



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

**3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)amino]propano
rūgšties darinių sintezė ir jų antibakterinis, antioksidacinis
aktyvumo tyrimas**

Baigiamasis magistro projektas

Agnė Kriaučiūnaitė

Projekto autorė

Doc. dr. Ilona Jonuškienė

Vadovė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

**3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)amino]propano
rūgšties darinių sintezė ir jų antibakterinis, antioksidacinis
aktyvumo tyrimas**

Baigiamasis magistro projektas

Taikomoji chemija (6211CX014)

Agnė Kriauciūnaitė

Projekto autorė

Doc. dr. Ilona Jonuškienė

Vadovė

Lekt. dr. Kazimieras Anusevičius

Konsultantas

Doc. dr. Birutė Sapijanskaitė

Recenzentė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Agnė Kriauciūnaitė

3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties darinių sintezė ir jų antibakterinis, antioksidacinis aktyvumo tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Agnės Kriauciūnaitės, baigiamasis projektas tema „3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties darinių sintezė ir jų antibakterinis, antioksidacinis aktyvumo tyrimas“ 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 mokėjęs.

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

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Kriaučiūnaitė, Agnė. 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties darinių sintezė ir jų antibakterinis, antioksidacinis aktyvumo tyrimas. Magistro baigiamasis projektas / vadovė doc. dr. Ilona Jonuškienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: 2-aminotiazolas, benzimidazolas, hidrazonas, amidas, β -alaninas, 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis, 1,2-fenilendiaminas, HBTU, DPPH, FRAP, *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris*, *Bacillus subtilis*.

Kaunas, 2019. 53 p.

Santrauka

Pastaruoju metu didelis dėmesys skiriamas naujų biologiškai aktyvių junginių sintezei, kurie galėtų būti veiksmingi bakterinių infekcijų gydymui. Šiame darbe buvo atlikta 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių karbonilo fragmento transformacija į rūgšties hidrazidą, taip pat atliktos hidrazido kondensacijos reakcijos su heterocikliniais aldehidais bei monoketonais. Atlikus įvairias propano rūgščių reakcijas su 1,2-fenilendiaminu, susintetinti benzimidazolo fragmentą turintys dariniai. Panaudojus HBTU reagentą susintetinti sulfanilamido fragmentą turintys dariniai. Naujai susintetintų junginių struktūros įrodytos, nustacius jų lydymosi temperatūrą ir atlikus ^1H , ^{13}C BMR, IR spektrų bei elementinę analizę. 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių ir jų naujų darinių su hidrazono, benzimidazolo, sulfanilamido fragmentu produktų antioksidaciniai aktyvumai nustatyti DPPH radikalo slopinimo ir FRAP metodais. Taip pat ištirtas 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių ir jų darinių antibakterinis aktyvumas prieš gramteigiamas *Bacillus subtilis* ir gramneigiamas *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris* bakterijų kultūras. Didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu, DPPH radikalo slopino metodu, pasižymėjo *N*-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-4-(4-chlorfenil)-*N*-(2,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-aminas, o FRAP metodu junginys– 5,8-dimetil-1-[4-(2-okso-2*H*-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-onas. Geriausiu antibakteriniu aktyvumu prieš *Bacillus subtilis* bakterijas pasižymėjo 3-{[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}-*N*-(4-sulfamoilfenil)propanamidas, efektyviausiai gramneigiamas bakterijas slopino 3-{[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgštis.

Kriaučiūnaitė, Agnė. Synthesis of 3-[(2,5-Dimethylphenyl)(4-arylthiazol-2-yl)amino]propanoic acid Derivatives and Their Antioxidant, Antibacterial Investigation. Master's Final Degree Project / supervisor doc. dr. Ilona Jonuškienė. Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

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

Keywords: 2-aminothiazole, benzimidazole, hydrazone, amide, β -alanine, 3-[(2,5-dimethylphenyl)(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)amino]propanoic acid, hydrobromide, 1,2-fenilendiamine, HBTU, DPPH, FRAP, *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris*, *Bacillus subtilis*.

Kaunas, 2019. 53 pages.

Summary

Recently, great attention of scientists has been paid to the synthesis of new biologically active compounds that could be effective in treating bacterial infections. In this project, transformations of carbonyl fragment of 3-[(2,5-dimethylphenyl)(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)amino]propanoic acid to acid hydrazides were performed and condensations of hydrazide to heterocyclic aldehydes and moncetonones were carried out. Reactions between propanoic acids and 1,2-fenilendiamine were performed and products with benzimidazole fragment were obtained. After use of HBTU reagent, compounds with sulphanilamide fragment were synthesized. The structures of newly synthesized compounds were characterised by melting point and ^1H , ^{13}C NMR, IR spectras, elemental analysis data. 3-[(2,5-Dimethylphenyl)(4-aryl-1,3-thiazol-2-yl)amino]propanoic acids and their newly derivatives were analysed for their antioxidant properties performing DPPH and FRAP assays and antibacterial activity against gram-positive *Bacillus subtilis* and gram-negative *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris* bacterial cultures were determined. High antioxidant activity, DPPH method, showed *N*-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)ethyl)-4-(4-chlorophenyl)-*N*-(2,5-dimethylphenyl)thiazol-2-amine, while FRAP method, compound – 5,8-dimethyl-1-(4-(naphthalen-2-yl)thiazol-2-yl)-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one. 3-[[4-(3,4-Dichlorophenyl)thiazol-2-yl](2,5-dimethylphenyl)amino]propanoic acid had the best antibacterial activity against *Bacillus subtilis* bacteria and 3-[[4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl](2,5-dimethylphenyl)amino]-*N'*-cyclopentylidenepropanehydrazide effectively inhibited gram-negative bacterial cultures.

Turinys

Santrumpų ir terminų sąrašas	7
Įvadas.....	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. 2-aminotiazolo fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės.....	9
1.2. Benzimidazolo fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės.....	13
1.3. Hidrazono fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės	16
1.4. Amido fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės.....	18
1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	20
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	22
2.1. Medžiagos.....	22
2.2. Tyrimų metodai	23
2.2.1. Junginių sintezė	23
2.2.2. Tiriamųjų junginių paruošimas antioksidaciniam ir antibakteriniam tyrimui	29
2.2.3. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas DPPH metodu	31
2.2.4. Tiriamųjų junginių antioksidacinio aktyvumo nustatymas FRAP metodu	31
2.2.5. <i>Escherichia coli</i> , <i>Rhizobium radiobacter</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> , <i>Bacillus subtilis</i> bakterijų mitybinės terpės paruošimas	32
2.2.6. Tiriamųjų junginių antibakterinio aktyvumo nustatymas agar difuziniu metodu	32
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	33
3.1. 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgšties sintezė	33
3.2. 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propanhidrazido sintezė.....	33
3.3. Hidrazido kondensacija su heterocikliniais aldehidais.....	35
3.4. Hidrazido kondensacija su monoketonais	36
3.5. Benzimidazolo fragmentą turinčių darinių sintezė.....	37
3.6. Amido fragmentą turinčių darinių sintezė.....	39
3.7. Tiriamųjų junginių antioksidacinis ir antibakterinis tyrimas.....	40
3.7.1. Tiriamųjų junginių DPPH radikalo slopinimo įvertinimas	40
3.7.2. Tiriamųjų junginių antioksidacinio aktyvumo įvertinimas naudojant FRAP metodą.....	41
3.7.3. Naujai susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo įvertinimas prieš gramteigiamas bakterijas.....	42
3.7.4. Tiriamųjų junginių antibakterinio aktyvumo įvertinimas prieš gramneigiamas bakterijų kultūras	44
Išvados	48
Literatūros sąrašas	49

Santrumpų ir terminų sąrašas

Santrumpos:

- ^{13}C BMR – magnetinis anglies ^{13}C branduolių rezonansas;
 ^1H BMR – magnetinis protonų branduolių rezonansas;
d – dubletas;
DIPEA – *N,N*-diizopropiletilaminas;
DMAP – 4-dimetilaminopiridinas;
DMF – dimetilformamidas;
DMSO- d_6 – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;
DNR – deoksiribonukleorūgštis;
DPPH – 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilas;
EDC·HCl - *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimido hidrochloridas;
EDCI – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidis;
FRAP – geležies jonų redukcijos jėga (angl. *ferric reducing antioxidant power*);
HBTU - *N,N,N',N'*-Tetrametil-*o*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio heksafluorofosfatas;
HOBt – hidroksibenztriazolas;
IR – infraraudonoji spektroskopija;
J – sukinio-sukinio sąveikos konstanta;
k. t. – kambario temperatūra, °C;
LB – *Luria-Bertani* mitybinė terpė
Lyd. t. – lydymosi temperatūra, °C;
m – multipletas;
MSK – mažiausia slopinamoji koncentracija;
m. d. – milijoninės dalys;
ORAC - deguonies radikalų sugerties geba (angl. *oxygen radical absorbance capacity*);
pl. s – platus singletas;
s – singletas;
t – tripletas;
TEA – trietilaminas;
TPTZ – 2,4,6-tris(2-piridil)-s-triazinas;
u. v. – ultragarso vonelė;
v. t. – virimo temperatūra, °C;
 δ – cheminis poslinkis, m. d.;
 ν – bangos skaičius, cm^{-1} ;

Terminai:

Pusė maksimalios inhibicijos koncentracijos (IC_{50}) – medžiagos stiprumo, slopinančio specifinę biologinę ar biocheminę funkciją, matas.

Įvadas

Intensyvi globalizacija reguliuoja ne tik pokyčius pasaulio ekonomikoje, bet ir formuoja nuolat besikeičiančias apilinkos sąlygas, prie kurių sparčiai prisitaiko mus supantys mikroorganizmai. Pastaruoju metu visame pasaulyje fiksuojamas vis didesnis patogenų atsparumas vaistiniams preparatams, plinta naujos dar neištirtos ligos. Ši problema yra aktuali, todėl mokslininkai skatinami sintetinti naujus biologiškai aktyvius junginius, kurie gali būti panaudoti naujų vaistinių preparatų, veiksmingų gydant įvairias bakterines ligas, gamyboje. Taip pat didelis dėmesys skiriamas antioksidantams. Ši junginių klasė, žinoma kaip stabdanti senėjimo procesus, randama tiek natūraliai organizme, tiek įvairiuose maisto, kosmetikos ar vaistinių preparatų produktuose. Dažnai mokslininkų atliekami antioksidaciniai junginių tyrimai patvirtina naujai susintetintų darinių gebėjimą kovoti su laisvaisiais radikalais. Tuomet šios medžiagos gali būti naudojamos kaip potencialūs konservantai maisto, kosmetikos ar farmacijos pramonėse.

2-aminoiazolai plačiai tyrinėjami junginiai, pasižymintys biologiniu aktyvumu. Šių darinių heterociklinio žiedo modifikavimas, įterpiant skirtingus pakaitus į įvairias žiedo padėtis, padidina junginių biologines savybes. Todėl 2-aminotiazolo fragmentą turintys dariniai pasižymi antibakteriniu, antioksidaciniu, priešūždegiminiu, priešvėžiniu poveikiu. Taip pat ir benzimidazolo pakaitą turintiems junginiams būdingos įvairios farmakologinės savybės: antimikrobinės, antioksidacinės, prieštraukulinės, priešvėžinės ar priešnavikinės. Be to benzimidazolai neretai naudojami žemės ūkio pramonėje, jie įeina į pesticidų ar augalų augimą reguliuojančių junginių sudėtį. Taip pat mokslininkai itin susidomėję ir amido fragmentą turinčiais junginiais, kurie pasižymi priešvėžiniu, priešbakteriniu, priešgrybeliniu, antioksidaciniu, priešdiabetiniu aktyvumu.

Naujų hidrazono, benzimidazolo, sulfanilamido fragmentą turinčių darinių sintezei pasirinkta 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis. Tikėtina, kad junginių su minėtais fragmentais sintezė yra perspektyvi organinės chemijos sritis ieškant biologinėmis savybėmis pasižyminčių darinių.

Darbo tikslas: Pasinaudojus 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties karboniliniu fragmentu, susintetinti naujus darinius su hidrazido, hidrazono, benzimidazolo, sulfanilamido fragmentu ir ištirti produktų antibakterinį ir antioksidacinį aktyvumą.

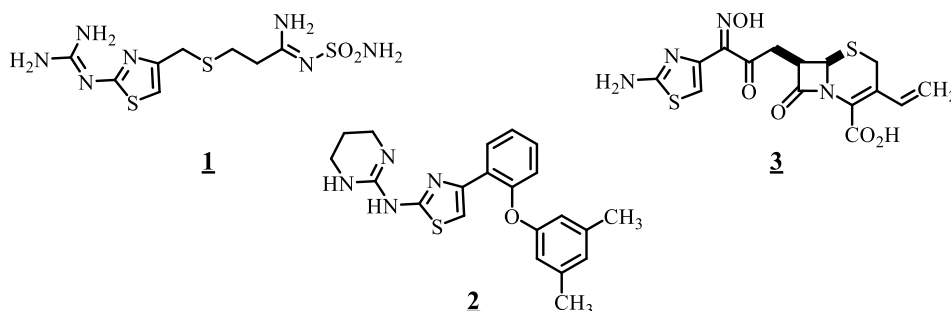
Darbo uždaviniai:

1. susintetinti 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių darinius, transformuojant karbonilinį fragmentą į 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanhidrazidą, ir atlikti kondensacijos reakcijas su heterocikliniais aldehidais bei monoketonais;
2. reakcijomis su 1,2-fenilendiaminu susintetinti naujus 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių darinius, transformuojant karbonilinį fragmentą;
3. panaudojant kopuliavimo reagentą, susintetinti sulfanilamidinį fragmentą turinčius 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių darinius;
4. įvertinti 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių ir jų darinių antioksidacines savybes DPPH ir FRAP metodais;
5. ištirti 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių darinių antibakterines savybes prieš *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris*, *Bacillus subtilis* bakterijų kultūras.

1. Literatūros apžvalga

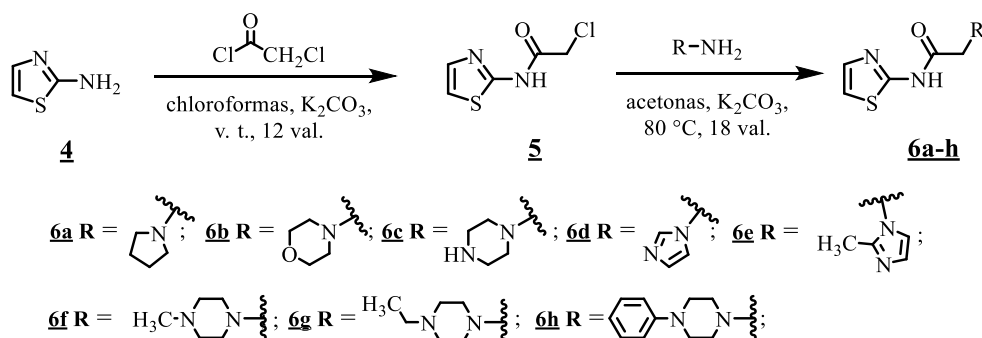
1.1. 2-aminotiazolo fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės

Pastaruoju metu 2-aminotiazolai plačiai tyrinėjami farmakologijoje dėl savo biologinio aktyvumo [1, 2]. Šį fragmentą turintys junginiai pasižymi priešmikrobinėmis [3], priešvėžinėmis [4], priešūždegiminėmis [5], antioksidacinėmis [6], prieštuberkuliozinėmis [7], priešnavikinėmis [8] savybėmis. Dariniai, struktūroje turintys 2-aminotiazolo fragmentą, naudojami gaminant vaistinius preparatus (žr. 1.1. pav.) [2]. *Famotidinas* **1** skirtas gastroezofaginio reflukso ligos ir pepsinės opos gydymui. Kitas antimikrobinis vaistas *abafunginas* **2** yra naudojamas dermatomikozėms gydyti, o komercinis antibiotikas *cefdirinas* **3** vartojamas pneumonijos, chronbronito, sinusito, faringito, tonzilito gydymui.



1.1. pav. Komerciniai vaistai **1–3**, turintys 2-aminotiazolo fragmentą

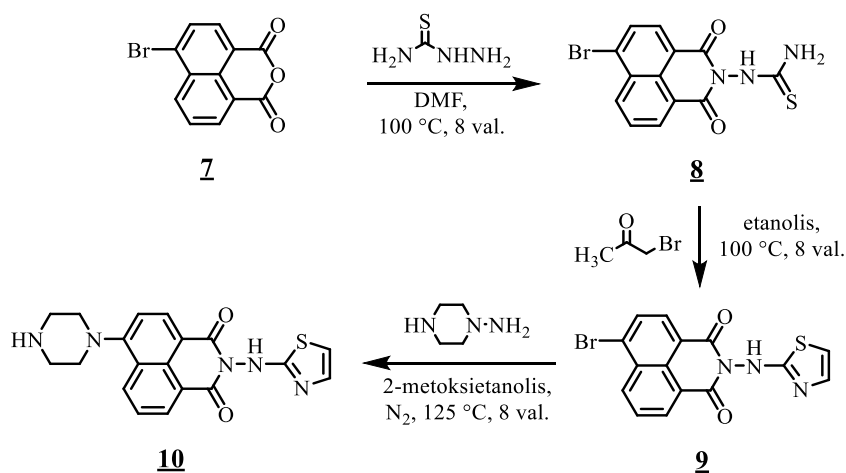
Straipsnyje [9] buvo pateikta kelių 2-pakeistų aminotiazolo darinių **6a–h** sintezė (žr. 1.1. schemą). Pirmiausia 2-aminotiazolui (**4**) ir chloroacetilchloridui reaguojant kalio karbonate chloroforme, gautas 2-chlor-*N*-(1,3-tiazol-2-il)acetamidas (**5**). 2-aminotiazolo dariniai **6a–h** susintetinti kuomet junginys **5** buvo panaudotas kaip *N*-alkilinimo agentas. Atlikti antimikrobiniai tyrimai parodė, kad junginiai **6a–h** pasižymėjo vidutiniu ir geru aktyvumu prieš *Bacillus subtilus* bei *Escherichia coli* bakterijų kultūras ir *Candida albicans* bei *Aspergillus niger* grybų kultūras. Didžiausią antibakterinį aktyvumą parodė darinys **6f**, turintis *N*-metilpiperazino fragmentą, o geriausias priešgrybelinis poveikis buvo būdingas tiazolui **6e** su 2-metilimidazolo fragmentu.



1.1. schema. 2-pakeistų aminotiazolo darinių **6a–h** sintezė

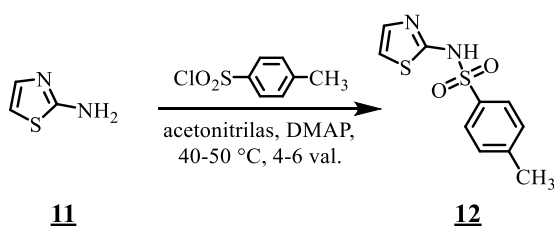
Kitai mokslininkų grupei [10] pavyko susintetinti naftalimido aminotiazolo junginį **10** (žr. 1.2. schemą). Tarpinis darinys **8** gautas vykdant 4-brom-1,8-naftalato anhidrido (**7**) ir tiosemikarbazido kondensaciją DMF tirpiklyje. Šis junginys **8** buvo ciklinamas su bromoacetonu etanolyje, kur susidaręs kitas tarpinis darinys **9** apdorotas piperazinu 2-metoksietanolyje 125 °C temperatūroje azoto

atmosferoje. Šių reakcijų metu susidarė aminotiazolas **10**, turintis piperazino fragmentą. Gautas darinys **10** pasižymėjo geru antibakteriniu poveikiu prieš *Staphylococcus aureus* ir *Escherichia coli*, kurių mažiausios slopinimo koncentracijų reikšmės buvo atitinkamai 4 ir 8 µg/ml. Taip pat junginys **10** parodė mažą toksiškumą žinduolių ląstelėms ir turėjo greitą baktericidinį veiksmingumą bei efektyvų membranos pralaidumą. Išankstiniais tyrimais nustatyta, kad aminotiazolas **10** gali ne tik prisijungti prie girazės-DNR komplekso per vandenilio jungtis, bet ir veiksmingai įsiskverbia į *Staphylococcus aureus* DNR, sudarydamas junginio-DNR supramolekulinį kompleksą, kuris yra atsakingas už bioaktyvumą.



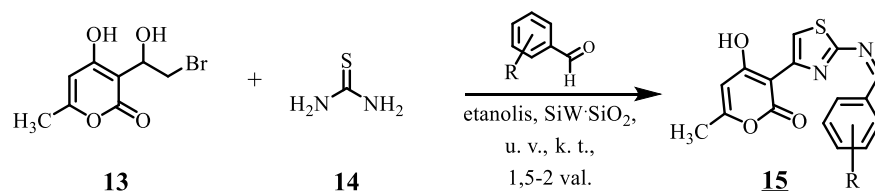
1.2. schema. Naftalimido aminotiazolo **10** sintezė

Straipsnio [11] autoriai vykdė 2-aminotiazolo (**11**) reakciją su *p*-toluensulfonilchloridu acetonitrile, esant DMAP katalizatoriui, 40–50 °C temperatūroje 4–6 val. (žr. 1.3. schemą). Reakcijos metu gautas junginys **12** buvo ekvivalentiškas *sulfametoksazolui*, naudotui kaip kontrolė, ir du kartus stipresnis, palyginti su *chloramfenikoliu* (kontrolė) prieš *Escherichia coli* ir *Pseudomonas aeruginosa* bakterijas (MSK, 3,1 µg/ml).



1.3. schema. Junginio **12** sintezė

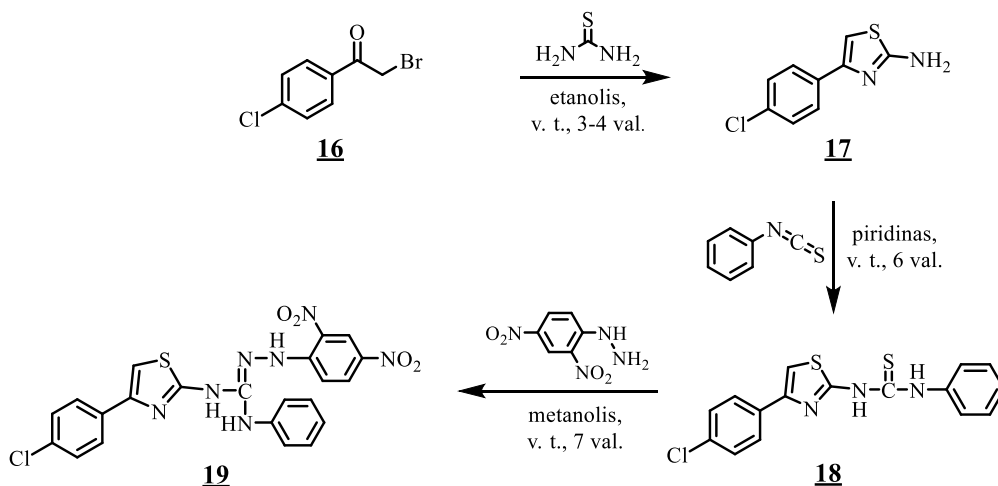
Bouherrou su kolegomis [12] gavo 2,4-dipakeistus aminotiazolo darinius **15** geromis išeigomis (79–88 %) (žr. 1.4. schemą). Šie moksikiniai pirmiausia vykdė α -haloketono **13** reakciją su tiokarbamidu (**14**). Toliau gautą tarpinį 2-aminotiazolo darinį kondensavus su aromatiniais benzkarbaldehidais, dalyvaujant katalizatoriui SiW-SiO₂ gauti junginiai **15**. Ištyrus darinių **15** antioksidacines savybes nustatyta, kad jie efektyviai slopino DPPH radikalą. Be to šie tiazolo dariniai **15** pasižymėjo geresniu antibakteriniu aktyvumu prieš bakterijas *Escherichia coli* ir *Pseudomonas aeruginosa* nei prieš *Staphylococcus aureus* bakterijas.



R = 2,4-H ir 3-OH; 2,4-OH ir 3-H; 2-H ir 3,4-OH;

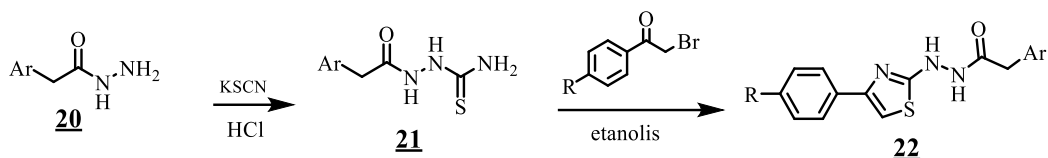
1.4. schema. 2,4-dipakeistus aminotiazolo darinių **15** sintezė

Pasak straipsnio [13] 2-aminotiazolo darinys **19** pasižymėjo net tik antibakteriniu, bet ir priešgrybeliniu aktyvumu (žr. 1.5. schemą). Mokslininkai 2-brom-4'-chloracetofenoną (**16**) veikdami tiokarbamidu susintetino 2-amino-4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazolą (**17**), kurį veikiant fenilizotiocianatu, gautas 1-(4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il)-3-feniltiokarbamidas (**18**). Junginį **18** veikiant 2,4-dinitrofenilhidrazinu gautas 2-aminotiazolo darinys **19**. Ištyrus junginio **19** antimikrobines savybes, nustatyta, kad jis efektyviai slopino *Candida glabrata* ir *Candida albicans* grybų kultūras. Jo mažiausias mikroorganizmus slopinantis koncentracijų intervalas buvo 16–18,6 µg/ml. Taip pat darinys **19** pasižymėjo geru antibakteriniu aktyvumu prieš *Staphylococcus aureus* ir *Bacillus subtilis* bakterijas.



1.5. schema. 2-aminotiazolo junginio **19** sintezė

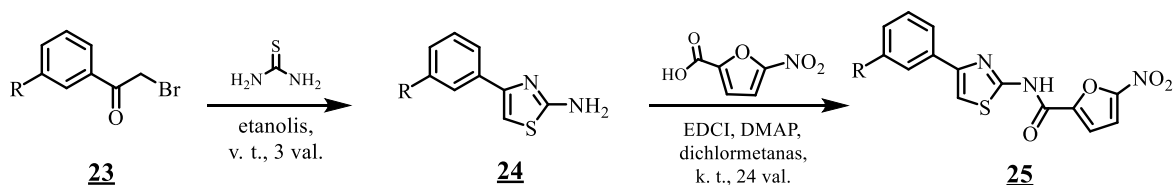
Kitoje publikacijoje [14] junginį **20** veikiant kalio tiocianatu bei druskos rūgštimi buvo paruošti hidrazinkarbotioamido dariniai **21** (žr. 1.6. schemą). Toliau vykdant junginio **21** kondensacijos reakcijas su atitinkamais fenacilbromidais etanolyje gauti 2-aminotiazolo fragmentą turintys dariniai **22**. Geru antioksidaciniu aktyvumu, tirtu DPPH radikalo slopinimo metodu, pasireiškė visi tyrimieji 4-arilpakeisti tiazolai **22** (89,2–93,2 %).



Ar = 1; 2; R = -H; -CH₃; -Cl; -OCH₃; -F; -CF₃;

1.6. schema. 4-arilpakeistų junginių **22**, pasižyminčių geru antioksidaciniu aktyvumu, sintezė

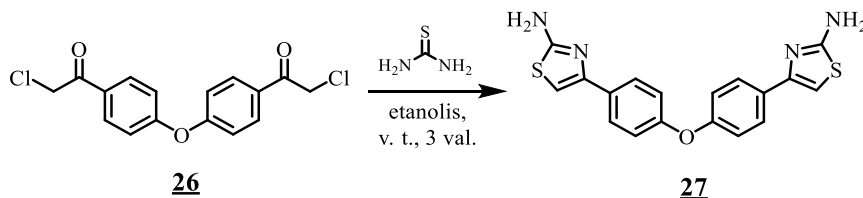
Mokslininkai [15] susintetino keletą 2-aminotiazolo junginių **25**, sujungtų su nitrofurano fragmentą turinčiais dariniais (žr. 1.7. schemą). 2-bromketonus **23** veikiant su tiokarbamidu etanolyje virimo temperatūroje 3 val., gauti tarpiniai junginiai **24**. Amidai **25** susintetinti 2-aminotiazolams **24** reaguojant su 5-nitrofurankarboksirūgštimis, mišinyje esant EDCI, DMAP, dichlormetanui, kambario temperatūroje parą. Junginiai **25**, turintys fluora, etoksilo, izopropoksilo ar ciklopentiloksilo pakaitus trečioje padėtyje, pasižymėjo dideliu antibakteriniu poveikiu prieš *Staphylococcus aureus* bakterijas ir prieš tuberkulioziniu aktyvumu prieš *Mycobacterium tuberculosis* bakterijų kultūrą.



R = -F; -OCH₂CH₃; -OCH(CH₃)₂; -O-Cyclopentyl;

1.7. schema. Nitrofurano fragmentą turinčių darinių **25** sintezė

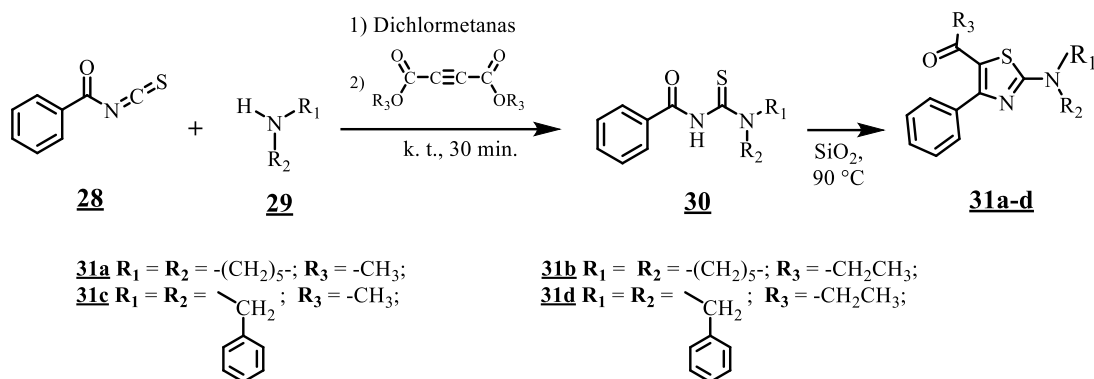
Kito straipsnio [16] autoriams pavyko gauti junginį **27**, molekulėje turintį du 2-aminotiazolo fragmentus (žr. 1.8. schemą). Šie mokslininkai vykdė kondensacijos reakciją chloracetofenono junginį **26** veikiant su tiokarbamidu etanolyje virimo temperatūroje 3 val. Reakcijos metu susintetintas 2-aminotiazolo **27**, kuris pasižymėjo geru antimikrobiniu aktyvumu prieš *Bacillus cereus* ir *Staphylococcus aureus* bakterijas.



1.8. schema. Du 2-aminotiazolo fragmentus turinčio junginio **27** sintezė

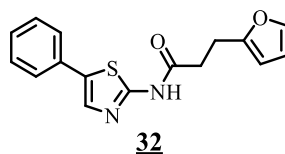
Publikacijos [17] autoriai gavo antibakterinėmis savybėmis pasižyminčius 2,4,5-tripakeistus aminotiazolo junginius **31a–d** vieno etapo sintezės metu (žr. 1.9. schemą). Pirmiausia benzoilo izotiocianatas (**28**) buvo veikiamas antrinais aminorais **29** sausame dichlormetane, į kurį buvo per 2 min. įlašinti keli lašai acetilendikarboksilato. Po 30 min kambario temperatūroje į reakcijos mišinį **30** pridamas silicio dioksido katalizatorius ir tirpiklis išgarinamas. Sausos medžiagos pakaitinus 90 °C temperatūroje 1 val., gauti 2-aminotiazolo fragmentą turintys dariniai **31a–d**, kurie puikiai slopino

Staphylococcus aureus ir *Bacillus subtilis* bakterijas. Iš jų geriausiai šias bakterijas veikė junginys **31a**, jo mažiausias mikroorganizmus slopinantis koncentracijų intervalas buvo 0,1–3,9 µg/mL.



1.9. schema. 2,4,5-tripakeistų aminotiazolo junginių **31a–d**

2-aminotiazolo junginiai vis plačiau tyrinėjami ir kaip galimi priešvėžiniai dariniai [4, 18, 19]. Minghua Li ir kolegų [18] 2-aminotiazolo darinių sintezės ir biologinių tyrimų metu buvo užfiksuotas junginio **32** didelis ląstelių augimo slopinimas prieš Hep3B ląsteles ($IC_{50} = 0,040$ mmol/l) (žr. 1.2. pav.).

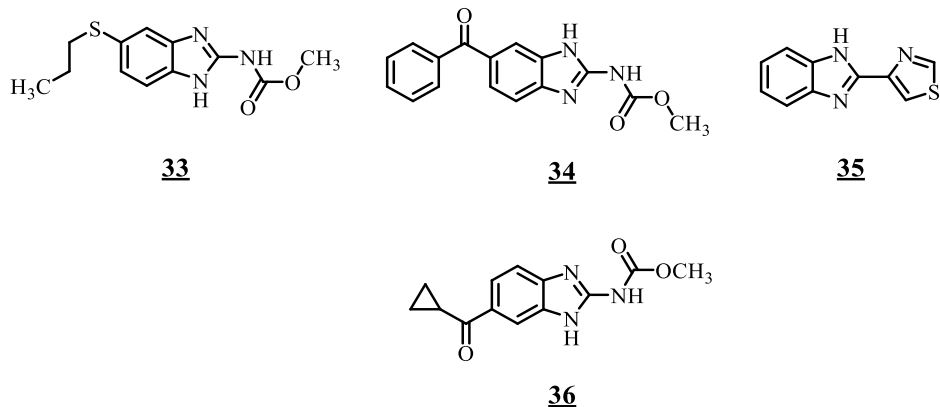


1.2. pav. Priešvėžinis 2-aminotiazolo fragmentą turintis junginys **32**

Taip pat Jinyeong Kimo vadovaujama mokslininkų grupė [19] analizavo šio junginio **32** (žr. 1.2. pav.) priešnavikinį aktyvumą, slopindama troponozino-receptoriaus kinazę A (TrkA). Ši kinazė yra susijusi su daugeliu vėžio rūšių, įskaitant piktybines melanomas, kiaušidžių karcinomą, kasos ir storosios žarnos vėžius. Šiame tyrime junginys **32** pasižymėjo kaip selektyvus TrkA inhibitorius, kurio IC_{50} buvo 13nmol/l.

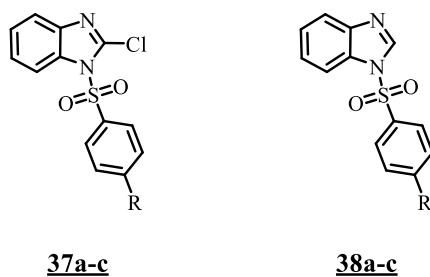
1.2. Benzimidazolo fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės

Benzimidazolo žiedą turintys dariniai pasižymi įvairiais biologiniais aktyvumais, tokiais kaip priešuždegiminis [20], priešparazitinis [21], priešimaliarinis [22], priešmikrobakterinis [23], priešvirusinis [24], priešhipertenzinis [25] ar prieštraukulinis [26] aktyvumais. Šį heterociklinį žiedą turintys dariniai plačiai pritaikomi farmakologijoje kaip galimi molekuliniai fragmentai, kuriant naujus vaistinius preparatus bakterinių infekcijų gydymui. Šiuo metu rinkoje yra daug vaistų, į kurių sudėtį įeina benzimidazolo fragmentas, pavyzdžiui, *albendazolis* **33**, *mebendazolas* **34**, *tiabendazolas* **35** ar *ciklobendazolas* **36** [11] (žr. 1.3. pav.).



1.3. pav. Komerciniai vaistai **33–36**, turintys benzimidazolo fragmentą

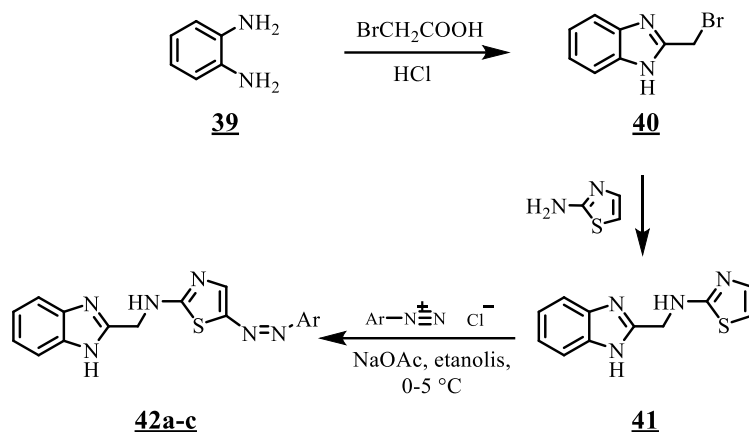
Straipsnyje [11] pateikta benzimidazolo fragmentą turinčių junginių **37a–c** ir **38a–c** sintezė (žr. 1.4. pav.). Iš gautų junginių **37a–c**, darinys **37c** slopino visas tirtas bakterijų kultūras ir buvo dvigubai stipresnis prieš *Escherichia coli* bakterijas lyginant su kontroliniu *chloramfenikoliu* (atitinkamai MSK, 3,1 µg/ml ir 6,2 µg/ml) bei buvo ekvivalentiškas su kitu etalonu *sulfametoksazoliu*. Junginiai **37a** ir **37b** parodė gerą aktyvumą prieš *Escherichia coli* bakterijas (atitinkamai MSK, 3,1 µg/ml ir 6,2 µg/ml) ir bakterijų kultūrą *Pseudomonas aeruginosa* (atitinkamai MSK, 12,5 µg/ml ir 6,2 µg/ml), o vidutiniu aktyvumu pasižymėjo prieš *Bacillus cereus* ir *Staphylococcus aureus*. Junginiai **37a–c** parodė geresnius rezultatus nei dariniai **38a–c**, kurie taip pat buvo tyrinėjami šiame darbe. Mokslininkai mano, kad antibakterinis aktyvumas padidėjo dėl chloro grupės įvedimo į benzimidazolo fragmento antąją padėtį.



R = -CH₃; -Cl; -NO₂;

1.4. pav. Antibakteriniai benzimidazolo fragmentą turintys junginiai **37a–c**, **38a–c**

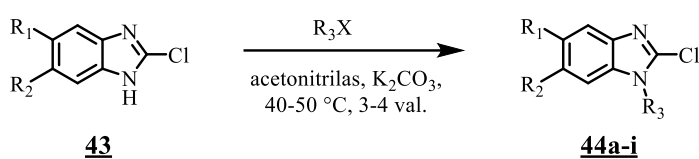
Kitoje publikacijoje [27] pateikta *N*-((1*H*-benzimidazol-2-il)metil)-1,3-tiazol-2-amino (**41**) sintezė iš 2-(brommetil)-1*H*-benzimidazolo (**39**), vykdytos reakcijos su *o*-fenilendiaminu (**40**) veikiant bromacto rūgštimi druskos rūgštyje. (žr. 1.10. schemą). Toliau, *N*-((1*H*-benzimidazol-2-il)metil)-1,3-tiazol-2-aminą (**41**) veikiant su skirtingais diazozunginiais, susintetinti benzimidazol-5-(arildiazenil)-1,3-tiazolo dariniai **42a–c**. Mokslininkai gautus junginius **42a–c** veikė prieš *Staphylococcus aureus* ir *Escherichia coli* bakterijų kultūras. Benzimidazolo darinys **42c**, pasižymėjo geru aktyvumu prieš gramneigiamas bakterijas, o junginiai **42a** ir **42b** gramteigiamas bakterijas slopino vidutiniškai. Visi šie benzimidazolo fragmentą turintys junginiai **42a–c** pasižymėjo geru DPPH radikalo slopinimu.



42a Ar = *p*-NO₂C₆H₄; **42b** Ar = *p*-CH₃C₆H₄; **42c** Ar = *p*-CH₃COC₆H₄;

1.10. schema. Benzimidazol-5-(arildiazenil)-1,3-tiazolo junginių **42a–c** sintezė

Straipsnyje [28] pateikta 2-chlorbenzimidazolo junginių **44a–i** sintezė (žr. 1.11. schemą). Mokslininkai, junginius **43** veikdami alkilhalidais acetonitrile, mišinyje esant kalio karbonatui, 40–50 °C temperatūroje 3–4 val., susintetino junginius **44a–i**. Dariniai **44a–g** gerai slopino *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cerus* ir *Staphylococcus aureus* bakterijų kultūras. Visi junginiai **44a–i** veiksmingai veikė prieš *Escherichia coli* bakterijas, o dariniai **44h** ir **44i** efektyviausiai slopino tiek gramteigiamas, tiek gramneigiamas bakterijų kultūras. Struktūrinio aktyvumo santykio tyrimas patvirtino 2-chlorbenzimidazolo struktūroje esančių pakaitų penktoje, šeštoje ir *N*-1 pozicijose reikšmę antibakteriniam aktyvumui. Junginiai, 2-chlorbenzimidazolo struktūroje turintys hidrofobines grupes, esančias penktoje, šeštoje padėtyse, ir polinės hidrofobinės grupes, esančias *N*-1 padėtyje, sustiprino slopinamąjį aktyvumą. Priešingai, 2-chlorbenzimidazolo struktūroje hidrofiliųjų grupių buvimas penktoje, šeštoje padėtyse bei nepoliarinių hidrofobinių grupių išsidėstymas *N*-1 padėtyje turėjo mažesnę slopinamąjį aktyvumą prieš tirtas bakterijų kultūras.

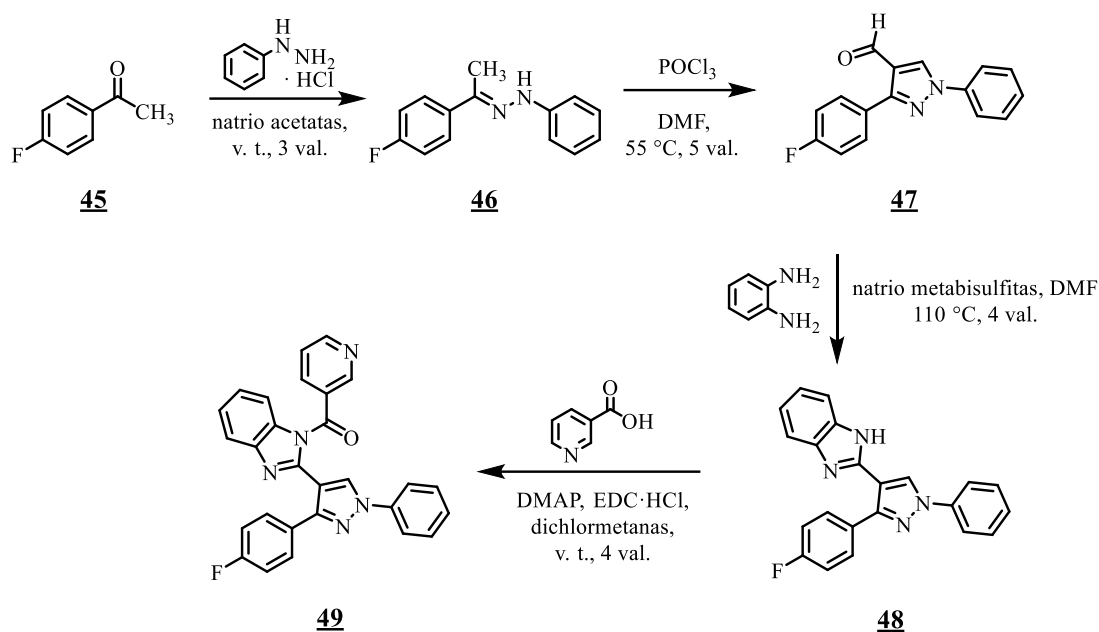


44a R₁ = Br; R₂ = Br; R₃ = -CH₃; **44f** R₁ = NO₂; R₂ = H; R₃ = -CH₂CH₂OH;
44b R₁ = Br; R₂ = Br; R₃ = -CH₂CH₃; **44g** R₁ = NO₂; R₂ = H; R₃ = -CH₂CH₂CH₂OH;
44c R₁ = Br; R₂ = Br; R₃ = -CH₂CH₂CH₃; **44h** R₁ = NO₂; R₂ = NO₂; R₃ = -CH₂CH₂OH;
44d R₁ = Br; R₂ = Br; R₃ = -CH₂CH₂OH; **44i** R₁ = NO₂; R₂ = NO₂; R₃ = -CH₂CH₂CH₂OH;
44e R₁ = Br; R₂ = Br; R₃ = -CH₂CH₂CH₂OH;

1.11. schema. 2-chlorbenzimidazolo junginių **44a–i** sintezė

Mokslininkai [29] susintetino pirazolo benzimidazolo amido junginį **49**, inhibuojantį fermentą FabH, kuris katalizuoja pradinę riebalų rūgščių biosintezę būtina bakterijoms išgyvėti (žr. 1.12. schemą). Pirmiausia 4'-metilacetofenonui (**45**) reaguojant su fenilhidrazino hidachloridu natrio atectate, mišinį virinant 3 val., susidarė 1-fenil-2-(1-(*p*-tolil)etilideno)hidrazinas (**46**). Vėliau, junginį **46** paveikus fosforo oksichloridu DMF tirpiklyje, buvo gautas 1-fenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-kardaldehidas (**47**). Dariniui **47** reaguodjant su 1,2-fenilendiaminu DMF tirpiklyje, mišinyje esant natrio metabisulfito, buvo susintetintas 2-(1-fenil-3-(*p*-tolil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzimidazolas (**48**). Toliau

mokslininkai šį darinį **48** veikdami nikotino rūgštimi, esant DMAP, EDC·HCl, dichlormetanui, virimo temperatūroje 4 val., gavo (2-(3-(4-fluorfenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-benzimidazol-1-il)(piridin-3-il)metanoną (**49**).

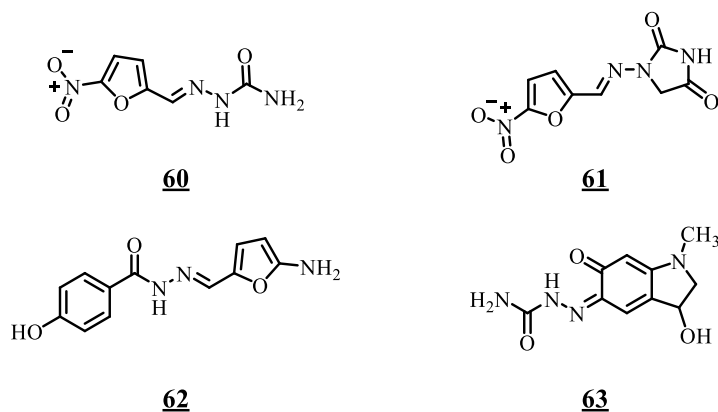


1.12. schema. Fermentą FabH inhibuojančio junginio **49** sintezė

Junginys **49** (žr. 1.12. schemą) parodė stipriausią slopinimo aktyvumą prieš *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ir *Staphylococcus aureus* bakterijų kultūras, jo mažiausios slopinimo koncentracijos atitinkamai buvo 0,98, 0,49, 0,98, 0,98 mg/ml. Junginys **49** taip pat puikiai slopino fermentą FabH, kurio IC₅₀ buvo 1,22 mmol/l. *In silico* atliktų tyrimų metu paaiškėjo, kad darinys **49** su fermentu FabH gerai jungiasi per tris vandenilinius ryšius, amido- π sąveiką, π - π sąveiką bei π ryšį. Tai vienas iš junginio **49** efektyvaus veikimo paaiškinimų.

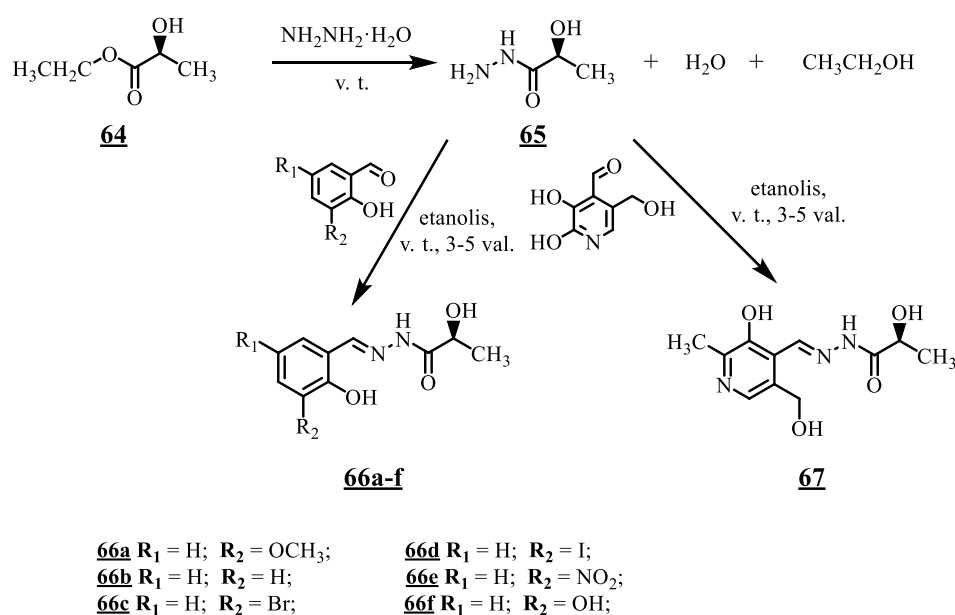
1.3. Hidrazono fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės

Hidrazonai yra labai svarbūs dėl jų įvairių biologinių savybių. Medicinos biotechnologijoje naudojami hidrazono sujungimo metodai, siekiant susieti vaistus su tiksliniais antikūnais, pavyzdžiui, antikūnai prieš tam tikro tipo vėžio ląsteles [30]. Šiuo metu įvairūs veiksmingi junginiai, kaip *nitrofurazonas* **60** ar *nitrofurantoinas* **61**, yra naudojami bakterinių infekcijų gydymui [31] (žr. 1.5. pav.). Kitas antibiotikas *nifuroksazidas* **62** skirtas suaugusiųjų kolito ir viduriavimo gydymui, o vaistas *karbazochromas* **63** buvo naudojamas kaip hemostatinis agentas ir yra specialiai skiriamas kapiliariniam ir parenchiminiam kraujavimui.



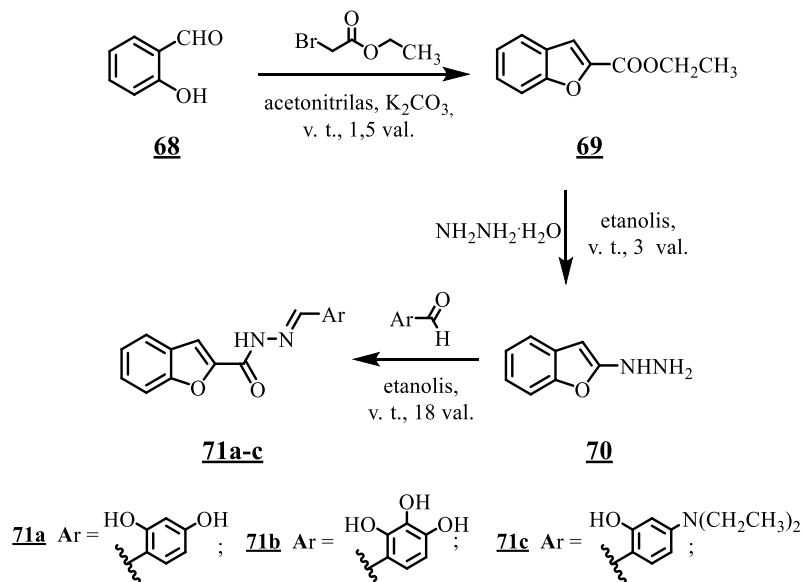
1.5 pav. Komerciniai vaistai **60–63**, turintys hidrazono fragmentą

Straipsnyje [32] (S)-(-)-etilo laktatas (**64**) su hidrazino monohidratu, reaguodami be tirpiklių, virimo temperatūroje 3 val., sudarė tarpinį reakcijos mišinį **65**, kuris buvo laikomas sumažintame slėgyje kambario temperatūroje dvi dienas, kad būtų pašalintas susidaręs vanduo ir etanolis (žr. 1.13. schemą). Toliau mokslininkai gautą (S)-2-hidroksipropanhidrazidą (**65**) veikdami 2-hidroksibenzaldehydais ar piridoksaliu etanolyje, mišinį virinant 3–5 val., gavo atitinkamai darinius **66a–f**, **67**. Sintetintų junginių **66a–f**, **67** antibakterinis aktyvumas buvo tiriamas prieš *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Escherichia coli* ir *Pseudomonas aeruginosa* bakterijų kultūras. Visi tiriamieji dariniai **66a–f**, **67** pasižymėjo geru antibakteriniu poveikiu, kai mažiausias bakterijas slopinantis koncentracijų intervalas buvo 64–512 mg/ml. (S,E)-2-hidroksi-N-(2-hidroksi-5-nitrobenziliden)propanhidrazidas (**66e**) ir (S,E)-2-hidroksi-N-((3-hidroksi-5-(hidroksimetil)-2-metilpiridin-4-il)propanhidrazidas (**67**) buvo veiksmingiausi antibakteriniai dariniai prieš *Staphylococcus aureus* ir *Escherichia coli*, kurių MSK reikšmė buvo 64 mg/ml. Taip pat šių mokslininkų atlikti tyrimai parodė efektyvų dariniu **66a–f**, **67** slopinamąjį poveikį prieš lipoteicho rūgšties sintazę (LtaS). Struktūriniai tyrimai parodė, kad junginys, pasižymintis aukštesniu vandenilinio ryšio poveikiu, rodo didesnę antibakterinį aktyvumą.



1.13. schema. Fermentą LtaS inhibuojančių junginių **66a–f**, **67** sintezė

Mokslininkai [33], vykdydami salicilaldehido (**68**) reakciją su etilbromacetatu acetonitrile, mišinyje esant kalio karbonatui, gavo etilbenzofuran-2-karboksilatą (**69**) (žr. 1.14. schemą). Etilo esterį **69** veikiant hidrazino monohidratu etanolyje virimo temperatūroje 3 val., gautas 1*H*-benzimidazol-2-karbohidrazidas (**70**). Hidrazono tipo dariniai **71a–c** gera išeiga susintetinti, junginiui **70** reaguojant su atitinkamais hidroksiarilaldehidais etanolyje.

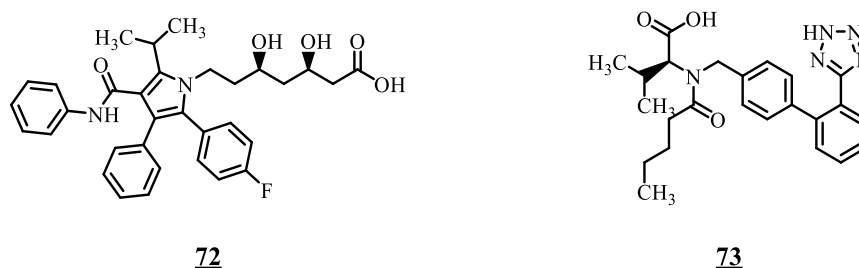


1.14. schema. Antioksidaciniu aktyvumu pasižyminčių junginių **71a–c** sintezė

Šie junginiai **71a–c** (žr. 1.14. schemą) parodė skirtingą antioksidantų aktyvumą DPPH, FRAP ir ORAC tyrimuose. Geras antioksidacinis aktyvumas buvo susijęs su hidroksilo grupių skaičiumi ir padėtimi arilideno fragmente. Didžiausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo 2-hidroksi-4-(dietilamino)benzilideno darinys **71c**.

1.4. Amido fragmentą turinčių darinių sintezė ir savybės

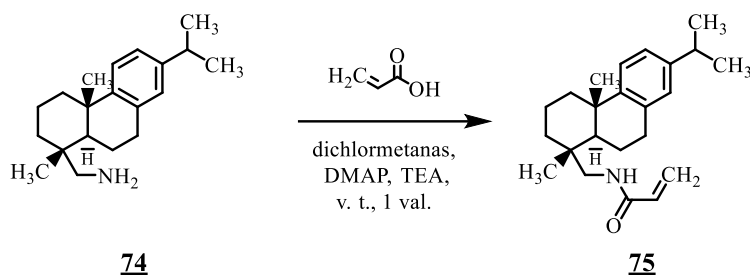
Amido fragmentą turintys junginiai vieni svarbiausių biologiškai aktyvių darinių plačiai paplitusių tarp farmakologinių preparatų ar natūralių produktų. *Atorvastatinas* **72** ir *valsartanas* **73** tik keli iš daugelio šiuo metu rinkoje esančių vaistų, kurių struktūroje yra amido grupė (žr. 1.6. pav.) [34].



1.6. pav. Komerciniai vaistai **72**, **73**, turintys amido fragmentą

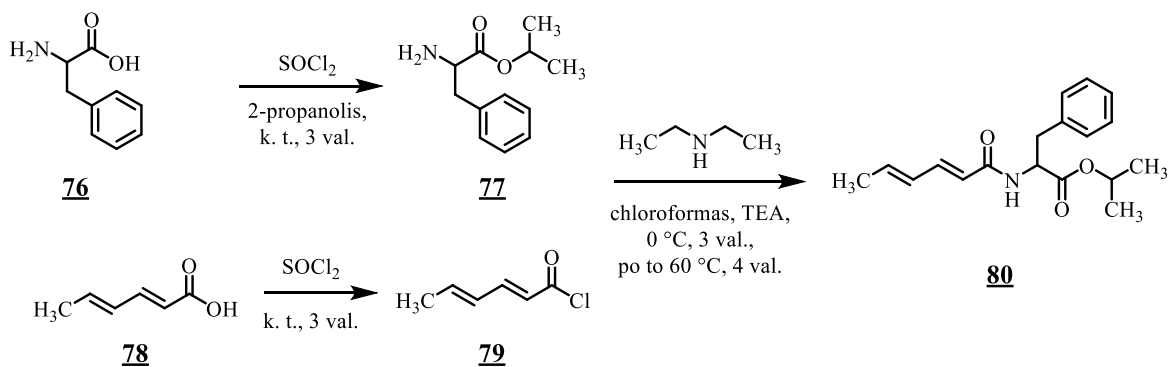
Mokslininkai [35], dehidroabietilaminą **74** veikdami akrilo rūgštimi dichlormetane, esant DMAP ir TEA, virimo temperatūroje 1 val., gavo darinį **75** (žr. 1.15. schemą). Junginys **75** efektyviai slopino *Leishmania donovani* ir *Trypanosoma cruzi* amastigotų augimą. Darinio **75** poveikis prieš amastigotų

augimą ir jo santykinai mažas citotoksiškumas, skatina atlikti tolimesnius tyrimus, siekiant sukurti efektyvesnius vaistus pacientams sergantiems leišmanioze ir Čago liga.



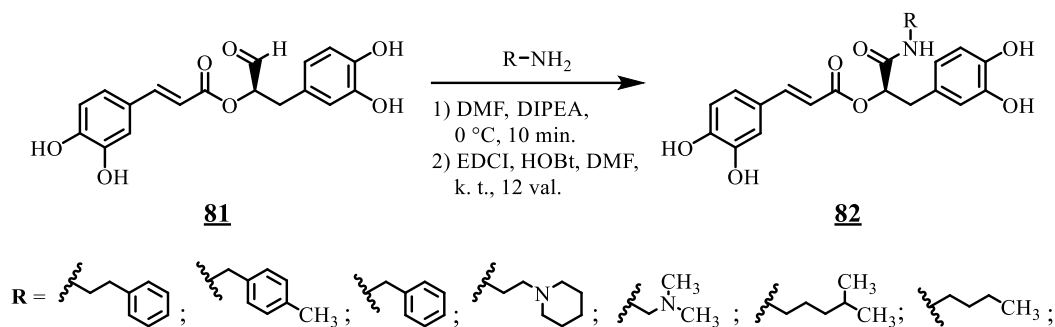
1.15. schema. Junginio **75** sintezė

Kitame straipsnyje [36] aprašytas (*L*)-fenilalano (**76**) acilinimas sorbo rūgštimi (**78**) (žr. 1.16. schemą). Pirmiausia buvo užblokuota (*L*)-fenilalano (**76**) karbonilo grupė 2-propanoliu gaunant esterį **77**. Toliau buvo susintetintas sorbo chloridas (**79**), iš sorbo rūgšties (**78**) veikiant jį tionilo chloridu. Galiausiai (*L*)-fenilalanino esterį (**77**) acilinant sorbo chloridu (**79**) chloroforme, esant TEA, susintetintas 2-propil-*N*-[1-okso-2,4-heksadien-1-il]-*L*-fenilalaninatas (**80**). Mokslininkų atlikti antibakterinis tyrimas prieš *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Saccharomyces cerevisiae* ir *Aspergillus niger* mikroorganizmų kultūras parodė, kad junginys **80** gerai slopina šias bakterijas. Minimalios junginio **80** slopinamosios koncentracijos buvo 0,17 mmol/l prieš *Bacillus subtilis* ir 0,50 mmol/l prieš *Staphylococcus aureus*. Šie rezultatai patvirtina, kad sorbinės rūgšties konjugacija su aminorūgščių esteriais žymiai pagerina antimikrobinį aktyvumą.



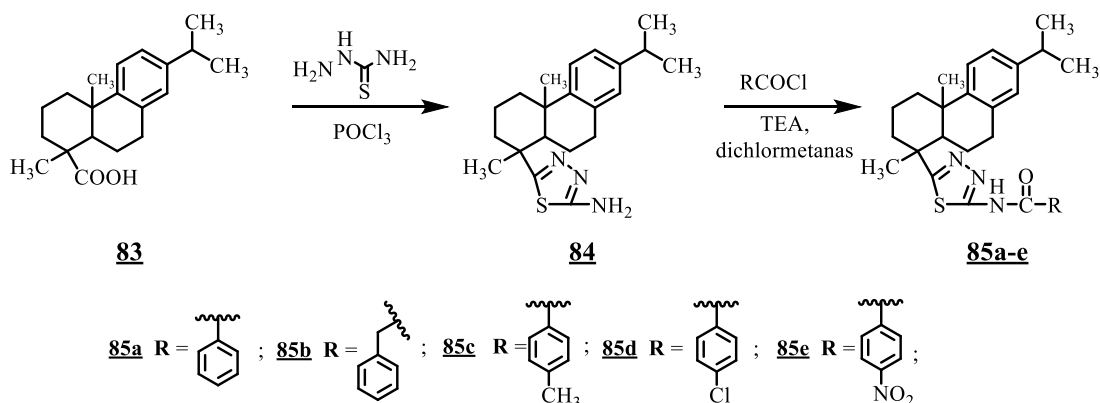
1.16. schema. Junginio **80** sintezė

Mokslininkai [37] susintetino amido fragmentą turinčius junginius **82**, naudodami EDCI kopuliavimo reagentą (žr. 1.17. schemą). Pirmiausiai rozmarino rūgšties **81**, atitinkamo amino ir DIPEA mišinys, ištirpintas DMF tirpiklyje, maišomas 0 °C temperatūroje 10 min. Vėliau į mišinį atskirai pridėti EDCI ir HOBt tirpalai, ištirpinti dimetile. Reakcijas vykdant kambario temperatūroje 12 val., gauti junginiai **82**. Mokslininkams atlikus antioksidacinius tyrimus nustatyta, jog visi dariniai **82** parodė didesnę slopinamąją aktyvumą nei rozmarino rūgštis, taip pat buvo stipresni nei antidiabetinis vaistas *akarbozė*.



1.17. schema. Antioksidaciniu aktyvumu pasižyminčių junginių **82** sintezė

Kitame straipsnyje [38] pateikti amido fragmentą struktūroje turintys dariniai **85a–e**, kurie gauti kelių etapų reakcija (žr. 1.18. schemą). Pirmame etape dihidroabieto rūgštis (**83**) veikiant ją su tiosemikarbazidu, esant fosforo oksichloridui, susintetintas 5-aminotiazolo darinys **84**. Po to junginys **84** acilinamas karboksirugščių chloridais, mišinyje esant TEA. Reakcijų metu gera 81–85 % išeiga gauti amidai **85a–e**.



1.18. schema. Antibakteriniu aktyvumu pasižyminčių junginių **85a–e** sintezė

Mokslininkai, atlikę antibakterinius tyrimus, nustatė, kad visi junginiai **85a–e** (žr. 1.18. schemą) pasižymėjo geru antibakteriniu slopinimu prieš *Pseudomonas aeruginosa* bakterijas, o *Escherichia aerogenes* mikroorganizmus efektyviausiai slopino junginys **85e**, turintis struktūroje 4-nitrobenzeno fragmentas.

1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Apibendrinant literatūros apžvalgą, galima teigti, kad nuolat yra tobulinami sintezės metodai, kuriant naujus biologiškai aktyvius junginius, turinčius 2-aminotiazolo, benzimidazolo, hidrazono bei amido fragmentus. Sėkmingai atlikti darinių su minėtais pakaitais struktūros ir aktyvumo tyrimai rodo, kad šiuos fragmentus turintys junginiai yra potencialios medžiagos ir gali būti pritaikomos medicinoje. Šiuo metu rinkoje dažniausiai vartojamos kaip komerciniai antibiotikai, skirti įvairioms bakterinės ligoms gydyti, taip pat yra potencialūs priešvėžinėje terapijoje.

Transformavus 2-aminotiazolo heterociklinį žiedą, įterpiant įvairius pakaitus į skirtingas jo padėtis, padidėja biologiškai aktyvių darinių įvairovė, kurie gali būti pritaikyti farmacijos pramonėje. Tobulinant benzimidazolo fragmentus turinčių junginių struktūras, kuriami nauji dariniai, veiksmingai slopinantys gramneigiamas ir gramteigiamas bakterijas ir potencialiai pritaikomi

medicinoje. Kaip prieš tai minėtų fragmentų dariniai, taip ir hidrazono tipo junginiai plačiai tyrinėjami dėl jų įvairių biologinių savybių, ypač dėl antibakterinio ar antioksidacinio aktyvumo. Amido fragmentą turinčių darinių sintezė taip pat svarbi dėl naujai gautų antioksidaciniu ir antibakteriniu aktyvumu pasižyminčių junginių, kurie gali efektyviai slopinti bakterines ligas.

Remiantis literatūros apžvalga, šiame tyrime buvo susintetinti galimai biologiniu aktyvumu pasižymintys hidrazido, hidrazono, benzimidazolo, amido fragmentą turintys dariniai.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Medžiagos

Tiriamajame darbe cheminių junginių sintezei naudotos medžiagos:

- 2,5-dimetilalaninas, $C_8H_{11}N$, 99 % (Sigma-Aldrich);
- akrilo rūgštis, $C_3H_4O_2$, 99 % (Sigma-Aldrich);
- kalio tiocianatas, $C_2H_3ClO_2$, ≥ 99 % (Sigma-Aldrich);
- 2-bromacetofenonas, $C_6H_5COCH_2Br$, 98 % (Sigma-Aldrich);
- 2-brom-4'-chloracetofenonas, $ClC_6H_4COCH_2Br$, 98 % (Sigma-Aldrich);
- 2-brom-3',4'-dichloracetofenonas, $C_8H_5BrCl_2O$, 97 % (Sigma-Aldrich);
- hidrazino monohidratas, $N_2H_4 \cdot H_2O$, 50–60 % (Sigma-Aldrich);
- 5-nitro-2-tiofenkarboksialdehidai, $C_5H_3NO_3S$, 98 % (Sigma-Aldrich);
- 5-nitro-2-furaldehidai, $C_5H_3NO_4$, 99 % (Sigma-Aldrich);
- indol-3-karboksialdehidai, C_9H_7NO , 97 % (Sigma-Aldrich);
- butan-2-onas, $C_2H_5COCH_3$ (Sigma-Aldrich);
- oktan-2-onas, $CH_3(CH_2)_5COCH_3$ (Sigma-Aldrich);
- ciklopentanonas, $C_5H_8(=O)$ (Sigma-Aldrich);
- 1,2-diaminobenzenas, $C_6H_8N_2$ (Sigma-Aldrich);
- 4-aminobenzensulfonamidai, $C_6H_8N_2O_2S$, 99 % (Sigma-Aldrich);
- HBTU, $C_{11}H_{16}F_6N_5OP$, ≥ 98 % (Sigma-Aldrich);
- TEA, $(C_2H_5)_3N$, $\geq 99,5$ % (Sigma-Aldrich);
- silikagelis, 23–40 nm, porų skersmuo 6 nm (Sigma-Aldrich).

Tiriamųjų junginių antioksidaciniais ir antibakteriniais tyrimams naudotos medžiagos:

- etanolis, CH_3CH_2OH (*MV GROUP Production*);
- 2,2-difenil-1-pikrilhidrazilas, $C_{18}H_{12}N_5O_6$ (Sigma-Aldrich);
- dimetilsulfoksidas, C_2H_6OS , $\geq 99,9$ % (REACHEM);
- geležies (III) chloridas, $FeCl_3$ (Sigma-Aldrich);
- natrio acetatas CH_3COONa (*AppliChem*);
- acto rūgštis, CH_3COOH (REACHEM);
- 2,4,6-tripiridil-s-triazinas, $C_{18}H_{12}N_6$ (Sigma-Aldrich);
- druskos rūgštis, HCl (REACHEM);
- natrio chloridas, $NaCl$, ≥ 99 % (Sigma-Aldrich);
- triptonas (Sigma-Aldrich);
- mielių ekstraktas (Sigma-Aldrich);
- agaras, $(C_{12}H_{18}O_9)_n$ (Sigma-Aldrich).

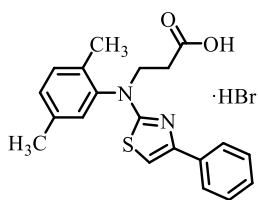
2.2. Tyrimų metodai

2.2.1. Junginių sintezė

Reakcijų eiga stebėta ir gautų junginių grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *Merc Silica gel 60 F254* plokšteles, kurios ryškintos ultravioletinėje šviesoje ($\lambda = 254$ ir 366 nm). Dalis junginių gryninti kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentu naudojant silikagelį ($23\text{--}40$ nm, porų skersmuo 6 nm). Lydymosi temperatūros nustatytos atviruose kapiliaruose. Junginių BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III* (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz) spektrometru. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), tirpikliu – deuteriuotas dimetilsulfoksidas (DMSO- d_6). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m. d.). IR spektrai užrašyti *Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR* spektrometru. Elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE-440 Elemental* aparatu.

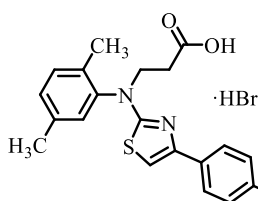
3-((2,5-dimetilfenil)amino)propano rūgštis (**2**), 1-(2,5-dimetilfenil)-2-tioksotertahidropirimidin-4(1*H*)-onas (**3**), 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgštis (**4**) susintetinti pagal žinomą metodiką [39–42]. Lydimosi temperatūra, ^1H , ^{13}C BMR ir IR spektrų, elementinės analizės duomenys atitinka pateiktus literatūroje [43]. 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**5a**), 3-{[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgštis (**5b**), 3-{[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgštis (**5c**) yra žinomi bei aprašyti darbuose [43, 44]. Šiame tyriamajame darbe junginiai **5a–c**, išskirti kaip hidrobromidų druskos. Druskų **5a–c** ^1H ir ^{13}C BMR ir IR spektrų analizės duomenys atitinka pateiktus minėtuose darbuose [43, 44], o lydymosi temperatūra ir elementinės analizės duomenys pateikti žemiau.

3-[(2,5-dimetilfenil)(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties hidrobromidas (**5a**)



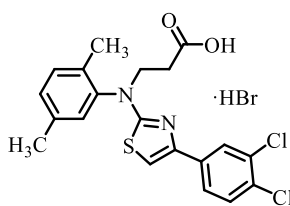
Išėiga $1,54$ g (89%). Lyd. t. $115\text{--}118$ °C. Lyd. t. $104\text{--}105$ °C [43]. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): $2,14$; $2,29$ (2s, 6H, 2CH $_3$); $2,63$ (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH $_2$ CO); $4,06$ (pl. s, 2H, NCH $_2$); $7,08$ (s, 1H, SCH); $7,11\text{--}7,90$ (m, 9H, H $_{Ar}$, OH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): $16,8$ (CH $_3$); $20,4$ (CH $_3$); $33,1$ (CH $_2$ CO); $48,5$ (NCH $_2$); $102,6$ (SCH); $125,7$; $127,4$; $128,5$; $129,2$; $129,3$; $131,5$; $133,1$; $134,8$; $137,2$; $142,7$; $150,5$ (C $_{Ar}$, OH); $169,3$ (C=N); $173,1$ (COOH). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3390 (OH); 1710 (C=O); 1537 (C=N). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C $_{20}$ H $_{21}$ BrN $_2$ O $_2$ S, %: C, $55,43$; H, $4,88$; N, $6,46$. Nustatyta, %: C, $55,35$; H, $4,82$; N, $6,24$.

3-{[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgšties hidrobromidas (**5b**)



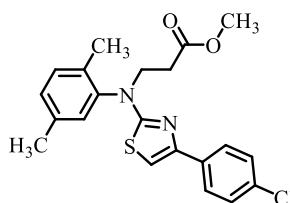
Išėiga $1,59$ g (85%). Lyd. t. $113\text{--}116$ °C. Lyd. t. $94\text{--}95$ °C [43]. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): $2,14$; $2,30$ (2s, 6H, 2CH $_3$); $2,68$ (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, CH $_2$ CO); $4,02$ (pl. s, 2H, NCH $_2$); $7,11\text{--}7,91$ (m, 8H, H $_{Ar}$, SCN); $12,43$ (pl. s, 1H, OH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): $16,7$ (CH $_3$); $20,4$ (CH $_3$); $32,5$ (CH $_2$ CO); $48,2$ (NCH $_2$); $103,5$ (SCH); $127,3$; $128,5$; $129,3$; $129,4$; $131,6$; $131,8$; $133,0$; $133,6$; $137,2$; $142,6$; $149,2$ (C $_{Ar}$, NH); $169,4$ (C=N); $172,8$ (COOH). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3391 (OH); 1710 (C=O); 1536 (C=N); 835 (CCl). Elementinė sudėtis apskaičiuota, C $_{20}$ H $_{20}$ BrClN $_2$ O $_2$ S, %: C, $51,35$; H, $4,31$; N, $5,99$. Nustatyta, %: C $51,53$; H, $4,27$; N, $5,78$.

3-[[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgšties hidrobromidas (5c)



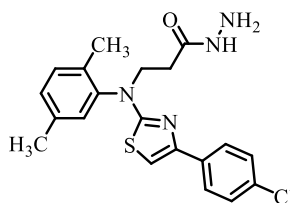
Išėiga 1,91 g (95 %). Lyd. t. 121–124 °C. Lyd. t. 114–115 °C [43]. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 2,11; 2,27 (2s, 6H, 2CH₃); 2,45–2,57 (m, 2H, CH₂CO); 3,97; 4,10 (2pl. s, 2H, NCH₂); 7,02–8,12 (m, 7H, H_{Ar}, SCN). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 16,8 (CH₃); 20,4 (CH₃); 33,8 (CH₂CO); 48,9 (NCH₂); 103,8 (SCH); 125,8; 127,1; 129,3; 129,4; 129,6; 130,8; 131,4; 131,6; 133,0; 133,6; 135,3; 137,3; 142,5; 147,9 (C_{Ar}, C-N); 169,5 (C=N); 171,7 (COOH). **IR (KBr), ν, cm⁻¹:** 3320 (OH); 1710 (C=O); 1535 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C₂₀H₁₉BrCl₂N₂O₂S, %: C, 47,83; H, 3,81; N, 5,58. Nustatyta, %: C, 48,07; H, 3,92; N, 5,66.

Metil-3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanoatas (6b)



Junginio **5b** (1,94 g, 5 mmol) ir 50 ml metanolio mišinys virintas 4 val. Po to lakios frakcijos nudistiliuotos rotaciniu išgarintuvu. Likusi masė užpilta 150 ml 10 % natrio karbonato vandeninio tirpalo. Mišinys pašildytas iki virimo ir atvėsintas. Organinė frakcija ekstrahuota dietilo eteriu, džiovinta natrio sulfatu ir nugarinta sumažintame slėgyje rotaciniu išgarintuvu. Gauta dervinė medžiaga. R_f = 0,57 (etilo acetatas : heksanas (1:10)). Išėiga 1,84 g (92 %). **¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 2,13 (s, 3H, CH₃); 2,30 (s, 3H, CH₃); 2,78 (t, J = 6,9 Hz, CH₂CO); 3,53 (s, 3H, OCH₃); 4,12 (pl. s, 2H, NCH₂); 7,10–7,20 (m, 3H, H_{Ar}); 7,25–7,31 (d, 1H, H_{Ar}); 7,42–7,49 (d, 2H, H_{Ar}); 7,84–7,91 (d, 2H, H_{Ar}). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 16,8 (CH₃); 20,4 (CH₃); 32,3 (CH₂CO); 48,0 (NCH₂); 51,4 (OCH₃); 103,7 (SCH); 127,3; 128,5; 129,2; 129,5; 131,6; 131,9; 133,0; 133,5; 137,2; 142,4; 149,2 (C_{Ar}); 169,4 (C=N); 172,6 (C=O). **IR (KBr), ν, cm⁻¹:** 1733 (C=O); 1174 (C-O). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C₂₁H₂₁ClN₂O₂S, %: C, 62,91; H, 5,28; N, 6,99. Nustatyta, %: C, 62,99; H, 5,14; N, 7,07.

3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanhidrazidas (7b)



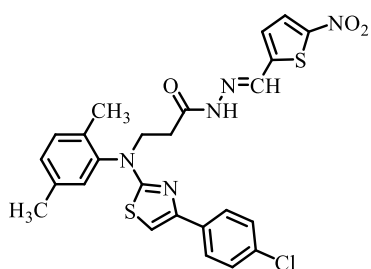
Esterio **6b** (1,20 g, 3 mmol), hidrazino hidrato (0,45 g, 9 mmol), 50 ml 1,4-dioksano mišinys virintas 5 val. Gauti kristalai nufiltruoti ir praplauti heksanu. Išėiga 1,02 g (85 %). Lyd. t. 136–139 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 2,14 (s, 3H, CH₃); 2,31 (s, 3H, CH₃); 2,85 (t, J = 7,8 Hz, CH₂CO); 4,07 (s, 2H, NH₂); 4,24 (pl. s, 2H, NCH₂); 7,11–7,21 (m, 3H, H_{Ar}); 7,26–7,35 (d, 1H, H_{Ar}); 7,41–7,50 (m, 2H, H_{Ar}); 7,85–7,93 (m, 2H, H_{Ar}); 9,12 (s, 1H, NH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 16,8 (CH₃); 20,4 (CH₃); 32,0 (CH₂CO); 48,74 (NCH₂); 103,5 (SCH); 127,4; 128,5; 129,3; 129,4; 131,6; 131,8; 133,0; 133,6; 137,2; 142,7; 149,3 (C_{Ar}, NC); 169,3 (C=N); 169,4 (C=O). **IR (KBr), ν, cm⁻¹:** 3248 (NH₂); 3046 (NH); 1662 (C=O); 1538 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C₂₀H₂₁ClN₄OS, %: C, 59,92; H, 5,28; N, 13,97. Nustatyta, %: C, 59,75; H, 5,36; N, 13,91.

Bendras 2-heteroil- ir 3-heteroilpakeistų propanhidrazidų 8–10 gavimo būdas

Junginiai **8–10** susintetinti hidrazido **7b** (0,5 g, 1,2 mmol), atitinkamo aldehido (1,5 mmol) (5-nitro-2-tiofenkarboksialdehido, 5-nitro-2-furaldehido, indol-3-karboksialdehido), katalitinio acto rūgšties kiekio ir 50 ml 1,4-dioksano mišinius virinant 2–12 val. Pasibaigus reakcijoms mišiniai atvėsinti.

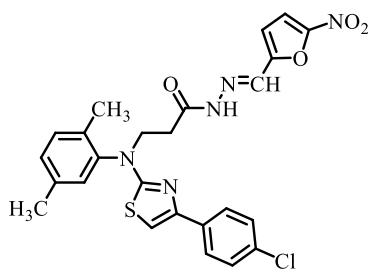
Susidare junginių **8–10** kristalai filtruoti, džiovinti ir pakartotinai kristalizuoti iš propanolio ir vandens mišinio (1:2).

3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-N'-[(5-nitrotiofen-2-il)metilen]propanhidrazidas (8)



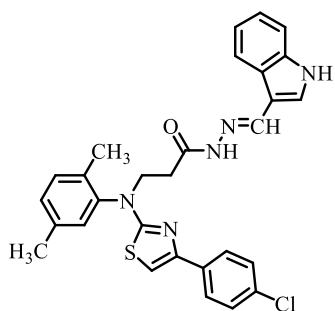
Išėiga 0,51 g (79 %). Lyd. t. 101–104 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 2,15; 2,16 (2s, 3H, CH₃); 2,28; 2,29 (2s, 3H, CH₃); 2,75 (t, 0,8H; *J* = 7,0 Hz, CH₂CO); 3,09 (t, 1,2H; *J* = 7,0 Hz, CH₂CO); 4,17 (pl. s, 2H, NCH₂); 7,03–7,89 (m, 10H, H_{Ar}); 7,90 (s, 0,6H, N=CH); 8,11 (s, 0,4H, N=CH); 11,77 (s, 0,6H, NH); 11,85 (s, 0,4H, NH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 16,8 (CH₃); 20,4 (CH₃); 20,5 (CH₃); 30,5 (CH₂CO); 33,1 (CH₂CO); 47,7 (NCH₂); 48,2 (NCH₂); 103,5 (SCH); 103,6 (SCH); 114,4; 114,6; 115,1; 127,3; 127,4; 128,5; 129,3; 129,4; 130,9; 131,6; 131,8; 133,0; 133,1; 133,5; 133,6; 134,0; 137,2; 142,48; 142,7; 149,2; 149,3; 151,6; 151,7 (C_{Ar}, N-C_{tiaz}); 167,4 (N-C=N); 169,4 (C=N); 169,5 (C=N); 172,9 (C=O). **IR (KBr), ν, cm⁻¹:** 3121 (NH); 1679 (C=O); 1534 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C₂₅H₂₂ClN₅O₃S₂, %: C, 55,60; H, 4,11; N, 12,97. Nustatyta, %: C, 55,63; H, 3,97; N, 13,06.

3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-N'-[(5-nitrofuran-2-il)metilen]propanhidrazidas (9)



Išėiga 0,53 g (85 %). Lyd. t. 76–79 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 2,15; 2,16 (2s, 3H, CH₃); 2,28; 2,30 (2s, 3H, CH₃); 2,73 (t, 0,8H; *J* = 7,0 Hz, CH₂CO); 3,08 (t, 1,2H; *J* = 7,0 Hz, CH₂CO); 4,15 (pl. s, 2H, NCH₂); 7,08–8,16 (m, 10H, H_{Ar}); 8,41 (s, 1H, N=CH); 11,79 (s, 0,6H, NH); 11,83 (s, 0,4H, NH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 16,7 (CH₃); 16,8 (CH₃); 20,4 (CH₃); 30,7 (CH₂CO); 33,1 (CH₂CO); 47,9 (NCH₂); 48,3 (NCH₂); 103,5 (SCH); 103,6 (SCH); 127,3; 127,4; 128,4; 128,5; 128,8; 129,4; 129,5; 130,4; 130,5; 131,7; 131,8; 132,9; 133,0; 133,5; 133,6; 136,1; 137,2; 139,7; 142,4; 142,6; 146,8; 146,9; 149,3; 150,3; 150,64 (C_{Ar}, N-C_{tiaz}); 167,3 (N-C=N); 169,4 (C=N); 169,5 (C=N); 172,7 (C=O). **IR (KBr), ν, cm⁻¹:** 3108 (NH); 1679 (C=O); 1535 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, C₂₅H₂₂ClN₅O₄S₂, %: C, 57,31; H, 4,23; N, 13,37. Nustatyta, %: C, 57,11; H, 4,15; N, 13,33.

N'-[(1*H*-indol-3-il)metilen]-3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanhidrazidas (10)



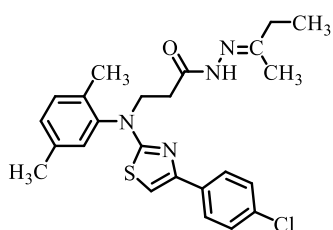
Išėiga 0,48 g (75 %). Lyd. t. 71–74 °C. **¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 2,14; 2,16 (2s, 3H, CH₃); 2,21; 2,27 (2s, 3H, CH₃); 2,69 (t, 0,8H; *J* = 7,2 Hz, CH₂CO); 3,08 (t, 1,2H; *J* = 7,6 Hz, CH₂CO); 4,28 (pl. s, 2H, NCH₂); 6,84–7,99 (m, 12H, H_{Ar}); 8,16 (s, 0,5H, N=CH); 8,20 (s, 0,2H, N=CH); 8,22 (s, 0,1H, N=CH); 8,32 (s, 0,2H, N=CH); 11,06 (s, 0,7H, NH); 11,13 (s, 0,3H, NH); 11,50 (s, 0,6H, N-NH); 11,53 (s, 0,4H, N-NH). **¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ (m. d.):** 16,8 (CH₃); 16,9 (CH₃); 20,4 (CH₃); 20,5 (CH₃); 30,6 (CH₂CO); 33,0 (CH₂CO); 47,9 (NCH₂); 48,7 (NCH₂); 103,4 (SCH); 103,5 (SCH); 111,5; 111,6; 111,7; 111,8; 120,3; 121,3; 121,9; 122,5; 122,6; 124,0; 124,3; 127,3; 127,4; 128,5; 128,6; 129,3; 129,4; 129,5; 130,0; 130,2; 131,6;

131,8; 131,9; 133,0; 133,1; 133,6; 133,7; 137,0; 137,1; 137,2; 140,3; 142,6; 142,7; 143,3; 149,3 (C_{Ar} , $N-C_{tiaz}$); 165,7 ($N-C=N$); 169,5 ($C=N$); 169,6 ($C=N$); 171,5 ($C=O$). **IR (KBr), ν , cm^{-1} :** 3178; 3108 ($2NH$); 1660 ($C=O$), 1612; 1534 ($C=N$). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $C_{29}H_{26}ClN_5OS$, %: C, 65,96; H, 4,96; N, 13,26. Nustatyta, %: C, 66,17; H, 4,91; N, 13,02.

Bendras N' -(alil-2-iliden)-3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propanhidrazidų 11–13 gavimo būdas

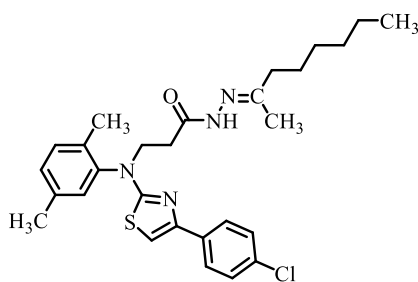
Junginiai **11–13** gauti hidrazido **7** (0,5 g, 1,2 mmol), atitinkamo alifatinio monoketono (1,5 mmol) (butan-2-ono, oktan-2-ono, ciklopentanono), katalitinio acto rūgšties kiekio ir 20 ml 1,4-dioksano mišinius virinant 4–8 val. Pasibaigus reakcijoms mišiniai atvėsinti. Susidarę kristalai filtruoti, plauti 2-propanoliu ir džiovinti. Junginiai **11–13** gryninti pakartotinai perkristalizuojant juos iš 2-propanolio ir vandens mišinio (1:2).

N' -(butan-2-iliden)-3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propanhidrazidas (11)



Išėiga 0,42 g (77%). Lyd. t. 85–88 °C. **1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.):** 1,80 (s, 3H, CH_3); 1,84 (s, 3H, CH_3); 1,89 (d, 2H, CH_2); 2,14; 2,18 (2s, 3H, CH_3); 2,29; 2,33 (2s, 3H, CH_3); 2,68 (t, 1H; $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 2,98 (t, 1H; $J = 7,3$ Hz, CH_2CO), 4,12 (pl. s, 2H, NCH_2); 7,09–7,20 (m, 3H, H_{Ar}); 7,22–7,34 (d, 1H, H_{Ar}); 7,39–7,50 (d, 2H, H_{Ar}); 7,82–7,95 (d, 2H, H_{Ar}), 10,04 (s, 0,5H, NH); 10,08 (s, 0,5H, NH). **^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.):** 16,6 (CH_3); 16,8 (CH_3); 17,3 (CH_3); 20,2 (CH_3); 24,7 (CH_2); 24,9 (CH_2); 30,7 (CH_2CO); 32,2 (CH_2CO); 47,9 (NCH_2); 48,3 (NCH_2); 103,2 (SCH); 103,3 (SCH); 127,1; 127,2; 128,3; 129,1; 131,4; 131,6; 132,8; 132,9; 133,4; 133,5; 136,9; 137,0; 142,4; 142,5; 149,0; 149,9; 154,5; (C_{Ar} , $N-C_{tiaz}$); 166,2 ($N-C=N$); 169,2 ($C=N$); 169,3 ($C=N$); 172,2 ($C=O$). **IR (KBr), ν , cm^{-1} :** 3187 (NH); 1669 ($C=O$); 1537; 1514 ($2C=N$). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $C_{24}H_{27}ClN_4OS$, %: C, 63,35; H, 5,98; N, 12,31. Nustatyta, %: C, 63,41; 5,92; N, 12,09.

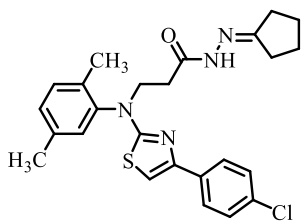
3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}- N' -(oktan-2-iliden)propanhidrazidas (12)



Išėiga 0,46 g (75 %). Lyd. t. 69–72 °C. **1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.):** 0,63–0,91 (m, 3H, CH_3); 1,06–1,51 (m, 8H, CH_2); 1,78 (s, 3H, CH_3); 2,07–2,11 (m, 2H, CH_2); 2,10; 2,14 (2s, 3H, CH_3); 2,23; 2,29 (2s, 3H, CH_3); 2,69 (t, 1H; $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 3,00 (t, 1H; $J = 7,3$ Hz, CH_2CO), 4,12 (pl. s, 2H, NCH_2); 7,11–7,18 (m, 3H, H_{Ar}); 7,24–7,30 (m, 1H, H_{Ar}); 7,38–7,48 (m, 2H, H_{Ar}); 7,85–7,93 (t, 2H, $J = 7,9$ H_{Ar}), 10,00 (s, 0,3H, NH); 10,08 (s, 0,1H, NH); 10,10 (s, 0,5H, NH); 10,22 (s, 0,1H, NH). **^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.):** 14,00 (CH_3); 15,9 (CH_3); 16,0 (CH_3); 16,8 (CH_3), 20,4 (CH_3); 20,4 (CH_3); 22,0 (CH_2); 22,69 (CH_2); 23,4 (CH_2); 25,0 (CH_2); 25,3 (CH_2); 26,0 (CH_2); 28,2 (CH_2); 28,4 (CH_2); 28,5 (CH_2); 28,7 (CH_2); 29,7 (CH_2); 30,0 (CH_2CO); 31,0 (CH_2CO); 31,1 (CH_2CO); 31,2 (CH_2CO); 32,5 (CH_2CO); 48,2 (NCH_2); 48,5 (NCH_2); 103,3 (SCH); 103,4 (SCH); 127,3; 127,4; 128,5; 129,3; 129,4; 131,5; 131,6; 131,7; 131,8; 133,0; 133,1; 133,6; 133,7; 137,1; 137,2; 142,6; 142,7; 149,2; 152,6; 153,2; 157,5 (C_{Ar} , $N-C_{tiaz}$); 166,5 ($N-C=N$); 169,3 ($C=N$); 169,4 ($C=N$); 172,5 ($C=O$); 172,6 ($C=O$). **IR**

(KBr), ν , cm^{-1} : 3178 (NH); 1669 (C=O); 1538 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{OS}$, %: C, 65,80; H, 6,90; N, 10,96. Nustatyta, %: C, 65,94; H, 6,86; N, 11,15.

3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-N'-ciklopentilidenpropanhidrazidas (13)

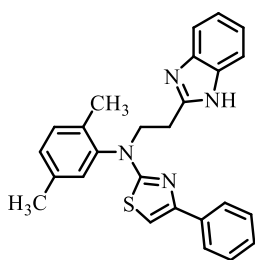


Išeiga 0,41 g (73 %). Lyd. t. 116–119 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): 1,60–1,80 (m, 8H, CH_2); 2,15; 2,21 (2s, 3H, CH_3); 2,23; 2,30 (2s, 3H, CH_3); 2,69 (t, 1H; $J = 7,3$ Hz, CH_2CO); 2,98 (t, 1H; $J = 7,2$ Hz, CH_2CO), 4,13 (pl. s, 2H, NCH_2); 7,11–7,23 (m, 3H, H_{Ar}); 7,24–7,35 (d, 1H, H_{Ar}); 7,38–7,52 (d, 2H, H_{Ar}); 7,84–7,97 (d, 2H, H_{Ar}); 9,94 (s, 0,4H, NH); 9,97 (s, 0,6H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): 16,7 (CH_3); 16,8 (CH_3); 20,4 (CH_3); 24,2 (CH_2); 24,3 (CH_2); 24,4 (CH_2); 24,5 (CH_2); 25,5 (CH_2); 28,0 (CH_2); 28,3 (CH_2); 30,8 (CH_2CO); 32,3 (CH_2CO); 32,78 (CH_2CO); 32,98 (CH_2CO); 48,1 (NCH_2); 48,5 (NCH_2); 103,4 (SCH); 103,5 (SCH); 127,3; 127,4; 128,5; 129,3; 129,4; 131,6; 131,8; 132,9; 133,0; 133,5; 133,6; 137,1; 137,2; 142,6; 142,7; 149,2; 149,3 (C_{Ar} , N-C_{tiaz}); 162,22 (N-C=N); 165,7 (N-C=N); 166,4 (N-C=N); 169,4 (C=N); 169,5 (C=N); 172,3 (C=O). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3187 (NH); 1662 (C=O); 1540 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{OS}$, %: C, 64,29; H, 5,83; N, 12,00. Nustatyta, %: C, 64,41; H, 5,97; N, 11, 89.

Bendras benzimidazolų 14a–c gavimo būdas

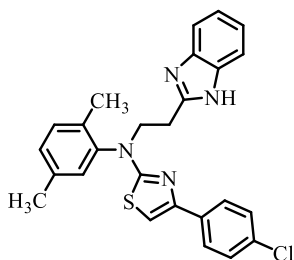
Junginys **14a** susintetintas hidrobromido druskų tiazolo **5a** (0,6 mmol), 1,2-diaminobenzos (0,078 g, 0,72 mmol) ir 50 ml 10 % druskos rūgšties mišinį virinanat 72 val. Po to mišinys atvėsintas, skiestas 150 ml vandeniui, susidarę kristalai filtruoti ir džiovinti. Gauti kristalai tirpinti 5 ml 2-propanolio ir tirpalas skiestas 15 ml 10 % kalio karbonato vandeniniu tirpalu. Produktas **14a** grynintas pakartotinai kristalizuojant jį iš tolueno ir heksano mišinio (1:1). Junginiai **14b** ir **14c** susintetinti ir gryninti analogiškai.

N-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-N-(2,5-dimetilfenil)-4-fenil-1,3-tiazol-2-aminas (14a)



Išeiga 0,17 g (65 %). Lyd. t. 93–96 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): 2,05 (s, 3H, CH_3); 2,11 (s, 3H, CH_3); 3,36 (s, 2H, CH_2); 4,26 (pl. s, 2H, NCH_2); 6,78–7,95 (m, 13H, H_{Ar}); 12,27 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): 16,7 (CH_3); 20,1 (CH_3); 27,2 (CH_2); 50,8 (NCH_2); 102,7 (SCH); 121,2; 125,7; 127,5; 128,5; 129,2; 129,4; 131,5; 132,8; 134,8; 137,0; 142,89; 150,6; 152,5 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{benzimid.}}$); 165,7 (N-C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3055 (NH); 1621; 1538 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{S}$, %: C, 73,55; H, 5,70; N, 13,20. Nustatyta, %: C, 73,71; H, 5,93; N, 13,37.

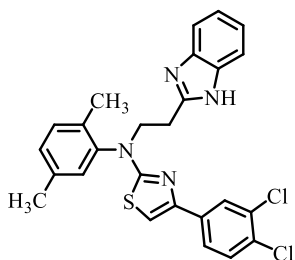
N-[2-(1H-benzimidazol-2-il)etil]-4-(4-chlorfenil)-N-(2,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-aminas (14b)



Išeiga 0,18 g (64 %). Lyd. t. 84–87 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): 2,04 (s, 3H, CH_3); 2,11 (s, 3H, CH_3); 3,36 (s, 2H, CH_2); 4,18 (pl. s, 2H, NCH_2); 6,75–7,97 (m, 12H, H_{Ar}); 12,54 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.): 16,5 (CH_3); 19,9 (CH_3); 26,9 (CH_2); 50,5 (NCH_2); 103,4 (SCH); 121,28; 127,2; 128,3; 129,1; 131,4; 131,6; 132,6; 133,4; 136,9; 142,6; 149,2; 152,2 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{benzimid.}}$); 169,1 (N-C=N). IR

(KBr), ν , cm^{-1} : 3051 (NH); 1620; 1537 (2C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{S}$, %: C, 68,03; H, 5,05; N, 12,21. Nustatyta, %: C, 68,22; H, 5,29; N, 12,39.

***N*-[2-(1*H*-benzoimidazol-2-il)etil]-4-(3,4-dichlorfenil)-*N*-(2,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-aminas (14c)**

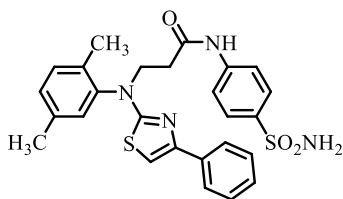


Išėiga 0,18 g (62 %). Lyd. t. 99–102 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (m. d.): 2,04 (s, 3H, CH_3); 2,10 (s, 3H, CH_3); 3,34 (s, 3H, CH_2); 4,33 (pl. s, 2H, NCH_2); 6,73–8,16 (m, 11H, H_{Ar}); 12,30 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ (m. d.): 16,6 (CH_3); 20,1 (CH_3); 27,2 (CH_2); 50,8 (NCH_2); 105,0 (SCH); 110,7; 118,2; 120,9; 121,6; 125,8; 127,2; 129,3; 129,4; 129,6; 130,7; 131,4; 131,6; 132,8; 134,2; 135,3; 137,1; 142,7; 143,3; 148,0; 152,4 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{benzimid.}}$); 169,8 (N-C=N). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3051 (NH); 1621; 1533 (2C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$, %: C, 63,29; H, 4,49; N, 11,35. Nustatyta, %: C, 63,10; H, 4,55; N, 11,47.

Bendras amidų 15a–c gavimo būdas

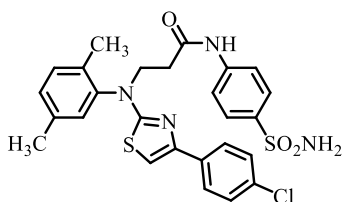
Junginio **15a** sintezei hidrobromido druskų tiazolo **5a** (0,8 mmol), 4-aminobenzensulfonamido (0,17 g, 0,96 mmol), TEA (0,25 g, 2,4 mmol) ir 5 ml DMF mišinys maišytas kambario temperatūroje 15 min. Atskirai HBTU (0,45 g, 1,2 mmol) ištirpintas 2 ml DMF tirpiklyje kambario temperatūroje ir sulašinamas į pirmąjį mišinį per 5 min. Reakcijos mišinys toliau maišytas kambario temperatūroje 72 val. Po to skiestas 50 ml 5 % kalio karbonato vandeniniu tirpalu. Susidarę kristalai filtruoti, plauti vandeniu ir džiovinti. Produktas **15a** grynintas kolonėlinės chromatografijos būdu, naudojant heksano-etilo acetato eliuentą (1:2). Junginiai **15b** ir **15c** susintetinti ir gryninti analogiškai.

3-[(2,5-dimetilfenil)(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]-*N*-(4-sulfamoilfenil)propanamidas (15a)



Išėiga 0,34 g (85 %). $R_f = 0,62$ (heksanas : etilo acetatas (1:2)). Lyd. t. 77–80 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (m. d.): 2,15 (s, 3H, CH_3); 2,22 (s, 3H, CH_3); 2,71–2,93 (m, 2H, COCH_2); 4,21 (pl. s, 2H, NCH_2); 7,07–7,95 (m, 15H, H_{Ar} , NH₂); 10,35 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ (m. d.): 16,5 (CH_3); 16,6 (CH_3); 20,2 (CH_3); 34,9 (COCH_2); 48,1 (NCH_2); 102,6 (SCH); 118,4; 125,5; 126,4; 127,3; 128,3; 128,6; 129,0; 129,1; 131,4; 132,8; 134,5; 134,6; 136,9; 138,0; 141,8; 142,6; 150,3 (C_{Ar} , N-C_{tiaz}); 169,0 (N-C=N); 169,1 (N-C=N); 169,6 (C=O). IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3600 (NH₂); 3253 (NH); 1681 (C=O); 1538 (C=N). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, %: C, 61,64; H, 5,17; N, 11,06. Nustatyta, %: C, 61,37; H, 5,05; N, 10,98.

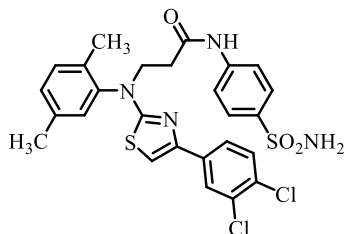
3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-*N*-(4-sulfamoilfenil)propanamidas (15b)



Išėiga 0,35 g (81 %). $R_f = 0,63$ (heksanas : etilo acetatas (1:2)). Lyd. t. 125–128 °C. ^1H BMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (m. d.): 2,14 (s, 3H, CH_3); 2,22 (s, 3H, CH_3); 2,74–2,89 (m, 2H, COCH_2); 4,19 (pl. s, 2H, NCH_2); 7,08–7,94 (m, 14H, H_{Ar}); 9,47 (pl. s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ (m. d.): 16,7 (CH_3); 20,4 (CH_3); 34,9 (COCH_2); 48,4 (NCH_2); 103,6 (SCH); 118,3; 126,2; 127,4; 128,5; 129,3; 129,4; 131,6; 131,8; 133,0; 133,6;

137,2; 140,7; 141,8; 142,7; 149,3 (C_{Ar} , $N-C_{tiaz}$); 169,5 ($N-C=N$); 169,6 ($C=O$). **IR (KBr), v , cm^{-1} :** 3600 (NH_2); 3248 (NH); 1667 ($C=O$); 1533 ($C=N$). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $C_{26}H_{25}ClN_4O_3S_2$, %: C, 57,72; H, 4,66; N, 10,35. Nustatyta, %: C, 57,86; H, 4,79; N, 10,51.

3-[[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-N-(4-sulfamoilfenil)propanamidas (15c)



Išėiga 0,36 g (78 %). $R_f = 0,62$ (heksanas : etilo acetatas (1:2)). Lyd. t. 97–100 °C. **1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.):** 2,14 (s, 3H, CH_3); 2,22 (s, 3H, CH_3); 2,84 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz, $COCH_2$); 4,28 (pl. s, 2H, NCH_2); 6,87–8,39 (m, 13H, H_{Ar} , NH_2); 10,35 (s, 1H, NH). **^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ (m. d.):** 16,7 (CH_3); 16,75 (CH_3); 20,4 (CH_3); 35,1 (CH_2CO); 48,3 (NCH_2); 102,8 (SCH); 118,6; 125,7; 126,6; 127,5; 128,5; 128,9; 129,2; 129,3; 131,6; 133,0; 134,7; 134,8; 137,1; 138,2; 142,0; 142,8; 150,5 (C_{Ar} , $N-C_{tiaz}$); 169,2 ($N-C=N$); 169,3 ($N-C=N$); 169,9 ($C=O$). **IR (KBr), v , cm^{-1} :** 3653 (NH_2); 3253 (NH); 1682 ($C=O$); 1532 ($C=N$). **Elementinė sudėtis** apskaičiuota, $C_{26}H_{24}Cl_2N_4O_3S_2$, %: C, 54,26; H, 4,20; N, 12,32. Nustatyta, %: C, 54,08; H, 4,12; N, 4,03.

2.2.2. Tiriamųjų junginių paruošimas antioksidaciniam ir antibakteriniam tyrimui

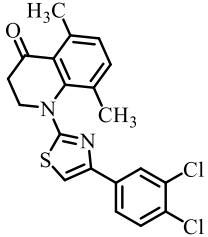
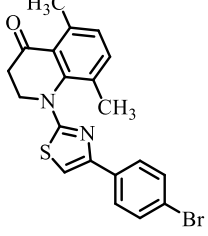
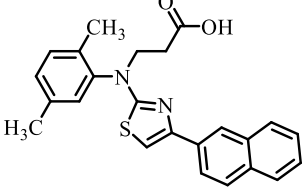
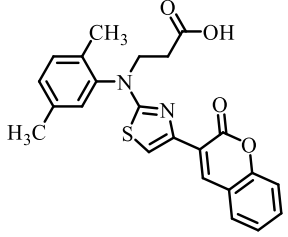
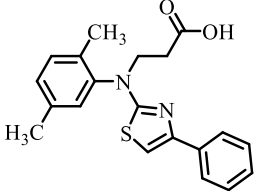
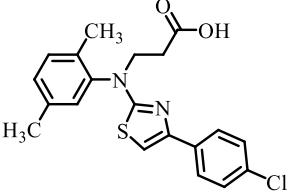
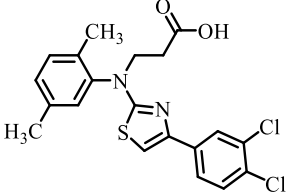
Antioksidacinio ir antibakterinio tyrimo metu naudota ši įranga: svarstyklės *Vibra ATX84*, vorteksas *Biosan V-1*, spektrofotometras *Shimadzu UV-12*, pH matuolis *Winlab*, autoklavas *Certoclav*, laminaras *Telstar BV-100*, termostatas *Binder*.

Šiame darbe ištirti junginių **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–c**, **16–25** antioksidaciniai ir antibakteriniai aktyvumai. Dariniai **16–25** buvo susintetinti Gabrielės Gudžinskaitės Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedroje (žr. 2.1. lentelę) [43, 44].

Biologiniams tyrimams junginiai ištirpinti DMSO tirpiklyje, paruošiant 1 mg/ml koncentracijos pradinius tiriamuosius tirpalus.

2.1. lentelė. Tiriamieji junginiai 16–25

Junginys	Junginio pavadinimas	Junginio struktūrinė formulė
16	5,8-dimetil-1-[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1H)-onas	
17	5,8-dimetil-1-[4-(2-okso-2H-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1H)-onas	

Junginys	Junginio pavadinimas	Junginio struktūrinė formulė
18	1-[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5,8-dimetil-2,3-dihidrochinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	
19	1-[4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il]-5,8-dimetil-2,3-dihidrochinolin-4(1 <i>H</i>)-onas	
20	3-{(2,5-dimetilfenil)[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}propano rūgštis	
21	3-{(2,5-dimetilfenil)[4-(2-okso-2 <i>H</i> -chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino}propano rūgštis	
22	3-[(2,5-dimetilfenil)(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis	
23	3-[(4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il)(2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis	
24	3-[[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propano rūgštis	

Junginys	Junginio pavadinimas	Junginio struktūrinė formulė
25	3-{{4-(4-bromfenil)-1,3-tiazol-2-il}}(2,5-dimetilfenil)amino }propano rūgštis	

2.2.3. Antioksidacinio aktyvumo tyrimas DPPH metodu

DPPH metodas tai antioksidantų kiekio matavimas, naudojantis laisvuju radikalu. Šis metodas dažnai naudojamas įvertinti junginių antioksidacinį aktyvumą bei nustatyti jų, kaip laisvųjų radikalų, veikimą [12, 14, 27, 28].

Tyrimui naudotas reagentas DPPH ištirpintas etanolyje, paruošiant 1 mmol/l koncentracijos tirpalą. Antioksidaciniam įvertinimui tiriamieji tirpalai (1 mg/ml) sumaišyti su šviežiai paruoštu DPPH, santykiu 1:1. Palyginamuoju tirpalu naudotas DPPH sumaišytas DMSO (1:1). Mišiniai laikyti 20 min tamsoje kambario temperatūroje. Vėliau daromi mišinių su DMSO skiedimai, atitinkamai santykiu 1:15, o palyginamasis tirpalas tokiu pačiu santykiu skiestas etanoliu. Tiriamieji junginiais lyginti su standartu – 1 mg/ml askorbo rūgšties, ištirpintos DMSO, tirpalu. DPPH laisvasis radikalas tirpalui suteikia violetinę spalvą, o antioksidantams reaguojant su DPPH ir mišinyje įvykus redukcijai tirpalas tampa geltonos spalvos. Junginių gebėjimas slopinti DPPH laisvąjį radikalą įvertintas matuojant tirpalų šviesos sugertį, esant 517 nm bangos ilgiui. DPPH radikalo slopinimas apskaičiuotas pagal formulę (žr. 2.1. pav.).

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

Čia: A_A – tiramojo tirpalo šviesos sugerties dydis;

A_B – palyginamojo tirpalo šviesos sugerties dydis.

2.1. pav. DPPH radikalo slopinimo skaičiavimas

2.2.4. Tiriamųjų junginių antioksidacinio aktyvumo nustatymas FRAP metodu

Šis metodas nustato junginių redukuojančiąsias savybes. Kaip antioksidantai geba redukuoti geležies 2,4,6-tripiridil-s-triazino $[\text{Fe(III)}-(\text{TPTZ})_2]^{3+}$ kompleksą į $[\text{Fe(II)}-(\text{TPTZ})_2]^{2+}$ kompleksą, esant 593 nm bangos ilgiui [45].

Šiam tyrimui reikalingas FRAP reagentas, kuris buvo paruoštas, sumaišant 300 mmol/l acetatinį buferį (natrio acetato ir acto rūgšties mišinys, kurio pH ~ 6) su 10 mmol/l TPTZ tirpalu, kuris ištirpintas 40 mmol/l HCl, ir 20 mmol/l $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ vandeniniu tirpalu, atitinkamai santykiu 10:1:1. Antioksidaciniam įvertinimui 100 μl tiriamųjų tirpalų (1 mg/ml) sumaišyti su 3 ml FRAP reagentu. Kalibracinės kreivės sudarymui buvo naudota skirtingų koncentracijų $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ vandeniniai tirpalai (5; 10; 15; 20; 25 $\mu\text{mol/l}$), į kuriuos įpilta 3 ml FRAP reagento, ir mišiniai praskiesti distiliuotu vandeniu iki 10 ml. Standartu taip pat buvo naudotas askorbo rūgštis. Tiriamųjų junginių sugertis išmatuota spektrofotometru, esant 593 nm bangos ilgiui. Remiantis kalibracinės kreivės duomenimis, apskaičiuotos tiriamųjų junginių antioksidacinio aktyvumo koncentracijos.

2.2.5. *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris*, *Bacillus subtilis* bakterijų mitybinės terpės paruošimas

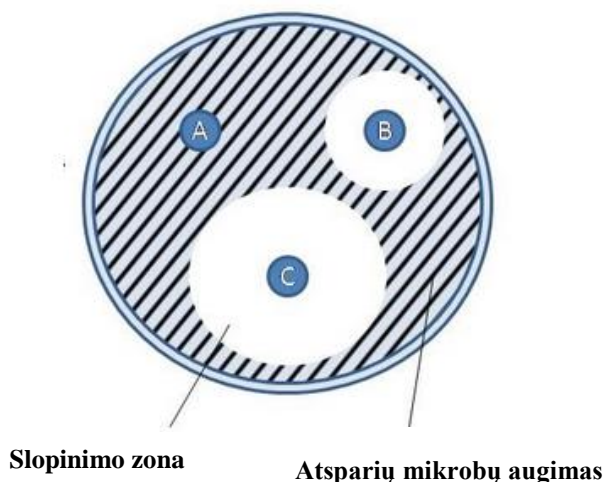
Antibakteriniams tyrimams naudotos *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris*, *Bacillus subtilis* bakterijų kultūros. Šios bakterijos augintos LB terpėje kurios pH ~ 7,2 (žr. 2.2. lentelę). Mitybinė terpė autoklavuojama 30 min 121 °C temperatūroje 1,2 atm slėgyje.

2.2. lentelė. Kietos LB terpės sudėtis

Medžiagos pavadinimas	Medžiagos kiekis 1 l terpės, g
Natrio chloridas	10
Triptonas	10
Mielių ekstraktas	5
Agaras	10

2.2.6. Tiriamųjų junginių antibakterinio aktyvumo nustatymas agaro difuziniu metodu

Junginių antibakteriniam aktyvumui prieš *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris*, *Bacillus subtilis* bakterijų kultūras įvertinti buvo pasirinktas agaro difuzinis metodas, kuris remiasi bakterijų slopinimo zonos matavimu (mm). Standartu naudotas antibiotikas *levofloksacinas*. Remiantis žinoma metodika [46], paruoštos 50 µl bakterijų suspencijos užlašintos ant LB terpės. Į kiekvieną *Petri* lėkštelę su pincetu uždėta po 6 mm skersmens 6 popierinius diskus, kurie sudrėkinti 25 µl tiriamaisiais junginiais. Tyrime naudotas junginių koncentracijos buvo 25–1000 µg/ml. Mėginiai patalpinti į termostatą, kuriame palaikyta pastovi 37 °C temperatūra. Po 24 val stebėtas bakterijų augimas bei įvertintas tiriamųjų junginių antibakterinis aktyvumas, išmatuojant bakterijų slopinimo zoną (mm) (žr. 2.2. pav.).

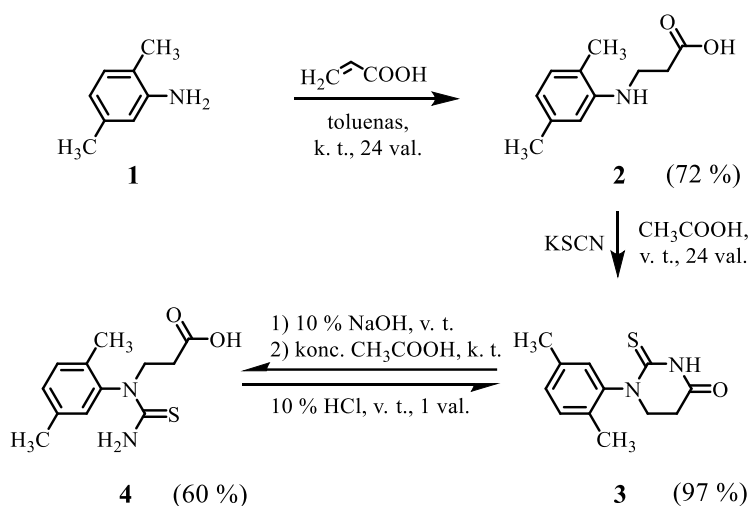


2.2. pav. Antibakterinio aktyvumo vertinimas

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgšties sintezė

Šis tiriamasis darbas yra tęstinis Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedroje atliktų projektų [43, 44] tyrimas, kurio metu 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgščių dariniai buvo susintetinti kelių etapų reakcijomis. Pirmame etape sintezė pradėta nuo 2,5-dimetilfenilalanino (**1**), iš kurio buvo gauta tioureidorūgštis **4** pagal žinomą metodiką [39–42] (žr. 3.1. schemą). Junginiui **1** reaguojant su akrilo rūgštimi toluene kambario temperatūroje susintetintas darinys **2**, kuris iš reakcijos mišinio išekstahuotas vandeniniu 10 % natrio hidroksido tirpalu. Šarminį tirpalą parūgštintas acto rūgštimi iki pH 6. Toliau gauta masė ištirpinta acto rūgštyje ir veikiant kalio tiocianatu maišyta 24 val., palaikant virimo temperatūrą. Po to į reakcijos mišinį įpylus 10 % duskos rūgšties ir papildomai reakciją virinant dar 1 val., susintetintas junginys **3**. 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgštis (**4**) gauta darinio **3** tioksotertahidropirimidino žiedą deciklizavus 10 % natrio hidroksido vandeniniu tirpalu ir šarminį tirpalą parūgštinus koncentruota acto rūgštimi iki pH 6.

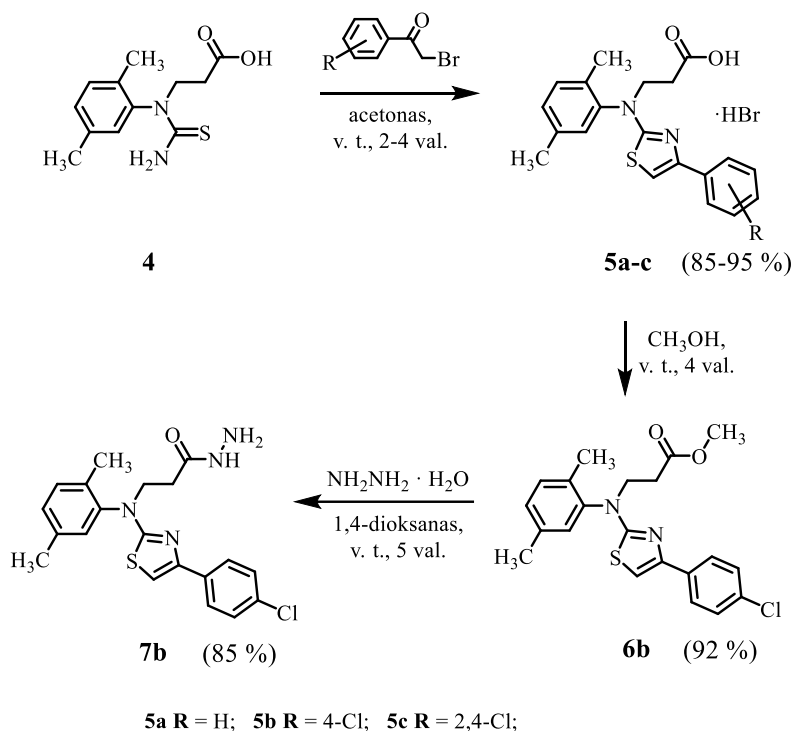


3.1. schema. 3-(1-(2,5-dimetilfenil)tioureido)propano rūgšties (**4**) sintezė

Junginių **3** ir **4** struktūros lydimosi temperatūros, ^1H , ^{13}C BMR, IR spektrų bei elementinės analizės duomenys atitinko duotą literatūroje [43].

3.2. 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanhidrazido sintezė

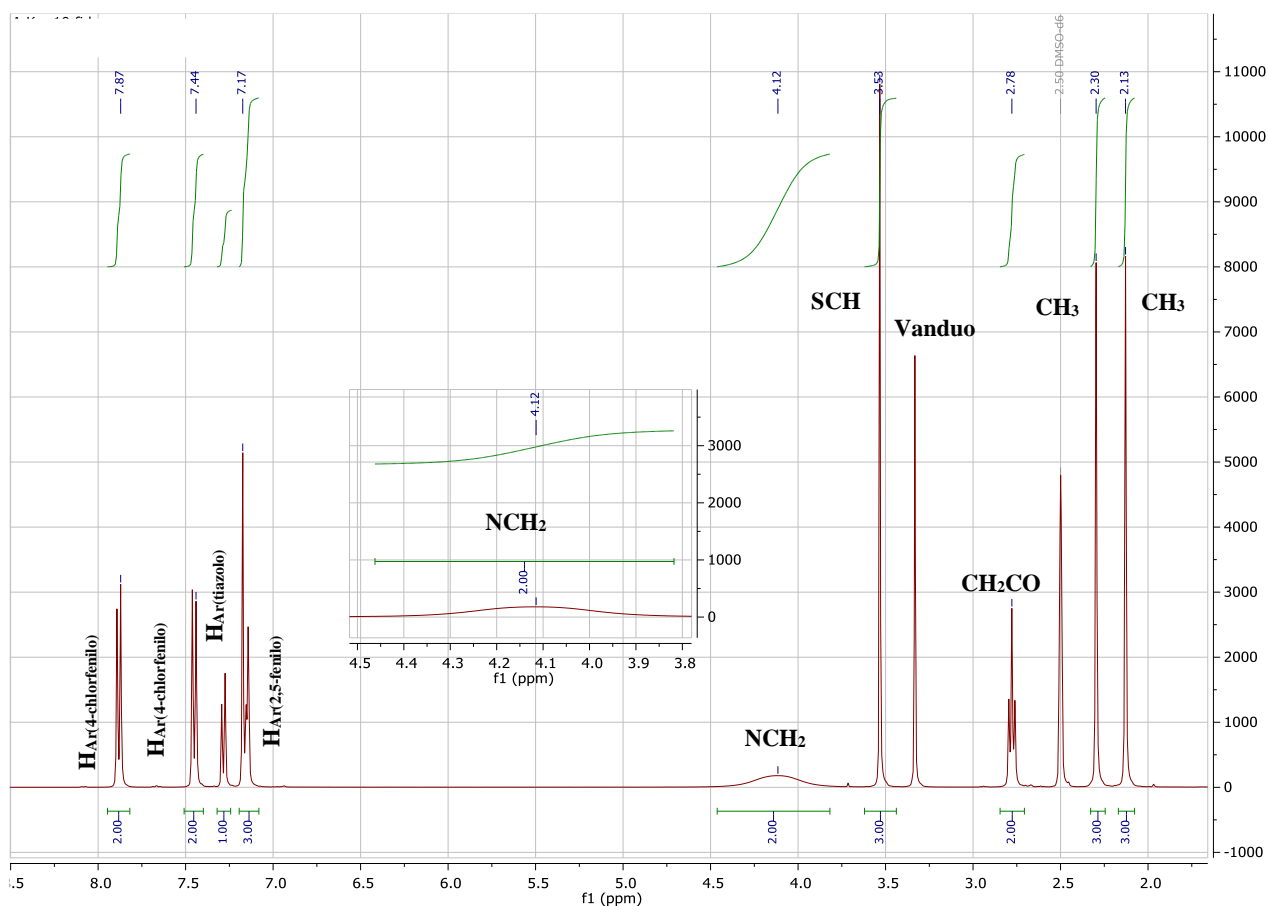
Junginiai **5a–c** susintetinti Hantčo reakcijos sintezės metodu iš tioureidorūgšties **4**, veikiant atitinkamai su 2-bromacetofenonu, 2-brom-4'-chloracetofenonu, 2-brom-3',4'-dichloracetofenonas (žr. 3.2. schemą). Reakcijas atliekant acetone virimo temperatūroje, iš verdančio mišinio išsikristalizavo tiazolai **5a–c** hidrobromidų druskų pavidalu. Jų lydimosi temperatūros buvo 115–118 °C (**5a**), 113–116 °C (**5b**), 121–124 °C (**5c**). Aukštesnė lydimosi temperatūra nei analogiška bazinių junginių **5a–c**, aprašytų ankstesniuose darbuose [43, 44] ir elementinės analizės duomenys, įrodo, kad susidarė hidrobromidų druskų tiazolai **5a–c**. Šių druskų **5a–c** ^1H , ^{13}C BMR, IR spektrų duomenys atitinka apraštus minėtuose darbuose.



3.2. schema. 3-{[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}propanhidrazido sintezė

Siekant iširti propano rūgšties įtaką biologiniam aktyvumui buvo sintetinamas hidrazidas **7b**, kuris gautas iš esterio **6b**. Kadangi esterinimo reakcijai buvo naudotas tiazolas **5b** hidrobromido pavidalu, todėl papildomai rūgštinis katalizatorius nebuvo naudotas. Reakcija vykdyta metanolyje mišinio virimo temperatūroje, o gauto esterio **6b** išeiga siekė net 92 %.

Junginio **6b** ^1H BMR spektre stebimi du singletai ties 2,13 ir 2,30 m. d. bei tripletas ties 2,78 m. d., priskirti atitinkamai dviejų CH_3 ir CH_2CO grupių protonams. ^1H BMR spektre siauras signalas ties 3,53 m. d. ir ^{13}C BMR spektre signalas ties 51,4 m. d. būdingas esterinės OCH_3 grupės protonams ir anglies atomui. Platus NCH_2 grupės singletinis signalas, galimai atsiradęs dėl erdvinio suvaržyto sukimosi apie Ar-N ryšį, matomas ties 4,12 m. d. [47] (žr. 3.1. pav.). ^1H BMR aromatinėje srityje stebimi multipletiniai signalai, į kuriuos įeina tiek aromatinių žiedų protonai, tiek tiazolo SCH grupės protonas.



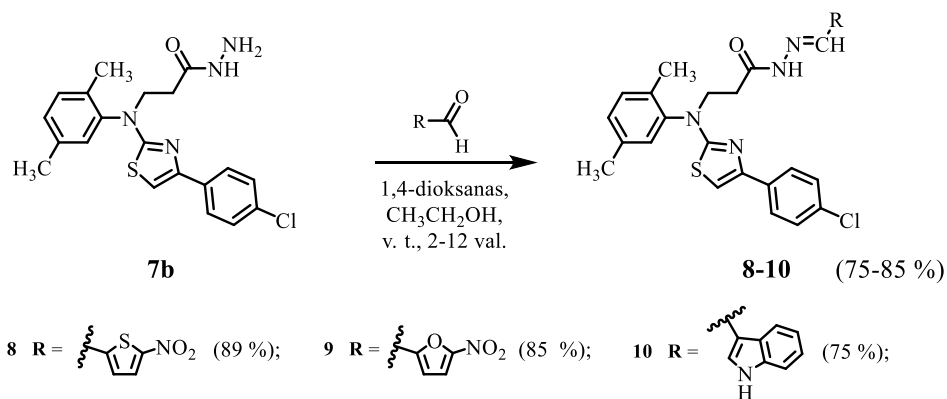
3.1. pav. Junginio **6b** ^1H BMR spektras (400 MHz, DMSO-d_6)

Kitame sintezės etape esterį **6b** veikiant hidrazino monohidratu 1,4-dioksane virimo temperatūroje 85 % išeiga susintetintas hidrazidas **7b**.

Lyginant junginių **6b** ir **7b** ^1H BMR spektrus nebematomas OCH_3 grupės protonų signalas ties 3,53 m. d., o stebimi naujai susidariusių NH ir NH_2 grupių singletiniai signalai atitinkamai ties 9,12 ir 4,07 m.d. Taip pat IR spektre sugerties juostos ties 3046 ir 3248 cm^{-1} priskirtos NH ir NH_2 grupėms, patvirtina hidrazido **7b** susidarymą.

3.3. Hidrazido kondensacija su heterocikliniais aldehidais

Žinoma, kad 5-nitro-2-tiofeno, 5-nitro-2-tiofeno ir indolo fragmentus turintys junginiai pasižymi įvairiu bioaktyvumu [48–50]. Todėl šiame darbe, atliekant hidrazido **7b** kondensacijos reakcijas su šiais heterocikliniais aldehidais 1,4-dioksane virimo temperatūroje ir mišinyje esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui, susintetinti hidrazono tipo junginiai **8–10** (žr. 3.3. schemą).

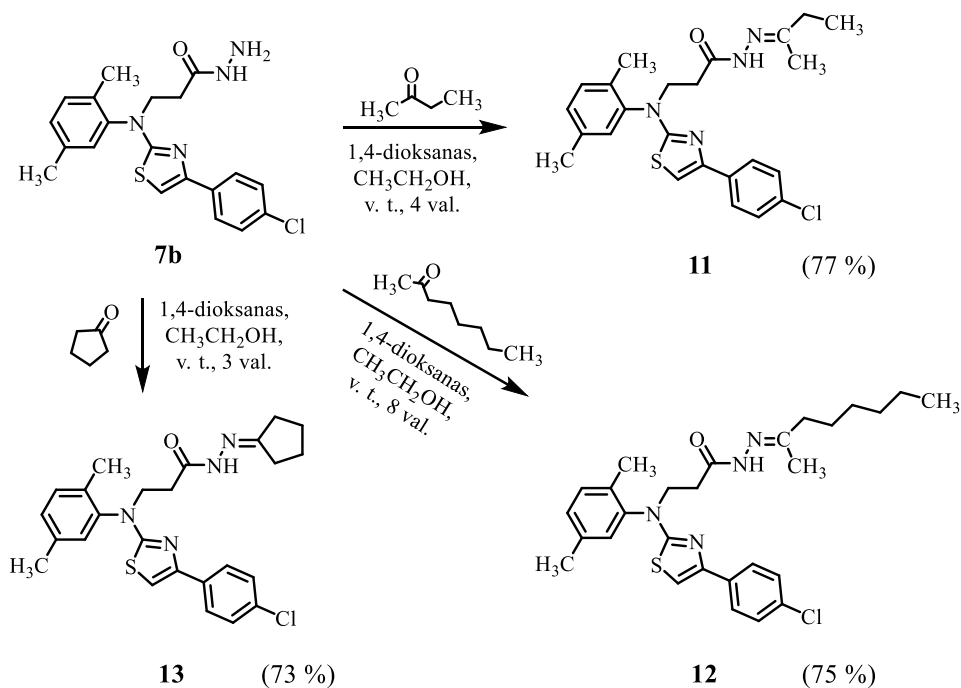


3.3. schema. Hidrazido **7b** kondensacija su heterocikliniais aldehidais

Junginio **8** ^1H BMR spektre matomi du nauji signalai ties 7,90 ir 8,11 m. d., priskirti $\text{N}=\text{CH}$ grupės protonui, o du singletai esantys ties 11,77 ir 11,85 m. d., būdingi NH grupės protonui. ^{13}C BMR spektre stebimas padidėjęs signalų skaičius ties aromatinėms anglims būdinga sritimi. Remiantis literatūroje aprašytais junginiais [51, 52] ir šiame darbe analizuojant, hidrazono **8** spektrą, užrašytą iš DMSO-d_6 tirpiklio, stebimi būdingi protonų signalų susidubliavimai. Todėl manoma, kad hidrazonas **8** šiame tirpiklyje taip pat egzistuoja kaip *E/Z* izomerų mišinys dėl jo amidinio ryšio suvaržymo [53]. Darinių **9** ir **10** ^1H , ^{13}C BMR spektruose, užrašytuose iš DMSO-d_6 tirpiklio, matomi analogiški spektrinių signalų susidubliavimai. O junginio **10** IR spektre stebimi sugerties maksimumai ties 3108 ir 3178 cm^{-1} priskirti dviem NH grupėms. Taip pat šiame spektre matoma $\text{C}=\text{N}$ grupės sugertis ties 1534 cm^{-1} , įrodo, kad susidarė hidrazonas **10**, turintis imidazolo fragmentą.

3.4. Hidrazido kondensacija su monoketonais

Atsižvelgiant į 2-butanilideno, 2-oktanilideno, ciklopentanilideno fragmentus turinčių darinių potencialų biologinį aktyvumą [54–56], nuspėta vykdyti hidrazido **7b** kondensacijos reakcijas su šiais monoketonais (žr. 3.4. schemą). Reakcijos vykdytos 1,4-dioksane virimo temperatūroje, mišinyje esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui. Gautų hidrazonų **11–13** išeiga buvo 73–77 %.

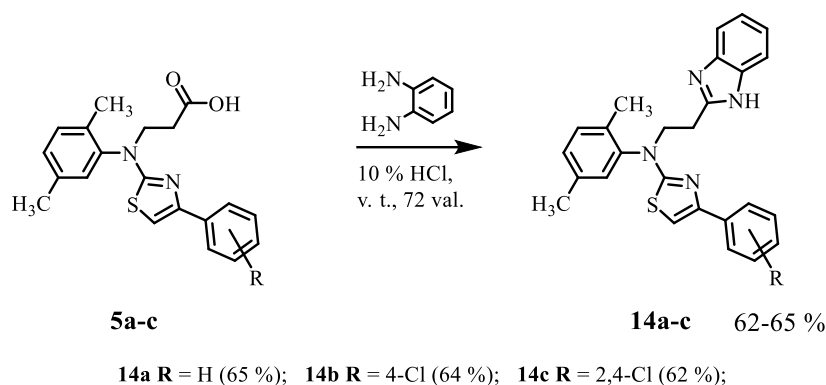


3.4. schema. Hidrazido **7b** kondenciacija su monoketonais

Kaip minėta ankstesniame poskyryje (žr. 3.3. poskyrį), tiek su heterocikliniais aldehidais, tiek ir su monoketonais susidarę hidrazonų tipo junginiai **11–13** galimai egzistuoja kaip *E/Z* izomerų mišiniai, todėl ¹H ir ¹³C spektruose stebimi keli tos pačios grupės signalų susidubliavimai. Junginio **11** ¹H BMR sprektre matomi alifatiniais protonams būdingoje srityje du singletiniai signalai ties 1,80 m. d. ir 1,84 m. d. bei dubletinis signalas ties 1,89 m. d., atitinkamai priskirti dviems CH₃ grupių ir CH₂ grupės protonams. Šie duomenys patvirtina, jog susidarė 2-butilideno fragmentą turintis hidrazonas **11**. Darinio **12** ¹H BMR spektro alifatinėje srityje matomas multiplėtai ir singletas ties 0,63–0,91 m. d. ir 1,78 m. d., priskirti dviems CH₃ grupės, priklausančios 2-otanolideno fragmentui, protonams, o tam pačiam pakaitui priklausantys CH₂ protonai matomi kaip du multiplėtiniai signalais, esantys atitinkamai ties 1,06–1,51 m. d. ir 2,07–2,11 m. d., tai įrodo, kad susidarė junginys **12** su 2-oktanilideno fragmentu. Darinio **13** ¹H BMR sprektre esantis multiplėtinis signalas ties 1,60–1,80 m. d., priskirtas ciklopentanilideno CH₂ grupių protonams.

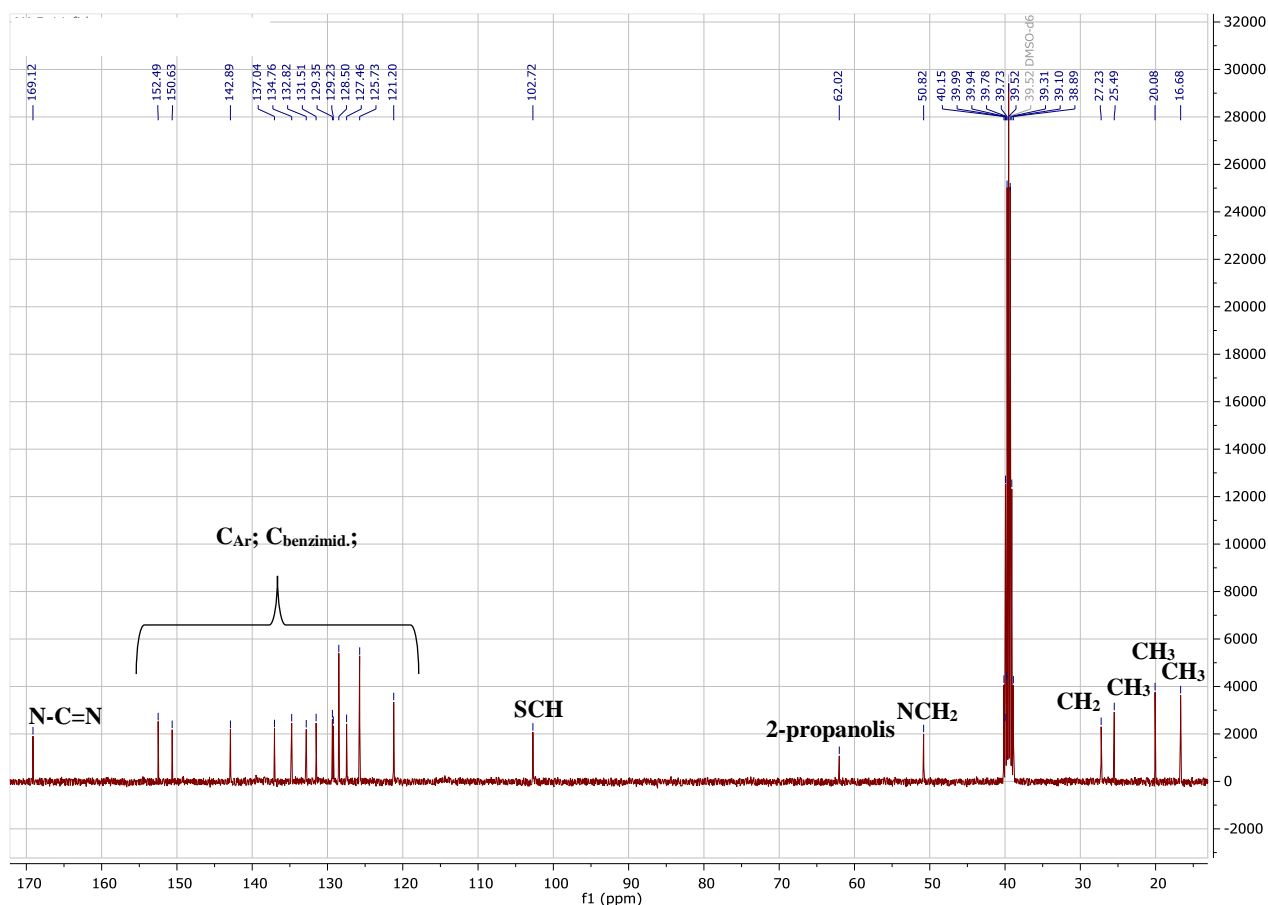
3.5. Benzimidazolo fragmentą turinčių darinių sintezė

Junginiai, savo struktūroje turintys benzimidazolo fragmentą, kaip buvo minėta literatūros apžvalgoje (žr. 1.2. poskyrį), pasižymi geru antibakteriniu ir antioksidaciniu aktyvumu. Todėl šiame darbe Filipso metodu buvo susintetinti dariniai **14a–c** su benimidazolo fragmentu (žr. 3.5. schemą). Hidrobromido druskų tiazolus **5a–c** veikiant 1,2-diaminobenzenu 10 % druskos rūgštyje virimo temperatūroje 72 val. Pasibaigus reakcijai gauti kristalai tirpinti 2-propanolyje ir skiesti 10 % kalio karbonato vandeniniu tirpalu dėl galimo organinių druskų susidarymo. Gautų junginių **14a–c** išeiga siekė 62–65 %.



3.5. schema. Benzimidazolo fragmentą turinčių darinių **14a-c** sintezė

Junginio **14a** ^1H BMR spektre 12,27 m. d. stebimas singletinis signalas, priskirtas NH grupės, priklausančios benzimidazolui, protonams. IR spektre šios grupės sugerties maksimumai, stebimi ties 3055 cm^{-1} , taip pat patvirtina NH grupės egzistavimą molekulyje. ^1H BMR spektre aromatiniams protonams būdingoje srityje matomas trylikai protonų priklausantis multipletas ties 6,78–7,95 m. d., įrodo, kad darinio molekulyje susiformavo benzimidazolo fragmentas. Tai patvirtina ir ^{13}C BMR spektro aromatinėms anglims būdingoje srityje esantis didesnis signalų skaičius (žr. 3.2. pav.).

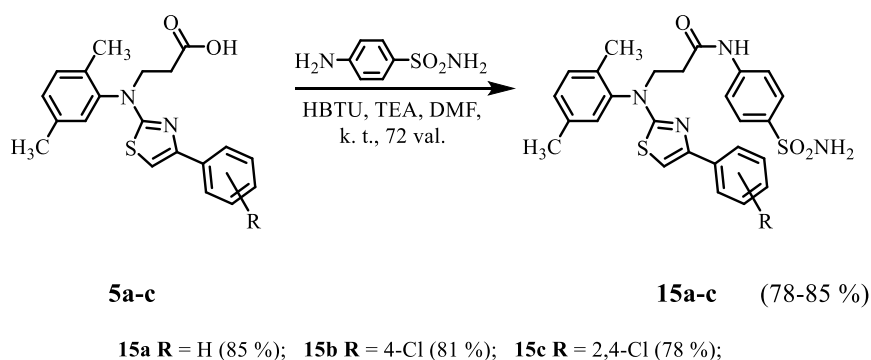


3.2. pav. Junginio **14a** ^{13}C BMR spektras (101 MHz, DMSO- d_6)

Junginių **14b** ir **14c** ^1H , ^{13}C BMR ir IR spektrų duomenys analogiškai įrodo benzimidazolo fragmento buvimą molekulyje.

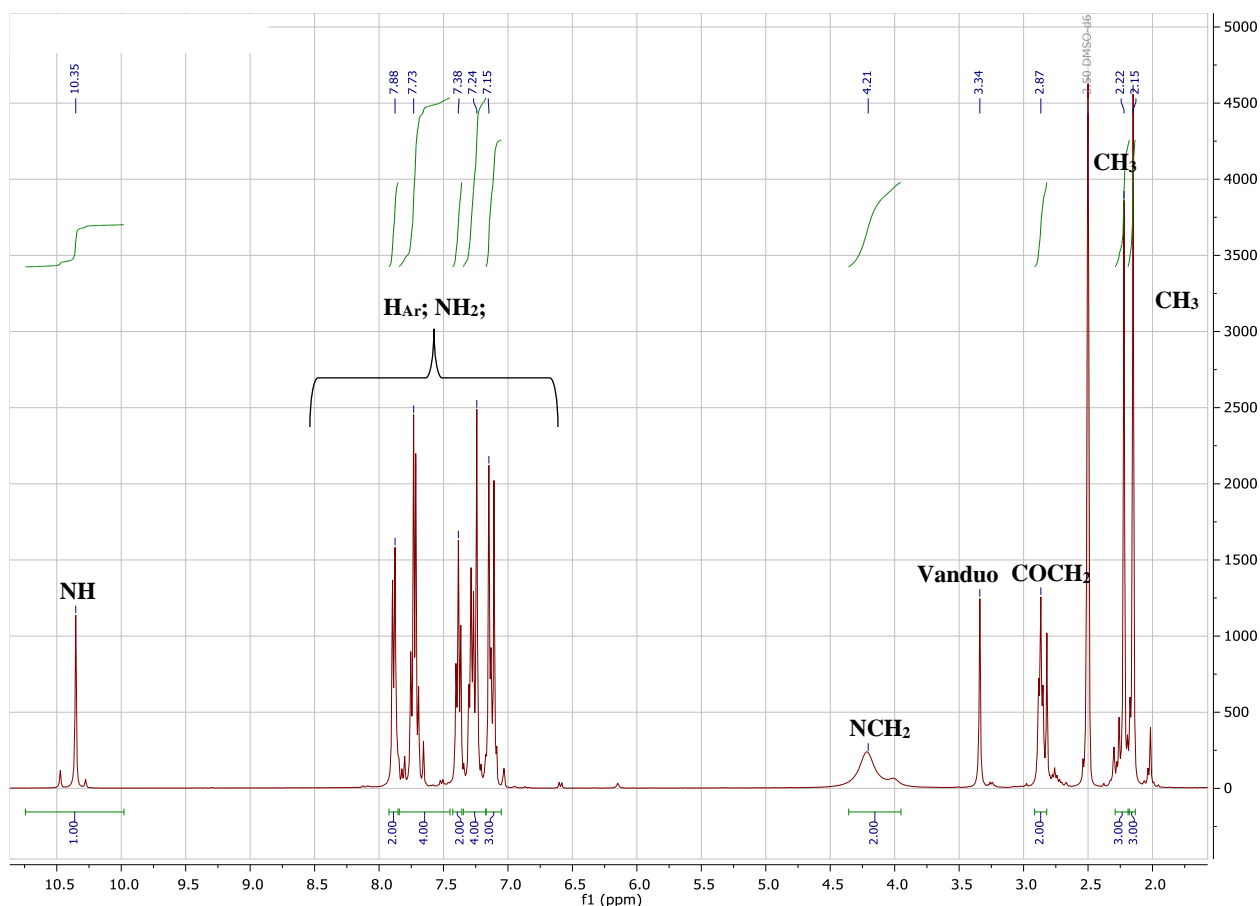
3.6. Amido fragmentą turinčių darinių sintezė

Remiantis atlikta literatūros apžvalga (žr. 1.4. poskyrį), pastebėta, kad amido fragmentas junginiuose padidina jų biologinį aktyvumą. Taip pat šiame poskyryje pateikiami įvairūs metodai, iš kurių vienas (veikiant kopuliavimo reagentu) buvo pritaikytas ir šiame darbe. Panaudojant HBTU kopuliavimo reagentą, vieno etapo reakcijos metu buvo modifikuoti 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aryl-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgšties darinių **5a–c** karboniliniai fragmentai, įvedant į jų struktūrą amido fragmentą (žr. 3.6. schemą). Pirmiausiai atitinkami hidrobromido druskų tiazolai **5a–c**, 4-aminobenzensulfonamidas ir TEA, naudota kaip bazė, buvo ištirpinti DMF tirpiklyje, mišinį maišant kambario temperatūroje 15 min. Reakcijai pasirinktas kopuliavimo reagentas HBTU ištirpintas DMF atskirai ir tirpalas sulašintas į pradinį mišinį. Po 72 val. geromis 75–85 % išeigomis gauti junginiai **15a–c**. Kadangi amidams gauti reikalinga bazinė terpė, o reakcijos atliktos ne su baziniais junginiais **5a–c**, o turinčiais hidrobromido pavidalą, todėl buvo nuspręsta naudoti didesnę kiekį TEA.



3.6. schema. Amido fragmentą turinčių darinių **15a–c** sintezė

Junginių **15a–c** ^1H BMR spektruose pastebėtas signalų susidulivimą galima atsiradęs dėl naujai įvestų pakaitų erdvinių trukdžių laisvai sukstis apie amidinį ryšį. Darinio **15a** ^1H BMR spektre matomas singletinis signalas ties 10,35 m. d., priskirtas NH grupės protonams. Tame pačiame spektre aromatiniais protonams būdingoje srityje ties 7,07–7,95 m. d. fiksuojamas multipletinis signalas, kurį suintegravus gauti penkiolika protonų, iš kurių trylika priklauso aromatiniais žiedams ir du protonai priskirti NH_2 grupės protonams (žr. 3.3. pav.). ^{13}C BMR spektre aromatinių anglių srityje padidėjęs smailių skaičius taip pat patvirtina amido fragmento susidarymą junginyje **15a**. Analizuojant IR spektrą NH grupė matoma sugerties spektro maksimumui esant ties 3253 cm^{-1} .



3.3. pav. Junginio 15a ^1H BMR spektras (400 MHz, DMSO-d_6)

Darinių 15b ir 15c ^1H , ^{13}C BMR ir IR spektrai buvo analogiški.

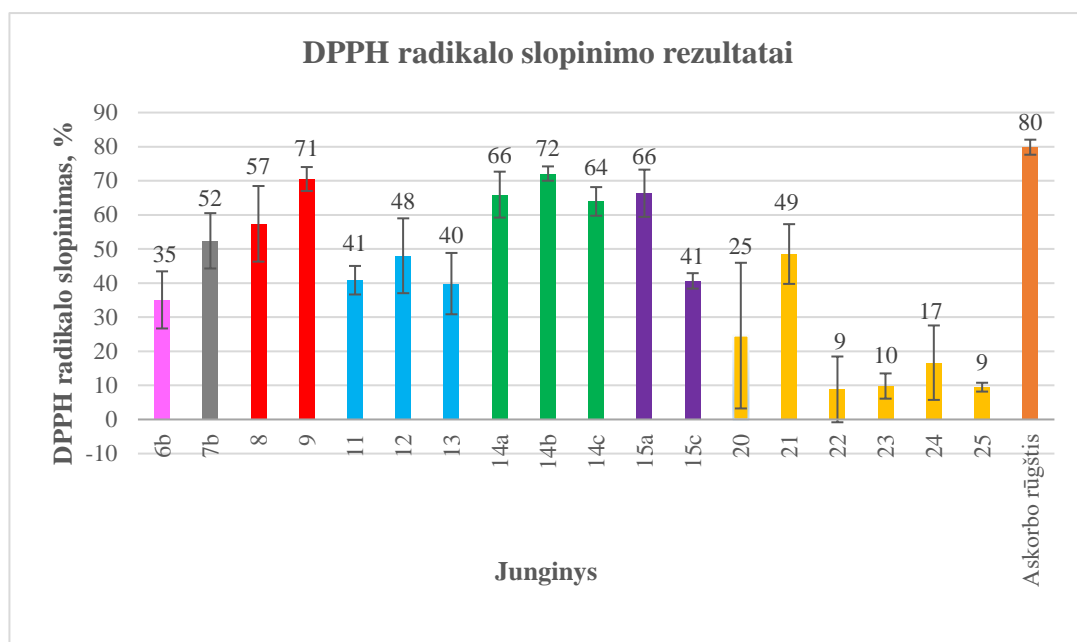
3.7. Tiriamųjų junginių antioksidacinis ir antibakterinis tyrimas

3.7.1. Tiriamųjų junginių DPPH radikalo slopinimo įvertinimas

Šiame darbe DPPH metodu buvo ištirtos antioksidacinės savybės naujai susintetintų junginių **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–c**, **16–25** (žr. 3.4. pav.). Ne visi junginiai vienodai slopino DPPH radikalą. Lyginant su propano rūgštimis **22–23** naujai susintetinti junginiai **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–b** pasižymėjo didesniu antioksidaciniu poveikiu. Efektyviausiai DPPH radikalą slopino, viršijo 70 %, benzimidazolo fragmentą turintys dariniai **14a–c**, iš kurių didžiausiu aktyvumu pasižymėjo *N*-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-4-(4-chlorfenil)-*N'*-(2,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-aminas **14b** su 4-chlorfenilo pakaitu. Taip pat junginiams **14a**, **14c**, kurių DPPH radikalo slopinimas buvo atitinkamai 66 ir 64 %, būdingas didesnis antioksidacinis aktyvumas nei kitiems naujai susintetintiems junginiams lyginant su standartu askorbo rūgštimi. Iš visų tirtų heterociklinių ir aciklinių hidrazonų **8–13** lyginant su askorbo rūgštimi, aktyviausias junginys, kurio DPPH radikalo slopinimas 71 %, buvo

3- {[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino}-*N'*-(5-nitrofurano-2-il)metilen]propanhidrazidas (**9**).

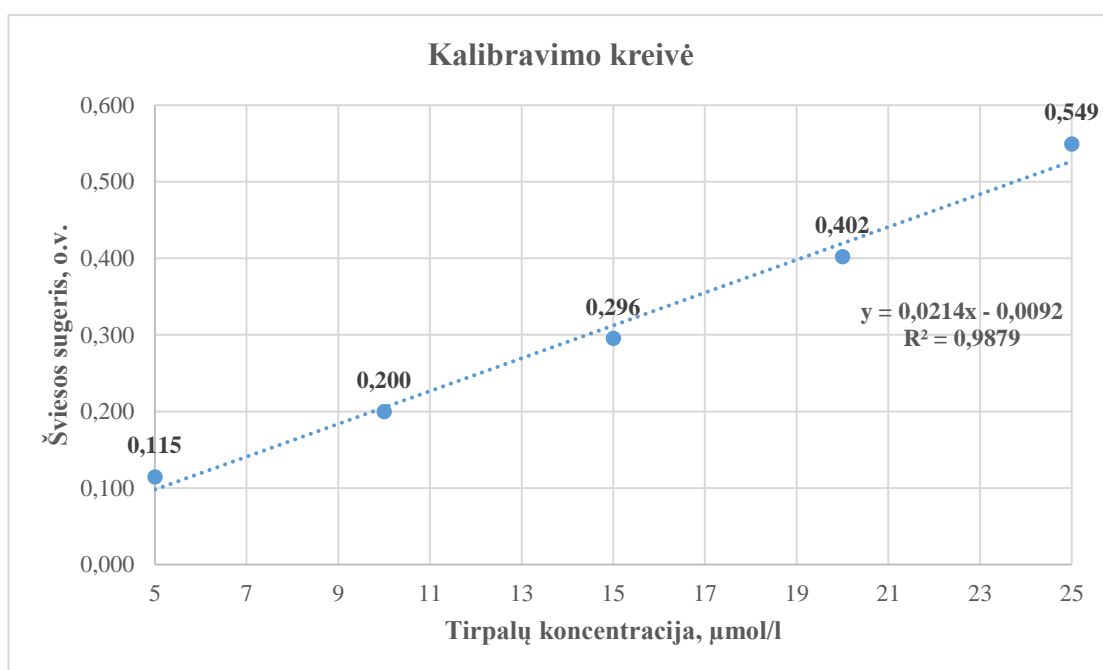
Šis hidrazonas savo struktūroje turi 5-nitro-2-furano fragmentą. Iš amidų klasės junginių **15a–c**, stipresnes antioksidacines savybes turėjo junginys **15a** su fenilo pakaitu. Jis pasižymėjo 66% DPPH radikalo slopinimu. Kitiems tirtiems junginiams **6b**, **7b**, **8**, **11–13**, **15c**, **20–25** būdingos silpnos antioksidacinės savybės arba jie **16–19** iš vis neslopino DPPH laisvojo radikalo.



3.4. pav. DPPH radikalo slopinimo tyrimo rezultatai

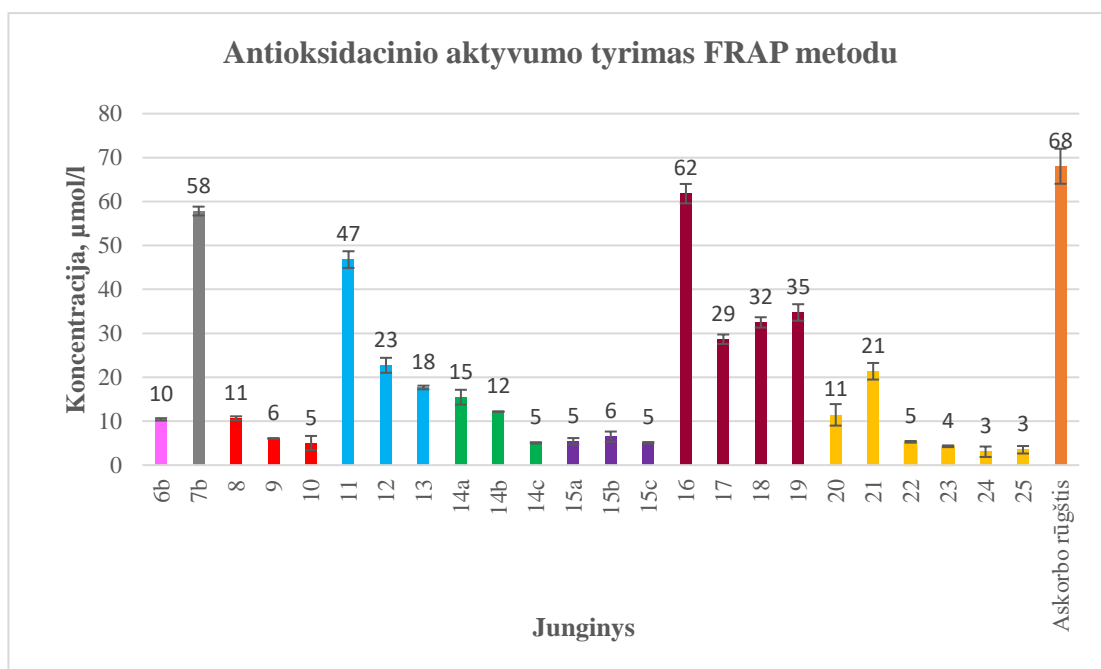
3.7.2. Tiriamųjų junginių antioksidacinio aktyvumo įvertinimas naudojant FRAP metodą

Tyrimo buvo sudaryta skirtingų koncentracijų $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ vandeninių tirpalų kalibravimo kreivė, kuria naudojantis apskaičiuotos Fe (II) koncentracijos (žr. 3.5.pav.).



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

Pagal apskaičiuotas Fe (II) koncentracijas buvo įvertintos 1 mg/ml junginių **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–c**, **16–25** antioksidacinės savybės lyginant su askorbo rūgštimi kaip standartu (žr. 3.6. pav.).



3.6. pav. Tiriamųjų junginių antioksidacinio aktyvumo įvertinimas naudojant FRAP metodą

Išanalizavus FRAP tyrimo rezultatus nustatyta, kad efektyviausiu antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo trys junginiai **7b**, **11**, **16**. Iš visų tirtų junginių klasių didžiausiu aktyvumu išsiskyrė chinolono klasės junginiai **16–19**. Geriausiai antioksidaciniu aktyvumu pasižymėjo 5,8-dimetil-1-[4-(naftalen-2-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-onas (**16**), kurio struktūroje yra naftileno fragmentas. Lyginant su askorbo rūgštimi panašus antioksidacinis poveikis būdingas 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanhidrazidui (**7b**). Iš visų tirtų heterociklinių ir aciklinių hidrazonų **8–13**, lyginant su askorbo rūgštimi, aktyviausias buvo N'-(butan-2-iliden)-3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]propanhidrazidas (**11**), turintis 2-butanilideno fragmentą. Iš benzimidazolų klasės junginių **14a–c**, stipresnes antioksidacines savybes turėjo junginys **14a** su fenilo pakaitu. Amidų klasės junginiai **15a–c** nepasižymėjo stipriomis antioksidacinėmis savybėmis, jų visų aktyvumas buvo panašus, šiek tiek didesnis – junginio **15a** su fenilo pakaitu. Visi naujai susintetinti junginiai **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–b** buvo aktyvesnės ar tokio paties aktyvumo lyginant su 3-[(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštimi **22–24**. Iš visų tirtų propano rūgščių **20–25**, didesnę aktyvumą, lyginant su standartu askorbo rūgštimi, turėjo 3-[(2,5-dimetilfenil)[4-(2-okso-2*H*-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]propano rūgštis (**21**) su kumarino fragmentu.

3.7.3. Naujai susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo įvertinimas prieš gramteigiamas bakterijas

Šiame darbe antibakterinis naujai susintintų junginių **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–c**, aktyvumas nustatytas agar difuziniu metodu prieš gramteigiamą *Bacillus subtilis* bakterijų kultūrą, lyginant su standartu *levofloksacinu*. Tyrime naudotos skirtingas junginių koncentracijas, kurios buvo 1000, 100, 25 μg/ml. Naujai susintetintų junginių **6b**, **7b**, **8–13**, **14a–c**, **15a–c** antibakterinio aktyvumo rezultatai pateikti 3.1. lentelėje.

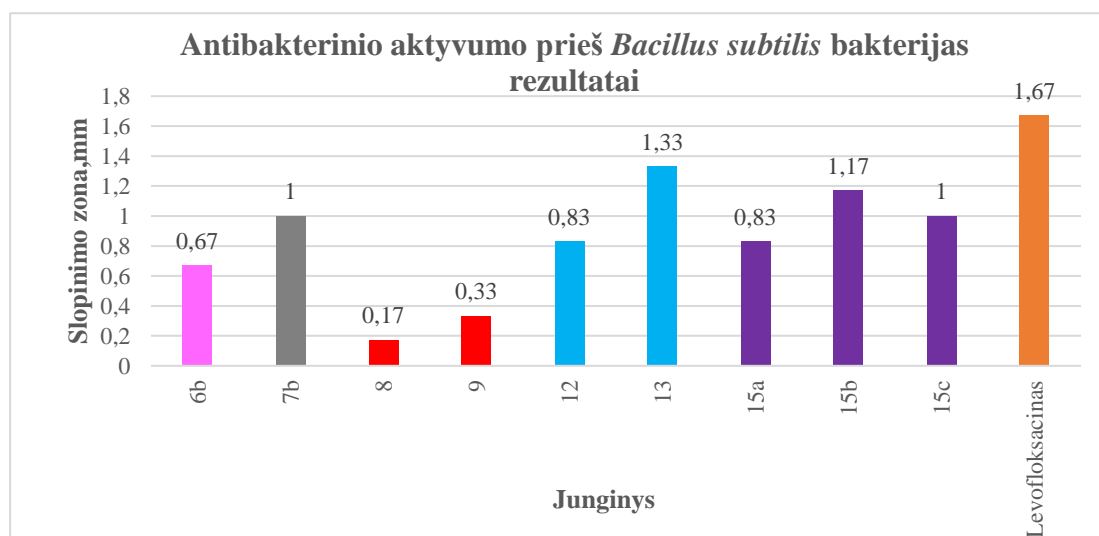
3.1. lentelė. Tiramųjų junginių antibakterinio aktyvumo rezultatai prieš gramteigiamą bakterijų kultūrą

Junginio koncentracija	Junginys														
	6b	7b	8	9	10	11	12	13	14a	14b	14c	15a	15b	15c	
25 µg/ml	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	
100 µg/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	
1000 µg/ml	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	

+ – bakterijų augimas slopinamas; -- bakterijų augimas neslopinamas;

Iš pateiktų duomenų matyti, kad junginiai **6b**, **7b**, **8**, **9**, **12**, **13**, **15a–c** gramteigiamas bakterijas slopino esant mažiausiai 25 µg/ml koncentracijai. Kiti dariniai **10**, **11**, **14a** buvo veiksmingi, naudojant 100 µg/ml koncentraciją. *Bacillus subtilis* bakterijas junginys **14b** slopino esant tik 1000 µg/ml koncentracijai, o benzimidazolo fragmentą turintis darinys **14c** šios gramteigiamos bakterijų kultūros visiškai neslopino. Šis tyrimas patvirtina, literatūros apžvalgoje (žr. 1.2. poskyrį) minėtą tyrimą, kad benzimidazolo fragmentą turintys dariniai gramteigiamas bakterijas slopina silpnai.

Atlikus bakterijų augimą stabdančių savybių tyrimą su 25 µg/ml naujai susintetintų tiramųjų junginių koncentracija (žr. 3.7. pav.) nustatyta, kad iš visų tirtų naujai susintetintų junginių geriausiu atyvumu prieš *Bacillus subtilis* bakterijų kultūrą pasižymėjo 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-N'-ciklopentilidenpropanhidrazidas (**13**), molekulėje turintis ciklopentanilideno fragmentą. Šio hidrazono tipo darinio **13** bakterijų slopinimo zona buvo 1,33 mm. Kiti hidrazonų klasės dariniai **8–12** buvo mažiau aktyvūs ar iš vis neslopino gramteigiamų bakterijų, lyginant su standartu *levofloksacinu*. Kiek didesniu nei 0,80 mm bakterijų slopinimu pasižymėjo junginys **12** su 2-oktanilideno fragmentu. Taip pat pakankamai geru antibakteriniu aktyvumu pasižymėjo visi tirti amidų klasės junginiai **15a–c** lyginant su antibiotiku *levofloksacinu*. Šioje klasėje efektyviausiu buvo 3-[[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il](2,5-dimetilfenil)amino]-N-(4-sulfamoilfenil)propanamidas (**15b**), struktūroje turintis 4-chlorfenilo fragmentą. Šio junginio **15b** bakterijų slopinimo zona buvo 1,17 mm. Esteris **6b** ir hidrazidas **7b** *Bacillus subtilis* bakterijų kultūrą veikė vidutiniškai lyginant su *levofloksacinu*, jų slopinimo zona atitinkamai buvo 0,67 ir 1,00 mm



3.7. pav. *Bacillus subtilis* bakterijų augimo slopinimo, esant 25 µg/ml naujai susintetintų junginių koncentracijai, rezultatai

3.7.4. Tiriamųjų junginių antibakterinio aktyvumo įvertinimas prieš gramneigiamas bakterijų kultūras

Šiame darbe antibakterinis junginių **16–21, 24, 25** aktyvumas nustatytas agar difuziniu metodu prieš gramneigiamas *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris* bakterijų kultūras, lyginant su standartu *levofloksacinu*. Tyrime naudotos skirtingas junginių koncentracijas, kurios buvo 1000, 500, 250 µg/ml. Tiriamųjų junginių **16–21, 24, 25** antibakterinio aktyvumo rezultatai prieš skirtingas gramneigiamų bakterijų kultūras pateikti 3.2. lentelėje.

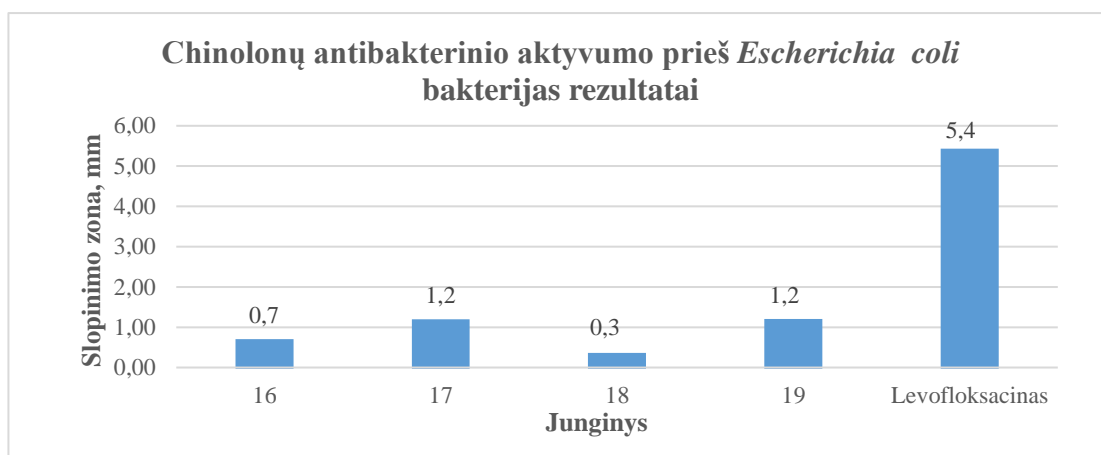
3.2. lentelė. Tiriamųjų junginių antibakterinio aktyvumo rezultatai prieš gramneigiamas bakterijų kultūras

Bakterijų kultūra Junginys	<i>Escherichia coli</i>	<i>Rhizobium radiobacter</i>	<i>Xanthomonas campestris</i>
16	1000	1000	+
17	1000	1000	1000
18	1000	1000	+
19	1000	1000	1000
20	1000	1000	250
21	500	500	500
24	500	500	500
25	500	500	500

+ – bakterijų augimas neslopinimo; tiriamųjų junginių koncentracija pateikta µg/ml;

Iš pateiktų duomenų matyti, jog chinolonų klasės junginiai **16–19** ir propano rūgštys **20–23** *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris* bakterijų augimą slopino esant skirtingoms mažiausioms tiriamųjų junginių koncentracijoms. Chinolonai **16–19** visas gramneigiamas bakterijas geriausiai veikė esant 1000 µg/ml koncentracijai, išskyrus junginius **16** ir **18**, kurie nebuvo veiksmingi prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas. Propano rūgštys **20–23** buvo veiksmingos prieš gramneigiamas bakterijas, esant 1000, 500 ir 250 µg/ml koncentracijoms.

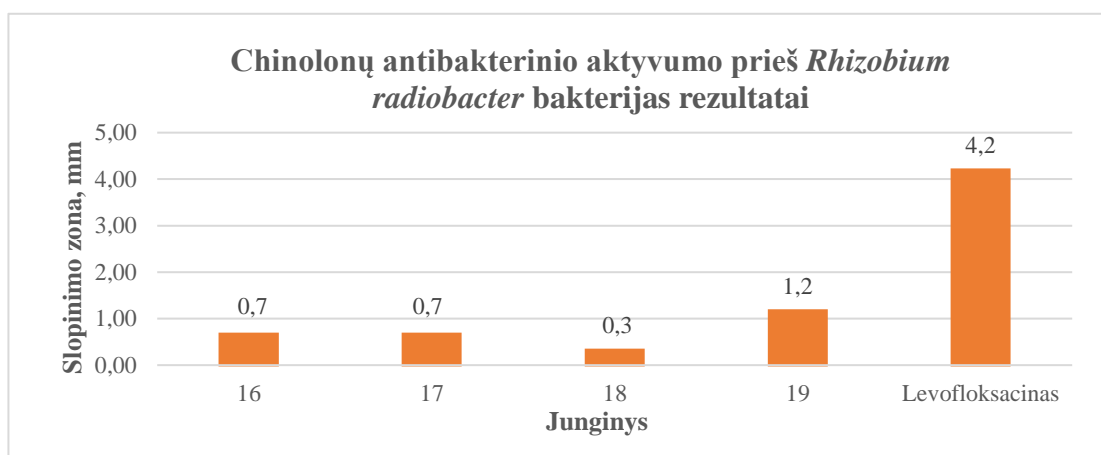
Chinolonų **16–19** antibakterinis aktyvumas prieš *Escherichia coli* bakterijų kultūrą įvertintas, lyginant su antibiotiku *levofloksacinu*, 1000 µg/ml koncentracijos tiriamųjų tirpalų sugebėjimą slopinti šiuos mikroorganizmus (žr. 3.8. pav.).



3.8. pav. *Escherichia coli* bakterijų augimo slopinimo, esant 1000 µg/ml tiriamųjų junginių koncentracijai, rezultatai

Ištirtų darinių **16–19** antibakterinio aktyvumo įvertinimo duomenys rodo, kad prieš *Escherichia coli* bakterijas efektyviausi buvo junginiai **17, 19**, savo struktūroje turintys atitinkamai naftilo ir 4-bromfenilo pakaitus. Šių abiejų darinių **17, 19** bakterijų augimo slopinimo zona buvo 1,2 mm. Junginiams **16, 18** būdingas žemas antibakterinis aktyvumas prieš *Escherichia coli* bakterijas lyginant su standartu.

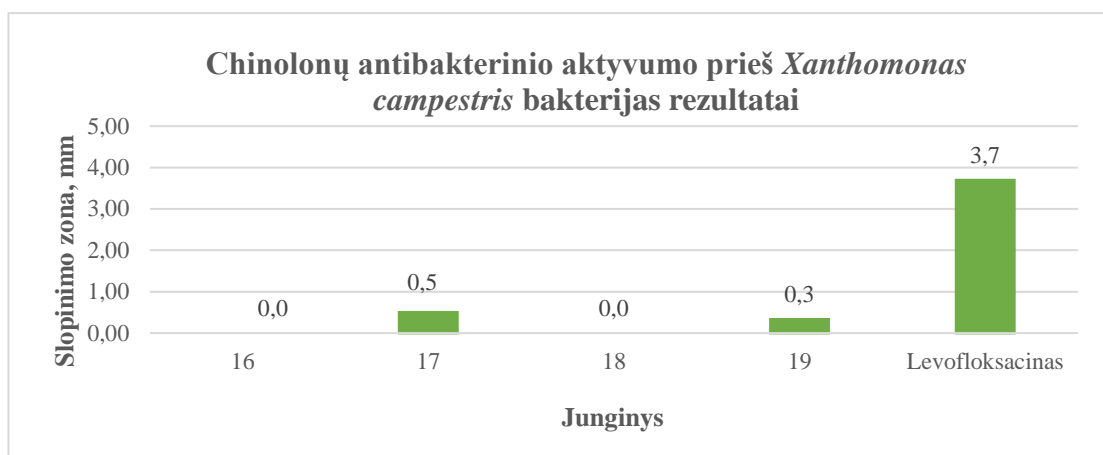
Su chinolonais **16–19** atliktas antibakterinio aktyvumo vertinimas taip pat ir prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijų kultūrą, esant 1000 µg/ml tiriamųjų tirpalų koncentracijai (žr. 3.9. pav.).



3.9. pav. *Rhizobium radiobacter* bakterijų augimo slopinimo, esant 1000 µg/ml tiriamųjų junginių koncentracijai, rezultatai

Iš darinių **16–19** antibakterinio aktyvumo įvertinimo duomenų matyti, kad prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas didžiausiu aktyvumu pasižymėjo junginys **19**, molekulėje turintis 4-bromfenilo pakaitą. Šio darinio **19** bakterijų augimo slopinimo zona buvo 1,2 mm. Junginiams **16–18** būdingas žemas antibakterinis aktyvumas prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas lyginant su antibiotiku *levofloksacinu*.

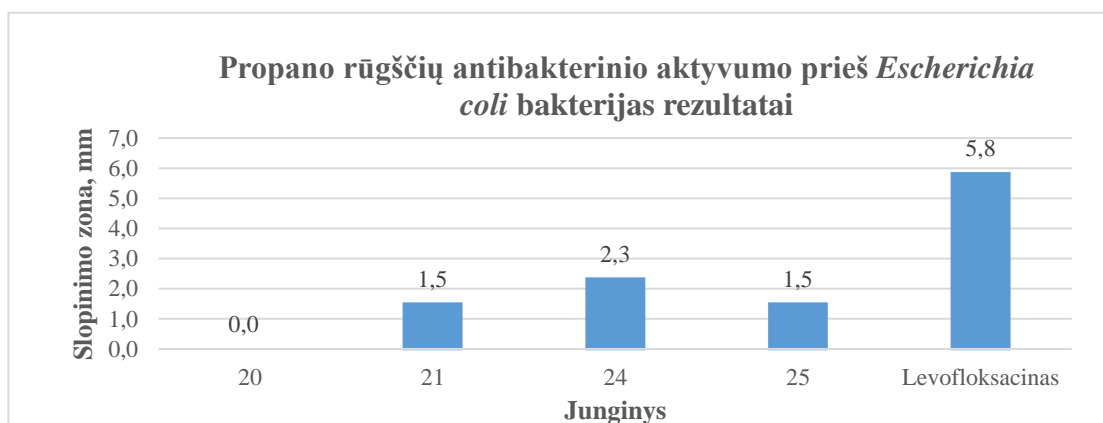
Xanthomonas campestris bakterijų augimo slopinimo tyrimo vertinimas atliktas su chinolonų **16–19** tirpalais, esant 1000 µg/ml koncentracijai (žr. 3.10. pav.).



3.10. pav. *Xanthomonas campestris* bakterijų augimo slopinimo, esant 1000 µg/ml tiriamųjų junginių koncentracijai, rezultatai

Ištirtų darinių **16–19** antibakterinio aktyvumo įvertinimo duomenys rodo, kad prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas junginiams **17, 19** buvo būdingas žemas antibakterinis aktyvumas, lyginant su standartu *levofloksacinu*, arba dariniai **16, 18** šių bakterijų augimo visiškai neslopino.

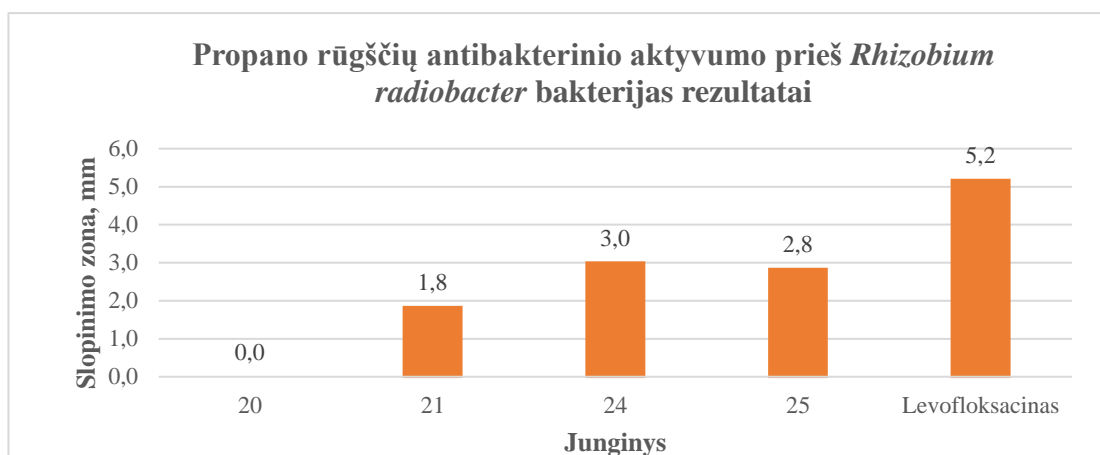
Propano rūgščių **20, 21, 24, 25** antibakterinis aktyvumas prieš *Escherichia coli* bakterijų kultūrą įvertintas, esant 500 µg/ml koncentracijos tiriamųjų tirpalų sugebėjimą slopinti šiuos mikroorganizmus lyginant su antibiotiku *levofloksacinu* (žr. 3.11. pav.).



3.11. pav. *Escherichia coli* bakterijų augimo slopinimo, esant 500 µg/ml tiriamųjų junginių koncentracijai, rezultatai

Iš darinių **20, 21, 24, 25** antibakterinio aktyvumo įvertinimo duomenų matyti, kad prieš *Escherichia coli* bakterijas efektyviausias buvo junginys **24**, struktūroje turintis 3,4-dichlorfenilo fragmentą. Jo **24** bakterijų augimo slopinimo zona buvo 2,3 mm. Junginiai **21, 25** gramneigiamas *Escherichia coli* bakterijas slopino silpnai, lyginant su *levofloksacinu*, o darinys **20** visiškai neslopino šių mikroorganizmų.

Su propano rūgštimis **20, 21, 24, 25** atliktas antibakterinio aktyvumo vertinimas taip pat ir prieš *Rhizobium radiobakter* bakterijų kultūrą, esant 500 µg/ml tiriamųjų tirpalų koncentracijai (žr. 3.12. pav.).



3.12. pav. *Rhizobium radiobacter* bakterijų augimo slopinimo, esant 500 µg/ml tiriamųjų junginių koncentracijai, rezultatai

Iš ištirtų darinių **20**, **21**, **24**, **25** antibakterinio aktyvumo įvertinimo duomenų matyti, kad prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijas didžiausiu aktyvumu pasižymėjo junginys **24**, molekulėje turintis 3,4-dichlorfenilo pakaitą. Šio darinio **24** bakterijų augimo slopinimo zona buvo 3,0 mm. Junginiams **21**, **25** būdingas mažesnis aktyvumas prieš šiuos mikroorganizmus, atitinkamai slopinimo zonos buvo 1,8 ir 2,8 mm, o darinys **20** visiškai nepaveikė *Rhizobium radiobacter* bakterijų kultūros.

Xanthomonas campestris bakterijų augimo slopinimo tyrimo vertinimas atliktas su propano rūgščių **16–19** tirpalais, esant 500 µg/ml koncentracijai (žr. 3.13.pav.).



3.13. pav. *Xanthomonas campestris* bakterijų augimo slopinimo, esant 500 µg/ml tiriamųjų junginių koncentracijai, rezultatai

Darinių **20**, **21**, **24**, **25** antibakterinio aktyvumo įvertinimo duomenys rodo, kad didžiausiu aktyvumu prieš *Xanthomonas campestris* bakterijas pasižymėjo junginys **24**, struktūroje turintis 3,4-dichlorfenilo fragmentą. Šio darinio **24** bakterijų augimo slopinimo zona buvo 2,8 mm. Kiti junginiai **21**, **25** šias gramneigiamas bakterijas slopino silpniau, jų **21**, **25** abiejų slopinimo zona buvo 2,0 mm. O darinys **20** nebuvo visiškai aktyvus prieš *Rhizobium radiobacter* bakterijų kultūrą.

Išvados

1. Iširtos 3-{{[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]}(2,5-dimetilfenil)amino}propanhidrazido reakcijos su heterocikliniais aldehidais ir monoketonais, pastebėta, kad produktai DMSO-d₆ tirpaluose egzistuoja *Z/E* izomerų pavidalu;
2. 3-{{(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino}propano rūgštis veikiant 1,2-fenilendiaminu pritaikius Filipino metodą, susiformuoja 2-pakeistą benzimidazolo fragmentą molekulėje turintys dariniai.
3. Amidinio ryšio formavimui 3-{{(2,5-dimetilfenil)(4-aril-1,3-tiazol-2-il)amino}propano rūgščių reakcijose su 4-aminobenzensulfonamidu, reikalingas HBTU kopuliavimo reagentas ir bazinė aplinka.
4. Geriausiai DPPH laisvąjį radikalą slopino *N*-[2-(1*H*-benzimidazol-2-il)etil]-4-(4-chlorofenil)-*N*-(2,5-dimetilfenil)-1,3-tiazol-2-aminas, turintis benzimidazolo ir 4-chlorofenilo fragmentus. Stipriausiu antioksidaciniu poveikiu, taikant FRAP metodą, pasižymėjo 5,8-dimetil-1-[4-(2-okso-2*H*-chromen-3-il)-1,3-tiazol-2-il]-2,3-dihidrochinolin-4(1*H*)-onas, turintis naftileno fragmentą.
5. Gramteigiamas *Bacillus subtilis* bakterijas geriausiai slopino 3-{{[4-(4-chlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]}(2,5-dimetilfenil)amino}-*N'*-ciklopentilidenpropanhidrazidas, turintis ciklopentanolideno ir 4-chlorofenilo fragmentus, o visas gramneigiamas *Escherichia coli*, *Rhizobium radiobacter*, *Xanthomonas campestris* bakterijas efektyviausiai slopino 3-{{[4-(3,4-dichlorfenil)-1,3-tiazol-2-il]}(2,5-dimetilfenil)amino}propano rūgštis, turinti 2,4-dichlorofenilo fragmentą.

Literatūros sąrašas

1. RAMOS-INZA, S., et al. Thiazole moiety: an interesting scaffold for developing new antitumoral compounds. *Heterocycles-Synthesis and Biological Activities* [interaktyvus]. IntechOpen, 2019 [žiūrėta 2019-04-02]. Prieiga per doi: [10.5772/intechopen.82741](https://doi.org/10.5772/intechopen.82741).
2. DAS, D., et al.. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2016, 109, p. 89-98 [žiūrėta 2019-03-25]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2015.12.022](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.022).
3. SHARMA, D., et al. Synthesis, molecular modelling and biological significance of *N*-(4-(4-bromophenyl)thiazol-2-yl)-2-chloroacetamide derivatives as prospective antimicrobial and antiproliferative agents. *BMC Chemistry* [interaktyvus]. 2019, 13.1, p. 46 [žiūrėta 2019-04-02]. Prieiga per doi: [10.1186/s13065-019-0564-0](https://doi.org/10.1186/s13065-019-0564-0).
4. ROSTOM, S. A. F., et al. Bifunctional ethyl 2-amino-4-methylthiazole-5-carboxylate derivatives: Synthesis and in vitro biological evaluation as antimicrobial and anticancer agents. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus] 2014, 76, p. 170-181 [žiūrėta 2019-04-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.02.027](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.027).
5. SINHA, S., et al. Design, synthesis and identification of novel substituted 2-amino thiazole analogues as potential anti-inflammatory agents targeting 5-lipoxygenase. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus], 2018, 158, p. 34-50 [žiūrėta 2019-04-02]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.08.098](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.098).
6. AYATI, A., et al. Synthesis and biological evaluation of new coumarins bearing 2,4-diaminothiazole-5-carbonyl moiety. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2018, 155, p. 483-491 [žiūrėta 2019-04-04]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.015).
7. ABO-ASHOUR, M. F., et al. Synthesis and biological evaluation of 2-aminothiazole-thiazolidinone conjugates as potential antitubercular agents. *Future medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2018, 10.12, p. 1405-1419 [žiūrėta 2019-04-03]. Prieiga per doi: [10.4155/fmc-2017-0327](https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0327).
8. MOHAMED, F. Z., et al. biochemical Studies of (5-*p*-chlorophenyl-2-benzo-5,6-coumarin-3-ylthylidene aminothiazole) as antitumor agent. *Asian Journal of Research in Biochemistry* [interaktyvus]. 2018, p. 1-16 [žiūrėta 2019-04-03]. Prieiga per: journalajrb.com/index.php/AJRB/article/view/29831.
9. SINGH, N., et al. Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-aminothiazole derivatives. *J. Chem. Pharm. Res* [interaktyvus]. 2010, 2.3, p. 691-698 [žiūrėta 2019-04-04]. ISSN 0975-7384. Prieiga per: jocpr.com.
10. CHEN, Y. Y., et al. Novel naphthalimide aminothiazoles as potential multitargeting antimicrobial agents. *ACS medicinal chemistry letters* [interaktyvus]. 2017, 8.12, p. 1331-1335 [žiūrėta 2019-04-08]. Prieiga per doi: [10.1021/acsmchemlett.7b00452](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00452).
11. NAAZ, F., et al. Molecular modeling, synthesis, antibacterial and cytotoxicity evaluation of sulfonamide derivatives of benzimidazole, indazole, benzothiazole and thiazole. *Bioorganic & medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2018, 26.12, p. 3414-3428 [žiūrėta 2019-04-07]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2018.05.015](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.05.015).
12. BOUHERROU, H., et al. Synthesis and biological evaluation of new substituted hantzsch thiazole derivatives from environmentally benign one-pot synthesis using silica supported tungstosilicic acid as reusable catalyst. *Molecules* [interaktyvus]. 2017, 22.5, p. 757 [žiūrėta 2019-04-10]. Prieiga per doi: [10.3390/molecules22050757](https://doi.org/10.3390/molecules22050757).
13. KUBBA, A. A. M. and N. A. A. RAHIM. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation with DFT study of new two-amino-4-(4-chlorophenyl)thiazole derivatives. *Iraqi*

- Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2018, 27.1, p. 79-88 [žiūrėta 2019-04-12]. Prieiga per doi: [10.31351/vol27iss1pp79-88](https://doi.org/10.31351/vol27iss1pp79-88).
14. YAMALI, C., et al. Synthesis of some 3-(2*H*)-pyridazinone and 1-(2*H*)-phthalazinone derivatives incorporating aminothiazole moiety and investigation of their antioxidant, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase inhibitory activities. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2015, 24.3, p. 1210-1217 [žiūrėta 2019-04-11]. Prieiga per doi: [10.1007/s00044-014-1205-8](https://doi.org/10.1007/s00044-014-1205-8).
 15. RAN, K., et al. Identification of novel 2-aminothiazole conjugated nitrofurans as antitubercular and antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* [interaktyvus]. 2016, 26.15, p. 3669-3674 [žiūrėta 2019-04-17]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2016.05.088](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.088).
 16. SARIGÜNEY, A. B., et al. Synthesis and antimicrobial activity of some 2-aminothiazole and 2-aminothiadiazine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [interaktyvus] 2018, 55.9, p. 2107-2110 [žiūrėta 2019-04-22]. Prieiga per doi: [10.1002/jhet.3254](https://doi.org/10.1002/jhet.3254).
 17. KOUHKAN, M., et al. Green synthesis and preliminary pharmacological evaluation of three-substituted thiazide derivatives as antibacterial agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2016, 8.5, p. 149-154 [žiūrėta 2019-04-21]. ISSN 0975-7384. Prieiga per: www.jocpr.com.
 18. LI, M., et al. Discovery of 2-aminothiazole derivatives as antitumor agents. *Bulletin of the Korean Chemical Society* [interaktyvus]. 2010, 31.6, p. 1463-1464 [žiūrėta 2019-04-17]. Prieiga per doi: [10.5012/bkcs.2010.31.6.1463](https://doi.org/10.5012/bkcs.2010.31.6.1463).
 19. KIM, J. Y., et al. 2-Aminothiazole derivative as a new class of TrkA kinase inhibitor. *Bulletin of the Korean Chemical Society* [interaktyvus]. 2011, 32.spc8, p. 2893-2894 [žiūrėta 2019-04-14]. Prieiga per doi: [10.5012/bkcs.2011.32.8.2893](https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.8.2893).
 20. EL-FEKY, S. A., et al. Synthesis, molecular modeling and anti-inflammatory screening of novel fluorinated quinoline incorporated benzimidazole derivatives using the Pfitzinger reaction. *Journal of Fluorine Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 161, p. 87-94 [žiūrėta 2019-04-25]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jfluchem.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.02.012).
 21. ANDRZEJEWSKA, M., et al. Synthesis, and antiprotozoal and antibacterial activities of S-substituted 4, 6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptobenzimidazoles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2004, 21.2-3, p. 323-329 [žiūrėta 2019-04-22]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejps.2003.10.024](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2003.10.024).
 22. CAMACHO, J., et al. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-5-carbohydrazide derivatives as antimalarial, cytotoxic and antitubercular agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2011, 19.6, p. 2023-2029 [žiūrėta 2019-04-26]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2011.01.050](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.01.050).
 23. GONG, Y., et al. Benzimidazole-based compounds kill *Mycobacterium tuberculosis*. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2014, 75, p. 336-353 [žiūrėta 2019-04-26]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2014.01.039](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.039).
 24. FONSECA, T., et al. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabiatic acid. *Bioorganic & medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2004, 12.1, p. 103-112 [žiūrėta 2019-04-24]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2003.10.013](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.10.013).
 25. KAUR, N., et al. Design, synthesis, and evaluation of 5-sulfamoylbenzimidazole derivatives as novel angiotensin II receptor antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2008, 16.24, p.10210-10215 [žiūrėta 2019-04-27]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2008.10.056](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.056).
 26. FALCÓ, J. L., et al. Synthesis, pharmacology and molecular modeling of *N*-substituted 2-phenyl-indoles and benzimidazoles as potent GABAA agonists. *European journal of*

- medicinal chemistry* [interaktyvus] 2006, 41.8, p. 985-990 [žiūrėta 2019-04-13]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2006.03.031](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.03.031).
27. KHALIFA, M., et al. Synthesis, antibacterial, and anti HepG2 Cell line human hepatocyte carcinoma activity of some new potentially benzimidazole-5-(aryldiazenyl) thiazole derivatives. *Molecules* [interaktyvus]. 2018, 23.12, p. 3285 [žiūrėta 2019-04-29]. Prieiga per doi: [10.3390/molecules23123285](https://doi.org/10.3390/molecules23123285).
 28. SRIVASTAVA, R., et al. Synthesis, antibacterial activity, synergistic effect, cytotoxicity, docking and molecular dynamics of benzimidazole analogues. *Computational biology and chemistry* [interaktyvus]. 2018, 76, p. 1-16 [žiūrėta 2019-04-27]. Prieiga per doi: [10.1016/j.compbiolchem.2018.05.021](https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.05.021).
 29. WANG, Y. T., et al. Discovery of novel bacterial FabH inhibitors (pyrazol-benzimidazole amide derivatives): design, synthesis, bioassay, molecular docking and crystal structure determination. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2019-04-27]. Prieiga per doi: [10.1002/ejoc.201100832](https://doi.org/10.1002/ejoc.201100832).
 30. SINGH, N., et al. A review on biological activities of hydrazone derivatives. *Int. J. Pharm. Clin. Res.* [interaktyvus]. 2016, 8.3, p. 162-166 [žiūrėta 2019-05-02]. ISSN 0975-1556. Prieiga per: www.ijpcr.com.
 31. THOTA, S., et al. *N*-acylhydrazones as drugs. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* [interaktyvus]. 2018 [žiūrėta 2019-05-02]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2018.07.015](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.07.015).
 32. NOSHIRANZADEH, N., et al. Chiral lactic hydrazone derivatives as potential bioactive antibacterial agents: Synthesis, spectroscopic, structural and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure* [interaktyvus]. 2017, 1128, p. 391-399 [žiūrėta 2019-05-04]. Prieiga per doi: [10.1016/j.molstruc.2016.09.006](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.006).
 33. BALDISSEROTTO, A., et al. Benzofuran hydrazones as potential scaffold in the development of multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2018, 156, p. 118-125 [žiūrėta 2019-05-03]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.001).
 34. RAJPUT, P. and A. SHARMA. Synthesis and biological importance of amide analogues. *Journal of Pharmacology and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 2.1 [žiūrėta 2019-05-07]. Prieiga per: creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.
 35. PIRTTIMAA, M., et al. Abietane-type diterpenoid amides with highly potent and selective activity against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi*. *Journal of natural products* [interaktyvus]. 2016, 79.2, p. 362-368 [žiūrėta 2019-05-09]. Prieiga per doi: [10.1021/acs.jnatprod.5b00990](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00990).
 36. WEI, Q., et al. Synthesis and antimicrobial activities of novel sorbic and benzoic acid amide derivatives. *Food chemistry* [interaktyvus]. 2018, 268, p. 220-232 [žiūrėta 2019-05-09]. Prieiga per doi: [10.1016/j.foodchem.2018.06.071](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.071).
 37. CARDULLO, N., et al. Synthesis of Rosmarinic Acid Amides as Antioxidative and Hypoglycemic Agents. *Journal of natural products* [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2019-05-10]. Prieiga per doi: [10.1021/acs.jnatprod.8b01002](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b01002).
 38. CUI, Y., et al. Synthesis, structure analysis and antibacterial activity of *N*-[5-dehydroabietyl-[1, 3, 4] thiadiazol-2-yl]-aromatic amide derivatives. *Journal of Saudi Chemical Society* [interaktyvus]. 2017, 21, p. 258-263 [žiūrėta 2019-05-13]. Prieiga per doi: [10.1016/j.jscs.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jscs.2014.02.012).
 39. VAICKELIONIENĖ, R. Ir V. MICKEVIČIUS. Cyclization products of *N*-fluorophenyl- β -alanines and their properties. *Chemistry of heterocyclic compounds* [interaktyvus]. 2006, 42.6, p. 753-760 [žiūrėta 2019-05-11]. Prieiga per doi: [10.1007/s10593-006-0157-4](https://doi.org/10.1007/s10593-006-0157-4).

40. VAICKELIONIENĖ, R., et al. Synthesis and cyclizations of *N*-(2, 3-, 3, 4- and 3, 5-dimethylphenyl)- β -alanines. *Molecules* [interaktyvus]. 2005, 10.2, p. 407-416 [žiūrėta 2019-05-04]. Prieiga per doi: [10.3390/10020407](https://doi.org/10.3390/10020407).
41. ANUSEVIČIUS, K., et al.. Unexpected cyclization of *N*-aryl-*N*-carboxy-ethyl- β -alanines to 5,6-dihydrouracils. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 2012, 48.7, p. 1105-1107 [žiūrėta 2019-05-02]. Prieiga per doi: [10.1007/s10593-012-1105-0](https://doi.org/10.1007/s10593-012-1105-0).
42. MICKEVIČIUS, V. and A. PATUPAITĖ. Cyclization of *N*-(2,4,6-trimethylphenyl)- β -alanines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus] 2000, 36.7, p. 837-840 [žiūrėta 2019-05-12]. Prieiga per doi: [10.1007/BF02256919](https://doi.org/10.1007/BF02256919).
43. Gabrielė Gudžinskaitė. 3-[(2,5-dimetilfenil)(1,3-tiazol-2il)amino]propano rūgšties darinių sintezė. Kaunas: Kauno technologijos universitetas, 2016, p. 1-41.
44. Gabrielė Gudžinskaitė. 3-[(2,5-dimetilfenil)(1,3-tiazol-2il)amino]propano rūgšties junginių sintezė, jų heterociklizacija ir gautų darinių biooginių savybių tyrimas. Kaunas: Kauno technologijos universitetas, 2018, p. 1-62.
45. AYATI, A., et al. Synthesis and biological evaluation of new coumarins bearing 2,4-diaminotiazole-5-carbonyl moiety. *European journal of medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2018, 155, p. 483-491 [žiūrėta 2019-05-05]. Prieiga per doi: [10.1016/j.ejmech.2018.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.015).
46. JAGESSAR, R. C., et al. Selective Antimicrobial properties of *Phyllanthus acidus* leaf extract against *Candida albicans*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* using Stokes Disc diffusion, Well diffusion, Streak plate and a dilution method. *Nature and Science* [interaktyvus]. 2008, 6.2, p. 24-38 [žiūrėta 2019-05-09]. Prieiga per: www.sciencepub.org.
47. MICKEVIČIUS, V. and I. BILINSKAITĖ. Alkyl derivatives of 1-aryldihydro-4 (1*H*,3*H*)-pyrimidinone-2-thiones and their structure. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 1996, 32.9, p. 1078-1083 [žiūrėta 2019-05-11]. Prieiga per doi: [10.1007/BF01164716](https://doi.org/10.1007/BF01164716).
48. MASUNARI, A. and L. C. TAVARES. A new class of nifuroxazide analogues : synthesis of 5-nitrophenyl derivatives with antimicrobial activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2007, 15, p. 4229-4236 [žiūrėta 2019-05-12]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2007.03.068](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.068).
49. Gülerman, N. N., et al. In vivo metabolism of 4-fluorobenzoic acid [(5-nitro-2-furanyl)methylene]hydrazide in rats. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* [interaktyvus] 2000, 25, p. 103- 108 [žiūrėta 2019-05-18]. Prieiga per doi: [10.1007/BF03190075](https://doi.org/10.1007/BF03190075).
50. ERGENÇ, N.; and N. S., Günay. Synthesis and antidepressant evaluation of new 3-phenyl-5-sulfonamidoindole derivatives, . *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 1998, 33, p. 143-148 [žiūrėta 2019-05-19]. Prieiga per doi: [10.1016/S0223-5234\(98\)80039-1](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(98)80039-1).
51. KUMAR, P., et al. Design, synthesis, conformational and molecular docking study of some novel acyl hydrazone based molecular hybrids as antimalarial and antimicrobial agents. *Chemistry Central Journal* [interaktyvus]. 2017, 11.1, p. 115 [žiūrėta 2019-05-21]. Prieiga per doi: [10.1186/s13065-017-0344-7](https://doi.org/10.1186/s13065-017-0344-7).
52. EL-KILANY, Y., et al. Synthesis and quantitative structure activity relationship (QSAR) of arylidene (benzimidazol-1-yl) acetohydrazone as potential antibacterial agents. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* [interaktyvus]. 2015, 31.1, p. 145-152 [žiūrėta 2019-05-20]. Prieiga per doi: [10.1007/s11274-014-1755-4](https://doi.org/10.1007/s11274-014-1755-4).
53. ANUSEVIČIUS, Kazimieras, et al. Synthesis and antibacterial activity of new *N*-substituted 7-amino-4-methyl-2*H*-chromen-2-ones. *Research on Chemical Intermediates* [interaktyvus]. 2016, 42.9, p. 6975-6990 [žiūrėta 2019-05-16]. Prieiga per doi: [10.1007/s11164-016-2510-2](https://doi.org/10.1007/s11164-016-2510-2).

54. AJANI, O. O., et al. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2010, 18.1, p. 214-221 [žiūrėta 2019-05-18]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmc.2009.10.064](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.064).
55. KRÁTKÝ, M., et al. Synthesis and biological evolution of hydrazones derived from 4-(trifluoromethyl)benzohydrazide. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* [interaktyvus]. 2017, 27.23, p. 5185-5189 [žiūrėta 2019-05-21]. Prieiga per doi: [10.1016/j.bmcl.2017.10.050](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.050).
56. KUDARI, S. M.; et al. Synthesis of new series of 1, 8-bis(thiazolidinone)octanes and their derivatives as potent anthelmintic and antimicrobial agents. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1996, 6.2, p. 153-154.