



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

**Azolų sintezė iš 3-[(2-karboksietil)(4-
metilfenil)amino]propano rūgšties darinių**

Baigiamasis magistro projektas

Simona Paukštytė

Projekto autorė

dr. Ingrida Tumosienė

Vadovė

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Azolų sintezė iš 3-[(2-karboksietil)(4-metilfenil)amino]propano rūgšties darinių

Baigiamasis magistro projektas

Taikomoji chemija (6211CX014)

Simona Paukštytė

Projekto autorė

dr. Ingrida Tumosienė

Vadovė

doc. Kristina Kantminienė

Recenzentė

Kaunas, 2020



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Simona Paukštytė

Azolų sintezė iš 3-[(2-karboksietil)(4-metilfenil)amino]propano rūgšties darinių

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Simonos Paukštytės, baigiamasis projektas tema „Azolų sintezė iš 3-[(2-karboksietil)(4-metilfenil)amino]propano rūgšties darinių“ 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)

Paukštytė, Simona. Azolų sintezė iš 3-[(2-karboksietil)(4-metilfenil)amino]propano rūgšties darinių. Magistro baigiamasis projektas / vadovė dr. Ingrida Tumosienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

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

Reikšminiai žodžiai: dihidrazidai, 1,2,4-triazolai, tiosemikarbazidai, hidrazonai.

Kaunas, 2020. 64 p.

Santrauka

Modifikuojant 3-[(2-karboksietil)(4-metilfenil)amino]propano rūgšties hidrazido, hidrazininį fragmentą, išplėsta potencialiai biologiškai aktyvių darinių sintezė. Atliktos dihidrazido kondensacijos reakcijos su heterocikliniais, acetilo grupę turinčiais junginiais, kurioms vykstant gauti hidrazonai. Nustatyta, kad susintetintą kalio ditiokarbazatą paveikus druskos rūgštimi susidaro funkcionalizuoti 1,3,4-oksadiazolo dariniai. Dihidrazidą veikiant metilizotiocianatu ar fenilizotiocianatu susidaro atitinkami tiosemikarbazidai, kurie šarminėje terpėje lengvai ciklizuoti į 1,2,4-triazolo-3-tiono darinius. Vykstant trikomponentinėms reakcijoms, iš hidrazido, halogenalkano ir atitinkamos bazės (pvz., K_2CO_3 , KOH, TEA) susintetinti *S*-alkilinti 1,2,4-triazoltionai. Gautų junginių spektrai buvo lyginami su anksčiau, mokslo darbuotojų susintetintais, panašios struktūros junginiais, tačiau turinčiais skirtingus radikalus. Susintetintų junginių struktūros patvirtintos 1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodų.

Paukštytė, Simona. Synthesis of Azoles from 3-[(2-Carboxyethyl) (4-Methylphenyl) Amino] Propanoic Acid Derivatives. Master's Final Degree Project / dr. Ingrida Tumosienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

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

Keywords: dihydrazides, thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles, hydrazones.

Kaunas, 2020. 64 pages.

Summary

Modification of the hydrazine moiety of 3-[(2-carboxyethyl) (4-methylphenyl) amino] propanoic acid hydrazide extends the synthesis of potentially biologically active derivatives. Condensation reactions of dihydrazide with heterocyclic acetyl-containing compounds to give hydrazones were performed. Functionalization of synthesized potassium dithiocarbazate with hydrochloric acid was found to form functionalized 1,3,4-oxadiazole derivatives. In the reaction of the dihydrazide with methyl isothiocyanate or phenyl isothiocyanate gives the corresponding thiosemicarbazides, which are easily cyclized to 1,2,4-triazole-3-thione derivatives in an alkaline medium. In three-component reactions, *S*-alkylated 1,2,4-triazolethionines were synthesized from hydrazide, haloalkane and the corresponding base (e.g. K_2CO_3 , KOH, TEA). The spectra of the obtained compounds were compared with those of similar structure previously synthesized by researchers, but with different radicals. The structures of the synthesized compounds were confirmed by 1H NMR, ^{13}C NMR and IR spectroscopy, HRMS spectrometry methods.

Turinys

Santrumpų sąrašas	7
Įvadas	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. Dihidrazidų sintezė.....	9
1.2. Semitiokarbazidų sintezė.....	10
1.3. 1,2,4-Triazol-3-tionų sintezė	11
1.4. 1,2,4-Triazol-3-tionų <i>S</i> -alkilinimo reakcijos	14
1.5. 1,3,4-Oksadiazolo-2(3 <i>H</i>)-tionų sintezė	16
1.6. Hidrazonų sintezė.....	17
1.7. Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	21
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	22
2.1. Naudotos medžiagos bei įranga.....	22
2.2. Eksperimentų metodikos	25
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	46
3.1. Sintezės rezultatai ir jų aptarimas.....	46
3.1.1. 5,5'-{[(4-Metilfenil)imino]ditan-2,1-diil}bis(1-tiokso-3,4-dihidro-5-fenil-1,3,4-oksadiazolo) sintezė ir jo <i>S</i> -alkilinimo reakcija.....	46
3.1.2. Tiosemikarbazidų sintezė bei jų ciklizacija	47
3.1.3. 1,2,4-Triazol-3-tionų <i>S</i> -alkilinimo reakcijos.....	49
3.1.4. 2,2'-{[5,5'-((<i>p</i> -Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)]}bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) sintezė.....	52
3.1.5. 2,2'-{[5,5'-((<i>p</i> -Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)]}bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) reakcijos su izotiocianatais ir jų šarminė ciklizacija	53
3.1.6. 2,2'-{[5,5'-((<i>p</i> -Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)]}bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) kondensacijos reakcija su 2,5-heksandionu.....	55
3.1.7. 2,2'-{[5,5'-((<i>p</i> -Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5,3-diil)]}bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) kondensacijos reakcijos su aromatiniais, acetilo grupę, turinčiais junginiais	56
Išvados	59
Literatūros sąrašas	60

Santrumpų sąrašas

%	– procentas;
δ	– poslinkis milijoninėmis dalimis (m.d.);
^1H BMR	– protoninis branduolių magnetinis rezonansas;
^{13}C BMR	– anglies ^{13}C izotopo branduolių magnetinis rezonansas;
CS_2	– anglies disulfidas;
DCM	– dichlormetanas;
DMF	– dimetilformamidas;
$\text{DMSO-}d_6$	– deuteriuotas dimetilsulfoksidas;
doc.	– docentas;
d	– dubletas;
g	– gramas;
Hz	– hercas;
IR	– infraraudonosios srities molekulinė absorbcija;
J	– sukinio sąveikos konstanta (Hz);
HRMS	– aukštos skiriamosios gebos masių spektrometrija;
lyd. t.	– lydymosi temperatūra;
m.d.	– milijoninės dalys;
m	– multipletas;
PET	– polietileno tereftalatas;
pH	– vandenilio jonų rodiklis;
s	– singletas;
t	– tripletas;
TEA	– trietilaminas;
TMS	– tetrametilsilanas;
UV	– ultravioletiniai spinduliai.

Įvadas

Pagrindinis organinės chemijos tikslas yra susintetinti biologiškai ir farmakologiškai aktyvius junginius. Nors medicinos diagnostika ir gydymas yra gana aukšto lygio, sveikatos problemų nemažėja, priešingai – atsiranda naujų bei sunkesnių ligų formų, mikroorganizmai ir virusai tampa vis atsparesni antibiotikams, todėl efektyvių bei mažiau toksiškų vaistinių medžiagų poreikis didėja, o tai skatina naujų biologiškai aktyvių junginių bei jų sintezės metodų paiešką. Azolo ciklą turintys junginiai pasižymi antibakterinėmis, antimikrobinėmis, antioksidacinėmis ir priešvėžinėmis savybėmis. Hidrazono, tiosemikarbazido fragmentą turintys junginiai plačiai naudojami farmacijoje, medicininėje chemijoje. Tai antioksidacinėmis, antivirusesinėmis, antimikrobinėmis, fungicidinėmis, priešvėžinėmis, uždegimą slopinančiomis ir kt. biologinėmis savybėmis pasižymintys junginiai. Todėl pastaruoju metu jie susilaukia didelio mokslininkų dėmesio.

Darbo tikslas – panaudojant 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]diantan-2,1-diil}bis(propanhidrazidą) susintetinti biologiškai aktyvius junginius, savo sudėtyje turinčius po du vienodus simetriškai išsidėsčiusius heterociklinius pakaitus ir nustatyti gautų junginių struktūrą.

Darbo uždaviniai:

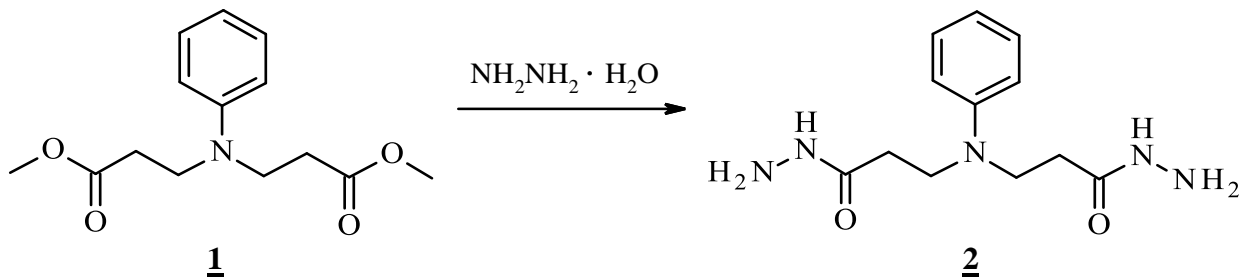
1. resintezuoti dihidrazidą, ištirti jo prijungimo reakcijas su metilizotiocianatu ir fenilizotiocianatu;
2. atlikti 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]diantan-2,1-diil}bis(4-fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiono) *S*-Alkilinimo reakcijas;
3. atlikti hidrazonų sintezę, panaudojant aromatinčius, acetilo grupę turinčius, junginius;
4. ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais identifikuoti susintetintus junginius.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Dihidrazidų sintezė

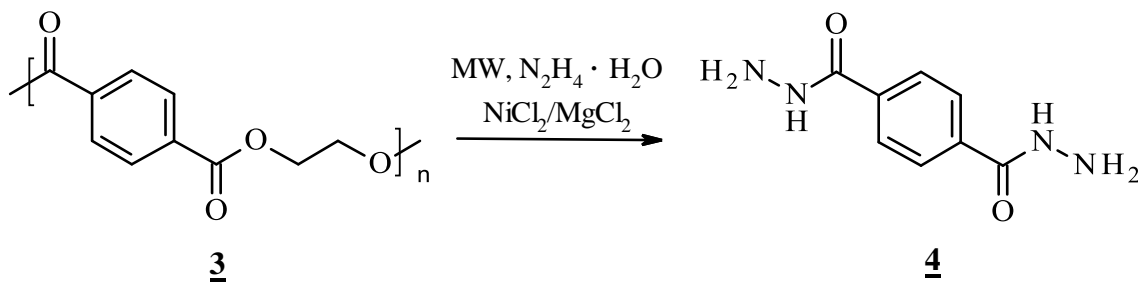
Dihidrazidai, jų dariniai ir ciklizacijos produktai yra svarbūs biologiškai aktyvių junginių sintezei, pvz., priešvėžiniai vaistiniai preparatai [1].

Paprastas dihidrazidų gavimo metodas vykdomas iš karboksi esterių, nes juos lengviau susintetinti, reakcijos vyksta lengviau ir greičiau. Virinant esterį **1** su hidrazino monohidratu 2-propanolyje gautas dihidrazidas **2** (žr. 1.1 schemą) [2, 3].



1.1 schema. Dihidrazido **2** sintezė

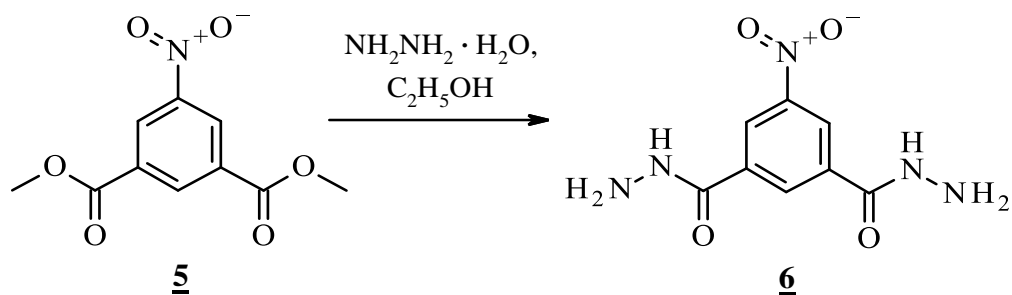
Vienas naujesnių ir ekonomiškėsių dihidrazidų gavimo būdų, veikiant mikrobangoms, pateiktas Y.S. Parab'os ir S.R. Shukl'os straipsnyje (2013). Mokslininkams įvertinus mikrobangų energijos panaudojimo privalumus: gerokai trumpesnė reakcijos trukmė, didelės produktų išeigos, gaunami daug švaresni junginiai, atlikta tereftalio dihidrazido (TPDH) **4** sintezė iš PET butelių atliekų (pigaus ir aplinkai nekenksmingo reagento) veikiant mikrobangoms 10 min. [4] (žr. 1.2 schemą).



1.2 schema. Dihidrazido **4** sintezė

Dihidrazidas čia gautas 86 % išeiga. Reakciją atlikus įprastu kaitinimu, tikslinis produktas susidarė tik po 4 valandų.

Moksliniame straipsnyje [5] 3-nitro-izoftalio rūgšties dihidrazidas **6** didele išeiga (85 %) buvo gautas reakciją vykdant sausame etanolyje (žr. 1.3 schemą).

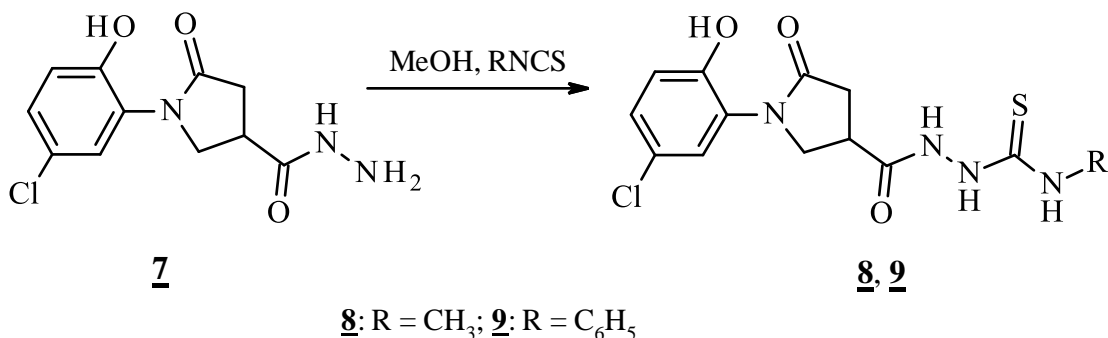


1.3 schema. Dihidrazido **6** sintezė

1.2. Semitiokarbazidų sintezė

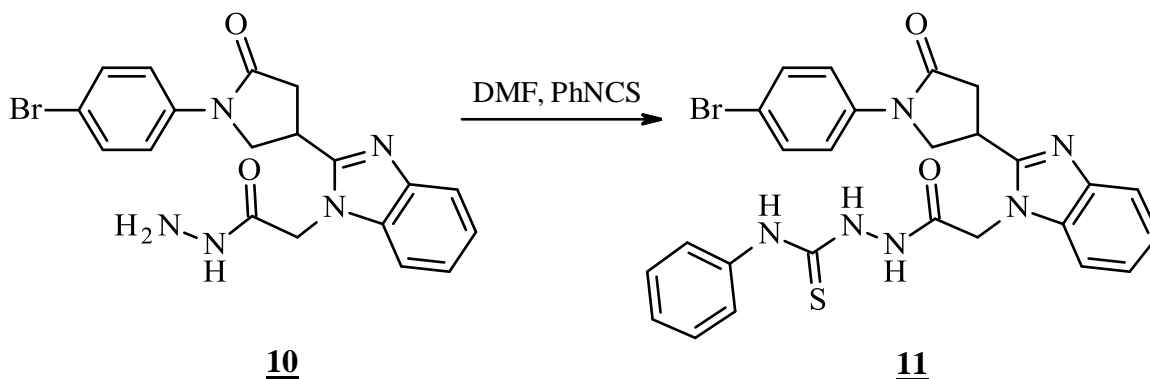
Semitiokarbazidai yra svarbi junginių klasė, kuri pasižymi biologiniu aktyvumu įvairiose srityse. Jie pasižymi antibakterinėmis [6] savybėmis.

Semitiokarbazidai yra nesunkiai gaunami iš hidrazidų ir organinių izotiocianatų [7]. Junginį **7** ištirpinus metanolyje, jo virimo temperatūroje, ir sulašinus atitinkama metil- arba fenilizotiocianatą, gauti tiosemikarbazidai **8**, **9** (73–88 %) (žr. 1.4 schemą).



1.4 schema. Tiosemikarbazidų **8**, **9** sintezė

Straipsnyje [8] tiosemikarbazidas gautas reakciją atliekant *N,N*-dimetilformamide. 2-(2-(5-okso-1-(*p*-tolil)pirolidin-3-il)-1*H*benzo[*d*]imidazol-1-il)acetohidrazidui **10** reaguojant su fenilizotiocianatu, gaunamas tiosemikarbazidas **11** (83 %) (žr. 1.5 schemą)

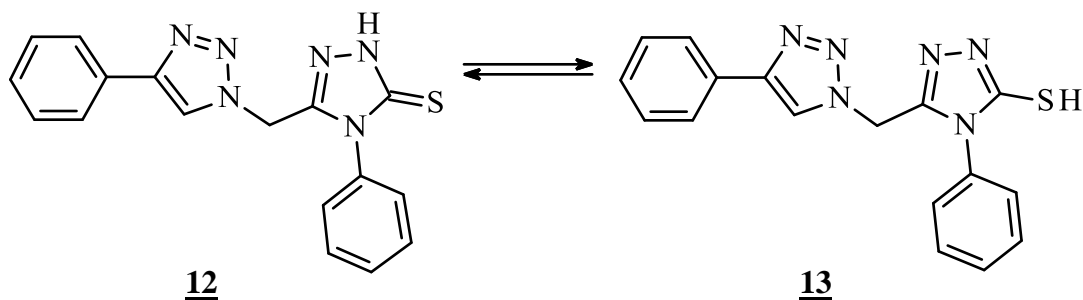


1.5 schema. Tiosemikarbazido **11** sintezė

1.3. 1,2,4-Triazol-3-tionų sintezė

1,2,4-Triazol-3-tionai ir jo dariniai plačiai naudojami įvairių organinių junginių sintezėje bei sudaro svarbų vaidmenį vaistinių preparatų srityje. Be to, 1,2,4-triazol-3-tionai pasižymi potencialiu antibakteriniu aktyvumu prieš *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumonia* ir *Bacillus subtilis* [9] bakterijas. Taip pat šios klasės junginiai pasižymi priešūždegiminiu [10], priešvėžiniu [11], antimikrobiniu [12] ir fungicidiniu [13] aktyvumu.

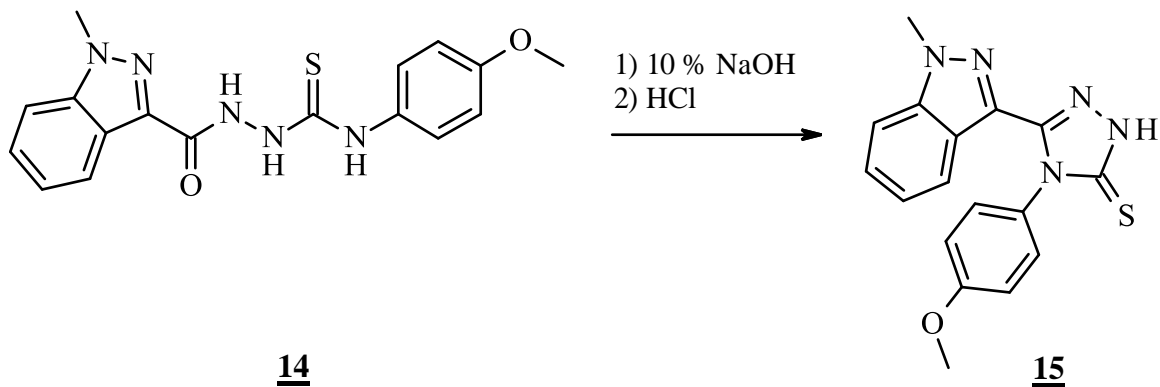
1,2,4-Triazol-3-tionai egzistuoja dvejose tautomerinėse formose, pavyzdžiui, gali būti tiono **12** ir tiolio **13** pavidalu (žr. 1.6 schemą) [14].



1.6 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiono tautomerinės formos: tiono **12** ir tiolio **13**

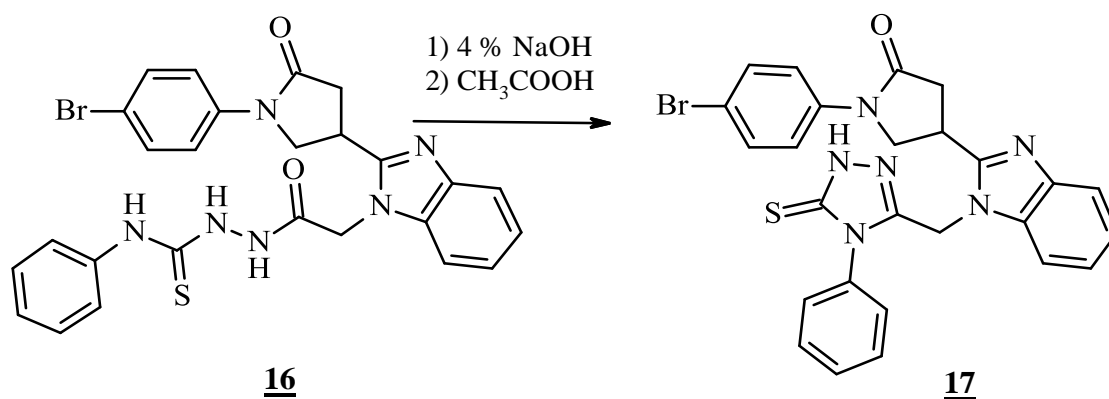
Literatūroje pateikiami keli 1,2,4-triazol-3-tionų sintezės metodai. Plačiausiai naudojamas 1,2,4-triazol-3-tionų sintezės metodas – vykdant tiosemikarbazidų šarminės ciklizacijos reakcijas. Metodo esmė: tiosemikarbazidas virinamas tol, kol susidaro ditiokarbazatas (druska), kuris rūgštinėje terpėje ciklizuojasi į 1,2,4-triazol-3-tionus. Šarminei terpei pasiekti gali būti naudojamos įvairios bazės, pvz., KOH, NaOH, TEA, NaH.

K.S. Hon'as, N. Akolkar'as ir K. Karal'as [15] atliko tiosemikarbazido **14** šarminės ciklizacijos reakciją, gautas 1,2,4-triazol-3-tionas **15**. Reakcija vykdyta 10 % NaOH vandeniame tirpale. Reakcijai įvykus, buvo atliktas triazolo žiedo sukabinimas, t.y., tirpalas parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi iki pH 6. Susidariusio produkto išėiga – 74 %.



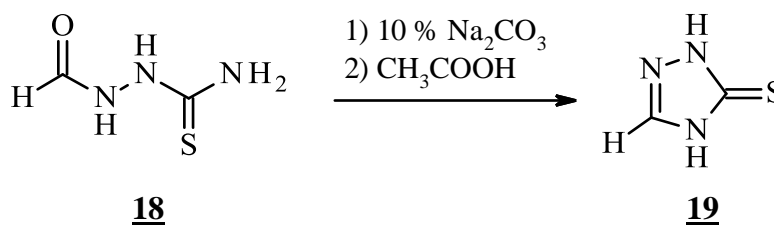
1.7 schema. Junginių **14**, **15** šarminė ciklizacija

Darbe [8] 1,2,4-triazol-3-tiono sintezė vykdoma 4 % natrio hidroksido vandeniniame tirpale, mišinys virintas 4 valandas, atvėsintas, parūgštintas acto rūgštimi iki pH 6. Pastarasis junginys buvo gautas puikia išeiga (99 %).



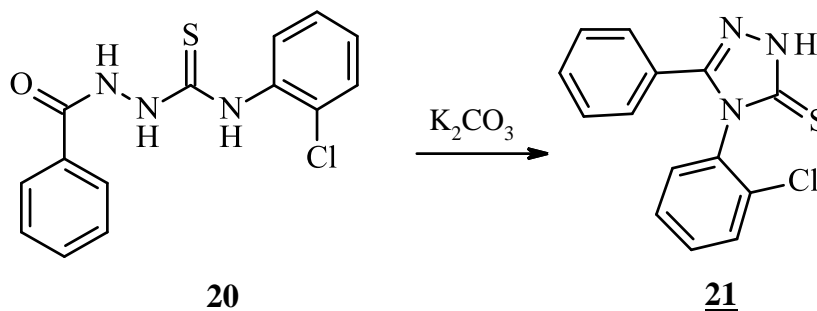
1.8 schema. Junginio 16 šarminė ciklizacija

1,2,4-Triazol-3-tionų sintezė gali būti vykdoma 10 % Na_2CO_3 vandeniniame tirpale (žr. 1.9 schema). 1-Formiltiosemikarbazido šarminės ciklizacijos reakcija vykdyta 1 val. mišinio virimo temperatūroje. Gauto produkto išeiga siekė 73 % [16].



1.9 schema. Junginio 18 šarminė ciklizacija

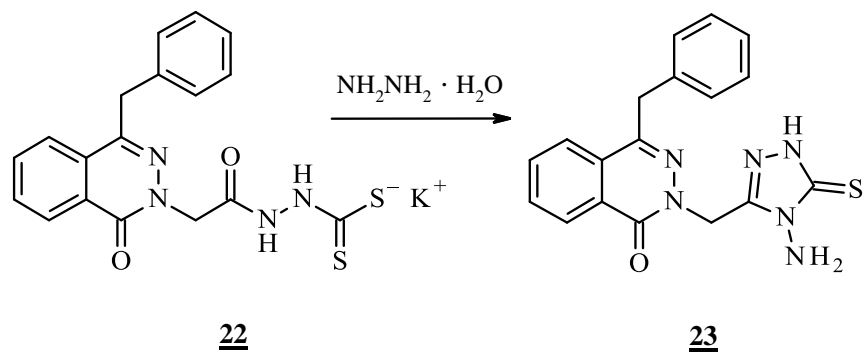
Kitas būdas susintetinti 1,2,4-triazol-3-tionus iš tiosemikarbazidų, vykdam ciklizacijos reakciją K_2CO_3 vandeniniame tirpale. Susidariusio produkto išeiga siekė 77 % (žr. 1.10 schema) [17].



1.10 schema. Junginio 20 šarminė ciklizacija

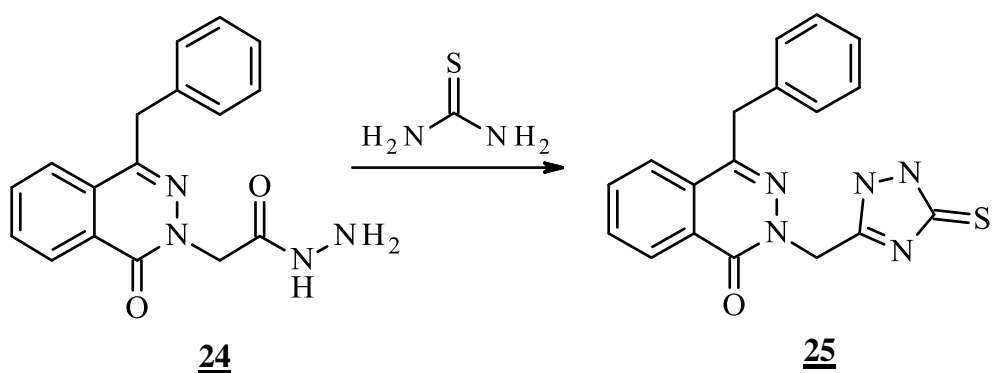
Kaip matome iš 1.11 schemas, dar vienas 1,2,4-triazolų sintezės būdų yra tarpinių junginių – kalio ditiokarbazato – naudojimas, kuris gaunamas iš hidrazido, jį veikiant anglies disulfidu etanolyje, mišinyje esant kalio šarmo. 2-[(4-Amino-5-tioksa-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-

benzilftalazin-1(2*H*)-onas **23** gautas: virinat kalio ditiokarbazatą **22** su hidrazino monohidratu (Borae ir kt., 2013).



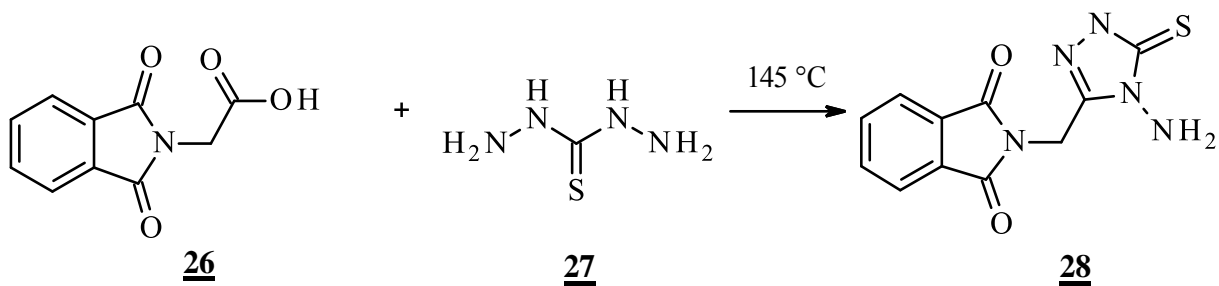
1.11 schema. Junginio **23** sintezė

Taip pat A. Boraj'as [18] 1,2,4-triazoltionams gauti atliko rūgščių hidrazidų lydymą su tiokarbamidu (37 %) (žr. 1.12 schemą).



1.12 schema. Triazoltiono **25** sintezė

Geresnė triazoltiono išeiga (69 %) gaunama karboksirūgštį lydant su tiokarbohidrazidu. Pastaroji ciklizacija atliekama, *N*-ftaloilglicino **26** ir tiokarbohidrazido **27** mišinį lydant 145 °C temperatūroje įkaitintoje aliejaus vonioje 25 min. (žr. 1.13 schemą) [19].

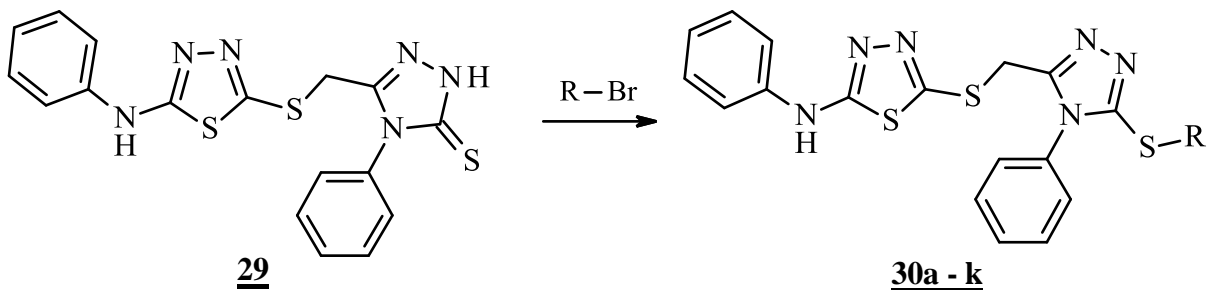


1.13 schema. Triazoltiono **28** gavimas

1.4. 1,2,4-Triazol-3-tionų S-alkilinimo reakcijos

Dažniausiai 1,2,4-triazolų-3-tionų alkilinimo reakcijos atliekamos poliniuose tirpikliuose (pvz., DMF, EtOH, acetone, piridine ir kt.) naudojant tokias bazes kaip KOH [20], NaOH [21], NaH [22], NaOEt [23], TEA, K₂CO₃ [24]. Heterocikle sieros atomas yra labiau nukleofiliškas nei azotas, todėl prie jos esantį protoną būtų galima lengvai pakeisti alkil- ar arilgrupe.

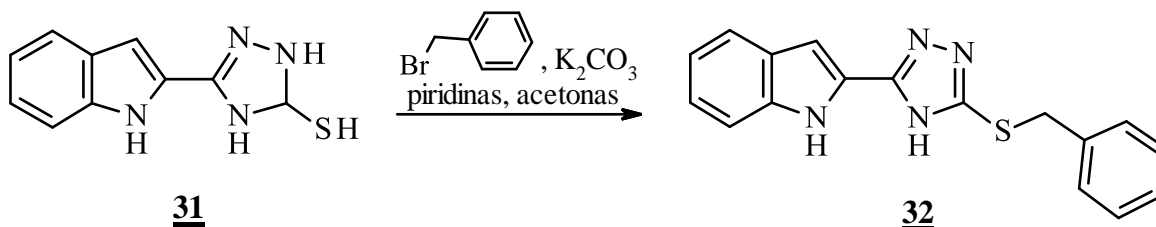
Mokslinio straipsnio autoriai [25] atliko S-alkilintų 1,2,4-triazol-3-tionų sintezę, dalyvaujant atitinkamiems halogenalkanams. Reakcijos buvo vykdytos 1-propanolyje 5–8 val. (žr. 1.14 schemą).



30a: R = H-, 79 %; **30b:** R = CH₃-, 63 %; **30c:** R = CH₃-CH₂-, 80 %; **30d:** R = CH₃-(CH₂)₂-, 81 %;
30e: R = CH₃-(CH₂)₃-, 73 %; **30f:** R = CH₃-(CH₂)₄-, 66 %; **30g:** R = CH₃-(CH₂)₅-, 76 %;
30h: R = CH₃-(CH₂)₆-, 86 %; **30i:** R = CH₃-(CH₂)₇-, 73 %; **30j:** R = CH₃-(CH₂)₈-, 74 %;
30k: R = CH₃-(CH₂)₉-, 84 %;

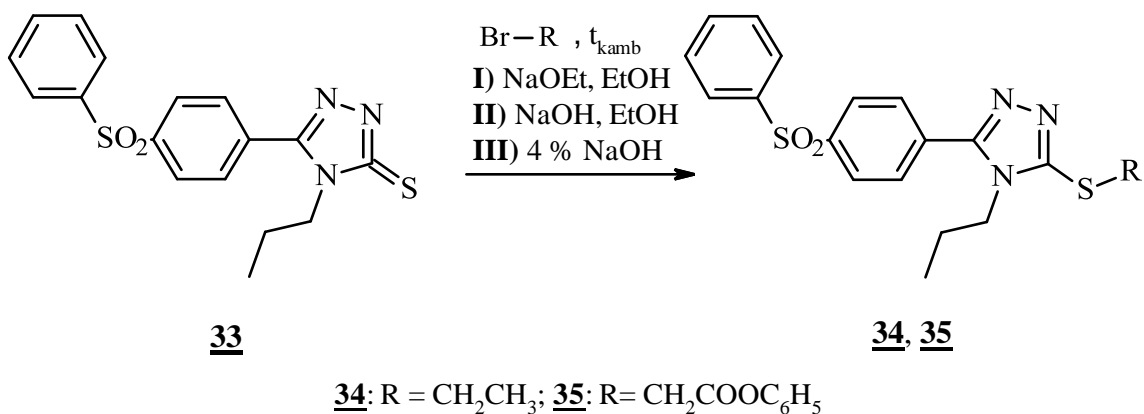
1.14 schema. S-Alkilintų 1,2,4-triazol-3-tionų **30a - k** sintezė

Reaguojant junginiui **31** su (brommetil)benzenu ir piridinu acetone, kambario temperatūroje, susidaro 2-[5-(benziltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1H-indolas **32** [26].



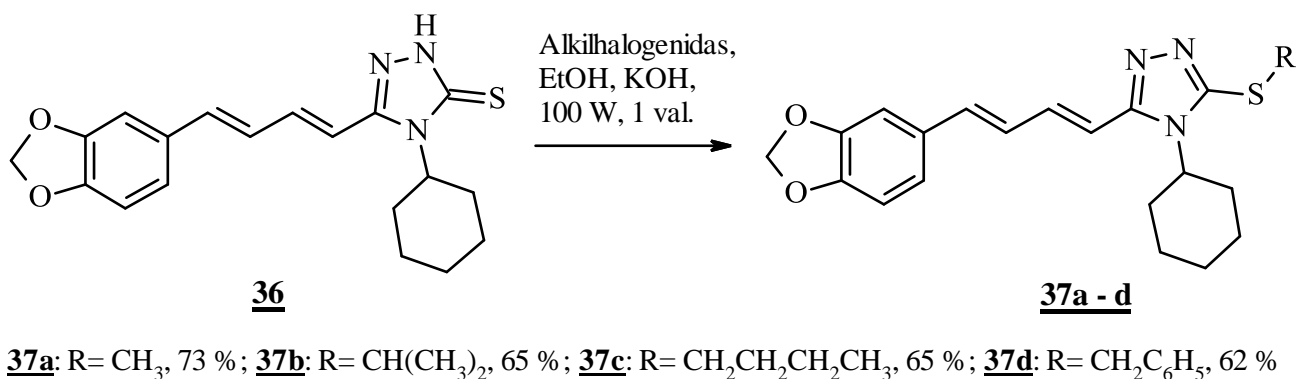
1.15 schema. S-Alkilinto 1,2,4-triazol-3-tiono **32** gavimas

S.F. Barbucean' o ir bendraautorių darbe [27] aprašytos 1,2,4-triazol-3-tionų S-alkilinimo reakcijos, kurios buvo atliktos trimis metodais. Pirmais dviem atvejais reakcijos vykdytos etanolyje, esant stipriai bazei – natrio etoksidui, o trečiuoju atveju vykdyta 4 % NaOH vandeniniame tirpale. Visais trimis metodais reakcijos mišinys buvo maišomas 12 val. kambario temperatūroje (74 %, 69 %, 47 %). Taip pat autoriai tyrė junginių citotoksiškumą. Citotoksiškumui nustatyti buvo atliktas *Daphnia Magna* judrumo slopinimo testas. Tyrimo rezultatai parodė, kad sintezuotų junginių **34**, **35**, kurių molekulėje yra etilo grupė, pasižymėjo dideliu citotoksiškumu prieš *Daphnia Magna* (LC₅₀ < 50 μg / ml).



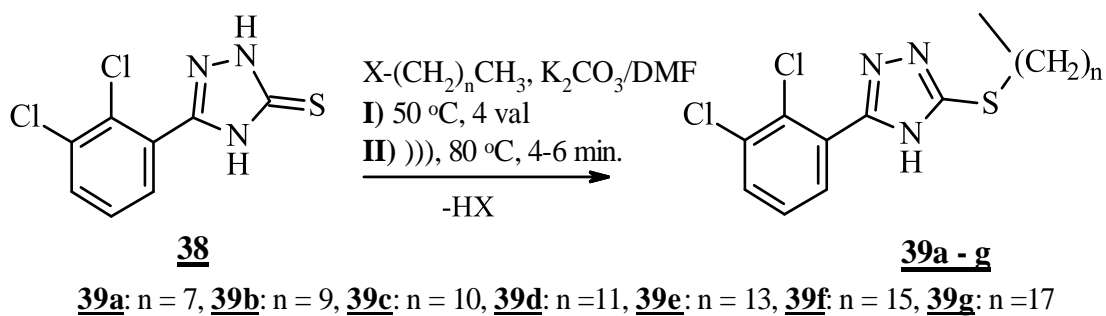
1.16 schema. S-Alkilitų 1,2,4-triazol-3-tionų **34, 35** sintezė

Taip pat 1,3,4-oksadiazolai gali būti sintetinami iš hidrazinokarbonilinių junginių naudojant mikrobangas [28] (žr. 1.17 schemą). Junginiai gauti 62–73 % išeiga.



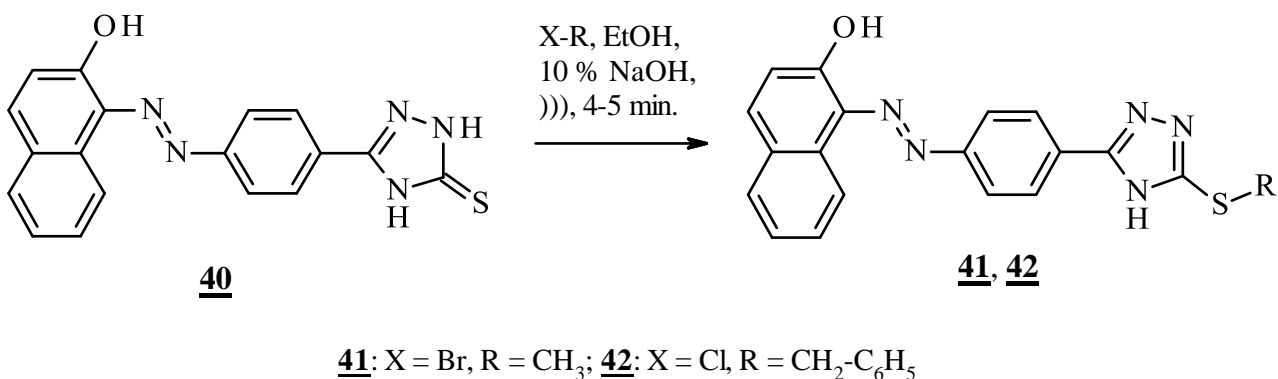
1.17 schema. S-Alkilitų 1,2,4-triazol-3-tionų **37a - d** sintezė, naudojant mikrobangas

Mokslinio straipsnio autoriai [29] 1,2,4-triazol-3-tionų S-alkilinimo reakcijas atlieka dviem metodais: įprastu šildymu ir švitinant ultragarsu (žr. 1.18 schemą). Pirmuoju atveju reakcija vykdoma 50 °C temperatūroje 4 val. (40–71 %), o antruoju – ultragarso vonioje, 80 °C temperatūroje, 4-6 min. (72–89 %). Taikant pirmąjį metodą, naudojamas katalizatorius (*p*-tolueno sulfono rūgštis), metodas trunka daug ilgiau ir gaunama mažesnė produkto išeiga, negu taikant antrąjį metodą.



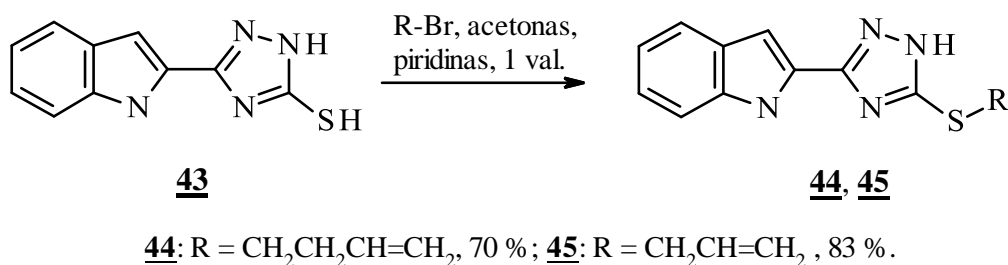
1.18 schema. S-Alkilitų triazolthionų **39a - g** gavimas

Irako mokslininkų tyrimų grupė [30] atliko *S*-alkilinimo reakcijas natrio etoksido tirpale (žr. 1.19 schemą). 3-{4-[(2-Hidroksinaftalen-1-il)diazenil]fenil}-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tionas **40** ištirpintas etanolio ir 10 % NaOH tirpalo (3 ml) mišinyje. Pridedami atitinkamai alkilhalogenidai ir tirpalas ultragarsu apdorojamas 4–5 min., galiausiai įpilama distiliuoto vandens ir ekstrahuojama dichlormetanu. Šios reakcijos metu autoriams per trumpą reakcijos laiką pavyko pasiekti gerą tikslinio produkto išeigą – 78 %.



1.19 schema. *S*-Alkilintų 1,2,4-triazol-3-tionų **41**, **42** sintezė, naudojant ultragarsą

Straipsnio autoriai (A. Boraie ir kt., 2017) *S*-alkilinimo reakcijoje protonui atplėšti, panaudojo piridiną (žr. 1.20 schemą).

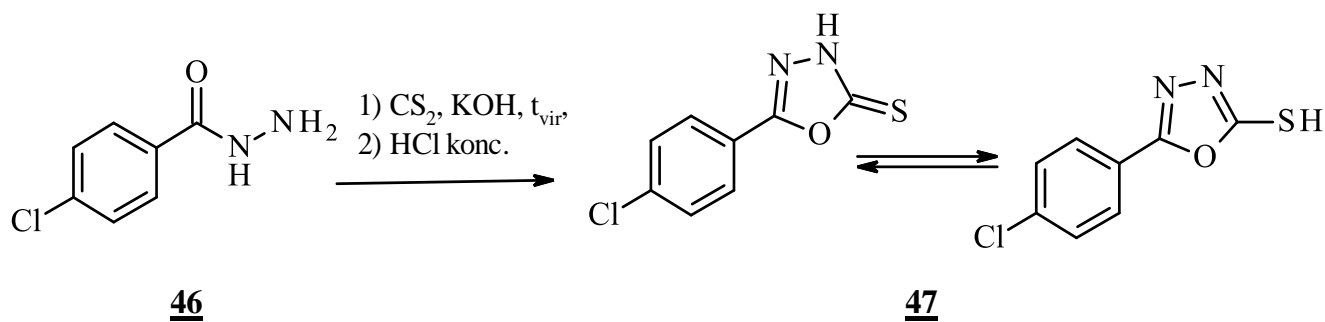


1.20 schema. *S*-Alkilintų 1,2,4-triazol-3-tionų **44**, **45** sintezė

1.5. 1,3,4-Oksadiazolo-2(3*H*)-tionų sintezė

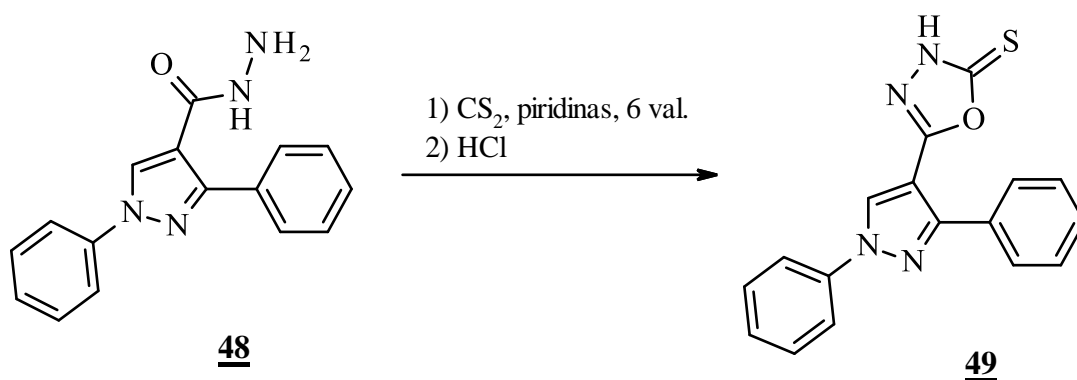
S-Pakeistieji 1,3,4-oksadiazol-2-tionai pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu, pvz., antibakteriniu [32], antimikrobiniu [33], priešvėžiniu [34].

Yra nemažai darbų, kuriuose ištirta įvairių rūgščių hidrazidų kondensacija su anglies disulfidu [35]. Reakcijoje tarp hidrazido **46**, CS₂ ir KOH susidaro kalio druska, kuri rūgštinėje aplinkoje ciklizuojasi į 5-(4-chlorfenil)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tioną **47** (žr. 1.21 schemą). Susintetintas junginys tirpaluose yra tiol-tioninės tautomerinės formos, kristaluose egzistuoja tik tioninė forma.



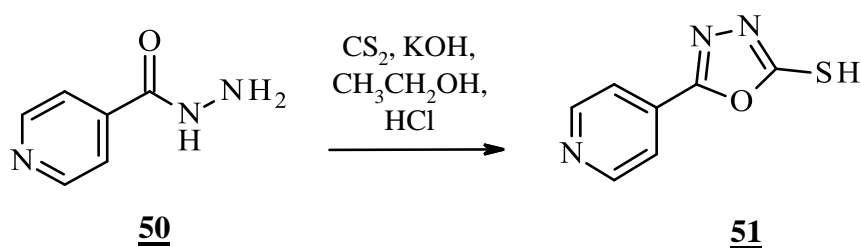
1.21 schema. Oksadiazoltiono **47** sintezė

1,3,4-Oksadiazolo-2(3*H*)-tiono darinys – 5-(1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tione **49** didele išeiga (99 %) buvo gautas, reakciją vykdant piridine [36].



1.22 schema. 1,3,4-Oksadiazolo-2(3*H*)-tiono **49** sintezė

5-(Piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiolis **51** [37] gaunamas reakcijoje tarp izonikotinohidrazido **50** ir anglies disulfido bei kalio hidroksido etanolyje, naudojant grįžtamąjį šaldytuvą (žr. 1.23 schemą).



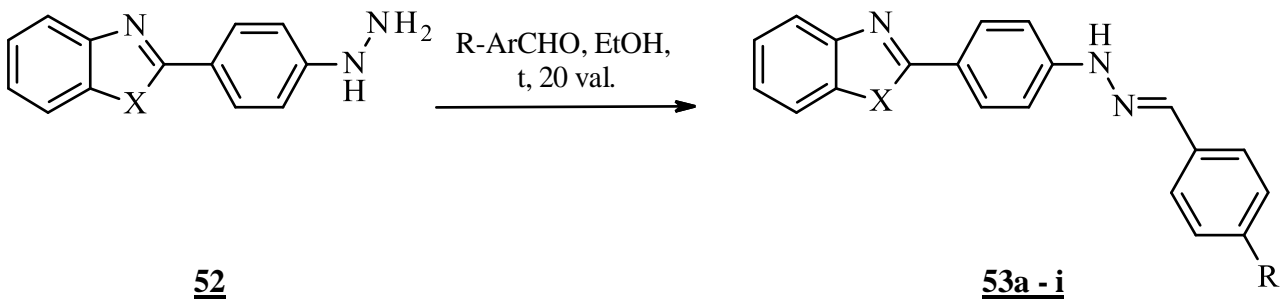
1.23 schema. Hidrazido reakcija su anglies disulfidu etanolyje

1.6. Hidrazonų sintezė

Hidrazono junginiai susidaro kondensacijos reakcijose tarp aldehidų/ketonų ir hidrazidų organiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip metanolis [38], etanolis [39], toluenas [40] ir kiti. Taip pat vaidina svarbų vaidmenį farmakologijoje (pvz., antimikobakteriniai vaistai [41]) bei agrochemijoje (pvz., augalų antivirusiniai vaistai [42]). Tai antioksidacinėmis [43], priešvėžinėmis [44, 45], antibakterinėmis [46], antimikrobinėmis [47, 48], prieštuberkuliozinėmis [49] ir kt. biologinėmis savybėmis pasižymintys

junginiai. Sėkmingas jų biologinių savybių pritaikymas vaistiniams preparatams gaminti paskatino intensyvią sintezę.

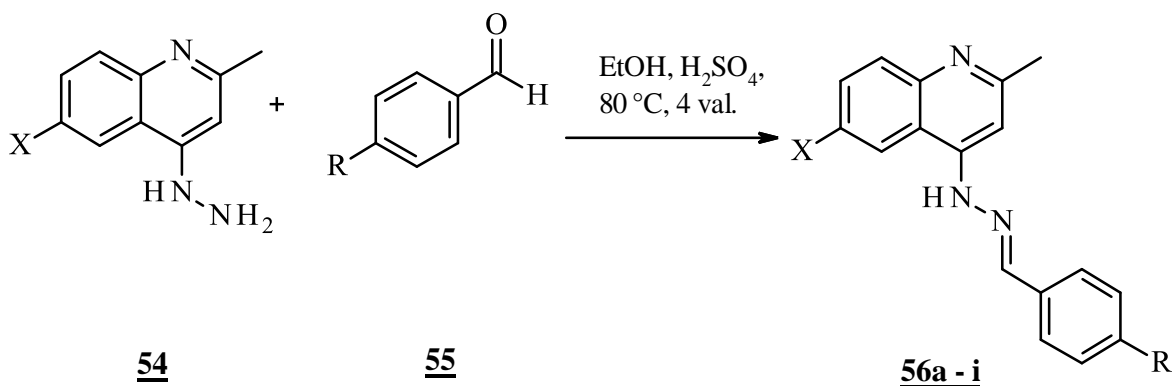
Rūgščių hidrazidai reaguodami su aldehidais ar ketonais sudaro gerai besikristalizuojančius hidrazonus. Hidrazidui **52**, kondensacijos reakcijos metu, reaguojant su aromatiniais aldehidais, gaunami hidrazonai **53a - i** [50] (žr. 1.24 schemą).



53a: X = NH, R = OH, 61 %; **53b:** X = NH, R = OCH₃, 59 %; **53c:** X = NH, R = Cl, 67 %;
53d: X = NH, R = NO₂, 56 %; **53e:** X = O, R = OH, 62 %; **53f:** X = O, R = OCH₃, 69 %;
53g: X = O, R = Cl, 68 %; **53h:** X = O, R = NO₂, 60 %; **53i:** X = S, R = OH, 54 %;
53j: X = S, R = Cl, 54 %; **53k:** X = S, R = NO₂, 54 %;

1.24 schema. Hidrazonų **53a - i** sintezė

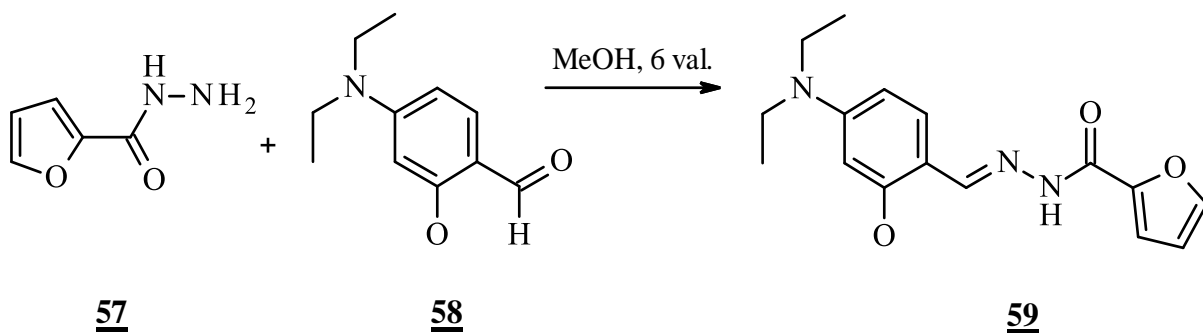
K. Katarij'as su bendraautoriais (K. Katariya, S. Shah ir D. Reddy, 2020) publikavo kondensacijos reakcijos, kurios metu gauti *N*-pakeisti hidrazonų dariniai **56a - i** (žr. 1.25 schemą), pavyzdį. Taip pat ištyrus šių junginių biologinį aktyvumą, junginys **56d** parodė žymų citotoksinį aktyvumą prieš krūties vėžio ląsteles MCF-7 ir kepenų vėžio ląsteles HepG2.



56a: R = OC₂H₅, X = Cl; **56b:** R = OC₃H₇, X = Cl; **56c:** R = OC₄H₉, X = Br; **56d:** R = OC₄H₉, X = Cl;
56e: R = OC₅H₁₁, X = Br; **56f:** R = OC₅H₁₁, X = Cl; **56g:** R = OC₆H₁₃, X = Cl; **56h:** R = OC₆H₁₃, X = Br;
56i: R = OC₈H₁₇, X = Cl;

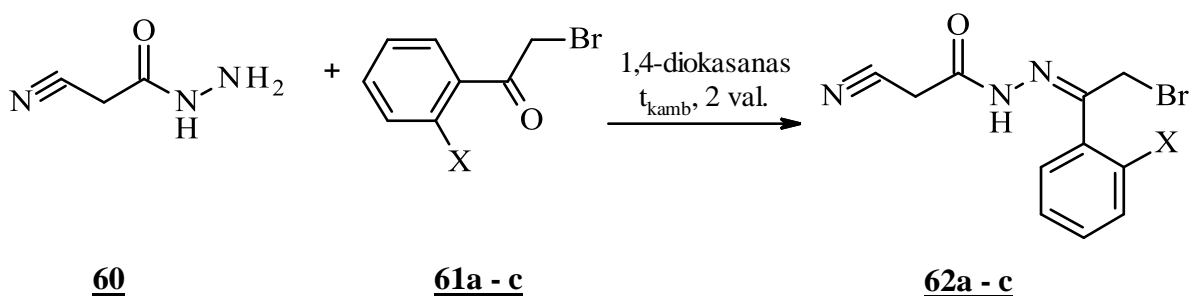
1.25 schema. Hidrazonų **56a - i** gavimas

Reakciją vykdant metanolyje, 60 °C temperatūroje, o kaip katalizatorių naudojant acto rūgštį, straipsnio autoriams [52] puikiai išeiga (95 %) pavyko gauti atitinkamą hidrazoną **59** (žr. 1.26 schemą).



1.26 schema. Hidrazono 59 sintezė

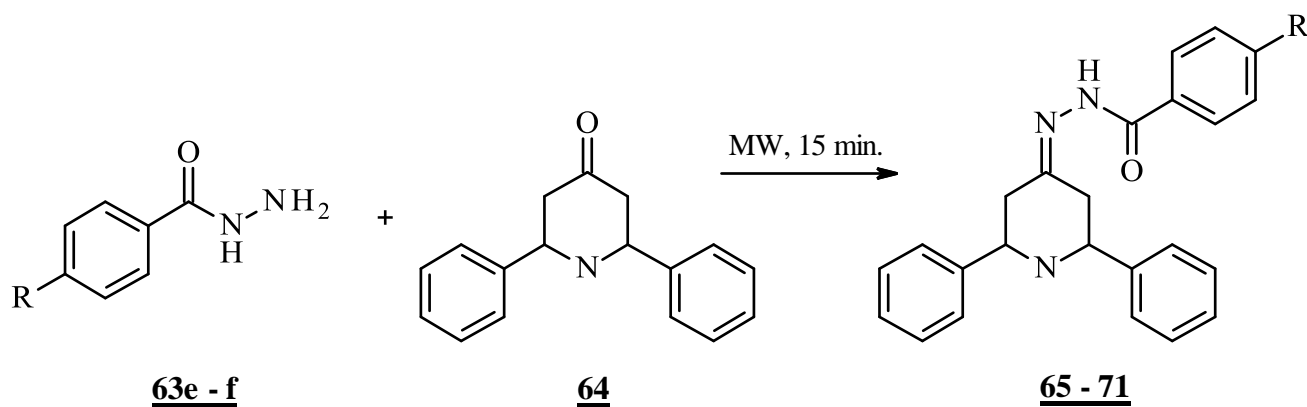
Rūgšties hidrazidą **60**, maišant kambario temperatūroje 2 valandas su 2-chlor-1-(2-chlorfenil)etanonu, 2-brom-1-(2-chlorfenil)etanonu arba 2-nitro-1-(2-chlorfenil)etanonu 1,4-dioksane, gauti atitinkami hidrazonai **62a - c** (žr. 1.27 schemą) [53].



62a: X = Cl, 70 %; **62b:** X = Br, 82 %; **62c:** X = NO₂, 88 %

1.27 schema. Hidrazonų 62a - c sintezė

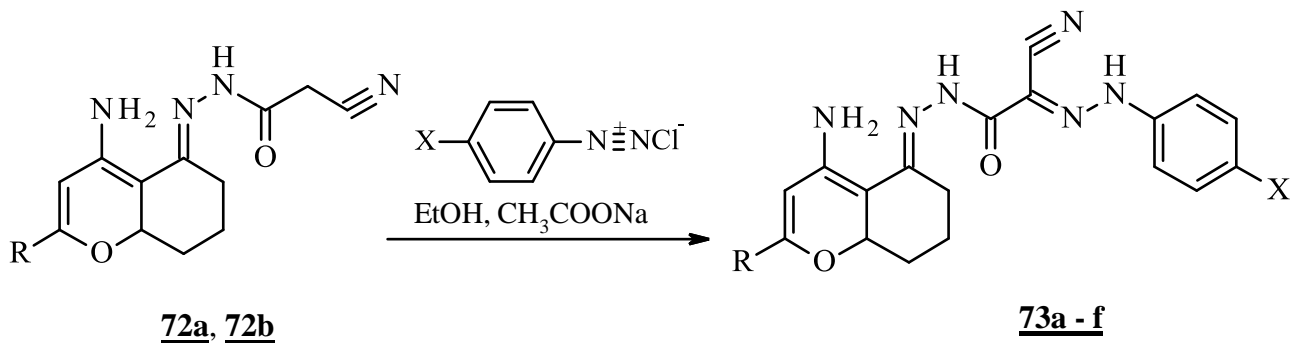
Hidrazonai **65 - 71** gaunami ir hidrazidų **63e - f** bei ketono **64** tarpusavio sąveikos metu. Straipsnio autoriai [54] hidrazonams gauti naudojo mikrobangas: ketonas **64** ir 4-pakeistieji benzoilhidrazidai **63e - f** etanolyje kaitinami mikrobangų krosnelėje 15 min., esant 400 W [54] (žr. 1.28 schemą).



65: R = H, 82 %; **66:** R = Cl, 60 %; **67:** R = F, 61 %; **68:** R = OCH₃, 68 % **69:** R = CH₃, 55 %;
70: R = CF₃, 56 %; **71:** R = NO₂, 62 %

1.28 schema. Hidrazonų 65 - 71 sintezė

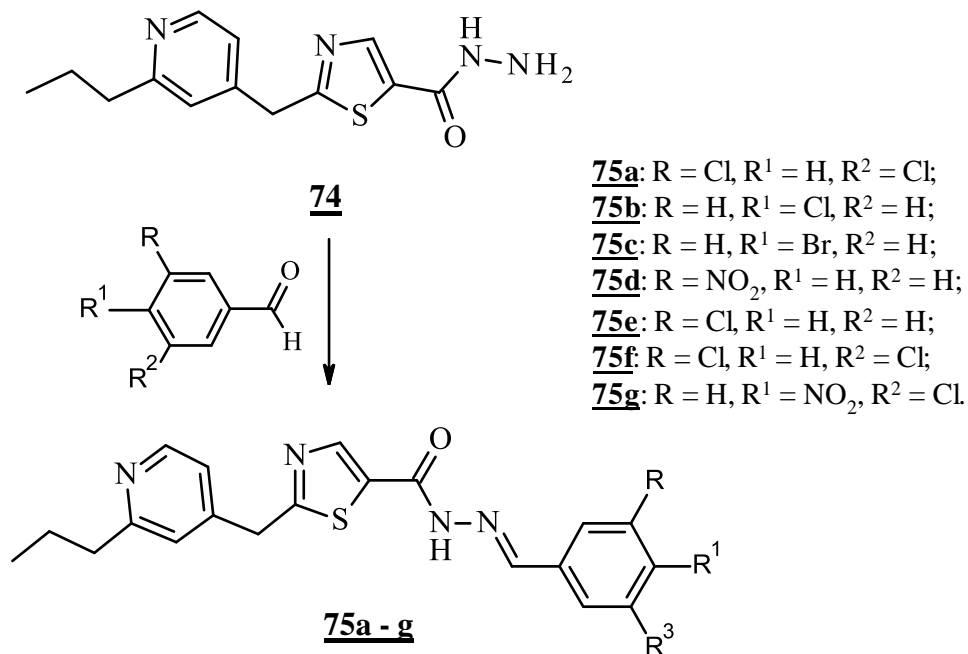
Straipsnio autoriai (Mohareb, El-Sharkawy, Al Farouk, 2019) hidrazonų **73a - f** sintezei panaudojo diazonio druskas. Junginiai **72a**, **72b**, turi aktyviają CH₂ grupę, galinčią susijungti su diazonio druskomis ir sudaryti arilhidrazono darinius. Reakcijoje *N'*-(4-amino-2-hidroksi-6,7,8,8a-tetrahidro-5*H*-chromen-5-ilideno)-2-ciano-acetohidrazidą **72a** arba 2-ciano-*N'*-(2,4-diamino-6,7,8,8a-tetrahidro-5*H*-chromen-5-ilideno)acetohidrazidą **72b** jungiant su diazotintu benzeno, chlorbenzeno arba anizoliu, etanolyje, išskirti hidrazonai **73a - f** (žr. 1.29 schemą).



73a: X = H, R = NH₂, 77 %; **73b**: X = H, R = OH, 77 %; **73c**: X = Cl, R = NH₂, 66 %; **73d**: X = Cl, R = OH, 60 %; **73e**: X = OCH₃, R = NH₂, 71 %; **73f**: X = OCH₃, R = OH, 68 %.

1.29 schema. Hidrazonų **73a - f** sintezė

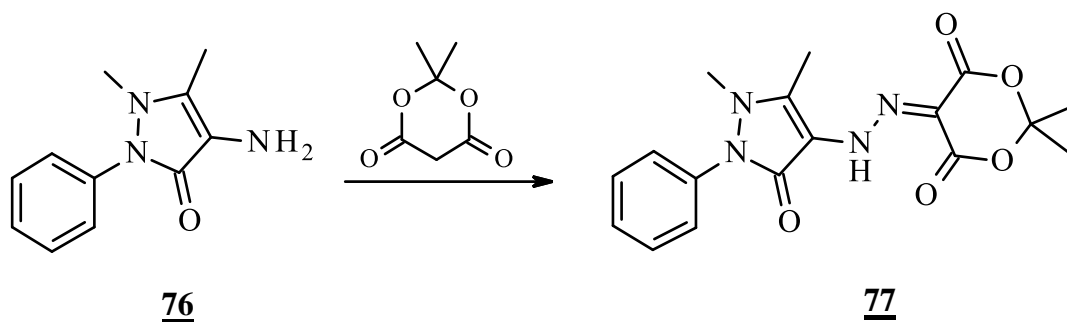
Hidrazonų **75a - g** sintezė gali būti atliekama ir diizopropiletiloamonio acetate. Straipsnyje [56] 2-(2-propilpiridin-4-il)thiazol-5-karbohidrazidas **74** veikiamas atitinkamais aromatiniais aldehidais diizopropiletiloamonio acetate, kambario temperatūroje 30 min. Gautųjų hidrazonų **75a - g** išeigos siekė 80–90 %.



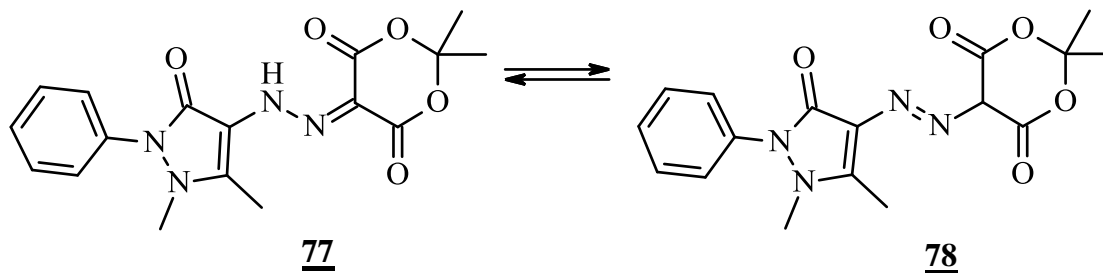
1.30 schema. Hidrazonų **79a - f** sintezė

Taip pat buvo įvertintas susintetintų hidrazono darinių antimikrobinis poveikis prieš *Staphylococcus aureus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella abony* bakterijas bei priešgrybelinis aktyvumas prieš *Aspergillus niger*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* grybelius. Antimikrobinis aktyvumas buvo atliktas naudojant agaru šulinio difuzijos metodą. Antimikrobiniuose ir priešgrybeliniuose tyrimuose kaip etalonai buvo naudojami streptomocinas ir flukonazolas. Tyrimų rezultatai parodė, kad chloru pakeisti **75a**, **75b** ir **75e** hidrazono dariniai pasižymėjo geru antimikrobiniu poveikiu prieš *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* ir *Enterobacter aerogenes* patogenus.

Mokslinėje publikacijoje (Komaro, Biju, Sadasivan, 2018), autoriai 5-[2-(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)hidrazono]-2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-diono sintezei panaudojo 4-aminoantipiriną **76** bei meldrumo rūgštį (žr. 1.31 schemą).



1.31 schema. Hidrazono **81** sintezė



1.32 schema. Hidrazono tautomerinės formos:

Įdomu tai kad, tiriant pH įtaką junginiui, aptikta tautomerizmo galimybė. Tautomerinės hidrazono savybės buvo nustatomos tiriant molekulės elektroninę absorbciją skirtinguose pH buferiuose. Tyrimo metu nustatyta, kad hidrazonas turi dvi tautomerines formas ir, kad egzistuoja stabilesnėje formoje **77** (žr. 1.32 schemą). Tiriant pH įtaką junginiui pastebėta, kad žemesnio pH tirpaluose vyrauja hidrazono forma **77**, tuo tarpu aukštesnio pH tirpaluose vyrauja azo/enolio forma **78**. Tirpiklio poliškumas turi nedaug įtakos azo/enol-hidrazono tautomerizmui.

1.7. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Apibendrinant literatūros apžvalgą galima teigti, kad hidrazidų, azolų ir hidrazonų klasių junginių chemija yra įdomi ne tik dėl cheminių šių junginių savybių, bet ir dėl plataus taikymo medicinoje, farmacijoje, agrochemijoje, taip pat įvairiose pramonės srityse. Didelis biologinių savybių potencialas

skatina sintetinti ir tirti minėtųjų klasių junginius. Remiantis atlikta literatūros apžvalga, šio darbo metu siekta susintetinti naujus tiosemikarbazido, 1,2,4-triazoliono, hidrazono fragmentus turinčius junginius.

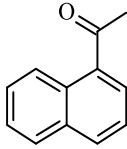
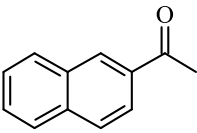
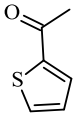
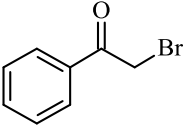
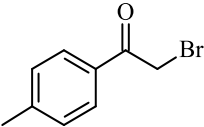
2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Naudotos medžiagos bei įranga

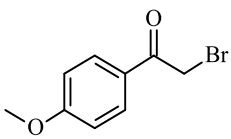
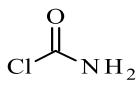
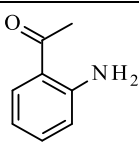
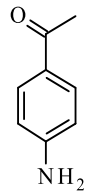
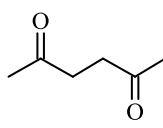

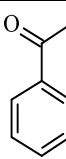

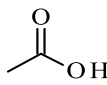
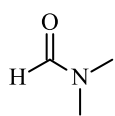
Junginių lydimosi temperatūros nustatyta MEL-TEMP 1001D prietaisu. Susintetintų medžiagų spektrai (^1H BMR, ^{13}C BMR) užrašyti *Bruker Avance III* spektrometru (^1H BMR – 400 MHz, ^{13}C BMR – 100 MHz), naudojant deuteriuotą DMSO tirpiklį. Vidinis standartas – tetrametisilanas (TMS), o cheminiai poslinkiai matuoti milijoninėmis dalimis. FTIR spektrai užrašyti *PERKIN ELMER Spectrum 100FT-IR*, ruošiant tabletes su KBr. Masių spektrai gauti *Bruker maXis UHRTOF* aparatu, naudojant ESI jonizaciją. Reakcijos eiga buvo stebima plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant Merck Silica gel 60 F124 aliuminio plokšteles, taškai buvo stebimi po UV lempa (245 nm).

Visi reagentai, kurie buvo panaudoti, eksperimentinėje dalyje, sintetinat ciklintus 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]ditan-2,1-diil} bis(propanhidrazido) junginius, surašyti 2.1 lentelėje.

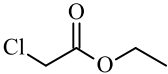

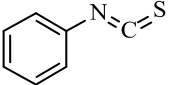


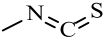
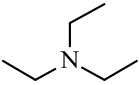
2.1 lentelė. Sintezėje naudotos medžiagos jų formulės ir gamintojas

Medžiagos pavadinimas	Formulė	Gamintojas/Pardavėjas
1-acetonaftonas		„SIGMA-ALDRICH“
2-acetonaftonas		„SIGMA-ALDRICH“
2-acetiltiofenas		„SIGMA-ALDRICH“
2-bromacetofenonas		„SIGMA-ALDRICH“
2-brom-4'-metilacetofenonas		„SIGMA-ALDRICH“

Lentelės tęsinys kitame puslapyje

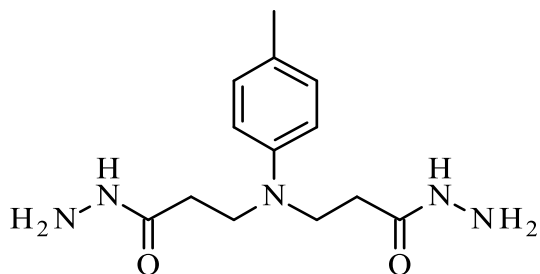
2-brom-4'-metoksiacetofenonas		„SIGMA-ALDRICH“
2-chloroacetaminas		UAB „EUROCHEMICALS“
2'-aminoacetofenonas		„SIGMA-ALDRICH“
4'-aminoacetofenonas		„SIGMA-ALDRICH“
2,5-heksandionas		„SIGMA-ALDRICH“
2-propanolis		„CHEMPOUR“
Acetofenonas		„SIGMA-ALDRICH“
Acetonas		„SIGMA-ALDRICH“
Acto rūgštis		UAB „EUROCHEMICALS“
Anglies disulfidas	CS ₂	„Merck Schuchardt“
Dimetilformamidas		UAB „EUROCHEMICALS“
Druskos rūgštis	HCl	UAB „EUROCHEMICALS“

Lentelės tęsinys kitame puslapyje

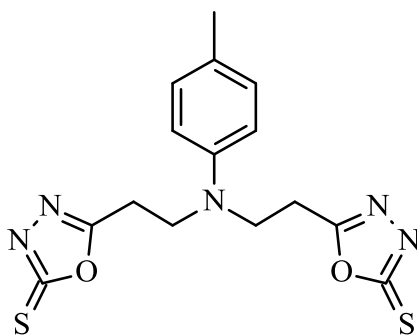
Etilchloracetatas		„Merck Schuchardt“
Etanolis		UAB „STUMBRAS“
Fenilzotiocianatas		„SIGMA-ALDRICH“
Heksanas		UAB „EUROCHEMICALS“
Hidrazino hidratas	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	„POCH SA“
Izopropilo bromidas		UAB „EUROCHEMICALS“
Kalio hidroksidas	KOH	UAB „EKSPARAS“
Kalio karbonatas	K_2CO_3	UAB „EKSPARAS“
Metanolis	MeOH	„CHEMPUR“
Metilzotiocianatas		„SIGMA-ALDRICH“
Sieros rūgštis	H_2SO_4	UAB „EUROCHEMICALS“
Trietilaminas		UAB „EUROCHEMICALS“

2.2. Eksperimentų metodikos

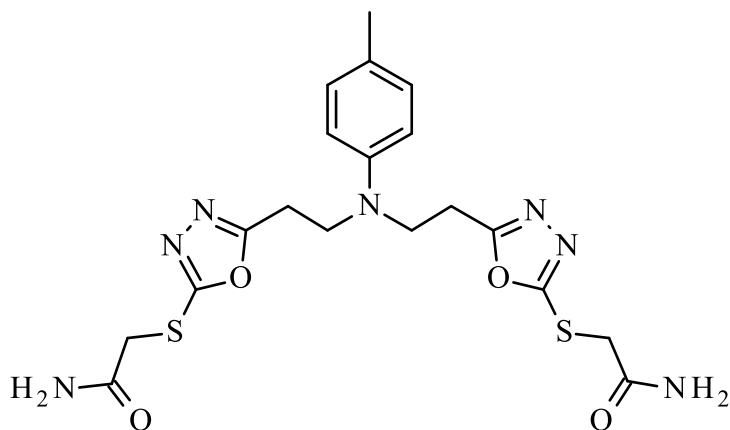
5,5'-[[4-Metilfenil]imino]dietan-2,1-diil}bis(propanhidrazidas) (1) resintezuotas pagal metodiką [58]. Lyd.t. 161–162 °C (nustatyta lydimosi temperatūra sutampa su rasta literatūroje).



5,5'-[[4-Metilfenil]imino]dietan-2,1-diil}bis(2-tio-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazolas) (2) resintezuotas pagal metodiką [58]. Lyd.t. 166–167 °C (nustatyta lydimosi temperatūra sutampa su rasta literatūroje).



((5,5'-[[4-Metilfenil]imino]dietan-2,1-diil}bis(1,3,4-oksadiazol-5,2-diil))bis(sulfanediil)) diacetamidas (3)



Junginio **5** (0,35 g, 1 mmol), TEA, (0,3 ml 0,2 g, 2mmol), 2-chloracetamino (0,18 g, 2 mmol) ir metanolio (5 ml) mišinys kaitinimas 50 °C temperatūroje 18 val. Susidarę baltos spalvos kristalai nufiltruojami, praplaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio. Išeiga 0,31 g (71 %). Lyd. t. 151–153 °C.

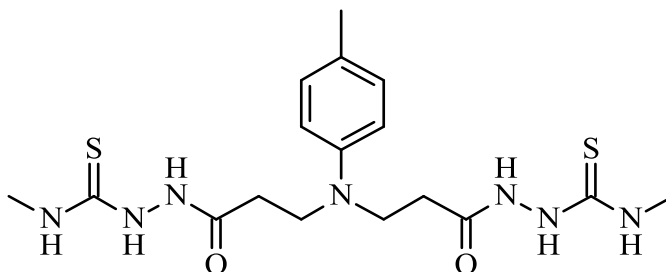
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,18 (s, 3H, CH₃), 3,03 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂), 3,67 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂N), 4,00 (s, 4H, CH₂S), 6,64 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 7,00 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,33, 7,72 (2s, 4H, NH₂).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,35 (CH₃), 23,53 (CH₂), 36,38 (CH₂S), 47,71 (CH₂N), 113,27, 125,34, 130,30, 144,63 (C_{Ar}), 163,51 (C=N), 166,56 (CS), 168,34 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 3308, 3162 (NH₂); 1681, 1589 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₁₉H₂₃N₇O₄S₂ 477,1253 [M+H]⁺, nustatyta 478,1331.

5,5'-[[**(4-Metilfenil)imino**]ditan-2,1-diil]bis(*N*-metilhidrazinkarbotioamidas) (**4**)



Dihidrazido **4** (2 g, 7 mmol), metilizotiocianato (1,2 ml, 1,3 g, 18 mmol) ir metanolio (30 ml) mišinys virinamas 1,5 val. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio. Išeiga 2,21 g (67 %), Lyd. t. 168–169 °C.

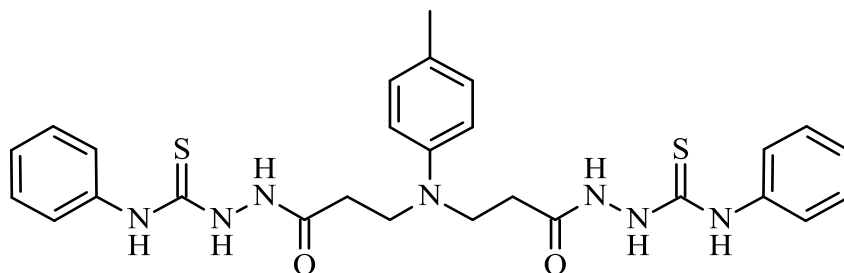
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,17 (s, 3H, CH₃), 2,38 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 2,86 (2s, 6H, CH₃N), 3,53 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 6,67 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_(2,6)Ar), 7,00 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_(3,5)Ar), 7,81 (s, 2H, NH), 9,16 (s, 2H, NH), 9,73 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,37 (CH₃), 31,35 (CH₃N), 31,70 (CH₂), 46,93 (CH₂N), 113,00, 125,09, 130,16, 145,38 (C_{Ar}), 171,07 (C=O), 182,59 (C=S).

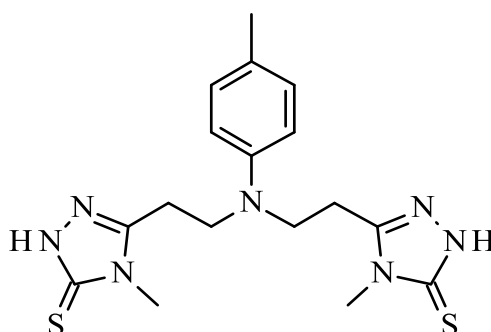
IR (ν, cm⁻¹): 3276, 3156, 3037, 2978, 2943, 2918 (NH); 1729, 1688 (C=O); 1557, 1515 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₁₇H₂₇N₇O₂S₂ 425,1668 [M+H]⁺, nustatyta 426,1742.

5,5'-{[(4-Metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas) (5) resintezuotas pagal metodiką [59]. Lyd.t. 168–169 °C (nustatyta lydimosi temperatūra sutampa su rasta literatūroje).



5,5'-{[(4-Metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tionas) (6)



Tiosemikarbazido **7** (2 g, 4,5 mmol) ir 15 % KOH vandeninio tirpalo (25 ml) mišinys virinamas 6 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas ir parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi iki pH 4–5. Susidare kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu iki neutralios terpės, perkristalinami iš dimetilformamido ir vandens mišinio. Išeiga 1,20 g (60 %). Lyd. t. 286–287 °C.

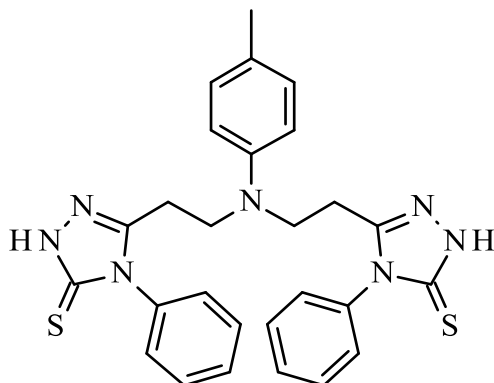
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,17 (s, 3H, CH₃), 3,36 (s, 6H, CH₃N), 2,60 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,64 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 6,65 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_(2,6)Ar), 7,01 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 13,54 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,35 (CH₃), 23,47 (NCH₃), 30,12 (CH₂), 47,49 (CH₂N), 112,70 (C_(2,6)-Ar), 125,42 (C₄-Ar), 130,34 (C_(3,5)-Ar), 144,86 (C₁-Ar), 151,46 (C=N), 167,00 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹): 3096, 3041 (NH); 1576, 1519 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₁₇H₂₃N₇S₂ 389,1456 [M+H]⁺, nustatyta 390,1529.

5,5'-{[(4-Metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(4-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tionas) (7)
resintezuotas pagal metodiką [59]. Lyd.t. 262–263 °C (nustatyta lydimosi temperatūra sutampa su rasta literatūroje).

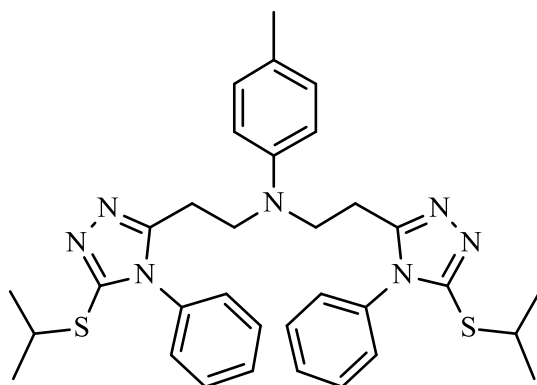


Bendrasis *S*-pakeistųjų **5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(4-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tionų) 8 - 13** sintezės būdas:

Metodas A: Junginys **7** (0,5 g, 1 mmol) ištirpintas 10 ml DMF, pridėta K₂CO₃ (0,70 g, 5 mmol) ir maišoma kambario temperatūroje 20 min. Po to pridėta atitinkamo halogenido (2,1 mmol). Reakcija vykdyta 18 val. 50 °C temperatūroje. Reakcijai įvykus mišinys vėsinaamas 30 ml distiliuoto vandens.

Metodas B: Junginys **7** (0,5 g, 1 mmol) ištirpintas 10 ml DMF, įlašinta TEA (0,3 ml 0,2 g, 2,1 mmol) ir pridėta atitinkamo halogenido (2,1 mmol). Reakcija vykdyta 15 val. 50 °C temperatūroje. Reakcijai įvykus mišinys vėsimas 30 ml distiliuoto vandens. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

***N,N*-bis{2-[5-(izopropiltio)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il]etil}-4-metilalanilinas (8)**



Susintetintas pagal *metodą A* iš izopropilo bromido. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išeiga 0,53 g (71 %). Lyd. t. 141–142 °C.

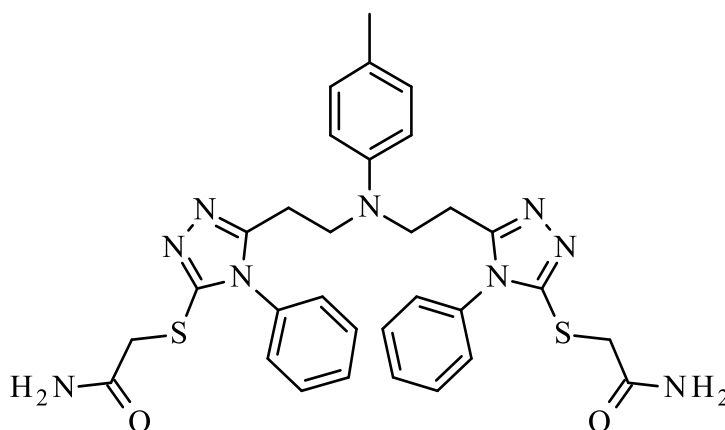
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 1,25, 1,27 (2s, 12H, CH₃), 2,09 (s, 3H, CH₃Ar), 2,69 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂), 3,35 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂N), 3,58–3,61 (m, 2H, CH), 5,89 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,36–7,38 (m, 4H, H_(3,5)Ar'), 7,57–7,59 (m, 6H, H_(2,4,6)Ar').

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,25 (CH₃Ar), 23,09 (CH₂) 23,51 (4CH₃), 48,28 (CH₂N), 57,32 (CH), 111,84, 125,16, 128,01, 130,05, 130,37, 130,54, 133,36, 150,00, 154,12 (C_{Ar}).

IR (ν, cm⁻¹): 1729, 1677 (CN).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₃₃H₃₉N₇S₂ 597,2708 [M+H]⁺, nustatyta 598,2964.

2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil))diacetaminas (9)



Susintetintas pagal *metodą B* iš 2-chloracetamino. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išeiga 0,6 g (74 %). Lyd. t. 208–209 °C.

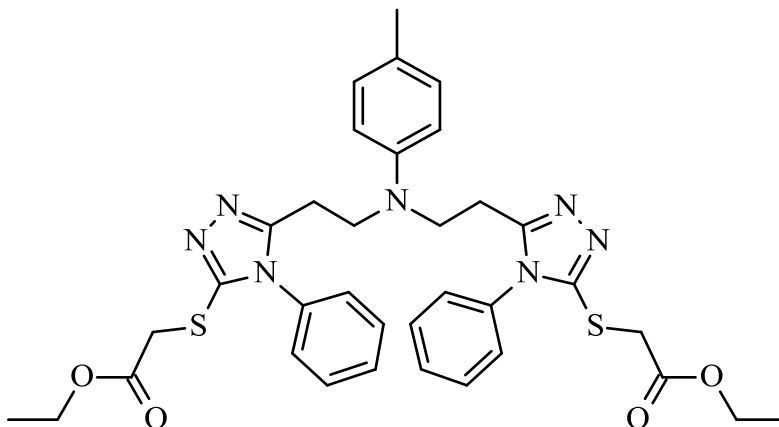
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,71 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂), 3,35 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂N), 4,07 (s, 2H, CH₂S), 5,62 (s, 4H, NH₂), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,23–7,67 (m, 10H, HAr').

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,25 (CH₃), 23,04 (CH₂), 35,49 (CH₂S), 45,93, 48,38 (CH₂N), 111,75, 124,89, 127,90, 130,05, 130,47, 133,26, 144,31, 150,40, 154,11 (C_{Ar}) 169,09 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 2970, 2920, (NH₂), 1678, 1598 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₃₁H₃₃N₉O₂S₂ 627,2199 [M+H]⁺, nustatyta 628,2275.

Dietilo 2,2'-((5,5-((p-tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4H-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))diacetatas (10)



Susintetintas pagal *metodą A* iš etilchoracetato. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išėiga 0,4 g (80 %). Lyd. t. 131–132 °C.

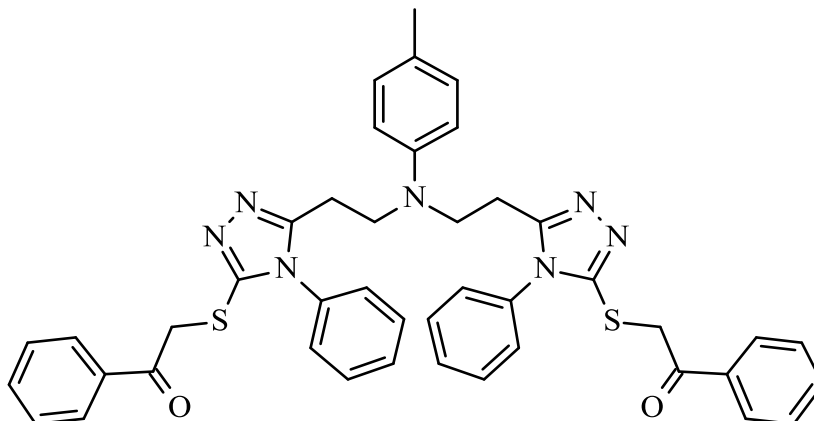
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 1,18 (t, 6H, *J* = 8 Hz, CH₃), 2,09 (s, 3H, CH₃Ar), 2,65 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂), 3,31 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂N), 4,01 (s, 4H, CH₂S), 4,09 (kv, 4H, CH₂O), 5,91 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,39–7,41 (m, 4H, H_(3,5)Ar'), 7,58–7,80 (m, 6H, H_(2,4,6)Ar').

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 14,44 (CH₃), 20,24, (CH₃Ar), 23,03 (CH₂), 34,48 (CH₂S), 48,28 (CH₂N), 61,71 (CH₂O), 111,76, 124,89, 127,76, 130,04, 130,51, 133,16, 144,64 (C_{Ar}) 149,32, 154,23 (CN), 162,77, 168,51 (CS).

IR (v, cm⁻¹): 1729, 1677 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₃₅H₃₉N₇O₄S₂ 685,2505 [M+H]⁺, nustatyta 686,2564.

2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiedil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil)bis(1-feniletanonas) (11)



Susintetintas pagal *metodą B* iš 2-bromacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išeiga 0,84 g (88 %). Lyd. t. 136–137 °C.

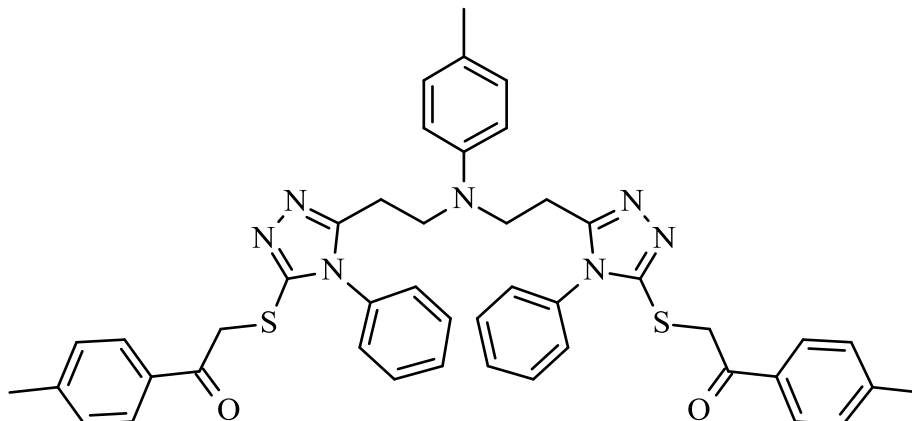
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃), 2,66 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz, CH₂), 3,32 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 4,86 (s, 4H, CH₂S), 5,91 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,42–7,99 (m, 20H, HAr'+Ar'').

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,26 (CH₃), 23,07 (CH₂), 40,67 (CH₂S), 48,39 (CH₂N), 111,77, 124,90, 127,80, 128,87, 129,29, 130,06, 130,49, 133,23, 134,20, 135,74, 144,32, 149,94, 154,21 (CAr), 193,57 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 1682, 1671 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₃H₃₉N₇O₂S₂ 749,2607 [M+H]⁺, nustatyta 750,2686.

2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiedil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil))bis(1-(*p*-tolil)etanonas) (12)



Susintetintas pagal *metodą B* iš 2-brom-4'-metilacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išėiga 0,43 g (48 %). Lyd. t. 79–80 °C.

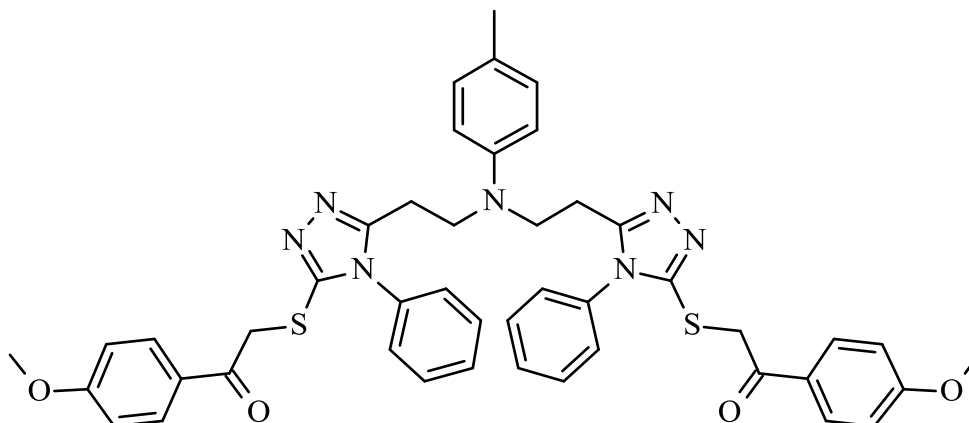
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃), 2,39 (s, 6H, 2CH₃), 2,65 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz, CH₂), 3,34 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 4,82 (s, 4H, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,34–7,90 (m, 18H, HAr'+Ar'').

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,25 (CH₃), 21,69 (2CH₃), 23,06 (CH₂), 36,25 (CH₂S), 48,40 (CH₂N), 111,74, 114,87, 124,87, 127,81, 128,98, 129,82, 130,04, 130,48, 133,23, 144,73, 149,95, 154,18, 162,77 (C-Ar), 193,08 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 1673, 1604 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₅H₄₃N₇O₂S₂ 777,2920 [M+H]⁺, nustatyta 778,2995.

2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil))bis(1-(4-metoksifenil)etanonas) (13)



Susintetintas pagal *metodą B* iš 2-brom-4'-metoksiacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išėja 0,5 g (51 %). Lyd. t. 111–112 °C.

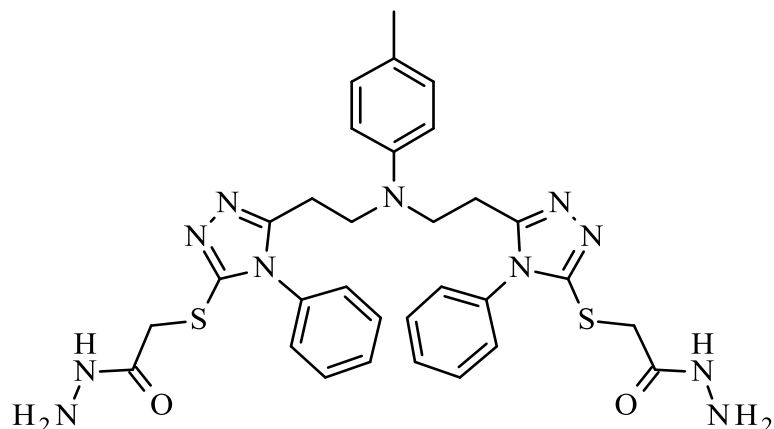
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃), 2,67 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂), 3,31 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂N), 3,85 (s, 6H, CH₃O) 4,80 (s, 4H, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,05–7,98 (m, 18H, HAr'+Ar'').

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,26 (CH₃), 23,07 (CH₂), 40,53 (CH₂S), 48,39 (CH₂N), 56,10 (CH₃O), 111,75, 114,50, 124,87, 127,82, 128,57, 130,06, 130,47, 131,28, 133,31, 144,32, 150,01, 154,04, 164,04 (CAr), 191,91 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 1728, 1677 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₅H₄₃N₇O₄S₂ 809,2818 [M+H]⁺, nustatyta 810,2895.

2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil)di(acetohidrazidas) (14)



Etilesterio **10** (6 g, 18 mmol), hidrazinmonohidrato (5 ml, 103 mmol), DMF (20 ml) ir metanolio (100 ml) mišinys virinamas 15 val. Reakcijai pasibaigus, metanolis nugarinamas rotaciniu garintuvu. Likutis skiedžiamas 50 ml distiliuoto vandens. Susidarę baltos kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išeiga 5,52 g (77 %). Lyd. t. 220–221°C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃), 2,66 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz, CH₂), 3,35 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 3,38 (s, 4H, CH₂S), 4,29 (br.s, 4H, NH₂), 5,89 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,40-7,42 (m, 4H, 2H_(3,5)Ar'), 7,59-7,62 (m, 6H, H_(2,4,6)Ar'), 8,68, 9,33 (2s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,25 (CH₃), 23,05 (CH₂), 34,74 (CH₂S), 48,39 (CH₂N), 111,74, 124,88, 127,81, 129,51, 130,03, 130,45, 133,22, 144,28 (CAr), 150,14 (CN), 154,20 (C=O), 166,54 (CS).

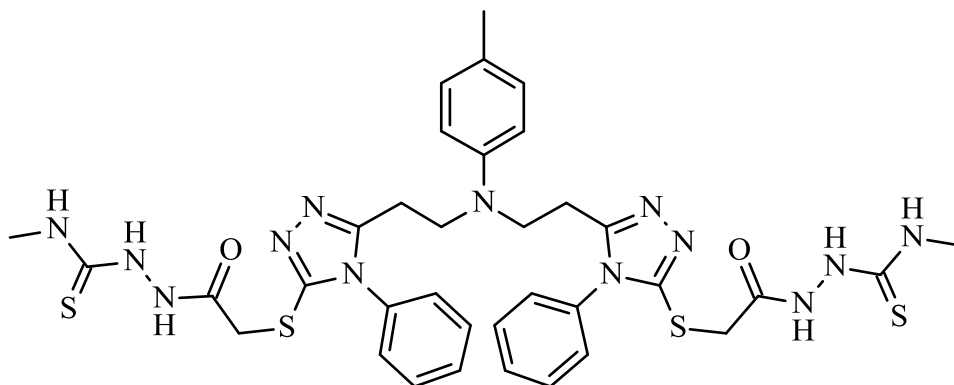
IR (ν, cm⁻¹): 3231, 3057 (NH₂); 3032, 3008 (NH); 1680, 1648 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₃₁H₃₅N₁₁O₂S₂ 657,2427 [M+H]⁺, nustatyta 658,2488.

Bendrasis tiosemikarbazidų **15**, **16** sintezės būdas

Dihidrazido **14** (0,5 g, 0,75 mmol), atitinkamo izotiocianato (1,5 mmol) ir metanolio (15 ml) mišinys kaitinamas 50 °C temperatūroje 2 valandas.

2,2'-(2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazolas)-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(acetil))bis(*N*-metilhidrazinkarbotioamidas) (15**)**



Susintetintas iš dihidrazido **14** ir metilizotiocianato. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 2,21 g (67 %). Lyd. t. 153–154 °C.

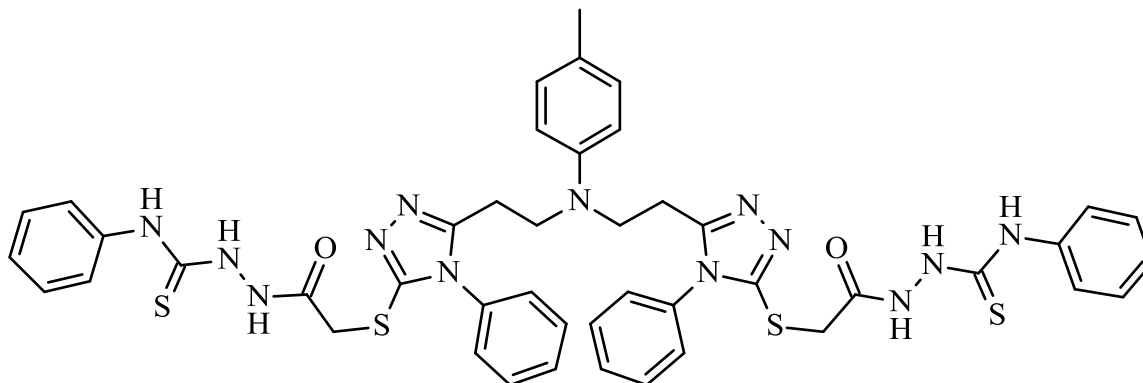
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,17 (s, 3H, CH₃), 2,38 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 2,98 (d, 6H, *J* = 7,2 Hz, CH₃N), 3,35 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 3,84, 4,30 (2s, 4H, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,41-7,43 (m, 4H, H_(3,5)Ar'), 7,60-7,61 (m, 6H, 2H_(2,4,6)Ar'), 8,39 (s, 2H, NH), 9,40 (s, 2H, NH), 10,25 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,26 (CH₃Ar), 23,01, 24,70 (2CH₂), 30,46, 31,55 (2CH₃), 34,25, (CH₂S), 48,34 (CH₂N), 111,80, 124,96, 127,77, 130,06, 130,48, 130,58, 130,78, 132,98, 133,22, 144,27, 150,71, 154,38 (CAr), 166,57, 167,25 (C=O), 182,69 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹): 2935–3251 (3NH); 1679, 1615 (C=O); 1519, 1496 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₃₅H₄₁N₁₃O₂S₄ 803,2389 [M+H]⁺, nustatyta 804,2463.

2,2'-(2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazolas)-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(acetil))bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas) (16)



Susintetintas iš dihidrazido **14** ir fenilzotiocianato. Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,50 g (84 %). Lyd. t. 187–188 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,65 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,36 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 3,91 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_(3,5)Ar), 7,15–7,61 (m, 20H, HAr'+Ar''), 9,76 (s, 4H, NH), 10,41 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,27 (CH₃), 23,04, 25,07 (CH₂), 34,97 (CH₂S), 48,27, 49,09 (CH₂N), 111,79, 124,97, 125,00, 125,61, 126,28, 127,80, 128,41, 130,07, 130,54, 130,69, 133,14, 133,43, 144,26, 150,34, 154,26 (CAr), 167,40 (C=O), 181,24 (C=S).

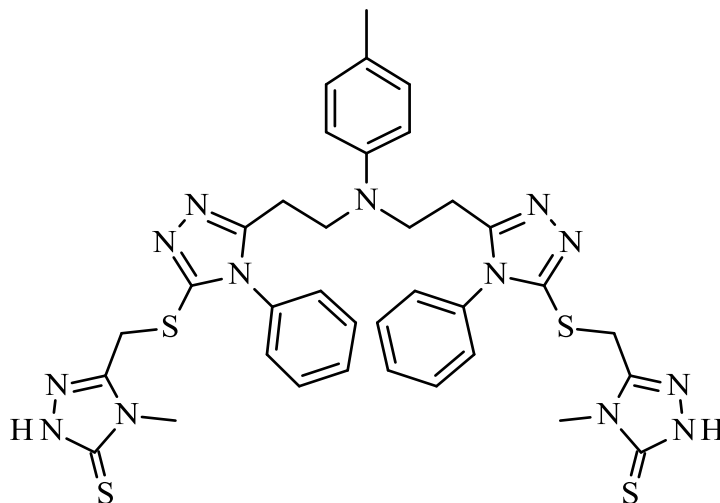
IR (v, cm⁻¹): 2857–3235 (3NH); 1716, 1599 (C=O); 1519, 1495 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₅H₄₅N₁₃O₂S₄ 927,2702 [M+H]⁺, nustatyta 928,2768.

Bendrasis junginių **17**, **18** sintezės būdas

Atitinkamo tiosemikarbazido **17**, **18** (0,54 mmol) ir 10 % KOH vandeninio tirpalo (10 ml) mišinys virinamas 6 val. Reakcijos mišinys atvėsinamas ir parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi iki pH 4-5. Susidarę kristalai nufiltruojami ir plaunami vandeniu iki neutralios terpės, perkristalinami iš dimetilformamido ir vandens mišinio (1:1).

3,3'-((((5,5'-((*p*-Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil)))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(metilen))bis(4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tinas) (17**)**



Išėja 0,25 g (50 %). Lyd. t. 150–151 °C.

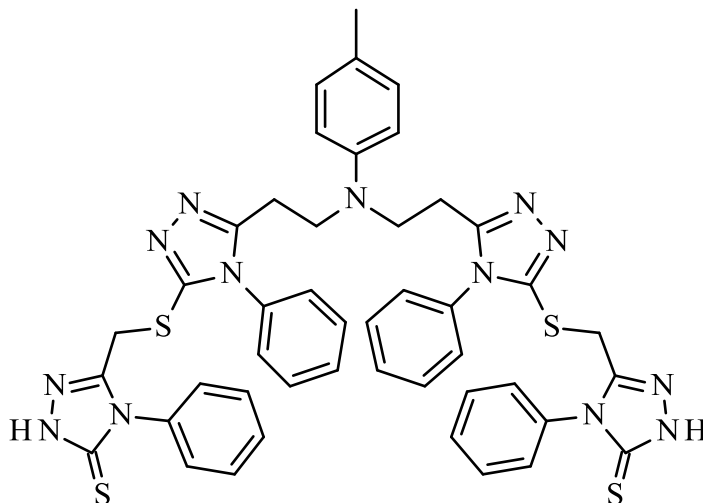
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,11 (s, 3H, CH₃), 2,67 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,33 (s, 6H, CH₃N), 4,00 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 4,34, 4,44 (2s, 4H, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_(3,5)Ar), 7,29–7,56 (m, 10H, 2HAr'), 13,64 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,32 (CH₃), 22,94 (CH₂), 27,71, 30,54 (CH₃N), 34,82 (CH₂S), 48,87 (CH₂N), 112,91, 127,73, 130,15, 1130,44, 130,68, 132,88, 143,42, 148,55, 154,69, (CAr), 169,60 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹): 3039, 2919 (2NH); 1497, 1455 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z*. apskaičiuota C₃₅H₃₇N₁₃S₄ 767,2178 [M+H]⁺, nustatyta 768,2250.

3,3'-(((5,5'-((*p*-Tolilazandiedil)bis(etan-2,1-diil)))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(metilen))bis(4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tionas) (18)



Išėiga 0,3 g (60 %). Lyd. t. 148–149 °C.

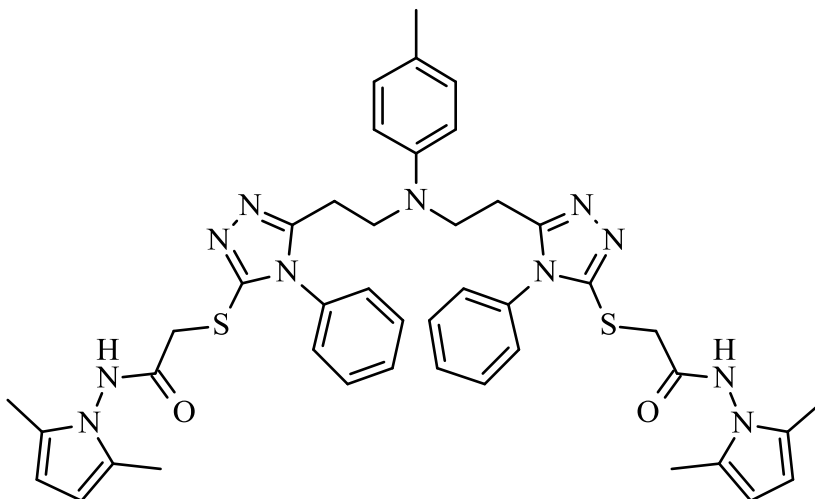
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,10 (s, 3H, CH₃Ar), 2,65 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,37 (t, 4H, *J* = 7,2 Hz, CH₂N), 4,08 (s, 4H, Hz, CH₂S), 6,04 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,76 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H_(3,5)Ar), 7,22–7,62 (m, 20H, HAr'+Ar''), 13,90 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 20,33 (CH₃), 22,88, 27,98 (CH₂), 40,89 (CH₂S), 48,89 (CH₂N), 112,86, 127,70, 127,70, 129,82, 130,15, 130,45, 130,69, 132,87, 133,54, 148,59, 154,51 (CAr), 168,70 (C=S).

IR (ν, cm⁻¹): 3386, 3038 (NH); 1497, 1455 (C=S).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₅H₄₁N₁₃S₄ 891,2491 [M+H]⁺, nustatyta 892,2559.

2,2'-((5,5'-(*p*-Tolilazandiedil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)acetamidas) (19)



Dihidrazido **14** (0,5g, 0,76 mmol), 2,5-heksandiono (0,187 ml, 1,6 mmol), acto rūgštis (2 ml) ir metanolio (15 ml) mišinys virinamas 1,5 val., po to skiedžiamas vandeniu (20 ml). Susidarę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš 2-propanolio. Išeiga 0,35 g (76 %). Lyd. t. 144–145 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 1,95 (s, 12H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃Ar), 2,69 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂), 3,35 (t, 4H, *J* = 8 Hz, CH₂N), 4,07 (s, 4H, CH₂S), 5,62 (s, 4H, CH), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,41–7,42 (m, 4H, H_(3,5)Ar'), 7,58–7,60 (m, 6H, H_(2,4,6)Ar'), 10,97 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 11,38 (CH₃), 20,25 (CH₃ Ar), 23,53 (CH₂), 34,14 (CH₂S), 48,41 (CH₂N), 103,48, 104,75 (4CH), 111,77, 124,92, 127,33, 127,77, 130,06, 130,51, 130,61, 133,17, 144,29, 149,75, 154,29, 167,10 (C_{Ar}), 172,40 (C=O).

IR (v, cm⁻¹): 3193, 2922 (NH); 1694, 1689 (C=O).

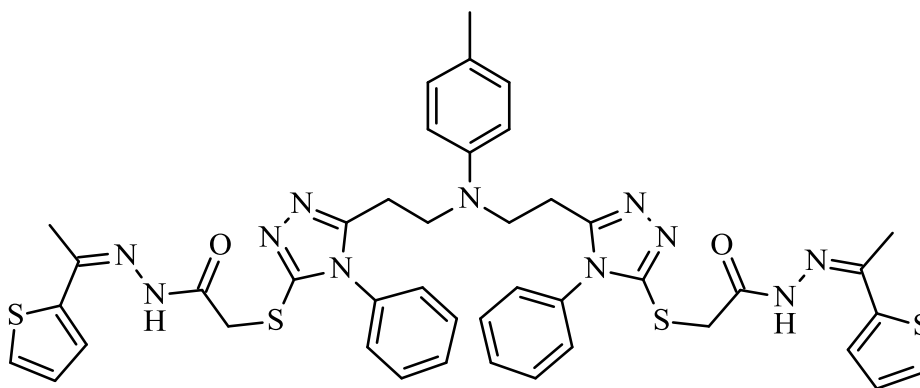
HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₃H₄₇N₁₁O₂S₂ 813,3356 [M+H]⁺, nustatyta 814,3435.

Bendrasis hidrazonų 20 - 25 sintezės būdas

Metodas A: Dihidrazido 14 (0,5 g, 0,75 mmol), atitinkamo aromatinio, acetilo grupę turinčio, reagento (1,5 mmol) ir metanolio (15 ml) mišinys kaitinamas 65 °C temperatūroje 15 val.

Metodas B: Dihidrazido 14 (0,4 g, 0,6 mmol), atitinkamo aromatinio, acetilo grupę turinčio, reagento (1,4 mmol), acto rūgšties (3 lašai) ir metanolio (10 ml) mišinys kaitinamas 65 °C temperatūroje 16 - 18 val.

***N,N*-2,2'-((5,5'-[(*p*-tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil)]bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]bis(sulfanediil))bis(*N*-[1-(tiofen-2-il)etiliden]acetohidrazidas) (20)**



Susintetintas pagal *metodą B* iš 2-acetiltiofeno. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,28 g (68 %). Lyd. t. 162–163 °C.

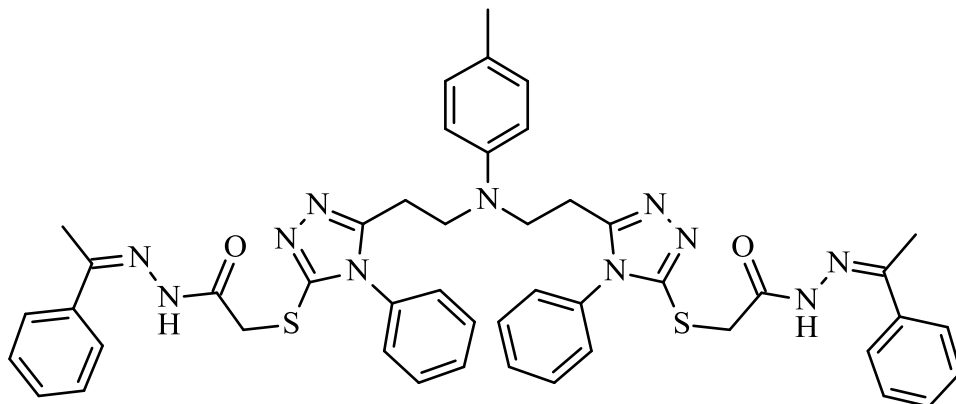
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, ArCH₃), 2,27, 2,32 (2s, 6H, CH₃), 2,72 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 3,36 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂N), 4,09, 4,37 (2s, 4H, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,07–7,60 (m, 16H, 2HAr'+Ar''), 10,85, 10,89 (2s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 14,57, 15,05 (CH₃), 20,25 (CH₃Ar), 23,06, 27,20 (CH₂C), 35,33, 35,78 (CH₂S), 48,38 (CH₂N), 111,87, 127,82, 127,87, 127,96, 128,15, 128,25, 128,97, 130,46, 130,50, 133,14, 144,31, 148,65, 149,43, 150,57 (C-Ar, N=C-CH₃), 169,49 (C=O).

IR (v, cm⁻¹): 3181, 3051 (NH); 1697, 1663 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₃H₄₃N₁₁O₂S₄ 873,2484 [M+H]⁺, nustatyta 874,2562.

***N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(1-feniletilideno)acetohidrazidas) (21)**



Susintetintas pagal *metodą A* iš acetofenono. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,45 g (76 %). Lyd. t. 157–158 °C.

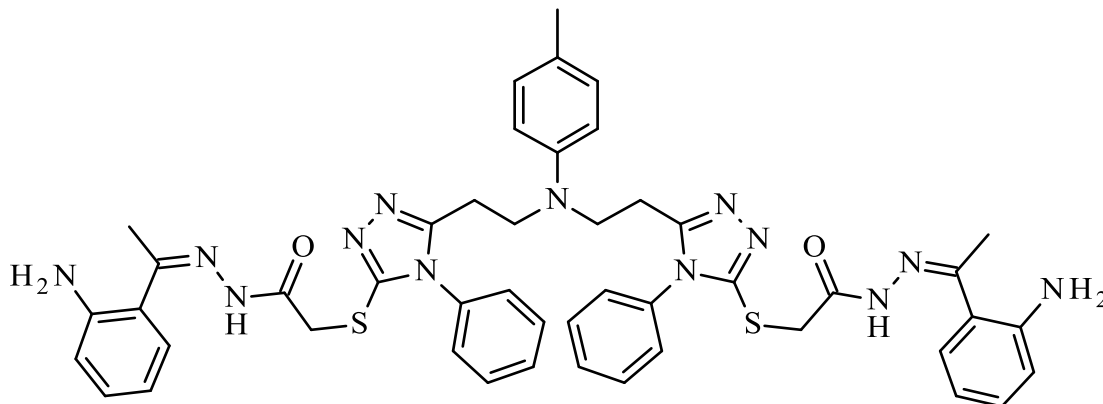
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃Ar), 2,25, 2,30 (2s, 6H, CH₃), 2,66 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 3,33 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂N), 4,12, 4,44 (2s, 4H, CH₂S), 5,92 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,71 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,40–7,97 (m, 20H, HAr'+Ar''), 10,89 (s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 14,25, 14,71 (CH₃), 20,25, 23,08 (CH₃Ar), 25,97, 27,19 (CH₂), 35,47, 36,09 (CH₂S), 48,39 (CH₂N), 111,80, 124,94, 126,58, 127,85, 128,62, 129,15, 130,45, 133,66, 137,28, 138,37, 144,29, 148,92, 152,60, 154,17, 164,45 169,91 (CAr, N=C-CH₃), 198,24 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 3179, 3064 (NH); 1690, 1688 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₇H₄₇N₁₁O₂S₂ 861,3356 [M+H]⁺, nustatyta 862,3748.

***N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(1-(2-aminofenil)etiliden)acetohidrazidas) (22)**



Susintetintas pagal *metodą B* iš 2'-aminoacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,19 g (60 %). Lyd. t. 141–142 °C.

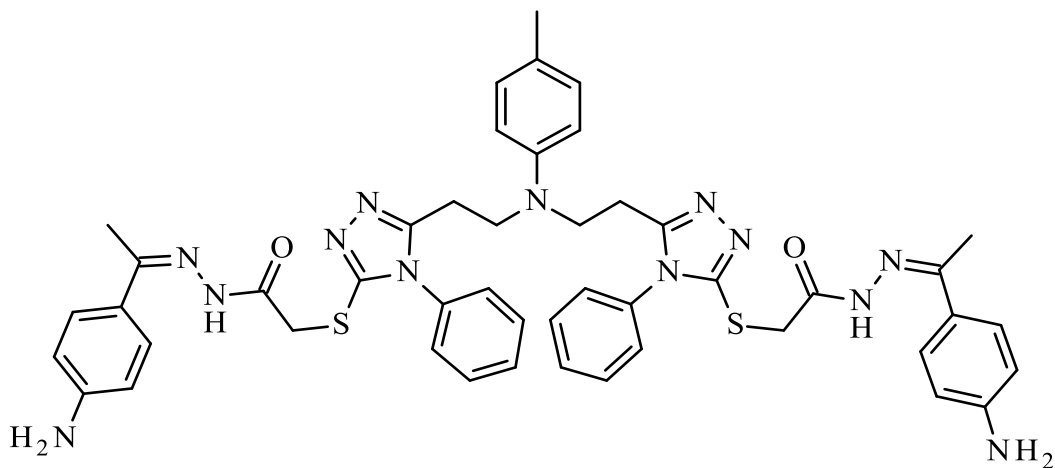
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃Ar), 2,13, 2,18 (2s, 6H, CH₃), 2,66 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 3,34 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂N), 4,05, 4,38 (2s, 4H, CH₂S), 5,52 (s, 4H, NH₂), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,40–7,67 (m, 18H, HAr'+Ar''), 10,85, 10,88 (2s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 13,83, 14,24, (CH₃), 20,24 (CH₃Ar), 23,05, 26,31 (CH₂), 35,13, 35,51 (CH₂S), 48,37 (CH₂N), 111,77, 112,94, 113,74, 127,79, 127,87, 128,11, 130,05, 130,46, 130,50, 144,30, 149,79, 150,50, 150,67 154,34, 163,84, 169,40 (C-Ar, N=C-CH₃), 195,47 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 3339, 3214 (NH₂); 3039, 2922 (NH); 1516, 1497 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₇H₄₉N₁₃O₂S₂ 891,3574 [M+H]⁺, nustatyta 892,3646.

***N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(1-(4-aminofenil)etiliden)acetohidrazidas) (23)**



Susintetintas pagal *metodą B* iš 4'-aminoacetofenono. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,20 g (61 %). Lyd. t. 148–149 °C.

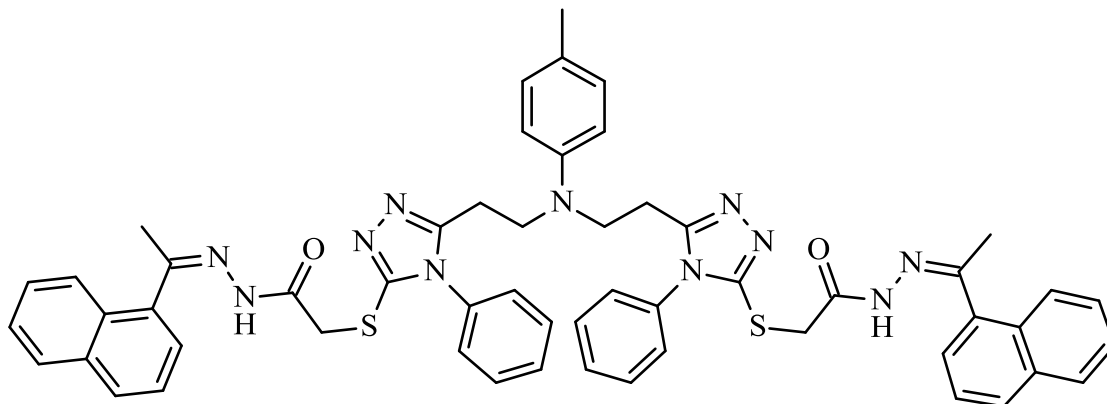
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃Ar), 2,13, 2,18, 2,38 (3s, 6H, CH₃), 2,66 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 3,33 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂N), 3,85, 4,07, 4,39 (3s, 4H, CH₂S), 5,54 (s, 4H, NH₂), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,40–7,67 (m, 18H, HAr'+Ar''), 10,60, 10,64 (2s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 13,83, 14,24, (CH₃), 20,25 (CH₃Ar), 23,07, 26,32 (CH₂), 35,15, 35,51 (CH₂S), 48,38 (CH₂N), 111,77, 112,94, 113,73, 125,46, 127,79, 130,05, 130,50, 144,30, 149,79, 150,52, 154,33, 163,82, 169,39 (C-Ar, N=C-CH₃), 195,47 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 3338, 3213 (NH₂); 3042, 2923 (NH); 1674, 1610 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₄₇H₄₉N₁₃O₂S₂ 891,3574 [M+H]⁺, nustatyta 892,3648.

***N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(1-(naftalen-1-il)etiliden)acetohidrazidas) (24)**



Susintetintas pagal *metodą B* iš 1-acetonaftono. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,32 g (55 %). Lyd. t. 71–72 °C.

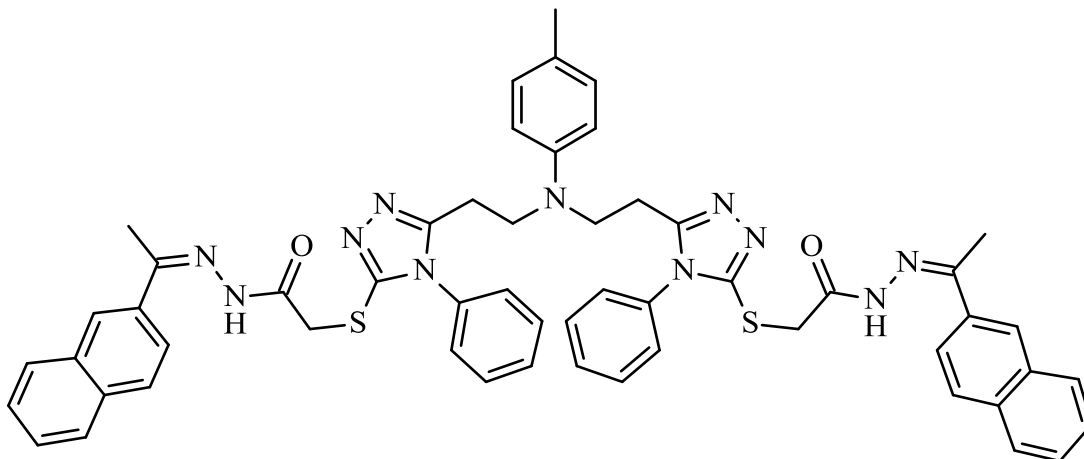
¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,09 (s, 3H, CH₃Ar), (3s, 6H, CH₃), 2,72 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 3,36 (t, 4H, *J* = 6,4 Hz, CH₂N), 4,18, 4,32, 4,46 (3s, 4H, CH₂S), 5,90 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,40–7,97 (m, 24H, HAr'+Ar''), 9,99, 9,70, 10,98, 11,04 (4s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 19,36, 19,69, 20,25 (ArCH₃), 23,06, 26,15 (CH₂C), 30,52 (CH₃), 35,55, 36,96 (SCH₂), 48,38 (CH₂N), 111,87, 126,96, 127,87, 127,96, 128,15, 128,25, 128,97, 130,05, 130,45, 130,87, 133,21, 144,32, 148,65, 149,43, 150,57 (C-Ar, N=C-CH₃), 169,98 (2C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 3194, 3050 (NH); 1676, 1670 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₅₅H₅₁N₁₁O₂S₂ 961,3669 [M+H]⁺, nustatyta 962,3748.

***N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-Tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(1-(naftalen-2-il)etiliden)acetohidrazidas) (25)**



Susintetintas pagal *metodą A* iš 2-acetonaftono. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami 2-propanoliu ir perkristalinami iš dimetilfomamido ir vandens mišinio (1:1). Išeiga 0,36 g (51 %). Lyd. t. 224–225 °C.

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 2,08 (s, 3H, CH₃Ar), 2,37, 2,43 (2s, 6H, CH₃), 2,67 (t, 4H, *J* = 7,4 Hz, CH₂), 3,34 (t, 4H, *J* = 7,4 Hz, CH₂N), 3,86, 4,15, 4,50 (3s, 4H, CH₂S), 5,91 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(2,6)Ar), 6,70 (d, 2H, *J* = 8 Hz, H_(3,5)Ar), 7,42–8,28 (m, 24H, HAr'+Ar'') 9,60, 10,97 (2s, 2H, NH).

¹³C BMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ m.d.: 19,36, 19,69, 20,25 (CH₃Ar), 23,06, 26,15 (CH₂), 30,52 (CH₃), 35,55, 36,96 (CH₂S), 48,38 (CH₂N), 111,87, 126,96, 127,87, 127,96, 128,15, 128,25, 128,97, 130,05, 130,45, 130,87, 133,21, 144,32, 148,65, 149,43, 150,57 (C-Ar, N=C-CH₃), 169,98 (C=O).

IR (ν, cm⁻¹): 3181, 3050 (NH); 1697, 1663 (C=O).

HRMS (ESI): *m/z* apskaičiuota C₅₅H₅₁N₁₁O₂S₂ 961,3669 [M+H]⁺, nustatyta 962,3752.

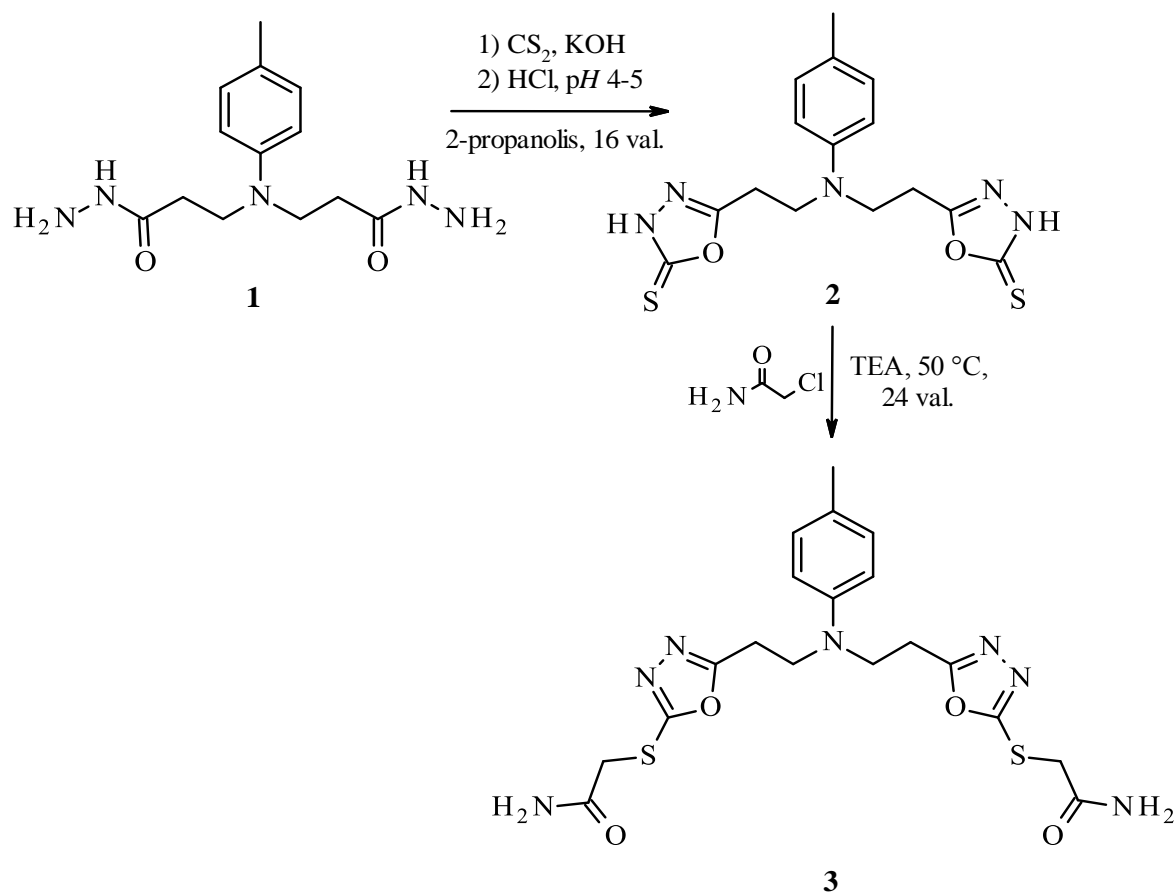
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Sintezės rezultatai ir jų aptarimas

3.1.1. 5,5'-{[(4-Metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(1-tiokso-3,4-dihidro-5-fenil-1,3,4-oksadiazolo) sintezė ir jo *S*-alkilinimo reakcija.

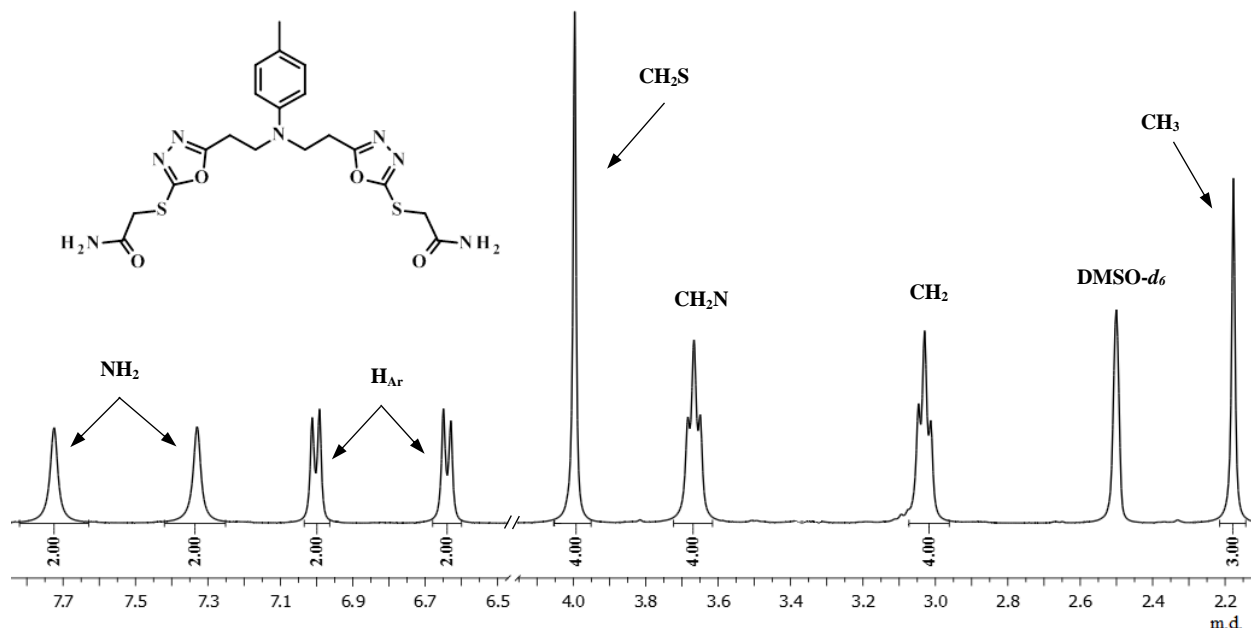
Hidrazidai yra žinomi dėl plataus spektro biologinio aktyvumo, jie naudojami farmacijos, agrochemijos pramonėje. Todėl šiame darbe pradiniu junginiu buvo pasirinktas dihidrazidas **1**, kuris resintezuojamas pagal žinomą metodiką iš *p*-toluidino [58].

Pirmajame darbo etape pagal žinomą sintezės metodiką, aprašytą 2010 m., buvo susintetintas 1,3,4-oksadiazolo darinys **2** (I. Tumosienė, 2010). Pagal ją reaguojant 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(propanhidrazidui) **1** su anglies disulfidu metanolyje, šarminėje terpėje, mišinio virimo temperatūroje susidaro kalio druska, kuri rūgštinėje terpėje ciklizuoja į 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(1-tiokso-3,4-dihidro-5-fenil-1,3,4-oksadiazolą) **2**, kuris iš reakcijos mišinio neišskiriamas. Vykdam šarminę 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(1-tiokso-3,4-dihidro-5-fenil-1,3,4-oksadiazolo) **2** *S*-alkilinimo reakciją, į minėtąjį reakcijos mišinį įdėjus 2-bromacetamido pertekliaus ir įlašinus trietilamino, reakcija tęsiama 24 val. 50 °C temperatūroje, buvo gautas junginys **3**. Kaip bazė naudojamas trietilaminas. Susidariusio produkto išeiga – 78 %.



3.1 schema. 1,3,4-Oksadiazol-2-tiono **3** *S*-alkilinimo reakcija

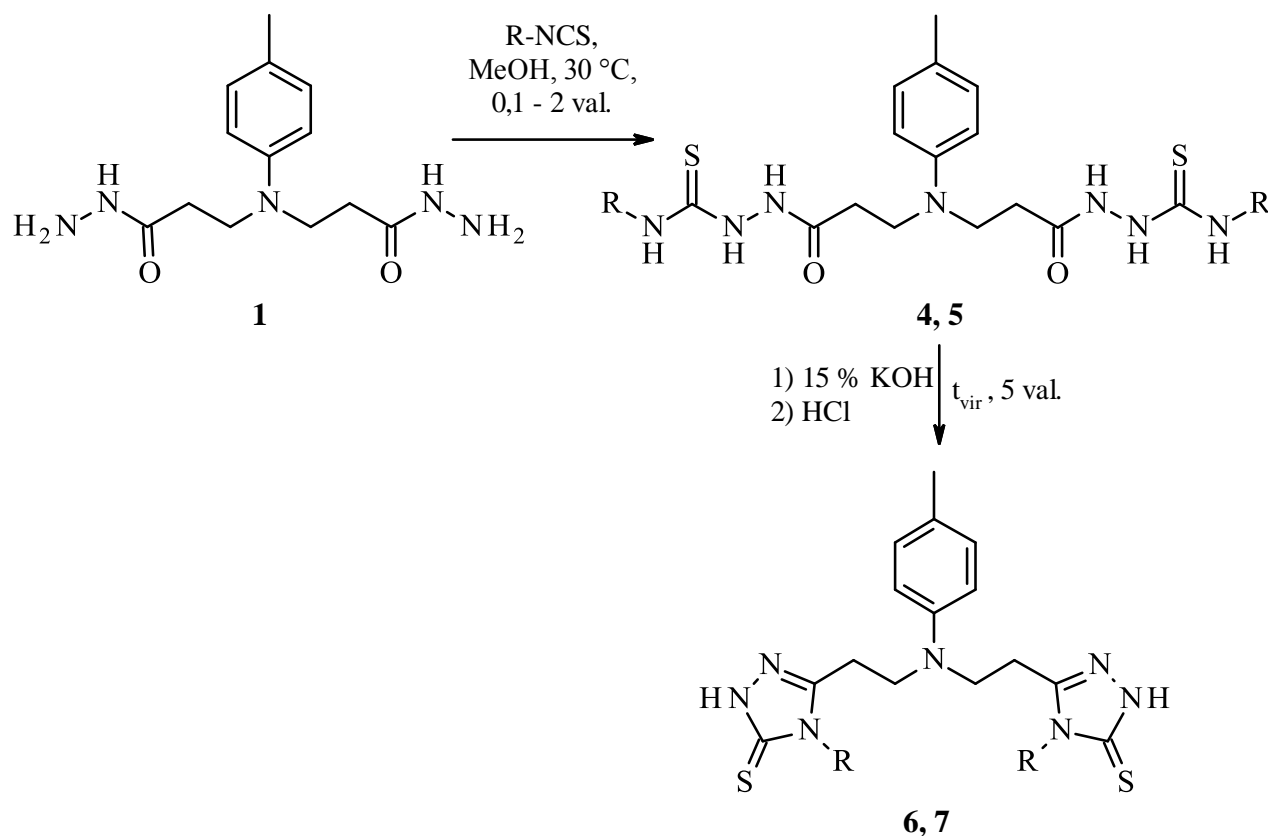
Susintetinto naujo junginio **3** struktūrą patvirtina ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektroskopijos ir HRMS spektrometrijos metodais. Junginio **3** ^1H BMR spektre ties 4,00 m.d. matomas tripletas, tai prie sieros atomo naujai susiformavusi metileninė grupė, o NH_2 grupės du singletai matomi ties 7,33 ir 7,73 m.d. (žr. 3.1 pav.). ^{13}C BMR spektre CH_2S grupės anglies atomas matomas ties 36,38 m.d., IR spektre identifiukuota karbonilinė ($\text{C}=\text{O}$) grupė ties 1589 cm^{-1} , 1681 cm^{-1} bei absorbcijos juosta ties 3162 cm^{-1} , 3308 cm^{-1} , kuri būdinga NH_2 grupei.



3.1 pav. Junginio **3** ^1H BMR spektras

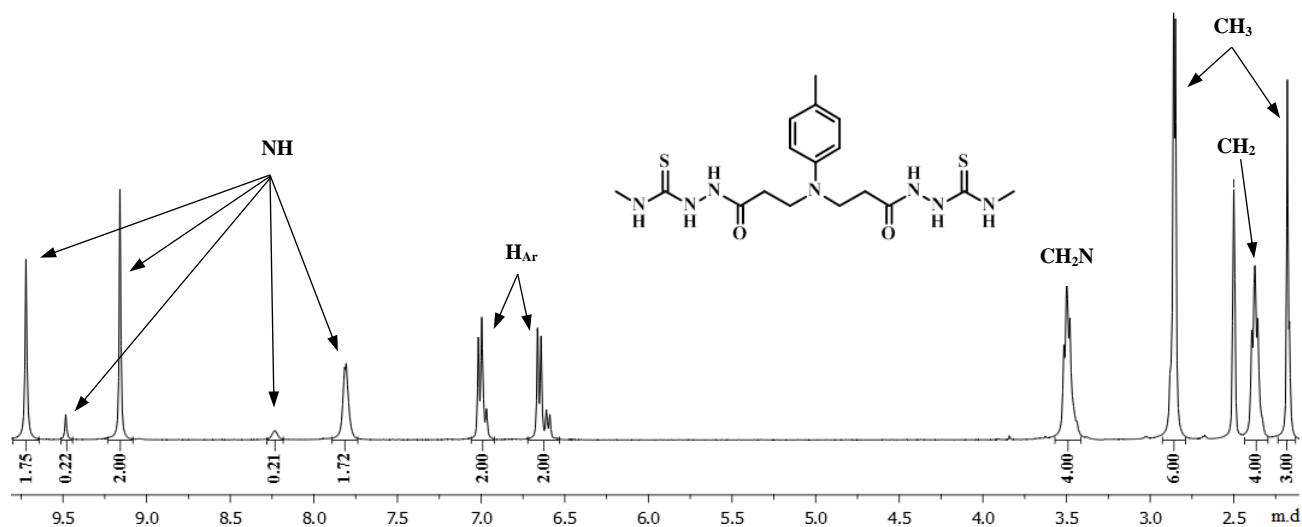
3.1.2. Tiosemikarbazidų sintezė bei jų ciklizacija

Šarminė tiosemikarbazidų sintezė buvo atlikta naudojant I. Tumosienės ir bendraautorių straipsnyje [59] aprašytą metodiką. Pagal ją reaguojant hidrazidui **1** su metilizotiocianatu ar fenilizotiocianatu metanolyje susidaro 2,2'-(3,3'-(*p*-tolilazandiediil)bis(propanoil))bis(*N*-metilhidrazinkarbotioamidas) **4** ir jo fenilanalogs **5** (žr. 3.2 schemą). Junginio **4** struktūra buvo patvirtinta ^1H , ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. Dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį šių junginių ^1H ir ^{13}C BMR spektruose rezonansės yra išskaidytos. DMSO- d_6 tirpale šie junginiai egzistuoja *Z/E* izomerų mišinio pavidalu, kur vyrauja energetiškai stabilesnė *Z* forma. Tiosemikarbazido **4** ^1H BMR spektre registruojami šešių NH grupių protonų trys singletai ties 8,40 m.d., 9,40 m.d. ir 10,26 m.d. (žr. 3.2 pav.). Iš amino grupių protonų signalų skaičiaus galima teigti, kad susidarė tikslinis junginys. Junginio **4** IR spektre $\sim 1688\text{--}1728\text{ cm}^{-1}$ intervale matoma intensyvi adsorbcijos juosta, kuri būdinga $\text{C}=\text{O}$ grupei, o ties 1515 cm^{-1} ir 1557 cm^{-1} $\text{C}=\text{S}$ grupei. Taip pat IR spektre matomos šešios mažo intensyvumo smailės $2918\text{--}3276\text{ cm}^{-1}$ intervale rodančias NH grupes.



4, 6: R = CH₃, 74 %, 95 %; **5, 7:** R = C₆H₅, 60 %, 80 %

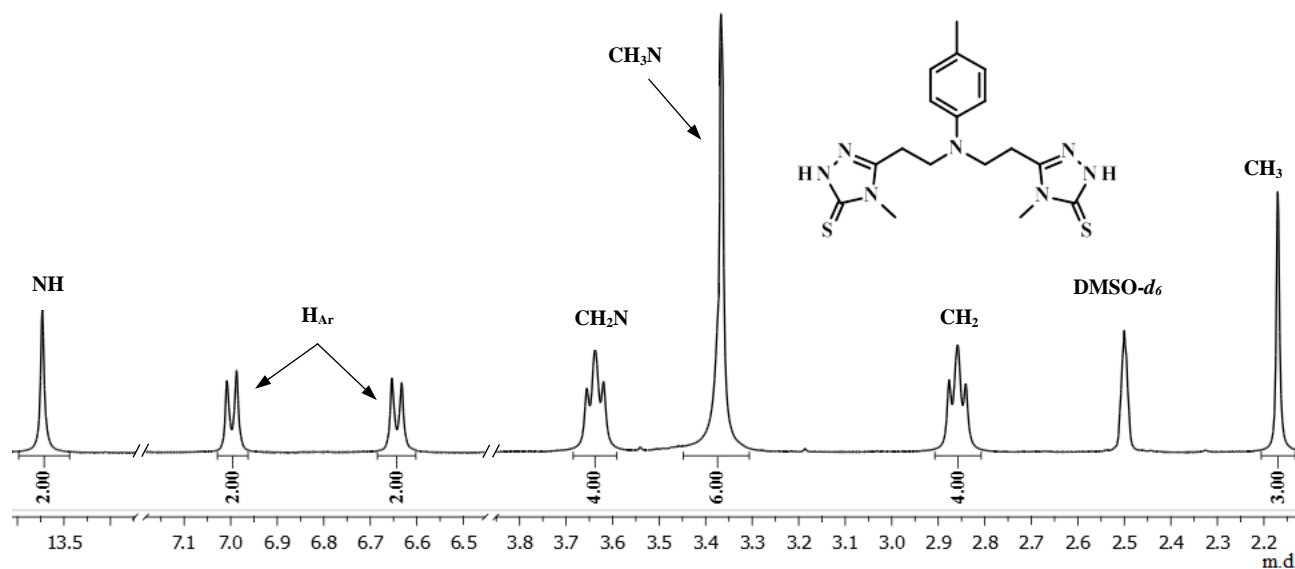
3.2 schema. Tioseмикarbazidų sintezė bei jų šarminė ciklizacija



3.2 pav. Junginio **4** ¹H BMR spektras

Tioseмикarbazidai gali būti ciklizuoti veikiant šarmams ir rūgštims. Šiame darbe ištirtos tiosemikarbazidų **4, 5** ciklizacijos reakcijos veikiant 15 % vandeniniu kalio šarmo tirpalu. Tioseмикarbazidai **4, 5** šarminėje terpėje vidinės kondensacijos metu ciklizuojasi į 4-metil- arba 4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionų **6, 7** darinius. Susintetintų junginių struktūrą patvirtina ¹H

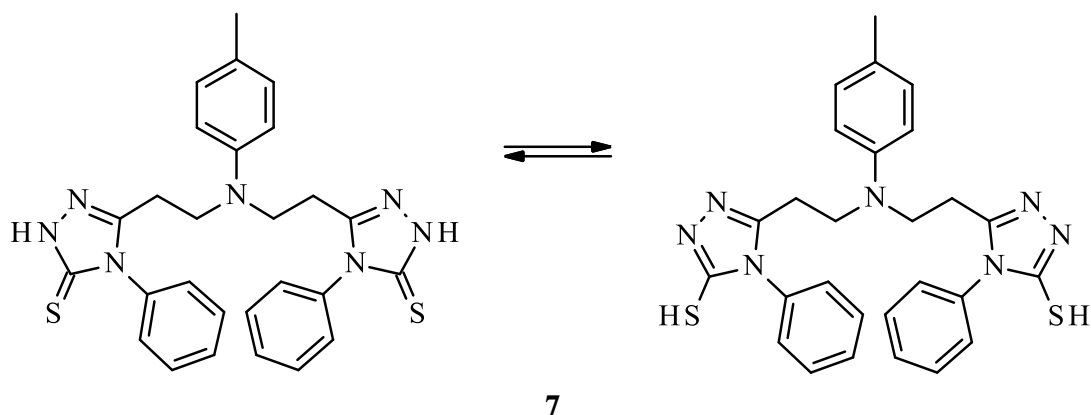
ir ^{13}C BMR, IR spektroskopijos metodais. Silpnajame junginio **6** ^1H BMR spektro lauke ties 13,54 m.d., matomas tik vienas singletas, turintis du protonus, kuris priskiriamas triazolo žiede esančioms NH grupėms. Taip pat matomas azoto atomo deekranuotas CH_3 grupės protonų singletas ties 3,36 m.d. (žr. 3.3 pav.). Pastarojo 1,2,4-triazol-3-tiono $\text{C}=\text{S}$ grupės anglies atomo rezonansės smailė ^{13}C BMR spektre yra pasislinkusi stipriųjų laukų pusėn. Pavyzdžiui, junginio **6** nuo 169,60 m.d. iki 182,69 m.d., palyginti su tiosemikarbazidu **4** $\text{C}=\text{S}$ grupės anglies atomo signalu. IR spektre junginio **6** $\text{C}=\text{S}$ grupės sugerties juosta pastebima ties 1519 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} , o N-H grupės ties 3041 cm^{-1} , 3096 cm^{-1} . Remiantis IR ir ^{13}C BMR spektrų duomenimis ir panašių žinomų struktūrų analogijomis [59], galima teigti, kad junginiuose **6**, **7** vyrauja keto/tioninė tautomerinė būsena tiek kristaluose, tiek $\text{DMSO-}d_6$ tirpale.



3.3 pav. Junginio **6** ^1H BMR spektras

3.1.3. 1,2,4-Triazoltiono S-alkilinimo reakcijos

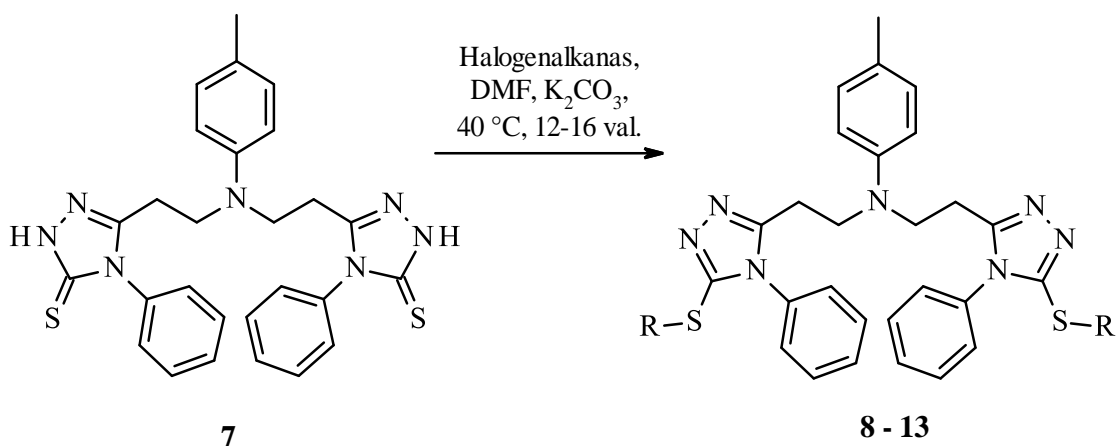
Tolimesniame darbo etape buvo siekiama susintetinti 1,2,4-triazol-3-tiono **7** S-alkilintus darinius **8** - **13**. Triazoltionai, priklausomai nuo tirpalo pH , gali egzistuoti tion-tiolinėje formoje (žr. 3.3 schemą).



3.3 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiono **7** tautomerinės formos: tiono ir tiolio

S-Alkilinimo reakciją vykdant bazinėje terpėje triazoltionai sudaro substitutuotus sulfanildarinius, nes tokiomis sąlygomis tion-tiolinė 1,2,4-triazol-3-tionų pusiausvyra yra perstumama tiolio susidarymo pusėn.

S-Alkilinimo reakcijoje, šarminėi terpei pasiekti gali būti naudojamos skirtingo stiprumo bazės, pavyzdžiui, NH kaip labai stipri bazė, KOH kaip stipri bazė, trietilaminas (TEA) kaip silpna bazė, o K₂CO₃ kaip labai silpna bazė. Mokslinėje publikacijoje (I. Tumosienė, 2010) aprašytos *S*-alkilinimo reakcijos panaudojant visas ankščiau minėtas bazes. Tuo tikslu buvo nuspręsta bandyti bistriazoltiono **7** *S*-alkilinimo reakcijas atlikti su halogenalkanais įvairiomis reakcijos sąlygomis, t.y. keičiant tirpiklius ir bazes (TEA ir K₂CO₃). Tačiau dėl prasto triazoltiono tirpumo alkoholyje bei acetone, buvo nuspręsta reakcijas atlikti *N,N*-dimetilformamide. Lyginat sunaudotų bazių kiekius ir reakcijos trukmę: TEA sunaudotas kiekis per pus mažesnis ir reakcijos trukmę trumpesnė nei naudojant kalio karbonatą. Geriausia išeiga gauta junginiui **7** reaguojant su 2-bromacetofenonu – 88 %.



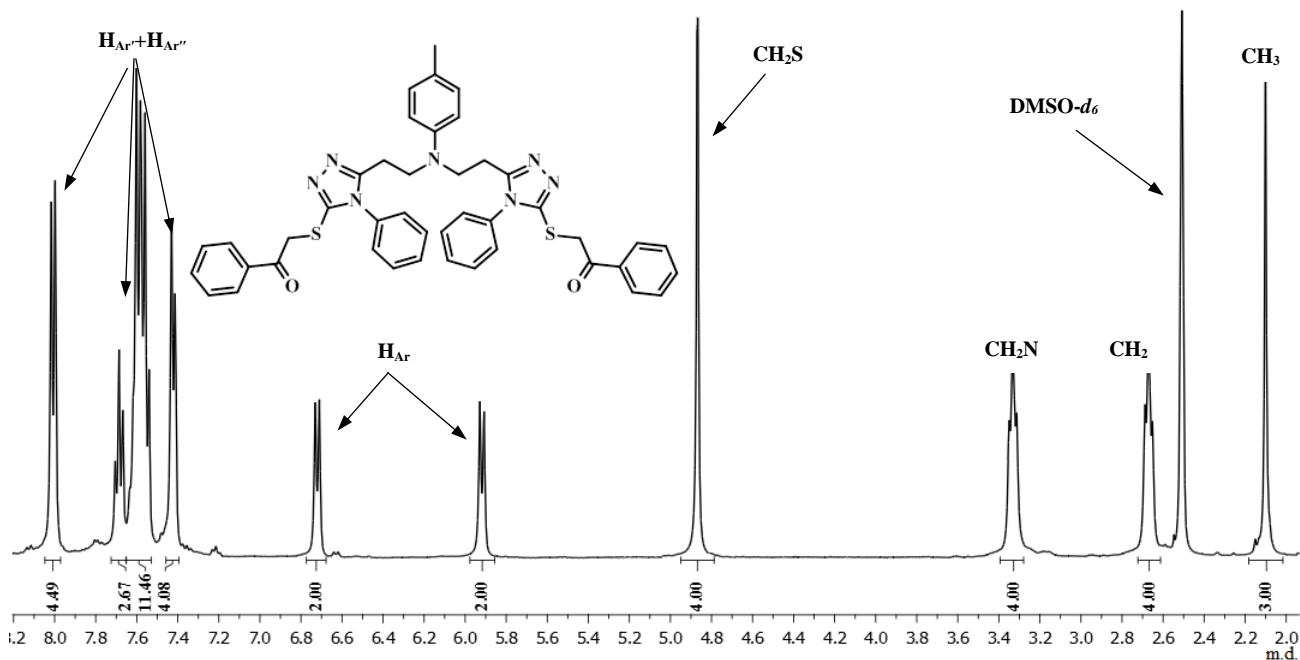
Junginio Nr.	8	9	10	11	12	13
R						
Išeiga, %	71	74	80	88	48	51

3.4 schema. 1,2,4-Triazol-3-tiono **10** *S*-alkilinimo reakcijos

Susintetintų junginių **8 - 13** struktūros patvirtintos ¹H, ¹³C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. Kad susidarė tiksliniai produktai įrodo ¹H BMR spektre išnykęs 1,2,4-triazolo žiedo NH grupės signalas ir ¹³C BMR spektre išnykęs C=S grupės anglies atomo signalas. Taip pat junginių **9 - 13** ¹H BMR spektruose 4,01–4,86 m.d. intervale registruojami *S*-CH₂-CO grupės singletai.

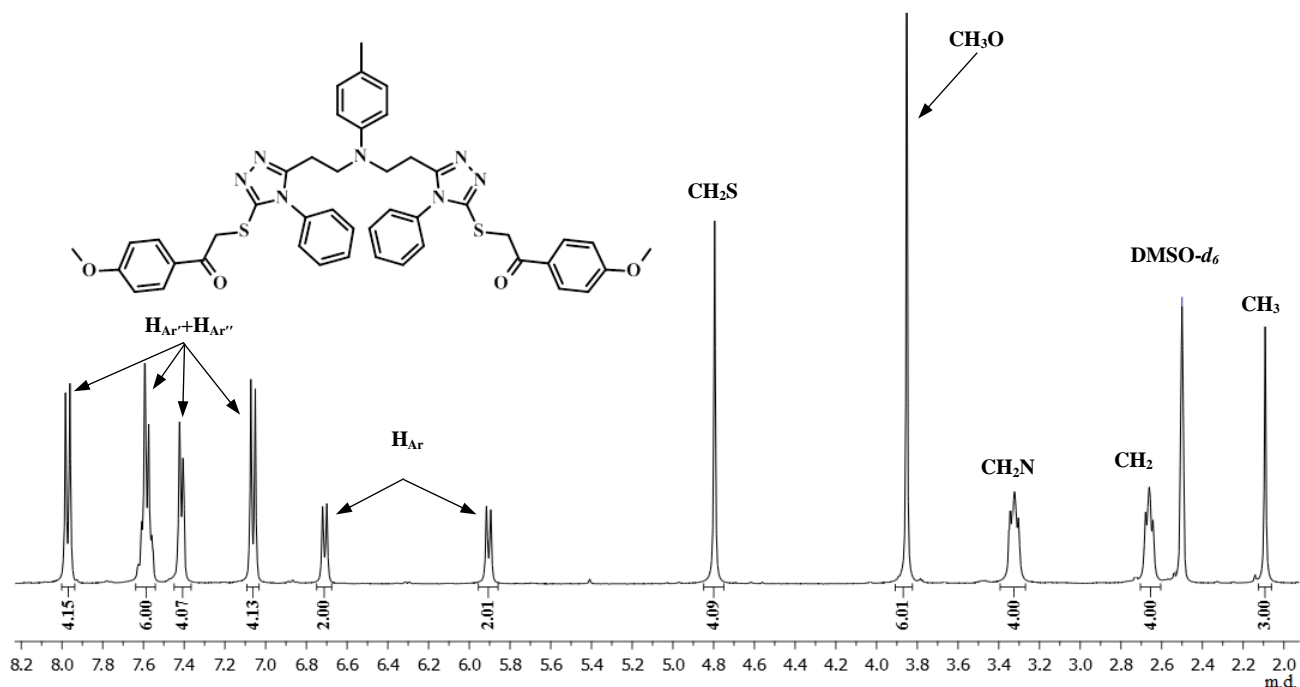
Junginio **8** ¹H, ¹³C BMR spektruose registruojami nauji metino ir metilo grupių protonų signalai ties 3,58–3,61 m.d. bei 1,25 m.d. ir 1,27 m.d., o ¹³C BMR spektre ties 23,51 m.d. ir 57,32 m.d. Junginio **9** ¹H BMR spektre naujos NH₂ grupės protonų signalai fiksuojami ties 5,62 m.d., o ¹³C BMR spektre fiksuojamas C=O grupės anglies atomas ties 167,57 m.d. Pastarojo junginio IR spektre C=O grupės

sugerties juosta pastebima ties 1598 cm^{-1} , 1678 cm^{-1} , o NH_2 grupės ties 2920 cm^{-1} , 2970 cm^{-1} . Etilesterio **10** ^1H BMR spektre ties 3,58 m.d. matomas CH_2S kvadrupletas ir ties 1,26 m.d. matomas CH_3 grupės tripletas, o ^{13}C BMR spektre ties 34,48 m.d. ir ties 23,51 m.d. Junginio **11** spektre 7,42–7,99 m.d. intervale, registruojami penkių benzeno žiedų CH grupių protonai, taip pat deekranuotas CH_2 grupės protonų singletas ties 4,86 m.d. (žr. 3.4 pav.). ^{13}C BMR spektre padaugėja CH grupės anglies atomų signalų aromatinėje srityje, registruojamas $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies atomų signalas ties 193,57 m.d. Taip pat IR spektre matoma labai intensyvi smailė ties 1681 cm^{-1} rodanti $\text{C}=\text{O}$ grupę.



3.4 pav. Junginio **11** ^1H BMR spektras

Lyginant junginio **12** ^{13}C BMR spektrą su junginio **7** spektru, būdingo $\text{C}=\text{S}$ grupės signalo nebuvo, tačiau etileno grupių signalai pastebimi jiems būdingoje vietoje ($\sim 2,65$ m.d. ir $3,34$ m.d.). Junginio **12** ^1H BMR spektre papildomai pastebimi dviejų metilgrupių signalai, jų šeši protonai registruojami intensyvaus siauro singlito pavidalu stipriuosiuose laukuose ties 2,39 m.d., o aromatinėje dalyje $\text{H-Ar}'+\text{Ar}''$ fragmento CH protonų signalai matomi multipletu pavidalu 7,34–7,90 m.d. intervalu (iš viso aštuoniolika protonų). ^{13}C BMR spektruose $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies rezonansės, matomos ties 193,08 m.d., o IR spektre sugerties juosta pastebėta ties 1604 cm^{-1} , 1673 cm^{-1} . Junginio **13** spektre registruojami CH grupių protonų aromatinėje srityje 7,05–7,98 m.d., taip pat deekranuotas O-CH_3 grupės protonų singletas ties 3,85 m.d. (žr. 3.5 pav.). ^{13}C BMR spektre padaugėja CH grupės anglies atomų signalų aromatinėje srityje, registruojamas $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies atomų signalas ties 191,91 m.d., o IR spektre $\text{C}=\text{O}$ grupės matomos intensyvios smailės ties 1677 cm^{-1} , 1728 cm^{-1} .

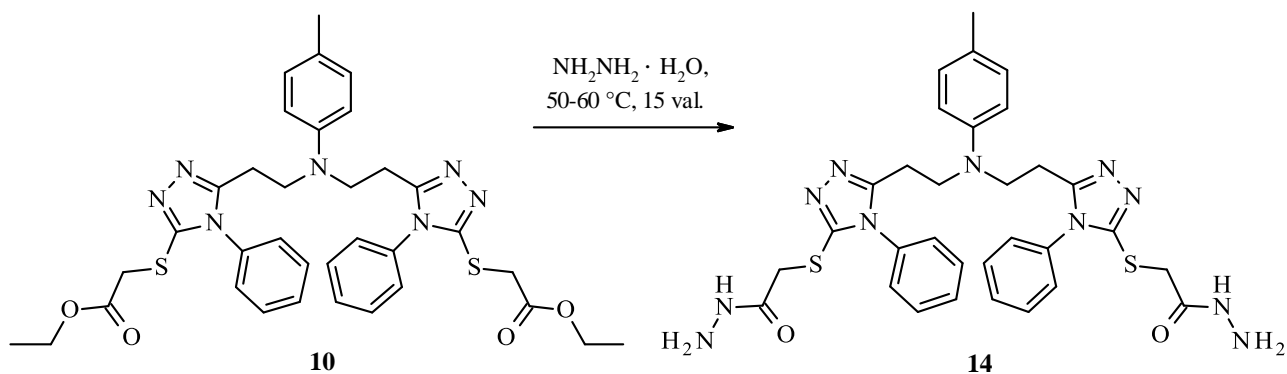


3.5 pav. Junginio 13 ^1H BMR spektras

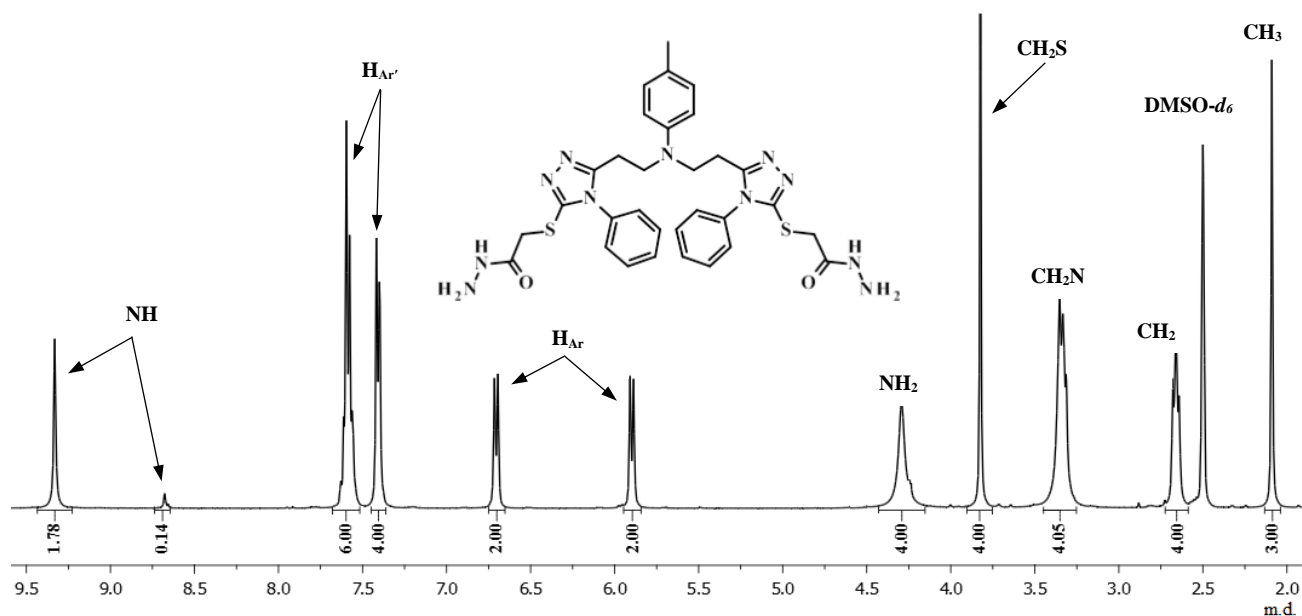
3.1.4. 2,2'-{[5,5'-((*p*-Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) sintezė

Iš literatūros yra žinoma, kad rūgščių hidrazidai gali būti gaunami tiesiogiai iš rūgščių, kaip tirpiklį naudojant tolueną, ksilenus, arba iš esterio – šiuo atveju kaip tirpikliai dažniausiai naudojami alkoholiai (pvz., metanolis, etanolis, 2-propanolis). Dėl labai prasto pradinių junginių tirpumo nepoliniuose tirpikliuose, taip pat ir toluene, dihidrazidui susintetinti rūgštį nuspręsta esterinti, o paskiau vykdyti reakciją su hidrazino monohidratu. Vykdamas hidrazidų sintezę iš esterių pastebėta, kad kiekvienos esterinės grupės hidrazinolisė vyksta nevienodai, ir iš etilesterio **10** galima selektyviai gauti dihidrazidą. Šioje reakcijoje etilesteris pasižymėjo didesniu reaktingumu, todėl, virinant dimetil 2,2'-{[5,5'-((*p*-tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]bis(sulfanediil)diacetato **10** ir hidrazino monohidrato mišinį (1:6) metanolyje 15 val., susintetintas 2,2'-{[5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]bis(sulfanediil)di(acetohidrazidas) **14** (žr. 3.5 schemą). Gauto produkto išeiga siekia 77 %.

Junginio struktūra patvirtinta ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos bei HRMS spektrometrijos duomenimis. Dihidrazido **14** BMR spektruose charakteringų esterinių grupių signalų nematyti, tačiau ^1H BMR spektre pastebimas platus singletas ties 4,29 m.d., priskiriamas keturiems $-\text{NHNH}_2$ grupės protonams, bei du siauri singletai ties 8,68 m.d. ir 9,33 m.d., priskiriami dviem hidrazidinės $-\text{NHNH}_2$ grupės protonams (žr. 3.6 pav.). IR spektre naujai suformuotos hidrazidinės grupės absorbcijos juosta fiksuojama ties: 3008 cm^{-1} , 3032 cm^{-1} (NH) bei 3057 cm^{-1} , 3231 cm^{-1} (NH_2). Intensyvi absorbcija, esant 1648 cm^{-1} ir 1680 cm^{-1} , atitinka karbonilgrupės ($\text{C}=\text{O}$) virpesius.



3.5 schema. Dihidrazido **14** sintezė

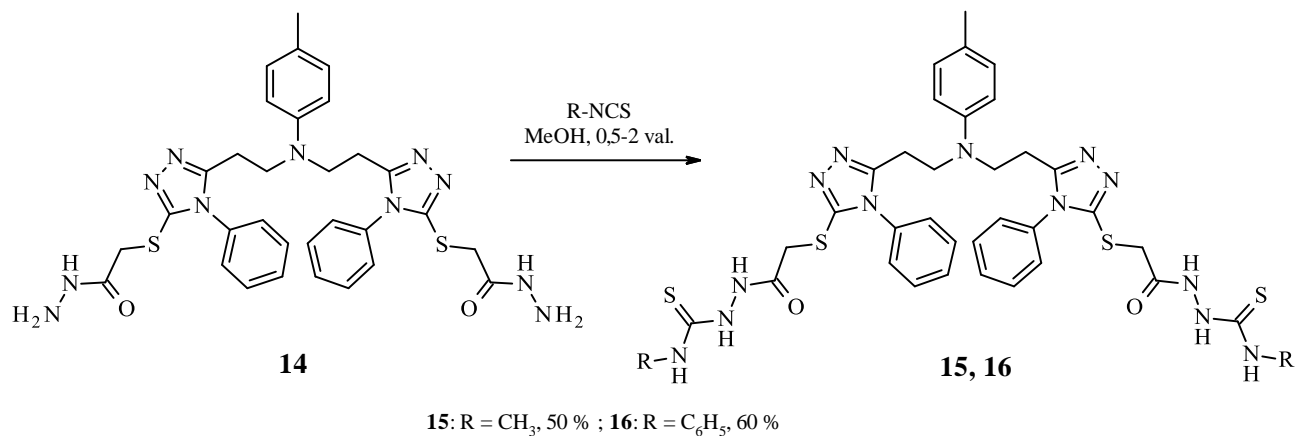


3.6 pav. Junginio **14** ^1H BMR spektras

3.1.5. 2,2'-[[5,5'-((*p*-Tolilazandiedil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]]bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) reakcijos su izotiocianatais ir jų šarminė ciklizacija

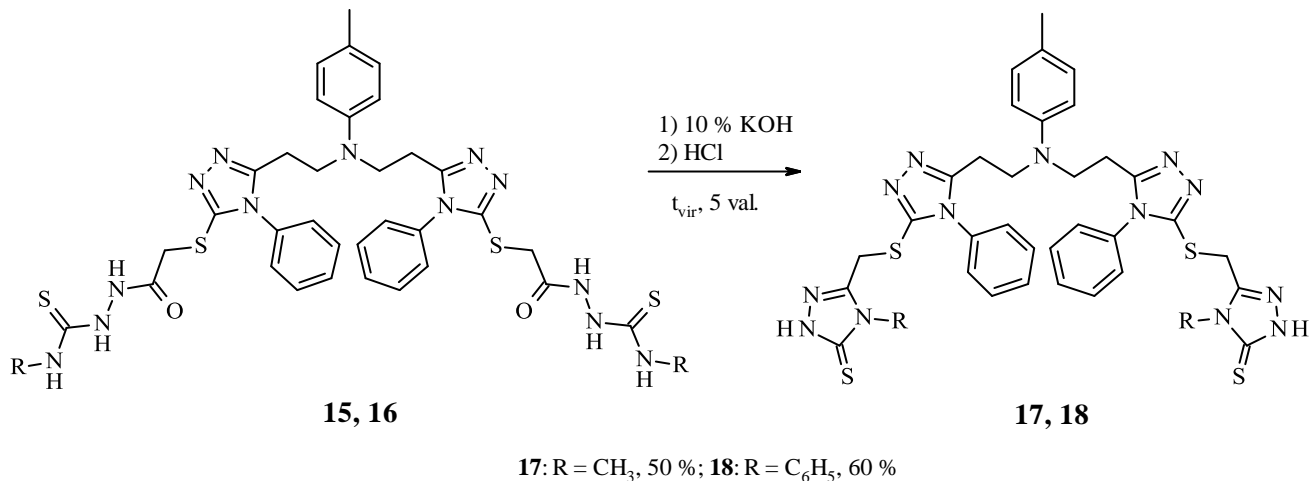
Šiame darbo etape buvo bandoma selektyviai gauti bistiosemikarbazidus, turinčius metil arba fenil fragmentus. Reakcijos su izotiocianatais dažniausiai vykdomos alkoholyje (etanolyje ar metanolyje), tačiau galima jas atlikti ir kituose tirpikliuose, pvz.: acetone, toluene, chloroforme, piridine, dimetilformamide, benzene. Reakcijos buvo vykdytos imant dvigubą reaguojančių medžiagų kiekį. Vykdamas dihidrazido **14** reakciją su metilizotiocianatu ar fenilizotiocianatu metanolyje mišinio virimo temperatūroje, susisintetintas 2,2'-((2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazolas)-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(acetil))bis(*N*-metilhidrazinkarbotioamidas) **15** ir jo fenildarinys **16** (žr. 3.6 schemą). Tiosemikarbazidų **15**, **16** struktūros patvirtintos ^1H BMR, ^{13}C BMR ir IR spektroskopijos, HRMS spektrometrijos metodais. Junginio **15** ^1H BMR spektre šešių NH grupių protonų signalai ties – ties 8,39 m.d., 9,40 m.d. ir 10,25 m.d. Junginio **16** ^1H BMR spektre šešių NH grupių protonų signalai ties 9,76 m.d. ir 10,41 m.d. Iš amino grupių protonų signalų skaičiaus galima

teigti, kad susidarė tiksliniai produktai. Tiosemikarbazido **16** IR spektre 1599 cm^{-1} , 1716 cm^{-1} intervale matoma intensyvi adsorbcijos juosta, kuri būdinga C=O grupėms, o ties 1495 cm^{-1} ir 1519 cm^{-1} C=S grupėms. Taip pat IR spektre matomos smailės $2857\text{--}3235\text{ cm}^{-1}$ intervale rodančias šešias NH grupes. Intensyvi molekulinio jono $[M+H]^+$ ties m/z 927,2702 masių spektre patvirtina susiformavusią struktūrą.



3.6 schema. Dihidrazido **14** reakcijos su izotiocianatais

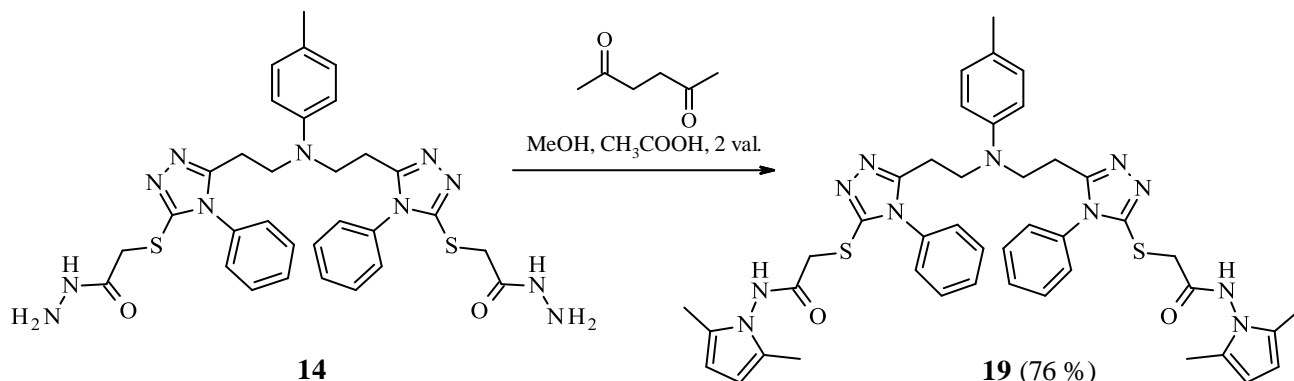
Vienas iš plačiai taikomų triazoliono žiedo sintezės metodų – šarminė ciklizacija, kurios esmė – tiosemikarbazido virinimas vandeniniame KOH ar NaOH tirpale (žiedo formavimas), ir atvėsinto mišinio parūgštinimas HCl ar CH₃COOH (žiedo sukabinimas). Šis metodas patogus tuo, kad nereikia brangių reagentų ar katalizatorių, taip pat, gerai parinkus reakcijos sąlygas, gaunami pakankamai švarūs produktai, kuriuos lengva išgryninti. Virinant tiosemikarbazidus **15**, **16** su kalio šarmu vandenyje 6 val., susintetinti triazolionai **17**, **18** (žr. 3.7 schemą). Naujai suformuoto heterociklinio fragmento C=S grupės anglies rezonansės (junginio **17** atveju) ¹³C BMR spektre pastebėtos ties 169,60 m.d., o ¹H BMR spektre ties 13,64 m.d. – NH grupės smailė. IR spektre ties 2919 cm^{-1} , 3039 cm^{-1} , matoma ryškios NH, o ties 1455 cm^{-1} ir 1497 cm^{-1} – C=S funkcinių grupių sugerties juostos.



3.7 schema. Šarminė tiosemikarbazidų **15**, **16** ciklizacija

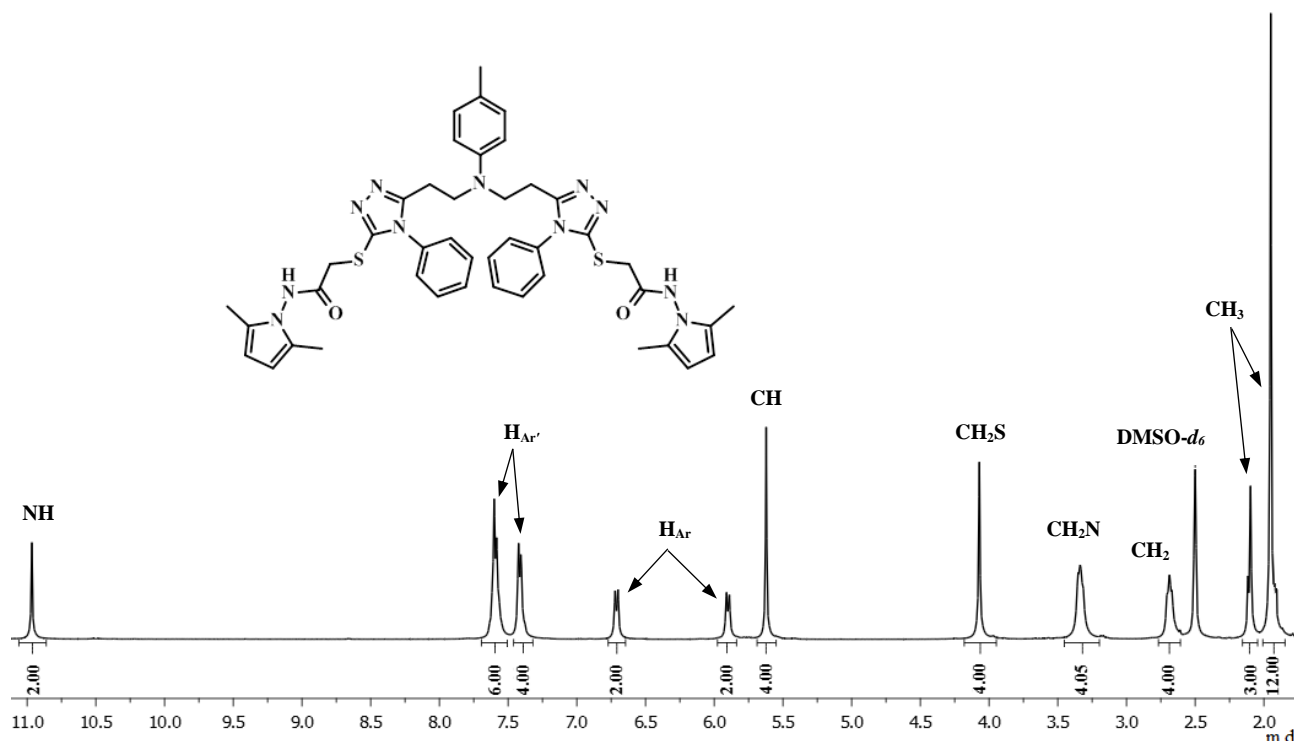
3.1.6. 2,2'--[[5,5'-((*p*-Tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]]bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) kondensacijos reakcija su 2,5-heksandionu

Kitame darbo etape, dihidrazido **14** kondensacijos reakcijos su diketonu – 2,5-heksandionu metu, susintetintas ciklinės struktūros junginys **19** (žr. 3.8 *schema*). Reaguojant dihidrazidui su 2,5-heksandionu verdančiame metanolyje, mišinyje esant kataliziniam acto rūgšties kiekiui, susintetintas pirolas – 2,2'--[[5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]]bis(sulfanediil)bis(*N*-[2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il]acetamidas) **19**.



3.8 schema. Dihidrazido kondensacijos reakcija su 2,5-heksandionu

3.7 *paveiksle* pavaizduotas **19** junginio ¹H BMR spektras, kuriame ties 5,90 m.d. ir 6,71 m.d. matomi du dubletai turintys po du vandenilio protonus tai rodo šešenario aromatinio žiedo para padėti. Taip pat ¹H BMR spektro aromatinėje dalyje H-Ar' fragmento protonai pastebimi ties ~7,41–7,60 m.d. intervale (tiksliai junginio **19** *o*-pakeistų aromatinių žiedų cheminio poslinkio reikšmės žiūrėti eksperimentinėje dalyje). Stipriajame spektro lauke ties 2,10 m.d. matomas singletas rodantis CH₃ grupę. Jei metilgrupės yra aromatiniam heterocikle, tai jos protonų cheminiai poslinkiai priklausys ne tik nuo metilgrupės padėties žiede bet ir nuo heteroatomo. Dėl to azotingame heterocikle, pirole, 2- ir 5-padėties metilgrupės protonai yra stipriau ekranuoti negu prie fenilo žiedo esančios CH₃ grupės protonai. Ties 1,95 m.d. matomas labai intensyvus singletas, turintis dvylika vandenilio protonų t.y., keturių metilo grupių esančių pirolas žiedo antroje ir penktoje padėtyse signalas. Metilo grupės identifikuojantys signalai yra singletai, kadangi kaimyninės anglies grupės neturi vandenilio protonų, todėl neskaldo signalo. Ties 4,07 m.d matomas singletas identifikuojantis metilėninę grupę esančią prie sieros atomo. Sieros atomas deekranuoja CH₂ grupę, todėl užfiksuotas signalas pasislinkęs į silpnosiojo lauko pusę.

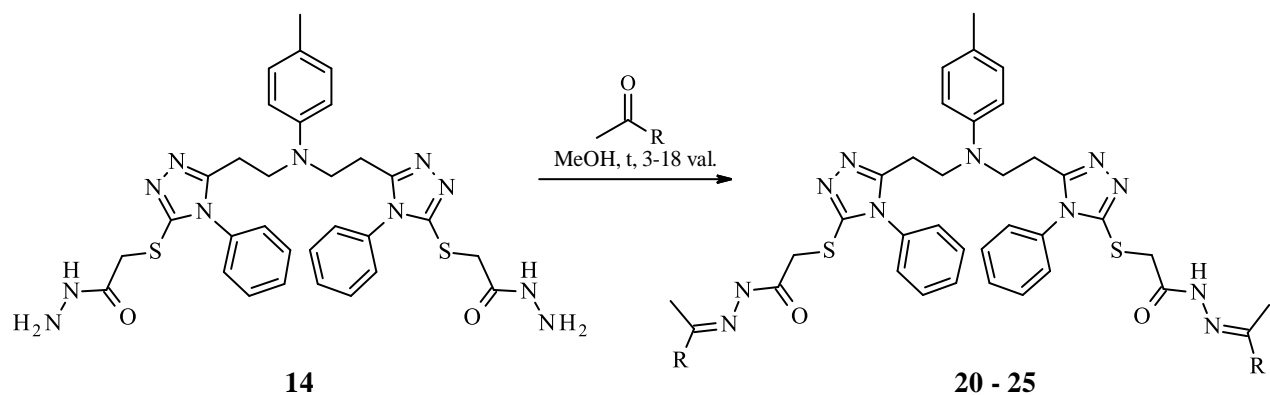


3.7 pav. Junginio 19 ¹H BMR spektras

Aromatinio CH-CH fragmento protonų signalas ties 5,62 m.d., o CONH fragmento – ties 10,97 m.d. Pastarojo fragmento IR spektre sugerties juosta pastebėta ties 2922 cm⁻¹ ir 3193 cm⁻¹.

3.1.7. 2,2'-{[5,5'-((*p*-Tolilazandiedil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)]}bis(sulfanediil)di(acetohidrazido) kondensacijos reakcijos su aromatiniais, acetilo grupę, turinčiais junginiais

Rūgšties dihidrazidas **14** lengvai dalyvauja kondensacijos reakcijose su aromatiniais, acetilo grupę, turinčiais junginiais susintetinti dihidrazonai **20** – **25** (žr. 3.9 *schema*). Šiose reakcijose kaip tirpiklis metanolis buvo pasirinktas dėl pakankamai žemos jo virimo temperatūros ir gero dihidrazido **14** tirpumo. Junginiai gauti gera 51–76 % išeiga, o susintetintų junginių struktūra lengvai įrodyta pasitelkus spektrinės analizės metodus. Dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį junginių **20** - **25** ¹H ir ¹³C BMR spektruose rezonansės yra išskaidytos. DMSO-*d*₆ tirpale šie junginiai egzistuoja *Z/E* izomerų mišinio pavidalu, kur vyrauja energetiškai stabilesnė *Z* forma. Literatūroje (K. Anusevičius ir kt., 2013) teigiama, kad šių reakcijų metu susidaro tik *Z* izomerai.



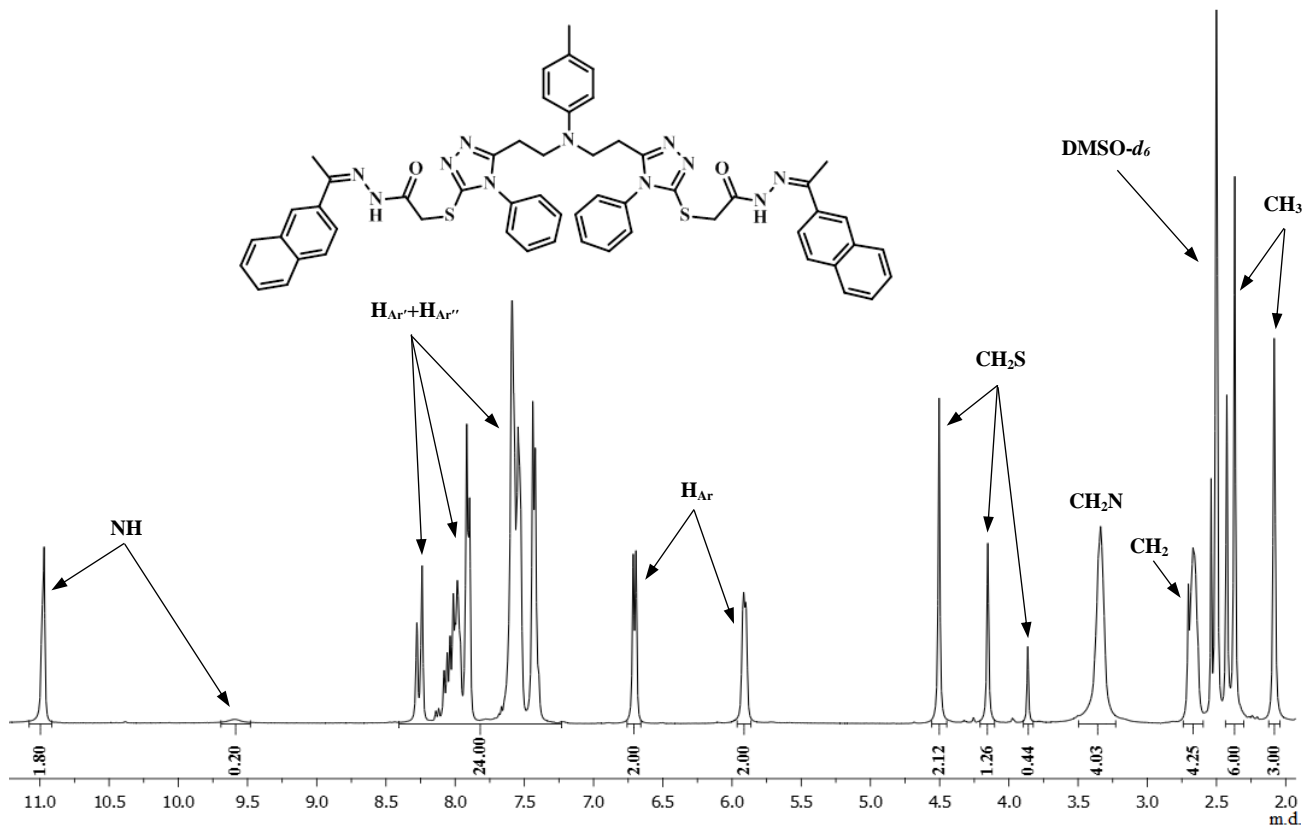
Junginio Nr.	20	21	22	23	24	25
R						
Išeiga, %	68	76	60	61	55	51

3.9 schema. Hidrazonų 20 - 25 sintezė

Siekiant į molekulę įvesti penkianarį sieros atomą turintį heterociklą, buvo atlikta pradinio junginio **14** kondensacijos reakciją su 2-acetiltiofenu. ^1H BMR spektre, matomos spektrinės linijos, būdingos naujai suformuotam tiofeno žiedui: papildomi šešių metino grupių protonų signalai aromatinėje spektro srityje. Be to, šiame spektre buvo matomas signalų rinkinys, būdingas CH_2S grupės protonams: du singletai ties 4,09 m.d. ir 4,39 m.d. Taip pat intensyvi molekulinio jono $[\text{M}+\text{H}]^+$ ties m/z 873,2484 masių spektre patvirtina susiformavusią struktūrą.

Analizuojant *N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N'*-[1-feniletilideno]acetohidrazido) **21** ^1H BMR spektrus, matomas intensyvus dvigubas singletas alifatinėje spektro srityje ties 2,25 m.d. ir 2,30 m.d., būdingas dviejų metilgrupių šešiams protonams. Aromatinėje spektro srityje pastebimas aromatinių žiedų protonų multiplėtų pagausėjimas, palyginti su pradinės medžiagos spektru. Junginių **22**, **23** ^1H BMR spektruose ties 5,54 m.d. ir 5,55 m.d. registruojami platūs singletai priskiriami naujai susiformavusių *o*- ir *p*-aminopakeistų benzeno žiedų NH_2 grupės protonams. Nors ^{13}C BMR spektre šios grupės nematome tačiau aromatinėje srityje 110–150 m.d. registruojamas smailių padaugėjimas, palyginti su pradinės medžiagos spektru, kuris identifikuoja naujo aromatinio angliavandenilio fragmento atsiradimą molekulėje. IR spektre identifikuotos dvi karbonilinės ($\text{C}=\text{O}$) grupės ties 1674 cm^{-1} ir 1610 cm^{-1} , absorbcijos juosta ties 3042 cm^{-1} ir 2923 cm^{-1} , kuri būdinga NH grupėms bei ties 3338 cm^{-1} ir 3213 cm^{-1} NH_2 grupės absorbcijos juosta. Junginio **24** NH grupių protonų, keturi singletai, ^1H BMR spektre matomi 9,99–11,04 m.d. intervale. Taip pat hidrazono aromatinėje spektro srityje pastebimi dvidešimt keturių aromatinių protonų signalai, ir tai patvirtina naujo 1'-naftono žiedo prisijungimą. *N,N*-2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiildil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))bis(*N*-(1-(naftalen-1-il)etiliden)acetohidrazido) ^{13}C BMR spektre $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies rezonansės, matomos ties ~169,98 m.d. Naujai susintetinto junginio spektre ties ~156,6 m. d. pastebima nauja rezonansė patvirtina $\text{N}=\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$ ryšio suformavimą. Taip pat hidrazonas ^{13}C BMR

spektre nebuvo pastebētas keliu rezonansių pavidalu, dėl to būtų galima daryti išvadą, kad junginys egzistuoja *E, Z* izomerų pavidalu. Šis junginys dėl energetiškai stabilesnės struktūros egzistuoja tik *Z* izomerų pavidalu.



3.8 pav. Junginio **25** ^1H BMR spektras

Junginio **25**, gauto reakcijos metu tarp dihidrazido **14** ir 2'-acetonafono metanolyje, ^1H BMR spektre (žr. 3.8 pav.), matomos naujos spektrinės linijos: du intensyvūs, dviejų metilo grupių, šešių protonų singletai alifatinėje spektro srityje ties 2,37 m.d. ir 2,43 m.d. Be to, šiame spektre aromatinėje srityje buvo matomas papildomas signalų rinkinys, būdingas 2'-naftono žiedui. Taip pat intensyvi molekulinio jono $[\text{M}+\text{H}]^+$ ties m/z 961,3669 masių spektre patvirtina susiformavusią struktūrą.

Išvados

1. Resintetintas 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(propanhidrazidas), ištirtos jo reakcijos su izotiocianatais ir nustatyta, kad reakcijoje su metilizotiocianatu ir jo fenil- analogu susidaro 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(*N*-metilhidrazinkarbotioamidas) ir 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas), kurie šarminės ciklizacijos reakcijos metu ciklizuojasi į 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tioną) ir 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tioną);
2. Vykdamas 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(4-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tioną) *S*-aklilininimo reakcijas su atitinkamais halogenalkanais susidaro *S*-pakeistieji 1,2,4-triazol-3-tiono dariniai.
3. Vykstant 5,5'-{[(4-metilfenil)imino]dietan-2,1-diil}bis(propanhidrazido) reakcijai su anglies disulfidu, esant kalio hidroksido, susidaro kalio ditiokarbazatas, kuris rūgštineje terpėje ciklizuojasi į 1,3,4-oksadiazolą.
4. Vykdamas dietilo 2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil))bis(sulfanediil))diacetato reakciją su hidrazino monohidratu gaunamas, ilgesnės grandinės, dihidrazidas – 2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil))di(acetohidrazidas).
5. Ištirtos 2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil))di(acetohidrazido) reakcijos su įvairiais junginiais ir nustatyta, kad:
 - 5.1. reakcijoje su metilizotiocianatu ar fenilizotiocianatu gaunami atitinkamai tiosemikarbazidai, kurie šarminėje terpėje ciklizuojasi į 1,2,4-triazolo darinius;
 - 5.2. reakcijoje su 2,5-heksandionu ir reakciją katalizuojant druskos rūgštimi, gaunamas pirolo ciklą turintis darinys – 2,2'-((5,5'-((*p*-tolilazandiediil)bis(etan-2,1-diil))bis(4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-5,3-diil)))bis(sulfanediil))bis(*N*-(2,5-dimetil-1*H*-pirol-1-il)acetamidas);
 - 5.3. kondensacijos reakcijose su aromatiniais monokarbonilniais junginiais, gauti atitinkami hidrazonai, kurie DMSO-*d*₆ tirpaluose dėl fragmento CO-NH buvimo molekulėse ir suvaržyto sukimosi apie CO-NH ryšį, vyrauja *E/Z* izomerų pavidalu.

Literatūros sąrašas

- [1] ALI, S., SINGH, V., JAIN, P., and TRIPATHI, V. Synthesis, antibacterial, anticancer and molecular docking studies of macrocyclic metal complexes of dihydrazide and diketone. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2019, vol. 23, no.1. pp. 52-60, ISSN 1319-6103.
- [2] EISSA, H. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Macrocyclic Schiff Bases Based on 1,3-Docarbonyl Phenyl Dihydrazide, 1,4-Docarbonyl Phenyl Dihydrazide. *Organic Chemistry: Current Research*. 2013, vol. 2, no. 3. pp. 8. ISSN 2161-0401.
- [3] TUMOSIENĖ, I., JONUŠKIENĖ, I., KANTMINIENĖ, K., ŠIUGŽDAITĖ, J., MICKEVIČIUS, V., and BERESNEVIČIUS, Z.J. Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-oxa(thia)diazole, 1,2,4-triazole-5-(thio) one and S-substituted Derivatives of 3-((2-carboxyethyl) phenylamino) propanoic Acid. *Research on Chemical Intermediates*, 2016, vol. 42, no. 5. pp. 4459-4477, ISSN 0922-6168.
- [4] PARAB, Y.S., and SHUKLA, S.R., Microwave Synthesis and Antibacterial Activity of 1,4-Bis (5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl) Benzene Derivatives from Terephthalic Dihydrazide Obtained Through Aminolysis of PET Bottle Waste. *Waste Biomass Valor*. 2013, vol 4, no. 1. pp. 23-27. ISSN 1877-2641.
- [5] SHRIDHAR A.H., KESHAVAYYA, J., PEETHAMBAR, S.K., and JOY HOSKERIS, H. Synthesis and biological activities of Bis alkyl 1,3,4-oxadiazole incorporated azo dye derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. 2016, vol. 9, no. 2. pp. 1643-1648. ISSN 1878-5352.
- [6] BALANDIS, B., ANUSEVIČIUS, K., ŠIUGŽDAITĖ, J., KANTMINIENĖ, K., and MICKEVIČIUS, V. Synthesis and antibacterial activity of 3-substituted 1-(2-methyl-5-nitrophenyl)-5-oxopyrrolidine derivatives. *Research on Chemical Intermediates*. 2019, vol. 45, no. 11. pp. 5499-5517. ISSN 0922-6168.
- [7] TUMOSIENĖ, I., KANTMINIENĖ, K., JONUŠKIENĖ, I., PELECKIS, A., BELYAKOV, S., and MICKEVIČIUS, V. Synthesis of 1-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic Acid Derivatives and their antioxidant activity. *Molecules*. 2019, vol. 24, no. 5. pp. 1-15. eISSN 1420-3049.
- [8] TOLIUSYTĖ, G., ANUSEVIČIUS, K., ir MICKEVIČIUS, V. Naujų 2-{2-[1-(4-bromfenil)-5-oksopirrolidin-3-il]-1H-benzimidazol-1-il} acto rūgšties hidrazido darinių sintezė. *Chemine Technologija*. 2016, 67(1), psl. 77-85. ISSN 1392-1231.
- [9] AL-BLEWI, F.F. Preparation and Antibacterial Evaluation of Novel Clubbed 1,2,4-Triazoles. *Organic Preparations and Procedures International*. 2019, vol. 51 no. 3. pp. 240-254. ISSN 0030-4948.
- [10] KHAN, B., NAIYER, A., ATHAR, F., ALI, S., and THAKUR, S.C. Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of 1,2,4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandin-endoperoxide synthase. *Journal of biomolecular structure & dynamics*. 2020, pp. 1-19, E-ISSN: 1538-0254.
- [11] Aouad, M. R., Al-Mohammadi, H. M., Al-Blewi, F.F., Ihmaid, S., Elbadawy, H. M., Althagfan, S.S., and Rezki, N. Introducing of acyclonucleoside analogues tethered 1,2,4-triazole as anticancer agents with dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2020, vol. 94, pp. 103-446. ISSN 0045-2068.

- [12] ALI, A.A., et al. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Screening of Novel 1,2,4-Triazoles, 1,3,4-Thiadiazoles, and 1,3,4-Oxadiazoles Bearing the Indole Moiety. *Organic Preparations and Procedures International*. 2019, vol. 51, no.3. pp. 270-286. ISSN 0030-4948.
- [13] SIDHU, A., and KUKREJA, S. Synthesis of novel fluorinated benzothiazol-2-yl-1,2,4-triazoles: Molecular docking, antifungal evaluation and in silico evaluation for SAR. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019, vol. 12, no.8. pp. 2118–2127. ISSN 1878-5352.
- [14] AOUD, M.R., et al. Single proton intramigration in novel 4-phenyl-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl) methyl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione: XRD-crystal interactions, physicochemical, thermal, Hirshfeld surface, DFT realization of thiol/thione tautomerism. *Journal of Molecular Liquids*. 2018, vol. 264, pp. 621-630. ISSN 0167-7322.
- [15] HON, K., AKOLKAR, H., and KARALE, B. Synthesis and Characterization of Novel 1-Methyl-3-(4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) -1H-indazole Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019, vol. 56, no.6. pp. 1780-1786. ISSN 0022-152X.
- [16] PITUCHA, M., WUJEC, M., and DOBOSZ, M. Synthesis of 1,2,4-triazoline-5-thione derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2004, vol. 62, no. 6. pp. 443-459. ISSN 0001-6837.
- [17] SHAKER, R.F. The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis. *Arkivoc*. 2006, pp. 59-112, ISSN 1424-6376.
- [18] BORAEI, A.T.A., et al. Design and synthesis of new phthalazine-based derivatives as potential EGFR inhibitors for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Bioorganic Chemistry*. 2019, vol. 85, pp. 293-307. ISSN 0045-2068.
- [19] YUNUS, U. et al., Synthesis, Characterization, and Biological Activity of Novel Schiff and Mannich Bases of 4-Amino-3-(N-phthalimidomethyl)-1,2,4-triazole-5-thione. *Journal of Chemistry*. 2013, pp. 8, ISSN 2090-9063.
- [20] NATALIA, C., ANATOLY, D. and GANNA S. Synthesis of potential antiexudative preparations for 2-((4-amino-5-(furan-2-yl)-1,2,4-triazole-(4H)-3-yl)-sulfanyl)-N-acetamide series. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019, vol. 3, no. 19. pp. 22-29. ISSN 2519-4844.
- [21] PARMINDER, K., RAJWANT, K., and MANISH, G. A review on methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives. *International Research Journal of Pharmacy*. 2018, vol. 9, no.7. pp. 1-35. ISSN 2230-8407.
- [22] BORAEI, A., and DÜRKOP, A. Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*. 2016, vol. 10, no.22. ISSN 2661-801X.
- [23] AOUD, M.R., et al. Introducing of acyclonucleoside analogues tethered 1,2,4-triazole as anticancer agents with dual epidermal growth factor receptor kinase and microtubule inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2020, vol. 94, pp. 103446, ISSN 0045-2068.
- [24] KOPARIR, P. Synthesis, antioxidant and antitumor activities of some of new cyclobutane containing triazoles derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2019, vol. 194, no. 11. pp. 1028-1034. ISSN 1042-6507.
- [25] HOTSULIA, A. S., and FEDOTOV, S. O. Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio) methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Aktual'ni Pitannâ Farmaceutičnoï i Medičnoï Nauki ta Praktiki*. 2019, vol. 12, no. 3. pp. 245-249. ISSN 2306-8094.

- [26] BORAEI, A., and DÜRKOP, A. Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*. 2016, vol. 10, no.22. ISSN 2661-801X.
- [27] BARBUCEANU, S.F., et al. S-Alkylated 1,2,4-Triazoles Derivatives. Synthesis, spectral analysis and cytotoxicity evaluation. *Revista de Chimie -Bucharest- Original Edition-*. 2019, vol. 70, no. 1. pp. 13-17. ISSN 2668-8212.
- [28] FRANKLIM T.N., et al. Design, Synthesis, Trypanocidal Activity, and Studies on Human Albumin Interaction of Novel S-Alkyl-1,2,4-triazole. *J. Braz. Chem. Soc.* 2019, vol. 30, no. 7. pp. 1378-1394. ISSN 0103-5053.
- [29] AL-BLEWI, F.F. Preparation and Antibacterial Evaluation of Novel Clubbed 1,2,4-Triazoles. *Organic Preparations and Procedures International*. 2019, vol. 51, no. 3. pp. 240-254. ISSN 0030-4948.
- [30] ALRAZZAK, N.A. Synthesis and Characterization of New 1,2,4-Triazole Derivatives Form 2-Naphthol. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*. 2018, vol. 26, no. 6. pp. 234-252. ISSN 5423-6652.
- [31] BORAEI, A.T.A., GOMAA, M.S., EL ASHRY, E.S.H., and DUERKOP, A. Design, selective alkylation and X-ray crystal structure determination of dihydro-indolyl-1,2,4-triazole-3-thione and its 3-benzylsulfanyl analogue as potent anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, vol. 125, pp. 360-371. ISSN 0223-5234.
- [32] ABDEL-AZIZ, M., METWALLY, K., GAMAL-ELDEEN, A., and ALY, O. 1,3,4-oxadiazole-2-thione Derivatives; Novel Approach for Anticancer and Tubulin Polymerization Inhibitory Activities. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2016, vol. 16, pp. 269-277. ISSN 1871-5206.
- [33] LUQMAN, A., BLAIR, V.L., BRAMMANANTH, R., CRELLIN, P.K., COPPEL, R.L., and ANDREWS, P.C. Powerful Antibacterial Activity of Phenyl-Thiolatobismuth (III) Complexes Derived from Oxadiazolethiones. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2015, vol. 2015, no.29. pp. 4935-4945. ISSN 1099-0682.
- [34] SONAWANE, A.D., RODE, N.D., NAWALE, L., JOSHI, R.R., JOSHI, R.A., LIKHITE, A.P., and SARKAR, D. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazole-3-thione and 1,3,4-oxadiazole-2-thione as antimycobacterial agents. *Chemical Biology & Drug Design*. 2017, vol.90, no. 2. pp. 200-210. ISSN 1747-0277.
- [35] BAJAJ, S., PRATIM ROY, P., and SINGH, J. Synthesis, thymidine phosphorylase inhibitory and computational study of novel 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives as potential anticancer agents. *Computational Biology and Chemistry*. 2018, vol. 76, pp. 151-160. ISSN 1476-9271.
- [36] ABDEL-RAHMAN, F. Synthesis of some new azoles of potential antiviral activity. *Arkivoc*. 2006, pp. 90, ISSN 1424-6376.
- [37] MANSOORY1, J. H., and RAJPUT, S.S. Synthesis, reactivity and biological evaluation of triazole: recent developments. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015, vol. 7, no. 5. pp. 20-32. ISSN 0975-1491.
- [38] NOMA, S., ERZENGIN, M., TUNÇ, T., and BALCIOĞLU, S. Synthesis, characterization and biological assessment of a novel hydrazone as potential anticancer agent and enzyme inhibitor. *Journal of Molecular Structure*. 2020, vol. 1205. ISSN 0022-2860.

- [39] MULUK, M., UBALÉ, A., DHUMAL, S., REHMAN, N., DIXIT, P., KHARAT, K., and HAVAL, K. Synthesis, anticancer and antimicrobial evaluation of new pyridyl and thiazolyl clubbed hydrazone scaffolds. *Synthetic Communications*. 2020, vol. 50, no. 2. pp. 243-255. ISSN 0039-7911.
- [40] GOVINDAIAH, P., DUMALA, N., MATTAN, I., GROVER, P., and JAYA PRAKASH, M. Design, synthesis, biological and in silico evaluation of coumarin-hydrazone derivatives as tubulin targeted antiproliferative agents. *Bioorganic Chemistry*. 2019, vol. 91, pp. 103-143. ISSN 0045-2068.
- [41] GÜRSOY, E., DINCEL, E., NAESENS, L., and ULUSOY GÜZELDEMIRCI, N. Design and synthesis of novel Imidazo[2,1-b]thiazole derivatives as potent antiviral and antimycobacterial agents *Bioorganic Chemistry*. 2020, vol. 95, pp. 03496. ISSN 0045-2068.
- [42] WANG, Y., et al. Synthesis of Anthranilic Diamide Derivatives Containing Moieties of Trifluoromethylpyridine and Hydrazone as Potential Anti-Viral Agents for Plants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2019, vol. 67, no. 48. pp. 13344-13352. E-ISSN 1520-5118.
- [43] SETTYPALLI, T., CHUNDURI, V.R., MADDINENI, A.K., BEGARI, N., ALLAGADDA, R., KOTHA, P., and CHIPPA, A.R. Design, synthesis, in silico docking studies and biological evaluation of novel quinoxaline-hydrazide hydrazone-1,2,3-triazole hybrids as -glucosidase inhibitors and antioxidants. *New Journal of Chemistry*. 2019, vol. 43, no. 38. pp. 15435–15452. ISSN: 1144-0546.
- [44] HAN, M., BEKÇI, H., UBA, A.I., YILDIRIM, Y., KARASULU, E., CUMAOĞLU, A., KARASULU, H.Y., YELEKÇI, K., YILMAZ, Ö., and KÜÇÜKGÜZEL, Ş.G. Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1,2,4-triazole containing hydrazide–hydrazones derived from (S)-naproxen. *Archiv der Pharmazie*. 2019, vol. 352, no. 6. pp. n/a. ISSN 0365-6233.
- [45] DEMIRCI, S., and DEMIRBAŞ, N. Anticancer activities of novel Mannich bases against prostate cancer cells. *Medicinal Chemistry Research*. 2019, vol. 28, no. 11. pp. 1945–1958. ISSN 1054-2523.
- [46] PENG, D. Synthesis, characterization and crystal structures of oxovanadium(V) hydrazone complexes with antibacterial activity. *Journal of Coordination Chemistry*. 2019, vol. 72, no. 14. pp. 2351-2361. ISSN 0095-8972.
- [47] LING-WEI XUE, YONG-JUN HAN, and XIAO-QIANG LUO. Synthesis, Crystal Structures and Antimicrobial Activity of Oxidovanadium(V) Complexes with Hydrazone and Pyrone Ligands. *Acta Chimica Slovenica*. 2019, vol. 66, no. 3. pp. 622-628. ISSN 1318-0207.
- [48] NASRULLAEV, A., BOZOROV, K., BOBAKULOV, K., ZHAO, J., NIE, L., TURGUNOV, F., and AISA, K. Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of novel hydrazone-bearing tricyclic quinazolines. *Research on Chemical Intermediates*. 2019, vol. 45, no. 4. pp. 2287-2300. ISSN 0922-6168.
- [49] BETECK, R., SELDON, R., JORDAAN, A., WARNER, D., HOPPE, H., LAMING, D., and KHANYE, S. Quinolone-isoniazid hybrids: Synthesis and preliminary cytotoxicity and anti-tuberculosis evaluation. *MedChemComm*. 2019, vol. 10, no. 2. pp. 326-331. E-ISSN 2040-2511.
- [50] LABIB, M., PHILOPPES, J., LAMIE, P., and AHMED, E. Azole-hydrazone derivatives: Design, synthesis, in vitro biological evaluation, dual EGFR/HER2 inhibitory activity, cell cycle analysis and molecular docking study as anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*. 2018, vol. 76, pp. 67-80. ISSN 0045-2068.

- [51] KATARIYA, K., SHAH, S., and REDDY, D. Anticancer, antimicrobial activities of quinoline based hydrazone analogues: Synthesis, characterization and molecular docking. *Bioorganic Chemistry*. 2020, vol. 94, pp. 103406, ISSN 0045-2068.
- [52] THIRUNAVUKKARASU, T., SPARKES, H., NATARAJAN, K., and GNANASOUNDARI, V. ONO pincer-type palladium (II) complexes of heterocyclic hydrazone: Synthesis, characterization and biological evaluation. *Applied Organometallic Chemistry*. 2018, vol. 32, no. 8. pp. n/a. ISSN 0268-2605.
- [53] MOHAREB, R.M., REHAB, A.I, and HOSAM, E.M. Hydrazone-Hydrazones in the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazine, 1,2,4-Triazine and Pyrazole Derivatives with Antitumor Activities. *The Open Organic Chemistry Journal*. 2010, vol. 4, pp. 8-14. ISSN 1874-0952.
- [54] KARAMAN, N., SICAK, Y., TAŞKIN-TOK, T., ÖZTÜRK, M., KARAKÜÇÜK-İYİDOĞAN, A., DIKMEN, M., and KOÇYIĞIT-KAYMAKÇIOĞLU, B. New piperidine-hydrazone derivatives: Synthesis, biological evaluations and molecular docking studies as AChE and BChE inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, vol. 124, pp. 270-283. E-ISSN 1768-3254.
- [55] MOHAREB, R., EL-SHARKAWY, M. and AL FAROUK, K. Synthesis, cytotoxicity against cancer and normal cell lines of novel hydrazone-hydrazone derivatives bearing 5H-chromen-5-one. *Medicinal Chemistry Research*. 2019, vol. 28, no. 11. pp. 1885-1900. ISSN 1054-2523.
- [56] MULUK, M.B., UBALE, A.S., DHUMAL, S.T., REHMAN, N.N.M.A., DIXIT, P.P., KHARAT, K.K., CHOUDHARI, P.B., and HAVAL, K.P. Synthesis, anticancer and antimicrobial evaluation of new pyridyl and thiazolyl clubbed hydrazone scaffolds. *Synthetic Communications*. 2020, vol. 50, no. 2. pp. 243-255. ISSN 0039-7911.
- [57] KUMAR, S.S., BIJU, S. and SADASIVAN, V. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone, 5-(2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)hydrazono)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, and its transition metal complexes. *Journal of Molecular Structure*. 2018, vol. 1156, pp. 201-209. ISSN 0022-2860.
- [58] Tumosiene, I., 2010. Hidrazonų ir azolų sintezė iš 3-fenilamino- ir 3-[2-karboksietil]fenilamino]propano rūgščių darinių: daktaro disertacija : fiziniai mokslai, chemija (03P), Kaunas.
- [59] TUMOSIENE, I., and BERESNEVICIUS, I.Z. Synthesis of azoles from 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl) anilino]-and 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)-4-methylanilino] propane hydrazides. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2007, vol. 43, no. 9. pp. 1353-1358. ISSN 0009-3122.