano rūgštis (37a)



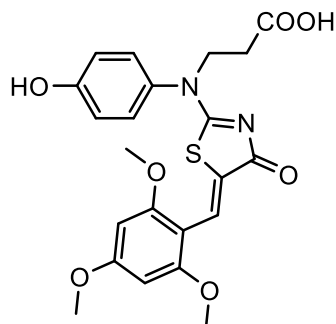
Išėiga 1,59 g (74 proc.), balti kristalai, lyd. t. 252–253 °C. **¹H BMR** (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,62 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2CO); 3,76 (s, 3H, CH_3); 3,83 (s, 3H, CH_3); 4,16 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, NCH_2); 6,26–7,66 (m, 7H, H_{Ar}); 7,80 (s, 1H, SCCH); 10,16 (s, 1H, OH). **¹³C BMR** (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 32,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,6 (NCH_2); 55,6 (CH_3); 56,0 (CH_3); 98,6; 106,3; 115,1; 116,4; 124,5; 126,4; 129,1; 129,6; 131,1; 158,6; 159,5; 162,4 (C_{Ar} , S-C=CH); 172,5; 176,7; 180,1 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1514 (C=N), 1645, 1620 (C=O), 3312, 3831 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C 58,87; H 4,71; N 6,54; nustatyta: C 58,92; H 4,68; N 6,69.

(Z)-3-((5-[2,8-dihetoksibenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)propano rūgštis (38a)



Išėiga 0,42 g (68 proc.), balti kristalai, lyd. t. 233–234 °C. **¹H BMR** (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,59 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, CH_2CO); 3,63 (s, 3H, CH_3); 3,78 (s, 3H, CH_3); 4,20 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, NCH_2); 6,61–7,40 (m, 7H, H_{Ar}); 7,79 (s, 1H, SCCH); 10,30 (s, 1H, OH). **¹³C BMR** (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 31,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 49,8 (NCH_2); 55,3 (CH_3); 56,0 (CH_3); 112,6; 114,0; 115,3; 116,2; 123,1; 124,3; 129,5; 130,0; 130,9; 152,1; 152,9, 128,5 (C_{Ar} , S-C=CH); 172,0; 176,9; 179,5 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1511 (C=N), 1630, 1625 (C=O), 3310, 3829 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C 58,87; H 4,71; N 6,54; nustatyta: C 58,73; H 4,76; N 6,49.

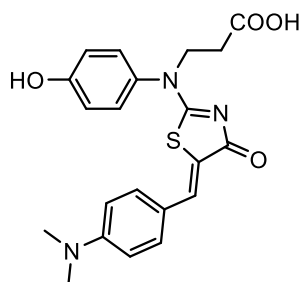
(Z)-3-((4-hidroksifenil)(4-okso-5-(2,4,6-trimetoksibenziliden)-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino)propano rūgštis (39a)



Išėiga 2,09 g (91 proc.), balti kristalai, lyd. t. 225–226 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,57 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH₂CO); 3,70; 3,79 (2s, 9H, 3x OCH₃); 4,14 (t, 2H, J = 7,4 Hz, NCH₂); 6,21 (s, 1H, H_{Ar}); 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,28 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,68 (s, 1H, SCCH); 10,20 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 32,0 (CH₂CO); 49,1 (NCH₂); 55,5; 55,6; 55,8 (3x CH₃); 90,9; 103,9; 116,1; 123,3; 128,9; 129,6; 131,2; 158,2; 159,2; 163,2 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,1; 177,3, 180,3 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1271, 1296

(CH₃-O), 1519 (C=N), 1682, 1727 (C=O), 3269, 3847 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₂₂N₂O₇S: C 57,63; H 4,84; N 6,11; nustatyta: C 57,52; H 4,79; N 6,35.

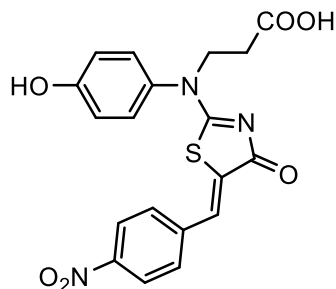
(Z)-3-((5-[4-(dimetilamino)benziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)propano rūgštis (40a)



Išėiga 1,15 g (56 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 255–256 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,58 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH₂CO); 2,93 (s, 6H, 2x CH₃); 4,17 (t, 2H, J = 7,4 Hz, NCH₂); 6,73 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H_{Ar}); 6,90 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,26 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H_{Ar}); 7,32 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,49 (s, 1H, SCCH); 9,65 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 25,5 (2x CH₃); 32,1 (CH₂CO); 49,7 (NCH₂); 112,1; 116,3; 120,6; 122,8; 129,7; 131,3; 151,1; 158,4

(C_{Ar}, S-C=CH); 172,1; 176,5, 180,3 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1685, 1715 (C=O), 3230, 3854 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₁H₂₁N₃O₄S: C 61,30; H 5,14; N 10,21; nustatyta: C 61,40; H 5,21; N 10,15.

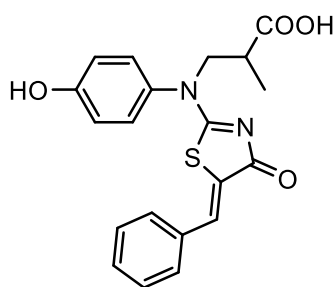
(Z)-3-((4-hidroksifenil)(5-(4-nitrobenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino)propano rūgštis (41a)



Išėiga 0,71 g (69 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 229–230 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,61 (t, 2H, J = 7,4 Hz, CH₂CO); 4,23 (t, 2H, J = 7,4 Hz, NCH₂); 6,90 (d, 2H, J = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,36 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H_{Ar}); 7,70 (s, 1H, SCCH); 8,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz, H_{Ar}); 11,09 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 31,8 (CH₂CO); 50,3 (NCH₂); 116,5; 124,3; 127,6; 129,6; 130,4; 130,7; 133,7; 140,2; 147,1; 158,7

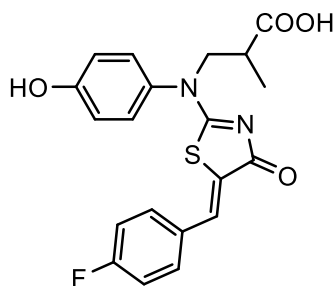
(C_{Ar}, S-C=CH); 172,0; 176,6; 179,2 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm⁻¹: 1513 (C=N), 1680, 1719 (C=O), 3231, 3859 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅N₃O₆S: C 55,20; H 3,66; N 10,16; nustatyta: C 55,29; H 3,78; N 10,23.

(Z)-3-((5-benziliden-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (42b)



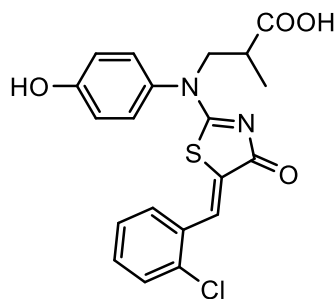
Išeiga 1,74 g (91 proc.), balti kristalai, lyd. t. 209–210°C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-d₆, δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃); 2,54–2,81 (m, 1H_X, CH); 4,14 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 16,9$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH₂); 4,18 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 16,9$ Hz, $J^{AX} = 7,4$ Hz, CH₂); 6,86–7,48 (m, 9H, H_{Ar}); 7,62 (s, 1H, SCCH); 11,40 (s, 1H, COOH). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO-d₆, δ , m. d.): 15,0 (CH₃); 37,8 (CHCH₃); 56,6 (NCH₂); 116,4; 129,3; 129,4; 129,5; 129,5; 129,8; 130,1; 131,0; 133,8; 158,6 (C_{Ar}, S-C=CH); 175,3; 177,7; 179,7 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm⁻¹: 1512 (C=N), 1673, 1718 (C=O), 3159 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₈N₂O₄S: C 62,81; H 4,74; N 7,33; nustatyta: C 62,68; H 4,68; N 7,47.

(Z)-3-((5-[4-fluorbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (43b)



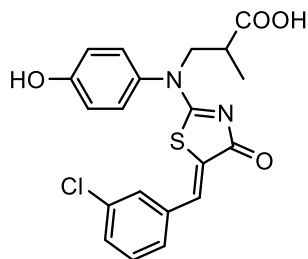
Išeiga 1,56 g (78 proc.), balti kristalai, lyd. t. 288–289°C. **¹H BMR** (700 MHz, DMSO-d₆, δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃); 2,53–2,73 (m, 1H_X, CH); 4,15 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,6$ Hz, $J^{BX} = 7,8$ Hz, CH₂); 4,18 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, CH₂); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,29 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,51 (dd, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,62 (s, 1H, SCCH); 11,24 (s, 1H, COOH). **¹³C BMR** (176 MHz, DMSO-d₆, δ , m. d.): 14,9 (CH₃); 37,8 (CHCH₃); 56,6 (NCH₂); 116,3; 129,0; 129,2; 129,4; 130,4; 131,0; 131,7; 131,8; 158,6; 161,8 (C_{Ar}, S-C=CH); 163,2; 177,5; 179,5 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm⁻¹: 1509 (C=N), 1672, 1699 (C=O), 3182 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₇FN₂O₄S: C 59,99; H 4,28; N 7,00; nustatyta: C 59,79; H 4,40; N 6,92.

(Z)-3-{(5-[2-chlorbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino}-2-metilpropano rūgštis (44b)



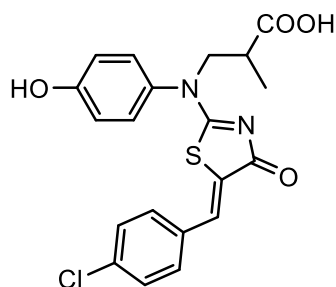
Išėiga 1,63 g (78 proc.), balti kristalai, lyd. t. 161–162°C. $^1\text{H BMR}$ (700 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,58–2,67 (m, 1H_X, CH); 4,15 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,5$ Hz, $J^{BX} = 7,6$ Hz, CH_2); 4;19 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,5$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, CH_2); 6,85–7,58 (m, 8H, H_{Ar}); 7,79 (s, 1H, SCCH); 10,34 (s, 1H, OH); 11,54 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ ($^{13}\text{C BMR}$ (176 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9 (CH_3); 37,8 (CHCH_3); 56,7 (NCH_2); 116,3; 125,1; 128,1; 128,5; 129,3; 130,1; 130,8; 131,1; 132,0; 133,2; 134,0; 158,7 (C_{Ar} , S-C=CH); 175,2; 177,6; 179,0 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1675, 1701 (C=O), 3159 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57,62; H 4,11; N 6,72; nustatyta: C 57,48; H 4,20; N 6,53.

(Z)-3-{(5-[3-chlorbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino}-2-metilpropano rūgštis (45b)



Išėiga 1,39 g (67 proc.), balti kristalai, lyd. t. 121–122°C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,56–2,73 (m, 1H, CH); 4,08–4,32 (m, 2H, NCH_2); 7,57–6,85 (m, 8H, H_{Ar}); 7,61 (s, 1H, SCCH); 11,34 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9 (CH_3); 37,7 (CHCH_3); 56,7 (NCH_2); 116,4; 127,1; 128,6; 129,4; 129,6; 130,9; 131,1; 131,2; 133,812; 136,1; 158,6 (C_{Ar} , S-C=CH); 175,4; 177,4; 179,3 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1674, 1708 (C=O), 3175 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57,62; H 4,11; N 6,72; nustatyta: C 57,55; H 4,16; N 6,69.

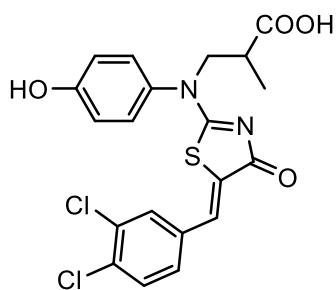
(Z)-3-{(5-[4-chlorbenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)-amino}-2-metilpropano rūgštis (46b)



Išėiga 1,83 g (88 proc.), balti kristalai, lyd. t. 217–218°C. $^1\text{H BMR}$ (700 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,07 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,51–2,58 (m, 1H_X, CH); 4,11 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,3$ Hz, $J^{BX} = 6,9$ Hz, CH_2); 4,16 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,4$ Hz, $J^{AX} = 8,0$ Hz, CH_2); 6,89 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}); 7,30 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,44 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H_{Ar}); 7,49 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, H_{Ar}); 7,58 (s, 1H, SCCH); 11,67 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (176 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,3 (CH_3); 38,6 (CHCH_3); 57,3 (NCH_2); 116,4; 128,5; 129,2; 129,3; 130,3; 130,8; 131,0; 132,7;

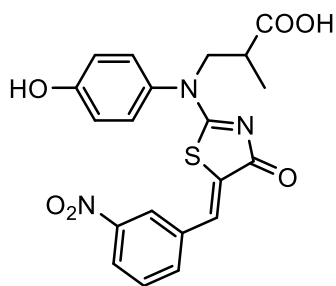
134,1; 158,9 (C_{Ar} , S-C=CH); 175,9; 177,2; 179,5 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1547 (C=N), 1609, 1686 (C=O), 3234 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{20}H_{17}ClN_2O_4S$: C 57,62; H 4,11; N 6,72; nustatyta: C 57,55; H 4,01; N 6,92.

(Z)-3-((5-[3,4-dichlorobenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (47b)



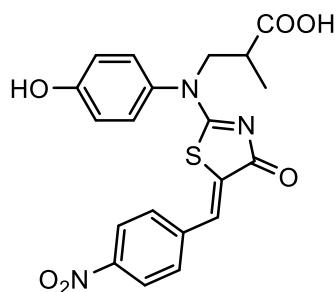
Išeiga 1,28 g (57 proc.), balti kristalai, lyd. t. 215–216°C. **1H BMR** (700 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,11 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,62–2,74 (m, 1H_X, CH); 4,14 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,6$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, CH_2); 4,22 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,4$ Hz, CH_2); 7,84–6,83 (m, 7H, H_{Ar}); 7,61 (s, 1H, SCCH); 9,22 (s, 1H, OH); 12,40 (s, 1H, COOH). **^{13}C BMR** (176 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,7 (CH_3); 37,4 ($\underline{CH}CH_3$); 56,5 (NCH_2); 116,3; 127,6; 128,1; 129,4; 130,9; 131,4; 131,6; 131,8; 132,3; 134,6; 158,5 (C_{Ar} , S-C=CH); 175,0; 177,3; 179,2 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1609, 1707 (C=O), 3174 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_4S$: C 53,23; H 3,57; N 6,21; nustatyta: C 53,11; H 3,45; N 6,18.

(Z)-3-((4-hidroksifenil)(5-(3-nitrobenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino)-2-metilpropano rūgštis (48b)



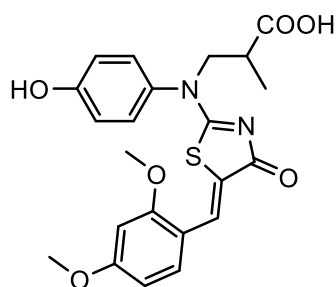
Išeiga 1,67 g (67 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 230–231°C. **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,11 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,54–2,76 (m, 1H, CH); 4,10–4,31 (m, 2H, NCH_2); 7,31–6,93 (m, 8H, H_{Ar}); 7,65 (s, 1H, SCCH); 11,20 (s, 1H, COOH). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9 (CH_3); 37,7 ($\underline{CH}CH_3$); 56,7 (NCH_2); 116,34; 126,1; 128,6; 129,4; 129,3; 130,9; 130,1; 131,1; 133,8; 136,1; 158,7 (C_{Ar} , S-C=CH); 175,4; 177,4; 179,4 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1679, 1710 (C=O), 3176 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{20}H_{17}N_3O_6S$: C 56,20; H 4,01; N 9,83; nustatyta: C 56,31; H 4,13; N 9,75.

(Z)-3-((4-hidroksifenil)(5-(4-nitrobenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)-amino)-2-metilpropano rūgštis (49b)



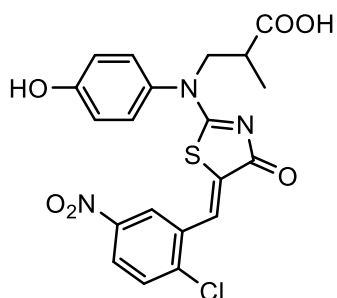
Išėiga 1,55 g (72 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 189–190°C. $^1\text{H BMR}$ (700 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,12 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 2,66–2,75 (m, 1H_X, CH); 4,15 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,6$ Hz, $J^{BX} = 7,2$ Hz, CH_2); 4,24 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH_2); 6,90 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,36 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,70 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,72 (s, 1H, SCCH); 8,27 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 10,16 (s, 1H, OH); 12,46 (s, 1H, COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (176 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,7 (CH_3); 37,4 ($\underline{\text{CHCH}_3}$); 56,5 (NCH_2); 116,4; 124,3; 127,7; 129,4; 130,4; 130,8; 133,7; 140,2; 147,1; 158,6 (C_{Ar} , S-C=CH); 174,9; 177,4; 179,1 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1543 (C=N), 1699, 1731 (C=O), 3112 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$: C 56,20; H 4,01; N 9,83; nustatyta: C 56,25; H 4,10; N 9,70.

(Z)-3-((5-[2,4-dimetoksibenziliden]-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (50b)



Išėiga 1,65 g (75 proc.), balti kristalai, lyd. t. 263–264 °C. $^1\text{H BMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,14 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 2,72–2,85 (m, 1H_X, CH); 3,77 (s, 3H, CH_3); 3,81 (s, 3H, CH_3); 4,11 (1H_B, dd, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,4$ Hz, CH_2); 4,16 (1H_A, dd, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, CH_2); 6,23–7,67 (m, 7H, H_{Ar}); 7,56 (s, 1H, SCCH); 10,01 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C BMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9 (CH_3); 37,4 ($\underline{\text{CHCH}_3}$); 55,6 (CH_3); 56,5 (CH_3); 56,9 (NCH_2); 101,1; 106,3; 115,6; 116,4; 124,4; 126,4; 128,3; 129,6; 131,7; 158,6; 159,8; 162,9 (C_{Ar} , S-C=CH); 172,1; 176,8; 179,9 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1515 (C=N), 1646, 1629 (C=O), 3320, 3831 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C 59,72; H 5,01; N 6,33; nustatyta: C 59,79; H 5,13; N 6,42.

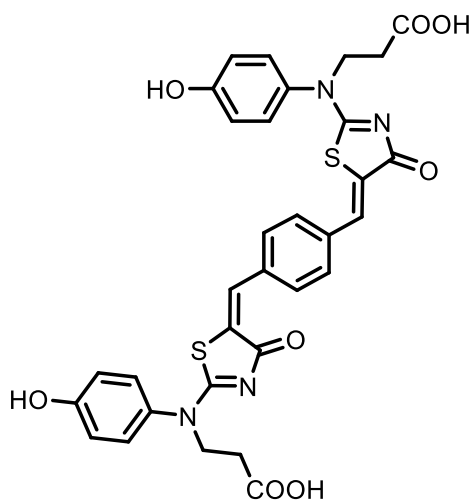
(Z)-3-((5-(2-chlor-5-nitrobenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (51b)



Išėiga 1,86 g (81 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 234–235°C. **¹H BMR** (700 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,13 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 2,60–2,85 (m, 1H_X, CH); 4,16 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,5 Hz, *J*^{BX} = 7,1 Hz, CH₂); 4,25 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,5 Hz, *J*^{AX} = 7,5 Hz, CH₂); 6,68–8,22 (m, 8H, H_{Ar}, SCCH); 10,32 (s, 1H, OH). **¹³C BMR** (176 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,7 (CH₃); 37,4 (CHCH₃); 56,6 (NCH₂); 116,3; 122,9; 123,3; 125,2; 129,3; 130,8; 131,5; 133,5; 135,7; 140,3; 146,6; 158,6 (C_{Ar}, S-C=CH); 174,9; 177,3; 178,5 (COOH, C=O,

C=N). **IR** (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N), 1610, 1696 (C=O), 3078 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₆ClN₃O₆S: C 52,01; H 3,49; N 9,10; nustatyta: C 51,86; H 3,61; N 9,01.

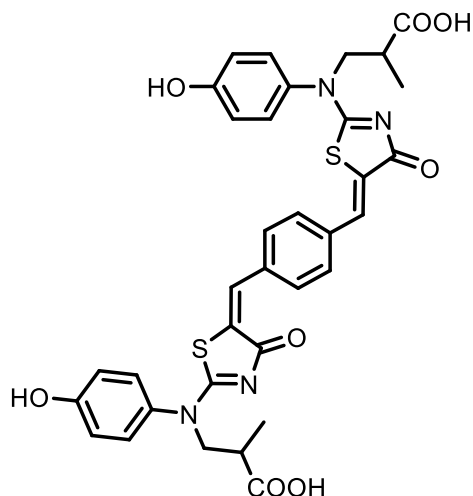
3,3'-((5Z,5'Z)-(1,4-fenilenbis[metiliden])bis(4-okso-4,5-dihidrotiazole-2-il-5-ilidene))bis[(4-hidroksifenil)azanedii]dipropano rūgštis (52a)



Išėiga 1,21 g (73 proc.), raudoni kristalai, lyd. t. 198–199°C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,61 (t, 4H, *J* = 7,3 Hz, 2x CH₂CO); 4,19 (t, 4H, *J* = 7,3 Hz, 2x NCH₂); 6,88 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,23 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,36 (s, 4H, H_{Ar}); 7,55 (s, 2H, 2x SCCH); 11,24 (s, 2H, 2xOH). **¹³C BMR** (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 32,1 (CH₂CO); 50,2 (NCH₂); 116,4; 129,1; 129,9; 131,7; 130,2; 130,5; 133,1; 153,4 (C_{Ar}, S-C=CH); 172,2; 176,6; 179,2 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1669, 1728 (C=O), 3133, 3627 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₃₂H₂₆N₄O₈S₂: C 58,35; H 3,98; N 8,51; nustatyta: C 58,46;

H 4,06; N 8,59.

3,3'-((5Z,5'Z)-(1,4-fenilenbis[metiliden])bis(4-okso-4,5-dihidrotiazole-2-il-5-ilidene))bis[(4-hidroksifenil)azanedii])bis(2-metilpropano rūgštis) (52b)



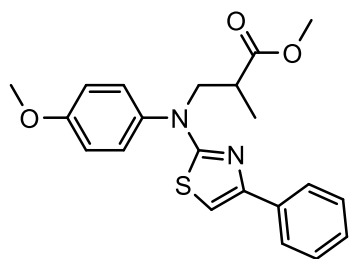
Išėiga 1,12 g (65 proc.), raudoni kristalai, lyd. t. 221–222°C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,12 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2x CH_3); 2,49–2,86 (m, 2H $_X$, 2x CH); 4,21 (dd, 2H $_B$, $J^{BA} = 16,9$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, 2x CH_2); 4,25 (dd, 2H $_A$, $J^{AB} = 16,9$ Hz, $J^{AX} = 7,4$ Hz, 2x CH_2); 6,86 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H $_{Ar}$); 7,24 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H $_{Ar}$); 7,41 (s, 4H, H $_{Ar}$); 7,60 (s, 2H, 2x SCCH); 11,36 (s, 2H, 2x COOH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,3 (CH_3); 38,1 (CHCH_3); 56,5 (NCH_2); 116,1; 129,3; 129,5; 129,9; 130,2; 131,5; 133,3; 158,4 (C_{Ar} , S-C=CH); 175,5; 177,7; 179,8 (COOH , C=O , C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1519 (C=N), 1678, 1711 (C=O), 3163

(OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$: C 59,46; H 4,40; N 8,16; nustatyta: C 59,51; H 4,32; N 8,21.

Bendrasis junginių 53, 54 gavimo būdas

Atitinkamas tiazolo darinys **16**, **19b** (2,8 mmol) ištirpinamas acetone (20 ml), įdedama natrio karbonato (1,19 g, 11,2 mmol) ir lėtai sulašinamas dimetilsulfatas (0,71 g, 5,6 mmol). Reakcijos mišinys virinamas 16 val., neorganinės druskos nufiltruojamos. Filtratas sukonzentruojamas dalį tirpiklio nugarinant rotaciniu garintuvu. Ant likučio užpilama 30 ml 15 proc. kalio karbonato vandeninio tirpalo, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš metanolio.

Metil 3-[(4-metoksifenil)(4-feniltiazol-2-il)amino]-2-metilpropionatas (53)

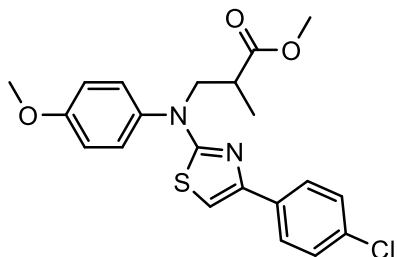


Išėiga 0,96 g (90 proc.), balti kristalai, lyd. t. 169–170°C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, acetonas- d_6 , δ , m. d.): 1,22 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 3,01–3,20 (m, 1H, CH); 3,51 (s, 3H, CH_3); 3,85 (s, 3H, CH_3); 4,11 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 6,2$ Hz, CH_2); 4,25 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 8,1$ Hz, CH_2); 6,93 (s, 1H, SCH); 7,00–8,25 (m, 9H, H $_{Ar}$). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, acetonas- d_6 , δ , m. d.): 15,3 (CHCH_3); 39,3 (CHCH_3); 51,8 (CH_3); 55,8 (CH_3); 56,7 (NCH_2); 102,7 (SCH);

116,0; 126,7; 128,2; 129,3; 130,0; 136,2; 138,8; 152,1; 160,0 (C_{Ar} , SCHC); 171,6; 175,6 (C=O , C=N). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1515 (C=N), 1714 (C=O). Elementinė analizė,

apskaičiuota (proc.) C₂₁H₂₂N₂O₃S: C 65,95; H 5,80; N 7,32; nustatyta: C 65,91; H 5,86; N 7,26.

Metil 3-{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino}-2-metilpropionatas (54)



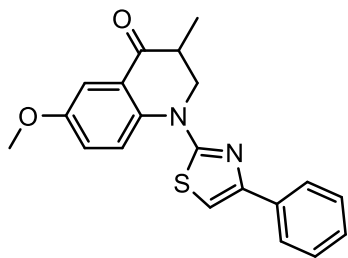
Išėiga 0,84 g (72 proc.), balti kristalai, lyd. t. 186–187°C. ¹H BMR (400 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 1,21 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH₃); 2,98–3,17 (m, 1H, CH); 3,51 (s, 3H, CH₃); 3,85 (s, 3H, CH₃); 4,09 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 6,2 Hz, CH₂); 4,25 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,7 Hz, *J*^{AX} = 8,1 Hz, CH₂); 6,98 (s, 1H, SCH); 7,05 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,41 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,93 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}). ¹³C

BMR (101 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 15,3 (CH₂CH₃); 39,2 (CHCH₃); 51,8 (CH₃); 55,8 (CH₃); 56,7 (NCH₂); 103,5 (SCH); 116,0; 128,3; 129,3; 130,0; 133,3; 135,0; 138,7; 150,8; 160,0 (C_{Ar}, SCH₂); 171,8; 175,6 (C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1713 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₁H₂₁ClN₂O₃S: C 60,50; H 5,08; N 6,72; nustatyta: C 60,55; H 5,12; N 6,68.

Bendrasis 6-metoksi-3-metil-2,3-dihidrochinolonų 55, 56 gavimo būdas

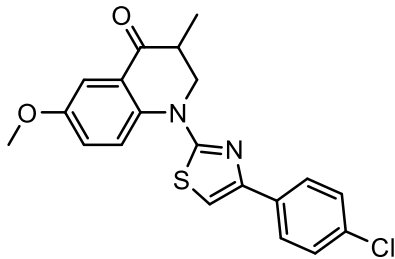
Atitinkamo metilesterio **53, 54** (2 mmol) ir polifosforo rūgšties (15 ml) mišinys maišomas 110–120 °C temperatūroje 12 val. Reakcijos mišinys atvėsintas ir pridedama grūsto ledo, kad bendras tūris būtų 40 ml. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu, kol filtrato terpė tampa neutrali. Gauti kristalai perkristalinami iš metanolio ir vandens mišinio.

6-metoksi-3-metil-1-(4-feniltiazol-2-il)-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (55)



Išėiga 0,53 g (76 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 192–193°C. ¹H BMR (400 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 1,21 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 3,03–3,14 (m, 1H, CH); 3,84 (s, 3H, CH₃); 3,98 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,0 Hz, *J*^{BX} = 10,8 Hz, CH₂); 4,57 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,0 Hz, *J*^{AX} = 4,8 Hz, CH₂); 7,26 (s, 1H, SCH); 7,15–8,29 (m, 8H, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 12,7 (CHCH₃); 42,2 (CHCH₃); 55,8 (CH₃); 56,0 (NCH₂); 104,5 (SCH); 110,4; 115,9; 122,4; 122,7; 126,7; 128,5; 129,3; 135,5; 140,6; 152,0 (C_{Ar}, SCH₂); 156,3; 167,4 (C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1724 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₈N₂O₂S: C 68,55; H 5,18; N 7,99; nustatyta: C 68,61; H 5,23; N 8,01.

1-[4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il]-6-metoksi-3-metil-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (56)

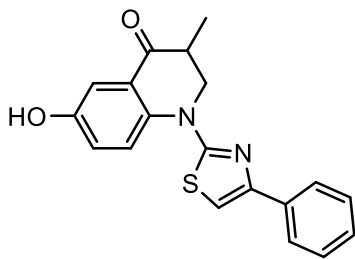


Išauga 0,62 g (81 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 215–216°C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, acetonas- d_6 , δ , m. d.): 1,22 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 3,04–3,18 (m, 1H, CH); 3,86 (s, 3H, CH_3); 4,02 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,0$ Hz, $J^{BX} = 10,8$ Hz, CH_2); 4,60 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,0$ Hz, $J^{AX} = 4,7$ Hz, CH_2); 7,22 (dd, 1H_{Ar}, $J = 9,1$ Hz, 3,2 Hz, H_{Ar}); 7,35 (s, 1H, SCH); 7,41–7,53 (m, 3H, H_{Ar}); 7,96 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 8,10 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, H_{Ar}). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, acetonas- d_6 , δ , m. d.): 12,7 (CHCH_3); 42,3 (CHCH_3); 55,9 (CH_3); 56,0 (NCH_2); 105,2 (SCH); 110,4; 122,5; 122,7; 124,7; 128,3; 129,4; 133,7; 134,3; 140,6; 150,7 (C_{Ar} , SCHC); 156,5; 167,7 (C=O, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1719 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$: C 62,41; H 4,45; N 7,28; nustatyta: C 62,49; H 4,52; N 7,20.

Bendrasis 6-hidroksi-3-metil-2,3-dihidrochinolonų 57, 58 gavimo būdas

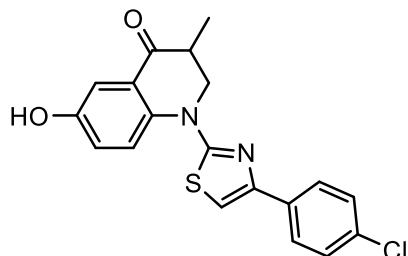
Atitinkamo 6-metoksi-3-metilchinolono **55**, **56** (1,4 mmol), koncentruotos vandenilio bromido rūgšties (5 ml) ir ledinės acto rūgšties (5 ml) mišinys virinamas 20 val. Rūgštys nugarinamos rotaciniu garintuvu sumažintu slėgiu. Ant likučio užpilama 15 ml 10 proc. natrio karbonato vandeninio tirpalo ir gerai išmaišoma, kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu, perkristalinami iš metanolio ir vandens mišinio.

6-hidroksi-3-metil-1-(4-feniltiazol-2-il)-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (57)



Išauga 0,38 g (81 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 162–163 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, acetonas- d_6 , δ , m. d.): 1,22 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,91–3,11 (m, 1H_X, CH); 4,10 (dd, 1H_B, $J^{BA} = 13,3$ Hz, $J^{BX} = 7,0$ Hz, CH_2); 4,60 (dd, 1H_A, $J^{AB} = 13,3$ Hz, $J^{AX} = 7,5$ Hz, CH_2); 7,20–8,05 (m, 9H, H_{Ar}, SCH); 9,86 (s, 1H, OH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, acetonas- d_6 , δ , m. d.): 12,6 (CH_3); 45,5 (CHCH_3); 56,0 (NCH_2); 113,5; 118,2; 122,8; 123,0; 126,2; 127,0; 127,3; 127,8; 129,2; 129,3; 129,5; 138,5 (C_{Ar} , SCHC); 155,6; 195,8 (C=O, C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1493 (C=N), 1683 (C=O), 3419 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 67,84; H 4,79; N 8,33; nustatyta: C 67,93; H 4,70; N 8,39.

1-(4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)-6-hidroksi-3-metil-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (58)

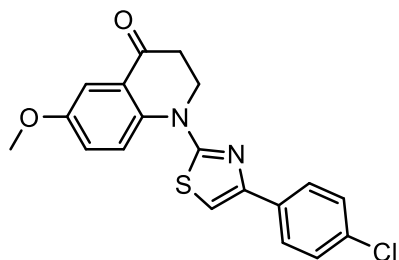


Išėiga 0,45 g (87 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 178–179 °C. ¹H BMR (400 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 1,21 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CH₃); 2,89–3,08 (m, 1H_X, CH); 4,01 (dd, 1H_B, J^{BA} = 13,1 Hz, J^{BX} = 7,0 Hz, CH₂); 4,64 (dd, 1H_A, J^{AB} = 13,1 Hz, J^{AX} = 4,7 Hz, CH₂); 7,12–8,00 (m, 8H, H_{Ar}, SCH). ¹³C BMR (101 MHz, acetonas-d₆, δ, m. d.): 12,8 (CH₃); 42,4 (CHCH₃); 55,9 (NCH₂); 104,8 ; 113,1; 122,6; 122,9; 125,3; 128,3; 129,3; 133,6; 134,3; 139,5; 150,6; 154,5 (C_{Ar}, SCHC); 167,9; 196,1 (C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1494 (C=N), 1669 (C=O), 3398 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅ClN₂O₂S: C 61,54; H 4,08; N 7,55; nustatyta: C 61,70; H 4,18; N 7,49.

Bendrasis 6-metoksi-2,3-dihidrochinolonų 63, 66 gavimo būdas

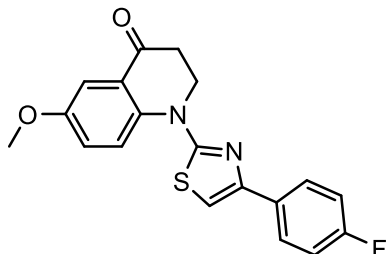
Atitinkamo tiazolo darinio **59-62** (2 mmol) ir polifosforo rūgšties (15 ml) mišinys šildomas 110–120 °C temperatūroje 4–6 val. Po to reakcijos mišinys atvėsinamas ir pridėdama 50 ml grūsto ledo. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaujami vandeniu iki neutralios terpės ir perkristalinami iš ledinės acto rūgšties.

1-[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-metoksi-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (63)



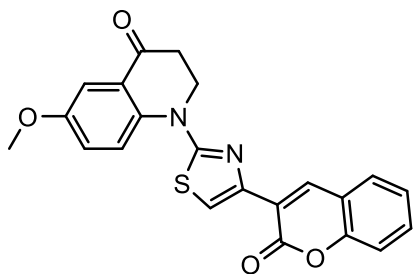
Išėiga 0,50 g (67 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 149–150 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,85 (t, 2H, J = 6,3 Hz, CH₂CO); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,37 (t, 2H, J = 6,3 Hz, NCH₂); 7,22–8,09 (m, 8H, H_{Ar}, SCH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 37,6 (CH₂CO); 49,0 (NCH₂); 55,5 (OCH₃); 105,4; 109,3; 122,0; 122,2; 124,4; 127,5; 128,7; 132,3; 133,1; 139,5; 149,1; 155,2 (C_{Ar}, SCHC); 166,4; 192,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1526 (C=N), 1684 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅ClN₂O₂S: C 61,54; H 4,08; N 7,55; nustatyta: C 61,65; H 4,25; N 7,43.

1-[4-(4-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-metoksi-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (64)



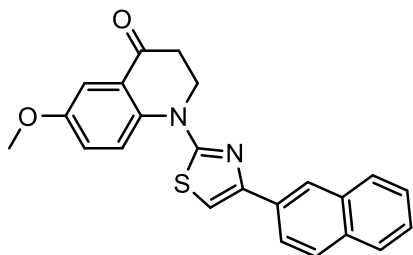
Išėiga 0,49 g (69 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 132–133 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,85 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂CO); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,36 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, NCH₂); 7,16–8,20 (m, 8H, H_{Ar}, SCH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 37,6 (CH₂CO); 49,0 (NCH₂); 55,5 (OCH₃); 104,4; 109,3; 115,4; 115,6; 122,0; 122,3; 124,3; 127,8; 130,9; 139,6; 149,3; 155,1 (C_{Ar}, SCHC); 166,4; 192,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1501 (C=N), 1683 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₅FN₂O₂S: C 64,39; H 4,27; N 7,90; nustatyta: C 64,18; H 4,15; N 7,77.

6-metoksi-1-[4-(2-okso-2H-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (65)



Išėiga 0,52 g (64 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 196–197 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,87 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, CH₂CO); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,45 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, NCH₂); 7,27–8,73 (m, 8H, H_{Ar}, H_{chr}); 7,86 (s, 1H, SCH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 37,7 (CH₂CO); 48,9 (NCH₂); 55,5 (OCH₃); 109,4; 111,1; 115,9; 119,2; 120,1; 122,1; 122,3; 124,6; 124,8; 129,0; 131,8; 139,1; 139,5; 143,7; 152,4; 155,4; 158,8 (C_{Ar}, SCHC, C_{chr}); 165,8; 192,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1523 (C=N), 1683, 1718 (2x C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₆N₂O₄S: C 65,34; H 3,99; N 6,93; nustatyta: C 65,23; H 4,01; N 6,81.

6-metoksi-1-[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (66)



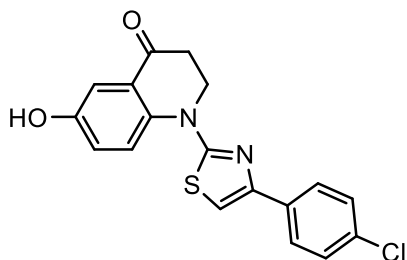
Išėiga 0,47 g (61 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 132–133 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,88 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, CH₂CO); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,43 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, NCH₂); 7,26–8,49 (m, 10H, H_{Ar}); 7,63 (s, 1H, SCH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 37,6 (CH₂CO); 49,0 (NCH₂); 55,5 (OCH₃); 105,4; 109,3; 122,0; 122,4; 124,0; 124,3; 124,4; 126,1; 126,5; 127,6; 128,2; 131,7; 132,6; 133,2; 139,7; 150,3; 155,2 (C_{Ar}, SCHC); 166,3; 192,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1523 (C=N), 1687 (C=O).

Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{23}H_{18}N_2O_2S$: C 71,48; H 4,69; N 7,25; nustatyta: C 71,33; H 4,52; N 7,14.

Bendrasis 6-metil-2,3-dihidrochinolonų 63, 66 gavimo būdas

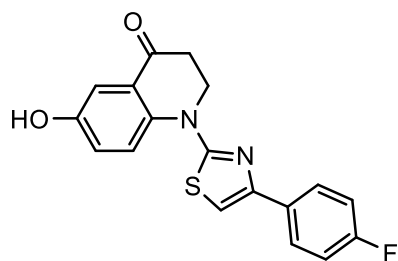
Atitinkamo chinolono **63-66** (1 mmol), koncentruotos vandenilio bromido rūgšties (3 ml) ir acto rūgšties (5 ml) mišinys virinamas 20–30 val. Tada reakcijos mišinys atvėsinamas ir neutralizuojamas praskiestu vandeniniu amoniako tirpalu iki pH 7. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir perkristalinami iš acto rūgšties.

1-[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-hidroksi-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (67)



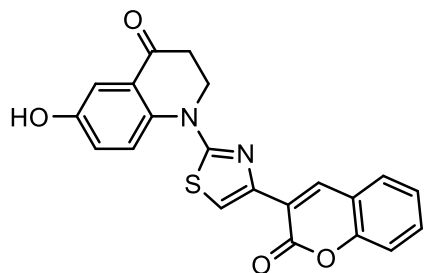
Išeiga 0,28 g (79 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 240–241 °C. 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,79 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, CH_2CO); 4,28–4,41 (m, 2H, NCH_2); 7,05–7,96 (m, 8H, H_{Ar} , SCH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 37,7 (CH_2CO); 48,9 (NCH_2); 91,1; 105,0; 111,8; 122,5; 122,6; 125,0; 127,5; 128,5; 128,7; 129,7; 132,2; 138,2; 149,1; 154,3 (C_{Ar} , $SCHC$); 166,8; 193,0 (C=N, C=O). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1561 (C=N), 1693 (C=O), 3431 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{18}H_{13}ClN_2O_2S$: C 60,59; H 3,67; N 7,85; nustatyta: C 60,51; H 3,59; N 9,85.

1-[4-(4-fluorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-6-hidroksi-2,3-dihidroksichinolin-4(1H)-onas (68)



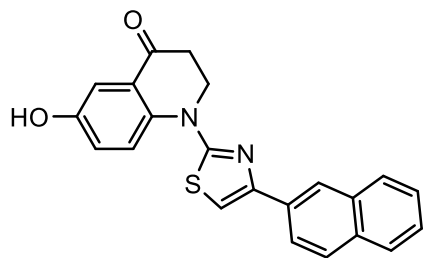
Išeiga 0,28 g (82 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 144–145 °C. 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,79 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz, CH_2CO); 4,36 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz, NCH_2); 7,06–7,99 (m, 8H, H_{Ar} , SCH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 37,7 (CH_2CO); 48,9 (NCH_2); 104,0; 111,8; 115,4; 115,6; 122,2; 122,6; 125,0; 127,8; 127,8; 130,9; 138,2; 149,3; 153,6 (C_{Ar} , $SCHC$); 166,7; 193,1 (C=N, C=O). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1506 (C=N), 1669 (C=O), 3344 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{18}H_{13}FN_2O_2S$: C 63,52; H 3,85; N 8,23; nustatyta: C 63,41; H 3,72; N 8,09.

6-hidroksi-1-[4-(2-okso-2*H*-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidroksi-chinolin-4(1*H*)-onas (69)



Išėiga 0,29 g (74 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 269–270 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,81 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂CO); 4,44 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, NCH₂); 7,05–8,72 (m, 9H, H_{Ar}, H_{chr}, SCH); ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 37,7 (CH₂CO); 48,6 (NCH₂); 110,6; 111,8; 115,9; 119,2; 120,1; 122,3; 122,6; 124,7; 125,1; 128,9; 131,8; 138,1; 139,0; 143,7; 152,4; 153,9; 158,8 (C_{Ar}, SCHC, C_{chr}); 166,0; 193,1 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1528 (C=N), 1681, 1722 (2x C=O), 3417 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₁H₁₄N₂O₄S: C 64,61; H 3,61; N 7,18; nustatyta: C 64,50; H 3,75; N 7,11.

6-hidroksi-1-[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidroksichinolin-4(1*H*)-onas (70)

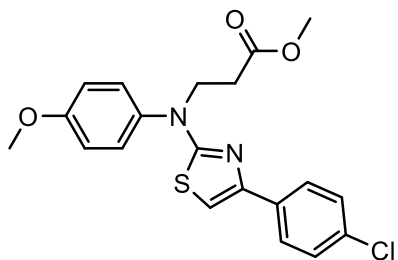


Išėiga 0,27 g (72 proc.), žalsvi kristalai, lyd. t. 183–184 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,83 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz, CH₂CO); 4,43 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, NCH₂); 7,09–8,46 (m, 11H, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 37,7 (CH₂CO); 48,8 (NCH₂); 105,0; 111,8; 122,2; 122,6; 124,0; 124,4; 124,9; 126,1; 126,5; 127,6; 128,2; 128,2; 131,7; 132,6; 133,2; 138,3; 150,3; 153,7 (C_{Ar}, SCHC); 166,7; 193,1 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1529 (C=N), 3168 (C=O), 3966 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₆N₂O₂S: C 70,95; H 4,33; N 7,52; nustatyta: C 70,81; H 4,25; N 7,43.

Bendrasis junginių 72a,b gavimo būdas

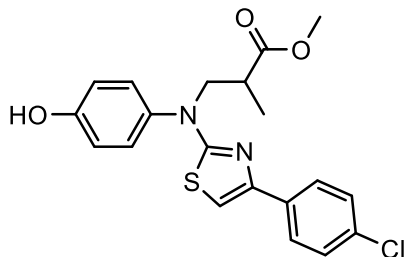
Atitinkamo tiazolo darinio **19a**, **71a** (15 mmol), metanolio (50 ml) ir 10 lašų koncentruotos sieros rūgšties mišinys virinamas 20 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu, likutis plaunamas 10 proc. natrio karbonato vandeniniu tirpalu ir perkristalinamas iš metanolio.

Metil 3-{{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino}propionatas (72a)



Išėiga 5,53 g (92 proc.), balti kristalai, lyd. t. 140–141 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,75 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂CO); 3,54 (s, 3H, COOCH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,19 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, NCH₂); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,19 (s, 1H, SCH); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 7,89 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 33,0 (CH₂CO); 49,3 (NCH₂); 52,1 (COOCH₃); 56,1 (OCH₃); 104,2 (SCH); 116,0; 128,0; 129,2; 129,7; 132,6; 134,2; 137,7; 149,9; 159,3 (C_{Ar}, SCHC); 170,6; 172,3 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1736 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₉ClN₂O₃S: C 59,62; H 4,75; N 6,95; nustatyta: C 59,52; H 4,79; N 6,81.

Metil 3-{{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropionatas (72b)

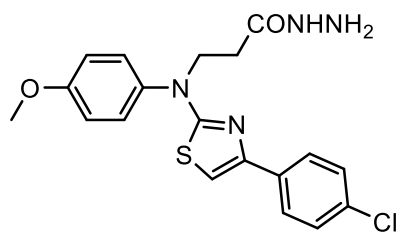


Išėiga 5,15 g (85 proc.), balti kristalai, lyd. t. 168–169 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,10 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 2,76 – 3,13 (m, 1H_X, CH); 3,46 (s, 3H, COOCH₃); 3,99 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,1 Hz, *J*^{BX} = 5,5 Hz, CH₂); 4,15 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,1 Hz, *J*^{AX} = 5,7 Hz, CH₂); 6,87 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H_{Ar}); 7,14 (s, 1H, SCH); 7,22 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H_{Ar}); 7,45 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, H_{Ar}); 7,87 (d, 2H, *J* = 7,7 Hz, H_{Ar}); 9,79 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,8 (CH₃); 38,0 (CHCH₃); 52,5 (COOCH₃); 55,4 (NCH₂); 103,4 (SCH); 116,6; 127,3; 128,6; 129,0; 131,9; 133,6; 135,7; 149,1; 157,0 (C_{Ar}, SCHC); 170,7; 174,7 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1728 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₉ClN₂O₃S: C 59,62; H 4,75; N 6,95; nustatyta: C 59,68; H 4,78; N 7,04.

Bendrasis hidrazidų 73a,b gavimo būdas

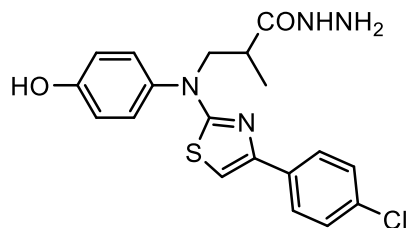
Atitinkamo metilesterio **72a,b** (0,01 mol), hidrazinmonohidrato (0,64 g, 0,02 mol) ir 2-propanolio (60 ml) mišinys virinamas 2 val. Tirpalas atvėsinamas, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio.

3-{{4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il}(4-metoksifenil)amino}propanhidrazidas (73a)



Išėiga 3,26 g (81 proc.), balti kristalai, lyd. t. 144–145 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,50 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, CH₂CO); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,15 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz, NCH₂); 4,18 (s, 2H, NH₂); 7,06 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, H_{Ar}); 7,17 (s, 1H, SCH); 7,37 (d, 2H, *J* = 9,2 Hz, H_{Ar}); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,92 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 9,11 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 31,9 (CH₂CO); 49,2 (NCH₂); 55,3 (OCH₃); 103,2 (SCH); 115,2; 127,3; 128,4; 128,9; 131,8; 133,5; 137,2; 149,1; 158,4 (C_{Ar}, SCHC); 169,3; 169,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1537 (C=N), 1631 (C=O), 3298 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₉ClN₄O₂S: C 56,64; H 4,75; N 13,91; nustatyta: C 56,62; H 4,73; N 13,90.

3-{{4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il}(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropanhidrazidas (73b)

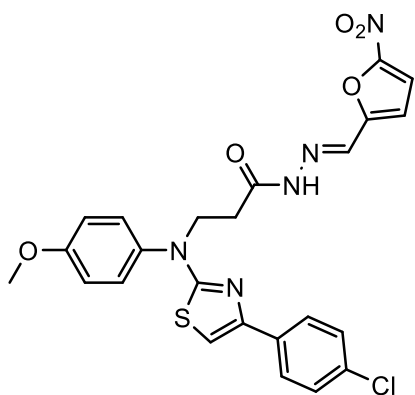


Išėiga 3,42 g (87 proc.), balti kristalai, lyd. t. 168–169 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,06 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH₃); 2,68 – 2,87 (m, 1H_X, CH); 3,86 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,4 Hz, *J*^{BX} = 7,5 Hz, CH₂); 4,05 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,5 Hz, *J*^{AX} = 6,9 Hz, CH₂); 4,12 (s, 2H, NH₂); 6,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,14 (s, 1H, SCH); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,46 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 7,89 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 9,10 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,9 (CH₃); 37,1 (CHCH₃); 55,6 (NCH₂); 103,2 (SCH); 116,5; 127,4; 128,6; 128,9; 131,8; 133,7; 136,3; 149,2; 156,9 (C_{Ar}, SCHC); 171,0; 173,3 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1520 (C=N), 1629 (C=O), 3286 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₉H₁₉ClN₄O₂S: C 56,64; H 4,75; N 13,91; nustatyta: C 56,69; H 4,80; N 13,97.

Bendrasis hidrazonų 74-76a,b gavimo būdas

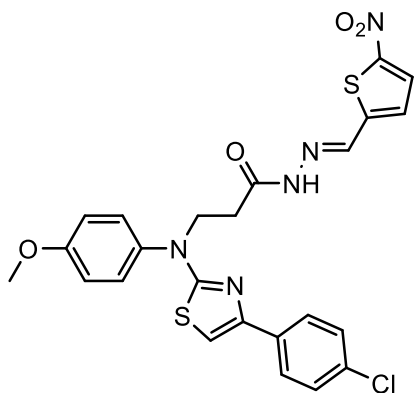
Atitinkamo hidrazido **74-76a,b** (0,25 mmol), atitinkamo aromatinio aldehido (0,5 mmol) ir metanolio (10 ml) mišinys virinamas 1 val. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami metanolio ir perkristalinami iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

(*E/Z*)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)-*N'*-[(5-nitrofurano-2-il)metilen]propanhidrazidas (74a)



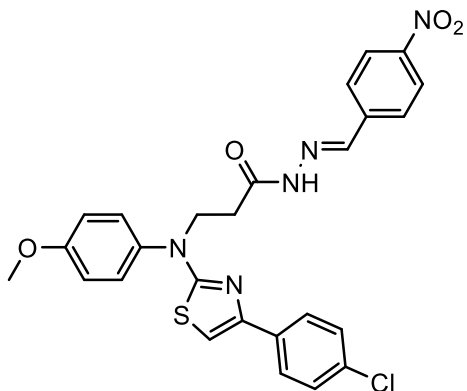
Išėiga 0,09 g (69 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 184–185 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 2,71 (t, 0,6H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,06 (t, 1,4H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,21–4,31 (m, 2H, NCH₂); 7,02–7,90 (m, 11H, H_{Ar}); 7,95 (s, 0,7H, N=CH); 8,11 (s, 0,3H, N=CH); 11,76 (s, 0,7H, NH); 11,84 (s, 0,3H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 29,9 (CH₂CO); 47,8 (NCH₂); 55,2 (OCH₃); 103,4 (SCH); 114,5; 115,2; 127,3; 128,4; 128,4; 128,8; 128,9; 128,9; 131,7; 136,9; 137,5; 148,8; 151,6; 151,7; 160,2 (C_{Ar}, SCHC); 169,8; 172,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1676 (C=O), 3204 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₄H₂₀ClN₅O₅S: C 54,81; H 3,83; N 13,32; nustatyta: C 54,78; H 3,82; N 13,29.

(*E/Z*)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)-*N'*-[(5-nitrotiofeno-2-il)metilen]propanhidrazidas (75a)



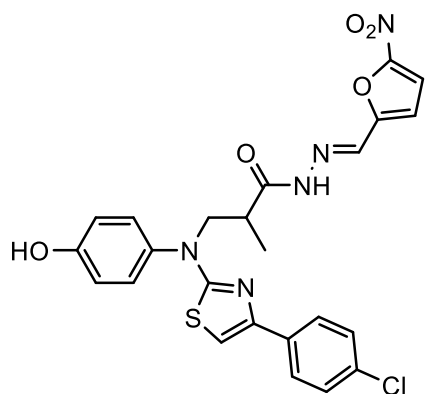
Išėiga 0,10 g (75 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 199–200 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 2,70 (t, 0,6H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,05 (t, 1,4H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,27 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, NCH₂); 7,00–8,11 (m, 11H, H_{Ar}); 8,14 (s, 0,7H, N=CH); 8,41 (s, 0,3H, N=CH); 11,78 (s, 0,7H, NH); 11,82 (s, 0,3H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 30,7; 33,1 (CH₂CO); 48,7 (NCH₂); 55,2; 55,3 (OCH₃); 103,2; 103,3 (SCH); 115,1; 115,2; 127,2; 127,3; 128,3; 128,4; 128,7; 128,8; 128,9; 130,3; 146,6; 146,8; 149,1; 150,2; 158,4 (C_{Ar}, SCHC); 167,2; 169,8; 172,6 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1509 (C=N), 1675 (C=O), 3110 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₄H₂₀ClN₅O₄S₂: C 53,18; H 3,72; N 12,92; nustatyta: C 53,15; H 3,68; N 12,90.

(*E/Z*)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)-*N'*-(4-nitrobenziliden)propanhidrazidas (76a)



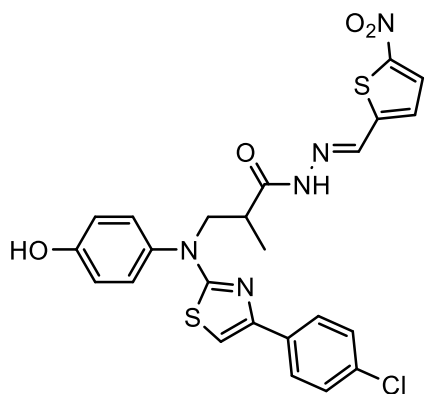
Išėiga 0,12 g (92 proc.), tamsiai oranžiniai kristalai, lyd. t. 210–211 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 2,71 (t, 0,6H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,15 (t, 1,4H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,80; 3,82 (2s, 3H, OCH₃); 4,26 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, NCH₂); 7,05–8,30 (m, 14H, H_{Ar}, N=CH); 11,68 (s, 0,7H, NH); 11,76 (s, 0,3H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 30,8; 33,0 (CH₂CO); 49,0 (NCH₂); 55,2 (OCH₃); 103,3 (CH); 115,2; 123,7; 123,9; 127,2; 127,3; 127,4; 127,8; 128,4; 128,4; 128,9; 128,9; 131,7; 133,5; 137,1; 137,2; 140,3; 140,4; 140,6; 143,5; 147,4; 147,6; 149,1; 158,4 (C_{Ar}, SCHC); 167,1; 169,7; 169,8; 172,8 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1509 (C=N), 1677 (C=O), 2958 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₆H₂₂ClN₅O₄S: C 58,26; H 4,14; N 13,07; nustatyta: C 58,23; H 4,11; N 13,05.

(*E/Z*)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metil-*N'*-([5-nitrofuran-2-il]metilen)propanhidrazidas (74b)



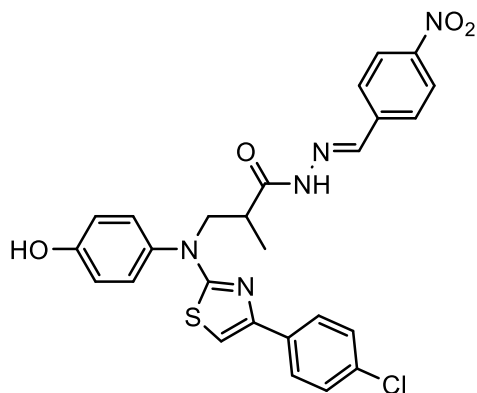
Išėiga 0,11 g (84 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 196–197 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 1,10 (d, 2,1H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 1,15 (d, 0,9H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,60–2,84 (m, 1H_X, CH); 3,81–4,12 (m, 2H, NCH₂); 7,05–8,30 (m, 11H, H_{Ar}, N=CH); 11,61 (s, 0,7H, NH); 11,73 (s, 0,3H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,5 (CH₃); 37,2; 37,8 (CHCH₃); 55,1 (NCH₂); 103,9 (SCH); 114,4; 115,2; 127,5; 128,4; 128,5; 128,8; 129,0; 128,9; 131,5; 136,5; 137,6; 149,0; 151,1; 151,5; 160,4 (C_{Ar}, SCHC); 169,5; 173,1 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1671 (C=O), 2962 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₄H₂₀ClN₅O₅S: C 54,81; H 3,83; N 13,32; nustatyta: C 54,85; H 3,89; N 13,41.

(*E/Z*)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metil-*N'*-(5-nitrotiofen-2-il)metilen)propanhidrazidas (75b)



Išėiga 0,13 g (95 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 215–216 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 1,10 (d, 2,1H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 1,14 (d, 0,9H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,58 – 2,81 (m, 1H_X, CH); 3,89–4,16 (m, 2H, NCH₂); 7,11–8,15 (m, 11H, H_{Ar}); 8,11 (s, 0,7H, N=CH); 8,38 (s, 0,3H, N=CH); 11,69 (s, 0,7H, NH); 11,85 (s, 0,3H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,5 (CH₃); 37,0; 37,6 (CHCH₃); 55,1 (NCH₂); 103,2; (SCH); 115,0; 115,5; 127,7; 127,9; 128,5; 128,4; 128,7; 128,8; 129,1; 130,3; 146,6; 146,9; 148,0; 150,4; 158,4 (C_{Ar}, SCHC); 167,6; 169,0; 172,1 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1680 (C=O), 3114 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₄H₂₀ClN₅O₄S₂: C 53,18; H 3,72; N 12,92; nustatyta: C 53,21; H 3,68; N 12,99.

(*E/Z*)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metil-*N'*-(4-nitrobenziliden)propanhidrazidas (76b)

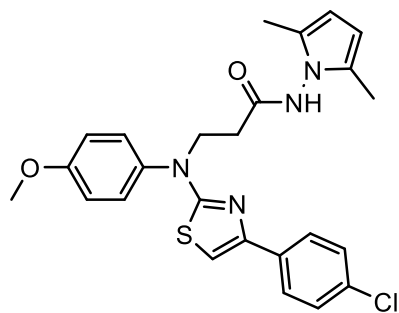


Išėiga 0,11 g (82 proc.), tamsiai oranžiniai kristalai, lyd. t. 229–230 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 1,12 (d, 2,1H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 1,16 (d, 0,9H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,61 – 2,86 (m, 1H_X, CH); 3,91–4,18 (m, 2H, NCH₂); 7,09–8,35 (m, 14H, H_{Ar}, N=CH); 11,61 (s, 0,7H, NH); 11,78 (s, 0,3H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,1 (CH₃); 36,9; 37,4 (CHCH₃); 55,3 (NCH₂); 103,5 (CH); 115,1; 123,9; 123,9; 127,3; 127,5; 127,2; 127,9; 128,1; 128,4; 129,0; 128,9; 132,7; 134,5; 137,3; 137,5; 140,1; 140,6; 140,6; 143,1; 147,5; 147,8; 148,8; 158,6 (C_{Ar}, SCHC); 167,1; 169,5; 169,9; 172,7 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1660 (C=O), 2962 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₆H₂₂ClN₅O₄S: C 58,26; H 4,14; N 13,07; nustatyta: C 58,20; H 4,10; N 13,12.

Bendrasis junginių 77a,b gavimo būdas

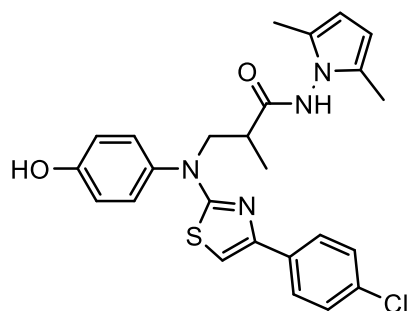
Atitinkamo hidrazido **73a,b** (3 mmol), 2,5-heksandiono (0,32 ml, 4 mmol), acto rūgštis (0,5 ml) ir 2-propanolio (20 ml) mišinys virinamas 4 val., po to skiedžiamas vandeniu (20 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)propanamidas (77a)



Išeiga 0,88 g (61%), balti kristalai, lyd. t. 131–132 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,98; 2,03 (2x s, 6H, 2x CH₃); 2,78 (t, 2H, *J* = 6,8 Hz, CH₂CO); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,28 (2H, t, *J* = 6,8 Hz, NCH₂); 5,65 (s(0,9)2H, CH); 5,73 (s(0,1)2H, CH); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,21 (s, 1H, SCH); 7,38–7,53 (m, 4H, H_{Ar}); 7,93 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 10,15 (s, 0,1H, NH); 10,62 (s, 0,9H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 10,8 (CH₃); 31,6 (CH₂CO); 48,7 (NCH₂); 55,3 (OCH₃); 102,8 (2x CH); 103,4 (CH); 115,2; 126,6; 127,3; 128,4; 128,8; 131,8; 133,5; 137,1; 149,4; 158,4 (C_{Ar}, SCHC); 169,6; 169,9 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1677 (CO), 3255 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₅H₂₅ClN₄O₂S: C 62,43; H 5,24; N 11,65; nustatyta: C 62,40; H 5,22; N 11,63.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)-2-metilpropanamidas (77b)

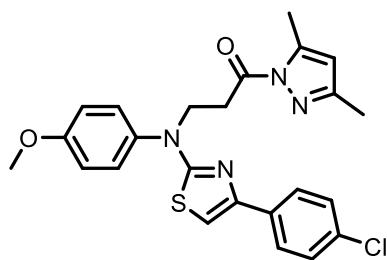


Išeiga 1,10 g (76%), balti kristalai, lyd. t. 156–157 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,11 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 1,91; 2,04 (s, 6H, 2x CH₃); 2,54–2,83 (m, 1H_X, CH); 3,90–4,14 (m, 2H, NCH₂); 5,62 (s(0,9)2H, CH); 5,74 (s(0,1)2H, CH); 7,09 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,23 (s, 1H, SCH); 7,38–7,53 (4H, m, H_{Ar}); 7,95 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 10,11 (s, 0,1H, NH); 10,65 (s, 0,9H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 10,82; 15,5 (3x CH₃); 37,3; (CHCH₃); 55,0 (NCH₂); 102,2; 103,1 (2x CH); 115,1; 126,6; 127,4; 128,1; 128,8; 131,8; 133,2; 136,8; 149,4; 158,1 (C_{Ar}, SCHC); 169,7; 169,6 (C=N, C=O). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N), 1679 (C=O), 3251 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₅H₂₅ClN₄O₂S: C 62,43; H 5,24; N 11,65; nustatyta: C 62,38; H 5,17; N 11,69.

Bendrasis junginių 78a,b gavimo būdas

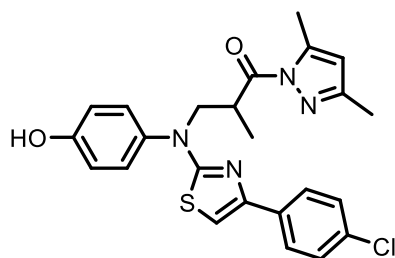
Atitinkamo hidrazido **73a,b** (3 mmol), 2,4-pentandiono (0,28 ml, 4 mmol), acto rūgštis (0,5 ml) ir 2-propanolio (20 ml) mišinys virinamas 6 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš metanolio.

3-{(4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino}-1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)propan-1-onas (78a)



Išėiga 1,18 g (84 proc.), balti kristalai, lyd. t. 178–179 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,04 (s, 3H, CHCC_3); 2,52 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2CO); 2,63 (s, 3H, CHCC_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 4,15 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, NCH_2); 6,12 (s, 1H, CCHC); 7,08 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz, H_{Ar}); 7,17 (s, 1H, SCH); 7,36 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz, H_{Ar}); 7,47 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,92 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 13,5; 14,5 (2x CH_3); 31,2 (CH_2CO); 48,5 (NCH_2); 55,3 (OCH_3); 103,6 (SCH); 110,8; 115,1; 127,3; 128,6; 128,8; 131,9; 133,5; 137,3; 143,9; 149,1; 158,8; 160,4 (C_{Ar} , C_{Pir} ; SCHC); 170,5; 171,2 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1515 ($\text{C}=\text{N}$), 1628 ($\text{C}=\text{O}$). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C 61,73; H 4,96; N 12,00; nustatyta: C 61,81; H 4,90; N 12,05.

3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-1-onas (78b)

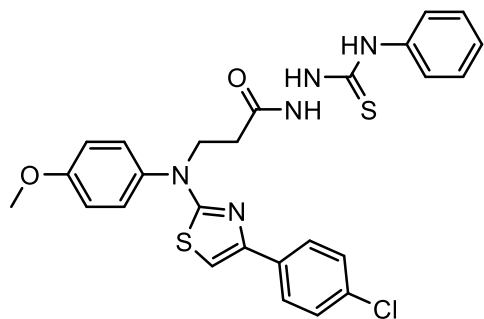


Išėiga 1,05 g (75 proc.), balti kristalai, lyd. t. 182–183 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,06 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH_3); 2,03 (s, 3H, CHCC_3); 2,60 (s, 3H, CHCC_3); 2,68 – 2,87 (m, 1H $_X$, CH); 3,85 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 13,4$ Hz, $J^{BX} = 7,5$ Hz, CH_2); 4,05 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 13,5$ Hz, $J^{AX} = 6,9$ Hz, CH_2); 6,19 (s, 1H, CCHC); 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,15 (s, 1H, SCH); 7,20 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,45 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,89 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 13,3; 14,7 (2x CH_3); 15,9 (CHCC_3); 37,1 (CHCH_3); 55,6 (NCH_2); 103,2 (SCH); 110,6; 116,5; 127,6; 128,6; 128,8; 131,7; 133,7; 136,3; 144,2; 149,2; 156,9; 158,6 (C_{Ar} , SCHC); 170,9; 173,9 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$). **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1521 ($\text{C}=\text{N}$), 1625 ($\text{C}=\text{O}$). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: C 61,73; H 4,96; N 12,00; nustatyta: C 61,76; H 4,94; N 11,97.

Bendrasis junginių 79a,b gavimo būdas

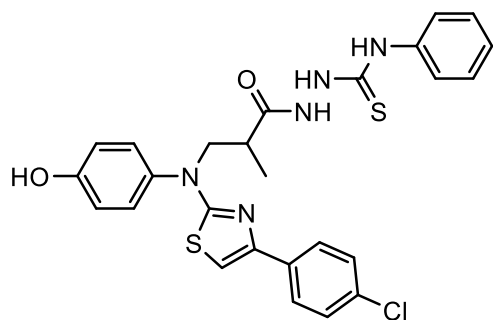
Atitinkamo hidrazido **73a,b** (1 mmol), fenilizotiocianato (0,18 ml, 1,5 mmol) ir metanolio (15 ml) mišinys virinamas 3 val. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio.

2-{3-([4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propanoil}-N-fenilhidrazin-1-karbotioamidas (**79a**)



Išėiga 0,48 g (91 proc.), balti kristalai, lyd. t. 131–132 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,69 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, CH₂CO); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,21 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz, NCH₂); 7,07 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,14–7,22 (m, 2H, SCH, NH); 7,30–7,53 (m, 7H, H_{Ar}); 7,92 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 9,56 (s, 1H, NH); 10,00 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 31,6 (CH₂CO); 48,4 (NCH₂); 55,3 (OCH₃); 103,3 (SCH); 115,2; 125,0; 127,2; 127,9; 128,4; 128,6; 129,0; 131,8; 133,4; 137,1; 139,0; 149,1; 158,4 (C_{Ar}, SCHC); 169,3; 169,9; 180,8 (C=N, C=O, C=S). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1241 (C=S), 1509 (C=N), 1691 (C=O), 3168 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₆H₂₄ClN₅O₂S₂: C 58,04; H 4,50; N 13,02; nustatyta: C 58,11; H 4,43; N 13,12.

2-{3-([4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il][4-hidroksifenil]amino)-2-metilpropanoil}-N-fenilhidrazin-1-karbotioamidas (**79b**)

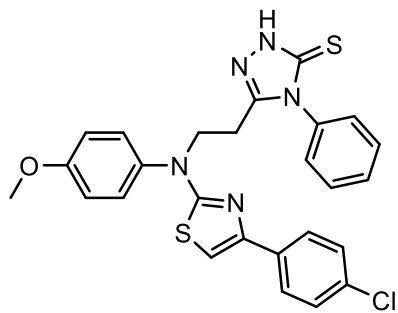


Išėiga 0,51 g (95 proc.), balti kristalai, lyd. t. 156–157 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,14 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH₃); 2,64–2,76 (m, 1H_X, CH); 4,14 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,6 Hz, *J*^{BX} = 7,3 Hz, CH₂); 4,22 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,5 Hz, CH₂); 7,92 (m, 14H, H_{Ar}, SCH, NH); 9,56; 9,86 (2x s, 2H, NH, OH); 10,15 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,0 (CH₃); 38,0 (CHCH₃); 55,5 (NCH₂); 103,4 (SCH); 116,3; 125,3; 127,1; 127,5; 128,6; 128,0; 129,2; 131,9; 133,2; 135,1; 139,1 149,6; 155,0 (C_{Ar}, SCHC); 171,0; 175,9; 180,2 (C=N, C=O, C=S). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1235 (C=S), 1510 (C=N), 1699 (C=O), 3150 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₆H₂₄ClN₅O₂S₂: C 58,04; H 4,50; N 13,02; nustatyta: C 58,10; H 4,56; N 13,11.

Bendrasis junginių 80a,b gavimo būdas

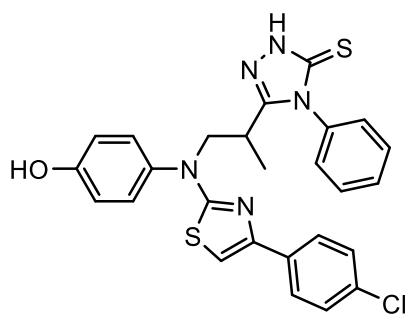
Atitinkamo tiosemikarbazido **79a,b** (0,5 mmol) ir 10 proc. kalio hidroksido vandeninio tirpalo (10 ml) mišinys virinamas 8 val. Reakcijos mišinys atvėsintas ir parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi iki pH 4. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu iki neutralios terpės, perkristalinami iš dimetilformamido ir vandens mišinio.

5-{2-([4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)etil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas (80a)



Išėiga 0,18 g (69 proc.), balti kristalai, lyd. t. 230–231 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,93 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_2C); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 4,04 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, NCH_2); 7,02 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,15 (s, 1H, SCH); 7,21 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,31–7,37 (m, 2H, H_{Ar}); 7,48 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}); 7,50–7,56 (m, 3H, H_{Ar}); 7,79 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}); 13,77 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 23,8 (CH_2C); 49,2 (NCH_2); 55,3 (OCH_3); 103,4 (SCH); 115,2; 127,3; 128,1; 128,4; 128,7; 129,3; 129,4; 131,8; 133,3; 133,5; 136,7; 149,1; 149,9; 158,5 (C_{Ar} , SCHC); 167,6; 169,6 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{S}$). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1244 ($\text{C}=\text{S}$), 1509 ($\text{C}=\text{N}$), 2920 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{OS}_2$: C 60,05; H 4,26; N 13,47; nustatyta: C 60,03; H 4,22; N 13,46.

5-(1-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)propan-2-il)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas (80b)

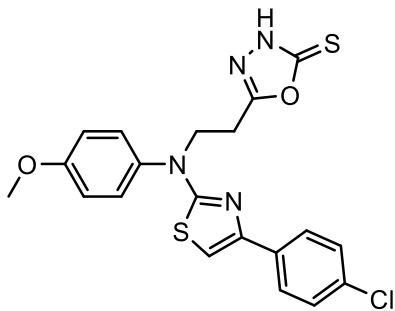


Išėiga 0,21 g (78 proc.), balti kristalai, lyd. t. 252–253 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3); 2,60–2,77 (m, 1H $_X$, CH); 4,12 (dd, 1H $_B$, $J^{BA} = 14,6$ Hz, $J^{BX} = 7,1$ Hz, CH_2); 4,18 (dd, 1H $_A$, $J^{AB} = 14,6$ Hz, $J^{AX} = 7,0$ Hz, CH_2); 6,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,19 (s, 1H, SCH); 7,25 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,32–7,39 (m, 2H, H_{Ar}); 7,44 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}); 7,48–7,58 (m, 3H, H_{Ar}); 7,85 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}); 9,81 (s, 1H, OH); 12,01 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,0 (CH_3); 38,1 (CHCH_3); 55,2 (NCH_2); 103,5 (SCH); 116,1; 127,8; 128,1; 128,6; 128,9; 129,1; 129,5; 131,8; 133,6; 133,8; 136,2; 149,1; 149,8; 156,8 (C_{Ar} , SCHC); 168,3; 172,1 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{S}$). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1251 ($\text{C}=\text{S}$), 1512 ($\text{C}=\text{N}$), 2965 (NH), 3560 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{OS}_2$: C 60,05; H 4,26; N 13,47; nustatyta: C 60,02; H 4,26; N 13,51.

Bendrasis junginių 81a,b gavimo būdas

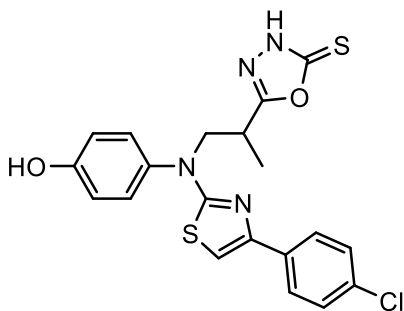
Į mišinį, sudarytą iš etanolio (15 ml) ir kalio hidroksido (0,08g, 1,5 mmol), lėtai sulašinamas CS₂ (0,18 ml, 1,5 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 15 min. Į gautą mišinį sulašinamas atitinkamo hidrazido **73a,b** (1,5 mmol) etanolinis (10 ml) tirpalas ir mišinys virinamas 72 val. Skystoji fazė nugarinama rotaciniu garintuvu sumažinu slėgiu, likutis tirpinamas vandenyje (15 ml) ir parūgštinamas druskos rūgštimi iki pH 3. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio.

5-{2-([4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)etil}-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tionas (81a)



Išėiga 0,42 g (63 proc.), balti kristalai, lyd. t. 172–173 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 3,32 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, CH₂C); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 4,33 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz, NCH₂); 7,07 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,18 (s, 1H, SCH); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 7,86 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 9,09 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 23,0 (CH₂C); 49,7 (NCH₂); 55,3 (OCH₃); 103,5 (SCH); 115,3; 127,2; 128,5; 128,7; 131,8; 133,3; 136,6; 149,0; 154,3 (C_{Ar}, SCHC); 158,5; 164,2; 169,7 (2x C=N, C=S). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 3477 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₇ClN₄O₂S₂: C 53,99; H 3,85; N 12,59; nustatyta: C 53,96; H 3,87; N 12,57.

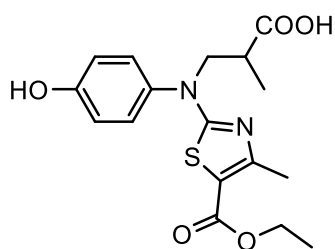
5-{1-([4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il][4-hidroksifenil]amino)propan-2-il}-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tionas (81b)



Išėiga 0,58 g (66 proc.), balti kristalai, lyd. t. 153–154 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,13 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃); 2,56–2,79 (m, 1H_X, CH); 4,14 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,1 Hz, *J*^{BX} = 6,4 Hz, CH₂); 4,21 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,1 Hz, *J*^{AX} = 6,5 Hz, CH₂); 6,92 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,19 (s, 1H, SCH); 7,21 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,46 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 7,86 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 9,09 (s, 1H, NH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,02 (CH₃); 38,3 (CHCH₃); 55,5 (NCH₂); 103,2 (SCH); 116,6; 127,4; 128,6; 129,0; 131,8; 133,4; 135,9; 149,13; 154,6 (C_{Ar}, SCHC); 157,9; 168,4; 172,3 (2x C=N, C=S). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 3141, 3501 (OH, NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₀H₁₇ClN₄O₂S₂: C 53,99; H 3,85; N 12,59; nustatyta: C 53,86; H 3,86; N 12,63.

3-{(5-[etoksikarbonil]-4-metiltiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino}-2-metilpropano rūgštis (82)

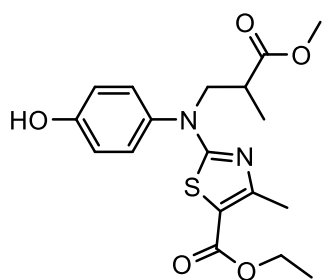
N-tiokarbomoil- β -alaninas **4b** (10,17 g, 40 mmol) ir natrio acetatas (4,92 g, 60 mmol) ištirpinami vandenyje (150 ml), į verdantį tirpalą per 0,5 val. sulašinamas etil 2-chloroacetatas (6,24 ml, 44 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas 5 val. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir perkristalinami iš metanolio ir vandens mišinio.



Išėiga 12,85 g (88 proc.), balti kristalai, lyd. t. 150–151°C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , m. d.): 1,08 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CHCH₃); 1,16 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH₂CH₃); 2,45 (s, 3H, CCH₃); 2,58–2,84 (m, 1H_X, CH); 3,79–4,25 (m, 4H, NCH₂, CH₂CH₃); 6,86 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{Ar}); 7,21 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{Ar}); 9,84 (s, 1H, OH); 12,32 (s, 1H, COOH). **¹³C BMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , m. d.): 14,2; 14,8 (CH₂CH₃, CHCH₃); 17,4 (CCH₃); 37,8 (CHCH₃); 54,4 (CH₂CH₃); 59,9 (NCH₂); 108,7; 116,7; 128,8; 134,6; 157,5; 159,4 (C_{Ar}, SCCN); 161,7; 172,1; 175,5 (2x C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm⁻¹: 1510 (C=N), 1645, 1715 (C=O), 3340 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₇H₂₀N₂O₅S: C 56,03; H 5,53; N 7,69; nustatyta: C 56,10; H 5,56; N 7,63.

Etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilatas (83)

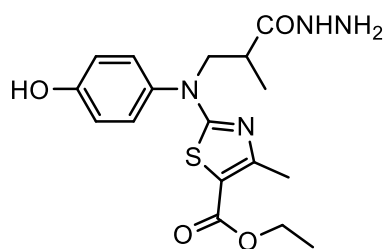
Etilesterio **82** (12,75 g, 35 mmol), metanolio (90 ml) ir koncentruotos sieros rūgšties (0,5 ml) mišinys virinamas 13 val. Rotaciniu garintuvu sumažintu slėgiu nugarinama pusė tirpiklio ir įdedama natrio karbonato (1,5 g), gautas reakcijos mišinys gerai išmaišomas ir lėtai praskiedžiamas vandeniu (150 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir perkristalinami iš 2-propanolio ir vandens mišinio.



Išėiga 11,21 g (85 proc.), balti kristalai, lyd. t. 131–132°C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ , m. d.): 1,09 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CHCH₃); 1,16 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH₂CH₃); 2,45 (s, 3H, CCH₃); 3,47 (s, 3H, COOCH₃); 2,70–2,99 (m, 1H_X, CH); 3,80–4,49 (m, 4H, NCH₂, CH₂CH₃); 6,87 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,20 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 9,85 (s, 1H, OH). **¹³C BMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ , m. d.): 14,2; 14,5 (CH₂CH₃, CHCH₃); 17,4 (CCH₃); 37,8 (CHCH₃); 51,5 (COOCH₃); 54,4 (CH₂CH₃); 59,9 (NCH₂); 108,8; 116,7; 128,7; 134,6; 157,5; 159,4 (C_{Ar}, SCCN); 161,7; 171,9; 174,2 (2x C=O, C=N). **IR** (KBr), ν , cm⁻¹: 1519 (C=N), 1642, 1731 (C=O), 3315 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₈H₂₂N₂O₅S: C 57,13; H 5,86; N 7,40; nustatyta: C 57,15; H 5,81; N 7,46.

Etil 2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilatats (84)

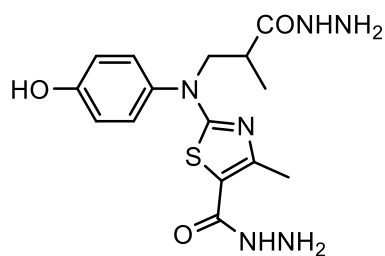
Esterio **83** (1,89 g, 5 mmol), hidrazino monohidrato (1,4 ml, 15 mmol) ir 2-propanolio (20 ml) mišinys virinamas 30 val. Reakcijos mišinys atvėsintas, susidarę kristalai nufiltruojami ir praplaunami 2-propanoliu, perkristalinami iš 1,4-dioksano ir vandens mišinio.



Išeiga 1,45 g (77 proc.), balti kristalai, lyd. t. 156–157°C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,04 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CHCH₃); 1,16 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, CH₂CH₃); 2,46 (s, 3H, CCH₃); 2,55–2,72 (m, 1H_X, CH); 3,63–4,21 (m, 6H, NCH₂, OCH₂CH₃, NH₂); 6,84 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,16 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 9,03 (s, 1H, NH); 9,79 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,2; 15,6 (CH₂CH₃, CHCH₃); 17,4 (CCH₃); 36,8 (CHCH₃); 54,8 (CH₂CH₃); 59,9 (NCH₂); 108,6; 116,6; 128,6; 135,0; 157,3; 159,5 (C_{Ar}, SCCN); 161,8; 172,0; 172,8 (2x C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1513 (C=N), 1638, 1715 (C=O), 3330 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₇H₂₂N₄O₄S: C 53,95; H 5,86; N 14,80; nustatyta: C 53,99; H 5,78; N 14,88.

2-[(3-hidrazinil-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-karbohidrazidas (85)

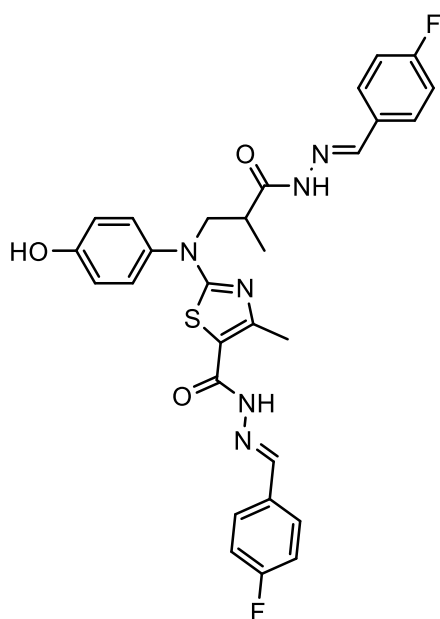
Esterio **83** (9,46 g, 25 mmol) ir hidrazino monohidrato (28 ml) mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 1 val. Reakcijos mišinys atvėsintas, skiedžiamas 2-propanoliu (130 ml) ir laikomas šaldytuve 48 val. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš 1,4-dioksano ir vandens mišinio.



Išeiga 8,76 g (89 proc.), balti kristalai, lyd. t. 193–194°C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,00 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CHCH₃); 2,40 (s, 3H, CCH₃); 2,54–2,83 (m, 1H_X, CH); 3,75 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,4 Hz, *J*^{BX} = 7,5 Hz, CH₂); 4,00 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,4 Hz, *J*^{AX} = 7,0 Hz, CH₂); 4,10; 4,25 (2x s, 4H, NH₂); 6,83 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,14 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 8,78; 9,02; 9,72 (3x s, 3H, 2x NH, OH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,7 (CHCH₃); 17,5 (CCH₃); 36,9 (CHCH₃); 59,9 (NCH₂); 112,0; 116,5; 128,8; 135,5; 153,1; 157,0 (C_{Ar}, SCCN); 162,3; 170,0; 173,0 (2x C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1519 (C=N), 1640, 1715 (C=O), 3328 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₁₆H₂₀N₆O₄S: C 48,97; H 5,14; N 21,42; nustatyta: C 48,95; H 5,16; N 21,48.

***N'*-(4-fluorbenziliden)-2-{(3-[2-(4-fluorbenziliden)hidrazinil]-2-metil-3-oksopropil)(4-hidroksifenil)amino}-4-metiltiazol-5-karbohidrazidas (86)**

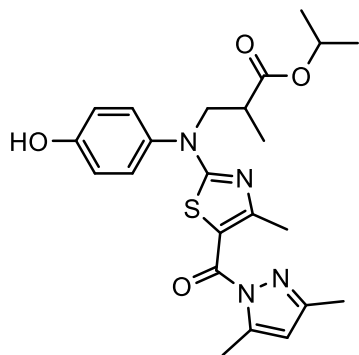
Dihidrazido **85** (1,00 g, 2,74 mmol), *p*-fluorbenzaldehydo (0,73 g, 5,76 mmol) ir DMSO (5ml) mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 3 val., skiedžiamas vandeniui (20 ml), nufiltruojamas, susidarę kristalai plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš DMSO ir vandens mišinio.



nustatyta: C 60,56; H 4,47; N 14,67.

Išėiga 1,36 g (86 proc.), balti kristalai, lyd. t. 236–237°C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): (izomerų mišinys 0,7/0,3), 1,16 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz, CHCH₃); 2,60 (s, 3H, CCH₃); 2,74–2,90 (m, 1H_X, CH); 3,66–4,38 (m, 2H, CH₂); 6,04–8,45 (m, 12H, H_{Ar}, 2x NCH); 7,14 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 9,93; 10,02 (0,3s, 0,7s, 1H, NH); 11,29; 11,32 (0,3s, 0,7s, 1H, NH); 11,42 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,2 (CHCH₃); 15,8 (SCH₃); 33,9 (CHCH₃); 54,1 (NCH₂); 115,5; 115,7; 115,9; 116,5; 116,6; 128,6; 128,7; 129,0; 129,1; 129,3; 130,8; 131,0; 135,2; 141,6; 145,5; 149,8 (C_{Ar}, SCCN, NCH); 157,4; 170,3; 175,5 (2x C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N), 1640, 1712 (C=O), 3114 (NH), 3328 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₉H₂₆F₂N₆O₃S: C 60,41; H 4,55; N 14,57;

Izopropil 3-[[5-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-karbonil)-4-metiltiazol-2-il][4-hidroksifenil]amino]-2-metilpropionatas (87)



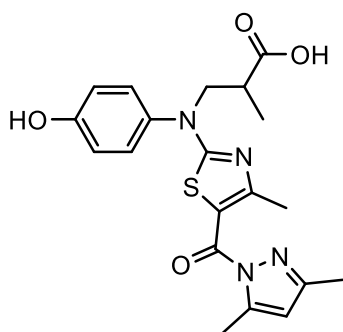
Dihidrazido **85** (1,00 g, 2,74 mmol), 2,4-pentandiono (0,68 ml, 6,86 mmol), acto rūgšties (5 lašai) ir 2-propanolio (15 ml) mišinys maišomas 9 val., atvėsinamas, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio.

Išėiga 0,99 g (79 proc.), balti kristalai, lyd. t. 186–187°C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,03 ir 1,09 (2x d, 6H, 2x CH(CH₃)₂); 1,07 (d, 3H, CHCH₃); 2,06 (s, 3H, CHCCH₃); 2,48 (s, 3H, CCH₃); 2,57 (s, 3H, CHCCH₃); 2,62–2,84 (m, 1H_X, CH); 3,90 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 8,5 Hz, CH₂); 4,23 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,7 Hz, *J*^{AX} = 8,6 Hz, CH₂); 6,13 (s, 1H, CCHC); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,24 (d, 2H, *J*

= 8,6 Hz, H_{Ar}); 9,85 (s, 1H, OH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 13,4; 14,2; 14,6; 20,0; 21,2, 21,4; 38,0; 54,4; 67,5; 107,7; 110,9; 116,7; 128,7; 134,0; 143,5; 149,7; 157,4; 160,4; 165,4; 173,3; 176,1. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1615, 1760 (C=O), 3320 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{23}H_{28}N_4O_4S$: C 60,51; H, 6,18; N 12,27; nustatyta: C 60,62; H 6,25; N 12,18.

3-[[5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-karbonil)-4-metiltiazol-2-il][4-hidroksifenil]amino]-2-metilpropano rūgštis (88)

Dihidrazido **85** (1,03 g, 2,74 mmol), 2,4-pentandiono (0,68 ml, 6,86 mmol), acto rūgšties (5 lašai) ir 1,4-dioksano (15 ml) mišinys virinamas 7 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu, gauta dervinė medžiaga kelis kartus plaunama vandeniu, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio.

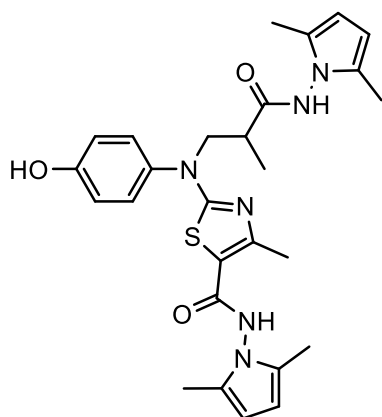


Išeiga 0,82 g (70 proc.), balti kristalai, lyd. t. 151–152°C. 1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,10 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $CHCH_3$); 2,04 (s, 3H, $CHCCH_3$); 2,48 (s, 3H, CCH_3); 2,58 (s, 3H, $CHCCH_3$); 2,60 (s, 3H, CCH_3); 2,61–2,80 (m, 1H_X, CH); 3,97–4,26 (m, 2H, CH_2); 6,12 (s, 1H, $CCHC$); 6,88 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 9,87 (s, 1H, OH); 12,30 (s, 1H, COOH). ^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 13,5; 14,2; 14,8; 20,1; 37,8; 54,6; 107,7; 110,9; 116,7; 128,7; 134,3; 143,5; 149,7; 157,3; 160,4; 165,4; 175,5;

176,2. IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1612, 1730 (C=O), 3390 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $C_{20}H_{22}N_4O_4S$: C 57,96; H 5,35; N 13,52; nustatyta: C 57,92; H 5,31; N 13,58.

N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-2-[[3-({2,5-dimetil-1H-pirol-1-il}amino)-2-metil-3-oksopropil][4-hidroksifenil]amino]-4-metiltiazol-5-karboamidai (89)

Dihidrazido **85** (1,00 g, 2,74 mmol), 2,5-heksandiono (0,78 ml, 6,85 mmol), acto rūgšties (5 lašai) ir 2-propanolio (15 ml) mišinys virinamas 10 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu, likutis kelis kartus plaunamas vandeniu, susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš metanolio.

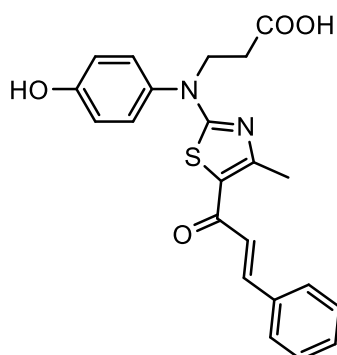


Išėiga 1,32 g (92 proc.), balti kristalai, lyd. t. 259–260 °C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,21 (d, 3H, *J* = 7,00 Hz, CHCH₃); 1,93 (m, 12H, CH₃); 2,49 (s, 3H, CCH₃); 2,81–2,98 (m, 1H_X, CH); 4,03 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 6,9 Hz, CH₂); 4,10 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,6 Hz, CH₂); 5,61 (s, 4H, CHCH); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,29 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 9,83; 10,31; 10,65 (3 s, 3H, 2x NH, OH). **¹³C BMR** (100 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 10,8; 10,9; 11,0; 16,1; 17,8; 37,0; 54,3; 102,8; 102,9; 103,0; 109,9; 116,8; 126,6; 126,7; 127,0; 128,8; 135,2; 156,5; 157,4; 161,2; 170,8; 173,3. **IR** (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N), 1612, 1725 (C=O), 3410 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₇H₃₂N₆O₃S: C 62,29; H 6,20; N 16,14; nustatyta: C 62,31; H 6,18; N 16,20.

Bendrasis chalkonų 90-95a, 96-101b gavimo būdas

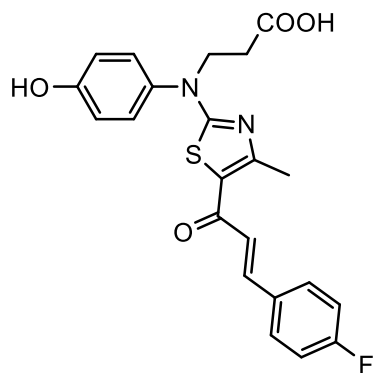
Tiazolo darinys **12a,b** (1,6 mmol) ištirpinamas metanolyje (5 ml) ir sulašinamas į suspensiją, sudarytą iš 10 proc. vandeninio natrio hidroksido tirpalo (5 ml) ir atitinkamo aromatinio aldehido (1,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 24 val., po to praskiedžiamas vandeniu (15 ml) ir parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6.

3-[(4-hidroksifenil){4-metil-5-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1,3-tiazol-2-il}amino]propano rūgštis (90a)



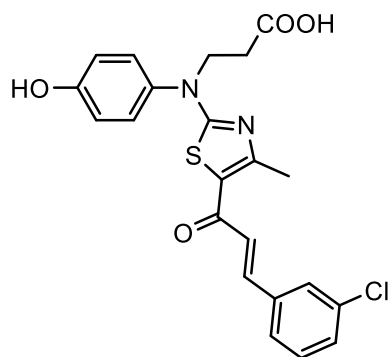
Išėiga 0,48 g (73 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 121–122 °C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,57 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 2,60 (s, 3H, CH₃); 4,10 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,88–7,72 (m, 9H, H_{Ar}); 7,20 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, CO-CH=CH); 7,53 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 10,05 (s, 1H, OH); 12,29 (s, 1H, COOH). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,2 (CH₃); 32,3 (CH₂CO); 48,2 (NCH₂); 116,8; 122,2; 124,7; 128,6; 128,9; 129,0; 130,3; 134,4; 134,5; 141,6; 157,7; 159,1 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 171,7; 172,4; 180,3 (COOH, C=O, C=N). **IR** (KBr), ν, cm⁻¹: 1332 (C-S), 1514 (C=N), 1639, 1713 (C=O), 3179 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₂₀N₂O₄S: C 64,73; H 4,89; N 6,78; nustatyta: C 64,69; H 4,94; N 6,86.

3-[[5-[(*E*)-3-(4-fluorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (91a)



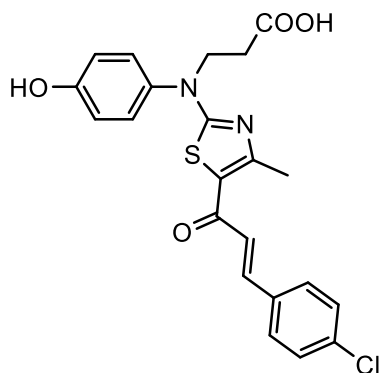
Išėja 0,53 g (77 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 129–130 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,54 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 2,59 (s, 3H, CH₃); 4,09 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 6,88–7,82 (m, 8H, H_{Ar}); 7,15 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, CO-CH=CH); 7,52 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 10,82 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,1 (CH₃); 32,6 (CH₂CO); 48,4 (NCH₂); 115,8; 116,0; 116,8; 122,1; 124,6; 128,9; 130,9; 131,2; 134,4; 140,3; 157,7; 159,2 (C_{Ar}, C-CH₃, C-CO-CH=CH); 171,7; 172,6; 180,1 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1330 (C-S), 1510 (C=N), 1640, 1716 (C=O), 3180 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₉FN₂O₄S: C 61,87; H 4,41; N 6,50; nustatyta: C 61,99; H 4,52; N 6,59.

3-[[5-[(*E*)-3-(3-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (92a)



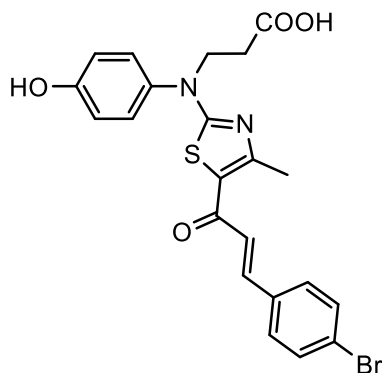
Išėja 0,59 g (83 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 139–140 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,52 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 2,60 (s, 3H, CH₃); 4,10 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, NCH₂); 6,85–7,84 (m, 8H, H_{Ar}); 7,14 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, CO-CH=CH); 7,52 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 10,79 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,2 (CH₃); 32,5 (CH₂CO); 48,4 (NCH₂); 115,9; 116,1; 116,8; 122,1; 124,6; 126,3; 127,1; 128,9; 131,0; 130,9; 134,4; 140,4; 157,7; 159,1 (C_{Ar}, C-CH₃, C-CO-CH=CH); 171,9; 172,1; 180,2 (COOH, CO, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1335 (C-S), 1513 (C=N), 1649, 1716 (C=O), 3150 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₉ClN₂O₄S: C 59,66; H 4,32; N 6,32; nustatyta: C 59,69; H 4,32; N 6,30.

3-[[5-[(2E)-3-(4-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (93a)



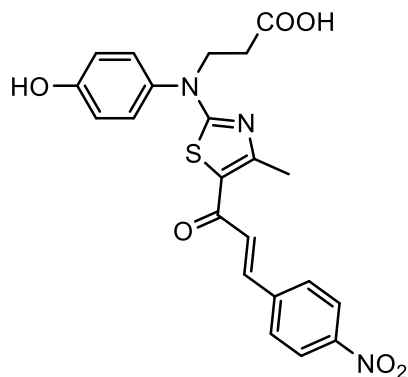
Išėiga 0,45 g (63 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 134–135 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,57 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 2,60 (s, 3H, CH₃); 4,10 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,89–7,78 (m, 8H, H_{Ar}); 7,21 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, CO-CH=CH); 7,52 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 10,89 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,14 (CH₃); 32,4 (CH₂CO); 48,2 (NCH₂); 116,8; 122,1; 125,5; 128,9; 129,0; 130,3; 133,5; 134,4; 134,7; 140,1; 157,7; 159,4 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 171,8; 172,5; 180,0 (COOH, CO, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1330 (C-S), 1514 (C=N), 1639, 1712 (C=O), 3180 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₉ClN₂O₄S: C 59,66; H 4,32; N 6,32; nustatyta: C 59,63; H 4,35; N 6,30.

3-[[5-[(2E)-3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (94a)



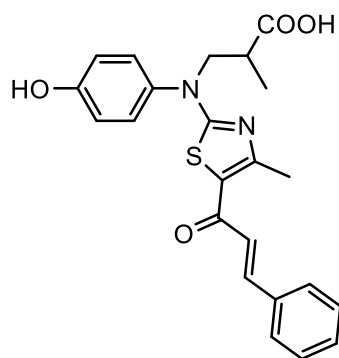
Išėiga 0,69 g (89 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 129–130 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,51 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 2,65 (s, 3H, CH₃); 4,25 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 7,02 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,24 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,57 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,60 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,67 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 8,96 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,3 (CH₃); 32,7 (CH₂CO); 49,3 (NCH₂); 117,8; 123,1; 124,5; 126,6; 130,0; 131,0; 132,9; 134,4; 135,2; 136,4; 140,9; 158,6; (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 160,3; 172,5; 180,8 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1330 (C-S), 1514 (C=N), 1639, 1712 (C=O), 3180 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₉BrN₂O₄S: C 59,61; H 4,29; N 6,27; nustatyta: C 59,66; H 4,32; N 6,32.

3-[[5-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (95a)



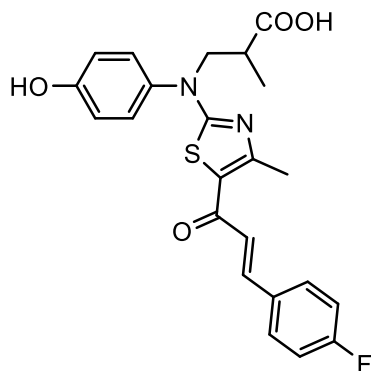
Išėiga 0,61 g (84 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 156–157 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,49 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂CO); 2,62 (s, 3H, CH₃); 4,23 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 7,02 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,22 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,36 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,57 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,86 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,92 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 9,83 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,1 (CH₃); 32,2 (CH₂CO); 49,3 (NCH₂); 117,1; 123,1; 124,6; 126,6; 130,2; 131,0; 132,9; 134,9; 135,2; 138,4; 146,8; 158,6; (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 160,6; 172,4; 180,1 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1315 (C-S), 1510 (C=N), 1629, 1712 (C=O), 3153 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₁₉N₃O₆S: C 58,27; H 4,22; N 9,27; nustatyta: C 58,31; H 4,25; N 9,28.

3-[(4-hidroksifenil){4-metil-5-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-1,3-tiazol-2-il}amino]-2-metilpropano rūgštis (96b)



Išėiga 0,41 g (65 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 125–126 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,12 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CHCH₃); 2,54 (s, 3H, CH₃); 2,64–2,76 (m, 1H, CH₃CH); 3,98–4,21 (m, 2H, CH₂); 6,88–7,91 (m, 9H, H_{Ar}); 7,15 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,52 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 10,62 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,1 (CHCH₃); 19,1 (CH₃); 37,5 (CHCH₃); 54,7 (NCH₂); 115,1; 115,9; 116,7; 122,2; 124,5; 128,3; 130,1; 131,0; 131,2; 134,6; 140,3; 157,4 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 159,1; 172,4; 180,2 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1723 (C=O), 3186 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₂N₂O₄S: C 65,39; H 5,25; N 6,63; nustatyta: C 65,42; H 5,22; N 6,63.

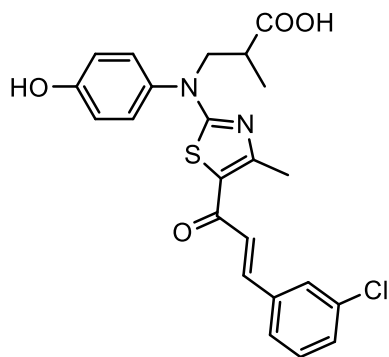
3-[[5-[(2E)-3-(4-fluorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (97b)



Išėiga 0,48 g (68 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 137–138 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,11 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CHCH₃); 2,59 (s, 3H, CH₃); 2,66–2,73 (m, 1H, CH₃CH); 3,97–4,17 (m, 2H, CH₂); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{Ar}); 7,15 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,27 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}); 7,52 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,70–7,89 (m, 2H, H_{Ar}); 10,91 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,8 (CHCH₃); 19,1 (CH₃); 37,9 (CHCH₃); 54,6 (NCH₂); 115,8; 116,0; 116,7; 122,0; 124,5; 128,7; 130,8; 130,9; 131,2; 134,5;

140,3; 157,5 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 159,0; 172,4; 180,1 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1509 (C=N), 1711 (C=O), 3194 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₁FN₂O₄S: C 62,72; H 4,81; N 6,36; nustatyta: C 62,56; H 4,91; N 6,29.

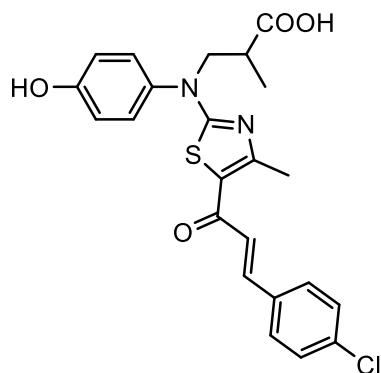
3-[[5-[(2E)-3-(3-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (98b)



Išėiga 0,43 g (64 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 129–130 °C. ¹H BMR (700 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,10 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CHCH₃); 2,59 (s, 3H, CH₃); 2,66–2,72 (m, 1H_X, CH); 4,03 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 7,3 Hz, CH₂); 4,09 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,7 Hz, *J*^{AX} = 7,4 Hz, CH₂); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,24–7,29 (m, 3H, H_{Ar}, CO-CH=CH); 7,39–7,46 (m, 2H, H_{Ar}); 7,49 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,69 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, H_{Ar}); 7,86 (s, 1H, H_{Ar}); 9,87 (s, 1H, OH); 12,34 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (176 MHz,

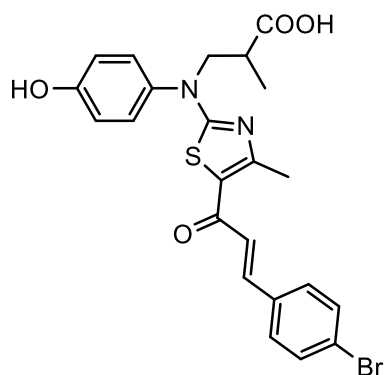
DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,7 (CHCH₃); 19,1 (CH₃); 37,7 (CHCH₃); 54,6 (NCH₂); 116,7; 122,0; 126,2; 127,1; 127,9; 128,6; 129,7; 130,6; 133,7; 134,5; 136,8; 139,8; 157,5; 159,2 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 172,5; 175,4; 180,0 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1509 (C=N), 1711 (C=O), 3181 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₁ClN₂O₄S: C 60,46; H 4,63; N 6,13; nustatyta: C 60,51; H 4,60; N 6,23.

3-[[5-[(*E*)-3-(4-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (99b)



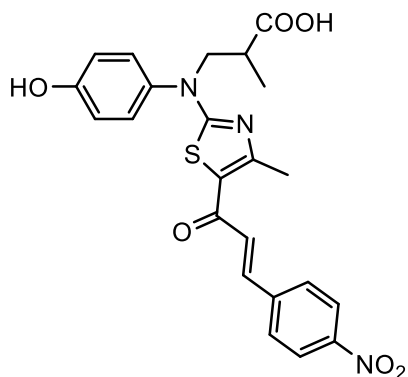
Išga 0,42 g (57 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 123–124 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,08 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃); 2,56–2,67 (m, 4H, CH₃CH, CH₃CH); 4,04 (m, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂); 6,88 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,20 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, CO-CH=CH); 7,24 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,45 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 7,50 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,75 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 11,23 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 15,0 (CH₃); 19,2 (CH₃); 38,2 (CHCH₃); 54,9 (NCH₂); 116,7; 121,9; 125,4; 128,6; 128,9; 130,2; 133,5; 134,4; 134,7; 140,0; 157,6; 159,2 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 172,5; 175,8; 179,9 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N), 1711 (C=O), 3182 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₁ClN₂O₄S: C 60,46; H 4,63; N 6,13; nustatyta: C 60,35; H 4,71; N 6,19.

3-[[5-[(*E*)-3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (100b)



Išga 0,56 g (71 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 140–141 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,10 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CHCH₃); 2,58 (s, 3H, CH₃); 2,61–2,73 (m, 1H, CH₃CH); 3,97–4,14 (m, 2H, CH₂); 6,89 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,20 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,25 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,48 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz, CO-CH=CH); 7,58 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H_{Ar}); 7,67 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}); 10,90 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,9 (CHCH₃); 19,3 (CH₃); 38,0 (CHCH₃); 54,7 (NCH₂); 116,2; 123,5; 125,4; 128,6; 130,4; 131,2; 131,8; 132,3; 133,8; 134,5; 140,1; 157,6 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 159,2; 172,4; 179,9 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N), 1709 (C=O), 3224 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₁BrN₂O₄S: C 55,10; H 4,22; N 5,59; nustatyta: C 55,23; H 4,18; N 5,69.

3-[[5-[(2E)-3-(4-nitrofenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]-2-metilpropano rūgštis (101b)

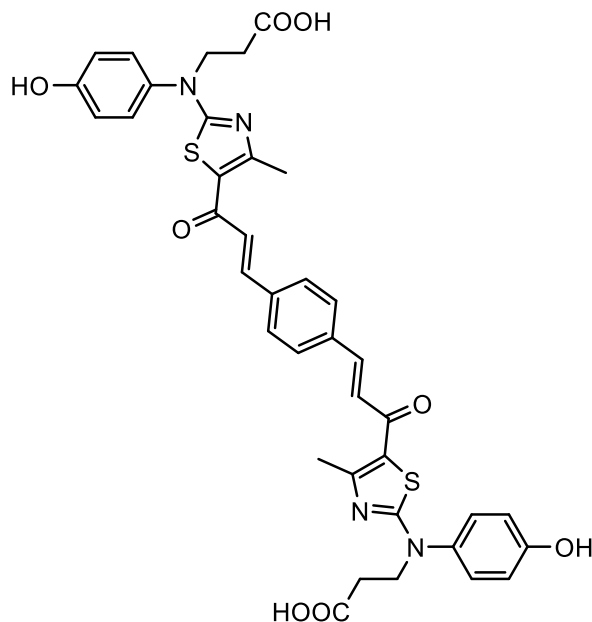


Išseiga 0,54 g (76 proc.), oranžiniai kristalai, lyd. t. 139–140 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,13 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CHCH₃); 2,60 (s, 3H, CH₃); 2,61–2,70 (m, 1H_X, CH); 4,04 (dd, 1H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 7,3 Hz, CH₂); 4,11 (dd, 1H_A, *J*^{AB} = 13,7 Hz, *J*^{AX} = 7,4 Hz, CH₂); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 7,20 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,34 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,57 (d, 1H, *J* = 15,4 Hz, CO-CH=CH); 7,86 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,93 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 9,86 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,8 (CHCH₃); 19,4 (CH₃); 38,1 (CHCH₃); 54,6 (NCH₂); 117,3; 123,1; 124,4; 126,6; 129,1; 131,3; 132,9; 134,5; 135,2; 138,4; 147,2; 158,6; (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 160,3; 172,1; 179,9 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1314 (C-S), 1515 (C=N), 1631, 1711 (C=O), 3156 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₁N₃O₆S: C 59,09; H 4,53; N 8,99; nustatyta: C 59,13; H 4,55; N 9,00.

Bendrasis bis(chalkonų) 102a,b gavimo būdas

Atitinkamas tiazolo darinys **12a,b** (3,2 mmol) ištirpinamas metanolyje (5 ml) ir sulašinamas į suspensiją, sudarytą iš 10 proc. vandeninio natrio hidroksido tirpalo (5 ml) ir tereftalaldehido (0,21 g, 1,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 val., po to skiedžiamas vandeniu (15 ml) ir parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6.

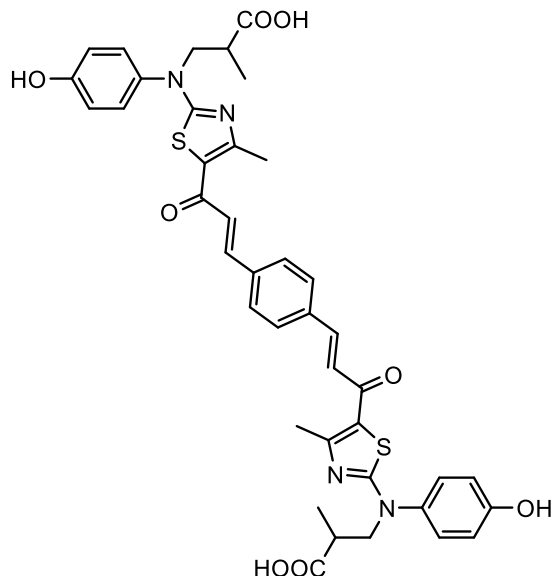
3,3'-{([(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis(akriloil)]bis(4-metiltiazol-5,2-diil))bis[(4-hidroksifenil)azanediil]}dipropano rūgštis (102a)



Įšeiga 1,86 g (79 proc.), raudonai oranžiniai kristalai, lyd. t. 186–187 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,50 (t, 4H, *J* = 7,5 Hz, 2x CH₂CO); 2,60 (s, 6H, 2x CH₃); 4,16 (t, 4H, *J* = 7,5 Hz, 2x NCH₂); 6,88–7,72 (m, 12H, H_{Ar}); 7,23 (d, 2H, *J* = 15,5 Hz, 2x CO-CH=CH); 7,55 (d, 2H, *J* = 15,4 Hz, 2x CO-CH=CH); 9,86; 10,05 (2 s, 2H, 2x OH); 12,29; 12,36 (2 s, 2H COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 19,8 (CH₃); 32,0 (CH₂CO); 48,9 (NCH₂); 115,8; 122,2; 124,7; 128,0; 129,0; 129,6; 130,2; 141,6; 157,7; 159,8 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-

CH=CH); 171,3; 172,0; 179,1 (COOH, CO, C=N). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1332 (C-S), 1514 (C=N), 1639, 1713 (C=O), 3179 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₃₈H₃₄N₄O₈S₂: C 61,78; H 4,64; N 7,58; nustatyta: C 61,70; H 4,65; N 7,62.

3,3'-{([(2*E*,2'*E*)-3,3'-(1,4-fenilen)bis(akriloil)]bis(4-metiltiazol-5,2-diil))bis[(4-hidroksifenil)azanediil]}bis(2-metildipropano rūgštis (102b)



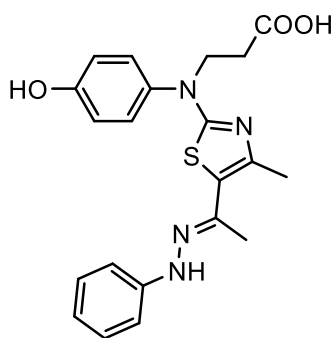
Įšeiga 1,62 g (66 proc.), raudonai oranžiniai kristalai, lyd. t. 163–164 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,16 (m, 6H, 2x CHCH₃); 2,56 (s, 6H, 2x CH₃); 2,59–2,81 (m, 2H, 2x CH₃CH); 3,79–4,25 (m, 4H, 2x CH₂); 6,35–7,98 (m, 16H, H_{Ar}, CO-CH=CH); 9,76; 10,01 (2 s, 2H, 2x OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,6 (CHCH₃); 19,1 (CH₃); 37,8 (CHCH₃); 54,2 (NCH₂); 115,1; 115,9; 116,3; 122,5; 124,9; 128,3; 130,1; 130,8; 131,0; 134,6; 140,8; 157,4 (C_{Ar}, CCH₃, C-CO-CH=CH); 159,8; 172,1; 180,6 (COOH, C=O, C=N). IR (KBr), ν,

cm⁻¹: 1514 (C=N), 1728 (C=O), 3190 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₄₀H₃₈N₄O₈S₂: C 62,65; H 4,99; N 7,31; nustatyta: C 62,74; H 5,11; N 7,39.

Bendrasis junginių 103a,b gavimo būdas

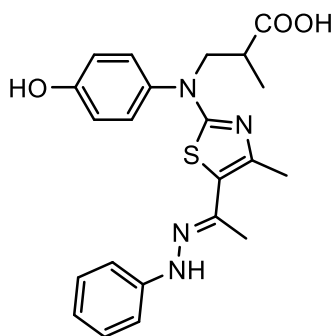
Atitinkamo tiazolo **12a,b** (3 mmol), fenilhidrazino (0,40 ml, 4 mmol), acto rūgšties (0,5 ml) ir metanolio (15 ml) mišinys virinamas 22 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas ir praskiedžiamas vandeniu (20 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir perkristalinami iš metanolio.

(*E*)-3-{{[4-hidroksifenil][4-metil-5-(1-(2-fenilhidrazon)etil)tiazol-2-il]amino}propano rūgštis (103a)



Išėiga 0,98 g (80 proc.), gelsvi kristalai, lyd. t. 165–166 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,29; 2,39 (2 s, 6H, 2x CH₃); 2,56 (s, 2H, CH₂CO); 3,97–4,14 (m, 2H, NCH₂); 6,60–7,45 (m, 9H, H_{Ar}); 9,00 (s, 1H, NH); 12,33 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 18,5 (CH₃); 29,6 (CH₃-C=N); 32,4 (CH₂CO); 48,2 (NCH₂); 115,1; 115,4; 118,8; 121,6; 128,2; 128,8; 129,0; 137,3; 144,5; 157,7; 158,4; 159,0; 166,8 (C_{Ar}, CH₃CCCCCH₃); 171,3; 172,8 (C=N, COOH). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N), 1709 (C=O), 3331 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₁H₂₂N₄O₃S: C 61,45; H 5,40; N 13,65; nustatyta: C 61,50; H 5,43; N 13,67.

(*E*)-3-{{[4-hidroksifenil][4-metil-5-(1-(2-fenilhidrazon)etil)tiazol-2-il]amino}-2-metilpropano rūgštis (103b)

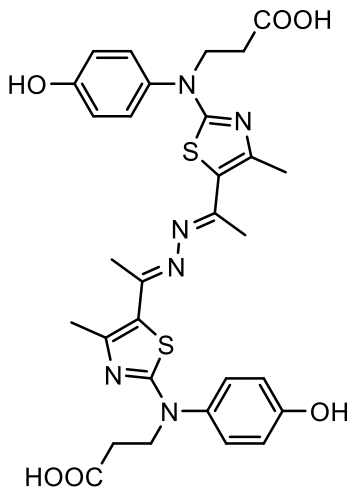


Išėiga 0,78 g (61 proc.), rusvi kristalai, lyd. t. 178–179 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,09 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CHCH₃); 2,16; 2,37 (2 s, 6H, 2CH₃); 2,61–2,85 (m, 1H_X, CH); 3,95–4,15 (m, 2H, CH₂); 6,67 (t, 1H, J = 7,9 Hz, H_{Ar}); 6,85 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}); 6,98 (d, 2H, J = 7,9 Hz, H_{Ar}); 7,07–7,35 (m, 4H, H_{Ar}); 8,99 (s, 1H, NH); 9,93 (s, 1H, OH); 12,05 (s, 1H, COOH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,9; 15,7; 18,2 (3x CH₃); 38,0 (CHCH₃); 54,3 (NCH₂); 112,4; 116,5; 118,4; 121,4; 128,8; 135,7; 138,0; 144,8; 146,0 (C_{Ar}, CH₃CCCCCH₃); 156,8; 167,5; 175,9 (C=N, COOH). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1515 (C=N), 1712 (C=O), 3328 (NH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₂H₂₄N₄O₃S: C 62,04; H 5,62; N 13,14; nustatyta: C 62,08; H 5,66; N 13,15.

Bendrasis junginių 104a,b gavimo būdas

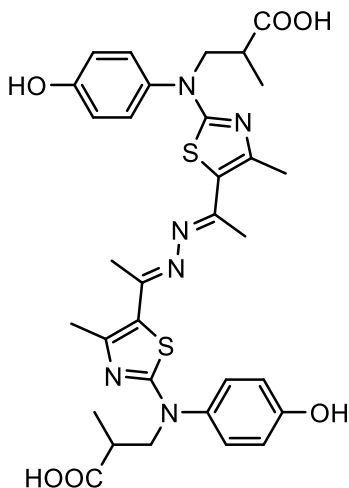
Atitinkamo tiazolo **12a,b** (3 mmol), hidrazino monohidrato (0,19 ml, 4 mmol), acto rūgšties (0,5 ml) ir metanolio (15 ml) mišinys virinamas 24 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas ir praskiedžiamas vandeniu (20 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir perkristalinami iš metanolio.

3,3'-([[(1*E*,1'*E*)-hidrazin-1,2-diilidenbis(etan-1-il-1-iliden)]bis(4-metiltiazol-5,2-diil)]bis[(4-hidroksifenil)azanediiil]dipropano rūgštis (104a)



Išėiga 0,54 g (68 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 168–169 °C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 2,21 (s, 6H, 2x CH_3); 2,41 (s, 6H, 2x CH_3 -C=N); 2,50 (t, 4H, $J = 7,1$ Hz, 2x CH_2CO); 4,08 (t, 4H, $J = 7,1$ Hz, 2x NCH_2); 7,08 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,32 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 9,87 (s, 2H, 2x OH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 16,2 (CH_3); 18,6 (CH_3 -C=N); 32,2 (CH_2CO); 48,0 (NCH_2); 115,2; 121,6; 129,1; 136,4; 150,3; 156,6 (C=N-N=C); 158,6 (C_{Ar} , 2x $\text{CH}_3\text{CCCCH}_3$); 168,5; 172,1 (C=N, COOH). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1516 (C=N), 1710 (C=O). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$: C 57,81; H 5,46; N 12,64; nustatyta: C 57,59; H 5,23; N 12,37.

3,3'-([[(1*E*,1'*E*)-hidrazin-1,2-diilidenbis(etan-1-il-1-iliden)]bis(4-metiltiazol-5,2-diil)]bis[(4-hidroksifenil)azanediiil]bis(2-metildipropano rūgštis (104b)

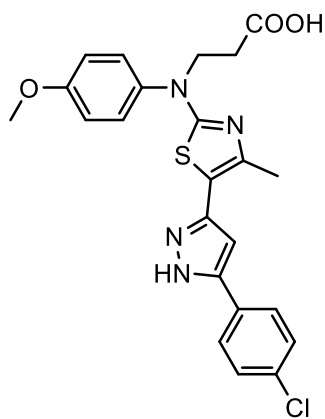


Išėiga 0,76 g (76 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 175–176°C. $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,05 (d, 6H, $J = 5,9$ Hz, 2x CHCH_3); 2,19 (s, 6H, 2x CH_3); 2,39 (s, 6H, 2x CH_3); 2,65–2,53 (m, 2H, 2x CH); 4,13–3,79 (m, 4H, 2x CH_2); 6,83 (d, 4H, $J = 7,3$ Hz, H_{Ar}); 7,17 (d, 4H, $J = 7,4$ Hz, H_{Ar}); 8,80 (s, 2H, 2x OH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,1; 16,1 (CH_3); 18,8 (CH_3 -C=N); 38,5 (CHCH_3); 54,6 (NCH_2); 116,5; 121,1; 128,7; 135,2; 150,3; 156,5 (C=N-N=C); 157,0 (C_{Ar} , 2x $\text{CH}_3\text{CCCCH}_3$); 169,6; 176,3 (C=N, COOH). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1514 (C=N), 1710 (C=O), 2973 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$: C 57,82; H 5,46; N 12,64; nustatyta:

C 57,67, H 5,52, N 12,52. **ESI-MS (ES⁺)**: m/z apskaičiuota C₃₂H₃₆N₆O₆S₂: 664.80 [M]⁺; nustatyta: 664.96.

3-([5-{5-(4-chlorfenil)-1*H*-pirazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgštis (106)

Chalkono **105** (0,46 g, 1 mmol), hidrazino monohidrato (0,15 ml, 3 mmol), kalio hidroksido (0,17 g., 3 mmol) ir 2-propanolio (15 ml) mišinys virinamas 24 val. Skystoji fazė nudistiliuojama sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu, likutis ištirpinamas vandenyje ir parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Kristalinė medžiaga nufiltruojama, plaunama vandeniu ir perkristalinama iš 2-propanolio.

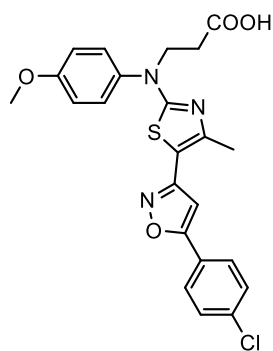


Išeiga 0,25 g (53 proc.), balti kristalai, lyd. t. 201–202 °C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,38 (s, 3H, CH₃); 2,60 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,06 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 6,81 (s, 1H, NHCCH); 7,05 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{Ar}); 7,62 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 7,75 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 12,71 (s, 2H, NHCCH, OH). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 16,8 (CH₃); 32,4 (CH₂CO); 47,9 (NCH₂); 55,3 (OCH₃); 100,7; 115,2; 120,9; 125,1; 127,0; 127,1; 128,8; 129,0; 129,7; 131,7; 136,9; 145,2; 158,5 (C_{Ar}, C_{Tia}, C_{Pir}); 167,2; 172,5 (C=N, COOH). **IR** (KBr), ν, cm⁻¹: 1511, 1524(C=N), 1717 (C=O), 3156 (NH), 3329 (OH). Elementinė

analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₁ClN₄O₃S: C 57,82; H 4,85; N 11,24; nustatyta: C 57,73; H 4,81; N 11,14.

3-([5-{5-(4-chlorfenil)jizoksazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgštis (107)

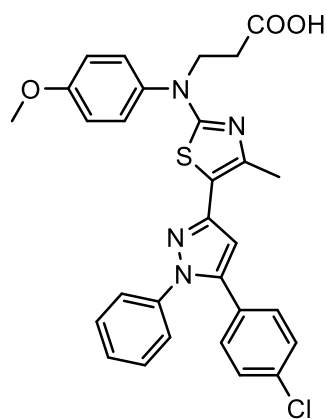
Chalkono **105** (0,46 g, 1 mmol), hidroksilamino hidroklorido (0,21 g, 3 mmol) ir 1,4-dioksano (15 ml) mišinys virinamas 40 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu. Likutis tirpinamas 10 proc. kalio karbonato vandeniiniame tirpale, perfiltruojama, filtratas parūgštinamas pH 6. Gauta kristalinė medžiaga nufiltruojama, plaunama vandeniu ir perkristalinama iš 2-propanolio.



Išėiga 0,28 g (60 proc.), geltoni kristalai, lyd. t. 198–199 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,47 (s, 3H, CH₃); 2,60 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, CH₂CO); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,10 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz, NCH₂); 7,05 (s, 1H, OCCH); 7,08 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,39 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,56 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 7,91 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, H_{Ar}); 12,36 (s, 1H, OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 17,3 (CH₃); 32,3 (CH₂CO); 48,1 (NCH₂); 55,4 (OCH₃); 97,1 (CH-C=N-O); 105,7; 115,4; 127,3; 128,4; 129,0; 129,1; 134,8; 136,2; 150,8; 159,0 (C_{Ar}, C_{Tia}, C_{Pir}); 161,3 (CH-C=N-O); 164,0 (C=N); 169,7 (N-O-C); 172,4 (COOH). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511, 1525(2x C=N), 1715 (C=O), 3413 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₃H₂₀ClN₃O₄S: C 58,78; H 4,29; N 8,94; nustatyta: C 58,64; H 4,35; N 8,82.

3-([5-{5-(4-chlorofenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgštis (108)

Chalkono **105** (0,46 g, 1 mmol), fenilhidrazino (0,14 ml, 1,2 mmol), kalio hidroksido (0,17 g, 3 mmol) ir 2-propanolio (15 ml) mišinys maišomi 70 °C temperatūroje 6 val. Tirpiklis nugarinamas sumažintu slėgiu rotaciniu garintuvu, likutis tirpinamas vandenyje, tirpalas nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami vandeniu ir perkristalinami iš 2-propanolio.

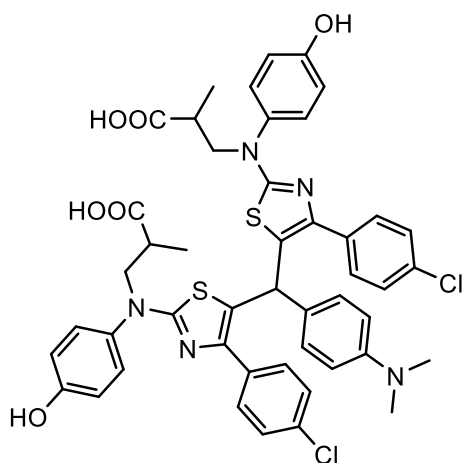


Išėiga 0,40 g (73 proc.), rudi kristalai, lyd. t. 121–122 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 2,31 (s, 3H, CH₃); 2,50–2,58 (m, 2H, CH₂CO); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,97–4,11 (m, 2H, NCH₂); 5,29 (s, 1H, NCCH); 6,64 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, H_{Ar}); 6,76 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H_{Ar}); 7,06 (dd, 4H, *J* = 12,5 Hz, *J* = 5,4 Hz, H_{Ar}); 7,19 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, H_{Ar}); 7,35 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar}); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 17,1 (CH₃); 32,7 (CH₂CO); 44,6 (CH₂CH); 48,2 (NCH₂); 55,3 (OCH₃); 62,6 (CH₂CH); 112,6; 113,3; 115,2; 118,2; 120,4; 128,2; 128,8; 129,0; 131,8; 136,5; 141,7; 142,9; 144,1; 148,9; 158,7 (C_{Ar}, C_{Th}, N-N=C); 168,0 (C=N); 172,7 (COOH). IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1714 (C=O), 3416 (OH). Elementinė analizė, apskaičiuota (proc.) C₂₉H₂₇ClN₄O₃S: C 63,67; H 4,97; N 10,24; nustatyta: C 63,84; H 5,11; N 10,07.

Bendrasis bis(tiazol-5-il)fenil metanų 109-114 gavimo būdas

Atitinkamo tiazolono darinio **16**, **19**, **21** arba **23b** (2,8 mmol), 4-nitrobenzaldenido arba 4-dimetilaminobenzaldehido (2,8 mmol), koncentruotos druskos rūgštis (1 ml) ir acetono (20 ml) mišinys virinamas 17 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas, kristalinė medžiaga nufiltruojama, plaunama acetonu ir tirpinama 5 proc. natrio karbonato vandeniniame tirpale. Gautas tirpalas perfiltruojamas, filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH 6.

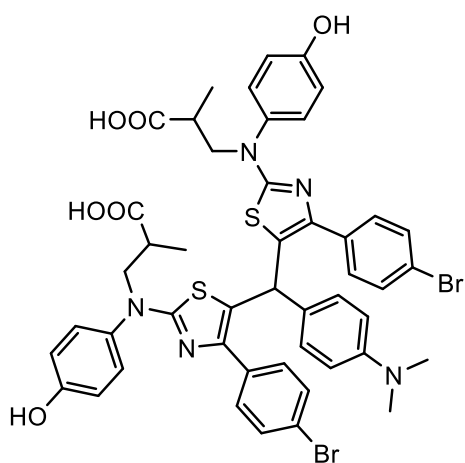
3,3'-{([(4-(dimetilamino)fenil)metilen]bis[4-(4-chlorfenil)tiazol-5,2-diil]}bis((4-hidroksifenil)azanediil)}bis(2-metilpropano rūgštis) (**109**)



Išga 1,16 g (91 proc.), mėlyni kristalai, lyd. t. 168–169 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,08 (dd, 6H, *J* = 6,8 Hz, 3,3 Hz, 2x CH₃); 2,65–2,77 (m, 2H_X, 2x CH); 2,87 (s, 6H, N(CH₃)₃); 3,84–4,05 (m, 4H, 2x CH₂); 5,54 (s, 1H, CH-metano); 6,54–7,39 (m, 20H, H_{Ar}); 9,77 (s, 2H, 2x OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,9; 37,9; 40,4; 54,5; 54,6; 116,5; 128,0; 128,1; 128,2; 128,8; 128,9; 129,5; 132,2; 133,6; 135,5; 135,6; 145,4; 156,8; 156,9; 168,5; 168,6; 175,7; 175,8. IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N), 1706 (C=O), 3392 (OH). HRMS (ESI)

C₄₇H₄₄Cl₂N₅O₆S₂: apskaičiuota 908,2110; nustatyta 908,2114 [M+H]⁺.

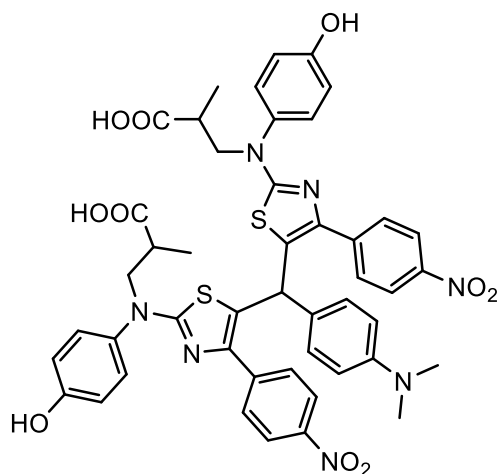
3,3'-{([(4-(dimetilamino)fenil)metilen]bis[4-(4-bromfenil)tiazol-5,2-diil]}bis((4-hidroksifenil)azanediil)}bis(2-metilpropano rūgštis) (**110**)



Išga 1,25 g (89 proc.), mėlyni kristalai, lyd. t. 198–199 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,08 (dd, 6H, *J* = 6,6 Hz, 3,5 Hz, 2x CH₃); 2,65–2,75 (m, 2H_X, 2x CH); 2,95 (s, 6H, N(CH₃)₃); 3,88 (dd, 2H_B, *J*^{BA} = 13,7 Hz, *J*^{BX} = 7,2 Hz, 2x CH₂); 4,01 (dd, 2H_A, *J*^{AB} = 13,8 Hz, *J*^{AX} = 7,1 Hz, 2x CH₂); 5,66 (s, 1H, CH-metano); 6,78–7,58 (m, 20H, H_{Ar}); 9,32 (s, 2H, 2x OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,9; 30,7; 37,9; 44,0; 54,6; 54,7; 116,5; 121,2; 123,3; 128,7; 129,9; 131,2; 133,3; 133,4; 135,2; 135,3; 145,9; 157,1; 168,9; 169,0; 175,6. IR (KBr), ν, cm⁻¹:

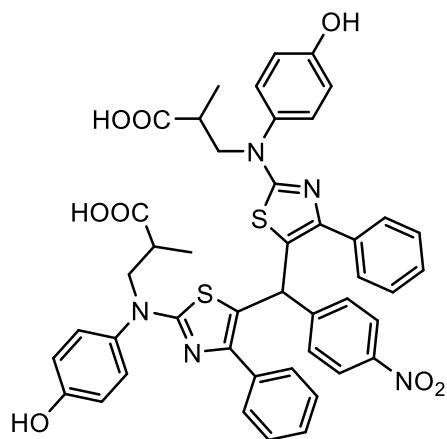
1511 (C=N), 1726 (C=O), 3059 (OH). **HRMS** (ESI) $C_{47}H_{44}Br_2N_5O_6S_2$: apskaičiuota 996,1100; nustatyta 996,1102 $[M+H]^+$.

3,3'-{([(4-(dimetilamino)fenil)metilen]bis[4-(4-nitrofenil)tiazol-5,2-diil]}bis[(4-hidroksifenil)azanedii]}bis(2-metilpropano rūgštis) (111)



cm^{-1} : 1511 (C=N), 1736 (C=O), 3104 (O-H). **HRMS** (ESI) $C_{47}H_{44}N_7O_{10}S_2$: apskaičiuota 930,2591; nustatyta 930,2587 $[M+H]^+$.

3,3'-{([(4-nitrofenil)metilen]bis[4-feniltiazol-5,2-diil]}bis[4-hidroksifenil]azanedii}bis(2-metilpropano rūgštis) (112)

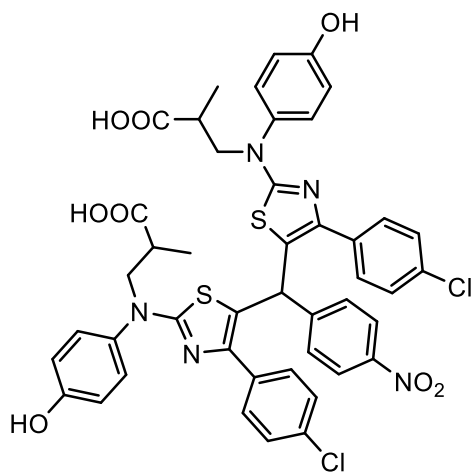


apskaičiuota 842,2318; nustatyta 842,2319 $[M+H]^+$.

Išėiga 1,11 g (85 proc.), žali kristalai, lyd. t. 201–202 °C. **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,07 (dd, 6H, $J = 6,2$ Hz, 3,0 Hz, 2x CH_3); 2,56–2,76 (m, 2H_X, 2x CH); 3,02 (s, 6H, N(CH₃)₃); 3,81–4,09 (m, 4H, 2x CH₂); 5,88 (s, 1H, CH-metano); 6,85 (dd, 4H, $J = 8,7$ Hz, 2,2 Hz, H_{Ar}); 7,16 (dd, 4H, $J = 8,6$ Hz, 2,0 Hz, H_{Ar}); 7,35 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz, H_{Ar}); 7,44 (dd, 6H, $J = 8,4$ Hz, 4,2 Hz, H_{Ar}); 7,94–8,07 (m, 4H, H_{Ar}). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9; 37,9; 40,6; 44,1; 54,7; 116,6; 123,4; 128,8; 129,0; 135,2; 140,9; 146,3; 157,2; 169,1; 175,6; 175,7. **IR** (KBr), ν ,

Išėiga 0,93 g (78 proc.), balti kristalai, lyd. t. 214–215 °C. **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,09 (dd, 6H, $J = 7,0$ Hz, 1,5 Hz, 2x CH_3); 2,78–2,64 (m, 2H_X, 2x CH); 4,04 (dd, 2H_A, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,4$ Hz, 2x CH₂); 4,10 (dd, 2H_B, $J^{BA} = 14,0$ Hz, $J^{BX} = 7,1$ Hz, 2x CH₂); 5,79 (s, 1H, CH-metano); 8,20–6,77 (m, 22H, H_{Ar}). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9; 15,0; 30,7; 37,9; 54,9; 116,6; 121,5; 121,6; 124,1; 128,1; 128,4; 128,7; 133,7; 135,2; 146,5; 146,9; 150,2; 157,3; 169,0; 169,1; 175,6. **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1511 (C=N), 1713 (C=O), 3104 (O-H). **HRMS** (ESI) $C_{45}H_{40}N_5O_8S_2$:

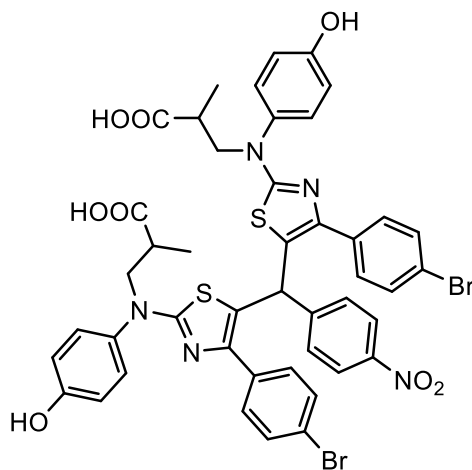
3,3'-(((4-nitrofenil)metilen]bis[4-(4-chlorfenil)tiazol-5,2-diil]bis[4-(hidroksi-fenil)azanediiil]-bis(2-metilpropano rūgštis) (113)



910,1539; nustatyta 910,1532 [M+H]⁺.

Išėiga 1,28 g (79 proc.), balti kristalai, lyd. t. 226–227 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,09 (dd, 6H, *J* = 7,0 Hz, 1,5 Hz, 2x CH₃); 2,69–2,73 (m, 2H_X, 2x CH); 4,01 (dd, 2H_B, *J*^{BA} = 14,0 Hz, *J*^{BX} = 7,1 Hz, 2x CH₂); 4,11 (dd, 2H_A, *J*^{AB} = 13,7 Hz, *J*^{AX} = 7,4 Hz, 2x CH₂); 5,86 (s, 1H, CH-metano); 6,96–8,14 (m, 20H, H_{Ar}). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,9; 15,6; 30,7; 37,3; 55,0; 116,6; 120,5; 121,6; 123,1; 127,1; 128,1; 128,5; 134,0; 135,5; 145,3; 146,1; 151,2; 158,1; 169,2; 168,9; 174,7. IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1741 (C=O), 3060 (OH). HRMS (ESI) C₄₅H₃₈Cl₂N₅O₈S₂: apskaičiuota

3,3'-(((4-nitrofenil)metilen]bis[4-(4-bromfenil)tiazol-5,2-diil]bis[4-(hidroksi-fenil)azanediiil]-bis(2-metilpropano rūgštis) (114)



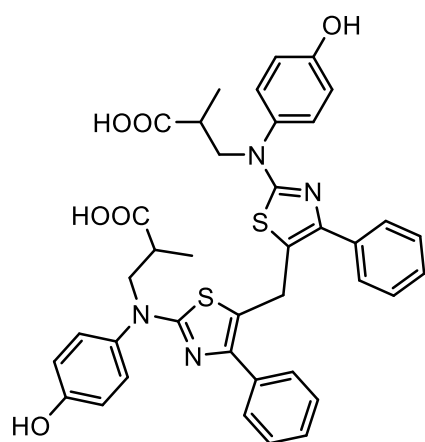
150,0; 157,1; 157,1; 169,0; 169,1; 175,6; 175,6. IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N), 1709 (C=O), 3093 (OH). HRMS (ESI) C₄₅H₃₈Br₂N₅O₈S₂: apskaičiuota 998,0530; nustatyta 998,0524 [M+H]⁺.

Išėiga 1,23 g (88 proc.), balti kristalai, lyd. t. 232–234 °C. ¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 1,08 (dd, 6H, *J* = 6,9 Hz, 3,9 Hz, 2x CH₃); 2,60–2,83 (m, 2H_X, 2x CH); 3,90 (dd, 2H_B, *J*^{BA} = 13,9 Hz, *J*^{BX} = 7,3 Hz, 2x CH₂); 4,01 (dd, 2H_A, *J*^{AB} = 13,6 Hz, *J*^{AX} = 7,2 Hz, 2x CH₂); 5,75 (s, 1H, CH-metano); 6,71–6,90 (m, 4H, H_{Ar}); 7,04–7,25 (m, 8H, H_{Ar}); 7,41 (ddd, 6H, *J* = 8,9 Hz, 5,9 Hz, 3,1 Hz, H_{Ar}); 8,14 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz, H_{Ar}); 9,51 (s, 2H, 2x OH). ¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆, δ, m. d.): 14,9; 30,7; 37,9; 41,1; 54,6; 54,8; 116,6; 121,3; 122,2; 122,3; 124,1; 128,7; 128,8; 129,9; 131,2; 133,3; 135,2; 135,3; 146,5;

Bendrasis bis(tiazol-5-il)metanų 115-118 gavimo būdas

Atitinkamo tiazolo darinio **16**, **19**, **21** arba **23b** (3,5 mmol), 37 proc. vandeninio formaldehido tirpalo (0,26 ml, 3,5 mmol) ir acto rūgšties (15 ml) mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 15 val. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu (45 ml), susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir perkristalinami iš acto rūgšties ir vandens mišinio.

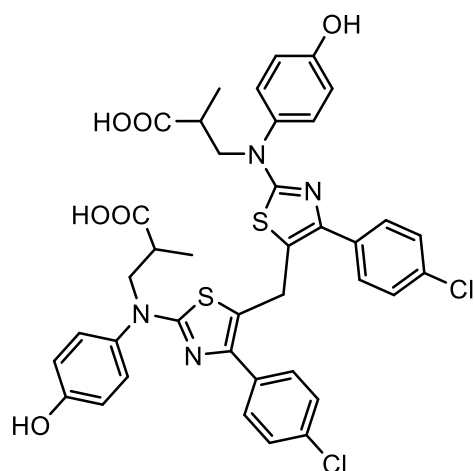
3,3'-([metilenbis(4-feniltiazol-5,2-diil)]bis[(4-hidroksifenil)azanedil])bis(2-metilpropano rūgštis) (115)



(C=N), 1707 (C=O), 3392 (OH). **HRMS** (ESI) $C_{39}H_{37}N_4O_6S_2$: apskaičiuota 721,2155; nustatyta 721,2152 $[M+H]^+$.

Išga 1,02 g (81 proc.), mėlyni kristalai, lyd. t. 180–181 °C. **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,08 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2x CH_3); 2,61–2,85 (m, 2H_X, 2x CH); 3,92 (dd, 2H_B, $J^{BA} = 13,6$ Hz, $J^{BX} = 7,3$ Hz, 2x CH_2); 4,00 (dd, 2H_A, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,2$ Hz, 2x CH_2); 4,10 (s, 2H, CH_2 -metano); 6,81 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,19 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,25–7,38 (m, 6H, H_{Ar}); 7,47 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 9,71 (s, 2H, 2x OH), 12,22 (s, 2H, 2x COOH). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9; 24,5; 37,9; 54,5; 116,4; 120,2; 127,4; 128,1; 128,2; 128,8; 134,7; 135,8; 146,2; 156,8; 167,7; 175,7. **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1511

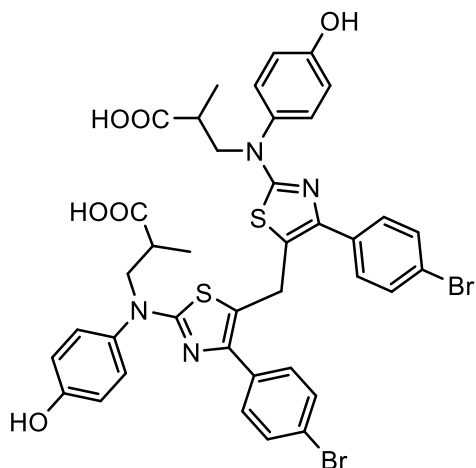
3,3'-{[metilenbis[4-(4-chlorfenil)tiazol-5,2-diil)]bis[(4-hidroksifenil)azanedil]}bis(2-metilpropano rūgštis) (116)



Išga 0,99 g (72 proc.), mėlyni kristalai, lyd. t. 173–174 °C. **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,07 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2x CH_3); 2,62–2,83 (m, 2H_X, 2x CH); 3,91 (dd, 2H_B, $J^{BA} = 13,6$ Hz, $J^{BX} = 7,5$ Hz, 2x CH_2); 3,98 (dd, 2H_A, $J^{AB} = 13,6$ Hz, $J^{AX} = 7,1$ Hz, 2x CH_2); 4,09 (s, 2H, CH_2 -metano); 6,81 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,17 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,38 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,48 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 10,84 (s, 2H, 2x OH). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,98; 24,47; 54,64; 73,77; 116,53; 120,60; 128,30; 128,78; 129,78; 132,03; 133,58;

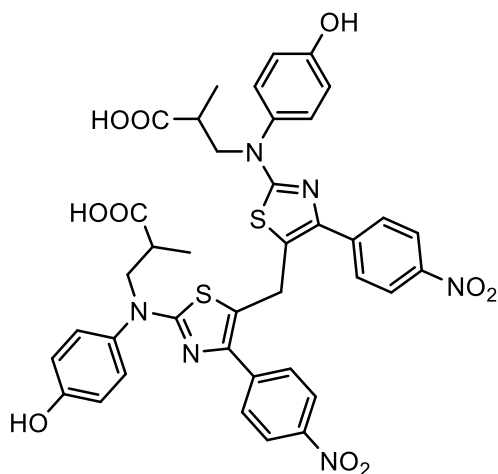
135,66; 145,05; 156,92; 167,93; 175,97. **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N), 1707 (C=O), 3415 (OH). **HRMS** (ESI) $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: apskaičiuota 789,1375; nustatyta 789,1373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,3'-{[(metilenbis[4-(4-bromfenil)thiazol-5,2-diil])bis[(4-hidroksifenil)azanediil]]bis(2-metilpropano rūgštis) (117)



1705 (C=O), 3416 (OH). **HRMS** (ESI) $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: apskaičiuota 877,0365; nustatyta 877,0363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3,3'-{[(metilenbis[4-(4-nitrofenil)thiazol-5,2-diil])bis[(4-hidroksifenil)azanediil]]bis(2-metilpropano rūgštis) (118)



(KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N), 1706 (C=O), 3425 (O-H). **HRMS** (ESI) $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$: apskaičiuota 811,1856; nustatyta 811,1845 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Išėiga 1,34 g (87 proc.), mėlyni kristalai, lyd. t. 188–189 °C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,07 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2x CH_3); 2,59–2,77 (m, 2H_X, 2x CH); 3,91 (dd, 2H_B, $J^{BA} = 13,5$ Hz, $J^{BX} = 7,6$ Hz, 2x CH_2); 3,98 (dd, 2H_A, $J^{AB} = 13,5$ Hz, $J^{AX} = 7,0$ Hz, 2x CH_2); 4,08 (s, 2H, CH_2 -metano); 6,81 (d, 4H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,17 (d, 4H, $J = 8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,41 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz, H_{Ar}); 7,51 (d, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{Ar}); 10,82 (s, 2H, 2x OH). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 14,9; 24,4; 54,6; 116,5; 120,6; 120,6; 128,7; 130,0; 131,2; 133,9; 135,6; 145,0; 156,9; 167,9; 176,0. **IR** (KBr), ν , cm^{-1} : 1511 (C=N),

Išėiga 1,12 g (79 proc.), žali kristalai, lyd. t. 175–176 °C. **¹H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 1,08 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, 2x CH_3); 2,61–2,81 (m, 2H_X, 2x CH); 4,10 (dd, 2H_B, $J^{BA} = 13,7$ Hz, $J^{BX} = 7,5$ Hz, 2x CH_2); 4,20 (dd, 2H_A, $J^{AB} = 13,7$ Hz, $J^{AX} = 7,3$ Hz, 2x CH_2); 4,27 (s, 2H, CH_2 -metano); 6,91 (d, 4H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,17 (d, 4H, $J = 8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,74 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 8,17 (d, 4H, $J = 8,8$ Hz, H_{Ar}); 11,18 (s, 2H, 2x OH). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6 , δ , m. d.): 15,3; 24,9; 55,0; 117,3; 124,2; 125,5; 128,9; 129,2; 129,4 131,2; 134,7; 139,6; 148,4; 159,7; 168,6; 175,9. **IR**

6. REZULTATAI IR IŠVADOS

1. Resintetintas *N*-(4-hidroksifenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas, jo α -metilanalogs, ištirtos jų reakcijos su α -halogenkarbonilinius junginiais ir nustatyta, kad:

- 1.1. reakcijoje su monochloracto rūgštimi susidaro 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštys, o reakcijoje su chloroacetaldehidu - 3-[(4-hidroksifenil)(tiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(tiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštys;
 - 1.2. reakcijose su α -halogenketonais susidaro atitinkamos 3-[(4-hidroksifenil)(4-alkil-, aril- ar heterocikliltiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(4-alkil-, aril- ar heterocikliltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštys.
 - 1.3. reakcijose su 2,3-dichlornaftochinonu bei 2,3-dichlorchinoksalinu dalyvauja abu chloro atomai ir susidaro kondensuotieji tiazolo dariniai - 3-[(4,9-diokso-4,9-dihidronafto[2,3-*d*]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(tiazol[4,5-*b*]chinoksalin-2-il)amino]propano rūgštys bei jų metilanalagai.
2. Ištirtos 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgščių cheminės savybės ir nustatyta, kad:

- 2.1. dihidrotiazolono žiedas neatsparus stipriai šarminiai terpei, tačiau atsparus rūgštims, molekulės struktūroje esančią karboksigrupę galima esterinti, o esančią molekulės struktūroje hidroksigrupę galima acetilinti, nepaliečiant heterociklinio žiedo;
 - 2.2. brominant, nepriklausomai nuo reakcijų sąlygų, brominasi tiek aromatinis žiedas, tiek ir dihidrotiazolo žiedo metileninė grupė, susidarant 3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibrom-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(3,5-dibrom-4-hidroksifenil)(5,5-dibrom-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgštims;
 - 2.3. reaguojant heterociklinio žiedo metilenei grupei su aromatiniais aldehidais, susidaro *Z* konfigūracijos 5-benziliden-4,5-dihidro-4-oksotiazolai.
3. Ištirtos įvairiai funkcionalizuotų 3-[(4-hidroksifenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių ir jų 2-metilanalogo cheminės savybės ir nustatyta, kad:
- 3.1. pasinaudojus 3-[(4-hidroksifenil)(4-ariltiazol-2-il)amino]propano ir 3-[(4-hidroksifenil)(4-ariltiazol-2-il)amino]-2-metilpropano rūgščių hidrazidų funkcinėmis savybėmis, galima sintetinti hidrazonus, pirolą, pirazolą, oksadiazolą, triazolo heterociklines sistemas, o tiazolo cikle esančią acetilgrupę panaudoti hidrazonų bei chalkonų sintezei;
 - 3.2. vykdant etil 2-[(4-hidroksifenil)(3-metoksi-2-metil-3-oksopropil)amino]-4-metiltiazol-5-karboksilato hidrazinoližę, kiekvienos esterinės grupės hidrazinoližė vyksta nevienareikšmiai. Metilesteris pasižymi didesniu

reaktingumu – reakcija vyksta 2-propanolyje, o etilesterinė grupė su hidrazinu reaguoja tik gryname hidrazinhidrate;

- 3.3. funkcionalizuoto tiazolo cikle esantis HC= fragmentas yra pakankamai reaktyvus ir dalyvauja kondensacijos reakcijose su aldehidais. Reaguojant tiazolo dariniais su aromatiniais aldehidais moliniu santykiu 2:1, gera išeiga susintetinti funkcionalizuoti bis(tiazol-5-il)fenilmetanai, o, vietoje aromatinių aldehidų panaudojus formaldehidą, gauti simetrinės struktūros junginiai, metileniniu fragmentu jungiantys du tiazolo žiedus.
4. Iširtos dalies susintetintų junginių antibakterinės ir antioksidacinės savybės ir nustatyta, kad:
 - 4.1. *Mycobacterium luteum* bakterijų padermė yra jautriausia junginio 3-((4-[3,4-dichlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgšties (**20b**) ir 3-({5-[(2E)-3-(3-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgšties (**98b**) poveikiui. Tiriant junginius praskiedimo metodu nustatyta, kad minimalia inhibicijos koncentracijos verte (MIC) poveikiu *S. Aureus* pasižymėjo junginys 3-({5-[(2E)-3-(3-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (**98b**) – 13,2 µg/ml. O poveikiu *M. luteum* padermei 3-((4-[3,4-dichlorfenil]tiazol-2-il)(4-hidroksifenil)amino)-2-metilpropano rūgštis (**20b**), kurios MIC – 14,9 µg/ml;
 - 4.2. geriausiu antibakteriniu poveikiu *E. coli* pasižymėjo izoksazolas 3-([5-{5-(4-chlorfenil)izoksazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgštis (**107**) (125 µg/ml). Taip pat aktyvus buvo pirazolo darinys 3-([5-{5-(4-chlorfenil)-1H-pirazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgštis (**106**). Pakeitus pirazolo žiedo aminogrupės protoną benzeno žiedu, gauto junginio 3-([5-{5-(4-chlorfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}-4-metiltiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)propano rūgšties (**108**) poveikis *E. coli* sumažėjo. Tiazolo darinys 5-{2-([4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il][4-metoksifenil]amino)etil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas (**80a**) ir hidrazonas (E/Z)-3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)-N'-(4-nitrobenziliden)propanhidrazidas (**76a**), turintis 4-nitrobenzeno pakaitą, pasižymėjo stipriausiu antibakteriniu poveikiu *X. campestris* (50 µg/ml). *R. radiobacter* padermę aktyviausiai veikė junginys metil 3-((4-[4-chlorfenil]tiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino)propionatas (**72a**);
 - 4.3. geriausiomis antioksidacinėmis savybėmis, tiriant FRAP metodu, pasižymėjo 3,3'-{((4-(dimetilamino)fenil)-metilen)bis[4-(4-bromfenil)-tiazol-5,2-diil]}bis((4-hidroksifenil)azanediiil))-bis(2-metilpropano rūgštis) (**110**), o, tiriant DPPH metodu, aktyviausia buvo 3,3'-{(metilenbis[4-(4-bromfenil)tiazol-5,2-diil]}bis[(4-hidroksifenil)-azanediiil]}bis(2-metilpropano rūgštis) (**117**).

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. AASIF, H. and HONG-SEOK, K. (2010). Thiazole-based chemosensor III: synthesis and fluorescence sensing of CH_3CO_2^- based on inhibition of ESIPT. *Tetrahedron*, 66(35), 7097–7103. ISSN: 0040-4020.

2. AITKEN, K. M., ALAN AITKEN, R. (2008). Synthesis of 2,4-diacetylthiazole and 2,5-diacetylthiazole. *Tetrahedron*, 64(19), 4384–4386. ISSN: 0040-4020.

3. ANUSEVIČIUS, K., JONUŠKIENĖ, I. and MICKEVIČIUS, V. (2013). Synthesis and antimicrobial activity of N-(4-chlorfenyl)- β -alanine derivatives with an azole moiety. *Monatshefte für Chemie*, 144(12), 1883–1891. ISSN: 1434-4475.

4. ARAMINI, A., BIANCHINI, G., BRANDOLINI, L., BECCARI, A., LILLINI, S., NANO, G. (2015). Preparation of 2-aryl-4-hydroxy-1,3-thiazole derivatives useful as TRPM8 inhibitors in the treatment of neuralgia, pain, COPD and asthma. Patentas: WO 2015197640 A1 20151230.

5. BABADJAMIAN, A., METZGER, J. and CHANON, M. (1975). Etude du mécanisme de la réaction de hantzsch des thiazoles. I. Mise en évidence et détermination des produits intermédiaires et de dégradation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 12(4), 643 – 649. ISSN: 1943-5193.

6. BALTRUŠIS, R. S., BERESNEVIČIUS, Z. J. and MICKEVIČIUS, V. (1982). Synthesis and transformations of N-(4-hydroxyphenyl)dihydrouracils. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 18(10), 1089–1095. ISSN: 1573-8353.

7. BARCHECHATH, S. D., TAWATAO, R. I., CORR, M., CARSON, D. A. and COTTAM, H. B. (2005). Inhibitors of apoptosis in lymphocytes: Synthesis and biological evaluation of compounds related to pifithrin- α . *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 6409–6422. ISSN: 1520-4804.

8. BARTSCH, H., FRANK, N., GERHÄUSER, C., OWEN, R. W. and BERGER, M. R. (1997). International Meeting on Cancer Chemoprevention: molecular basis, mechanisms and trials. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(1), 80–92. ISSN: 1473-5709.

9. BEYZAEI, H., ARYAN, R., MOLASHAHI, H., ZAHEDI, M. M., SAMZADEH-KERMANI, A. and GHASEMI, B. (2017). MgO nanoparticle-catalyzed, solvent-free Hantzsch synthesis and antibacterial evaluation of new substituted thiazoles. *Journal of the Andanian Chemical Society*, 14(5), 1023–1031. ISSN: 1735-2428.

10. BOUHERROU, H., SAIDOUN, A., ABDERRAHMANI, A., ABDELLAZIZ, L., RACHEDI, Y., DUMAS, F. and DEMENCEAU, A. (2017). Synthesis and biological evaluation of new substituted Hantzsch thiazole derivatives from environmentally benign one-pot synthesis using silica supported tungstosilicic acid as reusable catalyst. *Molecules*, 22(5), art. nr. 757. ISSN: 1420-3049.

11. CAMERON, M. C., LIVERTON, N. J., HABERMANN, J., KOCH, U., NARJES, F., LI, P., PENG, X., SOLL, R., WU, H. and PALANI, A. (2013). Patentas: WO2013/34047 A1.

12. CAMPOS-BUZZI, F., PEREANDA DE CAMPOS, J., TONINI, P. P., CORRÊA, R., YUNES, R. A., BOECK, P. and CECHINEL-FILHO, V. (2006).

Antinociceptive effects of synthetic chalcones obtained from xanthoxyline. *Archiv der Pharmazie Live Science.*, 339, 361–365. ISSN: 1521-4184.

13. CHAN, W. N., HARRISON, S., HUGHES, O. R., NEESOM, J. K., THEWLIS, K. M. and WARD, S. E. (2009). (Phenylimino)thiazole derivatives as AMPA receptor modulators and theand preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of schizophrenia. Patentas: WO 2009053448 A1 20090430.

14. CHEESEMAN, G. W. H. and HAWI, A. A. (1983). Novel rearrangements of *N*-arylpyrrolyl sulphides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20(3), 591–593. ISSN: 1943-5193.

15. CHOWDHRY, M. M. et al. (2000). Syntheses and characterization of 5-substituted hydantoin and thiazolines-implications for crystal engineering of hydrogen bonded assemblies. Crystal structures of 5-(2-pyridylmethylene)hydantoin, 5-(2-pyridylmethylene)-2-thiohydantoin, 5-(2-pyridylmethylene)thiazolidine-2,4-dione, 5-(2-pyridylmethylene)rhodanine and 5-(2-pyridylmethylene)-pseudothiohydantoin. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 20, 3495-3504. ISSN: 0300-922X.

16. COOK, A. H., HEILBRON, I. and LEVY, A. L. (1947). Studies in the azole series. Part II. The interaction of α -amino-nitriles and carbon disulphide. *Journal of the Chemical Society*, 1598–1607. ISSN: 0368-1769.

17. DEHAR, M., OULD-KADA, S., FORTAS, Z. and DIB-BELLAHOUEL, S. Effect of the chemical structure of *m* and *p* *N*-vinylbenzylidene of 5-methylthiazole and 1,2,4-triazole on antimicrobial activity. *Oriental Journal of Chemistry*. 2016, 32(4), 2043–2049. ISSN: 2231-5039.

18. DIANOV, V. M., ZELEEVEV, K. M., ENIKEEV, D. A. and TIMANDKHANOVA, L. V. (2005). Reaction of mercaptoazoles with chloroacetopropyl acetate. *Chemical abstracts*, 143, 7639. ISSN: 0009-2258.

19. DONGJIAN, Z., JIUXI, C., HUILONG, X., MIAOCHANG, L., JINCHANG, D. and HUAYUE, W. (2009). Efficient and expeditious synthesis of di- and trisubstituted thiazoles in PEG under catalyst-free conditions. *Synthetic Communications*, 39(16), 2895–2906. ISSN: 1532-2432.

20. DOVLATYAN, V. V., ELIAZYAN, K. A., PIVAZYAN, V. A., KARAZYAN, E. A. and ENGOYAN, A. P. (2004). Tiazolecarboxylic acid derivatives. *N*-substituted 2-amino-4-methylthiazole-5-carboxylic acid derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 40(1), 84–89. ISSN: 1573-8353.

21. DUBS, P. and STUESSI, R. (1976). Simple new syntheses of 2,4-disubstituted and 2,4,5-trisubstituted 1,3-thiazoles. *Synthesis*, 10, 696–697. ISSN: 0039-7881.

22. EGE, G., ARNOLD, P. and NORONHA, R. (1979). Fünfringheterocyclen. VI. 3-Organylamino-1,3-thiazolin-2-one und -2-thione. *Liebigs Annalen der Chemie*, 656. ISSN: 0075-4617.

23. EL-BORAI, M. A., RIZK, H. F., EL-HEFNAWY, G. B., EL-SAYED, H. F. and IBRAHIM, S. A. (2013). DYEING, Color Fastness and Antimicrobial Properties of Some Mono and Disazo Disperse Dyes Derived from Thiazole Moiety. *Fibers and Polymers*, 14(12), 2061–2068. ISSN: 1875-0052.

24. ELIEL, E. L. and WILEN, S. H. (1994). *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, 569. ISBN: 978-0-471-01670-0.
25. ERLLENMEYER, H. and KIEFER, H. (1945). Zur Kenntnis der Thiazol-4-sulfonsäure und der Thiazol-5-sulfonsäure. *Helvetica Chimica Acta*, 28(1), 985–991. ISSN: 1522-2675.
26. ERLLENMEYER, H. and SIMON, M. (1942). *Helvetica Chimica Acta*, 25(2), 362. ISSN: 1522-2675.
27. FLORIO, S., TROISI, L. and CAPRIATI, V. (1998). Synthesis of 2-oxandanyl and azandidinyl thiazoles. *Tetrahedron Letters*, 39(43), 7951–7954. ISSN: 0040-4039.
28. FOSTER, M. P., CONCEPCION, G. P., CARAAN, G. B. and ANDELAND, C. M. (1992). Bistratamides C and D. Two new oxazole-containing cyclic hexapeptides isolated from a Philippine *Lissoclinum bistratum* ascidian, 57(24), 6671–6675. ISSN: 1520-6904.
29. GAFFER, H. E., ABDEL-FATTAH, S., ETMAN, H. A. and ABDEL-LATIF, E. (2017). Synthesis and Antioxidant Activity of Some New Thiazolyl–Pyrazolone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(1), 331–340. ISSN: 1943-5193.
30. GAIKWAD, S. A., PATIL, A. A. and DESHMUKH, M. B. (2010). An efficient, uncatalyzed, and rapid synthesis of thiazoles and aminothiazoles under microwave irradiation and investigation of their biological activity. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 185(1), 103–109. ISSN: 1563-5325.
31. GAN, S. F., WAN, J.P., PAN, Y. J. and SUN, C. R. (2010). Water-mediated multicomponent reaction: a facile and efficient synthesis of multisubstituted thiazolidine-2-thiones. *Synlett*, 6, 973. ISSN: 0936-5214.
32. GANAPATHI, K. and VENKATARAMAN, A. (1945). Chemistry of the thiazoles Part III. Synthesis of thiazole derivatives unsubstituted in position 2: An evaluation of various possible methods. *Proceedings of the Indian Academy of Sciences, Section A*, 22, 362–376. ISSN: 0973-7103.
33. GOMHA, S., KHALIL, K., ABDEL-AZIZ, H. and ABDALLA, M. (2015). Synthesis and anti-hypertensive α -blocking activity evaluation of thiazole derivatives bearing pyrazole moiety. *Heterocycles*, 91(9), 1763–1773. ISSN: 0385-5414.
34. GUANNESSI, F., CHIODI, P., MARZI, M., MINETTI, P., PESSOTTO, P., TINTI, M., CARMINATI, P., ARDUINI, A. (2001). Reversible carnitine palmitoyltransferase inhibitors with broad chemical diversity as potential antidiabetic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(15), 2383–2386. ISSN: 1520-4804.
35. GUERNON, J. M. and WU, Y. J. (2011). 3-Bromocyclohexane-1,2-dione as a useful reagent for Hantzsch synthesis of thiazoles and the synthesis of related heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 52(28), 3633 – 3635. ISSN: 0040-4039.
36. HADDAD, N., TAN, J. and FARINA, V. (2006). Convergent synthesis of the quinolone substructure of BILN 2061 via carbonylative Sonogashanda coupling/cyclization. *Journal of Organic Chemistry*, 71, 5031–5034. ISSN: 1520-6904.

37. HAJIBABAEI, K. and ZALI-BOEINI, H. (2015). One-pot multicomponent domino synthesis of 4-aminothiazole- 2(3*H*)-thiones. *Synlett*, 26, 108–110. ISSN: 0936-5214.
38. HENG, S., GRYNCEL, K. R. and KANTROWITZ, E. R. (2009). A library of novel allosteric inhibitors against fructose 1,6-bisphosphatase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(11), 3916–3922. ISSN: 1464-3405.
39. HENKEL, B., BECK, B., WESTNER, B., MEJAT, B. and DOMLING A. (2003). Convergent multicomponent assembly of 2-acyloxymethyl thiazoles. *Tetrahedron Letters*, 44(50), 8947–8950. ISSN: 0040-4039.
40. HERAVI, M. M., KEIVANLOO, A., RAHIMIZADEH, M., BAKAROVİ, M. and GHASSEMZADEH, M. (2004). Pd-Cu catalyzed heterocyclization during Sonogashanda coupling: synthesis of 3-benzylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole. *Tetrahedron Letters*, 45, 5747–5749. ISSN: 0040-4039.
41. HERAVI, M. M., POORMOHAMMAD, N., BEHESHTIHA, Y. S. and BAGHERNEJAD, B. (2011). Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles under grinding. *Synthetic Communications*, 41, 579–582. ISSN: 1532-2432.
42. <http://www.adv-bio.com/thiazoles/>. Žiūrēta: 2017.06.05.
43. http://www.chemtube3d.com/HetThioamides_thiazole_formation.html. Žiūrēta: 2017.06.05
44. HU, A., LI, S., XIAOMENG, W., YE, J., LIU, A. and LIAN, W. (2016). Patentas: CN105669589 A.
45. HUANG, Z. (2008). Preparation of 2-(2-thiazolylthiomethyl)-1*H*-indole derivatives as antivandal agents. Patentas: CN 101190913 A 20080604.
46. YAVARI, I., HOSSAINI, Z., SABBAGHAN, M. and GHAZANFARPOUR-DARJANI, M. (2009). A one-pot synthesis of functionalized thiazoles from acid chlorides, secondary amines, ethyl bromopyruvate, and ammonium thiocyanate. *Molecular Diversity*, 13(3), 295–300. ISSN: 1573-501X.
47. YENA, M. S., WANG, I. J. (2005). Synthesis and solvent characteristics of bishetaryl monoazo dyes derived from polysubstituted-2-aminothiophene derivatives. *Dyes and Pigments*, 67(3), 183–188. ISSN: 0143-7208.
48. YOGITA K. A., ABHIJIT, S., KESHAV K. D., LAXMAN, N., DHIMAN, S. and PRAVIN, C. M. (2017). Synthesis, antitubercular and antimicrobial potential of some new thiazole substituted thiosemicarbazide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. ISSN:1054-2523.
49. JAEN, J. C., WISE, L. D., CAPRATHE, B. W., TECLE, H., BERGMEIER, S., HUMBLET, C. C., HEFFNER, T. G., MELTZNER, L. T., PUGSLEY, T. A. (1990). 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33, 311–317. ISSN: 1520-4804.
50. JENNINGS, G. K., RITCHIE, C. M., SHOCK, L. S., LYONS, C. E. and HACKETT, J. C. (2016). *N*-Heterocyclic carbene capture by cytochrome P450 3A4. *Molecular Pharmacology*, 90(1), 42–51. ISSN: 0026-895X.
51. JI, K., CHOI, K., LEE, S., PARK, S., KHIM, J. S., JO, E. H., CHOI, K., ZHANG, X. and GIESY, J. P. (2010). Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line

and freshwater fish *Oryzias latipes*. *Journal of Hazardous Materials*, 182, 494–502. ISSN: 0304-3894.

52. KABALKA, G. W. and MEREDDY, A. R. (2006). Microwave promoted synthesis of functionalized 2-aminothiazoles. *Tetrahedron Letters*, 47(29), 5171–5172. ISSN: 0040-4039.

53. KALCHEVA, V. and TOSHEVA, M. (1993). *Chemical Abstract*, 118, 191595. ISSN: 0009-2258.

54. KANG, I.-J., HSU, S.-J., YANG, H.-Y., YEH, T.-K. LEE, C.-C. and LEE, Y.-C. (2017). A Potent, Selective, and Orally Bioavailable HCV NS5A Inhibitor for Treatment of Hepatitis C Virus: (S)-1-((R)-2-(Cyclopropanecarboxamido)-2-phenylacetyl)-N-(4-phenylthiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(1), 228–247.

55. KATAEV, V. A., SPANDKHIN, L. V., KHALIUNIN, A. N. And GAILYUNAS, I. A. (2002). Reaction of 2-chloro-5-nitrobenzimidazole with chloromethylthiandane and isomeric composition of the products. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 38, 1507–1509. ISSN: 1608-3393.

56. KHALIFA, M. E., ABDEL-LATIF, E. and GOBOURI, A. A. (2015). Disperse dyes based on 5-aryloxy-thiazol-2-ylcarbamoyl-thiophenes: synthesis, antimicrobial activity and theand application on polyester. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 52(3), 674–680. ISSN: 1943-5193.

57. KHALIULIN, F. A., KATAYEV, V. A., ZAKS, A. S., TEREKHOVA, N. M. and STROKIN, Y. V. (1995). Products of reaction of epithiochorohydrin with benzimidazoles: Pharmacological properties. *Chemical abstracts*, 122, 9937. ISSN: 0009-2258.

58. KIM, S. K., KIM, J.-H., PARK, Y. C., KIM, J. W and YUM, E. K. (2013). Synthesis of trisubstituted thiazoles by ligand-free palladiumcatalyzed dandect 5-arylation of 2,4-disubstituted thiazoles under conventional and microwave-assisted heating. *Tetrahedron*, 69(51), 10990–10995. ISSN: 0040-4020.

59. KLAR, U. and PLATZEK, J. (2012). Asymmetric total synthesis of the ephothilone sagopilone – from research to development. *Synlett*, 23, 1291–1299. ISSN: 0936-5214.

60. KOBAYASHI, Y., KIYOTSUKA, Y., SUGIHARA, Y., WADA, K. (2015). Installation of the imidazole ring on chandal substrates via allylic substitution. *Tetrahedron*, 71(37), 6481–6487. ISSN: 0040-4020.

61. KOCABAS, E., SARIGUNEY, A. B. and COSKUN, A. (2010). A Rapid and high-yielding synthesis of thiazoles and aminothiazoles using tetrabutylammonium salts. *Heterocycles*, 81(12), 2849–2854. ISSN: 0385-5414.

62. LAGOJA, I. M., NAUWELAERTS, K., BAL-MAHIEU, C., PASQUALINI, M., BAILLY, C. and Herdewijn, P. (2004). Synthesis and leukemia cell growth inhibition of a series of 1,3-dithiazolylbenzene derivatives. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 69(7), 1491–149. ISSN: 1212-6950.

63. LANGILLE, N. F., DAKIN, L. A. and PANEK, J. S. (2002). Sonogashanda coupling of functionalized trifloyl oxazoles and thiazoles with terminal alkynes: synthesis of disubstituted heterocycles. *Organic Letters*, 4(15), 2485–2488. ISSN: 1523-7052.

64. LARDICCI, L., BATTISTINI, C., MENICAGLI, R. (1974). Synthesis of some optically active thiazole derivatives. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions, I*, 0, 344–346. ISSN: 2050-8255.
65. LI, H., WANG, X., DUAN, G., XIA, C., XIAO, Y., LI, F., GE, Y., YOU, G., HAN, J. and FU, X. (2016). Synthesis, antitumor activity and preliminary structure-activity relationship of 2-aminothiazole derivatives. *Chemical Research in Chinese Universities*, 32(6), 929–937. ISSN: 1005-9040.
66. LI, Z., QIU, Q., XU, X., WANG, X., JIAO, L., SU, X., PAN, M., HUANG, W. and QIAN, H. (2016). Design, synthesis and Structure-activity relationship studies of new thiazole-based free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 113, 246–257. ISSN:0223-5234.
67. LIARAS, K., GERONIKAKI, A., GLAMOCLIIA, J., CANDIC, A. and SOKOVIC, M. (2011). Novel (E)-1-(4-methyl-2-(alkylamino)thiazol-5-yl)-3-arylprop-2-en-1-ones as potent antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(24), 7349–7356. ISSN: 0968-0896.
68. LUO, Y., ZHU, Y., RAN, K., LIU, Z., WANG, N., FENG, Q., ZENG, J., ZHANG, L., HE, B., YE, T., ZHU, S., QIU, X. and YU, L. (2015). Synthesis and biological evaluation of *N*-(4-phenylthiazol-2-yl)cinnamamide derivatives as novel potential anti-tumor agents. *MedChemComm*, 6(6), 1036–1042. ISSN: 2040-2511.
69. MAYHOUB, A. S., MARLER, L., KONDRATYUK, T. P., PARK, E. J., PEZZUTO, J. M. and CUSHMAN, M. (2012). Optimization of thiazole analogues of resveratrol for induction of NAD(P)H:quinone reductase 1 (QR1). *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 7030–7039. ISSN: 0968-0896.
70. MASUDA, N., YAMAMOTO, O., FUJII, M., OHGAMI, T., FUJIYASU, J., KONTANI, T., MORITOMO, A., ORITA, M., KURIHARA, H., KOGA, H., NAKAHARA, H., KAGEYAMA, S., OHTA, M., INOUE, H., HATTA, T., SUZUKI, H., SUDO, K., SHIMIZU, Y., KODAMA, E., MATSUOKA, M., FUJIWARA, M. et al. (2004). Studies of nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Part 1: Design and synthesis of thiazolidenebenzenesulfonamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12(23), 6171–6182. ISSN: 0968-0896.
71. MATHES, R. A. and BEBER, A. J. (1948). Synthesis of 2-thiazolethiol and its disulfide. *Journal of the American Chemical Society*, 70(4), 1451. ISSN: 1520-5126.
72. MCARTHUR, S. G., GOETSCHI, E., PALMER, W. S., WICHMANN, J. and WOLTERING, T. J. (2006). Patents: US2006/217387 A1.
73. MESHARAM, H. M., REDDY, P. N., SADASHIV, K. and YADAV, J. S. (2005). Amberlyst-15[®]-promoted efficient 2-halogenation of 1,3-keto-esters and cyclic ketones using *N*-halosuccinimides. *Tetrahedron Letters*, 46(4), 623–626. ISSN: 0040-4039.
74. METWALLY, M. A., ABDEL-GALIL, E., METWALLY, A. and AMER, F. A. (2012). New azodisperse dyes with thiazole, thiophene, pyridone and pyrazolone moiety for dyeing polyester fabrics. *Dyes and Pigments*, 92(3), 902–908. ISSN: 0143-7208.

75. MICKEVIČIUS, V., VOSKIENĖ, A., JONUŠKIENĖ, I. (2013). Synthesis and biological activity of 3-[phenyl(1,3-thiazol-2-yl)-amino]propanoic acids and theand derivatives. *Molecules*, 18(12), 15000–15018. ISSN: 1420-3049.

76. Moustafa, H. A., Khodaandy, A. and Abdel-Ghany, H. (2003). Synthesis of 3,4-Biheterylthieno[2,3-b]-thiophenes. Part I: *Synthesis of 3,4-Bi(1',3',4'-thiadiazolyl-, striazolyl-, 1',3',4'-thiadiazinyl-, 1',3',4'-triazinyl-, thiazolyl-, 1',3'-thiazinyl- and primidinyl)- thieno[2,3-b]thiophenes*, 178(8), 1689–1701. ISSN: 1563-5325.

77. MULZER, J., MANTOULIDIS, A. and ÖHLER, E. (2000). Total Syntheses of Epothilones B and D. *Journal of Organic Chemistry*, 65(22), 7456–7467. ISSN: 1520-6904.

78. NAKANISHI, I., ITOH, S. and FUKUZUMI, S. (1999). Electron-transfer properties of active aldehydes of thiamin coenzyme models, and mechanism of formation of the reactive intermediates. *Chemistry - A European Journal*, 5(10), 2810–2818. ISSN: 1521-3765.

79. NAM, N.-H., KIM, Y., YOU, Y.-J., HONG, D.-H., KIM, H.-M. and AHN, B.-Z. (2003). Cytotoxic 2',5'-dihydroxychalcones with unexpected antiangiogenic activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 179–187. ISSN: 0223-5234.

80. NI, L., MENG, C. Q. AND SIKORSKI, J. A. (2004). Recent advances in therapeutic chalcones. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 14(12), 1669–1691. ISSN 1354-3776.

81. OJIKI, M., SUZUKI, Y., TSUKAMOTO, A., SAKAGAMI, Y., FUDOU, R. YOSHIMURA, T. and YAMANAKA, S. (1998). Cystothiazoles A and B, new bithiazole-type antibiotics from the myxobacterium *cystobacter fuscus*. *The Journal of Antibiotics*, 51(3), 275–281. ISSN: 0021-8820.

82. PANSARE, D. N., SHELKE, R. N. and SHINDE, D. B. (2017). A facial synthesis and anticancer activity of (Z)-2-((5-(4-nitrobenzylidene)-4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)amino)-substituted acid. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. ISSN:1943-5193.

83. PARAŠOTAS, I., URBONAVIČIŪTĖ, E., ANUSEVIČIUS, K., TUMOSIENĖ, I., JONUŠKIENĖ, I., KANTMINIENĖ, K., VAICKELIONIENĖ, R., MICKEVIČIUS, V. (2017). Synthesis and biological evaluation of novel di- and trisubstituted thiazole derivatives. *Heterocycles*, vol. 94, iss. 6, p. 1074-1097. ISSN 0385-5414.

84. PARRINO, B., ATTANZIO, A., SPANO, V., CASCIOFERRO, S., MONTALBANO, A., BARRAJA, P., TESORIERE, L., DIANA, P., CANDRINCIONE, G. and CARBONE, A. (2017). Synthesis, antitumor activity and CDK1 inhibition of new thiazole nortopsentin analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138(5), 371–383. ISSN: 0223-5234.

85. PATIL, D., DASH, R. P., THAKUR, S. K., PANDYA, A. N.; VENKATESH, P.; VASU, K. K. and NIVSARKAR, M. (2015). Implication of novel thiazolo-thiophene derivative (MCD-KV-10) for management of asthma. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(2), 229–239. ISSN:1475-6366.

86. PEDRAS, M. S. C., HOSSAIN, S. and SNITYNSKY, R. B. (2011). Detoxification of cruciferous phytoalexins in *Botrytis cinerea*: Spontaneous dimerization of a camalexin metabolite. *Phytochemistry*, 72, 199–206. ISSN: 0031-9422.
87. PEZER, L. J. and FAULKER, D. J. (2003). *Journal of Natural Products*. Bistratamides E.-J., Modified Cyclic Hexapeptides from the Philippines Ascidian *Lissoclinum bistratum*, 66(2), 247–250. ISSN: 1520-6025.
88. PLATON, M., WIJAYA, N., RAMPAZZI, V., CUI, L., ROUSSELIN, Y., SAEYS, M. and HIERSO, J. C. (2014). Thioetherification of chloroheteroarenes: a binuclear catalyst promotes wide scope and high functional-group tolerance. *Chemistry – A European Journal*, 20(39), 12584–12594. ISSN: 1521-3765.
89. POLOVKOVYCH, S. V., KARKHUT, A. I., MARINTSOVA, N. G and NOVIKOV, V. P. (2010). Synthesis of new 5-acetyl(arilmethyliden)-4-thiazolidones. *Heteroatom Chemistry*, 21(6), 392–396. ISSN: 1098-1071.
90. POTEWAR, T. M., INGALE S. A. and SRINIVASAN, K. V. (2007). EFFICIENT synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach towards the synthesis of Fanetizole. *Tetrahedron*, 63(45), 11066-11069. ISSN: 0040-4020.
91. PRAKASH, R., KUMAR, A., AGGARWAL, R., PRAKASH, O and SINGH, S. P. (2007). α,α -Dibromoketones: a superior alternative to α -bromoketones in Hantzsch thiazole synthesis. *Synthetic Communications*, 37(15), 2501–2505. ISSN: 1532-2432.
92. RAMESH, G., JANARDHAN, B. and RAJITHA, B. (2015). Green approach: an efficient synthesis of 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles and selenazoles in aqueous medium under ultrasonic and radiation. *Research on Chemical Intermediates*, 41(11), 8099–8109. ISSN: 1568-5675.
93. ROUSSEL, C. and al. (1971). *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1087–1092. ISSN: 0037-8968.
94. SALEM, M. A. (2017). Synthesis of new thiazole, bithiazolidinone and pyrano[2,3-d]thiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Croatica Chemica Acta*, 90(1), 1–9. ISSN: 0011-1643.
95. SARHAN, A. A. O., EL-SHEREIF, H. A. H. and MAHMOUD, A. M. (1996). A convenient one-pot synthesis of 2-benzimidazolyl-thiocetophenones and thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles. *Tetrahedron*, 52, 10485–10496. ISSN: 0040-4020.
96. SHEEHAN, J. C., HENERY-LOGAN, K. R. (1957). The total synthesis of penicillin V. *Journal of the American Chemical Society*, 79(5), 1262–1263. ISSN: 1520-5126.
97. SHI, D., WANG, L., GUO, C., JIANG, B. and ZHAO, Y. (2017). Preparing method of chlorinated thiazole hydrazone compound, and application thereof in antitumor drugs. Patent: CN 106749088 A 20170531.
98. SHINYA, S., YOSHIHITO, S., MASAKAZU, A., MASASHI, K., EIICHI, T. and SHANDO, M. (2014). Discovery of a benzimidazole series of ADAMTS-5 (aggrecanase-2) inhibitors by scaffold hopping. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 71, 250-258. ISSN: 0223-5234.

99. SINHA, N., KARCHE, N. P., HAJARE, A. K., THUBE, B. R., RAJE, F. A., BHANAGE, D. C., BALGUDE, S. M., PALLE, V. P. and KAMBOJ, R. K. (2014). Preparation of thiazole derivatives as α 7nAChR modulators useful for treatment of neurological disorders. Patents: WO 2014072957 A1 20140515.

100. SONG, J., JONES, L. M., CHAVARRIA, G. E., CHARLTON-SEVCIK, A. C.-S., JANTZ, A., JOHANSEN, A., BAYEH, L., SOEUNG, V., SNYDER, L. K., LADE, S. D. Jr., CHAPLIN, D. J., TRAWICK, M. L. and PINNEY, K. G. (2013). Small-molecule inhibitors of cathepsin L incorporating functionalized ring-fused molecular frameworks. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(9), 2801-2807. ISSN: 0960-894X.

101. SRAVANTHI, T. V. and MANJU, S. L. (2015). Synthesis and Fluorescence Properties of Novel indol-3-yl-thiazolo[3,2-a][1,3,5]triazines and indole-3-carbaldehyde Schiff Bases. *Journal of Fluorescence*, 25(6), 1727-1738. ISSN: 1573-4994.

102. STACHULSKI, A. V., PIDATHALA, C., ROW, E. C., SHARMA, R., BERRY, N. G., LAWRENSON, A. S., MOORES, S. L., IQBAL, M., BENTLEY, J., ALLMAN, S. A., EDWARDS, G., HELM, A. et al. (2011). Thiazolides as novel antiviral agents. 2. Inhibition of Hepatitis C virus replication. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(24), 8670-8680. ISSN: 0223-5234.

103. SU KANG, K., JI-HYUN, K., YOUNG CHUL, P., JAE WON, K. and EUL KGUN, Y. (2013). Synthesis of trisubstituted thiazoles by ligand-free palladium-catalyzed direct 5-arylation of 2, 4-disubstituted thiazoles under conventional and microwave-assisted. *Tetrahedron*, 69(51), 10990-10995. ISSN: 0040-4020.

104. SUDO, Y., YAMAGUCHI, E. and ITOH, A. (2017). Photo-oxidative Cross-Dehydrogenative Coupling-Type Reaction of Thiophenes with α -Position of Carbonyls Using a Catalytic Amount of Molecular Iodine. *Organic Letters*, 19(7), 1610-1613. ISSN: 1523-7052.

105. SUH, J., YUM, E. K., CHEON, H. G. and CHO, Y. S. (2012). Synthesis and biological evaluation of *N*-aryl-4-aryl-1,3-Thiazole-2-Amine derivatives as direct 5-lipoxygenase inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 80(1), 89-98. ISSN: 1747-0285.

106. SUZUKI, Y., OJIKI, M., SAKAGAMI, Y., FUDOU, R. and YAMANAKA, S. (1998). Cystothiazoles C-F, new bithiazole-type antibiotics from the myxobacterium *Cystobacter fuscus*. *Tetrahedron*, 54(38), 11399-11404. ISSN: 0040-4020.

107. TOMILOV, Y. V., SALIKOV, R. F., PLATONOV, D. N., LIPILIN, D. L. AND FRUMKI, A. E. (2013). The cyclopropyliminium rearrangement of cyclopropylthiazoles. *Mendeleev Communications*, 23(1), 22-23. ISSN: 0959-9436.

108. TORNETTA, B., RONSISVALLE, G., BOUSQUEST, N., GUERERA, F. and SANDACUSA, M. A. (1980). *Gazzetta Chimica Italiana*, 110, 233. ISSN: 0016-5603.

109. TSUJI, K., OGINO, T., SEKI, N., SAWADA, M., SUDO, Y., NISHIGAKI, F., MANDA, T. and MATSUO, M. (1998). Synthesis and effects of novel thiazole derivatives against thrombocytopenia. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 8(18), 2473-2478. ISSN: 1464-3405.

110. VALE, N., CORREIA-BRANCO, A., PATRICIO, B., DUARTE, D. and MARTEL, F. (2017). In vitro studies on the inhibition of colon cancer by amino acid derivatives of bromothiazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(15), 3507–3510. ISSN: 0960-894X.
111. VENKATESWARARAO, E., JALANI, H. B., MANOJ, M. and JUNG, S. H. (2016). Exploration and optimization of an efficient one-pot sequential synthesis of di/tri-substituted thiazoles from α -bromoketones, thioacids salt, and ammonium acetate. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 53(5), 1449–1456. ISSN: 1943-5193.
112. VILLANOVA, S. (1990). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests – fourth edition: approved standards, document M2–A4, NCCL. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.
113. WAYNE, S. (1998). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium forming filamentous fungi: proposed standard, document M38-P, NCCL. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.
114. WALTER, M., VON COBURG, Y., ISENSEE, K., SANDER, K., LIGNEAU, X., CAMELIN, J.-C., SCHWARTZ, J.-C. and STARK, H. (2010). Azole derivatives as histamine H3 receptor antagonists, Part I: Thiazol-2-yl ethers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(19), 5879–5882. ISSN: 1464-3405.
115. WANG, J., GUO, J., TANG, Y., ZHANG, S., TAO, J. and LU, Y. (2014). Short and efficient synthesis of 5-aminothiazole-4-carboxamide. *Heterocyclic Communications*, 20(3), 175–176. ISSN: 2191-0197.
116. WANG, M., FUNABIKI, K. and MATSUI, M. (2003). Synthesis and properties of bis(hetaryl)azo dyes. *Dyes and Pigments*, 57(1), 77–86. ISSN: 0143-7208.
117. WILLIAMS, R. R. and CLINE, J. K. (1936). Synthesis of vitamin B₁. *Journal of the American Chemical Society*, 58(8), 1504–1505. ISSN: 1520-5126.
118. ZHANG, A. and HUANG, S. (2013). Application of N-(2-(3-(piperazin-1-ylmethyl)imidazo[2,1-b]-thiazol-6-yl)phenyl)quinoxaline-2-carboxamide in preventing and treating hypertension. Patents: CN 103027912 A 20130410.

MOKSLINIŲ PUBLIKACIJŲ DISERTACIJOS TEMA SĄRAŠAS

Mokslinės publikacijos disertacijos tema, paskelbtos mokslinės informacijos „Clarivate Analytics (formerly „Thomson Reuters“) WOS“ sąrašo leidiniuose:

1. **Parašotas, Irmantas**; Urbonavičiūtė, Eglė; Anusevičius, Kazimieras; Tumosienė, Ingrida; Jonuškienė, Ilona; Kantminienė, Kristina; Vaickelionienė, Rita; Mickevičius, Vytautas. Synthesis and biological evaluation of novel Di- and trisubstituted thiazole derivatives // *Heterocycles*. Tokyo: Japan Institute of Heterocyclic Chemistry. 2017, vol. 94, iss. 6, p. 1074-1097. ISSN 0385-5414. Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; Current Contents / Physical, Chemical & Earth Sciences. (IF: 0,805, AIF: 3,121 (2016)).
2. **Parašotas, Irmantas**; Anusevičius, Kazimieras; Jonuškienė, Ilona; Mickevičius, Vytautas. Synthesis and antibacterial activity of N-carboxyethyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-aminothiazoles and dihydrothiazolones // *Chemija : mokslo darbai*. Vilnius: Lietuvos mokslų akademija. 2014, t. 25, Nr. 2, p. 107-114. ISSN 0235-7216. Science Citation Index Expanded (Web of Science); Chemical Abstracts (CAplus); Scopus. (IF: 0,472, AIF: 5,602 (2014)).
3. **Parašotas, Irmantas**; Anusevičius, Kazimieras; Vaickelionienė, Rita; Jonuškienė, Ilona; Stasevych, Maryna; Zvorych, Viktor; Komarovska-Porokhnyavets, Olena; Novikov, Volodymyr; Belyakov, Sergey; Mickevičius, Vytautas. Synthesis and evaluation of the antibacterial, antioxidant activities of novel functionalized thiazole and bis(thiazol-5-yl)methane derivatives // *Arkivoc*. 2018, pt. 3, p. 240-256. ISSN 1551-7004.; Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus. (IF: 1,031; AIF: 3,123; Quartile: Q3 (2016)).

Disertacijos tema išspausdinti pranešimai užsienio ir Lietuvos konferencijų pranešimų medžiagoje:

1. International Conference of Lithuanian Chemistry Society. "Chemistry and Chemical Technology 2014" stendinis pranešimas: Synthesis of novel N-carboxyethyl -N-(4-hydroxyphenyl)aminothiazoles. Tezės išleistos konferencijos elektroniniame leidinyje, p. 236-237, 2014.
2. Chemistry and Chemical Technology 2015, Vilnius. Parengtas stendinis pranešimas, pavadinimu: Synthesis of functionalized 3-[4-hydroxy(1,3-thiazol-2-yl)anilino]-2-methylpropanoic acids. Tezės išleistos konferencijos elektroniniame leidinyje, p. 192, 2015.
3. BOS 2014: 8th biennial international conference on organic synthesis, Balticum organicum syntheticum, July 6-9, 2014, Vilnius. Stendinis pranešimas: Synthesis of carboxyalkyl aminothiazole derivatives. Tezės išleistos konferencijos elektroniniame leidinyje, p. 114, 2014.
4. BOS 2016 : 9th biennial international conference on organic synthesis, Balticum organicum syntheticum, 3-6 July, 2016, Riga, Latvia.

- Stendinis pranešimas pavadinimu: Synthesis of functionalized amino thiazoles. Tezės išleistos konferencijos elektroniniame leidinyje, p. 126, 2016.
5. Studentų mokslinės konferencijos „Chemija ir cheminė technologija“ pranešimų medžiaga. Pranešimas pavadinimu: Bis(tiazol-5-il)fenil metano darinių biologinio aktyvumo įvertinimas. Kaunas, balandžio mėn. 27 d. 2017 m. / Kauno technologijos universitetas, p. 19-21, 2017.
 6. Chemistry and chemical technology 2017. Stendinis pranešimas pavadinimu: Synthesis and transformations of 3-[(5-acetyl-4-methylthiazol-2-yl) (4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid April 28th, 2017, Kaunas. 2017. Tezės išleistos konferencijos elektroniniame leidinyje, p. 15, 2017. ISSN 2538-7359.

PADĖKA

Noriu padėkoti visiems, prisidėjusiems prie disertacijos rengimo:

Prof. habil. dr. V. Mickevičiui – už vadovavimą, naudingus patarimus bei paramą.

Dr. K. Anusevičiui, dr. R. Vaickelionienei, dr. I. Tumosienei, dr. K. Rutkauskui, dr. B. Sapijanskaitei už naudingus patarimus ir draugišką darbo aplinką.

Dr. I. M. Liutvinienei – už pagalbą rašant IR spektrus; G. Ragaitei, dr. V. Kriščiūnienei, A. Bieliauskui, I. Fiodorovai už BMR spektrų užrašymus; dr. B. Barvainienei ir A. Urbonavičienei už pagalbą atliekant elementinę analizę.

Dr. I. Jonuškienei, dr. M. Stasevych, dr. O. Komaroska-Porokhnyavets už atliktus mikrobiologinius ir antioksidacinius tyrimus.

Dr. S. Belyakovui už rentgeno kristalografines analizės tyrimus.

Taip pat dėkoju visiems KTU Cheminės technologijos fakulteto darbuotojams už visapusišką paramą ir pagalbą.

Nuoširdžiai dėkoju savo šeimai už paramą, palaikymą ir kantrybę.

SL344. 2018-07-26, 17 leidyb. apsk. 1. Tiražas 12 egz. Užsakymas 282.
Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas