



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

***N- Ir S-pakeistųjų azolų iš 3-((4-metoksifenil)amino)propano
rūgšties darinių sintezė ir biologiniai tyrimai***

Baigiamasis magistro projektas

Indrė Normantaitė

Projekto autorė

dr. Ingrida Tumosienė

Vadovė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

***N-* Ir *S*-pakeistųjų azolų iš 3-((4-metoksifenil)amino)propano
rūgšties darinių sintezė ir biologiniai tyrimai**

Baigiamasis magistro projektas

Taikomoji chemija (6211CX014)

Indrė Normantaitė

Projekto autorė

dr. Ingrida Tumosienė

Vadovė

dr. Vida Malinauskienė

Recenzentė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Indrė Normantaitė

***N*- Ir *S*-pakeistųjų azolų iš 3-((4-metoksifenil)amino)propano rūgšties darinių sintezė ir biologiniai tyrimai**

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Indrės Normantaitės, baigiamasis projektas tema „*N*- Ir *S*-pakeistųjų azolų iš 3-((4-metoksifenil)amino)propano rūgšties darinių sintezė ir biologiniai tyrimai“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjusi.

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

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Normantaitė, Indrė. *N*- Ir *S*-pakeistųjų azolų iš 3-((4-metoksifenil)amino)propano rūgšties darinių sintezė ir biologiniai tyrimai. Magistro baigiamasis projektas / vadovė dr. Ingrida Tumosienė; Kauno technologijos universitetas, cheminės technologijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: 1,3,4-oksadiazolas, 1,3,4-tiadiazolas, 1,2,4-triazolas, *N*-alkilinimas, *S*-alkilinimas, *N*-acilinimas, biologinis aktyvumas.

Kaunas, 2019. 58 p.

Santrauka

Azolo fragmentą turintys junginiai yra svarbūs dėl savo biologinių ir farmakologinių savybių. Jiems būdingos antimikrobinės, antioksidacinės, priešvėžinės, analgetinės, antivirusinės savybės, kurios pritaikomos medicinos ir agrochemijos pramonėje.

Darbo metu atlikta 3-[(4-metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-*N*-[(feniltiokarbamoil)amino]-propanamido rūgštinės ciklizacijos reakcija, susintetinant 3-(4-metoksifenil)-1-fenil-3-{2-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}tiokarbamidą. Įvykdžius 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ono alkilinimo reakcijas su 2-bromacetofenonu ir 2-brom-4'-fluoracetofenonu, gauti *N*-alkilinti dariniai. *S*-Pakeistieji 1,2,4-triazol-3-tionų dariniai susintetinti vykdant 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiono *S*-alkilinimo reakcijas acetone, šarminėje terpėje. Taip pat buvo atliktos 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiono ir 2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(4-metilfenil)etan-1-ono *N*-acilinimo reakcijos su acetilchloridu. Gautų junginių struktūros patvirtintos ¹H BMR, ¹³C BMR ir IR spektroskopijos, masių spektrometrijos metodais.

Ištirtas naujų susintetintų junginių antioksidacinis ir antibakterinis aktyvumas. Gauti rezultatai parodė, kad geriausiomis antioksidacinėmis (redukcinėmis) savybėmis pasižymėjo *N*-alkilinti 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onai. Stipriausią antibakterinį poveikį prieš *Escherichia coli* ir *Rhizobium radiobacter* bakterijas, iš azolo fragmentą turinčių junginių, parodė 3-(2-{[2-4-fluorfenil]-2-oksoetil}(4-metoksifenil)amino)etil)-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onas, o prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas – *N*-(4-metoksifenil)-*N*-[2-(5-{[2-(4-metilfenil)-2-oksoetil]tio}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamidas.

Normantaitė, Indrė. Synthesis and Biological Investigation of *N*- and *S*-Substituted Azoles from 3-((Methoxyphenyl)amino)propanoic Acid Derivatives. Project. Master's Final Degree Project / supervisor dr. Ingrida Tumosienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

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

Keywords: 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, *N*-alkylation, *S*-alkylation, *N*-acylation, biological activity.

Kaunas, 2019. 58 pages.

Summary

Compounds which contains azole fragments are important because of their biological and pharmacological properties. These compounds have antimicrobial, antioxidant, anticancer, analgesic, antiviral properties, which are applied in medical and agrochemical industry.

In this work 3-[(4-methoxyphenyl)(phenylcarbamoylthio)amino]-*N*-[(phenylcarbamoylthio)amino]-propanamide acidic cyclization reaction was performed, synthesizing 3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-3-[2-[5-(phenylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]ethyl]thiourea. *N*-Alkylated derivatives were obtained by performing 3-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-one alkylation reactions with 2-bromoacetophenone and 2-bromo-4'-fluoroacetophenone. *S*-Substituted 1,2,4-triazol-5-thiones derivatives were obtained by performing 3-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-thione *S*-alkylation reactions in acetone, alkaline medium. *N*-Acylation reactions of 3-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-thione and 2-[(5-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-1-(4-methylphenyl)ethan-1-one with acetyl chloride were also performed. The structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR spectroscopy and mass spectrometry methods.

Antioxidant and antibacterial activity of the synthesized compounds were examined. The examination revealed that *N*-alkylated 3-[2-[(4-methoxyphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones had the strongest antioxidant properties. Of azole fragment containing compounds 3-(2-[[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl](4-methoxyphenyl)amino]ethyl)-4-phenyl-4,5-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-5-one showed the strongest antibacterial effect against *Escherichia coli* and *Rhizobium radiobacter* bacteria and *N*-(4-methoxyphenyl)-*N*-[2-(5-[[2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]thio]-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)ethyl]acetamide showed the strongest antibacterial effect against *Xanthomonas campestris* bacteria.

Turinys

Santrumpų ir terminų sąrašas	7
Įvadas.....	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. Semikarbazidų ir jų tioanalogų sintezė.....	9
1.2. 1,3,4-Oksadiazolų ir jų tioanalogų sintezė	10
1.3. 1,3,4-Oksadiazol-2(3 <i>H</i>)-tionų sintezė	11
1.4. 1,2,4-Triazol-3-onų ir jų tioanalogų sintezė	13
1.5. 1,2,4-Triazol-3-onų ir jų tioanalogų <i>N</i> - ir <i>S</i> -alkilavimo reakcijos	16
1.6. <i>N</i> -Acilavimo reakcijos	18
1.7. Biologiškai aktyvių azolų taikymas ir savybės	20
1.7.1. Oksadiazolų ir jų tioanalogų biologinis aktyvumas	21
1.7.2. Triazolų biologinis aktyvumas	23
1.8. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	26
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	27
2.1. Naujų junginių gavimas, naudotos medžiagos bei įranga	27
2.2. Susintetintų junginių biologinių savybių tyrimai	35
2.2.1. Sintetinių junginių DPPH radikalo slopinimo tyrimas.....	35
2.2.2. Sintetinių junginių redukcinių savybių nustatymas.....	36
2.2.3. Sintetinių junginių antioksidacinis aktyvumas pagal FRAP metodą, naudojant 2,4,6-tripiridil- <i>s</i> -triaziną.....	36
2.2.4. ABTS radikalo slopinimo metodas	36
2.2.5. Sintetinių junginių antibakterinio aktyvumo nustatymas agar difuziniu metodu.....	37
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	38
3.1. 3-[(4-Metoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė	38
3.2. 3-(4-Metoksifenilamino)- <i>N</i> -(fenilkarbamoil)propanhidrazidų ir jų tioanalogų sintezė	38
3.3. 1,3,4-Tiadiazolo sintezė.....	39
3.4. 1,2,4-Triazolų ir tioanalogų sintezė.....	39
3.5. 1,2,4-Triazolono <i>N</i> -alkilavimo reakcijos	40
3.6. 1,2,4-Triazol-3-onų <i>S</i> -alkilavimo reakcijos.....	42
3.7. <i>N</i> -Acilavimo reakcijos	43
3.8. Naujų susintetintų junginių biologinių savybių tyrimų rezultatai	44
3.8.1. Sintetinių junginių DPPH radikalo slopinimo rezultatai	46
3.8.2. Sintetinių junginių redukcinių savybių nustatymo rezultatai	47
3.8.3. Sintetinių junginių antioksidacinis aktyvumas pagal FRAP metodą, naudojant 2,4,6-tripiridil- <i>s</i> -triaziną.....	47
3.8.4. ABTS radikalo slopinimo metodas	49
3.8.5. Sintetinių junginių antibakterinio aktyvumo įvertinimas agar difuziniu metodu.....	49
Išvados	53
Literatūros sąrašas	54

Santrumpų ir terminų sąrašas

δ – cheminis poslinkis

^{13}C BMR – anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas

^1H BMR – protonų branduolių magnetinis rezonansas

ABTS – 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfonrūgšties) diamonio druska

cm^{-1} – atvirkštiniai centimetrai

d – dubletas

DMF – *N,N*-dimetilformamidas

DMSO – dimetilsulfoksidas

DMSO- d_6 – deuteriuotas dimetilsulfoksidas

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

ESI – elektropurkštuvinė jonizacija

HRMS – aukštos rezoliucijos masių spektroskopija

Hz – hercas

IR – infraraudonieji spinduliai

J – protonų tarpsukininės sąveikos konstanta

kv – kvadrupletas

m – multipletas

m.d. – milijoninė dalis

o. v. – optiniai vienetai

s – singletas

t – tripletas

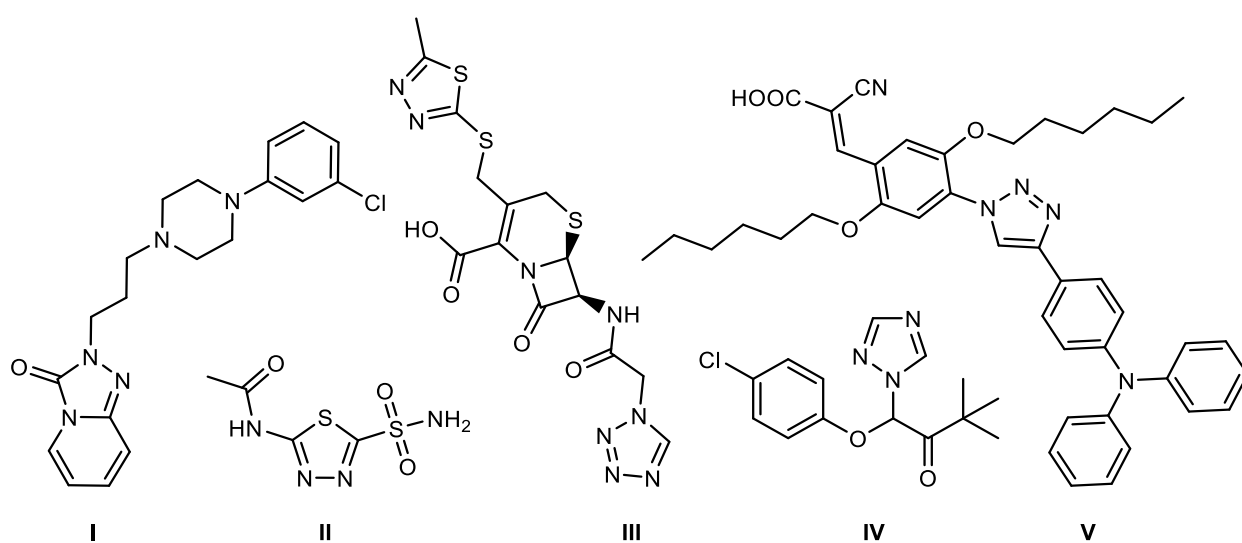
T_{lyd} – lydymosi temperatūra

UV – ultravioletinė spinduliuotė

Įvadas

Pagrindinis organinės ir medicininės chemijos tikslas yra susintetinti biologiškai ir farmakologiškai aktyvius junginius. Azolo fragmentą turintys junginiai vertinami dėl plataus spektro biologinio aktyvumo, naudojami farmacijos ir agrochemijos pramonėje kaip vaistiniai preparatai ir herbicidai. Jie pasižymi antibakterinėmis, antioksidacinėmis, priešvėžinėmis, analgetinėmis savybėmis [1, 2].

Farmacinių preparatų gamyboje yra plačiai naudojami 1,3,4-tiadiazolo ir 1,2,4-triazolo fragmentą turintys heterociklai. Jie įeina į tokių veikliųjų medžiagų sudėtį kaip trazodonas **I** – antidepresantas [2], acetazolamidas **II** – diuretikas [3] ir cefazolinas **III** – antibiotikas [4] (žr. 1 pav.). Taip pat yra žinomas triadimefonas **IV**, kuris naudojamas kaip pesticidas agrochemijos pramonėje [5]. Azolo fragmentas naudojamas ir dažų pramonėje, pavyzdžiui, 1,2,3-triazolas **V** – oranžinės spalvos dažai [6].



1 pav. Junginiai, turintys azolo fragmentą

Dėl plataus azolo darinių pritaikomumo, toliau mokslininkai siekia susintetinti naujus junginius ir iširti jų savybes bei panaudojimo galimybes.

Darbo tikslas – susintetinti naujus *N*- ir *S*-pakeistus 1,3,4-tiadiazolo ir 1,2,4-triazolo darinius, nustatyti gautų junginių struktūrą bei iširti jų biologinį aktyvumą.

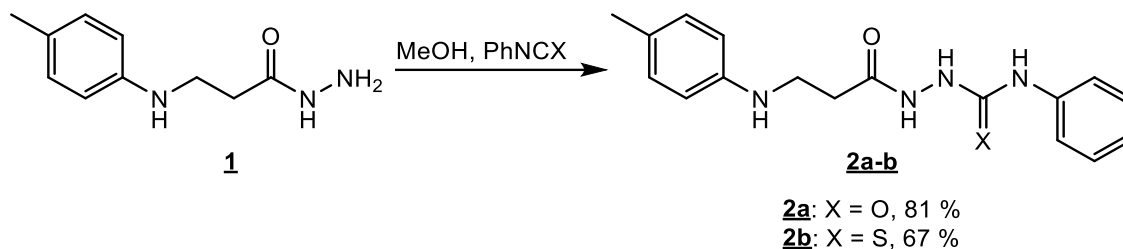
Darbo uždaviniai:

1. susintetinti 3-[(4-metoksifenil)amino]propanhidrazidą ir atlikti jo prijungimo reakcijas su fenilizo- ir fenilizotiocianatais;
2. atlikti gautų 3-[(4-metoksifenil)amino]-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidų ir jų tioanalogų ciklizacijos reakcijas;
3. parinkti 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazolų *N*- ir *S*-pakeistųjų junginių sintezei reikalingas reakcijos sąlygas;
4. iširti susintetintų junginių biologinį aktyvumą.

1. Literatūros apžvalga

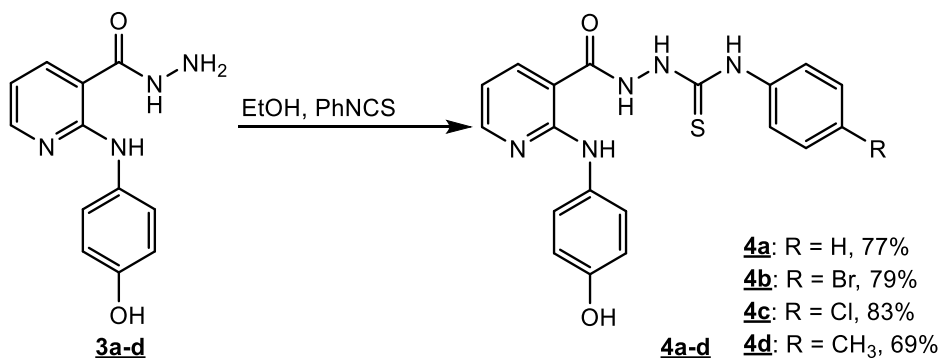
1.1. Semikarbazidų ir jų tioanalogų sintezė

Semikarbazidai yra svarbi junginių klasė, kuri rodo aktyvumą įvairiose srityse. Jie pasižymi priešvėžiniu, priešuždegiminiu, analgetiniu, antituberkulioziniu, prieš ŽIV (ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas), citotoksiniu ir antimikrobiniu poveikiu. Taip pat semikarbazidų darinių sintezė sulaukia daug dėmesio, nes yra vieni iš pirmųjų veiksmingų chemoterapijos agentų [7]. Semikarbazidai ir jų tioanalogai yra lengvai gaunami iš hidrazidų ir organinių izocianatų. Junginį **1** ištirpinus metanolyje, jo virimo temperatūroje, ir sulašinus atitinkamą fenilizocianatą, gaunami produktai **2a-b** (žr. 1.1 schemą) [8].



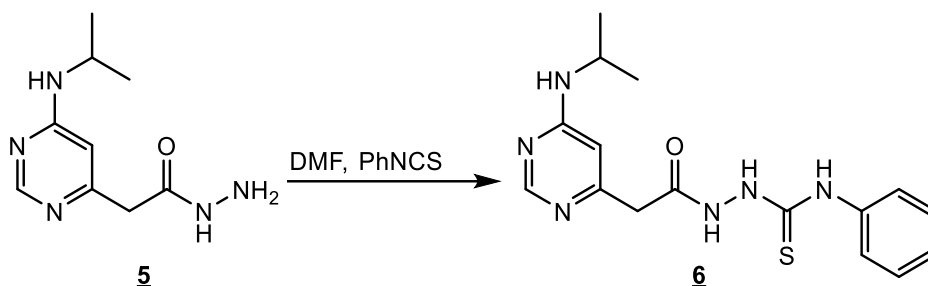
1.1 schema. Junginių **2a-b** sintezė

Tiosemikarbazidų sintezė gali būti atliekama ir etanolyje. Moksliniame straipsnyje [9] 2-[(4-hidroksifenil)amino]nikotinohidrazidas **3** veikiamas fenilizotiocianatu etanolyje, jo virimo temperatūroje, 6 valandas (žr. 1.2 schemą). Gautų tiosemikarbazidų **4a-d** išeigos siekė 69–83 %. Ištirus šių junginių biologinį aktyvumą, junginys **4d** parodė žymų citotoksinį aktyvumą prieš gaubtinės žarnos vėžio ląsteles HCT116 ir kepenų vėžio ląsteles HepG2.



1.2 schema. Tiosemikarbazidų **4a-b** sintezė

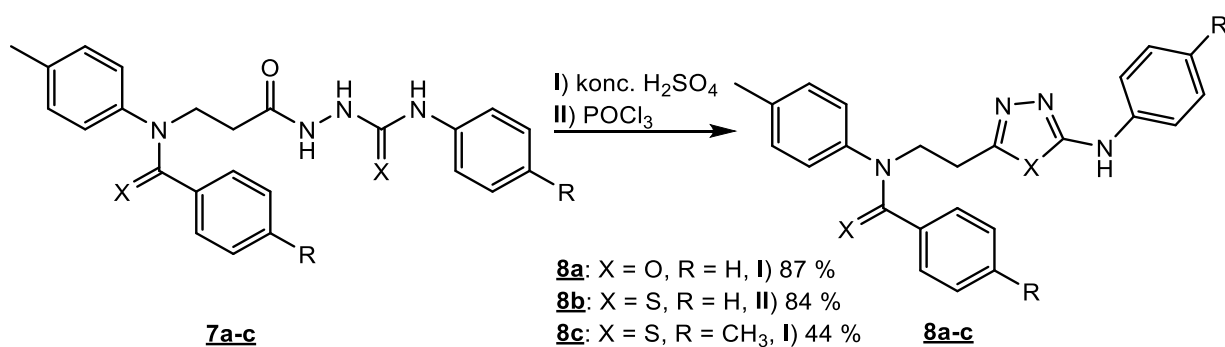
Mokslinėje literatūroje [10] tiosemikarbazidai gaunami reakcija atliekant *N,N*-dimetilformamide (DMF). 2-[6-(Izopropilamino)pirimidin-4-il]acetohidrazidui **5** reaguojant su fenilizotiocianatu, gaunamas produktas **6** (81 %) (žr. 1.3 schemą).



1.3 schema. Tiosemikarbazido **6** gavimo reakcija iš hidrazido **5**

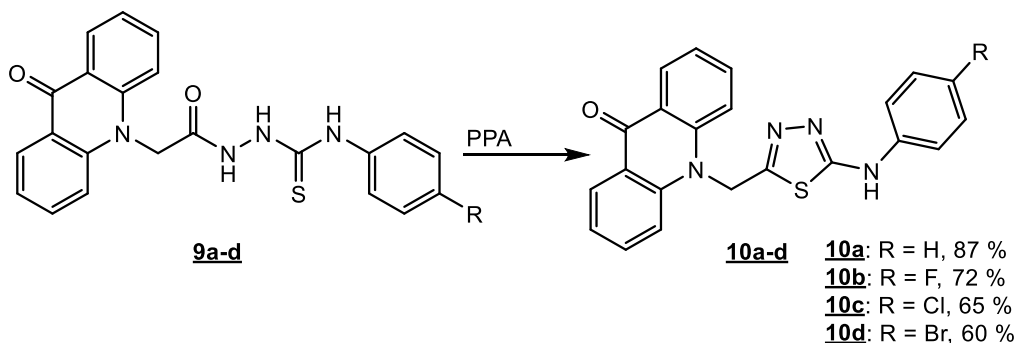
1.2. 1,3,4-Oksadiazolų ir jų tioanalogų sintezė

Atliekant semikarbazidų ir jų tioanalogų ciklizacijos reakcijas galima gauti įvairius azolų darinius. Vieni iš jų yra 1,3,4-oksadiazolo ar 1,3,4-tiadiazolo fragmentą turintys junginiai. Mokslininkų grupė [8] atliko semikarbazidų **7a-c** rūgštinės ciklizacijos reakcijas, kurių metu gavo diazolus **8a-c** (žr. 1.4 schema). 1,3,4-Oksadiazolas **8a** ir 1,3,4-tiadiazolas **8c** buvo susintetinti naudojant koncentruotą sieros rūgštį, o **8b** – POCl₃.



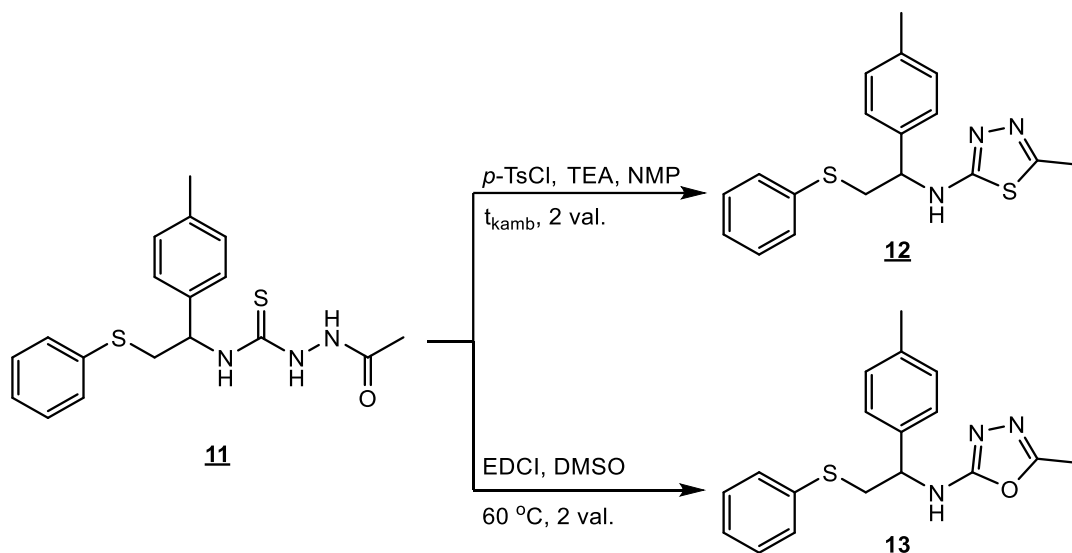
1.4 schema. Junginių **7a-c** rūgštinė ciklizacija

1,3,4-Tiadiazolai gali būti gauti ciklizuojant tiosemikarbazidus polifosforo rūgštyje (PPA). Reakcija atliekama 6–8 valandas 100–110 °C temperatūroje. Taip pat mokslinio straipsnio [11] autoriai tyrė 1,3,4-tiadiazolų **10b-c**, turinčių fluoro ir chloro pakaitus, antibakterinį aktyvumą (žr. 1.5 schema). Gauti rezultatai parodė, kad junginių **10b-c** bakterijų slopinimo zonos yra panašios su antiseptiku Rivanoliu.



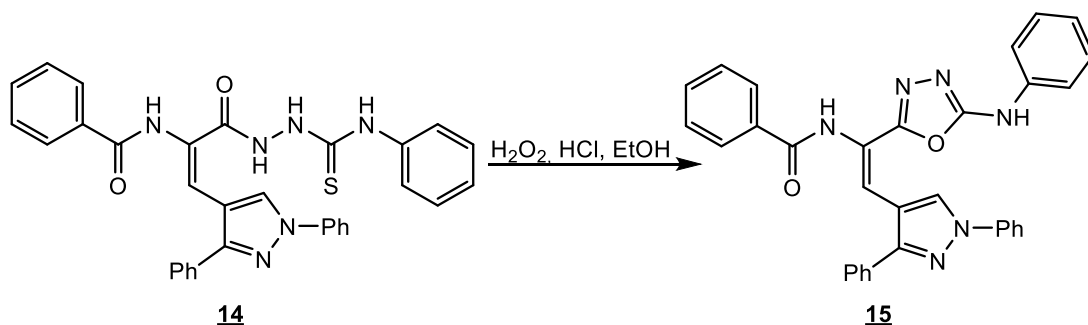
1.5 schema. 1,3,4-Tiadiazolų **10a-d** sintezė

Hua Tian'as ir bendraautoriai [12] atliko diazolų sintezę iš 2-acetil-*N*-[2-(feniltio)-1-(*p*-tolil)etil]hidrazin-1-karbiotioamido **11** (žr. 1.6 schema). 1,3,4-Tiadiazolas **12** gaunamas, dalyvaujant *p*-toluensulfonilchloridui (*p*-TsCl) ir trietilaminui (TEA), reakciją atliekant 1-metil-2-pirolidinone (NMP) (67 %). 1,3,4-Oksadiazolas **13** susintetinamas, esant *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)karbo-diimido hidrochloridui (EDCI), dimetilsulfoksido (83 %).



1.6 schema. 1,3,4-Tiadiazolo **12** ir 1,3,4-oksadiazolo **13** gavimas

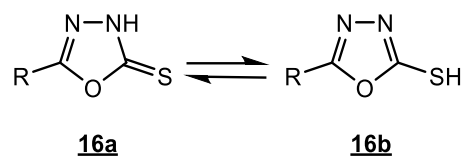
Moksliniame straipsnyje [13] pateikiama 1,3,4-oksadiazolo gavimo iš tiosemikarbazido metodika. Junginį **14** veikiant 30 % vandenilio peroksidu ir 5 M druskos rūgštimi etanolyje, mišinio virimo temperatūroje, susintetinamas produktas **15** (72 %) (žr. 1.7 schema).



1.7 schema. Tiosemikarbazido **14** ciklizacijos reakcija

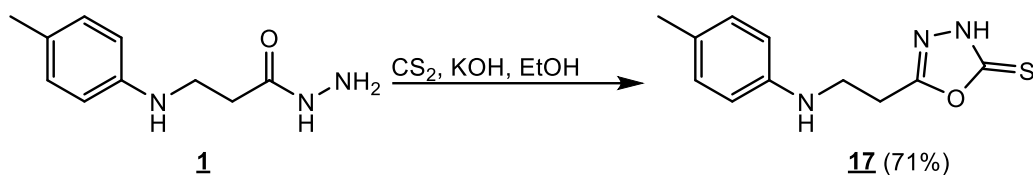
1.3. 1,3,4-Oksadiazol-2(3*H*)-tionų sintezė

Azolų dariniai gali būti gaunami iš hidrazidų atliekant šarminę ciklizacijos reakciją. Hidrazidui reaguojant su anglies disulfidu, gaunamas 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tionas. Šarminėi reakcijai terpei pasiekti gali būti naudojamos tokios bazės kaip KOH, NaOH, TEA ir piridinas [8, 14–18]. 1,3,4-Oksadiazol-2(3*H*)-tionai turi jiems būdingas tiono **16a** ir tiolio **16b** tautomerines formas (žr. 1.8 schema) [19].



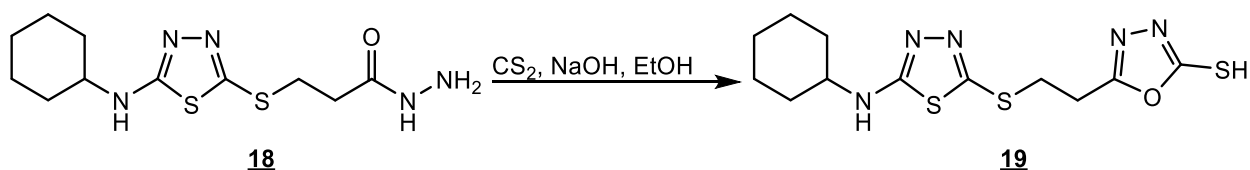
1.8 schema. 1,3,4-Oksadiazol-2(3*H*)-tiono **16** tautomerinės formos

Moksliniame darbe [8] autoriai atliko 5-{2-[(metilfenil)amino]etil}-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tionių **17** sintezę (žr. 1.9 schemą). *N*-(4-Metilfenil)- β -alanino hidrazidą **1** veikiant anglies disulfidu (CS₂) etanolyje, esant kalio šarmui, susintetinamas junginys **17**. Reakcija vykdyta 24 valandas mišinio virimo temperatūroje.



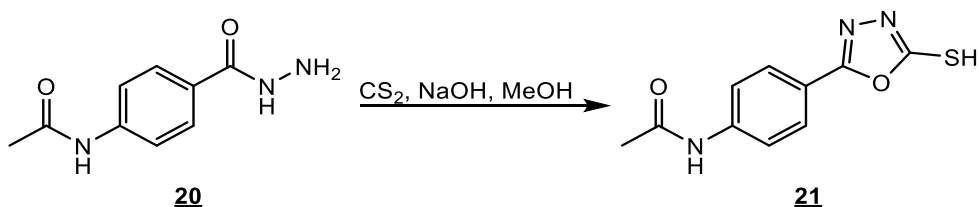
1.9 schema. 1,3,4-Oksadiazol-2(3*H*)-tiono **17** sintezė

Serkan Levent'o ir bendraautorių straipsnyje [14] pateikta analogiškomis sąlygomis ankstesniajai vykdyta hidrazido **18** šarminės ciklizacijos reakcija, susidarant 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tioniui **19**. Tik vietoj kalio šarmo buvo naudotas natrio šarmas (žr. 1.10 schemą).



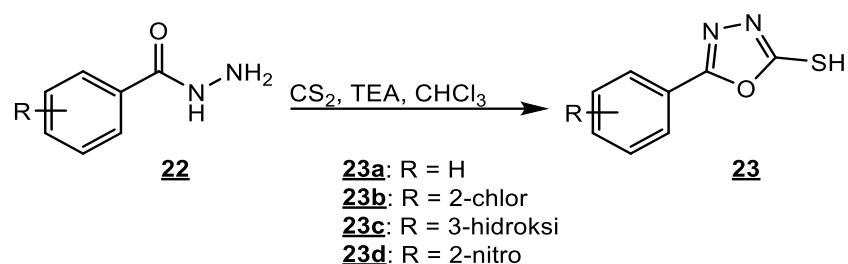
1.10 schema. Junginio **19** gavimo reakcija

1,3,4-Oksadiazol-2(3*H*)-tionių sintezėje kaip tirpiklis gali būti naudojamas ir metanolis. Parth Thakor'as ir bendraautoriai [15] atliko *N*-[4-(5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil]acetamido **21** sintezę (žr. 1.11 schemą). Į junginio **20**, natrio šarmo ir metanolio mišinį sulašinus anglies disulfidą, reakciją vykdam 6 valandas kambario temperatūroje, gaunamas produktas **21** (92,70 %).



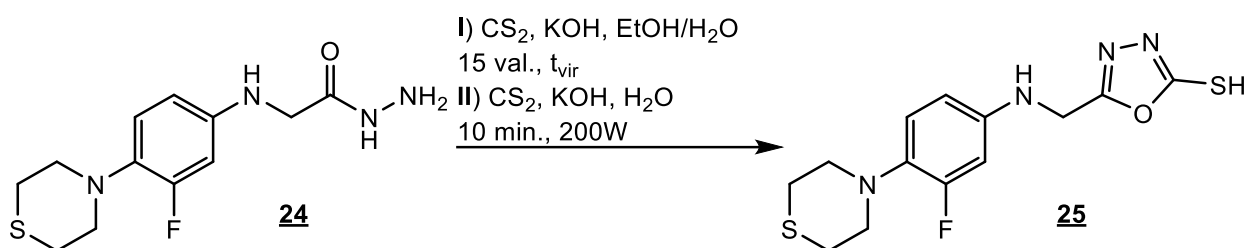
1.11 schema. Junginio **21** gavimas iš hidrazido **20**

Karboksirūgšties hidrazidui **22** reaguojant su anglies disulfidu suformuojamas junginys **23** (žr. 1.12 schemą). Reakcija atliekama 3 valandas chloroforme, mišinio virimo temperatūroje, kaip bazę naudojant TEA [16].



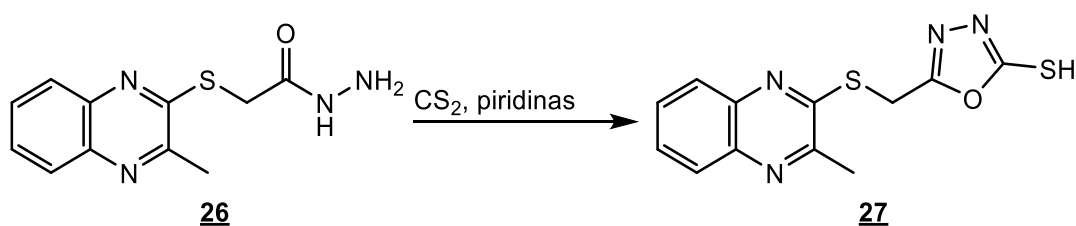
1.12 schema. Karboksilo rūgšties hidrazido **22** ciklizacijos reakcija su anglies disulfidu

Mokslinėje literatūroje [17] 1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiono sintezė **25** atlikta terminėmis sąlygomis ir mikrobangų reaktoriuje (žr. 1.13 schemą). Pirmuoju atveju ciklizacijos reakcija vykdoma 15 valandų virimo temperatūroje (52 %), antruoju atveju – mikrobangose, esant 200 W galingumui, 10 minučių (98 %). Autoriai atliko reakcijos sąlygų optimizavimą keisdami mikrobangų reaktoriaus galingumą (70, 100, 150, 200 W). Pilna hidrazido **24** konversija buvo pasiekta tik esant 200 W galingumui.



1.13 schema. Junginio **25** gavimo reakcija iš hidrazido **24**

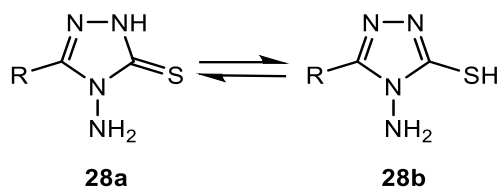
1,3,4-Oksadiazol-2(3H)-tionių sintezė gali būti vykdoma ir piridine, kuris atlieka bazės ir tirpiklio funkciją. Reakcija atliekama 8 valandas mišinio virimo temperatūroje. Susidariusio produkto **27** išeiga siekė 72 % (žr. 1.14 schemą). Atlikus biologinio aktyvumo tyrimus, 1,3,4-oksadiazol-2-tiolis **27** pasižymėjo antibakteriniu poveikiu [18].



1.14 schema. Hidrazido **26** reakcija su anglies disulfidu piridine

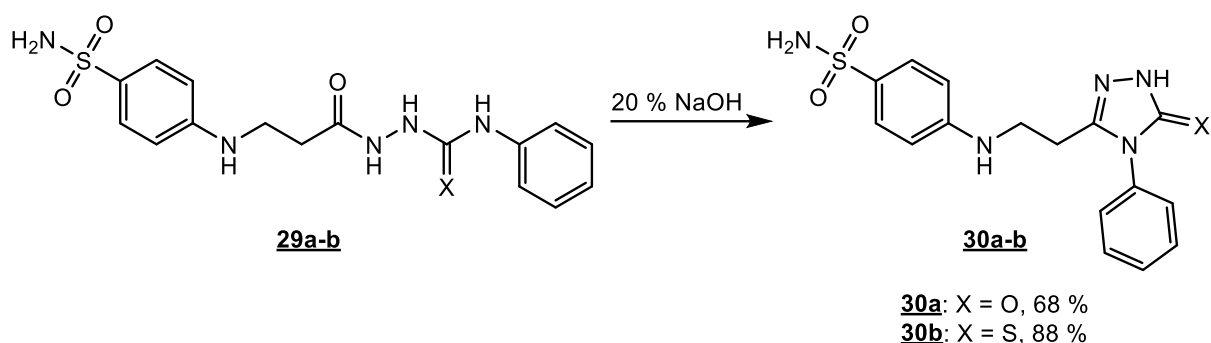
1.4. 1,2,4-Triazol-3-onų ir jų tioanalogų sintezė

Kita azolų klasė – 1,2,4-triazol-3-onai ir jų tioanalogai – gaunami vykdamas semikarbazidų šarminės ciklizacijos reakcijas. Šarminei terpei pasiekti gali būti naudojamos šios bazės: NaOH, KOH, NH₂NH₂, Na₂CO₃, K₂CO₃ ir TEA. Sintezėje šis farmakoforas svarbus dėl gaunamų biologiškai aktyviųjų darinių [8, 20–24]. 1,2,4-Triazol-3-onų ir jų tioanalogų heterociklai egzistuoja dvejose tautomerinėse formose, pavyzdžiui, 4-amino-1,2,4-triazol-3-tiono tautomerai gali būti tiono **28a** ir tiolio **28b** pavidalu (žr. 1.15 schemą) [25].



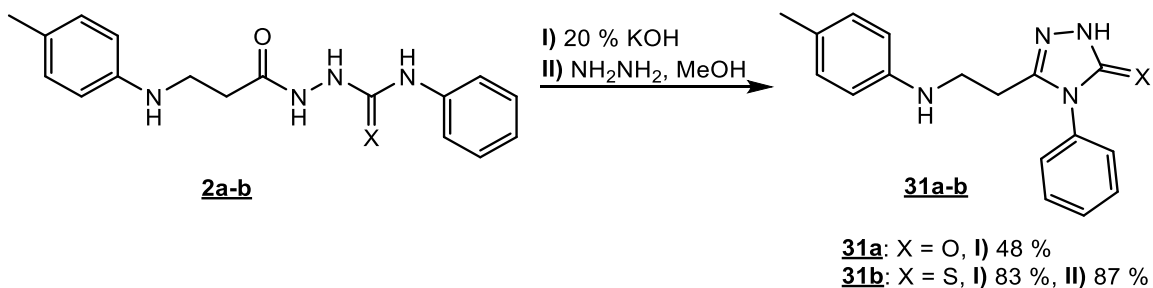
1.15 schema. Junginio **28** tautomerinės formos

K. Rutkausko straipsnyje [20] pateikta semikarbazidų ciklizacijos reakcija buvo vykdyta 4 valandas 20 % NaOH vandeniniame tirpale, mišinio virimo temperatūroje. Reakcijai pasibaigus tirpalas parūgštintas koncentruota druskos rūgštimi (žr. 1.16 schemą).



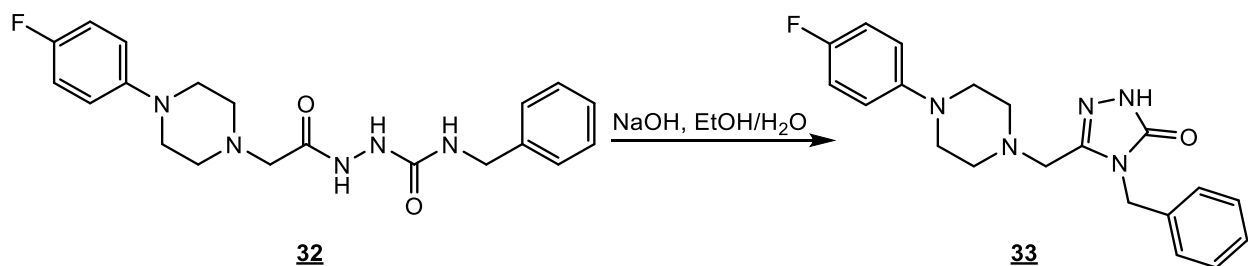
1.16 schema. Junginių **30a-b** sintezė

Mokslinėje literatūroje [8] aprašyta 1,2,4-triazol-3-onų ir 1,2,4-triazol-3-tionų sintezė, kurioje kaip bazė naudotas 20 % KOH vandeninis tirpalas. Gautų produktų **31a-b** išeigos siekė 48–83 % (žr. 1.17 schemą). Taip pat autoriai susintetino 2,4-dihidro-5-{2-[(4-metilfenil)amino]etil}-4-fenil-3*H*-1,2,4-triazol-3-tioną **31b** vykdant reakciją metanolyje, bazė – hidrazinas. Pastaruoju atveju junginio **31b** išeiga buvo gauta geresnė (87 %).



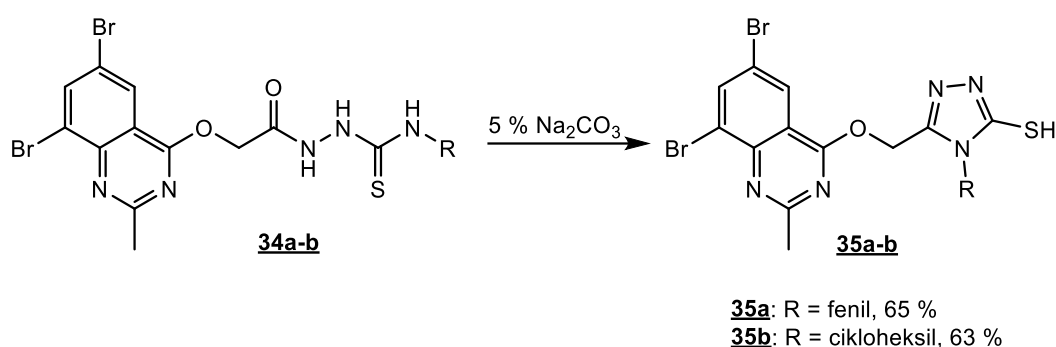
1.17 schema. 1,2,4-Triazolonių ir jų tioanalogų **31a-b** sintezė

Sule Ceylan [21] atliko semikarbazido **32** ciklizacijos reakciją, kurios metu gavo 1,2,4-triazol-3-oną **33** (žr. 1.18 schemą). Reakcija buvo vykdyta etanolio/vandens (santykiu 1:1) mišinyje, kaip bazė buvo naudotas NaOH. Susidariusio produkto **33** išeiga – 70 %.



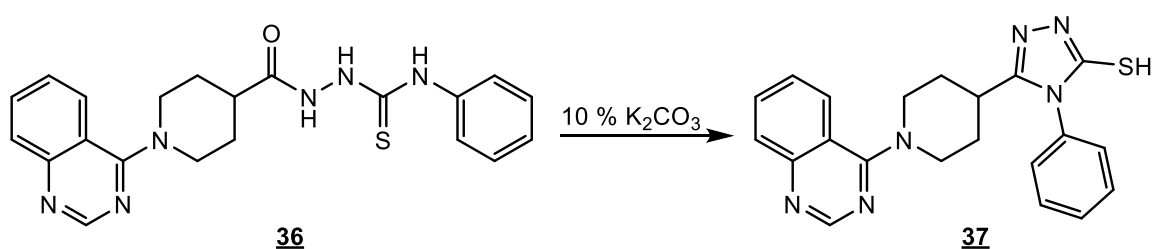
1.18 schema. 1,2,4-Triazol-3-ono **33** gavimas iš semikarbazido **32**

1,2,4-Triazol-3-tionų **35a-b** sintezė gali būti vykdoma 5 % Na_2CO_3 vandeniniame tirpale (žr. 1.19 schemą). Tiosemikarbazidų **34a-b** ciklizacijos reakcija vykdyta 5 valandas mišinio virimo temperatūroje. Gautų produktų **35a-b** išeigos siekė 63–65 % [22].



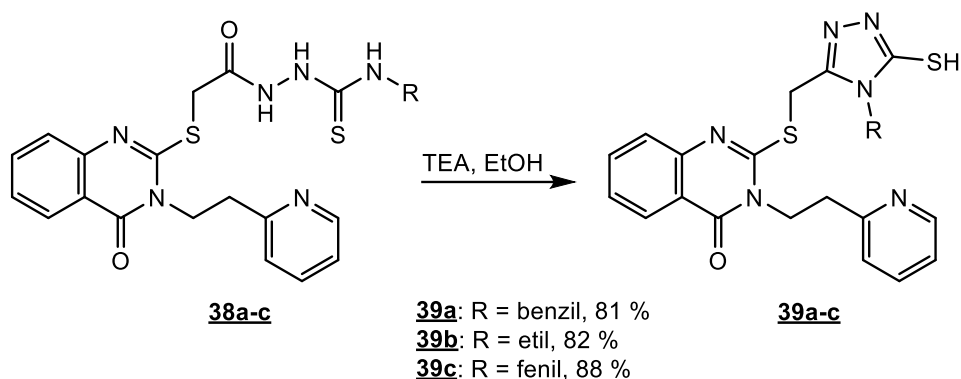
1.19 schema. 1,2,4-Triazol-3-tionų **35a-b** gavimas iš atitinkamų tiosemikarbazidų **34a-b**

Kitas būdas susintetinti 1,2,4-triazol-3-tionus iš tiosemikarbazidų, vykdyti ciklizacijos reakciją 10 % K_2CO_3 vandeniniame tirpale. Susidariusio produkto **37** išeiga siekė 88 % (žr. 1.20 schemą) [23].



1.20 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiono **37** sintezė

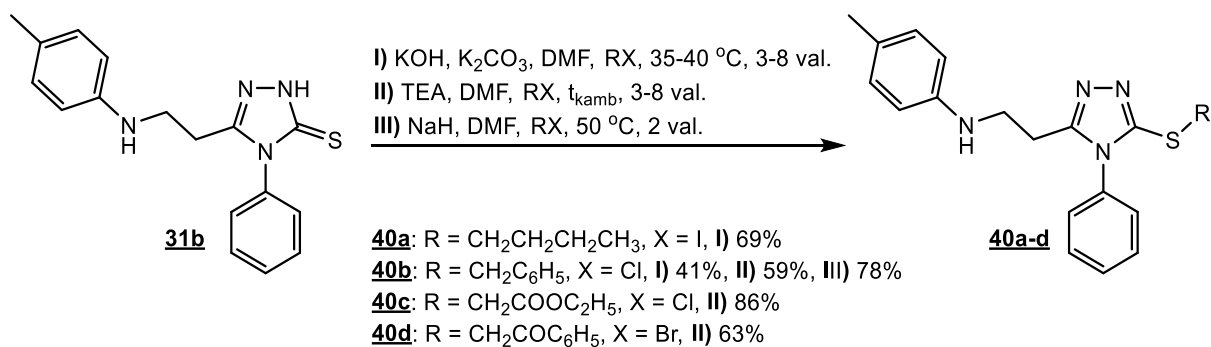
Dar viena mokslininkų grupė [24] vykdė 1,2,4-triazol-3-tionų **39a-c** sintezę ir tyrė jų biologinį aktyvumą (žr. 1.21 schemą). Junginiai **39a-c** gauti tiosemikarbazidus **38a-c** virinant etanolyje, kaip bazę naudojant TEA. Ištyrus šių junginių biologinį aktyvumą buvo nustatyta, kad tik **39b** junginys, turintis etilo pakaitą, parodė potencialų priešušdegiminį ir analgetinį poveikį bei efektyvią ciklooksigenazės COX-2 inhibiciją.



1.21 schema. Junginių **39a-c** sintezė

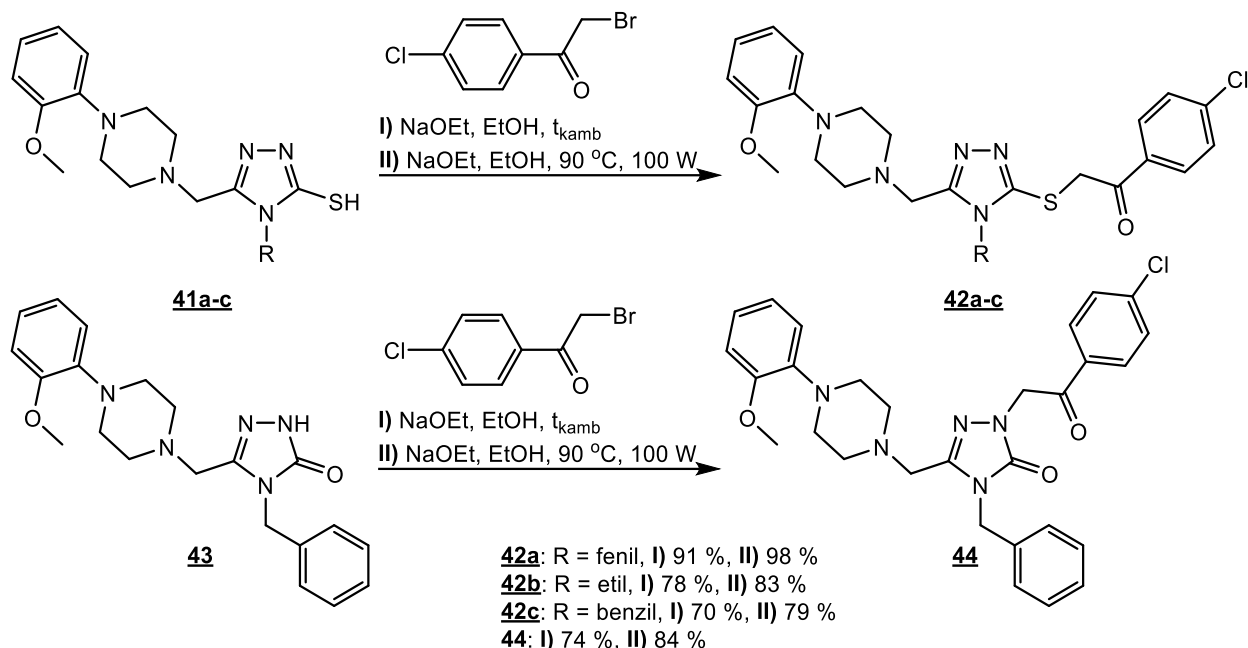
1.5. 1,2,4-Triazol-3-onų ir jų tioanalogų *N*- ir *S*-alkilinimo reakcijos

Literatūroje teigiama, kad 1,2,4-triazol-3-onai ir jų tioanalogai yra svarbūs farmakoforai biologiškai aktyvių junginių sintezėje. Mokslininkai siekia praplėsti šių junginių pritaikymą – atlieka *N*- ir *S*-alkilinimo reakcijas su įvairiais alkilhalogenidais. 1,2,4-Triazol-3-onų ir 1,2,4-triazol-3-tionų alkilinimo reakcijos dažniausiai atliekamos šarminėje aplinkoje [26–30]. Mokslinio straipsnio autoriai [26] atliko *S*-alkilintų 1,2,4-triazol-3-tionų **40a-d** sintezę, dalyvaujant alkil-, benzil- ir fenacilhalogenidams (žr. 1.22 schemą). Reakcijos buvo vykdytos *N,N*-dimetilformamide, o šarminė reakcijos terpei pasiekti buvo naudojamas TEA, NaH ir KOH su K_2CO_3 . Susidariusių produktų **40a-d** išeigos priklauso nuo prijungto pakaito ir naudojamos bazės. Geriausia išeiga gauta junginio **40c** (86 %), kai $R = CH_2OCOC_2H_5$, bazė – TEA. Taip pat buvo ištirtas susintetintų junginių antioksidacinis aktyvumas. Junginys **40a** parodė puikų aktyvumą – 80,73 %, kuris yra 2,5 karto didesnis už antibiotiko cefazolino (32,06 %).



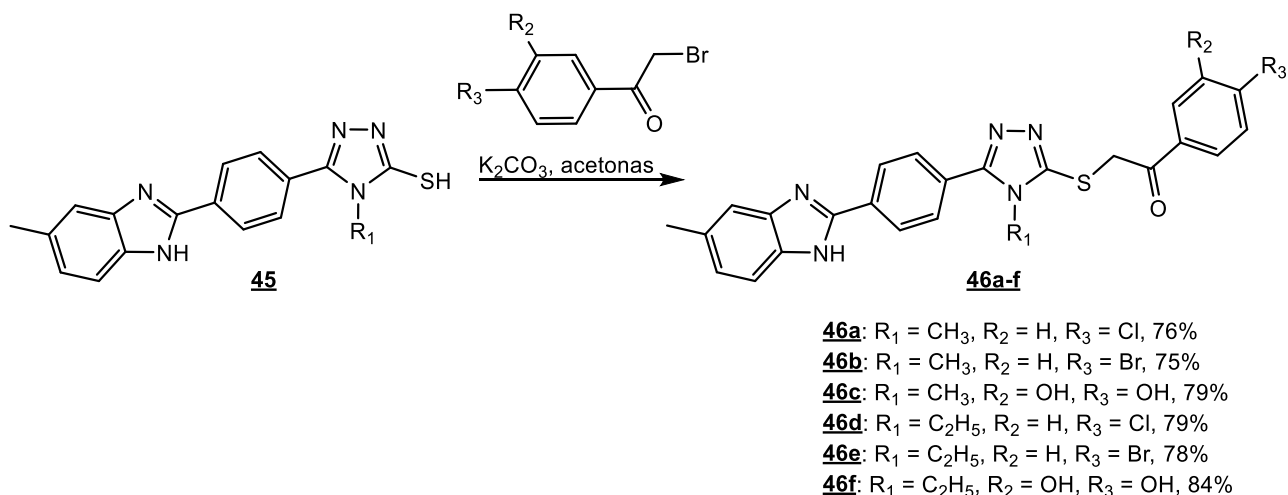
1.22 schema. *S*-Alkilintų 1,2,4-triazol-3-tionų **40a-d** sintezė

Arif Mermer'io ir bendraautorių darbe [27] aprašytos 1,2,4-triazol-3-onų ir jų tioanalogų *N*- ir *S*-alkilinimo reakcijos, kurios buvo atliktos dviem metodais. Abiem atvejais reakcijos buvo vykdytos etanolyje, esant stipriai bazei – natrio etoksidui. Pirmuoju metodu reakcijos mišinys buvo maišomas 27 valandas kambario temperatūroje (70–91 %), antruoju – mikrobangose, esant 100 W galingumui, 2,5–3 valandas 90 °C temperatūroje (79–98 %). Susidariusių produktų išeigos buvo gautos geresnės reakcijas vykdant mikrobangose. Taip pat autoriai tyrė susintetintų junginių biologinį aktyvumą. Junginiai **42a-c** parodė antioksidacinį aktyvumą, **42a-c** ir **44** parodė inhibicinį poveikį prieš ureazę ir α -gliukozidazę (žr. 1.23 schemą).



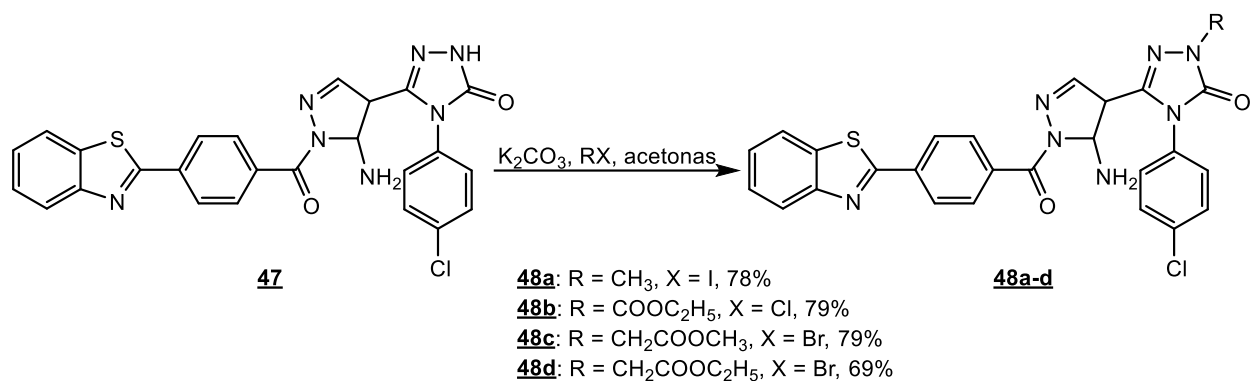
1.23 schema. Junginių **41a-c** ir **43** *N*- ir *S*-alkilavimo reakcijos

S-Alkilavimo reakcijos gali būti atliekamos ir acetone, kaip bazę naudojant K_2CO_3 . Susidariusių produktų **46a-f** išeigos siekė 84 % (žr. 1.24 schemą). Mokslinio darbo autoriai [28] taip pat ištyrė gautų produktų priešgrybelinį aktyvumą. Junginiai **46c** ir **46f** parodė žymų aktyvumą prieš *Candida* rūšies grybelius.



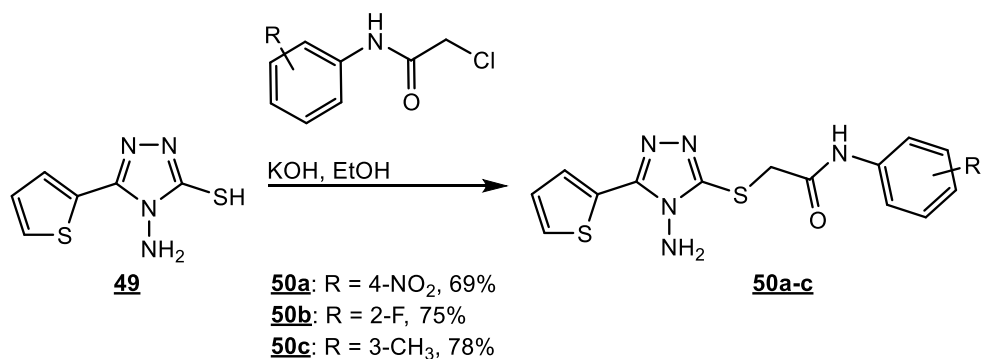
1.24 schema. Junginių **46a-f** sintezė

Kita mokslininkų grupė [29] atliko 1,2,4-triazol-3-onų *N*-alkilavimo reakcijas ir ištyrė susintetintų junginių priešvėžinį aktyvumą. Reakcija buvo atlikta acetone, dalyvaujant įvairiems halogenidams, šarminei terpei pasiekti buvo naudojamas Na_2CO_3 . Susidariusių produktų **48a-d** išeigos siekė 79 % (žr. 1.25 schemą). Atliktas gautų junginių tyrimas prieš krūties vėžio ląsteles MCF-7. Tik junginys **48a** parodė puikų priešvėžinį aktyvumą (91,67 %), kuris yra panašus su vaistu Tamoxifenu (98 %).



1.25 schema. *N*-Alkilintų 1,2,4-triazol-3-onų **48a-d** gavimas

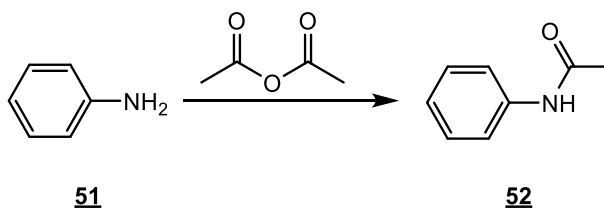
Yra vaistai pasižymintys antibakteriniu, priešgrybeliniu ar antivirusiniu poveikiu, kurie savo struktūroje turi 1,2,4-triazolo fragmentą. N. B. Saidov'o ir bendraautorių [30] tikslas buvo susintetinti 1,2,4-triazol-3-tionus **49** ir atlikti jų *S*-alkilinimo reakcijas (žr. 1.26 schemą). Junginį **49** kaitinant kartu su įvairiais 2-chloro-*N*-fenilacetamidais šarminiame etanolio tirpale, gaunami produktai **50a-c**.



1.26 schema. 1,2,4-Triazol-3-tionų **49** *S*-alkilinimo reakcijos etanolyje

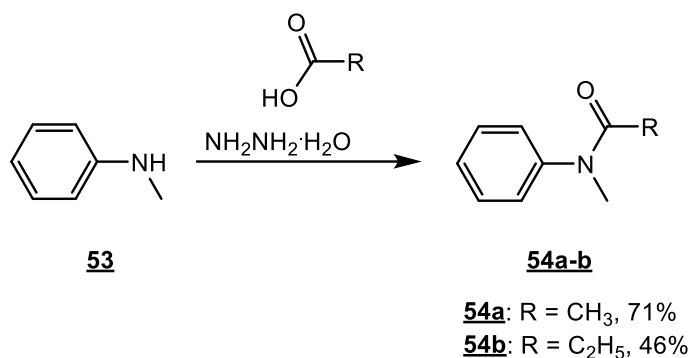
1.6. *N*-Acilinimo reakcijos

N-Acilinimas yra svarbi reakcija naujų prekursorių sintezėje ir farmacijoje. Egzistuoja įvairūs *N*-acilinimo reakcijų atlikimo metodai: katalizatorių, tokių kaip ZnO, FeCl₃, Al(OTf)₃, bevandenio NiCl₂, taip pat mikrobangų iradiacijos technologijos, joninių skysčių naudojimas. Tokie metodai turi trūkumų – ilga reakcijos trukmė, šalutinių produktų susidarymas. Todėl mokslininkai ieško žaliosios sintezės metodų, kad sumažinti reakcijų neigiamą poveikį. Souad Ouarna ir bendraautoriai [31] atliko aminų *N*-acilinimo reakcijas nedalyvaujant katalizatoriui ir tyrė įvairių tirpiklių, tokių kaip THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, Et₂O, EtOAc CH₃CN ir H₂O, poveikį reakcijos eigai. Reakcijos sąlygų optimizavimo tyrimai parodė, kad geriausios produkto **52** išeigos pasiektos vykdant reakciją vandenyje (90 %) ir betirpiklėje aplinkoje (89 %) (žr. 1.27 schemą). Taip pat naudojant ir kitus tirpiklius susidaręs produktas **52** gautas geromis išeigos. Reakcijos trukmė – 5–12 minučių.



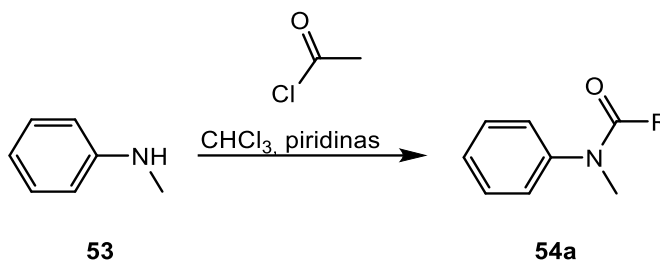
1.27 schema. Pirminio amino **51** *N*-acilinimo reakcija su acto rūgšties anhidridu

Moksliniame darbe [32] aprašytos antrinio amino **53** *N*-acilinimo reakcijos (žr. 1.28 schemą). Priklausomai nuo prijungto pakaito reakcija atlikta acto / propano rūgšties ir hidrazinhidrato mišinyje. Susintetintų *N*-acilintų junginių **54a-b** išeigos siekė 46–71 %.



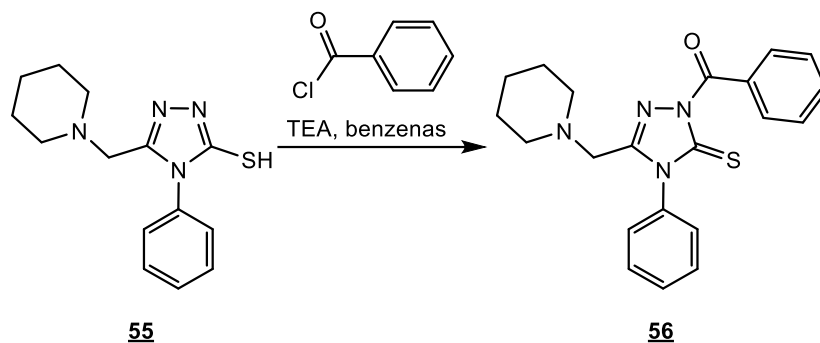
1.28 schema. Antrinio amino **53** *N*-acilinimo reakcija

N-Metilanilino **53** *N*-acilinimo reakcija gali būti atlikta ir su acetilchloridu (žr. 1.29 schemą). Junginiui **53** reaguojant su acetilchloridu chloroforme, esant bazei piridinui, susintetinamas *N*-metilacetanilidas **54a**. Šiuo metodu susidariusio produkto išeiga gauta mažesnė (69 %) [33].



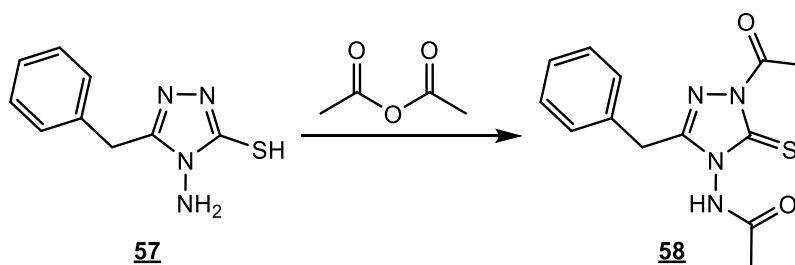
1.29 schema. Junginio **54a** sintezė

Mokslinėje literatūroje [34] pateiktas fenil(4-fenil-3-(piperidin-1-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)ketono **56** sintezės metodas (žr. 1.30 schemą). Junginiui **55** reaguojant su benzoilchloridu benzene, šarminėje terpėje (TEA), gaunamas *N*-acilintas produktas **56** (62 %).



1.30 schema. Produkto **56** gavimo reakcija iš prekursoriaus **55**

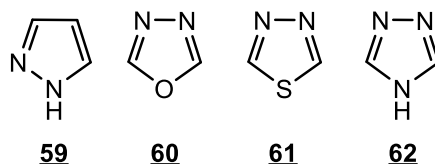
Mokslininkų grupė [35] taip pat vykdė 1,2,4-triazol-3-tolio **57** *N*-acilinimo reakciją (žr. 1.31 schemą). Pradinis junginys **57** reaguodamas su acto rūgšties anhidridu virimo temperatūroje prisijungia acetilgrupę prie dviejų azoto atomų. Susidariusio produkto **58** išeiga siekia 72 %.



1.31 schema. Junginio **57** *N*-acilinimo reakcija

1.7. Biologiškai aktyvių azolų taikymas ir savybės

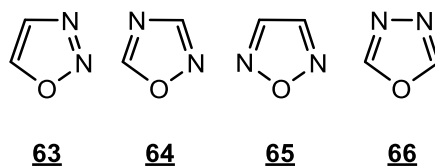
Heterociklinių junginių sintezė yra vertinama dėl gaunamų biologiškai aktyvių darinių. Jie įeina į įvairių vaistų sudėtį, naudojami kaip pesticidai, plovikliai, taip pat sutinkami biochemijos, polimerų, dažų pramonės srityse. Vieni svarbiausių heterociklinių junginių klasės atstovai yra azolai. Tai penkianariai ciklai, turintys azoto atomą ir mažiausiai dar vieną azoto, deguonies arba sieros atomą, pavyzdžiui, pirazolas **59**, 1,3,4-oksadiazolas **60**, 1,3,4-tiadiazolas **61**, 1,3,4-triazolas **62** (žr. 1.1 pav.) [36, 37]. Azolo dariniai svarbūs farmakologiškai aktyvių junginių sintezėje dėl plataus biologinio aktyvumo spektro ir mažo toksiškumo [14].



1.1 pav. Azolų struktūros pavyzdžiai

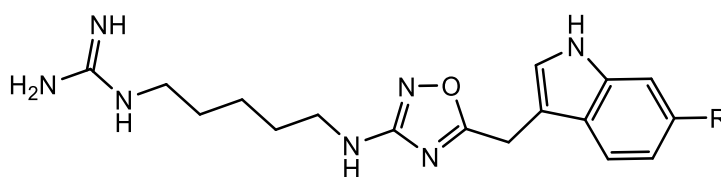
1.7.1. Oksadiazolų ir jų tioanalogų biologinis aktyvumas

Pagal azoto ir deguonies atomų padėtį žiede, oksadiazolai skirstomi į keturias grupes: 1,2,3-oksadiazolas **63**, 1,2,4-oksadiazolas **64**, 1,2,5-oksadiazolas **65**, 1,3,4-oksadiazolas **66** (žr. 1.2 pav.) [38].



1.2 pav. Azolų struktūrų pavyzdžiai

Oksadiazolo fragmentas yra vienas svarbiausių heterociklų vaistinių preparatų gamyboje. Oksadiazolų biologinį aktyvumą lemia juose esanti $-N=C-O-$ jungtis, kuri gali reaguoti su mikrobinių ląstelių nukleofiliniais centrais [14]. Oksadiazolo fragmentai naudojami tokiose srityse kaip liuminescencinės medžiagos, elektronų transportavimo medžiagos, polimerai, herbicidai, korozijos inhibitoriai. Svarbi oksadiazolo žiedo savybė, kad jis išlieka stabilus vandeninėje terpėje, dėl šios savybės yra kuriamos bioaktyvios molekulės jo pagrindu. 1,2,4-Oksadiazolo žiedas yra stabilus net esant koncentruotos sieros rūgšties aplinkoje. Oksadiazolai randami ne tik sintetiniuose produktuose, bet ir natūraliuose, pavyzdžiui, fidianidinas A **67a** ir fidianidinas B **67b** (žr. 1.3 pav.). Natūralūs fidianidiniai **67a-b** pasižymi stipriu ir selektyviu citotoksiniu poveikiu prieš vėžines ląsteles [39].



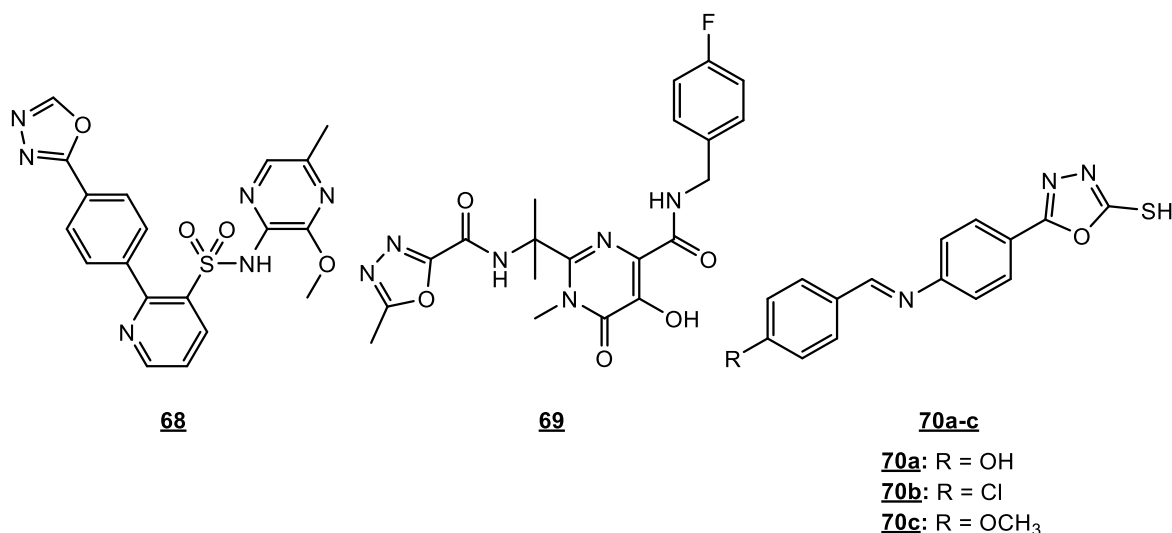
67a-b

67a: R = Br

67b: R = H

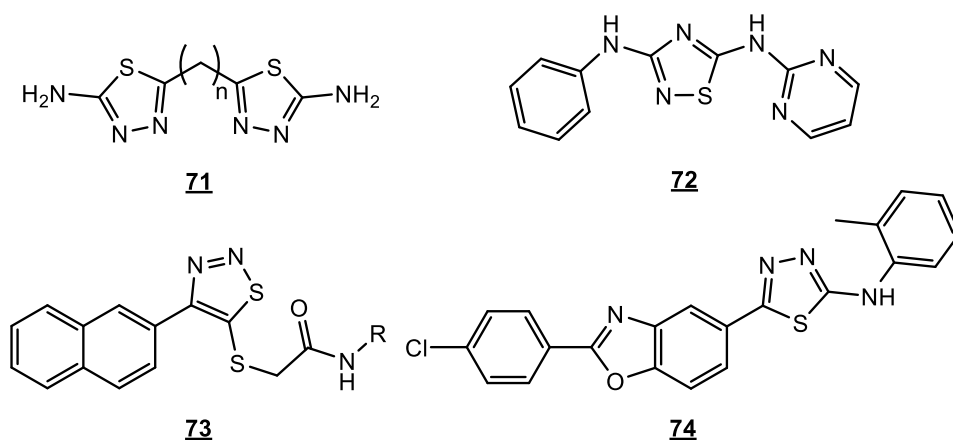
1.3 pav. Fidianidinių A **67a** ir B **67b** struktūrinė formulė

Oksadiazolų dariniai pasižymi priešvėžiniu, antioksidaciniu, antibakteriniu, antivirusiniu, priešuždegiminiu, insekticidiniu, antiparazitiniu aktyvumu. 1,2,4- Ir 1,3,4-oksadiazolai yra biologiškai aktyvesni ir medicininėje chemijoje dažniau randami nei 1,2,3- ir 1,2,5-oksadiazolai [39]. Mono- ir dipakeisti 1,3,4-oksadiazolai rodo žymų priešvėžinį aktyvumą, pavyzdžiui, 2-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioksin-6-il)-5-(2-metilbenzil)tio-1,3,4-oksadiazolas pasižymi priešvėžiniu poveikiu prieš kepenų vėžio ląsteles HepG2 ir skrandžio vėžio ląsteles BGE823. Zibotentanas **68** yra 1,3,4-oksadiazolo fragmentą turintis priešvėžinis vaistas su kuriuo šiuo metu atliekami klinikiniai tyrimai (žr. 1.4 pav.) [38]. Raltegraviras **69** naudojamas ŽIV infekcijoms gydyti [39]. 1,3,4-Oksadiazol-2-tioliai **70a-c** rodo žymų toksinį poveikį prieš *S. pombe* ląsteles [15].



1.4 pav. Biologiškai aktyvių 1,3,4-oksadiazolų struktūrinės formulės

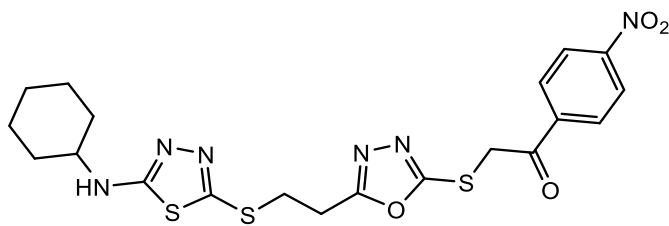
Oksadiazolų tioanalogai – tiadiazolai – turi du azoto ir vieną sieros atomą. Kaip ir oksadiazolai, tiadiazolai turi keturis izomerus: 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- ir 1,3,4-tiadiazolai. Jie sulaukia daug dėmesio farmacijos ir medicininės chemijos srityse dėl jų potencialių savybių taikymo. Tiadiazolo farmakoforą turintys junginiai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu kaip antimikrobinu, antituberkuliozinu, priešuždegiminiu, analgetiniu, antikonvulsiniu, priešvėžiniu, antioksidaciniu, antidiabetiniu ir antihipertenziniu. 1,3,4-Tiadiazolai rodo plataus spektro biologines savybes farmacijos ir agrochemijos srityse. Jiems būdingas inhibicinis poveikis prieš ciklooksigenazę ir lipoksigenazę. Tiadiazolai ir jų dariniai pasižymi įvairiomis fizinėmis savybėmis, pavyzdžiui, antikoroziya, skystojo kristalo būseną, optinis šviesinimas ir fluorescencija. 1,3,4-Tiadiazolo dariniams **71** būdingas priešgrybelinis ir antibakterinis aktyvumas prieš įvairius organizmus (žr. 1.5 pav.). 1,2,4-Tiadiazolas **72** rodo antikonvulsinį aktyvumą. 2-[4-(Naftalen-2-il)-1,2,3-tiadiazol-5-iltio]acetamido dariniai **73** pasižymi potencialiu poveikiu prieš ŽIV [40]. Tiadiazolui **74** būdingas antikonvulsinis aktyvumas su mažesniu neurotoksiškumu nei standartinių vaistų [41].



1.5 pav. Biologiškai aktyvių 1,3,4-tiadiazolų struktūrinės formulės

Kombinuoti iš dviejų farmakoforų dariniai yra sintetinami ieškant naujų priešgrybelinių ir antibakterinių medžiagų, vaistinių preparatų. Junginys **75**, turintis 1,3,4-oksadiazolo ir 1,3,4-

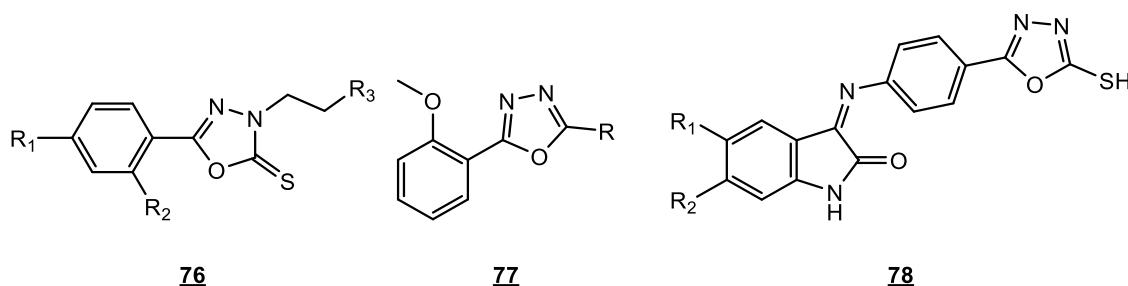
tiadiazolo fragmentus, pasižymi panašiu priešgrybeliniu aktyvumu prieš *Candida* rūšies grybelius kaip vaistas Ketokonozolas (žr. 1.6 pav.) [14].



75

1.6 pav. Junginio **75** struktūrinė formulė

Junginyje esantys pakaitai turi didelę reikšmę molekulos aktyvumui. 1,3,4-Oksadiazol-2-ionas **76** yra priešvėžiniu aktyvumu pasižyminti medžiaga (žr. 1.7 pav.). Oksadiazolo žiedo 5 padėtyje esantis fenilo žiedas su elektroneigiamomis grupėmis ($R_1 = \text{Cl}, \text{OH}; R_2 = \text{Cl}$) padidina aktyvumą, o esant $R_1 = \text{CH}_3$ – priešvėžinis poveikis sumažėja. 2-Metoksifenil-1,3,4-oksadiazolo dariniai **77** veikia kaip tirozino kinazės inhibitoriai. Junginio **77** R padėtyje prijungus 2-brombenzilgrupę, junginys rodys potencialų inhibicinį aktyvumą. Bromą pakeitus fenilo žiedu – aktyvumas sumažės. Prijungus aromatinį žiedą su metilgrupe, gaunamas darinys, kuris rodo žymų inhibicinį poveikį. Junginyje **78** R_1 padėtyje esančios stiprios elektroneigiamos grupės ($\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{NO}_2 > \text{CH}_3 > \text{CH}_3\text{O}$) pagerina molekulos lipofiliškumą ir tai padidina citotoksinį aktyvumą prieš vėžines ląsteles [38].



76

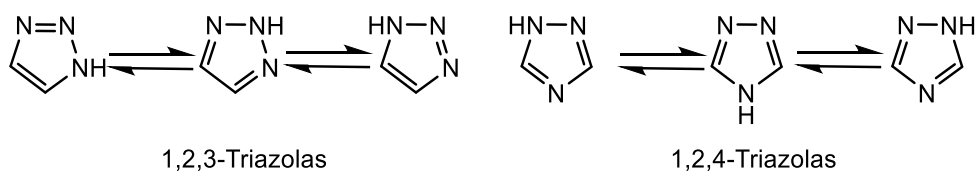
77

78

1.7 pav. 1,3,4-Oksadiazolo darinių **76-78** struktūrinės formulės

1.7.2. Triazolų biologinis aktyvumas

Triazolas yra penkianaris heterociklas turintis tris azoto ir du anglies atomus. Triazolai turi du izomerus: 1,2,3-triazolas ir 1,2,4-triazolas. Kiekvienas izomeras turi po tris tautomerines formas, kuri priklauso nuo azoto, prie kurio prijungtas vandenilis, padėtis (žr. 1.8 pav.) [42].

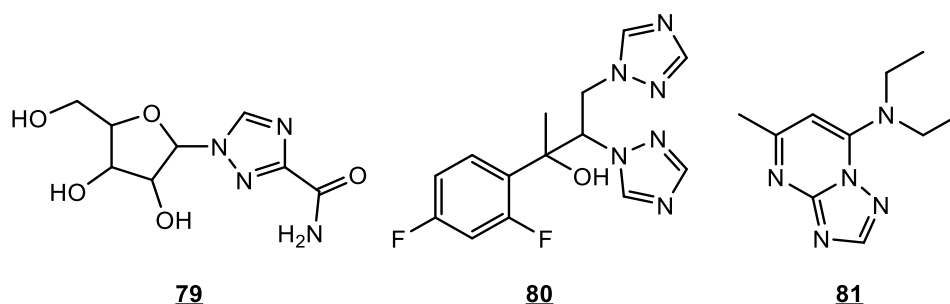


1,2,3-Triazolas

1,2,4-Triazolas

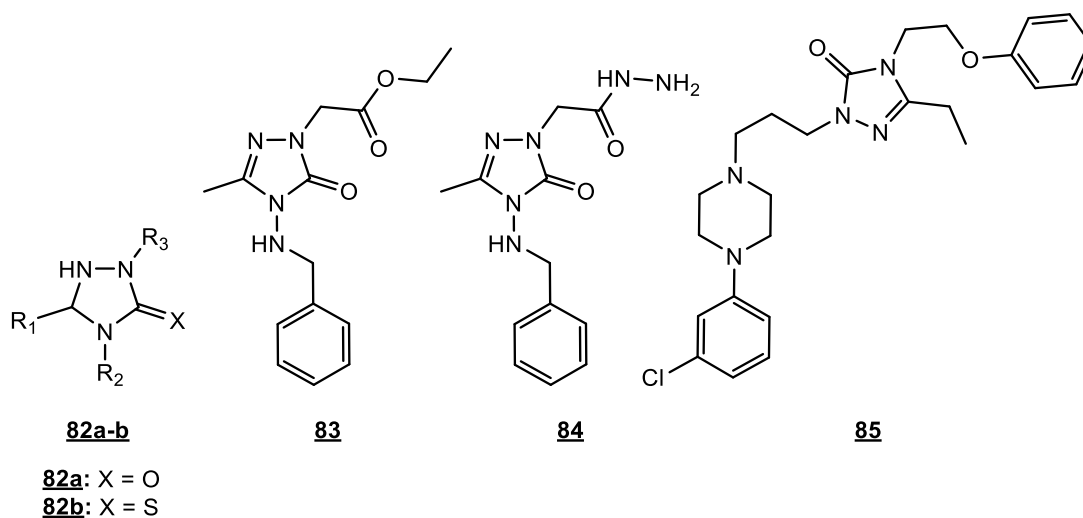
1.8 pav. Triazolų izomerų struktūra

1,2,4-Triazolai yra dažniau randami vaistų struktūrose nei 1,2,3-triazolai [43]. Taip pat 1,2,4-triazolai sulaukia daug dėmesio dėl biologinio aktyvumo, jie pasižymi antimikrobinėmis, antituberkuliozinėmis, priešuždegiminėmis, analgetinėmis ir priešvėžinėmis savybėmis. Šis farmokoforas naudojamas ir medicinoje, jis įeina į tokių veikliųjų medžiagų sudėtį kaip ribavirinas **79** – antivirusinė medžiaga, flukonazolas **80**, itrakonazolas, voriconazolas – priešgrybeliniai agentai, estazolamonas – raminanti medžiaga, trapidilas **81** – hipotenzinė medžiaga (žr. 1.9 pav.) [44].



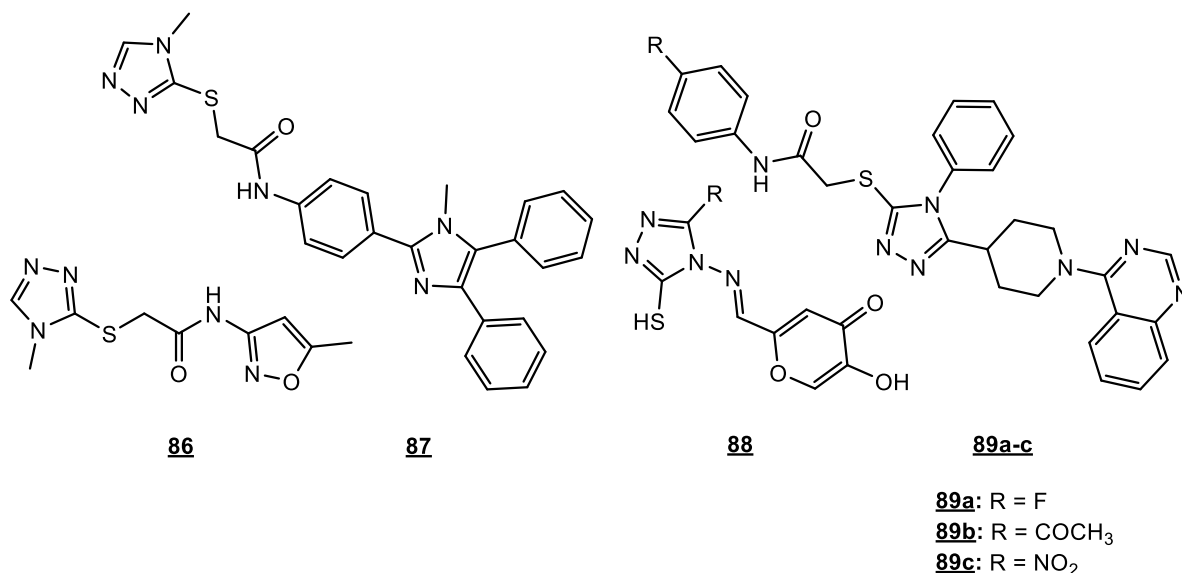
1.9 pav. 1,2,4-Triazolo fragmentą turintys vaistai

Dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ono fragmentą turintys dariniai **82a** gali būti naudojami epilepsijos priepuoliams gydyti, o 1,2,4-triazol-3-tiono dariniai **82b** pasižymi antioksidaciniu poveikiu (žr. 1.10 pav.) [45]. 1,2,4-Triazol-5-onas **83** pasižymi antibakteriniu aktyvumu prieš *B. subtilis* bakterijas, junginys **84** veikia kaip priešgrybelinė medžiaga prieš *Candida* rūšies grybus [46]. Vaistas Nefazodonas **85** naudojamas medicinoje kaip antidepresantas [47].



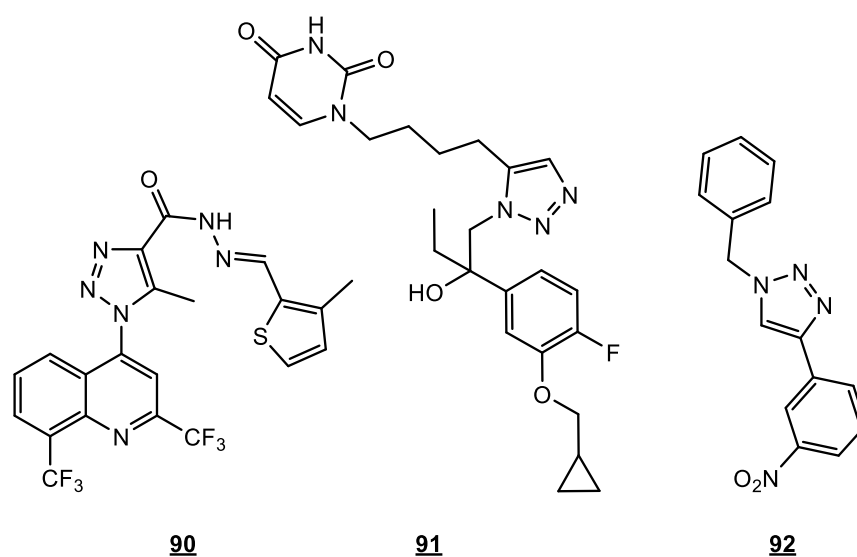
1.10 pav. Biologiškai aktyvūs 1,2,4-triazolonai

1,2,4-Triazol-3-tiono dariniai, tokie kaip 2-(4*H*-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamidai rodo poveikį prieš ŽIV ir priešvėžinį aktyvumą. Junginiai **86** ir **87** pasižymi priešvėžiniu aktyvumu prieš storosios žarnos vėžio ląsteles (žr. 1.11 pav.) [44]. Dariniai **88** gali būti naudojami kaip melanino inhibitoriai, balinamoji kosmetika ir farmaciniai preparatai [48]. Literatūroje [23] ištyrus *S*-pakeistų 1,2,4-triazol-3-tolių biologinį aktyvumą nustatyta, kad junginių **89a-c** antibakterinis aktyvumas buvo geresnis nei baktericido Bismertiazolio.



1.11 pav. Biologiškai aktyvūs 1,2,4-triazolioniai

1,2,3-Triazolai, palyginus su kitais junginiais, turinčiais tris gretimus azoto atomus, yra labai stabilūs. Šis farmakoforas pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu – antimikrobinėmis, antivirusinėmis, priešuždegiminėmis, antioksidacinėmis savybėmis [43, 49]. Fluorinti junginiai turi didesnę potencialą, nes fluoro atomas padidina molekulės aktyvumą, cheminį ir metabolinį stabilumą. Įvedus į organinę molekulę CF₃ grupę – padidėja farmakologinis aktyvumas. Moksliniame tyrime [50] susintetintas 1-(2,8-bistrifluormetilchinolin-4-il)-5-metil-*N'*-[3-(3-metiltien-2-il)metiliden]-1*H*-1,2,3-triazol-4-karbohidrazidas **90** parodė žymų antibakterinį ir priešgrybelinį aktyvumą (žr. 1.12 pav.). Taip pat 1,2,3-triazolo dariniai pasižymi farmakologiniu aktyvumu – priešvėžinėmis ir analgetinėmis savybėmis. 1,2,3-Triazolo fragmentą turintis junginys **91** rodo priešvėžinį aktyvumą [51]. Junginiui **92** būdingas žymus antioksidacinis aktyvumas [52].



1.12 pav. Biologiškai aktyvūs junginiai turintys 1,2,3-triazolo fragmentą

1.8. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Plačiai tyrinėjami azolai yra svarbi heterociklinių junginių klasė. 1,3,4-Oksadiazolai ir 1,3,4-tiadiazolai gali būti gaunami iš semikarbazidų vykdant rūgštinės ciklizacijos reakciją. Atliekant hidrazidų šarminę ciklizaciją susintetinami 1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tionai, o vykdant semikarbazidų šarminę ciklizaciją – 1,2,4-triazol-3-onai ir jų tioanalogai. Siekiant praplėsti šių farmakoforų pritaikymą atliekamos *N*-, *S*-alkilinimo ir *N*-acilinimo reakcijos. Oksadiazolai, tiadiazolai ir triazolai sintetunami dėl plataus jų biologinio aktyvumo spektro. Šių azolų struktūros dažnai randamos farmacijos ir agrochemijos pramonės srityse. Jiems būdingas antibakterinis, analgetinis, antioksidacinis, antivirusinis, priešgrybelinis, priešvėžinis, priešuždegiminis aktyvumas. Remiantis atlikta literatūros apžvalga, šio darbo metu siekta susintetinti naujus 1,3,4-tiadiazolus, 1,2,4-triazol-3-onus ir 1,2,4-triazol-3-tionus. Parinkti tinkamas sąlygas *N*-, *S*-alkilinimo ir *N*-acilinimo reakcijoms atlikti, taip pat ištirti susintetintų junginių biologines savybes.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Naujų junginių gavimas, naudotos medžiagos bei įranga

Junginių lydymosi temperatūra nustatyta *MEL-TEMP 1001D* prietaisu. Susintetintų medžiagų spektrai (^1H BMR, ^{13}C BMR) užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (^1H BMR – 400 MHz, ^{13}C – 100 MHz), naudojant deuteriuotą DMSO tirpiklį. Vidinis standartas – tetrametilsilanas (TMS), o cheminiai poslinkiai δ matuoti milijoninėmis dalimis (m.d.). IR spektrai užrašyti *PERKIN ELMER Spectrum 100FT-IR* spektrometru, ruošiant mėginių tabletes su KBr. Masių spektrai gauti *Bruker maXis UHRTOF* aparatu, naudojant ESI jonizaciją. Reakcijos eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merck Silica gel 60 F₂₅₄* aliuminio plokšteles, taškai buvo stebimi po UV lempa (254 ir 365 nm).

Naudoti tirpikliai: acetonas, vanduo, izopropanolis, metanolis, *N,N*-dimetilformamidas.

Naudoti reagentai: fenilizocianatas, fenilizotiocianatas, konc. H_2SO_4 , KOH, K_2CO_3 , 2-bromacetofenonas, 2-brom-4'-fluoracetofenonas, 4'-metilacetofenonas, 2-brom-4'-metoksiacetofenonas, 2-brom-4'-nitroacetofenonas, 2-brom-4'-hidroksiacetofenonas, 2-bromacetilnaftalenas, acetilchloridas.

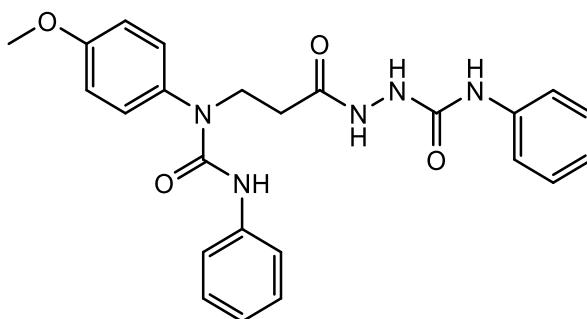
3-[(4-Metoksifenil)amino]propanhidrazidas 3 susintetintas pagal žinomą metodiką [53].

3-[(4-Metoksifenil)amino]-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidas 4a ir **3-[(4-metoksifenil)amino]-*N*-[(feniltiokarbamoil)amino]propanamidas 4b** resintezuoti pagal moksliniame straipsnyje [8] pateiktą metodiką.

Bendrasis **3-[(4-metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidų ir jų tioanalogų 5a-b** sintezės būdas:

2,09 g (0,01 mol) hidrazido **3** ištirpinta 70 ml metanolyje, pridėta atitinkamo fenilizocianato (0,02 mol). Reakcija vykdyta mišinio virimo temperatūroje, 1–2 valandas. Reakcijos eiga tikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijai įvykus susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir gryninti iš DMF ir vandens mišinio.

3-[(4-Metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidas (5a)



Susintetintas iš 3-[(4-metoksifenil)amino]propanhidrazido **3** ir fenilizocianato. Reakcija vykdyta 2 valandas. **Išiga:** 3,39 g (76 %). **T_{lyd}:** 179–180 °C.

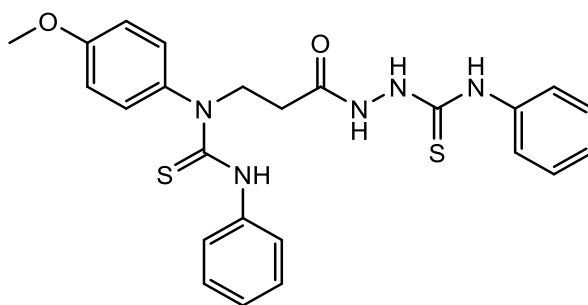
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂C); 3,79 (s, 3H, CH₃O); 3,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N); 6,90–7,45 (m, 14H, H_{Ar}, Ar', Ar''); 7,72 (s, 1H, NH); 8,00 (s, 1H, NH); 8,69 (s, 1H, NH); 9,76 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 32,33 (CH₂C); 46,21 (CH₂N); 55,29 (CH₃O); 114,88; 118,59; 119,83; 121,88; 121,96; 128;18; 128,58; 129,61; 134,10; 139,58; 139,93; 154,60 (C_{Ar}); 155,33; 158,10; 170,52 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3386; 3254 (N–H); 1675; 1661; 1601 (C=O); 1236 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₄H₂₅N₅O₄ 447.1907, nustatyta 448.1979 [M+H]⁺.

3-[(4-Metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-*N*-[(feniltiokarbamoil)amino]propanamidas (**5b**)



Susintetintas iš 3-[(4-metoksifenil)amino]propanhidrazido **3** ir fenilizotiocianato. Reakcija vykdyta 1 valandą. **Išėiga**: 3,74 g (78 %). **T_{lyd}**: 178–179 °C.

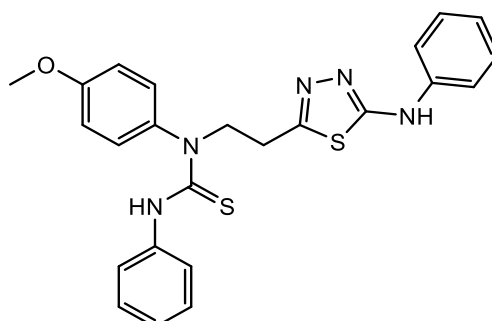
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂C); 3,78 (s, 3H, CH₃O); 4,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂N); 7,02–7,34 (m, 14H, H_{Ar}, Ar', Ar''); 7,38 (s, 1H, NH); 8,65 (s, 1H, NH); 9,50 (s, 1H, NH); 9,95 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 31,01 (CH₂C); 50,64 (CH₂N); 55,36 (CH₃O); 115,24; 124,74; 125,99; 127,80; 128,04; 129,12; 134,71; 139,11; 140,53; 158,55 (C_{Ar}); 170,19 (C=O); 180,95; 181,67 (C=S).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3333; 3299; 3154 (N–H); 1698 (C=O); 1243; 1216 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₄H₂₅N₅O₂S₂ 479,1450, nustatyta 480,1526 [M+H]⁺.

3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3-{2-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}tiokarbamid (6)



Į 25 ml konc. H₂SO₄ suberta 0,96 g (2 mmol) 3-[(4-metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-*N*-[(feniltiokarbamoil)amino]propanamido **5b**. Reakcija vykdyta kambario temperatūroje tol, kol pradinė medžiaga pilnai ištirpo (25 min). Paskui reakcijos mišinys sulašintas į vandens ir ledukų

mišinį. Susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išėiga:** 0,67 g (77 %). **T_{lyd}:** 151–152 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 3,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,76 (s, 3H, CH₃O); 4,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂N); 6,96–7,59 (m, 14H, H_{Ar}, Ar', Ar''); 8,66 (s, 1H, NH); 10,29 (s, 1H, NHC=S).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 27,77 (CH₂C); 53,82 (CH₂N); 55,32 (CH₃O); 115,02; 115,25; 117,24; 117,28; 121,69; 124,89; 126,25; 127,81; 129,06; 134,56; 140,51; 140,75; 156,41; 158,59; 164,38 (C_{Ar}); 181,87 (C=S).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3358; 3191 (N–H); 1249 (C=S).

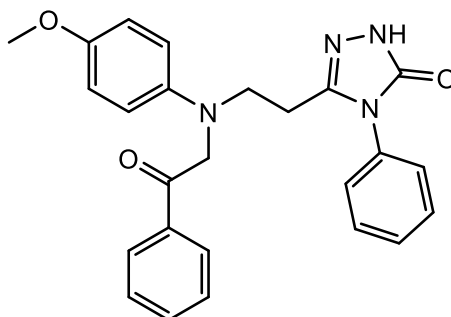
HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₄H₂₃N₅OS₂ 461,1344, nustatyta 462,1422 [M+H]⁺.

3-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onas 7a ir **3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tonas 7b** susintetinti pagal metodiką [8].

Bendrasis *N*-pakeistųjų **3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onų 8a-b** sintezės būdas:

Junginys **7a** (0,93 g, 3 mmol) ištirpintas 15 ml DMF, pridėta 0,17 g (3 mmol) KOH, 0,37 g (2,7 mmol) K₂CO₃ ir (3,75 mmol) atitinkamo halogenido. Reakcija vykdyta 24 valandas 40 °C temperatūroje. Reakcijos pabaiga tikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijai įvykus į mišinį pilta 30 ml H₂O.

3-{2-[(4-Metoksifenil)(2-okso-2-feniletil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onas (8a)



Susintetintas iš 1,2,4-triazolono **7a** ir 2-bromacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išėiga:** 0,81 g (63 %). **T_{lyd}:** 142–143 °C.

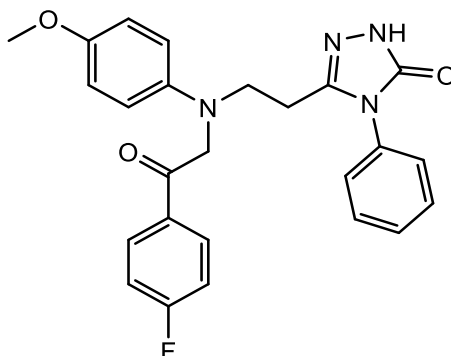
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,70 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 4,80 (s, 2H, CH₂C=O); 6,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,41–7,68 (m, 8H, H_{Ar}, Ar''); 7,95 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H_{Ar}''); 11,68 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 24,14 (CH₂C); 48,35 (CH₂N); 55,28 (CH₃O); 57,13 (CH₂C=O); 112,58; 114,57; 127,52; 127,64; 127,74; 128,68; 128,75; 129,48; 132,93; 133,44; 135,25; 141,62; 145,35; 150,70 (C_{Ar}); 154,34; 197,20 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3375 (N–H); 1694; 1577 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₅H₂₄N₄O₃ 428,1848, nustatyta 429,1930 [M+H]⁺.

3-(2-[[2-(4-Fluorfenil)-2-oksoetil](4-metoksifenil)amino]etil)-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onas (8b)



Susintetintas iš 1,2,4-triazolono **7a** ir 2-brom-4'-fluoracetofenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išiga:** 0,78 g (58 %). **T_{lyd}:** 103–104 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, CH₂C); 3,48 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 4,80 (s, 2H, CH₂C=O); 6,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,35–7,55 (m, 7H, H_{Ar}, Ar^{''}); 8,02–8,05 (m, 2H, H_{Ar}[']); 11,67 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 24,13 (CH₂C); 48,31 (CH₂N); 55,28 (CH₃O); 57,10 (CH₂C=O); 112,65; 114,56; 115,64; 115,86; 127,63; 128,68; 129,48; 130,74; 130,84; 131,98; 132,01; 132,93; 141,60; 145,33; 150,74 (C_{Ar}); 154,33; 195,82 (C=O).

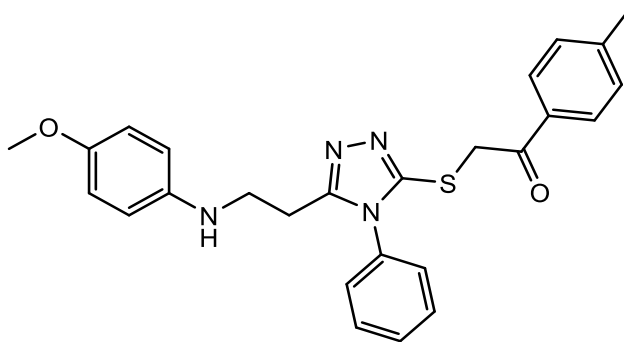
IR (KBr), ν cm⁻¹: 3494 (N–H); 1698; 1598 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₅H₂₃FN₄O₃ 446,1754, nustatyta 447,1830 [M+H]⁺.

Bendrasis *S*-pakeistųjų **3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tionų 9a-f** sintezės būdas:

Junginys **7b** (0,49 g, 1,5 mmol) ištirpintas 15 ml acetone, pridėta 1 g (7,2 mmol) K₂CO₃ ir (1,88 mmol) atitinkamo halogenido. Reakcija vykdyta 3 valandas 40 °C temperatūroje. Reakcijos pabaiga tikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcijai įvykus į mišinį pilta 30 ml H₂O.

2-[(5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(4-metilfenil)etan-1-onas (9a)



Susintetintas iš 1,2,4-triazoltiono **7b** ir 2-brom-4'-metilacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išiga:** 0,48 g (71 %). **T_{lyd}:** 136–137 °C.

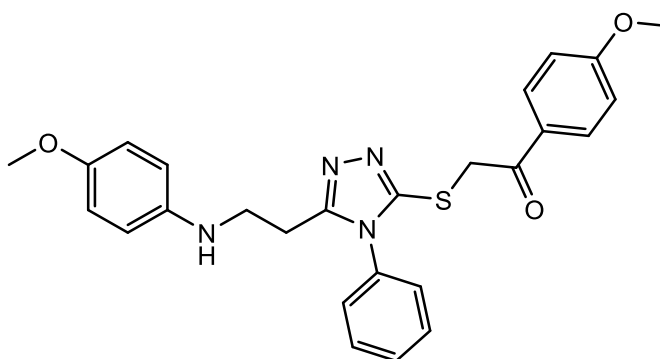
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,39 (s, 3H, CH₃); 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,25 (kv, *J* = 6,8, 14,0 Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 4,82 (s, 2H, CH₂C=O); 5,22 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, NH); 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,46–7,48 (m, 2H, H_{Ar}); 7,60–7,62 (m, 3H, H_{Ar}); 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 21,21 (CH₃); 24,73 (CH₂C); 40,09 (CH₂C=O); 41,28 (CH₂N); 55,28 (CH₃O); 113,06; 114,62; 127,40; 128,51; 129,35; 130,00; 130,05; 132,79; 132,96; 142,20; 144,25; 149,39; 150,80; 154,09 (C_{Ar}); 192,65 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3282 (N–H); 1689 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₆H₂₆N₄O₂S 458,1776, nustatyta 459,1853 [M+H]⁺.

1-(4-Metoksifenil)-2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]etan-1-onas (9b)



Susintetintas iš 1,2,4-triazoltiono **7b** ir 2-brom-4'-metoksiacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išeiga:** 0,54 g (76 %). **T_{lyd}:** 121–122 °C.

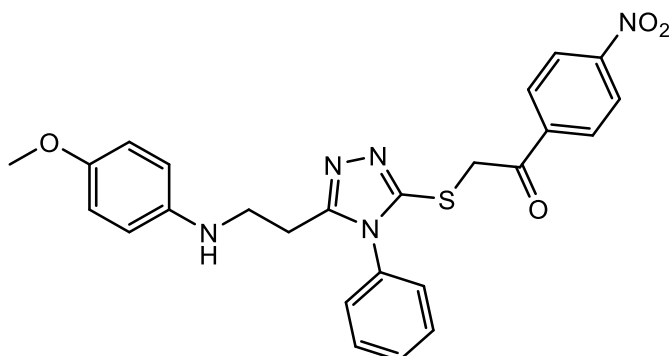
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,76 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂N); 3,61; 3,64 (s, 3H, CH₃O); 3,85; 3,86 (s, 3H, CH₃O); 4,80 (s, 2H, CH₂C=O); 5,22 (s, 1H, NH); 6,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,46–7,50 (m, 2H, H_{Ar}); 7,60–7,62 (m, 3H, H_{Ar}); 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 24,29 (CH₂C); 40,04 (CH₂C=O); 42,17 (CH₂N); 55,28; 55,32 (CH₃O); 55,56; 55,64 (CH₃O); 114,03; 114,68; 127,37; 128,12; 130,01; 130,08; 130,80; 149,56; 153,79; 163,56 (C_{Ar}); 191,45 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3287 (N–H); 1683 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₆H₂₆N₄O₃S 474,1726, nustatyta 475,1802 [M+H]⁺.

2-[(5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(4-nitrofenil)etan-1-onas (**9c**)



Susintetintas iš 1,2,4-triazoltiono **7b** ir 2-brom-4'-nitroacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir kaitinti metanolyje. Neištirpę kristalai, nufiltruoti ir gryninti iš DMF ir vandens mišinio. **Išgaiga:** 0,58 g (80 %). **T_{lyd}:** 169–170 °C.

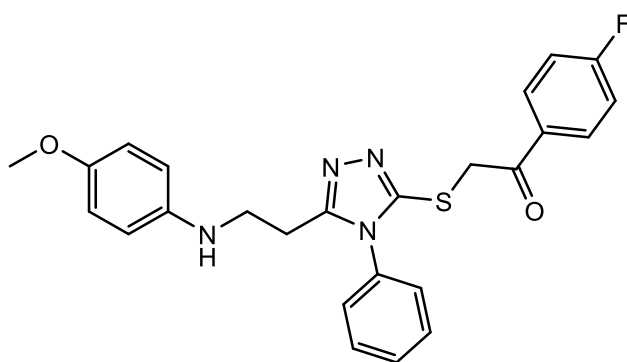
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 4,89 (s, 2H, CH₂C=O); 5,22 (s, 1H, NH); 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,46–7,49 (m, 2H, H_{Ar}); 7,60–7,62 (m, 3H, H_{Ar}); 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar''}); 8,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar''}).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 24,73 (CH₂C); 40,18 (CH₂C=O); 41,25 (CH₂N); 55,28 (CH₃O); 113,06; 114,62; 123,86; 127,36; 129,84; 130,03; 130,10; 132,87; 140,06; 142,19; 149,10; 150,11; 150,80; 154,22 (C_{Ar}); 192,66 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3306 (N–H); 1698 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₅H₂₃N₅O₄S 489,1471, nustatyta 490,1544 [M+H]⁺.

1-(4-Fluorfenil)-2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio]etan-1-onas (**9d**)



Susintetintas iš 1,2,4-triazoltiono **7b** ir 2-brom-4'-fluoracetofenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išgaiga:** 0,42 g (61 %). **T_{lyd}:** 145–146 °C.

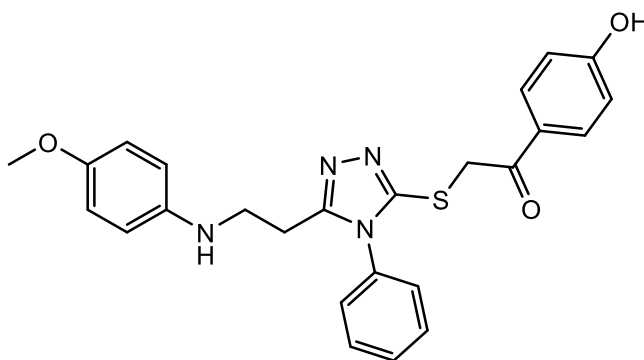
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 4,84 (s, 2H, CH₂C=O); 5,22 (s, 1H, NH); 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,36–7,61 (m, 7H, H_{Ar', Ar''}); 8,07–8,11 (m, 2H, H_{Ar''}).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ m.d.: 24,73 (CH₂C); 40,15 (CH₂C=O); 41,28 (CH₂N); 55,28 (CH₃O); 113,07; 114,62; 115,75; 115,97; 127,39; 130,01; 130,07; 131,44; 131,53; 132,09; 132,93; 142,20; 149,29; 150,80; 154,14 (C_{Ar}); 191,83 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3290 (N–H); 1693 (C=O).

HRMS (ESI): m/z apskaičiuota C₂₅H₂₃FN₄O₂S 462,1526, nustatyta 463,1599 [M+H]⁺.

1-(4-Hidroksifenil)-2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]etan-1-onas (9e)



Susintetintas iš 1,2,4-triazoltiono **7b** ir 2-brom-4'-hidroksiacetafenono. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš metanolio. **Išiga**: 0,44 g (64%). **T_{lyd}**: 198–199 °C.

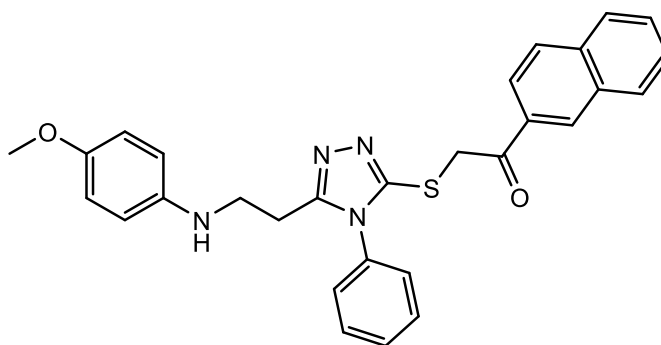
^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ m.d.: 2,74 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₂C); 3,20 (kv, $J = 6,8, 13,0$ Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 4,76 (s, 2H, CH₂C=O); 5,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, NH); 6,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H_{Ar}); 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 7,46–7,61 (m, 5H, H_{Ar}); 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H_{Ar}); 10,58 (s, 1H, OH).

^{13}C BMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ m.d.: 24,74 (CH₂C); 40,15 (CH₂C=O); 41,31 (CH₂N); 55,29 (CH₃O); 113,09; 114,63; 115,40; 126,69; 127,43; 129,99; 130,04; 131,06; 133,00; 142,21; 149,55; 150,81; 154,07; 162,74 (C_{Ar}); 191,13 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3380 (N–H, O–H); 1649 (C=O).

HRMS (ESI): m/z apskaičiuota C₂₅H₂₄N₄O₃S 460,1569, nustatyta 461,1653 [M+H]⁺.

2-[(5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(naftalen-2-il)etan-1-onas (9f)



Susintetintas iš 1,2,4-triazoltiono **7b** ir 2-bromacetilnaftaleno. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išiga**: 0,47 g (64 %). **T_{lyd}**: 154–155 °C.

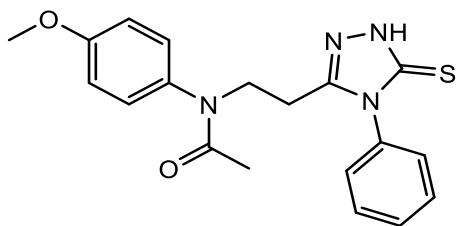
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂C); 3,19 (kv, *J* = 6,8, 14,0 Hz, 2H, CH₂N); 3,61 (s, 3H, CH₃O); 5,01 (s, 2H, CH₂C=O); 5,23 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH); 6,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 6,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,47–7,49 (m, 2H, H_{Ar}); 7,60–7,61 (m, 3H, H_{Ar}); 7,63–7,72 (m, 2H, H_{Ar}); 7,97–8,06 (m, 3H, H_{Ar}); 8,15 (d, *J* = 8,0, 1H, H_{Ar}); 8,76 (s, 1H, H_{Ar}).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 24,74 (CH₂C); 40,30 (CH₂C=O); 41,29 (CH₂N); 55,28 (CH₃O); 113,07; 114,62; 123,66; 127,10; 127,41; 127,72; 128,41; 128,96; 129,68; 130,00; 130,64; 132,10; 132,56; 142,19; 149,43; 150,80; 154,13 (C_{Ar}); 193,12 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 3283 (N–H); 1688 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₉H₂₆N₄O₂S 494,1776, nustatyta 495,1849 [M+H]⁺.

***N*-(4-Metoksifenil)-*N*-[2-(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamidas (10)**



Pradinė medžiaga **7b** (2,61 g, 8 mmol) virinama 25 ml acetilchloride. Reakcijos eiga tikrinta plonasluoksnės chromatografijos būdu. Reakcija sustabdyta po 28 valandų. Reakcijos mišinys sulašintas į vandens ir ledukų mišinį. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš acetono. **Išiga:** 1,94 g (66 %). **T_{lyd}:** 182–183 °C.

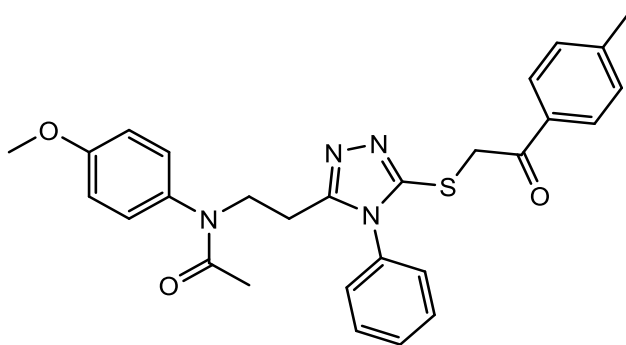
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 1,62 (s, 3H, CH₃C=O); 2,60 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂C); 3,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂N); 3,77 (s, 3H, CH₃O); 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,34–7,36 (m, 2H, H_{Ar}); 7,50–7,52 (m, 3H, H_{Ar}); 13,67 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 22,22 (CH₃C=O); 23,82 (CH₂C); 45,39 (CH₂N); 55,37 (CH₃O); 114,74; 128,26; 129,19; 129,34; 129,47; 133,59; 134,96; 149,84; 158,45 (C_{Ar}); 167,71 (C=S); 169,44 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 1651 (C=O); 1179 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₁₉H₂₀N₄O₂S 368,1307, nustatyta 369,1386 [M+H]⁺.

***N*-(4-Metoksifenil)-*N*-[2-(5-{[2-(4-metilfenil)-2-oksoetil]tio}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamidas (11)**



Junginys **9a** (0,2 g, 0,44 mmol) virintas 10 ml acetilchloride. Po 1 valandos reakcijos mišinyje susidarė kristalai. Reakciją patikrinus plonasluoksnės chromatografijos būdu, ji sustabdyta. Reakcijos

mišinys sulašintas į vandens ir ledukų mišinį. Susidarę kristalai nufiltruoti, plauti vandeniu ir perkristalinti iš izopropanolio. **Išeiga:** 0,21 g (96 %). **T_{lyd}:** 163–164 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 1,61 (s, 3H, CH₃C=O); 2,38 (s, 3H, CH₃); 2,82 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂C); 3,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂N); 3,77 (s, 3H, CH₃O); 4,92 (s, 2H, CH₂C=O); 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}); 7,35–7,43 (m, 4H, H_{Ar}, H_{Ar}"); 7,59–7,60 (m, 3H, H_{Ar}); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}").

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ m.d.: 21,27 (CH₃); 22,25 (CH₃C=O); 23,21 (CH₂C); 40,49 (CH₂C=O); 46,15 (CH₂N); 55,42 (CH₃O); 114,78; 127,15; 128,59; 129,21; 129,44; 130,15; 130,61; 132,11; 132,67; 135,17; 144,49; 150,83; 153,51; 158,51 (C_{Ar}); 169,63 (CH₃C=O); 192,36 (C=O).

IR (KBr), ν cm⁻¹: 1678; 1651 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₂₈H₂₈N₄O₃S 500,1882, nustatyta 501,1963 [M+H]⁺.

2.2. Susintetintų junginių biologinių savybių tyrimai

Atliekant biologinius tyrimus naudota aparatūra:

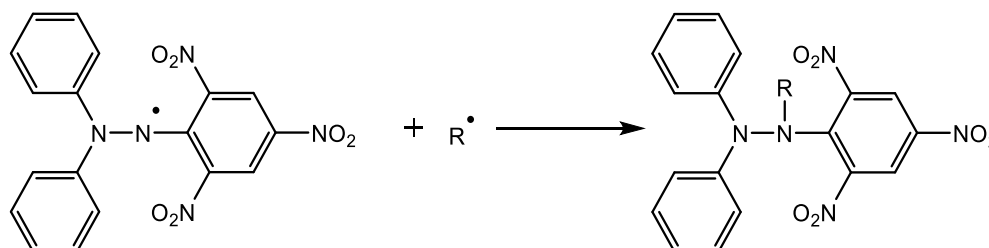
- termostatas *Binder*;
- spektrofotometras *Shimadzu UV-1280*;
- kratytuvas-inkubatorius *Shaker-incubator ES-20*;
- pH-metras *Winlab*;
- laminaras *Telstar BV-100*;
- vandens termostatas *Ultratherm BWT-U*;
- centrifuga *Universal 320 R*.

Naudoti tirpikliai: etanolis, vanduo, dimetilsulfoksidas.

Naudoti reagentai: DPPH, K₃[Fe(CN)₆], TPTZ, FeCl₃, FeCl₃×6H₂O, FeSO₄×7H₂O, ABTS, NaCl, K₂S₂O₈, TCA, acetato buferis, fosfato buferis, triptonas, mielių ekstraktas, mikro agaras.

2.2.1. Sintetinių junginių DPPH radikalo slopinimo tyrimas

Tiriamųjų junginių antioksidacinis aktyvumas įvertinamas matuojant kiek procentų 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilo (DPPH) radikalo neutralizuojama.



2.1 Schema. Radikalo DPPH redukcijos reakcija su antioksidantu

Paruošiamas 1 mM DPPH tirpalas etanolyje ir tiriamojo junginio 1 mg/ml koncentracijos tirpalas dimetilsulfokside (DMSO). Abu paruošti tirpalai sumaišomi lygiomis dalimis, po 3 ml, ir paliekami stovėti tamsoje 20 min. Palyginamojo tirpalo paruošimas: į 3 ml 1 mM DPPH etanolio tirpalo pilama 3 ml DMSO ir taip pat paliekamas stovėti 20 minučių tamsoje. Paskui vykdomas skiedimas 1:15,

palyginamasis tirpalas skiedžiamas etanoliu, o tiriamasis tirpalas – DMSO. Šviesos absorbcija matuojama spektrofotometru esant 517 nm bangos ilgiui.

DPPH slopinimas apskaičiuojamas pagal (2.1) formulę:

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

čia A_B – palyginamojo tirpalo šviesos sugerties dydis, o. v.;

A_A – tiriamojo tirpalo šviesos sugerties dydis, o. v. [54].

2.2.2. Sintetinių junginių redukcinių savybių nustatymas

Junginiai dėl savo redukcinių savybių geba redukuoti Fe^{3+} jonus į Fe^{2+} . Tiriamasis tirpalas įgauna mėlyną spalvą dėl pridėto FeCl_3 tirpalo redukuotų geležies jonų.

Paruošiamas 1 mg/ml koncentracijos tiriamojo junginio tirpalas dimetilsulfoksido. Į 1 ml šio tirpalo įpilama 2,5 ml 0,2 M fosfatinio buferio ir 2,5 ml $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Gerai išmaišoma ir 20 minučių inkubuojama 50 °C temperatūroje. Po to į mišinį įpilama 2,5 ml 10 % TCA ir gerai sumaišoma. Mėginiai centrifuguojami 9000 aps./min 10 minučių 4 °C temperatūroje. Po centrifugavimo 2,5 ml tirpalo sumaišoma su 2,5 ml distiliuoto vandens ir įpilama 0,5 ml 0,1 % FeCl_3 tirpalo. Šviesos sugertis matuojama esant 700 nm bangos ilgiui. Kuo ryškesnė mėlyna tirpalo spalva, tuo išmatuojama didesnė šviesos sugertis, ir tai lemia geresnes redukcines savybes [54].

2.2.3. Sintetinių junginių antioksidantinis aktyvumas pagal FRAP metodą, naudojant 2,4,6-tripiridil-s-triaziną

Junginių antioksidacinės savybės nustatomos FRAP metodu, kuris paremtas geltonos spalvos Fe^{3+} -TPTZ komplekso redukcija į mėlynos spalvos Fe^{2+} -TPTZ kompleksą.

Reagento FRAP paruošimas: 25 ml 300 mM acetato buferio (pH = 3,6) sumaišoma su 2,5 ml 10 mmol TPTZ (ištirpinto 40 mmol/l druskos rūgštyje) ir su 2,5 ml 20 mmol/l $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$. 100 μl 1mg/ml junginiai sumaišomi su 3 ml FRAP reagentu. Spektrofotometru matuojama gauto mišinio šviesos sugertis esant 593 nm bangos ilgiui. Ruošiama $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (5, 10, 15, 20, 25 $\mu\text{mol/l}$) kalibravimo kreivė, iš kurios, pagal gautą šviesos sugertį, nustatomas redukavusių $\text{Fe}(\text{II})$ jonų kiekis. Ruošiant kalibravimo kreivę, į $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ įpilama FRAP reagento [55].

2.2.4. ABTS radikalo slopinimo metodas

2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfonrūgštis) diamonio druskos (ABTS) metodas paremtas radikalo anijono slopinimu. ABTS reagento paruošimas: 2 mM ABTS sumaišoma su 0,17 mM kalio persulfatu, kuris ištirpinamas 20 mM fosfato buferyje (pH = 7,4) ir paliekamas per naktį. Radikalo anijonas turi mėlynai-žalią spalvą. Šviesos sugertis matuojama esant 734 nm bangos ilgiui.

ABTS radikalo slopinimas apskaičiuojamas pagal (2.2) formulę:

$$\% \text{ slopinimas} = \left(\frac{A_0 - A_t}{A_0} \right) \times 100; \quad (2.2)$$

čia A_0 – kontrolinio tirpalo šviesos sugerties dydis, o. v.;

A_t – tiriamojo tirpalo šviesos sugerties dydis, o. v. [56].

2.2.5. Sintetinių junginių antibakterinio aktyvumo nustatymas agaru difuziniu metodu

Pirmiausia paruošiama *Luria-Bertani* (LB) terpė bakterijoms augti. Ant LB terpės *Petri lėkštelėse* užpilama 50 μ l *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter* ar *Xanthomonas campestris* bakterijų suspensijos. Taip pat uždedami 6 popieriniai diskeliai (6 mm skersmens), suvilgdyti 25 μ l 1000 μ g/ml koncentracijos tiriamojo junginio tirpalu, paruoštą dimetilsulfoksido. *Petri lėkštelės* sudedamos į 37 °C termostatą. Po 24 valandų stebimas bakterijų augimas ir tiriamų junginių antibakterinis aktyvumas [57].

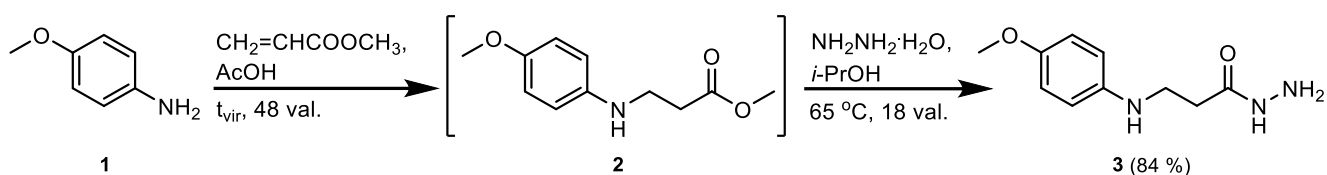
Luria-Bertani terpės sudėtis:

- natrio chloridas – 10,0 g/l;
- triptonas – 10,0 g/l;
- mielių ekstraktas – 5,0 g/l;
- mikro agaras – 10,0 g/l (dedamas, kai terpės pH = 7,2) [58].

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

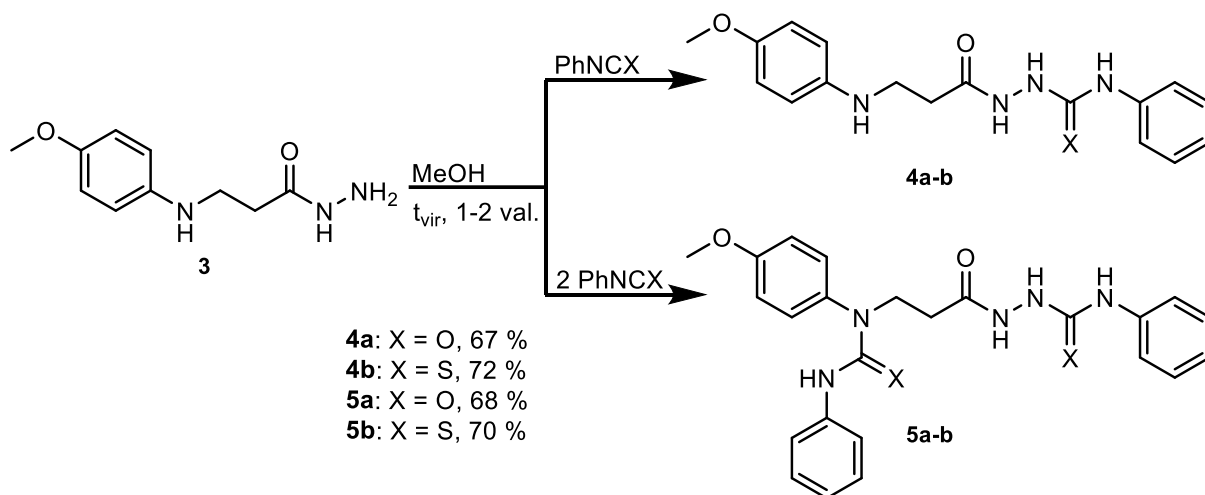
3.1. 3-[(4-Metoksifenil)amino]propanhidrazido sintezė

Hidrazidai yra žinomi dėl plataus spektro biologinio aktyvumo, jie naudojami farmacijos, agrochemijos, polimerų ir dažų pramonėje [59]. Šiame darbe pradiniu junginiu buvo pasirinktas 3-[(4-metoksifenil)amino]propanhidrazidas **3**, kuris susintetintas pagal žinomą metodiką iš 4-metoksianilino **1** (žr. 3.1 schemą) [53]. Iš pradžių junginį **1** veikiant metilakrilatu acto rūgštyje, mišinio virimo temperatūroje, gaunamas esterinę grupę turintis tarpinis junginys – metil-3-[(4-metoksifenil)amino]propanoatas **2**. Gautą esterį **2** veikiant hidrazinhidratu izopropanolyje 65 °C temperatūroje, susintetinamas hidrazidas **3** (84 %).



3.2. 3-(4-Metoksifenilamino)-N-(fenilkarbamoil)propanhidrazidų ir jų tioanalogų sintezė

Pagal literatūros apžvalgoje pateiktus duomenis, hidrazidui reaguojant su fenilizo(tio)cianatais, gaunami (tio)semikarbazido grupę turintys dariniai [8–10]. Semikarbazidų sintezė buvo atlikta naudojant I. Tumosienės ir bendraautorių straipsnyje [8] aprašytą metodiką. Hidrazidui **3** reaguojant su ekvivalentiniu kiekiu fenilizocianatu ir fenilizotiocianatu metanolyje, mišinio virimo temperatūroje, gaunami 3-[(4-metoksifenil)amino]-N-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidai ir jų tioanalogai **4a-b** (žr. 3.2 schemą). Kai yra naudojamas reagento perteklius, susintetinami 3-[(4-metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-N-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidai ir jų tioanalogai **5a-b**.

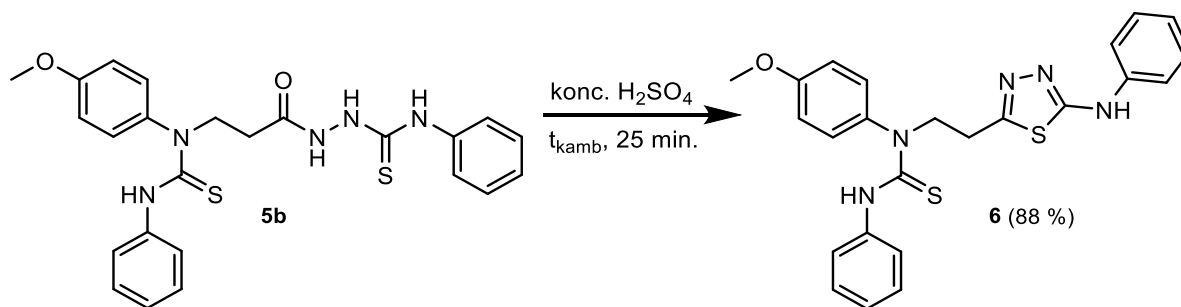


Junginių **5a-b** struktūros buvo patvirtintos ¹H BMR, ¹³C BMR ir IR spektroskopijos, masių spektrometrijos metodais. 3-[(4-Metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-N-[(fenilkarbamoil)amino]propanamido **5a** ¹H BMR spektre registruojami keturių NH grupių protonų signalai ties 7,72 m.d.,

8,00 m.d., 8,69 m.d. ir 9,76 m.d. Iš amino grupių protonų signalų skaičiaus galima teigti, kad susidarė tikslinis junginys. ^{13}C BMR spektre C=O grupių anglies atomų signalai matomi ties 155,33 m.d., 158,10 m.d. ir 170,52 m.d. IR spektre stebimos intensyvios karbonilinių grupių sugerties smailės ties 1675 cm^{-1} , 1661 cm^{-1} ir 1601 cm^{-1} . Junginio **5b** ^1H BMR spektre NH grupių protonų signalai yra 7,38–9,95 m.d. intervale. ^{13}C BMR spektre registruojamas karbonilinės grupės signalas ties 170,19 m.d., o C=S – ties 180,95 m.d. ir 181,67 m.d. IR spektre matoma intensyvi C=O grupės sugerties smailė ties 1698 cm^{-1} .

3.3. 1,3,4-Tiadiazolo sintezė

Atliekant semikarbazidų rūgštinės ciklizacijos reakcijas gali būti gaunami 1,3,4-oksadiazolai ir jų tioanalgai [8, 11–13]. Šiame darbe 3-(4-metoksifenil)-1-fenil-3-{2-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}tiokarbamid **6** buvo gautas iš 3-[(4-metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-N-[(feniltiokarbamoil)amino]propanamido **5b** atliekant rūgštinę ciklizacijos reakciją (žr. 3.3 schemą). Rūgštinei terpei pasiekti buvo naudota koncentruota sieros rūgštis [8]. Susidariusio produkto **6** išeiga – 88 %.



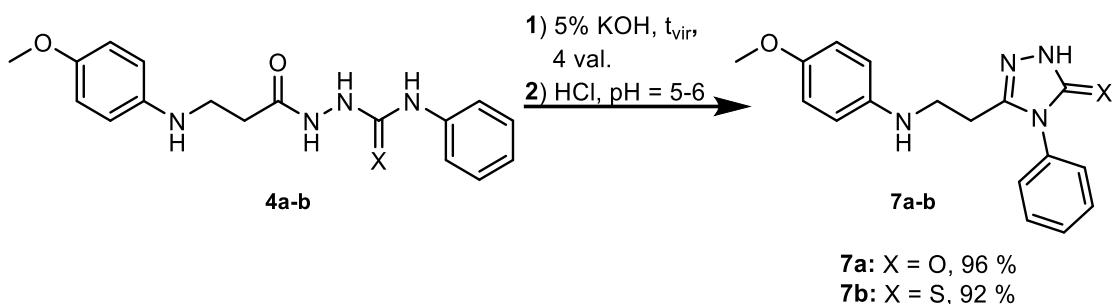
3.3 schema. Junginio **5b** rūgštinės ciklizacijos reakcija

3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3-{2-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}tiokarbamido **6** struktūra įrodyta ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. ^1H BMR spektre registruojami CH_2 grupių protonams priklausantys du tripletai ties 3,29 m.d. ir 4,46 m.d., taip pat CH_3O grupės singletas ties 3,76 m.d. Aromatinių žiedų CH grupių protonų multipletas matomas ties 6,96–7,59 m.d. Junginio NH grupių signalai registruojami ties 8,66 m.d. ir 10,29 m.d. ^{13}C BMR spektre, be aromatinei sistemai būdingų signalų, matomi alifatinių anglies atomų signalai: CH_2 ties 27,77 m.d. ir 53,82 m.d., CH_3O ties 55,32 m.d. Silpnuose laukuose ties 181,87 m.d. registruojamas C=S grupės signalas. Lyginant junginių **5b** ir **6** ^1H BMR spektrus, pastarojo junginio spektre CH_2 grupių protonų signalai yra pasislinkę į silpnesnių laukų pusę per 0,11–0,65 m.d. dėl susiformavusio 1,3,4-tiadiazolo žiedo. Taip pat neregistruojami du NH grupių protonų signalai, kurie junginio **5b** spektre buvo ties 7,38 m.d. ir 9,50 m.d.

3.4. 1,2,4-Triazolono ir tioanalogų sintezė

Vykiant semikarbazidų šarminės ciklizacijos reakcijas gaunami 1,2,4-triazolono ir 1,2,4-triazoltiono fragmentą turintys dariniai [8, 20–24]. Sintetinant 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-onus ir jų tioanalogus **7a-b** buvo naudotas mokslinėje literatūroje [8] pateiktas metodas (žr. 3.4 schemą). Junginiai **7a-b** buvo gauti iš semikarbazidų **4a-b**, vykdant šarminę

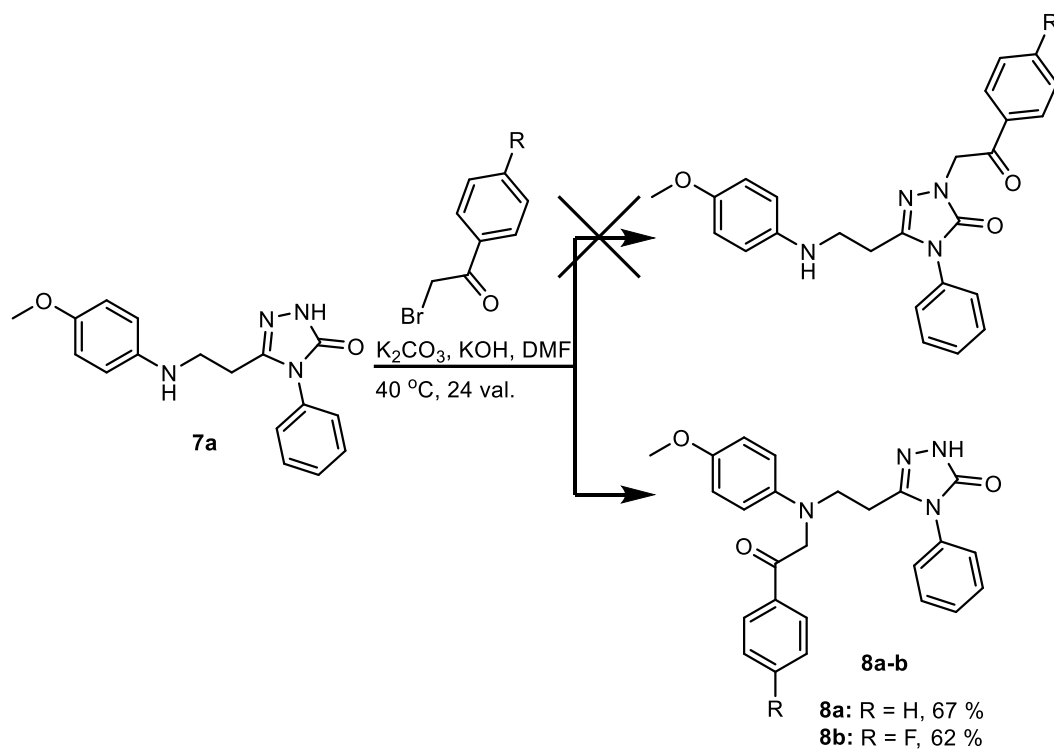
ciklizacijos reakciją 5 % KOH vandeniniame tirpale, mišinio virimo temperatūroje. Reakcijai pasibaigus tirpalas parūgštintas koncentruota druskos rūgštimi.



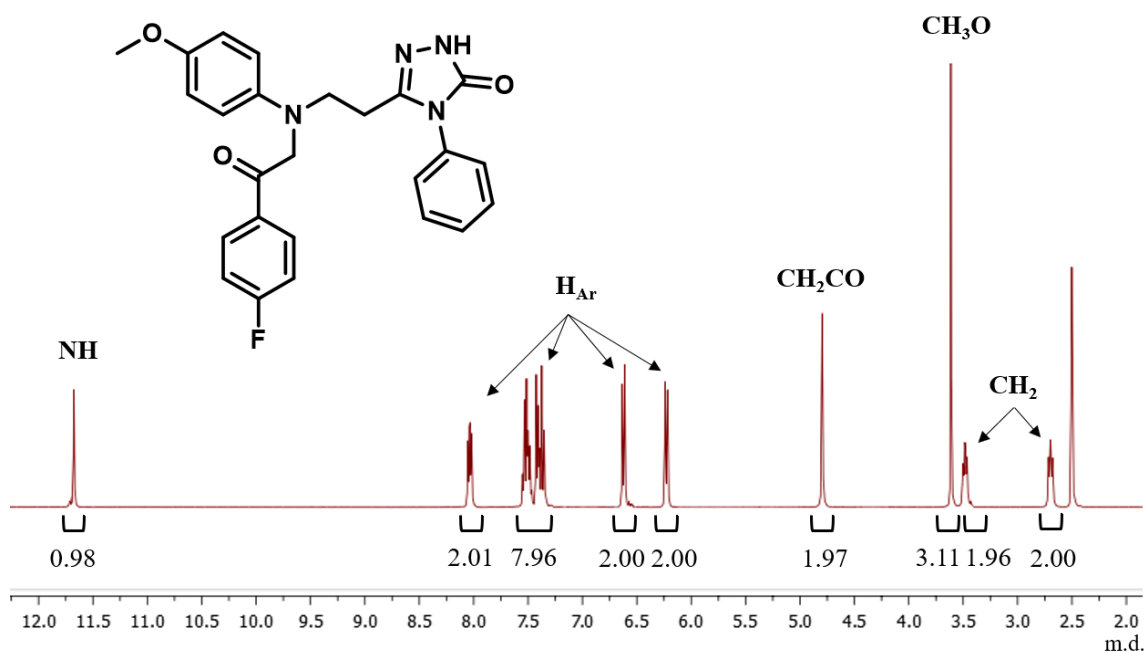
3.4 schema. Semikarbazidų **4a-b** šarminės ciklizacijos reakcija

3.5. 1,2,4-Triazolono *N*-alkilinimo reakcijos

1,2,4-Triazolų alkilinimo reakcijos pagrinde atliekamos poliniuose tirpikliuose (DMF, EtOH, acetonas) naudojant tokias bazes kaip KOH, K₂CO₃, NaH, TEA, NaOEt [26–30]. Iš pradžių 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ono **7a** *N*-alkilinimo reakcijos su 2-bromacetofenonu buvo atliktos *N,N*-dimetilformamide, išbandant tokių bazių poveikį kaip TEA, NaH, K₂CO₃ ir K₂CO₃ su KOH. Taip pat buvo atlikta reakcija acetone ir metanolyje, bazė – K₂CO₃. Tačiau 3-{2-[(4-metoksifenil)(2-okso-2-feniletil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onas **8a** buvo gautas *N*-alkilinimo reakciją atliekant *N,N*-dimetilformamide, kaip bazę naudojant K₂CO₃ su KOH (žr. 3.5 *schema*) [26]. Šios reakcijos sąlygos buvo pritaikytos ir sintetintant 3-(2-{[2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil](4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-oną **8b** – 1,2,4-triazol-5-onui **7a** reaguojant su 2-brom-4'-fluoracetofenonu. Be to buvo tikimasi, kad *N*-alkilinimo reakcija vyks su 1,2,4-triazol-3-ono žiede esančia NH grupe, tačiau reakcija vyko su junginio kita NH grupe dėl didesnio jos aktyvumo. Tai įrodo gauti junginių **8a-b** ¹H BMR spektrai.



3.5 schema. 1,2,4-Triazolono **7a** N-alkilinimo reakcijos



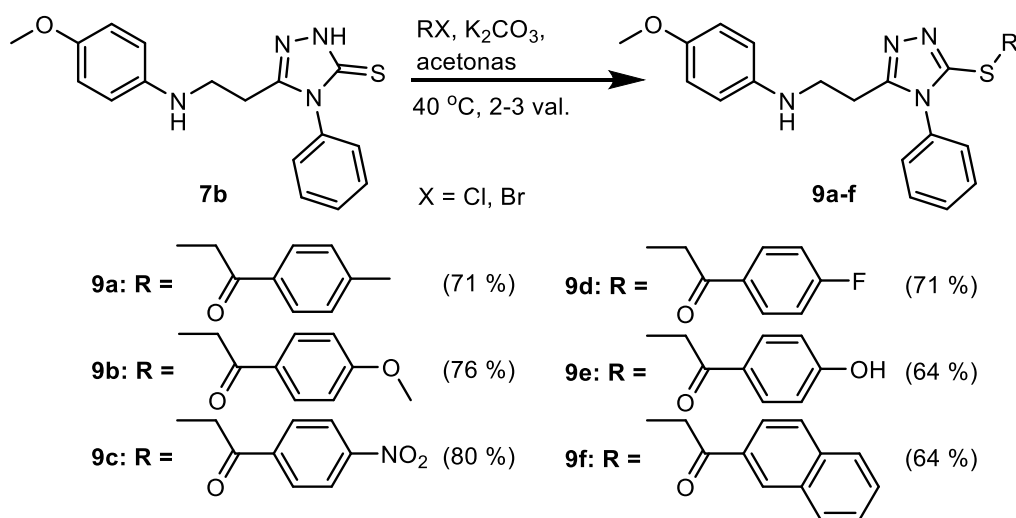
3.1 pav. Junginio **8b** ^1H BMR spektras

Gautų junginių **8a-b** struktūros buvo patvirtintos ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. Junginio **8a** ^1H BMR spektre registruojami nauji signalai: CH_2 grupės protonų singletas ties 4,80 m.d. ir nauji CH grupių protonų signalai aromatinėje srityje 6,21–7,96

m.d. Fiksuojamas 1,2,4-triazol-5-ono žiedo NH grupės protonų singletas ties 11,68 m.d. ir tai įrodo, kad reakcija vyko ne su 1,2,4-triazol-5-ono žiede esančia NH grupe. ^{13}C BMR spektre padaugėja CH grupės anglies atomų signalų aromatinėje srityje 112,58–150,70 m.d. Registruojami nauji anglies atomų signalai: CH_2 grupės ties 57,13 m.d. ir $\text{C}=\text{O}$ grupės ties 197,20 m.d. IR spektre fiksuojamos intensyvios $\text{C}=\text{O}$ grupės sugerties smailės ties 1694 cm^{-1} ir 1577 cm^{-1} . 3-(2-([2-(4-Fluorfenil)-2-oksoetil](4-metoksifenil)amino)etil)-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ono **8b** ^1H BMR spektre matomi nauji signalai aromatinėje srityje: fenilžiedų CH grupių protonų signalai registruojami 6,22–8,05 m.d. intervale (žr. 3.1 pav.). Taip pat matomas naujas deekranuotas CH_2 grupės protonų singletas ties 4.80 m.d. Registruojamas NH grupės protonų singletas ties 11,67 m.d. ir CH_2 grupių protonų tripletai ties 2,70 m.d. ir 3,48 m.d. ^{13}C BMR spektre registruojamas naujas CH_2 grupės anglies atomų signalas ties 57,10 m.d., $\text{C}=\text{O}$ grupės signalas ties 195,82 m.d. ir padaugėja CH grupių anglies atomų signalų aromatinėje srityje 112,65–150,74 m.d. IR spektre matomos intensyvios $\text{C}=\text{O}$ grupės sugerties smailės ties 1698 cm^{-1} ir 1598 cm^{-1} .

3.6. 1,2,4-Triazoltiono S-alkilinimo reakcijos

3-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiono **7b** S-alkilinimo reakcijos buvo vykdytos pagal moksliniame straipsnyje [28] aprašytą metodiką (žr. 3.6 schemą). Pradinis junginys **7b** kartu su atitinkamu alkilhalogenidu ir K_2CO_3 maišomi acetone $40\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje 2–3 valandas. Geriausia išeiga gauta junginiui **7b** reaguojant su 2-brom-4'-nitroacetofenonu – 80 %. Reakcija taip pat buvo išbandyta ir *N,N*-dimetilformamide, kaip bazes naudojant K_2CO_3 , KOH ir TEA, tačiau tikslinis produktas nebuvo gautas.



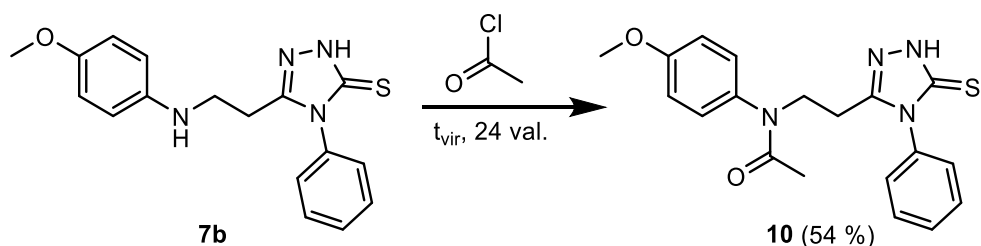
3.6 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiono **7b** S-alkilinimo reakcijos

Susintetintų junginių **9a-f** struktūros buvo patvirtintos ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. Junginio **9a** ^1H BMR spektre registruojami nauji CH grupių protonų signalai aromatinėje srityje 6,30–7,91 m.d., taip pat deekranuotas CH_2 grupės protonų singletas ties 4,82 m.d. ir CH_3 grupės protonų singletas ties 2,39 m.d. ^{13}C BMR spektre padaugėja CH grupės anglies atomų signalų aromatinėje srityje, registruojamas $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies atomų signalas ties 192,65 m.d. ir fiksuojami nauji signalai alifatinėje srityje: CH_2 grupės anglies protonų signalas ties 40,09 m.d., CH_3 ties 21,21 m.d. Kad susidarė tikslinis junginys taip pat įrodo ^1H BMR spektre išnykęs 1,2,4-triazolo žiedo NH grupės protonų signalas ir ^{13}C BMR spektre išnykęs $\text{C}=\text{S}$

grupės anglies atomų signalas. Junginio **9b** ^1H BMR spektre naujos CH_3O grupės protonų signalai fiksuojami ties 3,85 m.d. ir 3,86 m.d., o ^{13}C BMR spektre – ties 55,56 m.d. ir 55,64 m.d. Junginio **9c** ^1H BMR spektre registruojamas naujas CH_2 grupės protonų signalas ties 4,89 m.d. ir aromatinėje srityje nauji CH protonų dubletai ties 8,23 m.d. ir 8,36 m.d. ^{13}C BMR spektre, be aromatinės srities, matomi nauji anglies atomų signalai: CH_2 grupės ties 40,18 m.d. ir $\text{C}=\text{O}$ ties 192,66 m.d. Junginio **9d** ^1H BMR spektre matomi nauji protonų signalai ties 4,84 m.d. ir aromatinėje srityje, o ^{13}C BMR spektre – ties 40,15 m.d., 191,83 m.d. ir aromatinėje srityje. Junginio **9e** ^1H BMR spektre, be kitų grupių protonų signalų, atsiranda ir OH grupės protonų singletas ties 10,58 m.d. Junginio **9f** ^1H BMR spektre registruojami CH_2 grupių protonų signalai ties 2,74 m.d., 3,19 m.d. ir 5,01 m.d., CH_3O – ties 3,61 m.d., NH grupės protonų tripletas ties 5,23 m.d. ir CH grupių protonų signalai aromatinėje srityje ties 6,30–8,76 m.d. ^{13}C BMR spektre fiksuojami CH_2 grupių anglies atomų signalai ties 24,74 m.d., 40,30 m.d. ir 41,29 m.d., CH_3O – ties 55,28 m.d., CH – 113,07–154,13 m.d. intervale, $\text{C}=\text{O}$ – ties 193,12 m.d.

3.7. N-Acilinimo reakcijos

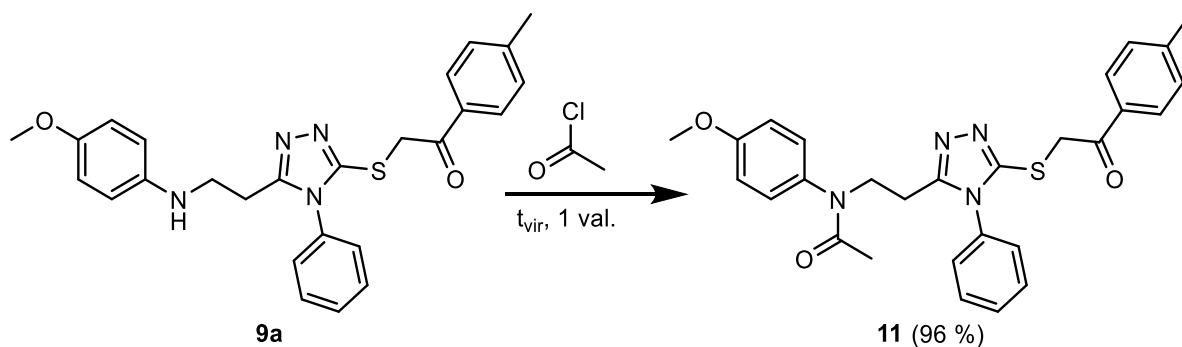
3-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiono **7b** N-acilinimo reakcija buvo atlikta su reagentu acetilchloridu, kuris atliko ir tirpiklio funkciją (žr. 3.7 schemą) [31]. Reakcija buvo vykdyta mišinio virimo temperatūroje 24 valandas. Gauta N-(4-metoksifenil)-N-[2-(4-fenil-5-tioksa-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamido **10** išeiga siekė 54 %.



3.7 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiono **7b** N-acilinimo reakcija

Junginio **10** struktūra buvo įrodyta ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. ^1H BMR spektre registruojamas naujas signalas alifatinėje srityje – CH_3 grupės protonų singletas ties 1,62 m.d. Junginio **10** susidarymą įrodo išnykęs NH grupės protonų signalas. ^{13}C BMR spektre fiksuojamas naujas $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies atomų signalas ties 169,44 m.d. ir CH_3 – ties 22,22 m.d.

N-(4-Metoksifenil)-N-[2-(5-{[2-(4-metilfenil)-2-oksoetil]tio}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]-acetamidas **11** gautas *S*-alkilintui junginiui **9a** reaguojant su acetilchloridu (žr. 3.8 schemą). Reakcija buvo vykdyta 1 valandą mišinio virimo temperatūroje.



3.8 schema. *S*-Alkilinto junginio **9a** *N*-acilinimo reakcija

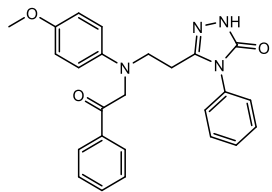
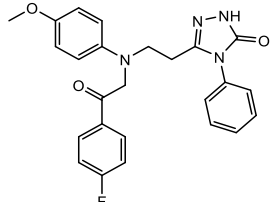
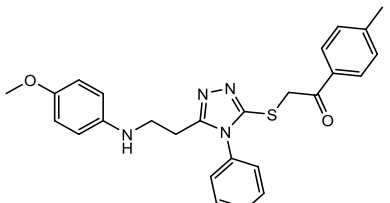
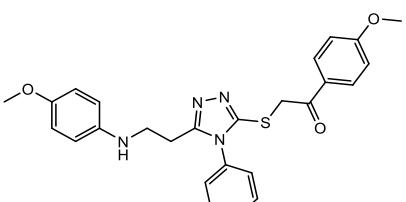
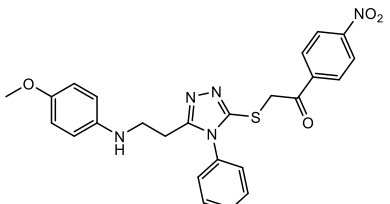
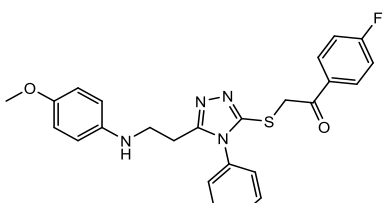
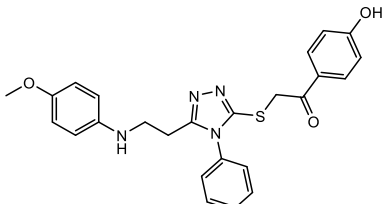
Susidariusio junginio **11** ^1H BMR spektre matomas naujas CH_3 grupės protonų signalas ties 1,61 m.d. ^{13}C BMR spektre registruojami nauji anglies atomų signalai: CH_3 grupės ties 22,25 m.d. ir $\text{C}=\text{O}$ ties 169,63 m.d. IR spektre fiksuojamos $\text{C}=\text{O}$ grupės sugerties smailės ties 1678 cm^{-1} ir 1651 cm^{-1} .

3.8. Naujų susintetintų junginių biologinių savybių tyrimų rezultatai

Biologinio aktyvumo nustatymo tyrimai buvo atlikti su naujai susintetintais junginiais (žr. 3.1 lentelę). Buvo tiriamas junginių antioksidacinis aktyvumas pagal DPPH, FRAP, ABTS ir redukcinių savybių nustatymo metodą, taip pat ištirtas junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter* ar *Xanthomonas campestris* bakterijas. Tiriamųjų junginių antioksidacinės savybės buvo lyginamos su vitaminu C, o antibakterinis aktyvumas – su levofloksacinu, cefazolynu ir ampicilinu.

3.1 lentelė. Nauji susintetinti junginiai

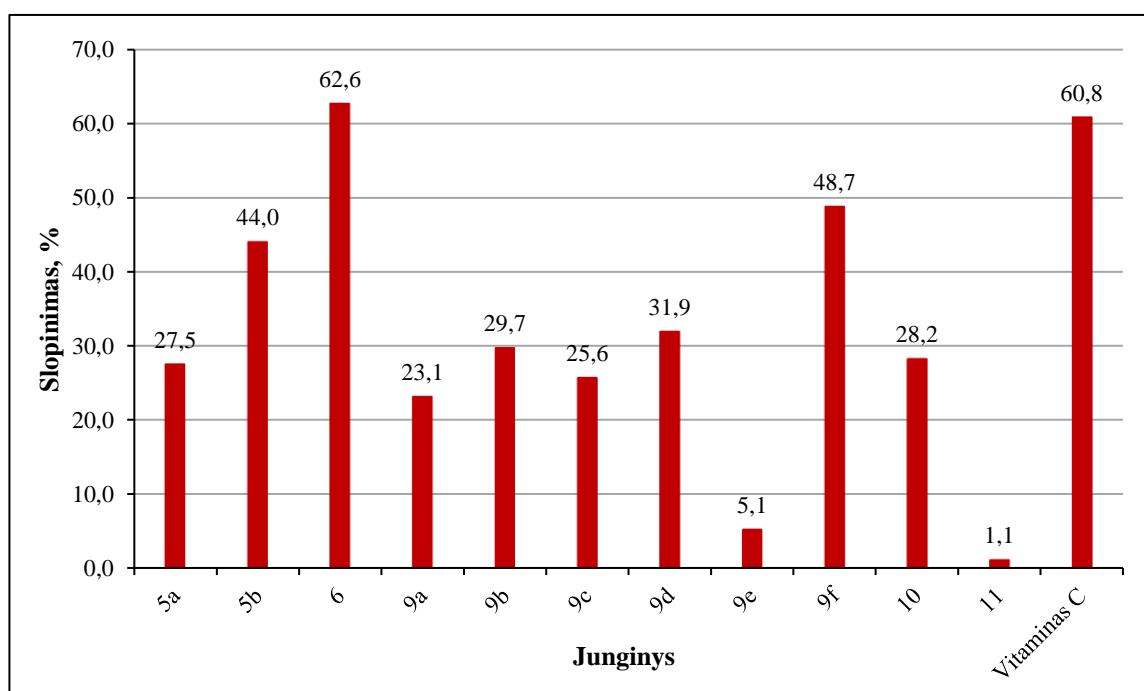
Junginio Nr.	Junginio struktūrinė formulė	Junginio pavadinimas
5a		3-[(4-Metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]- <i>N</i> -[(fenilkarbamoil)amino]propanamidas
5b		3-[(4-Metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]- <i>N</i> -[(feniltiokarbamoil)amino]propanamidas
6		3-(4-Metoksifenil)-1-fenil-3-{2-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]etil}tiokarbamidas

Junginio Nr.	Junginio struktūrinė formulė	Junginio pavadinimas
8a		3-{2-[(4-Metoksifenil)(2-okso-2-feniletil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-onas
8b		3-(2-{[2-(4-Fluorfenil)-2-oksoetil](4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-onas
9a		2-[(5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(4-metilfenil)etan-1-onas
9b		1-(4-Metoksifenil)-2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tio]etan-1-onas
9c		2-[(5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(4-nitrofenil)etan-1-onas
9d		1-(4-Fluorfenil)-2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tio]etan-1-onas
9e		1-(4-Hidroksifenil)-2-[(5-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tio]etan-1-onas

Junginio Nr.	Junginio struktūrinė formulė	Junginio pavadinimas
9f		2-[(5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-1-(naftalen-2-il)etan-1-onas
10		<i>N</i> -(4-Metoksifenil)- <i>N</i> -[2-(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamidas
11		<i>N</i> -(4-Metoksifenil)- <i>N</i> -[2-(5-{[2-(4-metilfenil)-2-oksoetil]tio}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamidas

3.8.1. Sintetinių junginių DPPH radikalo slopinimo rezultatai

Tiriant junginių antioksidacines savybes pagal DPPH metodą, stebimas spalvos pokytis iš violetinės į geltoną. Kuo tiriamojo junginio tirpalo spalva geltesnė, tuo daugiau DPPH radikalo yra neutralizuojama. Tiriamieji tirpalai buvo sumaišyti su DPPH etanolio tirpalu ir išmatuota jų šviesos absorbcija esant 517 nm bangos ilgiui. DPPH radikalo slopinimas buvo apskaičiuotas pagal (2.1) formulę ir gauti rezultatai pavaizduoti 3.2 paveiksle.

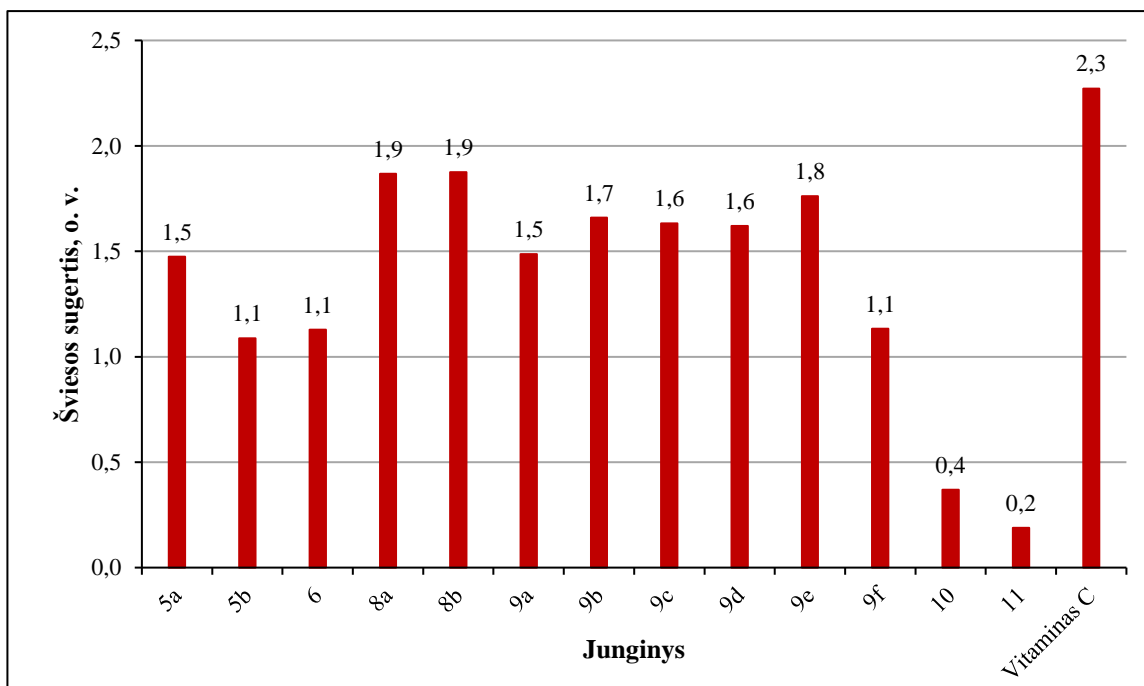


3.2 pav. Tiriamų junginių DPPH radikalo slopinimo rezultatai

Išanalizavus gautus rezultatus (žr. 3.2 pav.) matyti, kad 1,3,4-tiadiazolas **6** (62,6 %) geriausiai slopino DPPH radikalą. *S*-Alkilintas junginys **9f** (48,7 %), turintis naftaleno pakaitą, ir junginys **5b** (44,0 %) taip pat parodė gerą antioksidacinį aktyvumą. *N*-alkilinti junginiai **8a-b** visiškai neslopino DPPH radikalo, dėl to jų rezultatai nepateikiami. Junginių **9a** (23,1 %) ir **11** (1,1 %) gauti slopinimo duomenys rodo, kad atlikus *S*-alkilinto junginio **9a** *N*-acilinimo reakciją, antioksidacinės savybės pagal DPPH metodą susilpnėja. Palyginus tiriamųjų junginių rezultatus matome, kad junginio **6** antioksidacinis aktyvumas yra didesnis už vitamino C (60,8 %).

3.8.2. Sintetinių junginių redukcinių savybių nustatymo rezultatai

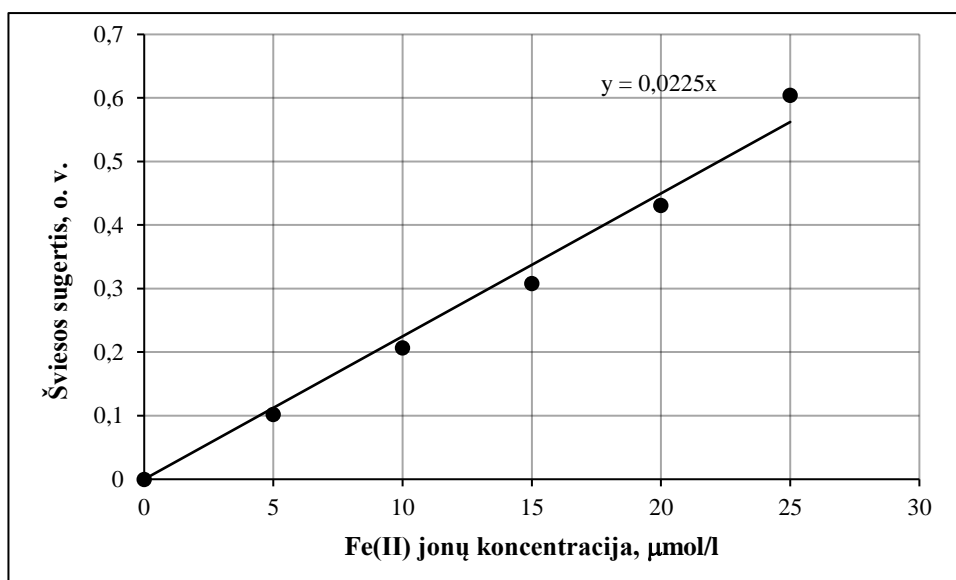
Junginių redukcinių savybės priklauso nuo tiriamojo tirpalo mėlynos spalvos intensyvumo – kuo ryškesnė mėlyna spalva, tuo daugiau Fe^{3+} jonų yra redukuojama į Fe^{2+} jonus. Išmatavus tiriamųjų junginių šviesos sugertis, geriausiomis redukcinėmis savybėmis pasižymėjo *N*-alkilinti junginiai **8a-b** (1,9 o. v.) (žr. 3.3 pav.). Iš *S*-alkilintų junginių **9a-f** didžiausią šviesos sugertį parodė junginys **9e** (1,8 o. v.), turintis hidroksigrupės pakaitą. Taip pat iš rezultatų matoma, kad *N*-acilinti junginiai **10** (0,4 o. v.) ir **11** (0,2 o. v.) pasižymėjo silpniausiomis redukcinėmis savybėmis. Vitamino C redukcinis aktyvumas siekė 2,3 o. v.



3.3 pav. Išmatuota junginių šviesos sugertis, įvertinant jų redukcines savybes.

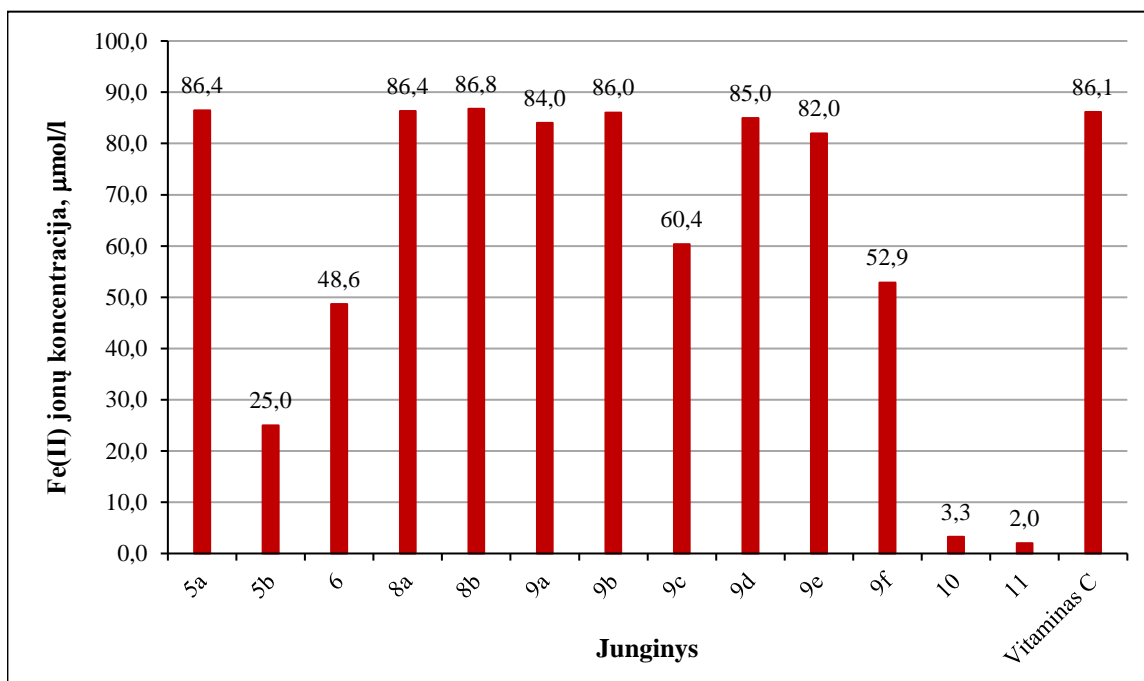
3.8.3. Sintetinių junginių antioksidacinis aktyvumas pagal FRAP metodą, naudojant 2,4,6-tripiridil-s-triaziną

Su naujai susintetintais junginiais buvo atliktas antioksidacinių savybių nustatymas pagal FRAP metodą. Tiriamųjų junginių tirpalai buvo sumaišyti su FRAP reagentu ir išmatuota šviesos sugertis esant 593 nm bangos ilgiui. Šis metodas paremtas geltonos spalvos Fe^{3+} -TPTZ komplekso redukcija į mėlynos spalvos Fe^{2+} -TPTZ kompleksą. Kuo ryškesnė mėlyna spalva, tuo geresnės junginio antioksidacinės savybės.



3.4 pav. $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ kalibravimo kreivė

Bandymo metu buvo paruošta $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5, 10, 15, 20, 25 $\mu\text{mol/l}$) kalibravimo kreivė (žr. 3.4 pav.). Iš kreivės buvo išvesta lygtis $y = 0,0225x$ ir iš jos, pagal tiriamųjų junginių tirpalų šviesos sugertį, buvo nustatyta redukavusių Fe^{2+} jonų koncentracija tiriamajame tirpale. Gauti rezultatai pavaizduoti 3.5 paveiksle.



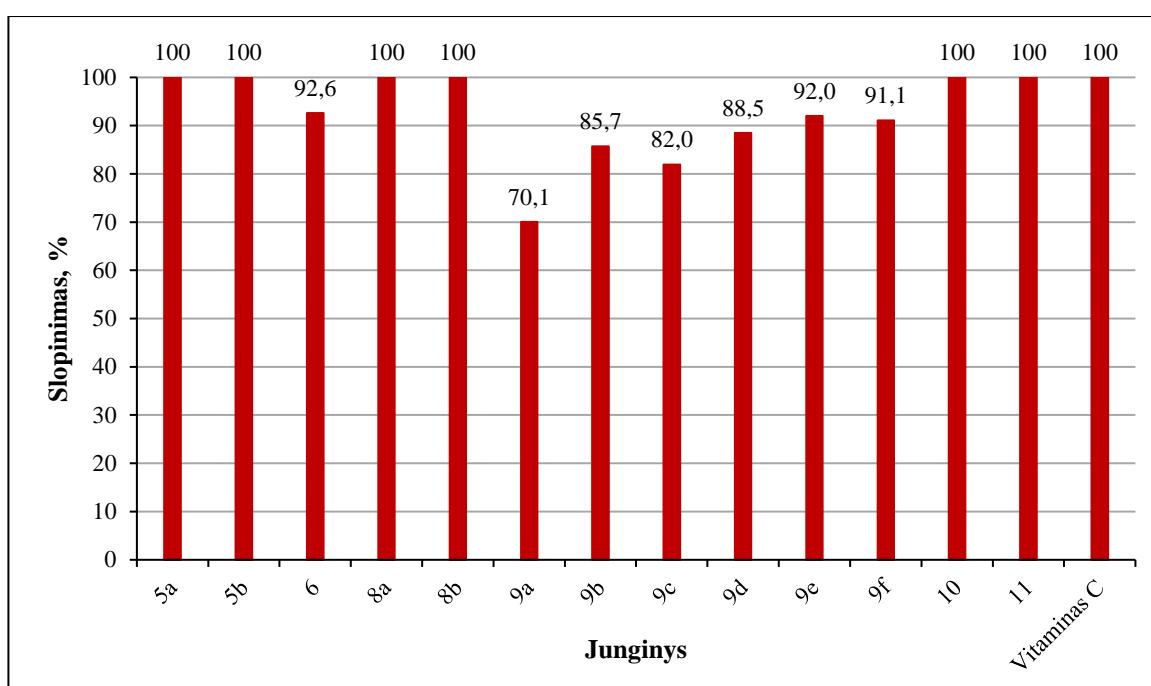
3.5 pav. Junginių antioksidacinis aktyvumas pagal FRAP metodą

Iš gautų duomenų (žr. 3.5 pav.) matyti, kad *N*- ir *S*-alkilinti junginiai (8a-b ir 9a-f) parodė žymų antioksidacinį aktyvumą, kuris siekė 52,9–86,8 $\mu\text{mol/l}$. Iš jų geriausiu aktyvumu pasižymėjo *N*-alkilintas junginys 9b, turintis fluoro pakaitą. Taip pat junginys 5a (86,4 $\mu\text{mol/l}$) puikiai redukavo Fe^{3+} -TPTZ kompleksą. *N*-Acilinti junginiai 10 (3,3 $\mu\text{mol/l}$) ir 11 (2,0 $\mu\text{mol/l}$) parodė silpnas

antioksidacines savybes. Išanalizavus rezultatus, **5a** ir **8a-b** junginių tirpaluose redukuotų Fe^{2+} jonų koncentracija buvo didesnė, nei vitamino C ($86,1 \mu\text{mol/l}$).

3.8.4. ABTS radikalo slopinimo metodas

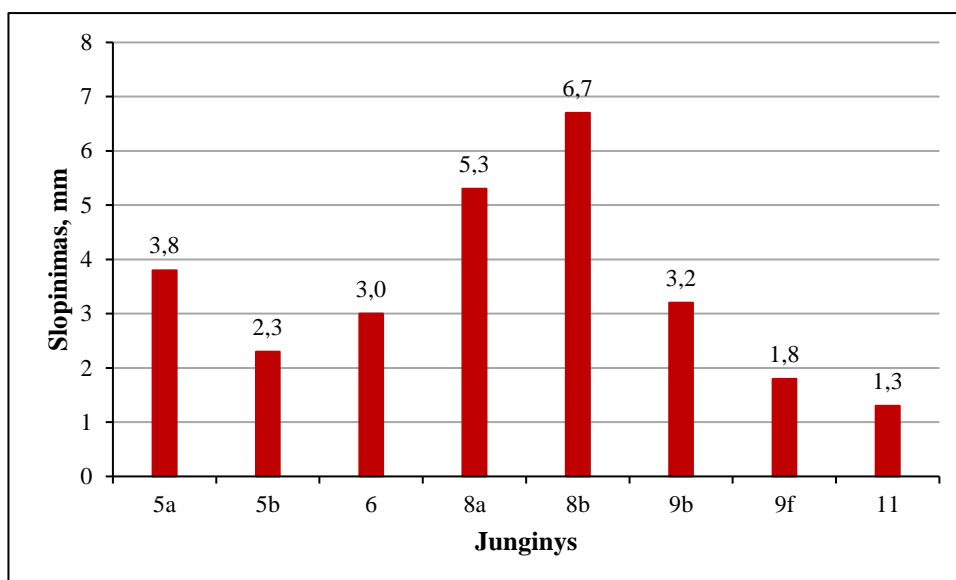
ABTS radikalo slopinimo metodas yra paremtas mėlynai žalios spalvos ABTS radikalo neutralizavimu iki bespalvio. Kuo tiriamųjų junginių tirpalų spalvos intensyvumas sumažėja, tuo geresnės antioksidacinės savybės. Bandinių šviesos sugertis buvo išmatuota esant 743 nm bangos ilgiui ir pagal (2.2) formulę buvo apskaičiuotas ABTS radikalo slopinimas. Iš gautų rezultatų (žr. 3.6 pav.) matyti, kad visi tirti junginiai efektyviai slopino ABTS radikalą. Junginių **5a-b**, **8a-b**, **10**, **11** ir vitamino C antioksidacinis aktyvumas siekė 100 %. Šiek tiek mažesniu aktyvumu pasižymėjo 1,3,4-tiadiazolas **6** (92,6 %). *S*-Alkilintų junginių **9a-f** slopinimo duomenys pasiskirstė 70,1–92,0 % intervale, iš jų geriausias savybes parodė junginys **9e**, turintis hidroksigrupės pakaitą, o silpniausias – junginys **9a**, turintis metilgrupės pakaitą.



3.6 pav. Tiriamųjų junginių ABTS radikalo slopinimo rezultatai

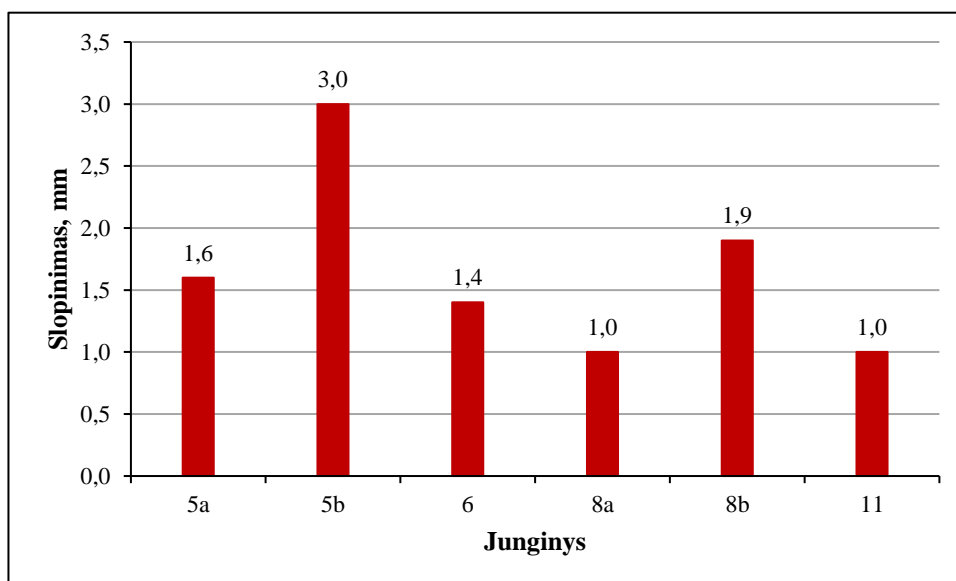
3.8.5. Sintetinių junginių antibakterinio aktyvumo įvertinimas agaro difuziniu metodu

Agaro difuziniu metodu buvo tiriamas 1000 $\mu\text{g/ml}$ koncentracijos junginių antibakterinis aktyvumas prieš *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter* ir *Xanthomonas campestris* bakterijas. Gauti rezultatai parodė, kad ne visi junginiai slopino bakterijų augimą, todėl diagramose (žr. 3.7 pav., 3.8 pav., 3.9 pav.) pavaizduoti tik tie junginiai, kurie pasižymėjo antibakteriniu aktyvumu.



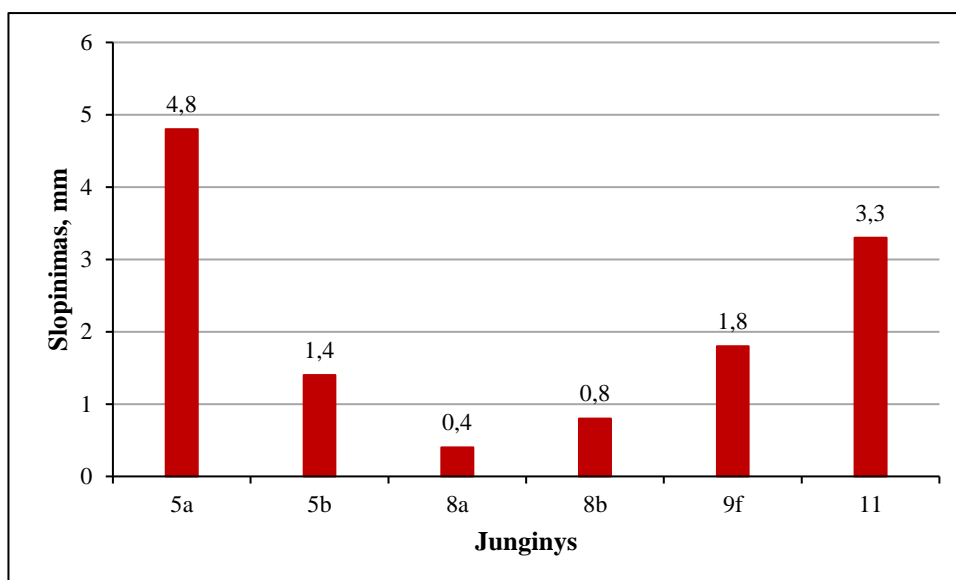
3.7 pav. *Escherichia coli* bakterijų slopinimo zona

Geriausiai *Escherichia coli* bakterijas slopino *N*-alkilintas junginys **8b**, turintis fluoro pakaitą, jo aktyvumas siekė 6,7 mm (žr. 3.7 pav.). Šiek tiek mažesnę aktyvumą parodė junginys **8a** – 5,3 mm. Iš *S*-alkilintų junginių **9a-f**, antibakterinėmis savybėmis pasižymėjo tik **9b** (3,2 mm), turintis metoksigrupę, ir **9f** (1,8 mm), su naftaleno pakaitu. Geresnę *Escherichia coli* bakterijų slopinimą parodė junginys **5a** (3,8 mm) nei junginys **5b** (2,3 mm).



3.8 pav. *Rhizobium radiobacter* bakterijų slopinimo zona

Ištirus 1000 µg/ml koncentracijos junginių antibakterinį veikimą prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas (žr. 3.8 pav.) matome, kad slopinimo zonos yra mažesnės nei prieš *Escherichia coli* bakterijas (žr. 3.7 pav.). Geriausiu aktyvumu pasižymėjo junginys **5b** (3,0 mm), junginiai **5a**, **6**, **8a-b**, **11** parodė mažesnę aktyvumą, kuris siekė 1,0–1,9 mm. Fluoro grupės pakaitą turintis junginys **8b** (1,9 mm) geriau slopino *Rhizobium radiobacter* bakterijas nei junginys **8a** (1,0). Nė vienas iš *S*-alkilintų junginių **9a-f** neparodė šių bakterijų slopinimo.

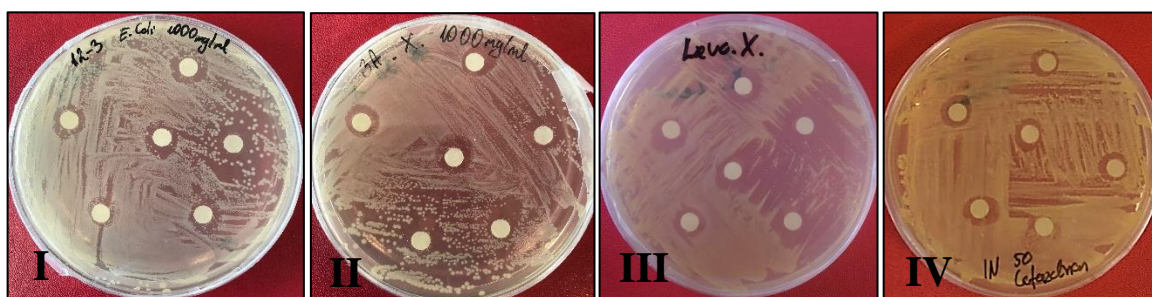


3.9 pav. *Xanthomonas campestris* bakterijų slopinimo zona

Iš 3.9 paveiksle pateiktų duomenų matyti, kad geriausiai *Xanthomonas campestris* bakterijas slopino 3-[(4-metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidas **5a** (4,8 mm). Mažesniu aktyvumu pasižymėjo *N*-acilintas junginys **11**, slopinimo zona siekė 3,3 mm. *N*-alkilinti junginiai **8a-b** parodė minimalų slopinimą (0,4–0,8 mm). Iš *S*-alkilintų junginių **9a-f**, tik junginys **9f**, su naftaleno pakaitu, pasižymėjo antibakteriniu poveikiu prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas.

Tiriamųjų junginių antibakterinis aktyvumas buvo lyginamas su antibiotikais – 10 µg/ml levofloksacinu, 50 µg/ml cefazolinu ir 150 µg/ml ampicilinu – paruoštais dimetilsulfoksidu. Levofloksacino slopinimo zona prieš *E. coli* bakterijas – 6,5 mm, prieš *R. radiobacter* – 7,9 mm, prieš *X. campestris* – 4,7 mm. Cefazolino slopinimo zona prieš *R. radiobacter* – 3,6 mm, o ampicilino – 3,5 mm.

3.10 Paveiksle pavaizduota: **I** – 1000 µg/ml **8a** junginys prieš *E. coli*; **II** – 1000 µg/ml **5a** junginys prieš *X. campestris*; **III** – 10 µg/ml levofloksacinas prieš *X. campestris*; **IV** – 50 µg/ml cefazolinas prieš *R. radiobacter*.



3.10 pav. Antibakterinio aktyvumo nustatymo agaru difuziniu metodu rezultatai

Ištirus junginių biologinį aktyvumą agaru difuziniu metodu, gauti rezultatai parodė, kad *N*-alkilinti 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onai **8a-b** efektyviausiai slopino *Escherichia coli* bakterijų augimą. Geriausią aktyvumą prieš *Rhizobium radiobacter*

bakterijas parodė 3-[(4-metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-*N*-[(feniltiokarbamoil)amino]-propanamidas **5b**, o prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas – 3-[(4-metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-*N*-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidas **5a** ir *N*-(4-Metoksifenil)-*N*-[2-(5-{[2-(4-metilfenil)-2-oksoetil]tio}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)etil]acetamidas junginys **11**.

Išvados

1. Vykiant 3-[(4-metoksifenil)amino]propanhidrazidų reakcijas su fenilizo(tio)cianatais, esant dvigubam reagento kiekiui, gaunami 3-[(4-metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-N-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidai ir jų tioanalogai.
2. 3-[(4-Metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-N-[(feniltiokarbamoil)amino]propanamidą veikiant koncentruota sieros rūgštimi, susintetinamas 3-(4-metoksifenil)-1-fenil-3-{2-[5-(fenilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]etil}tiokarbamidas.
3. Vykiant 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ono *N*-alkilavimo reakcijas su fenacilhalogenidais *N,N*-dimetilformamide 40 °C temperatūroje, kaip bazę naudojant KOH su K₂CO₃, gaunami *N*-alkilinti dariniai.
4. *S*-Pakeistieji junginiai gaunami vykiant 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiono *S*-alkilavimo reakcijas su įvairiais fenacilhalogenidais acetone 40 °C temperatūroje, kaip bazę naudojant K₂CO₃.
5. Veikiant 3-{2-[(4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-tioną ir 2-{5-{2-[(4-Metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}tio}-1-(4-metilfenil)etan-1-oną acetylchloridu mišinio virimo temperatūroje, gaunami *N*-acilinti dariniai.
6. Geriausiomis antioksidacinėmis (redukcinėmis) savybėmis pasižymėjo 3-(2-{[2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil](4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onas, turintis fluoro pakaitą.
7. Stipriausią antibakterinį poveikį prieš *Escherichia coli* bakterijas parodė -(2-{[2-(4-fluorfenil)-2-oksoetil](4-metoksifenil)amino]etil}-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-onas, turintis fluoro pakaitą, prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas – 3-[(4-metoksifenil)(feniltiokarbamoil)amino]-N-[(feniltiokarbamoil)amino]propanamidas, o prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas – 3-[(4-metoksifenil)(fenilkarbamoil)amino]-N-[(fenilkarbamoil)amino]propanamidas.

Literatūros sąrašas

1. SAHU, J. K., S. GANGULY and A. KAUSHIK. Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2013, 11 (5), 0456–0465. Prieiga per doi: 10.1016/S1875-5364(13)60084-9
2. SINGH, A. K., G. MISHRA and K. JYOTI. Review on biological activities of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* [interaktyvus]. 2011, 01 (05), 44–49 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 2231–3354.
3. TUSOM | Pharmwiki [interaktyvus]. 2018 [žiūrėta 2019-05-17]. Prieiga per: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/acetazolamide>
4. DRUGBANK [interaktyvus]. [žiūrėta 2019-05-17]. Prieiga per: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01327>
5. EXTOTNET – The EXTension TOXicology NETwork [interaktyvus]. [žiūrėta 2019-05-17]. Prieiga per: <http://pmep.cce.cornell.edu/profiles/extotnet/pyrethrins-ziram/triadimefon-ext.html>
6. DUAN, T., et al. Triphenylamine-based organic dyes containing a 1,2,3-triazole bridge for dye-sensitized solar cells via a ‘Click’ reaction. *Dyes and Pigments*. 2012, 94, 28–33. Prieiga per doi: 10.1016/j.dyepig.2011.11.008
7. OBALEYE, J., A., et al. Synthesis and biological activities on metal complexes of 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole derived from semicarbazide hydrochloride. *Molecules* [interaktyvus]. 2011, 16, 5861–5874 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 1420-3049.
8. TUMOSIENĖ, I., I. JONUŠKIENĖ, K. KATMINIENĖ and Z. J. BERESNEVIČIUS. The synthesis ofazole derivatives from 3-[(4-methylphenyl)amino]-propanehydrazide and its *N*-phenylcarbamoyl derivatives, and their antibacterial activity. *Monatsh Chem*. 2012, 143, 1441–1450. Prieiga per doi: 10.1007/s00706-012-0799-0
9. ELMELIGIE, S., N. A. KHALIL, E. M. AHMED and S. H. EMAM. New 3-substituted-2-(4-hydroxyanilino)pyridine derivatives: synthesis, antitumor activity, and tubulin polymerization inhibition. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2017, 350, 1–14. Prieiga per doi: 10.1002/ardp.201600256
10. SHETTY, P., et al. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 4-amino-6-(1,3,4-oxadiazolo/1,3,4-thiadiazolo)-pyrimidine derivatives. *Mol Divers*. 2016, 20, 391–398. Prieiga per doi: 10.1007/s11030-015-9640-0
11. KUDRYAVSTEVA, T. N., et al. Synthesis and antimicrobial activity of some acridone derivatives bearing 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole moieties. *Russian Chemical Bulletin* [interaktyvus]. 2015, 64 (2), 445–450 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 1066-5285.
12. TIAN, H., et al. Catalyst-free isothiocyanatoalkylthiation of styrenes with (alkylthio)pyrrolidine-2,5-diones and trimethylsilyl isothiocyanate. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2016, 358, 1794–1800. Prieiga per doi: 10.1002/adsc.201501181
13. ABOU ELMAGD, W. S. I., et al. Thiosemicarbazide derivatives as building block in synthesis of target heterocyclic compounds with their antimicrobial assessment. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2017, 54, 1391–1395. Prieiga per doi: 10.1002/jhet.2719
14. LEVENT, S., et al. Synthesis of oxadiazole-thiadiazole hybrids and their anticandidal activity. *Molecules*. 2017, 22, 2004. Prieiga per doi: 10.3390/molecules22112004
15. THAKKAR, S. S., et al. 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities.

- Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, 25, 4064–4075. Prieiga per doi: 10.1016/j.bmc.2017.05.054
16. ZIAIE, M., K. A. DILMAGHANI and A. TUKMECHI. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazoles and 1,3,4-oxadiazoles derivatives linked to 1,4-dihydropyridines scaffold. *Acta Chimica Slovenica*. 2017, 64, 895–901. Prieiga per doi: 10.17344/acsi.2017.3506
 17. DEMIRCI, S., et al. Structure-based hybridization, conventional and microwave irradiated synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of new compounds derived from thiomorpholine. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2017, 14, 444–463. Prieiga per doi: 10.2174/1570180813666161024165613
 18. EL-ATTAR, M. A. Z., et al. Design, synthesis, antibacterial evaluation and molecular docking studies of some new quinoxaline derivatives targeting dihydropteroate synthase enzyme. *Bioorganic Chemistry*. 2018, 76, 437–448. Prieiga per doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.017
 19. SOLEIMAN-BEIGI, M., et al. One-pot synthesis of 2-alkylthio-1,3,4-oxadiazole and bis-(1,3,4-oxadiazole-2-yl)thio alkyl derivatives from acid hydrazides and CS₂. *Asian Journal of Chemistry*. 2013, 25 (9), 4939–4942 [žiūrėta 2019-05-17]. Prieiga per: ResearchGate
 20. Rutkauskas, K., et al. 4-Amino-substituted benzenesulfonamides as inhibitors of human carbonic anhydrases. *Molecules*. 2014, 19, 17356–17380. Prieiga per doi: 10.3390/molecules191117356
 21. CEYLAN, S. Synthesis and antimicrobial activities of new 1,2,4- triazoles, Mannich bases, conazoles, and fluoroquinolones. *Ceylan, JOTCSA*. 2016; 3 (3), 381–398. Prieiga per doi: 10.18596/jotcsa.83452
 22. SAAD, H. A., et al. Synthesis and analgesic activity of some new pyrazoles and triazoles bearing a 6,8-dibromo-2-methylquinazoline moiety. *Molecules*. 2011, 16, 10187–10201. Prieiga per doi: 10.3390/molecules161210187
 23. BAO, X. and L. YANG. Synthesis of novel 1,2,4-triazole derivatives containing the quinazolinylpiperidinyl moiety and *N*-(substituted phenyl)acetamide group as efficient bactericides against the phytopathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. *Royal Society of Chemistry*. 2017, 7, 34005–34011. Prieiga per doi: 10.1039/c7ra04819j
 24. ABDEL-AZIZ, A. A. M., et al. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, COX-1/2 inhibitory activities and molecular docking studies of substituted 2-mercapto-4(3*H*)-quinazolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 121, 410–421. Prieiga per doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.066
 25. AHMAD, A., et al. Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo [3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017, 10, S3347–S3357. Prieiga per doi: 10.1016/j.arabjc.2014.01.015
 26. TUMOSIENĖ, I., I. JONUŠKIENĖ, K. KATMINIENĖ and Z. J. BERESNEVIČIUS. The synthesis of *S*-substituted derivatives of 3-[2-[(4-methylphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiones and their antioxidative activity. *Monatsh Chem*. 2014, 145, 319–327. Prieiga per doi: 10.1007/s00706-013-1096-2
 27. MERMER, A., et al. Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation and molecular docking studies of highly substituted piperazine-azole hybrids. *Chinese Chemical Letters*. 2017, 28, 995–1005. Prieiga per doi: 10.1016/j.ccllet.2016.12.012
 28. CAN., N. Ö., et al. Synthesis, molecular docking studies, and antifungal activity evaluation of new benzimidazole-triazoles as potential lanosterol 14 α -demethylase inhibitors. *Hindawi Journal of Chemistry* 2017, 1–15. Prieiga per doi: 10.1155/2017/9387102

29. EL-MEGUID, E. A. A. and M. M. ALI. Synthesis of some novel 4-benzothiazol-2-yl-benzoyl-1*H*-pyrazoles, and evaluation as antiangiogenic agents. *Res Chem Intermed.* 2016, 42, 1521–1536. Prieiga per doi: 10.1007/s11164-015-2100-8
30. SAIDOV, N. B., et al. Synthesis and pharmacological potential of new 3-mercapto-4-amino(pyrrolyl-1)-5-(thienyl-2)-1,2,4-triazole(4*H*) derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2017, 51 (1), 26–29. Prieiga per doi: 10.1007/s11094-017-1551-1
31. OUARNA, S., et al. An eco-friendly and highly efficient route for *N*-acylation under catalyst-free conditions. *ORIENTAL JOURNAL OF CHEMISTRY* [interaktyvus]. 2015, 31 (2), 913–919 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0970-020 X.
32. BASANAGOUDA, M., et al. New, efficient, selective, and one-pot method for acylation of amines. *Synthetic Communications®* [interaktyvus]. 2008, 38, 2929–2940 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0039-7911.
33. ARJUNAN, V., et al. Conformational, vibrational, NMR and DFT studies of *N*-methylacetanilide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2013, 104, 182–196. Prieiga per doi: 10.1016/j.saa.2012.11.037
34. DYUSEBAEVA, M. A. and S. N. KALUGIN. Thiosemicarbazides of piperidylacetic acid in the synthesis of bisheterocyclic compounds. *Russian Journal of General Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 85 (7), 1775–1778 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 1070-3632.
35. ABO-BAKR, A. M. New heterocyclic derivatives from the action of variety electrophiles on 4-amino-5-benzyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol and evaluation of their antibacterial activity. *Heterocyclic Letters* [interaktyvus]. 2015, 5 (4), 551–562 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 2230-9632.
36. SHNEINE, J. K. and Y. H. ALARAJI. Chemistry of 1, 2,4-triazole: a review article. *International Journal of Science and Research* [interaktyvus]. 2016, 5 (3), 1411–1423 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 2319-7064.
37. EL-GARHY, O. H. An overview of the azoles of interest. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2015, 7 (1), 1–6 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0975-7066.
38. BAJAJ, S., et al. 1,3,4-Oxadiazoles: An emerging scaffold to target growth factors, enzymes and kinases as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2015, 97, 124–141. Prieiga per doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.051
39. PITASSE-SANTOS, P., et al. 1,2,4- And 1,3,4-oxadiazoles as scaffolds in the development of antiparasitic agents. *Journal of the Brazilian Chemical Society.* 2018, 29 (3), 435–456. Prieiga per doi: 10.21577/0103-5053.20170208
40. KUMAR, K. A., et al. Thiadiazoles: molecules of diverse applications - a review. *International Journal of PharmTech Research* [interaktyvus]. 2013, 5 (1), 239–248 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0974-4304.
41. KHATOON, Y., et al. Synthesis of some new 2, 5-disubstituted - 1, 3, 4 -thiadiazole derivatives and investigation of their anticonvulsant activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* [interaktyvus]. 2017, 42, 231–237 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0976 – 044X.
42. CORREDOR, M., et al. Disubstituted 1,2,3-triazoles as amide bond mimetics. Prieiga per doi: 10.17374/targets.2018.21.1
43. SHNEINE, J. K. and Y. H. ALARAJI. Chemistry of 1, 2,4-triazole: a review article. *International Journal of Science and Research* [interaktyvus]. 2016, 5 (3), 1411–1423 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 2319-7064.

44. TATAR, E., et al. Synthesis and antiproliferative evaluation of novel 2-(4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamide derivatives as inducers of apoptosis in cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 121, 58–70. Prieiga per doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.017
45. MEYDANAL, S., et al. Synthesis, crystal structure, and antioxidant properties of novel 1,2,4-triazol-5-ones containing 3,4-dimethoxyphenyl and 3,4-dihydroxyphenyl moiety. *Turk J Chem*. 2011, 35, 265–277. Prieiga per doi: 10.3906/kim-1006-707
46. KAHVECI, B., et al. Synthesis and antimicrobial activity of some 3-alkyl-4-(arylmethyleneamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Indian Journal of Chemistry [interaktyvus]*. 2005, 44, 2614–2617 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0975-0983.
47. DRUGBANK DRUGBANK [interaktyvus]. [žiūrėta 2019-05-17]. Prieiga per: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01149>
48. DEMIR, E., A., et al. Synthesis, biological activities and molecular docking studies of some novel 2,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazole-3-one derivatives as potent tyrosinase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*. 2019, 1175, 280–286. Prieiga per doi: 10.1016/j.molstruc.2018.07.065
49. JANECKO, M., et al. Synthesis and antimicrobial activity of 4-substituted 1,2,3-triazole-coumarin derivatives. *Molecules*. 2018, 23 (199), 1–18. Prieiga per doi: 10.3390/molecules23010199
50. SUMANGALA, V., et al. Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,3-triazoles containing quinoline moiety. *Archives of Pharmacal Research*. 2010, 33 (12), 1911–1918. Prieiga per doi: 10.1007/s12272-010-1204-3
51. DONG, H. and J. WU. Design, synthesis and anticancer activity evaluation of aziridine-1,2,3-triazole hybrid derivatives. *Heterocyclic Communications*. 2018, 24 (2), 109–112. Prieiga per doi: 10.1515/hc-2017-0144
52. DELGADO-VARGAS, F., et al. Antioxidant activity and antimicrobial evaluation of 1-benzyl-1,2,3-triazole. *Acta Universitaria Multidisciplinary Scientific Journal [interaktyvus]*. 2016, 26 (3), 63–67 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0188 – 6266.
53. SAEED, A., et al. Synthesis, characterization and crystal structure of some novel 1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-(substituted anilino)propan-1-ones. *Chinese Journal of Chemistry*. 2009, 27, 1141–1147. Prieiga per doi: 10.1002/cjoc.200990191
54. MADHU, L. N., N. S. KUMARI and B. K. SAROJINI. In vitro and in vivo antioxidant property of sulphhydryl group containing 1, 2, 4 triazole derivative. *Drug Invention Today [interaktyvus]*. 2011, 3 (12), 297–300 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 0975–7619.
55. HUANG, D., B. OU and R. L. PRIOR. The chemistry behind antioxidant capacity assays. *J. Agric. Food Chem*. 2005, 53, 1841–1856. Prieiga per doi: 10.1021/jf030723c
56. VENKATACHALAM, H., Y. NAYAK, and B. S. JAYASHREE. Evaluation of the antioxidant activity of novel synthetic chalcones and flavonols. *International Journal of Chemical Engineering and Applications [interaktyvus]*. 2012, 3 (3), 216–219 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 2010–0221.
57. SHAKHATREH M. A. K, M. L AL-SMADI, O. F KHABOUR, F. A SHUAIBU, E. I HUSSEIN and K. H ALZOUBI. Study of the antibacterial and antifungal activities of synthetic benzyl bromides, ketones, and corresponding chalcone derivatives. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016, 10, 3653–3660. Prieiga per doi: 10.2147/DDDT.S116312
58. Benchling [interaktyvus]. 2015 [žiūrėta 2019-05-17]. Prieiga per doi: <https://benchling.com/protocols/gdD7XI0J/luria-bertani-lb-medium-preparation>

59. GOKLANI, P. and A. GUPTA. Synthesis, structural characterization and study of biological activity of hydrazine derivatives. *Material Science Research India* [interaktyvus]. 2017, 14 (2), 190–193 [žiūrėta 2019-05-17]. ISSN 2394-0565.