



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

Eglė Urbonavičiūtė

**FUNKCIONALIZUOTŲ 3-[N-(4-METOKSIFENIL)-N-
(TIAZOL-2-IL)AMINO]PROPANO RŪGŠČIŲ SINTEZĖ
IR ANTIBAKTERINIS AKTYVUMAS**

Baigiamasis magistro darbas

Vadovas

prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Kaunas, 2015

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS
ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA

TVIRTINU

Padalinio vadovas

prof. dr. Vytas Martynaitis

FUNKCIONALIZUOTŲ 3-[N-(4-METOKSIFENIL)-N-
(TIAZOL-2-IL)AMINO]PROPANO RŪGŠČIŲ SINTEZĖ
IR ANTIBAKTERINIS AKTYVUMAS

Baigiamasis magistro darbas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10003)

Vadovas

prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

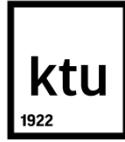
Recenzentas

prof. dr. Gintaras Buika

Darbą atliko

Eglė Urbonavičiūtė

Kaunas, 2015



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Eglė Urbonavičiūtė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10003)

Baigiamojo darbo „Funkcionalizuotų 3-[N-(4-metoksifenil)-N-(tiazol-2-il)amino]propano rūgščių sintezė ir antibakterinis aktyvumas”

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2015 m. _____ mėn. __ d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Eglės Urbonavičiūtės** baigiamasis darbas tema „Funkcionalizuotų 3-[N-(4-metoksifenil)-N-(tiazol-2-il)amino]propano rūgščių sintezė ir antibakterinis aktyvumas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

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

(studento vardas ir pavardė, įrašyti ranka)

(parašas)

TURINYS

SANTRAUKA.....	5
SANTRUMPOS.....	6
IŽANGA.....	7
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	8
1.1 Tiazolo žiedo formavimas.....	8
1.2 Tiazolo žiedo cheminės reakcijos.....	17
1.3 Bioaktyvūs, tiazolo žiedo fragmentą turintys junginiai.....	21
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI.....	23
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	42
3.1 N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil-β-alanino sintezė.....	42
3.2 N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil-β-alanino sąveikos su chloracto rūgštimi ir chloracet- aldehydu produktai.....	43
3.3 N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil-β-alanino kondensacijos su α-halogenketonais produktai.....	46
3.4 Kai kurių susintetintų junginių cheminės savybės.....	51
3.4.1 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties cheminės savybės.....	51
3.4.2 Funkcionalizuotų aminotiazolų cheminės savybės.....	54
3.5 Antibakterinio aktyvumo tyrimas.....	58
IŠVADOS.....	60
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	61

Urbonavičiūtė, E. Funkcionalizuotų 3-[N-(4-metoksifenil)-N-(tiazol-2-il)amino]propano rūgščių sintezė ir antibakterinis aktyvumas / Synthesis and antibacterial activity of functionalized 3-[N-(4-methoxyphenyl)-N-(thiazol-2-yl)amino]propanoic acids. *Magistro baigiamasis darbas / vadovas prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius*; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, Organinės chemijos katedra.

Kaunas, 2015. 64 psl.

SANTRAUKA

N-(4-methoxyphenyl)-*N*-thiocarbamoyl- β -alanine was synthesized and its reactions with monochloroacetic acid, chloroacetaldehyde and α -haloketones were investigated. These reactions provided several *N,N*-disubstituted β -alanine derivatives containing thiazole moiety. Also 3-[(4-methoxyphenyl)(4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]propanoic acid was synthesized by heating *N*-thiocarbamoyl- β -alanine with 2-bromocyclohexanone in 2-propanol under reflux. Chemical properties of 3-[(4-methoxyphenyl)(4-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)amino]propanoic acid have been determined: the methylene group hydrogens of thiazolone ring can be exchanged by bromine atoms, the condensation with aldehydes gave 5-substituted thiazolones. 3-[[4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl](4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid was treated with mixture of hydrobromic and acetic acids and the methoxy group was replaced into hydroxy. Chalcone-type derivatives with thiazole fragment in the molecule were prepared by condensation of 3-[(5-acetyl-4-methylthiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid with aromatic and heterocyclic aldehydes. The reaction of 3-[(5-acetyl-4-methylthiazol-2-yl)(4-methoxyphenyl)amino]propanoic acid with hydrazine monohydrate and phenylhydrazine afforded corresponding hydrazone derivatives.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by spectroscopic methods and elemental analysis data.

Moreover, in this work, the antibacterial activity of the synthesized derivatives was tested. The results of this investigation have revealed that chalcones exhibits the highest antibacterial activity.

SANTRUMPOS

^1H BMR - protoninis branduolių magnetinis rezonansas

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

IR - infraraudonoji spektroskopija

m.d. - milijoninės dalys

δ - poslinkis milijoninėmis dalimis (m. d.)

s - singletas

d - dupletas

t - tripletas

m - multipletas

J - sukinio sąveikos konstanta (Hz)

Hz - hercas

lyd. t.- lydymosi temperatūra

DMSO- d_6 - deuteriuotas dimetilsulfoksidas

DMF - dimetilformamidas

LiHMDS - ličio bis(trimetilsilil)amidas

Et $_3$ N – trietilaminas

THF - tetrahidrofuranas

TEA - trietilaminas

DBU - Diazabicikloundecenas

DCM - dichlormetanas

DMA - dimetilacetamidas

MsCl - metansulfonilchloridas

Ts - tosil

OTMS - trimetilsiloksi

t-BuOK - kalio tertbutoksidas

MB - mikrobangos

IŽANGA

Sparčiai besiplėtojant medicinai, veterinarijai, biotechnologijai, chemijos pramonei, nuolat reikalingi nauji, efektyvūs sintetiniai ar gamtiniai biologiškai aktyvūs junginiai. Todėl naujų biologiškai aktyvių medžiagų paieška ir vaistinių preparatų kūrimas yra svarbus nuolatinis procesas.

Azotą ir sierą turintys heterocikliniai junginiai sudaro svarbią natūralių ir sintetinių medžiagų klasę, kurių daugelis pasižymi naudingomis biologinėmis savybėmis. Pavyzdžiui, vitaminas B₁ (tiaminas) yra natūraliai gamtoje randamas tiazolo žiedą savo struktūroje turintis junginys. Žinoma, kad sintetiniai tiazolo dariniai pasižymi antimikrobinu, antivirusiniu, priešgrybeliniu, priešuždegiminiu, antituberkulioziniu, priešnavikiniu, priešvėžiniu ir k.t. poveikiu [1, 2]. Dėl šių savybių jie plačiai naudojami vaistiniams preparatams gaminti. Tiazolo dariniai taip pat taikomi žemės ūkyje kaip fungicidai [3] ir insekticidai [4], bei naudojami dispersinių dažų sintezėje [5, 6].

N-pakeistosios β -aminorūgštys ir jų dariniai yra daugelio natūralių junginių, tokių kaip peptidai, laktonai, alkaloidai, antibiotikai struktūriniai vienetai. Natūralūs β -aminorūgščių dariniai dažniausiai pasižymi farmakologiniu ir toksikologiniu poveikiu [7]. Be to, N-pakeistosios β -aminorūgštys, jų dariniai ir ciklizacijos produktai užima svarbią vietą įvairių sintetinių biologiškai aktyvių junginių sintezėje. Pastarieji gali būti pritaikomi farmacijoje [8], naudojami kaip augalų apsaugos priemonės [9] ir augalų augimo reguliatoriai [10].

Atsižvelgiant į plačias šių junginių taikymo sritis, **šio darbo tikslas** buvo susintetinti naujas N,N-dipakeistasias β -aminorūgštis, savo struktūroje turinčias funkcionalizuotą tiazolo fragmentą ir atlikti susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimą.

Darbo uždaviniai:

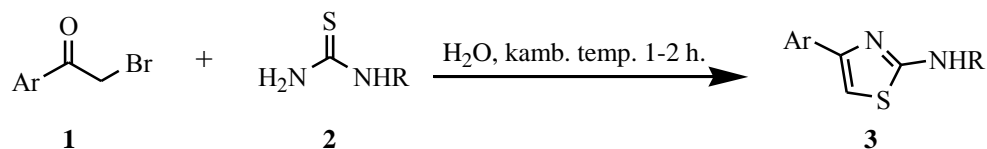
1. Susintetinti N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil- β -alaniną, kuris yra bazinis junginys tiazolo darinių sintezei.
2. Ištirti N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil- β -alanino ciklizacijos reakcijas su monochloracto rūgštimi, chloracetaldehidu ir α -halogenketonais.
3. Ištirti kai kurias 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis ir kitų funkcionalizuotų aminotiazolų chemines savybes.
4. Ištirti susintetintų junginių antibakterinį aktyvumą siekiant nustatyti tarpusavio ryšį - junginio struktūra : antibakterinis aktyvumas.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Tiazolo žiedo formavimas

Vienas iš dažiausiai naudojamų tiazolų sintezės būdų yra vokiečių chemiko 1887 metais atrastas ir jo vardu pavadintas – Hantzsch metodas. Šis metodas patogus tuo, kad tinkamai pasirinkus reagentus nesunkiai į tiazolo žiedo 2-, 3-, 4-, arba 5-padėtis galima įvesti įvairius pakaitus pvz. alkil, aril. Tiazolo žiedas gaunamas kondensuojant tarpusavyje α -halogenketonus su junginiais prie tos pačios anglies turinčiais du heteroatomus (pvz.: tiokarbamidas, tioamidas) [11].

Straipsnio [12] autoriai nustatė, kad panaudojus Hantzsch metodą 2-aminotiazolai **3** gali būti gauti didelėmis išeigomis reakciją vykdant tarp α -bromketonų **1** ir karbamidų **2** tirpikliu naudojant vandenį (1.1 schema).



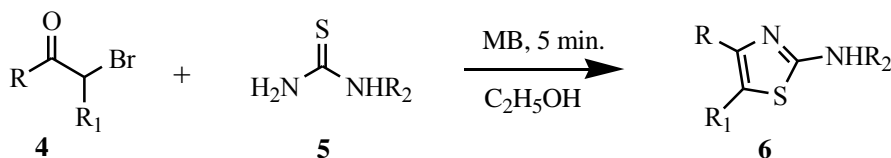
Ar= CH₆H₅, p-CH₃O-C₆H₄, p-F-C₆H₄, m-NO₂-C₆H₄, β -C₁₀H₇.

R= H, CH₃, C₆H₅, C₆H₅CH₂, C₆H₅CH₂CH₂.

1.1 schema

Buvo nustatyta, kad 2-brom-1-feniletanonui reaguojant su tiokarbamidu vandenyje kambario temperatūroje 1,5 h susidaro 4-feniltiazol-2-aminas 97 % išeiga. Tuo tarpu, tą pačią reakciją atlikus tirpikliu naudojant dichlormetaną, tolueną, tetrahidrofuraną, acetonitrilą ir metanolį išeigos atitinkamai siekia tik 48%, 12%, 68%, 73%, 72%.

Taip pat 2-aminotiazolai **6** gali būti sintetinami iš α -bromketonų **4** ir karbamidų **5** panaudojus mikrobangę sintezę (1.2 schema). Šis metodas reakcijos trukmę sutrumpina iki 5 min. [13].

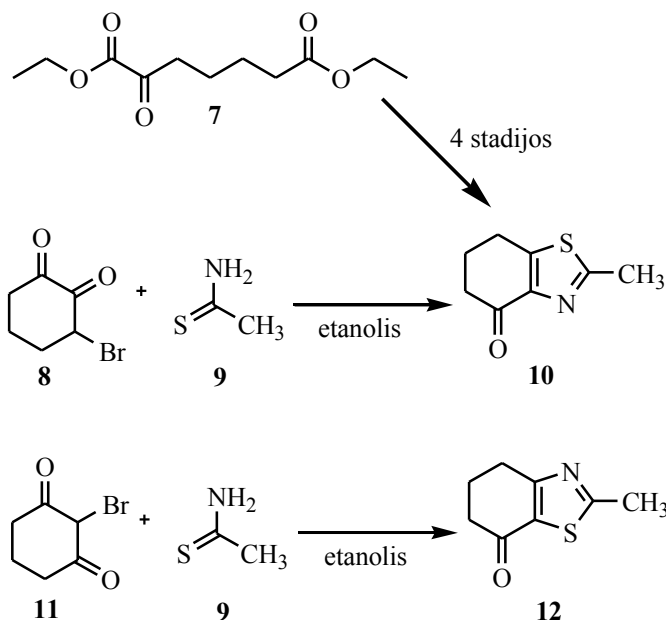


R= C₆H₅, CH₃C₆H₄, NO₂C₆H₄, CH₃SC₆H₄, CH₃SO₂C₆H₄. R₁= H, CH₃, C₆H₅. R₂= H, CH₃, C₆H₅.

1.2 schema

Straispnio [14] autoriai pritaikę Hantzsch metodą greičiau ir paprasčiau susintetino 2-metil-6,7-dihidrobenz[*d*]tiazol-4(5*H*)-oną (**10**) iš 3-bromcikloheksan-1,2-diono (**8**) ir tioacetamido (**9**). Reakcija vykdyta etanolyje, mišinio virimo temperatūroje (1.3 schema).

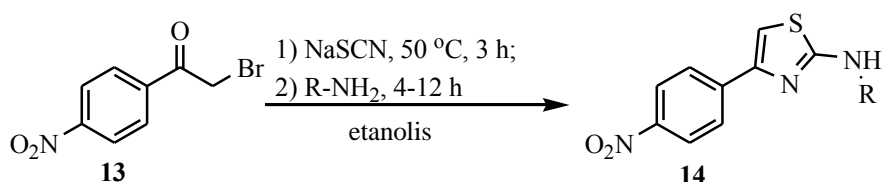
Anksčiau autoriai šio junginio sintezę atlikdavo iš dietil-2-oksoheptandioato (**7**) per 4 reakcijos stadijas.



1.3 schema

Vietoj junginio **8**, panaudojus 2-bromcikloheksan-1,3-dioną (**11**) esant toms pačioms reakcijos sąlygoms, gaunamas 2-metil-5,6-dihidrobenz[*d*]tiazol-7(4*H*)-onas (**12**).

Modifikuojant Hantzsch metodą [15], vietoj tioamidų arba tiokarbamidų galima naudoti aminus ir neorganinius tiocianatus (1.4 schema).



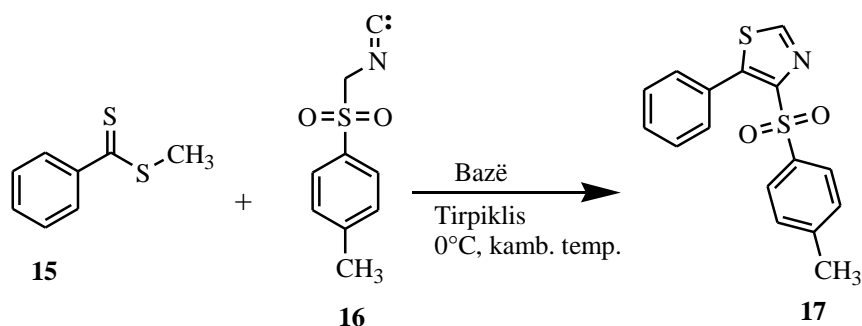
R = alkil, aril

1.4 schema

N-pakeisti-2-aminotiazolai **14** gaunami dviejų stadijų reakcija. Pirmosios stadijos metu 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etan-1-onas (**13**) veikiamas natriotiocianatu etanolyje 50 °C temperatūroje 3 h, o antrosios – į reakcijos mišinį sudedamas amino tirpalas etanolyje, reakcijos mišinys maišomas 4-12 h. Produktas **14** išskirtas tirpiklių nudistiliavus rotaciniu garintuvu ir į likutį pridėjus etilacetato ir vandens.

Darbe [16] aprašyta bazių katalizuojama aktyvių metileno izocianidų ir ditioesterių ciklizacijos reakcija, kurios metu susintetinti 4,5- dipakeisti tiazolai.

Siekiant optimizuoti reakcijos sąlygas autoriai ištyrė modelinę reakciją (1.5 schema) tarp tosilmetilizocianido (**16**) ir metilbenzditioato (**15**) esant skirtingiems tirpikliams bei skirtingoms bazėms, kurios metu gautas 5-fenil-4-tosiltiazolas (**17**). Rezultatai pateikti 1 lentelėje.



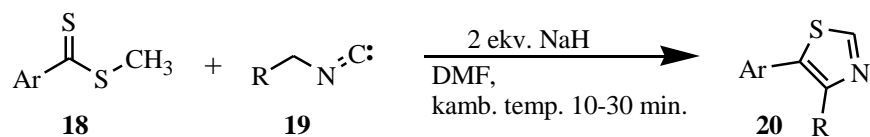
Junginio **15** ir aktyvaus izocianido **16** tirpalas dimetilformamide sulašinamas į maišomą natrio hidrido ir dimetilformamido mišinį atšaldytą iki 0°C temperatūros, tada reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 min.

1 lentė. 5-fenil-4-tosiltiazolo (**17**) sintezės reakcijos sąlygos

Nr.	Tirpiklis	Bazė (ekvivalentai)	Laikas	Išeiga
1.	THF	DBU (2)	48 h	–
2.	DMF	DBU (2)	48 h	31
3.	DMF	NaOH (2)	10 h	55
4.	DMF	t-BuOK (2)	9 h	58
5.	DMF	NaH (2)	10 min	90
6.	THF	NaH (2)	8 h	70
7.	CH ₃ CN	NaH (2)	14 h	54
8.	Benzenas	NaH (2)	16 h	46

Iš gautų rezultatų matyti, kad reakcija efektyviausiai vyksta kaip bazę naudojant natriohidridą, o tirpikliu dimetilformamidą.

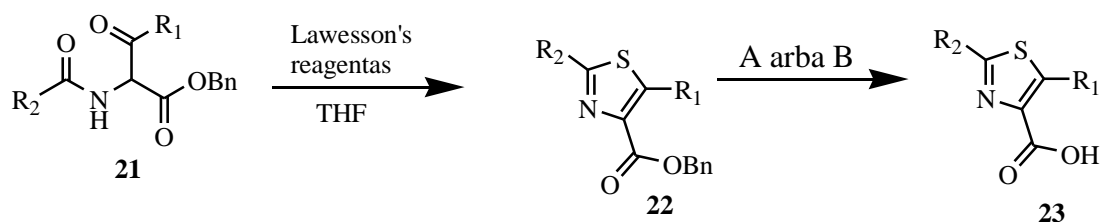
Bendrai šią reakciją galime užrašyti taip (1.6 schema):



R= Ts, COOCH₂CH₃, Ar.

1.6 schema

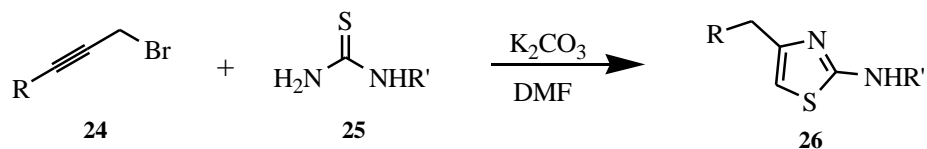
Darbe [17] aprašytas paprastas ir efektyvus būdas gauti 2,5-dipakeistus tiazolus **22** iš α -amido- β -ketoesterių **21** juos veikiant Lawesson's reagentu [18] reakciją vykdant tetrahidrofurane mišinio virimo temperatūroje (1.7 schema). Tiazolo žiedo 4-padėtyje esanti esterinė grupė gali būti pakeista panaudojus paladžio katalizuojamą hidrogenolizę arba vykdant hidrolizę su ličio hidroksidu, tetrahidrofuranu ir vandeniu.



R₁, R₂= alkil, aril. A: H₂ / Pd/C, CH₃COOC₂H₅ B: LiOH, THF/H₂O (4:1)

1.7 schema

2-aminotiazolai **26** gali būti gaunami taikant „domino“ alkilinimo-ciklizacijos reakciją tarp propargilbromidų **24** ir tiokarbamidų **25** [19].

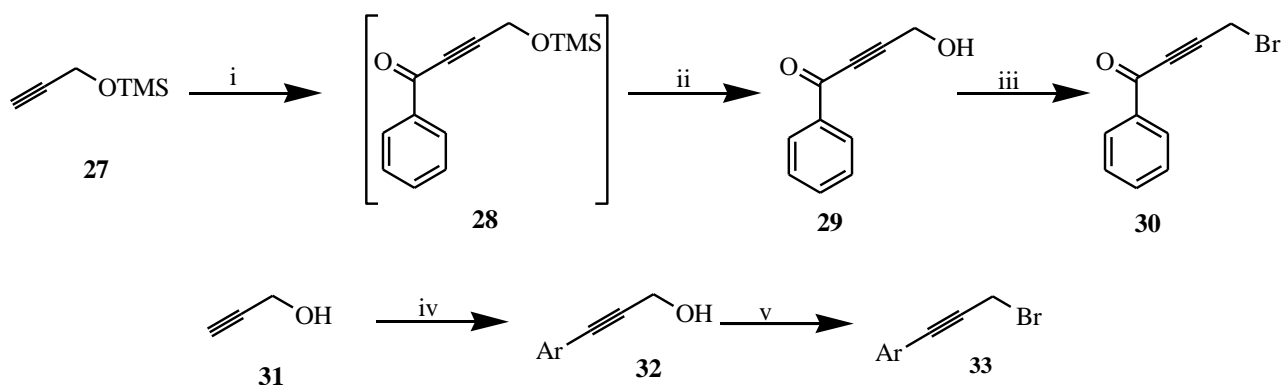


R= H, C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, C₆H₅CO. R'= H, CH₃, alil.

1.8 schema

Alkinams **24** reaguojant su tiokarbamidais **25**, esant ekvivalentiniam kalio karbonato kiekiui gauti 2-aminotiazolai **26** (1.8 schema). Reakcija vykdyta dimetilformamide veikiant mikrobangomis 130°C temperatūroje 10 min (2×5 min).

Straipsnio [19] autoriai pateikė tokį propargilbromidų sintezės būdą (1.9 schema):

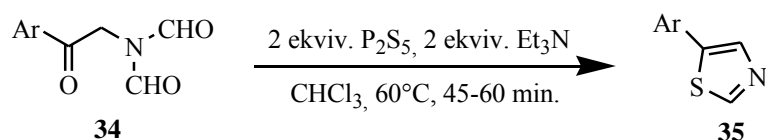


i: PhCOCl, Et₃N, CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF. ii: silikagelio chromatografija. iii: a) MsCl, Et₃N, DCM, b) LiBr, THF. iv: ArI, Et₃N, CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF. v: a) MsCl, Et₃N, DCM, b) LiBr, THF.

1.9 schema

Alkiną **27** paveikus benzoilchloridu vykstant Sonogashira kopuliavimo reakcijai susidaro junginys **28**, kuris toliau panaudojus chromatografinę silikagelio kolonėlę paverčiamas alkoholiu **29**, tuomet gautas alkoholis **29** transformuojamas į brominą **30**. Alkiną **31** paveikus atitinkamu jodidu (feniljodidu, jodoanizolu) gauti alkoholiai **32**, kurie transformuoti į brominus **33**.

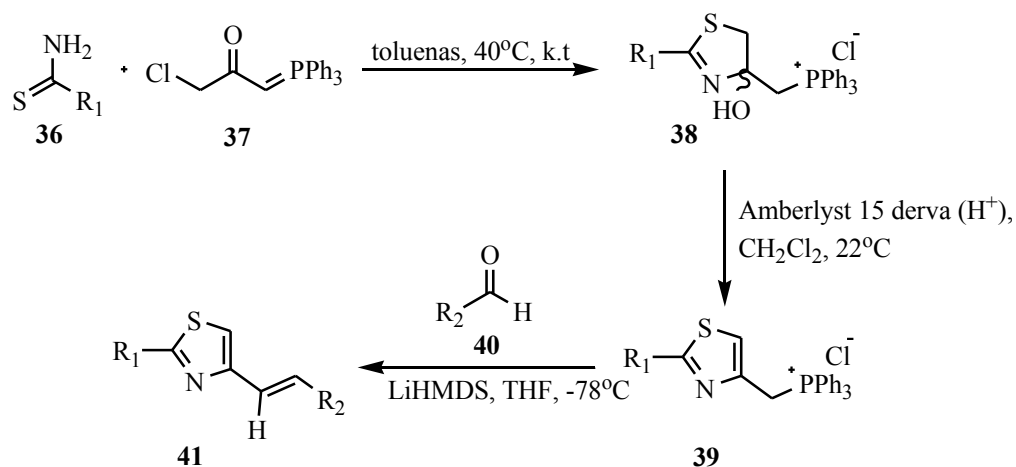
Veikiant *N,N*-diformilamino ketonus **34** dvigubu fosforo pentasulfido ir trietilamino pertekliumi gauti 5-aryl-1,3-tiazolai **35** (1.10 schema). Reakcijos vykdytos chloroforme 60°C temperatūroje 45-60 min [20].



Ar = 4-F-C₆H₄, 2-CH₃O-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 2-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 1-naftil, 2-naftil, 2-furil, 2-tienil.

1.10 schema

Straipsnyje [21] aprašytas 2,4-dipakeistų tiazolo darinių sintezės būdas (1.11 schema) tioamidus **36** S-alkilinant α -chloracetonitriphenilfosforanis (**37**).

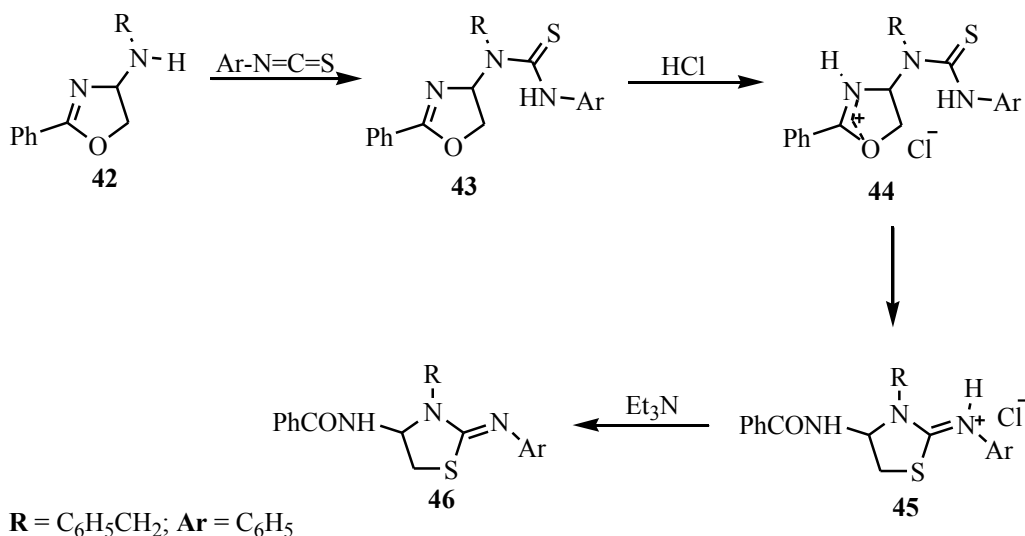


R_1 : CH_3 , *i*-Pr, Ph; R_2 : alkil, heteroaril

1.11 schema

Reagentai ištirpinami sausame toluene, maišant juos apie 20 minučių 40°C temperatūroje. Poto reakcijos mišinys atvėsinamas iki kambario temperatūros ir maišomas dar 24 h. Tretinis alkoholis **38** išskiriamas tirpiklį nudekantavus azoto atmosferoje. Susidarę baltos spalvos kristalai džiovinami vakuume. Junginio **38** dehidratavimas atliekamas 16 valandų 22°C temperatūroje dichlormetane, esant Amberlyst 15 dervos. Produktas **41** gautas junginį **39** veikiant aldehidu **40** ir deprotonizuojant LiHMDS. Reakcija vykdyta 30 min. tetrahidrofurane - 78°C temperatūroje. Šios reakcijos metu įvairiais santykiais gaunami *E* ir *Z* izomerų mišiniai.

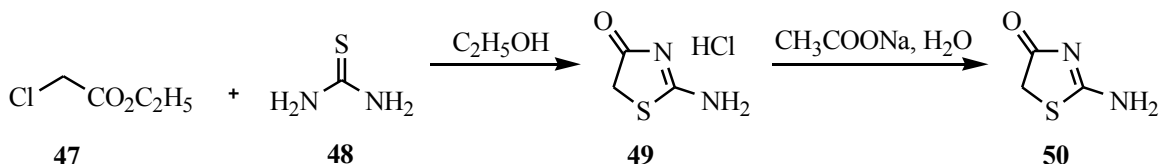
Darbe [22] autoriai pateikė būdą, kaip iš 2-oksazolinų gauti 1,3-tiazolidinus (1.12 schema).



1.12 schema

Junginiui **42** reaguojant su fenilzotiocianatu gaunamas tarpinis produktas **43**, reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1 h. Poto produktas **43** veikiamas druskos rūgštimi ir susidaro 2-arilimino-1,3-tiazolidinhidrochloridas (**45**). Hidrochloridą **45** apdorojus ekvivalentiniu trietilamino kiekiu, gautas laisvas ariliminotiazolidinas **46**.

Šaltinyje [23] rašoma, kad 2-amino-4-tiazolidonai gali būti gauti iš α -halogenkarboksirūgščių darinių **47** ir tiokarbamido **48** (1.13 schema).

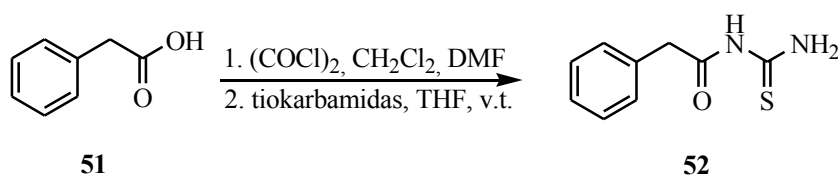


1.13 schema

Reakcija vykdyta etanolyje, mišinio virimo temperatūroje, 4 h. Susidaręs hidrochloridas **49** neutralizuotas natrio acetatu ir gautas 2-aminiotiazol-4(5H)-onas (**50**).

Straipsnyje [24] mokslininkai pateikė fenilacetamidų, savo struktūroje turinčių piridino ir tiazolo fragmentus trijų pakopų sintezės būdą.

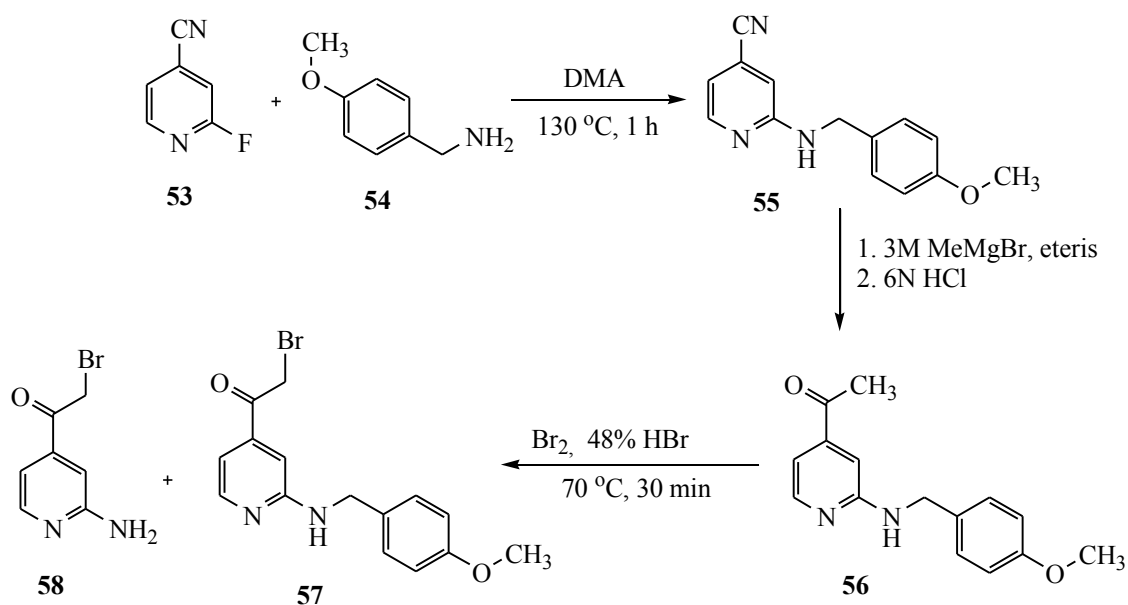
Reakcijai reikalingas fenilacetiltiokarbamidas (**52**) gaunamas iš fenilacto rūgšties (**51**) iš pradžių jai reaguojant su oksalilchloridu, o poto su karbamido pertekliumi (1.14 schema).



1.14 schema

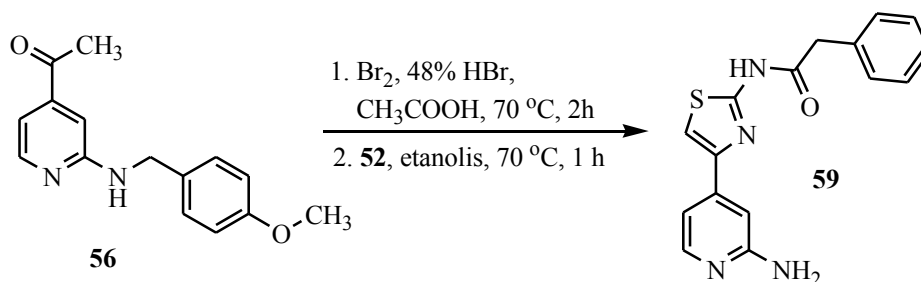
Kitas reakcijai reikalingas produktas – α -bromketonas (**58**) gaunamas per kelias reakcijos stadijas (1.15 schema).

2-fluor-4-cianpiridinui (**53**) reaguojant su *p*-metoksibenzilaminui (**54**) dimetilformamide 130 °C temperatūroje gautas junginys **55**. Pastarasis metilmagniobromidu transformuotas į 4-acetilpiridiną **56**. Veikiant junginį **56** bromu vandeniniame hidrobromido ir acto rūgšties mišinyje 70°C temperatūroje 30 min. susidaro produktų **57**, **58** mišinys. Tuo tarpu brominimo reakciją vykdant 70°C temperatūroje ilgesnį laiką (2 h) susidaro tik vienas produktas **58**.



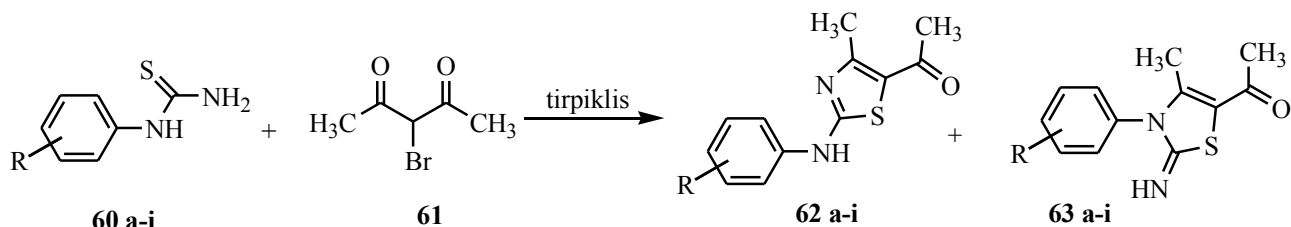
1.15 schema

1-(2-aminopiridin-4-il)-2-brometan-1-onas (**58**) pasižymi dideliu tirpumu vandenyje, todėl jo išskyrimas yra problematiškas. Dėl šios priežasties autoriai atliko ciklizaciją viename reakcijos inde, neišskiriant produkto **58** (1.16 schema).



1.16 schema

Straipsnio [25] autoriai tyrinėjo reakcijas tarp tioureidų (**60 a-i**) ir 3-brompentan-2,4-diono (**61**) (1.17 schema).



R: a) *p*-NO₂, b) *p*-EtO, c) *o*-Cl, d) *m*-Cl, e) *p*-Cl, f) 3,4-Cl, g) *o*-CH₃, h) *p*-CH₃, i) H

1.17 schema

Nustatyta, kad reaguojant 1-(4-nitrofenil)tiokarbamidui (**60 a**) su diketonu **61** acetone, mišinio virimo temperatūroje susidaro du skirtingi produktai. Mišinyje didesnę dalį užima 5-acetil-4-metil-2-(4-nitrofenil)thiazolas (**62 a**), o mažesnę – 2-imino-3-(4-nitrofenil)-4-metil-5-acetil-2,3-dihidrotiazolas (**63 a**).

Siekiant išsiaiškinti kokie veiksniai įtakoja junginių (**62 a** : **63 a**) santykį mišinyje, reakcijos buvo vykdytos naudojant skirtingus tirpiklius ir skirtingas reakcijos temperatūras (2 lentelė).

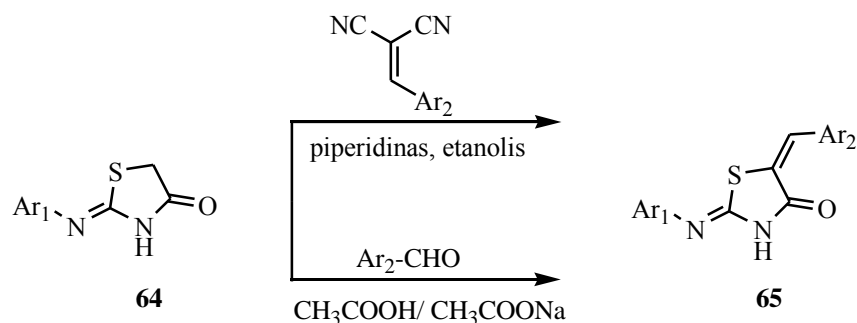
2 lentelė. Junginių **62 a** ir **63 a** sintezės reakcijos sąlygos

Tirpiklis	Temperatūra (°C)	Reakcijos trukmė (h)	Santykis	
			62 a	63 a
Acetonas	0	22	85	15
Acetonas	25	4	84	16
Acetonas	v. t.	1	99	1
THF	v. t.	1	98	2
Etanolis	v. t.	1	85	15
Benzenas	v. t.	1	47	53
CHCl ₃	v. t.	1	18	82
CCl ₄	v. t.	1	12	88
CCl ₄	0	24	7	93
CCl ₄	25	12	7	93

Iš gautų rezultatų duomenų matome, kad poliniame tirpiklyje dominuoja junginys **62 a**, o nepoliniame junginys **63 a**. Esant didesnei reakcijos temperatūrai, sutrumpėja reakcijos trukmė ir naudojant polinį tirpiklį padidėja junginio **62 a** išeiga, o nepoliniame tirpiklyje mišinio virimo temperatūroje išeiga nežymiai sumažėja.

1.2 Tiazolo žiedo cheminės reakcijos

Darbe [26] aprašyta, kad 4-tiazolidinonams **64** reaguojant su malononitrilais ir aromatiniais aldehidais susidaro 5-benziliden-4-tiazolidinonų dariniai **65** (1.18 schema).

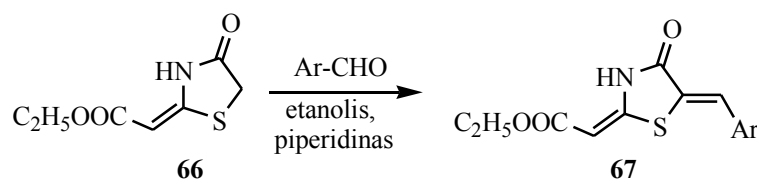


Ar₁ = 2-Cl-5-NO₂-C₆H₃, 4-COOC₂H₅-C₆H₄, 4-COCH₃-C₆H₄, 2-benzotiazol.
 Ar₂ = C₆H₅, 4-CH₃-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, C₄H₃S, 4-N(CH₃)₂C₆H₄.

1.18 schema

Pirmuoju atveju reakcija vykdoma etanolyje mišinio virimo temperatūroje 3 h, esant keletui lašų piperidino. Kondensacijos reakcijos su aldehidais vykdytos ledinėje acto rūgštyje mišinio virimo temperatūroje 5 h, esant dvigubam natrio acetato pertekliui.

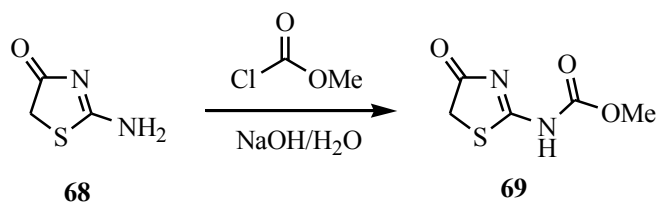
4-tiazolidinonų kondensacijos reakcijos su aldehidais (1.19 schema) taip pat gali būti vykdomos etanolyje mišinio virimo temperatūroje, esant kataliziniam kiekiui piperidino [27].



Ar = 4-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃O-C₆H₄, 4-N(CH₃)₂-C₆H₄

1.19 schema

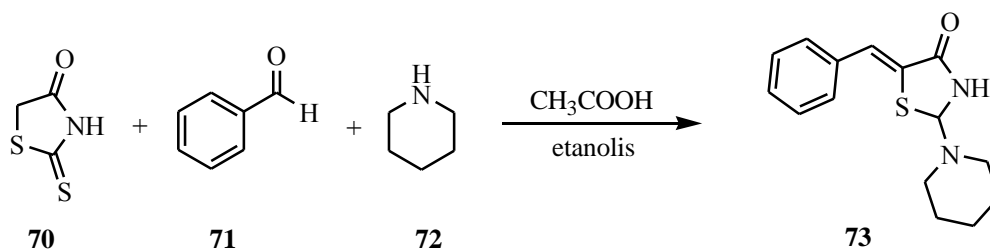
Tiazolo žiedo antroje padėtyje esanti aminogrupė gali būti suacilinta metilchloroformiatu esant natrio šarmo [28]. Reakcija vykdoma vandenyje kambario temperatūroje 45 min. (1.20 schema).



1.20 schema

Straipsnio [29] autoriai aprašė trijų komponentų reakciją, atliekamą viename reakcijos inde, susidarant 5-benziliden-2-piperidin-1-il-tiazolidin-4-onui (**73**).

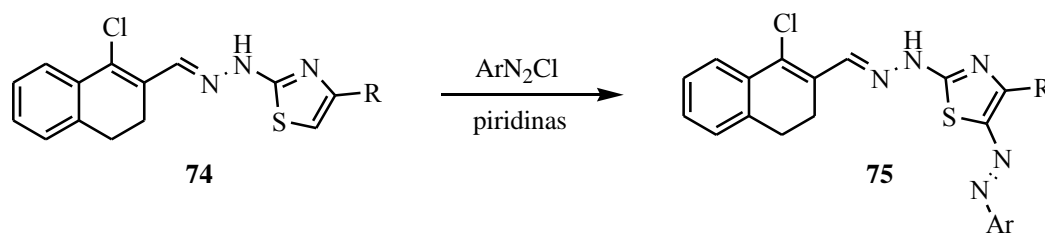
Šios reakcijos metu (1.21 schema) vyksta Knoevenagel kondensacija tarp aromatinio aldehido **71** ir rodanido (2-tioksotiazolidin-4-ono) **70**, po kurios seka sieros atomo pakeitimas aminu **72**. Čia piperidinas (**72**) veikia kaip katalizatorius Knoevenagel kondensacijos metu ir kaip nukleofilas pakeičiant sieros atomą.



1.21 schema

Šią sintezės reakciją autoriai atliko etanolyje, esant kataliziniam acto rūgšties kiekiui dviem būdais: mikrobangų reaktoriuje, 150°C temperatūroje 20 min., junginio išeiga 83 % ir mišinio virimo temperatūroje 5 h, išeiga 66 %.

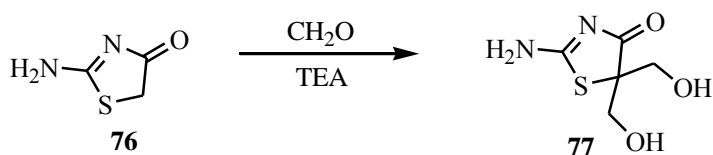
Straipsnio [30] autoriai nustatė, kad hidrazino darinyje **74** esančio tiazolo žiedo laisva 5-padėtis gali dalyvauti reakcijose su diazonio druskomis susidarant azojunginiams **75** (1.22 schema).



R = CH₃, C₆H₅.
Ar = C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄.

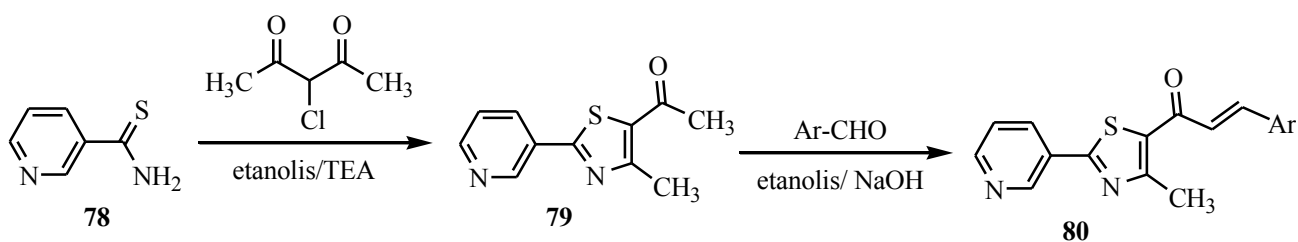
1.22 schema

Veikiant junginį **76** formalinu, esant kataliziniam trietilamino kiekiui, gautas 2-amino-5,5-bis(hidroksimetil)-4-tiazolinonas (**77**) (1.23 schema) [31].



1.23 schema

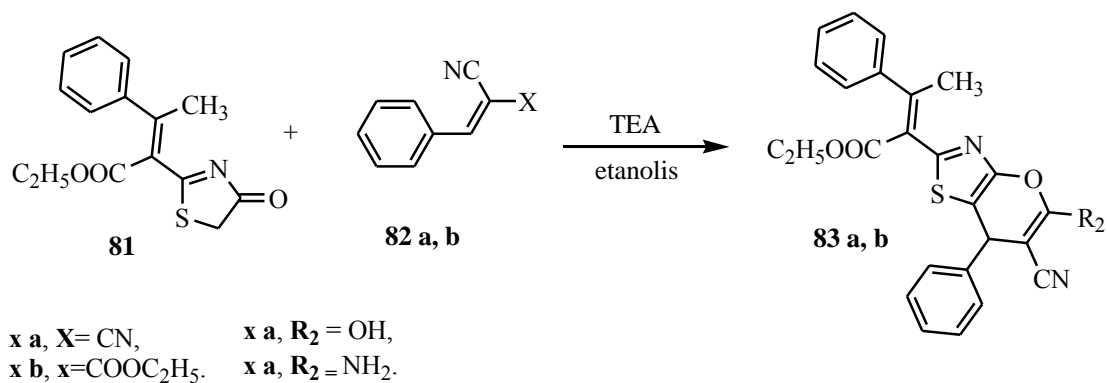
Tionikotinamidą **78** veikiant 3-chlor-2,4-pentandionu susidaro 1-(4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-il)-etanonas (**79**). Pastarajam reaguojant su aromatiniais aldehidais etanoliniame natrio šarmo tirpale gauti chalkonų dariniai **80** (1.24 schema) [32].



Ar = C₆H₅, 4-OCH₃-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 2,4-F-C₆H₃.

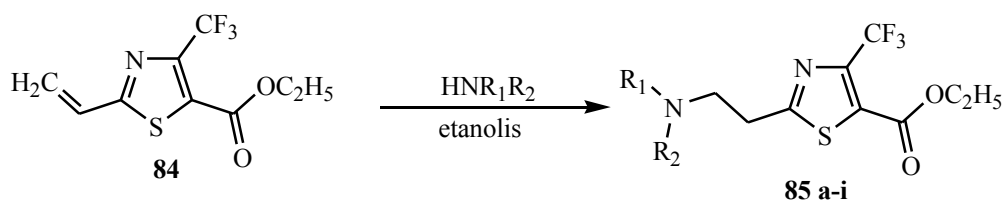
1.24 schema

Etil 2-(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)-3-fenil-2-butenoačą (**81**) veikiant α -cianocinamonitrilu **82 a** arba etil α -cianocinamatu **82 b** etanolyje, esant kataliziniam trietilamino kiekiui atitinkamai gauti pirano[2,3-d]tiazolo dariniai **83 a** ir **83 b** (1.25 schema) [33].



1.25 schema

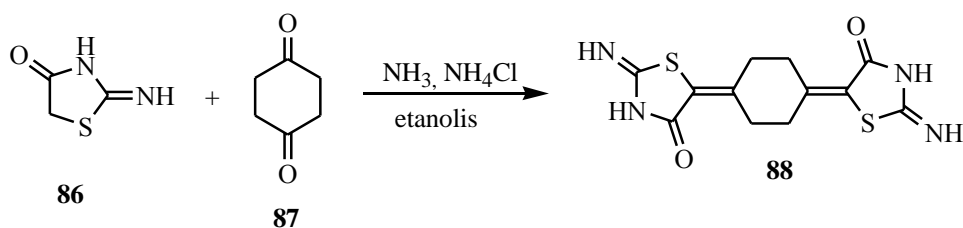
Straipsnio autoriai [34] nustatė, kad 2-viniltiazolo dariniai **84** dalyvauja nukleofilinėje Michael reakcijoje. Nukleofiliniais agentais buvo naudojami aminorai. Reakcijos vykdytos etanolyje, kambario temperatūroje, 2 h (1.26 schema).



- $\text{HNR}_1\text{R}_2 =$
- | | |
|---|-------------------------------|
| a) morfolinas | f) <i>N</i> -metilpiperazinas |
| b) <i>N</i> -metiletanaminas | g) 4-metoksietilpiperazinas |
| c) <i>N,N,N'</i> - trimetiletildiaminas | h) tiomorfolinas |
| d) <i>N</i> -metil <i>izo</i> -propilaminas | i) <i>n</i> -butilaminas |
| e) <i>N</i> -metilhomopiperazinas | |

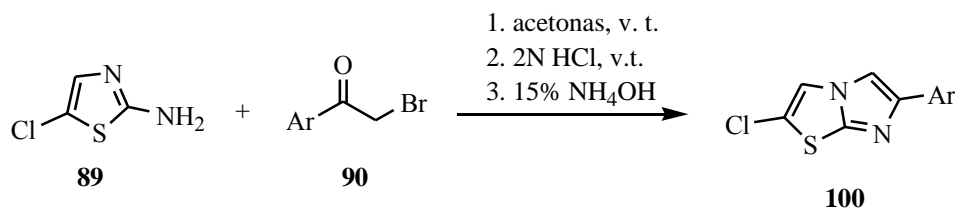
1.26 schema

Kondensuojant tiohidantoiną **86** su 1,4-cikloheksandionu (**87**) inertinėse sąlygose, absoliučiam etanolyje, mišinyje esant amoniako ir sotaus amoniochlorido tirpalo gautas 5,5'-(1,4-cikloheksandiiliden)bis[2-imino-4-tiazolidinonas] **88** (1.27 schema) [35].



1.27 schema

2-aminotiazolus veikiant α -halogenketonais susidaro imidazo[2,1-b]tiazolai (1.28 schema) [36].



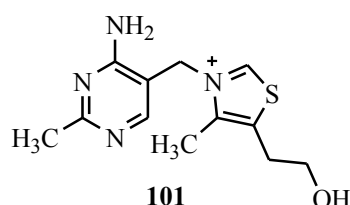
1.28 schema

Ciklizacijos reakcija vykdoma trimis etapais: iš pradžių 2-amino-5-chlortiazolas (**89**) ir 2-brom-1-ariletanonas **90** virinamas acetone 3 h, po to į reakcijos mišinį pridedama 2N druskos rūgštis ir virinama dar 1 h, galiausiai produktas **100** išskirtas amoniako tirpalu.

1.3 Bioaktyvūs, tiazolo žiedo fragmentą turintys junginiai

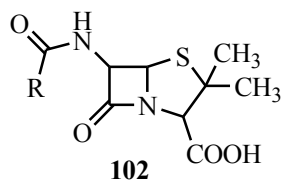
Grynas tiazolas gamtoje neaptinkamas, tačiau jo žiedo fragmentas įeina į daugelį natūraliai randamų arba sintetiškai gaunamų bioaktyvių junginių sudėtį.

Vienas iš geriausiai žinomų tiazolo žiedo fragmentą turinčių junginių yra vitaminas B₁ dar kitaip vadinamas tiaminu arba *N*-(4-amino-2-metil-5-pirimidilmetil)-5-(2-hidroksietil)-4-metiltiazolas (**101**).



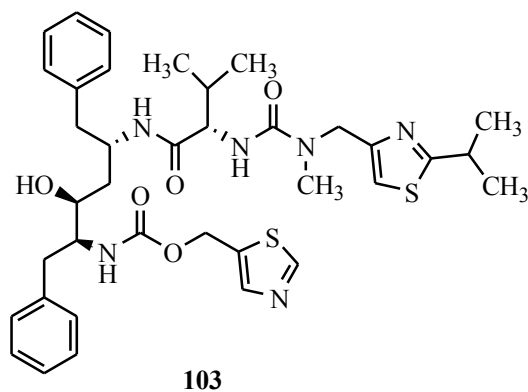
Visi gyvi organizmai naudoja vitaminą B₁, tačiau jį sintetina tik bakterijos, grybai bei augalai. Todėl gyvūnai bei žmogus jo turi gauti su maistu. Tiaminas naudojamas neurotransmiterio acetilcholino, γ -hidroksibutano rūgšties biosintezėje. Tai pat svarbų vaidmenį vaidina energijos gavime iš angliavandenių. Naudojamas RNR ir DNR sintezėje. Vitamino B₁, kofermentas – tiamino pirofosfatas (TPP) dalyvauja piruvato pavertime į acetil kofermentą A (CoA) [37].

Dar vienas labai svarbus šios grupės atstovas – penicilinas **102**. Tai pirmasis išskirtas antibiotikas. Jo struktūrą sudaro sukondensuotas β -laktaminis ciklas ir tiazolo žiedas [38].

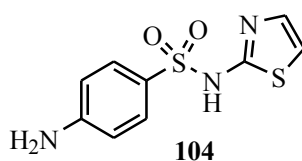


Išskyrus peniciliną iš pelėsių, gaunamas kelių skirtingų medžiagų mišinys, kuris skiriasi radikalu R. Šis radikalas nusako penicilino pavadinimą. Pavyzdžiui, jeigu radikalas C₆H₅CH₂, toks penicilinas vadinamas benzilpenicilinu.

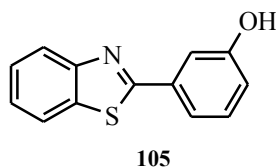
Ritonaviras **103**, buvo sukurtas kaip antivirusinis vaistas inhibuojantis ŽIV proteazę. Tačiau dabar jis dažniausiai naudojamas kaip kasos fermento – citochromo (CYP3A4) inhibitorius, kuris metabolizuoja proteazės inhibitoriaus sintezę organizme [39].



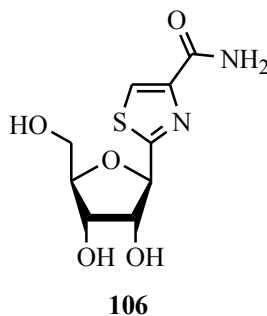
Sulfatiazolas **104** – trumpalaikio poveikio antimikrobinis vaistas [40]. Šiuo metu, jo vietą dažniausiai užima nauji vaistai, turintys mažesnę toksišią poveikį.



Antibakteriniu poveikiu, prieš gramteigiamas ir prieš gramneigiamas bakterijas pasižymi ir kondensuotos struktūros junginys **105** [41].



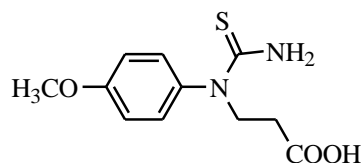
Tiazofurinas **106** naudojamas kaip IMP dehidrogenazės inhibitorius. Tačiau mokslininkai susidomėjo ir jo panaudojimu vėžinių susirgimų gydymui [42].



2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

Susintetintų junginių ^1H BMR spektrai užrašyti Bruker Ascend Avance III spektrometru prie 400 MHz ir 700 MHz. ^{13}C BMR spektrai užrašyti tuo pačiu spektrometru prie 100 MHz ir 175 MHz. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS), tirpikliu – deuteriuotas dimetilsulfoksidas (DMSO- d_6). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m.d.) IR spektrai užrašyti *PERKIN ELMER SpectrumBx FT-IR* (KBr tabl.) aparatu. Reakcijos eiga ir gautų junginių grynumas tikrinti plonasluoksnės chromatografijos būdu (plokštelės *Silicagel 60 F₂₅₄*, ryškinta ultravioletinėje šviesoje, $\lambda = 254$ nm ir 366 nm). Produktų lydymosi temperatūra nustatyta aparatu B-540, elementinė analizė atlikta analizatoriumi CE-440.

N-(4-metoksifenil)-*N*-tiokarbomoil- β -alaninas (**3**)



4-metoksianilino (0,5 mol, 61,5 g), akrilo rūgšties (0,6 mol, 43,23 g) ir acto rūgšties (150 ml) mišinys šildomas 100°C temperatūroje 6 h. Tada sudedamas kalio tiocianatas (0,6 mol, 58 g) ir virinama 16 h, po to supilamas koncentruotos druskos rūgšties (50 ml) ir vandens (50 ml) mišinys ir virinama dar 2 h. Atvėsinus reakcijos mišinį susidarę 1-(4-metoksifenil)-2-tiookso tetrahidropirimidin-4(*1H*)-ono (**4**) kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu. Gryninama perkristalinant iš 2-propanolio.

Tioureidorūgšties **3** sintezei, gautas junginys **4** (0,2 mol 47,5 g) 10 min. virinamas 100 ml 10 % vandeniniame natrio hidroksido tirpale. Po to mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros, filtruojamas, filtratas parūgštinamas praskiesta acto rūgštimi iki pH=6. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami heksanu ir džiovinami.

Išeiga 36,32 g (71 %), lyd. t. 164-165 °C. Pagal lit. [43] lyd. t. 166-167 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3406 (OH); 3279, 3174 (NH_2); 1714 (CO).

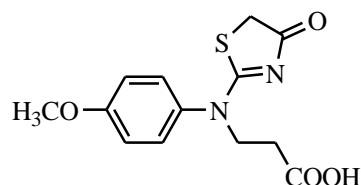
^1H NMR (acetonas- d_6), δ , m.d.: 2,07, 2,09 (s, 2H, NH_2), 2,72 (2H, t, $J=7,3$ Hz, CH_2CO); 3,83 (3H, s, OCH_3); 4,33 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 7,03 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,25 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 33,31 (CH_2CO); 51,03 (NCH_2); 55,33 (OCH_3); 115,03; 129,06; 158,44 (C_{Ar}); 173, 32 (COOH); 181,96 ($\text{C}=\text{S}$).

Apskaičiuota, %: C, 51,95; H, 5,55; N, 11,02. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 51,68; H, 5,48; N, 10,83.

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



Tioureido rūgštis **3** (3 mmol, 0,76 g), monochloracto rūgštis (3,6 mmol, 0,34 g), natrio karbonato (3,6 mmol, 0,38 g), ir vandens (15 ml) mišinys maišant virinamas 2 h. Tirpalas atvėsinaamas ir parūgštinaamas praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6. Susidare kristalai, filtruojami, plaunami vandeniui, džiovinami. Gautas junginys **5** gryninaamas jį tirpinant 5 % kalio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinaat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išeiga 0,39 g (43 %), lyd. t. 190-191 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 1723, 1698 (CO); 1513 (C=N).

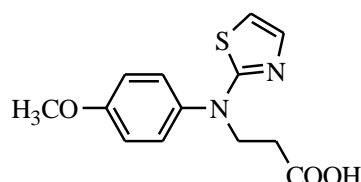
¹H NMR, δ , m.d.: 2,54 (2H, t, $J=7,3$ Hz, CH_2CO); 3,79 (3H, s, OCH_3); 3,89 (2H, s, SCH_2); 4,11 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 7,05 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,37 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}).

¹³C NMR, δ , m.d.: 32,06 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 40,77 (SCH_2); 50,19 (NCH_2); 55,67 (OCH_3); 115,08; 129,64; 132,85; 159,86 (C_{Ar}); 172,23 (COOH); 183,91 (C=N); 187,40 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 53,05; H, 4,79; N, 9,52. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 53,34; H, 4,93; N, 9,63.

3-[(4-metoksifenil)(tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (6)



Tioureido rūgštis **3** (3 mmol, 0,76 g), chloracetaldehido (6 mmol, 0,47 g) ir vandens (15 ml) mišinys virinamas 3 h. Tirpalas atvėsinaamas, į jį suberinaamas natrio acetatas (6 mmol, 0,492 g) ir maišoma ~5 min. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniui ir džiovinami. Gautas junginys **6** gryninaamas jį tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinaat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išeiga 0,41 g (46 %), lyd. t. 146-147 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3274 (OH); 1670 (CO), 1515 (C=N).

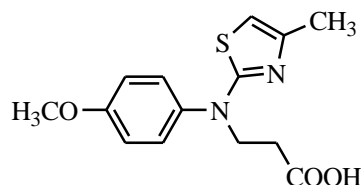
¹H NMR, δ , m.d.: 2,41 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2CO); 3,77 (3H, s, OCH_3); 3,97 (2H, t, $J=7,5$ Hz, NCH_2); 6,63 (1H, d, $J=3,6$ Hz, SCH); 7,00 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,13 (1H, d, $J=3,6$ Hz, NCH); 7,30 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 33,95 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 49,62 (NCH_2); 55,35 (OCH_3); 107,56; 115,17; 128,83; 137,77; 139,29; 158,23 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 170,60 ($\text{C}=\text{N}$); 173,73 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 56,10; H, 5,07; N, 10,06. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 56,07; H, 4,90; N, 9,83.

3-[(4-metoksifenil)(4-metiltiazol-2-il)amino]propano rūgštis (7)



Tioureido rūgšties **3** (3 mmol, 0,76 g), chloracetono (3,6 mmol, 0,33 g) ir acetono (15 ml) mišinys virinamas 3 h. Tirpalas atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu (20 ml), suberiamas natrio acetatas (6 mmol, 0,49 g) ir maišoma ~5 min. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami. Gautas junginys **7** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išėiga 0,54 g (58 %), lyd. t. 144-145 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3435 (OH); 1709 (CO); 1512 ($\text{C}=\text{N}$).

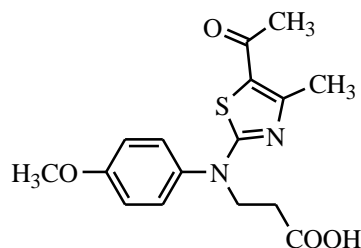
^1H NMR, δ , m.d.: 2,14 (3H, s, CH_3); 2,56 (2H, t, $J=7,1$ Hz, CH_2CO); 3,78 (3H, s, OCH_3); 4,01 (2H, t, $J=7,2$ Hz, NCH_2); 6,21 (1H, s, SCH); 7,01 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,30 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 12,30 (1H, pl.s, COOH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 17,52 (CH_3); 32,45 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,38 (NCH_2); 55,36 (OCH_3); 102,00; 115,19; 129,05; 137,27; 148,44; 158,38 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 169,77 ($\text{C}=\text{N}$); 172,70 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 57,52; H, 5,52; N, 9,58. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 57,64; H, 5,64; N, 9,60.

3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (8)



Tioureido rūgšties **3** (3 mmol, 0,76 g), 3-chlor-2,4-pentandiono (3,6 mmol, 0,48 g) ir acetono (15 ml) mišinys virinamas 3 h. Tirpalas atvėsinaamas, skiedžiamas vandeniu (20 ml), suberiamas natrio acetatas (6 mmol, 0,49 g) ir maišoma ~5 min. Gauti kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami. Gautas junginys **8** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išėiga 0,72 g (72 %), lyd. t. 156-157 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 1713 (CO); 1510 (C=N).

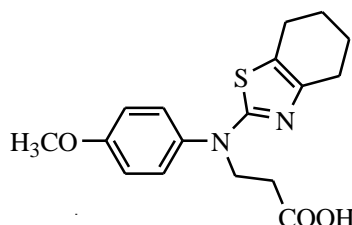
$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 2,29 (3H, s, CH_3); 2,48 (3H, s, OCCH_3); 2,56 (2H, t, $J=7,3$ Hz, CH_2CO); 3,80 (3H, s, OCH_3); 4,09 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 7,06 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,34 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$, δ , m.d.: 18,66 (CH_3); 29,66 (OCCH_3); 32,32 (CH_2CO); 48,07 (NCH_2); 55,53 (OCH_3); 115,55; 122,53; 129,01; 135,96; 157,71; 159,15 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 171,24 (C=N); 172,48 (COOH); 188,83 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 57,47; H, 5,43; N, 8,38. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 57,70; H, 5,58; N, 8,51.

3-[(4-metoksifenil)-(4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (9)



Tioureido rūgšties **3** (5 mmol, 1,27 g), 2-bromcikloheksanono (5 mmol, 0,88 g), natrio acetato (10 mmol, 0,82 g) ir 2-propanolio (25 ml) mišinys virinamas 4 h, tirpiklis nudistilijuojamas rotaciniu garintuvu, likutis plaunamas acetonu. Susidarę kristalai, filtruojami, plaunami acetonu, džiovinami. Gautas junginys **9** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki $\text{pH}=6$.

Išėiga 0,77 g (39%), lyd. t. 166-167 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3413 (OH); 1714 (CO); 1508 (C=N).

$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 1,70 (4H, s, 2CH_2); 2,44 (4H, d, $J=16,7$ Hz, 2CH_2); 2,53 (2H, t, $J=7,3$ Hz, CH_2CO); 3,77 (3H, s, OCH_3); 3,96 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 6,99 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,27 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 12,35 (1H, pl.s., OH).

$^{13}\text{C NMR}$, δ , m.d.: 22,45; 22,49; 23,09; 26,51; (4CH_2) 32,46 (CH_2CO); 48,11 (NCH_2); 55,35 (OCH_3); 115,08; 116,08; 128,97; 158,27; 167,16 (C_{Ar}); 172,78 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 61,42; H, 6,06; N, 8,43. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

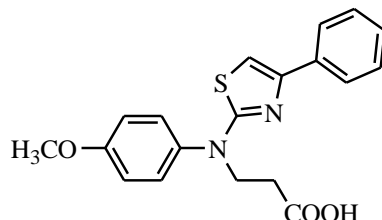
Nustatyta, %: C, 61,24; H, 5,96; N, 8,23.

Bendrasis N-(4-metoksifenil)-N-(2-tiazolil)- β -alaninų (10-15) sintezės būdas.

Atitinkamo 2-halogenketono (3,6 mmol), tioureido rūgšties **3** (3 mmol, 0,76 g) ir acetono (15 ml) mišinys virinamas 3 h, tirpalas atvėsinaamas. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami acetonu,

džiovinami. Gautas junginys užpilamas 15 ml vandens, kuriame yra ištirpę (6 mmol, 0,51g) natrio acetato. Mišinys užvirinamas, po to atvėsinaamas. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniui, džiovinami. Gauti junginiai **10-15** gryninami juos tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

3-[(4-metoksifenil)(4-feniltiazol-2-il)amino]propano rūgštis (10)



Išėiga 0,82 g (77 %), lyd. t. 143-144 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3409 (OH); 1716 (CO); 1507 (C=N).

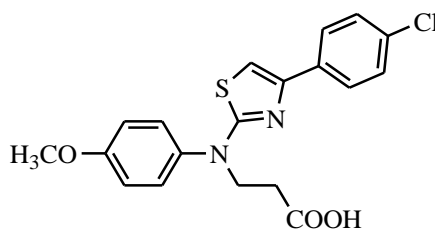
$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 2,67 (2H, t, $J=7,2$ Hz, CH_2CO); 3,80 (3H, s, OCH_3); 4,15 (2H, t, $J=7,2$ Hz, NCH_2); 7,04 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,06 (1H, s, SCH); 7,29 (2H, t, $J=7,3$ Hz, H_{Ar}), 7,42-7,35 (4H, m, H_{Ar}); 7,87 (2H, d, $J=7,2$ Hz, H_{Ar}); 12,27 (1H, pl.s., COOH).

$^{13}\text{C NMR}$, δ , m.d.: 32,40 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,57 (NCH_2); 55,35 (OCH_3); 102,61; 115,25; 125,65; 127,48; 128,53; 128,99; 134,73; 137,20; 150,44; 158,50 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 169,79 (C=N); 172,69 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 64,39; H, 5,12; N, 7,90. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 64,51; H, 5,12; N, 7,64.

3-[[4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (11)



Išėiga 0,49 g (40 %), lyd. t. 148-149 °C

IR (ν , cm^{-1}): 1726 (CO); 1508 (C=N).

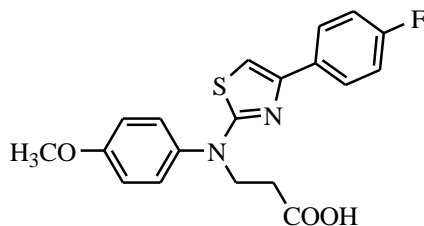
$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 2,65 (2H, t, $J=7,2$ Hz, CH_2CO); 3,80 (3H, s, OCH_3); 4,14 (2H, t, $J=7,1$ Hz, NCH_2); 7,05 (2H, d, $J=8,7$ Hz, H_{Ar}); 7,17 (1H, s, SCH); 7,37 (2H, d, $J=8,7$ Hz, H_{Ar}), 7,45 (2H, d, $J=8,4$ Hz, H_{Ar}); 7,88 (2H, d, $J=8,4$ Hz, H_{Ar}); 11,51 (1H, pl.s., COOH).

$^{13}\text{C NMR}$, δ , m.d.: 32,36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,55 (NCH_2); 55,36 (OCH_3); 103,42; 115,27; 127,34; 128,55; 129,00; 131,88; 133,51; 137,05; 149,09; 158,56 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 169,97 (C=N); 172,63 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 58,68; H, 4,41; N, 7,20. C₁₉H₁₇ClN₂O₃S.

Nustatyta, %: C, 58,43; H, 4,41; N, 7,14.

3-[[4-(4-fluorfenil)thiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (12)



Išgaiga 0,39 g (35 %), lyd. t. 128-129 °C

IR (v, cm⁻¹): 1727 (CO); 1511 (C=N).

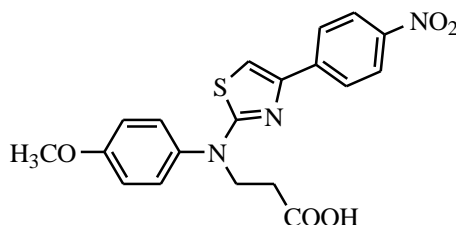
¹H NMR, δ, m.d.: 2,66 (2H, t, *J*=7,2 Hz, CH₂CO); 3,80 (3H, s, OCH₃); 4,14 (2H, t, *J*=7,2 Hz, NCH₂); 7,04 (2H, d, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}); 7,08 (1H, s, SCH); 7,22 (2H, t, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}), 7,37 (2H, d, *J*=8,7 Hz, H_{Ar}); 7,90 (2H, dd, *J*=8,3, *J*=5,7 Hz, H_{Ar}); 12,24 (1H, pl.s., COOH).

¹³C NMR, δ, m.d.: 32,37 (CH₂CO); 48,56 (NCH₂); 55,35 (OCH₃), 102,34; 115,25; 115,29, 115,41; 127,58; 127,63; 128,98; 131,30; 131,32; 137,13; 149,35; 158,51; 160,89; 162,28 (C_{Ar}, C_{thiazolo}); 169,89 (C=N); 172,65 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 61,55; H, 4,60; N, 7,52. C₁₉H₁₇FN₂O₃S.

Nustatyta, %: C, 61,64; H, 4,69; N, 7,60.

3-[(4-metoksifenil)[4-(4-nitrofenil)thiazol-2-il]amino]propano rūgštis (13)



Išgaiga 0,45 g (37 %), lyd. t. 149-150 °C

IR (v, cm⁻¹): 1710 (CO); 1509 (C=N).

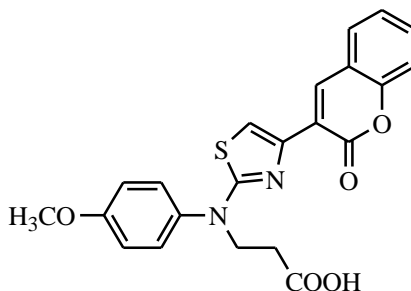
¹H NMR, δ, m.d.: 2,66 (2H, t, *J*=7,3 Hz, CH₂CO); 3,81 (3H, s, OCH₃); 4,17 (2H, t, *J*=7,2 Hz, NCH₂); 7,06 (2H, d, *J*=8,9 Hz, H_{Ar}); 7,38 (2H, d, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}), 7,48 (1H, s, SCH); 8,11 (2H, d, *J*=8,9 Hz, H_{Ar}); 8,26 (2H, d, *J*=8,9 Hz, H_{Ar}); 12,30 (1H, pl.s., COOH).

¹³C NMR, δ, m.d.: 32,34 (CH₂CO); 48,54 (NCH₂); 55,38 (OCH₃); 107,48; 115,34; 124,05; 126,42; 129,06; 136,87; 140,69; 146,20; 148,39; 158,67 (C_{Ar}, C_{thiazolo}); 170,26 (C=N); 172,63 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 57,13; H, 4,29; N, 10,52. C₁₉H₁₇N₃O₅S.

Nustatyta, %: C, 57,21; H, 4,24; N, 10,36.

3-[(4-metoksifenil)(4-(2-okso-2H-chromen-3-il)thiazol-2-il)amino]propano rūgštis (14)



Išėiga 0,86 g (66 %), lyd. t. 133-134 °C

IR (v, cm⁻¹): 3381 (OH); 1718 (CO); 1510 (C=N).

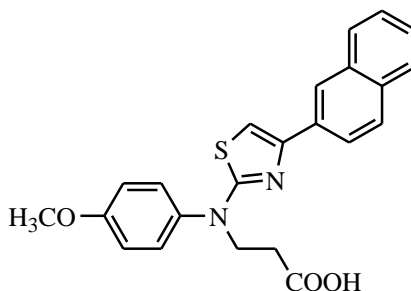
¹H NMR, δ, m.d.: 2,66 (2H, t, *J*=7,2 Hz, CH₂CO); 3,81 (3H, s, OCH₃); 4,20 (2H, t, *J*=7,3 Hz, NCH₂); 7,06 (2H, d, *J*=8,9 Hz, H_{Ar}); 7,35-7,40 (3H, m, H_{Ar}); 7,43 (1H, d, *J*=8,3 Hz, H_{Ar}); 7,56 (1H, s, H_{Ar}); 7,61 (1H, t, *J*=7,8 Hz, H_{Ar}); 7,88 (1H, d, *J*=7,6 Hz, H_{Ar}); 8,64 (1H, s, SCH); 12,27 (1H, pl.s., COOH).

¹³C NMR, δ, m.d.: 32,42 (CH₂CO); 48,28 (NCH₂); 55,38 (OCH₃); 109,70; 115,32; 115,85; 119,28; 120,44; 124,71; 128,81; 129,12 ; 131,57; 136,91; 138,41; 143,89; 152,28; 158,66; 158,76 (C_{Ar}, C_{thiazolo}); 169,29 (C=N); 172,70 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 62,55; H, 4,29; N, 6,63. C₂₂H₁₈N₂O₅S.

Nustatyta, %: C, 62,04; H, 4,38; N, 6,43.

3-[(4-metoksifenil)(4-(naftalen-2-il)thiazol-2-il)amino]propano rūgštis (15)



Išėiga 0,57 g (48 %), lyd. t. 152-153 °C

IR (v, cm⁻¹): 1709 (CO); 1509 (C=N).

¹H NMR, δ, m.d.: 2,70 (2H, t, *J*=7,2 Hz, CH₂CO); 3,81 (3H, s, OCH₃); 4,22 (2H, t, *J*=7,2 Hz, NCH₂); 7,06 (2H, d, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}); 7,26 (1H, s, H_{Ar}), 7,40 (2H, d, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}); 7,47-7,54 (2H, m, H_{Ar}); 7,87-8,03 (4H, m, H_{Ar}); 8,40 (1H, s, SCH).

¹³C NMR, δ, m.d.: 32,46 (CH₂CO); 48,46 (NCH₂); 55,37 (OCH₃); 103,50; 115,28; 124,10; 124,11; 125,92; 126,39; 127,57; 128,01; 128,12, 129,08; 132,18; 132,46; 133,16; 137,09; 150,36; 158,56 (C_{Ar}, C_{thiazolo}); 170,01 (C=N); 172,71 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 68,30; H, 4,98; N, 6,93. C₂₃H₂₀N₂O₃S.

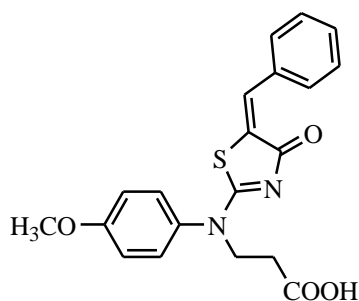
Nustatyta, %: C, 68,06; H, 4,88; N, 6,82.

Bendrasis 2,5-dipakeistųjų tiazolonų gavimo būdas (16-21)

Tiazolono **5** (2 mmol 0,59 g), atitinkamo aldehido (2,2 mmol), natrio karbonato (3 mmol, 0,32 g), vandens (15 ml) ir propanolio (5 ml) mišinys maišant šildomas 70° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir parūgštinamas praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gauti junginiai **16-21** gryninami juos tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

(Z)-3-[(5-benziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis

(16)



Išėiga 0,42 g (55 %), lyd. t. 75-76 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3424 (OH); 1730, 1686 (CO), 1509 (C=N).

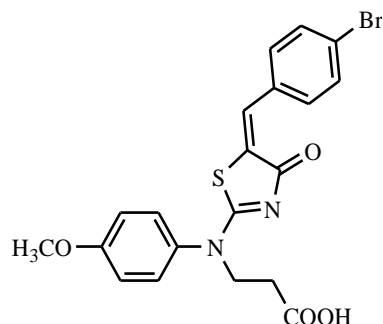
¹H NMR, δ , m.d.: 2,57 (2H, t, $J=7,5$ Hz, CH_2CO); 3,83 (3H, s, OCH_3); 4,22 (2H, t, $J=7,5$ Hz, NCH_2); 7,10 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,35-7,46 (5H, m, H_{Ar}); 7,49 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,63 (1H, s, CH).

¹³C NMR, δ , m.d.: 32,22 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,27 (NCH_2); 55,55 (OCH_3); 115,09; 129,25; 129,35; 129,46; 129,65; 129,83; 130,23; 132,45; 133,74; 159,93 (C_{Ar}); 172,19 (COOH); 176.67 (C=N); 179.63 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 62,18; H, 4,74; N, 7,33. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 62,03; H, 4,81; N, 7,23.

(Z)-3-[(5-(4-brombenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (17)



Išėiga 0,72 g (78 %), lyd. t. 118-119 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 1730, 1693 (CO); 1509 (C=N).

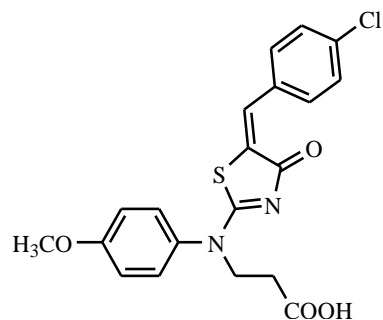
^1H NMR, δ , m.d.: 2,57 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2CO); 3,83 (3H, s, OCH_3); 4,22 (2H, t, $J=7,5$ Hz, NCH_2); 7,10 (2H, d, $J=9,0$ Hz, H_{Ar}); 7,38 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,49 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,60 (1H, s, CH); 7,64 (2H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar});

^{13}C NMR, δ , m.d.: 32,18 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,33 (NCH_2); 55,56 (OCH_3); 115,12; 123,17; 129,02; 129,65; 130,15; 131,29; 132,25; 132,39; 132,98 159,95 (C_{Ar}); 172,21 (COOH); 176,45 (C=N); 179,50 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 52,07; H, 3,71; N, 6,07. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 52,06; H, 3,65; N, 6,00.

(Z)-3-[(5-(4-chlorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (18)



Išėiga 0,58 g (69 %), lyd. t. 193-194 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 1748 (CO); 1510 (C=N).

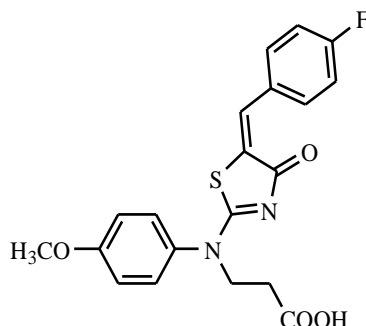
^1H NMR, δ , m.d.: 2,58 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2CO); 3,83 (3H, s, OCH_3); 4,22 (2H, t, $J=7,4$ Hz, NCH_2); 7,10 (2H, d, $J=9,0$ Hz, H_{Ar}); 7,44-7,52 (6H, m, H_{Ar}); 7,62 (1H, s, CH); 12,62 (1H, pl.s., OH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 32,11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,27 (NCH_2); 55,56 (OCH_3); 115,12; 128,93; 129,33; 129,65; 130,05; 131,11; 132,39; 132,65; 134,31; 159,96 (C_{Ar}); 172,23 (COOH); 176,47 (C=N); 179,50 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 57,62; H, 4,11; N, 6,72. C₂₀H₁₇ClN₂O₄S.

Nustatyta, %: C, 57,43; H, 4,15; N, 6,70.

(Z)-3-[(5-(4-fluorbenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (19)



Išėiga 0,58 g (73 %), lyd. t. 200-201 °C.

IR (v, cm⁻¹): 1750 (CO); 1510 (C=N).

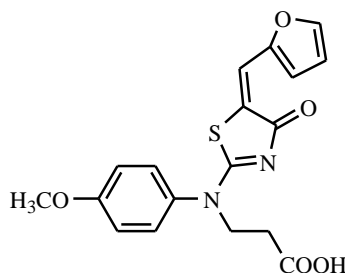
¹H NMR, δ, m.d.: 2,61 (2H, t, *J*=7,4 Hz, CH₂CO); 3,84 (3H, s, OCH₃); 4,23 (2H, t, *J*=7,4 Hz, NCH₂); 7,10 (2H, d, *J*=9,0 Hz, H_{Ar}); 7,29 (2H, t, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}); 7,47-7,54 (4H, m, H_{Ar}); 7,64 (1H, s, CH); 12,51 (1H, pl.s., OH).

¹³C NMR, δ, m.d.: 31,91 (CH₂CO); 50,06 (NCH₂); 55,56 (OCH₃); 115,11; 116,28; 116,50; 129,06; 129,08; 129,21; 129,66; 130,37; 130,40; 131,79; 131,88; 132,41; 159,95; 161,29; 163,77 (C_{Ar}); 172,03 (COOH); 176,63 (C=N); 179,57 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 59,99; H, 4,28; N, 7,00. C₂₀H₁₇FN₂O₄S.

Nustatyta, %: C, 60,17; H, 4,39; N, 7,06.

(Z)-3-[(5-Furan-2-ilmetilen-4-oxo-4,5-dihidrotiazol-2-il)-(4-metoksifenil)amino]popropano rūgštis (20)



Išėiga 0,60 g (80 %), lyd. t. 159-160 °C.

IR (v, cm⁻¹): 3490 (OH); 1730 (CO); 1509 (C=N).

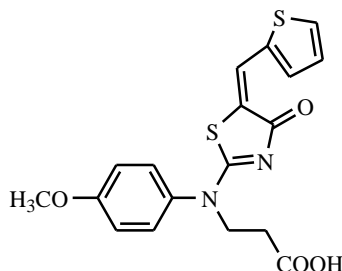
¹H NMR, δ, m.d.: 2,59 (2H, t, *J*=7,4 Hz, CH₂CO); 3,84 (3H, s, OCH₃); 4,21 (2H, t, *J*=7,4 Hz, NCH₂); 6,63-6,66 (1H, m, CH_{furano}); 6,94 (1H, d, *J*=3,4 Hz, CH_{furano}); 7,11 (2H, d, *J*=8,9 Hz, H_{Ar}); 7,43 (1H, s, CH); 7,48 (2H, d, *J*=8,9 Hz, H_{Ar}); 7,88 (1H, d, *J*=1,3 Hz, CH_{furano}); 12,46 (1H, pl.s., OH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 31,97 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 49,81 (NCH_2); 55,56 (OCH_3); 113,30; 115,09; 116,81; 117,09; 126,65; 129,72; 132,52; 146,53; 149,53; 159,91 (C_{Ar}); 172,08 (COOH); 177,26 ($\text{C}=\text{N}$); 179,45 ($\text{C}=\text{O}$).

Apskaičiuota, %: C, 58,05; H, 4,33; N, 7,52. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 57,83; H, 4,24; N, 7,31.

(Z)-3-[(4-metoksifenil)-(4-oxo-5-tiofen-2-ilmetilen-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (21)



Išėiga 0,50 g (64 %), lyd. t. 180-181 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 1726, 1680 (CO); 1509 ($\text{C}=\text{N}$).

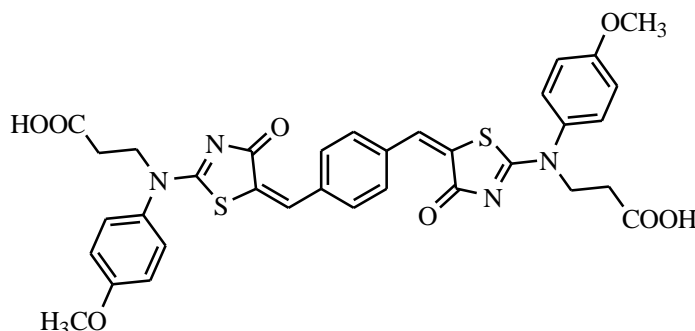
^1H NMR, δ , m.d.: 2,57 (2H, t, $J=7,4$ Hz, CH_2CO); 3,84 (3H, s, OCH_3); 4,21 (2H, t, $J=7,4$ Hz, NCH_2); 7,11 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,16-7,21 (1H, m, $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$); 7,48 (1H, s, CH); 7,50-7,54 (2H, m, H_{Ar}); 7,77 (1H, d, $J=5,0$ Hz, $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$); 7,85 (1H, s, $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$); 12,68 (1H, pl.s., OH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 32,20 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,14 (NCH_2); 55,56 (OCH_3); 115,06; 123,24; 127,53; 128,87; 129,70; 131,37; 132,53; 133,32; 138,49; 159,95 (C_{Ar}); 172,18 (COOH); 175,78 ($\text{C}=\text{N}$); 179,35 ($\text{C}=\text{O}$).

Apskaičiuota, %: C, 55,65; H, 4,15; N, 7,21. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$.

Nustatyta, %: C, 55,53; H, 4,06; N, 7,11.

3-[[5-[(E)-4-[[2-[(2-karboksietil)-(4-metoksifenil)amino]-4-okso-1,3-tiazol-5(4H)-iliden]metil]fenil)metiliden]-4-okso-4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-il]-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (22)



Tiazolono **5** (2 mmol 0,59 g), atitinkamo aldehido (1,2 mmol), natrio karbonato (3 mmol, 0,32 g) vandens (15 ml) ir propanolio (5 ml) mišinys virinamas 24 h. Reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (10 ml) ir parūgštinamas praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6. Susidare

kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gautas junginys **22** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išėiga 0,54 g (40 %), lyd. t.virš 300°C skyla (iš 2-propanolio).

IR (ν , cm^{-1}): 3376 (OH), 1700 (C=O), 1509 (C=N).

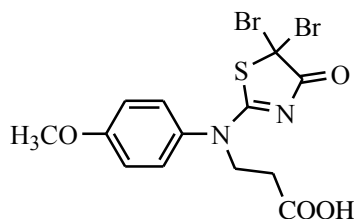
^1H NMR, δ , m.d.: 2,58-2,65 (4H, m, CH_2CO); 3,85 (6H, s, OCH_3); 4,20-4,28 (4H, m, NCH_2); 7,07-7,73 (14H, m, H_{Ar}); 12,47 (2H, pl.s., OH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 31,79 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,07 (NCH_2); 55,51; 55,54 (OCH_3); 115,12; 129,10; 129,14; 129,57; 129,60; 130,11; 130,17; 130,51; 130,59; 130,75; 132,31; 134,66; 159,93 (C_{Ar}); 171,90 (COOH); 176,54 (C=N); 179,49 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 59,46; H, 4,40; N, 8,16. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$.

Nustatyta, %: C, 59,18; H, 4,32; N, 8,01.

3-[(5,5-dibrom-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (**23**)



Tiazolonas **5** (2 mmol, 0,59 g) ištirpinamas acto rūgštyje (15 ml), sulašinamas bromas (5 mmol, 0,39 g). Reakcijos mišinys maišomas 30°C temperaūroje 3 h, skiedžiamas vandeniu (20 ml), suberiamas natrio acetatas (3 mmol, 0,32 g) ir maišoma ~ 5 min. Susidarę kristalai, filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami.

Išėiga 0,50 g (55 %), lyd. t. 185-186 °C (iš 2-propanolio).

IR (ν , cm^{-1}): 3412 (OH); 1719, 1708 (CO); 1510 (C=N).

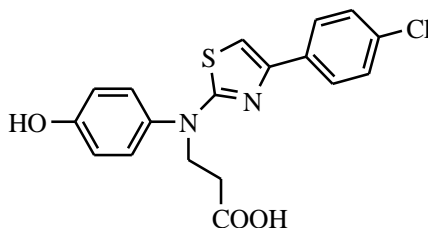
^1H NMR, δ , m.d.: 2,54-2,61 (2H, m, CH_2CO); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,12-4,28 (2H, m, NCH_2); 7,05-7,12 (2H, m, H_{Ar}); 7,37-7,48 (2H, m, H_{Ar}).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 31,64; 31,75 (CH_2CO); 49,76; 50,01; 50,21 (NCH_2); 52,18 (CBr_2); 55,58; 55,64 (OCH_3); 115,08; 115,23; 129,33; 129,43; 130,74; 131,69; 160,08; 160,40; 171,81; 171,88 175,72; 179,55 (C_{Ar} , COOH); 180,03 (C=N); 183,83 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 34,54; H, 2,68; N, 6,20. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 34,29; H, 2,86; N, 6,44.

3-[[4-(4-chlorfenil)-tiazol-2-il]-(4-hidroksifenil)amino]propano rūgštis (24)



3-[[4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il]-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (**11**) (0,75 mmol, 0,3 g) maišant virinama acto rūgštis (5 ml) ir vandenilio bromido rūgštis (5ml) mišinyje 23 h. Reakcijos mišinys atvėsinaamas. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami acetonu. Gautas junginys užpilamas 10 ml vandens, kuriame yra ištirpę (3 mmol, 0,25 g) natrio acetato. Mišinys užvirinamas, po to atvėsinaamas. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gautas junginys **24** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (10 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išėiga 0,24 g (84 %), lyd. t. 204-205°C.

IR (v, cm⁻¹): 3110 (OH); 1706 (CO); 1515 (C=N).

¹H NMR, δ, m.d.: 2,63 (2H, t, *J*=7,3 Hz, CH₂CO); 4,11 (2H, t, *J*=7,3 Hz, NCH₂); 6,86 (2H, d, *J*=8,7 Hz, H_{Ar}); 7,14 (1H, s, CH); 7,22 (2H, d, *J*=8,7 Hz, H_{Ar}); 7,45 (2H, d, *J*=8,6 Hz, H_{Ar}); 7,87 (2H, d, *J*=8,5 Hz, H_{Ar}); 9,79 (1H, pl.s., OH); 12,21(1H, pl.s., COOH).

¹³C NMR, δ, m.d.: 32,39 (CH₂CO); 48,48 (NCH₂), 103,32; 116,58; 127,31; 128,54; 129,08; 131,82; 133,61; 135,60; 149,15; 157,03 (C_{Ar}, C_{tiazolo}); 170,26 (C=N); 172,69 (COOH).

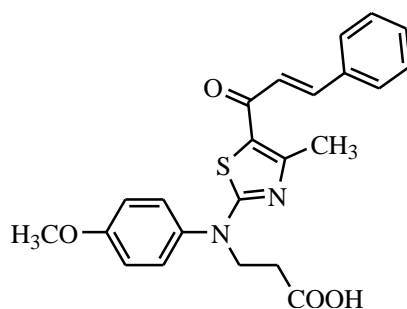
Apskaičiuota, %: C, 57,68; H, 4,03; N, 7,47. C₁₈H₁₅ClN₂O₃S.

Nustatyta, %: C, 57,59; H, 4,10; N, 7,42.

Bendrasis chalkonų (25-31) sintezės būdas.

Tiazolonas **8** (3 mmol 1,0 g) tirpinamas metanolyje (12 ml). Atitinkamas aldehidas (3 mmol) tirpinamas 10 % natrio šarmo tirpale (2 ml). Tiazolono **8** tirpalas metanolyje sulašinamas į atšaldytą atitinkamo aldehido šarminį tirpalą. Mišinys šaldomas 0 °C temperatūroje 1,5 h, po to maišomas kambario temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (20 ml) ir parūgštinaamas praskiesta acto rūgštimi (1:1) iki pH=6. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gauti junginiai **25-31** gryninami juos tirpinant 5 % natrio hidroksido tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

3-[[5-[(2E)-3-fenilprop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (25)



Išėiga 0,66 g (52 %), lyd. t. 186-187 °C.

IR (ν , cm^{-1}): 3407 (OH); 1713 (CO), 1510 (C=N).

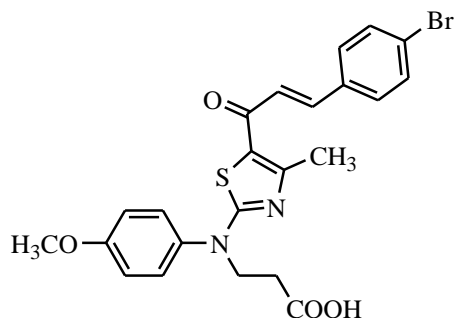
$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 2,54-2,65 (5H, m, $\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{CO}$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,14 (2H, t, $J=7,2$ Hz, NCH_2); 7,08 (2H, d, $J=8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,20 (1H, d, $J=15,5$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}$); 7,37-7,42 (5H, m, H_{Ar}); 7,53 (1H, d, $J=15,4$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}$); 7,67-7,73 (2H, m, H_{Ar}), 12,35 (1H, pl.s., COOH).

$^{13}\text{C NMR}$, δ , m.d.: 19,05 (CH_3); 32,21 (CH_2CO); 48,19 (NCH_2); 55,42 (OCH_3); 115,48; 122,27; 124,65; 125,77; 127,96; 128,48; 128,90; 130,29; 134,49; 135,83; 141,56 158,89; 159,09 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 171,39 (C=N); 172,30 (COOH); 180,27 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 65,38; H, 5,25; N, 6,63. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 65,69; H, 5,53; N, 6,34.

3-[[5-[(2E)-3-(4-bromfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (26)



Išėiga 0,93 g (62 %), lyd. t. 200-201 °C (iš metanolio)

IR (ν , cm^{-1}): 1716 (CO); 1511 (C=N).

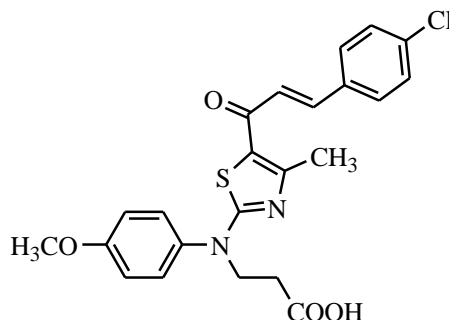
$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 2,53-2,69 (5H, m, $\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{CO}$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,13 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 7,08 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,22 (1H, d, $J=15,5$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}$); 7,39 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,49 (1H, d, $J=15,4$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}$); 7,58 (2H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,68 (2H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar}); 12,34 (1H, pl.s., COOH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 19,06 (CH_3); 32,26 (CH_2CO); 48,23 (NCH_2); 55,43 (OCH_3); 115,49; 122,15; 123,56; 125,45; 128,89; 130,43; 131,82; 133,79; 135,81; 140,20; 159,10; 159,17 (C_{Ar}); 171,48 ($\text{C}=\text{N}$); 172,33 (COOH); 180,06 ($\text{C}=\text{O}$).

Apskaičiuota, %: C, 55,10; H, 4,22; N, 5,59. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 55,13; H, 4,24; N, 5,61.

3-[[5-[(2E)-3-(4-chlorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (27)



Išgaiga 1,08 g (79 %), lyd. t. 191-192 °C

IR (ν , cm^{-1}): 3407 (OH); 1716 (CO); 1510 ($\text{C}=\text{N}$).

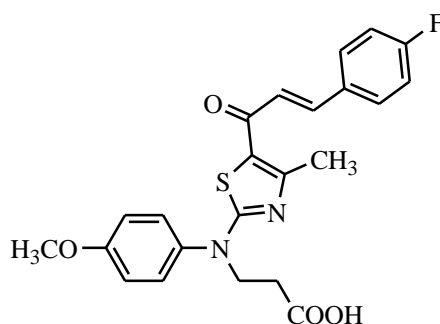
^1H NMR, δ , m.d.: 2,55-2,63 (5H, m, $\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{CO}$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,13 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 7,08 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,20 (1H, d, $J=15,5$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$); 7,39 (2H, d, $J=8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,45 (2H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,51 (1H, d, $J=15,5$ Hz, $\text{CO}-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}$); 7,75 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar}); 12,41 (1H, pl.s., COOH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 19,06 (CH_3); 32,29 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,25 (NCH_2); 55,42 (OCH_3); 115,48; 122,15; 125,40; 128,89; 130,21; 133,47; 134,71; 135,81; 140,10; 159,09; 159,14 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 171,47 ($\text{C}=\text{N}$); 172,35 (COOH); 180,06 ($\text{C}=\text{O}$).

Apskaičiuota, %: C, 60,46; H, 4,62; N, 6,12. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 60,76; H, 4,87; N, 6,03.

3-[[5-[(2E)-3-(4-fluorfenil)prop-2-enoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (28)



Išėiga 1,19 g (90 %), lyd. t. 185-186 °C (iš etanolio).

IR (ν , cm^{-1}): 3435 (OH); 1724 (CO); 1509 (C=N).

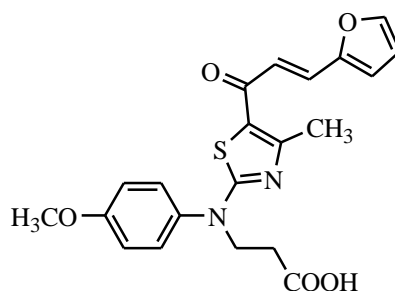
^1H NMR, δ , m.d.: 2,57-2,61 (5H, m, $\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{CO}$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,13 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 7,08 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,15 (1H, d, $J=15,4$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 7,22 (2H, t, $J=8,6$ Hz, H_{Ar}); 7,39 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,53 (1H, d, $J=15,4$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 7,80 (2H, dd, $J=7,3, 5,8$ Hz, H_{Ar}); 12,33 (1H, pl.s., COOH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 18,59 (CH_3); 19,09 (CH_3); 32,23 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,20 (NCH_2); 55,45; 55,06 (OCH_3); 115,51; 115,84; 115,96; 122,22; 124,56; 128,94; 130,87; 130,92; 131,18; 131,19; 135,84; 140,41; 158,99; 159,12; 162,51; 163,92 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 171,43 (C=N); 172,36 (COOH); 180,19 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 62,71; H, 4,81; N, 6,63. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 62,41; H, 5,00; N, 6,41.

3-[[5-[(2E)-3-furanprop-2-enil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (29)



Išėiga 0,49 g (40 %), lyd. t. 149-150 °C (iš metanolio).

IR (ν , cm^{-1}): 1731 (CO); 1510 (C=N).

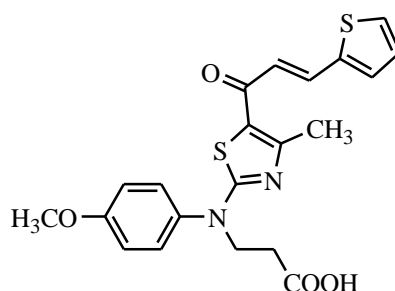
^1H NMR, δ , m.d.: 2,54-2,63 (5H, m, $\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{CO}$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,13 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 6,63 (1H, s, CH_{furan}); 6,87 (1H, d, $J=15,2$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 6,98 (1H, s, CH_{furan}); 7,08 (2H, d, $J=8,3$ Hz, H_{Ar}); 7,33-7,43 (3H, m, $\text{H}_{\text{Ar}}+\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 7,81 (1H, s, $\text{OCH}_{\text{furan}}$); 12,10 (1H, pl.s., COOH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 18,90 (CH_3); 30,61; 32,32 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,28 (NCH_2); 55,42 (OCH_3); 112,94; 115,48; 116,45; 121,40; 121,95; 128,24; 128,88; 135,82; 145,81; 150,85; 158,79; 159,10 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$, C_{furan}); 171,20 (C=N); 172,39 (COOH); 179,39 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 61,15; H, 4,89; N, 6,79. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 60,98; H, 4,96; N, 6,86.

3-[(4-metoksifenil){4-metil-5-[(2E)-3-tiofenprop-2-enoil]-1,3-tiazol-2-il}amino]propano rūgštis (30)



Išėiga 0,54 g (46 %), lyd. t. 167-168 °C (iš metanolio).

IR (ν , cm^{-1}): 3436 (OH); 1713 (CO); 1504 (C=N).

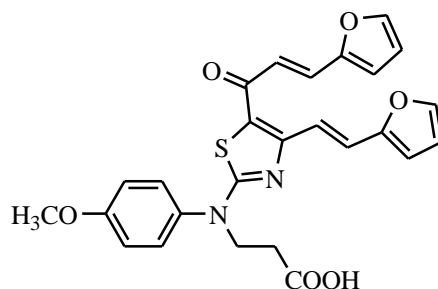
$^1\text{H NMR}$, δ , m.d.: 2,54-2,62 (5H, m, $\text{CH}_3+\text{CH}_2\text{CO}$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 4,13 (2H, t, $J=7,3$ Hz, NCH_2); 6,87 (1H, d, $J=15,2$ Hz, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}=\text{CH}$); 7,08 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,13 (1H, dd, $J=4,8, 3,8$ Hz, $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$); 7,39 (2H, d, $J=8,8$ Hz, H_{Ar}); 7,55 (1H, d, $J=3,3$ Hz, $\text{CO}-\text{CH}=\underline{\text{CH}}$); 7,70 (2H, dd, $J=10,5, 5,0$ Hz, $\text{CH}_{\text{tiofeno}}$); 12,38 (1H, pl.s., COOH).

$^{13}\text{C NMR}$, δ , m.d.: 18,96 (CH_3); 32,28 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,23 (NCH_2); 55,42 (OCH_3); 115,48; 122,10; 122,93; 128,69; 128,87; 129,67; 132,32; 134,39; 135,81; 139,49; 158,68; 159,09 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$, $\text{C}_{\text{tiofeno}}$); 171,23 (C=N); 172,37 (COOH); 179,54 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 58,86; H, 4,70; N, 6,54. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$.

Nustatyta, %: C, 58,42; H, 4,67; N, 6,30.

3-[[4-[(E)-2-(2-furil)etenil]-5-[(Z)-3-(2-furil)-2-propenoil]-1,3-tiazol-2-il)-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (31)



Tiazolonas **8** (2 mmol, 0,67 g) tirpinamas metanolyje (12 ml). 2-furaldehidas (6 mmol, 0,57 g) tirpinamas 10 % natrio šarmo tirpale (4 ml). Tiazolono tirpalas metanolyje sulašinamas į atšaldytą atitinkamo aldehido šarminį tirpalą. Mišinys šaldomas 0 °C temperatūroje 1,5 h, po to maišomas kambario temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu (20 ml) ir parūgštinamas praskiesta acto rūgštimi (1:1) iki pH=6. Susidrę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Junginys gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu. Eliuentas – metiletilketonas : heksanas (1,5 : 1).

Išėiga 0,16 g (16 %), lyd. t. 203-204°C.

IR (ν , cm^{-1}): 3422 (OH); 1697 (CO); 1511 (C=N).

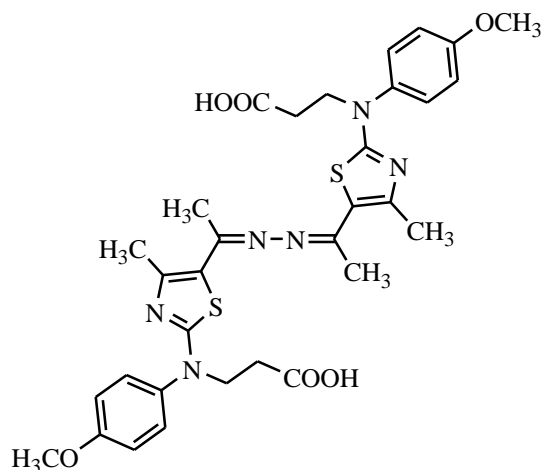
^1H NMR, δ , m.d.: 2,63 (2H, t, $J=7,2$ Hz, CH_2CO); 3,83 (3H, s, OCH_3); 4,21 (2H, t, $J=7,2$ Hz, NCH_2); 6,60-6,65 (2H, m, CH_{furan}); 7,61 (1H, d, $J=15,1$ Hz, CH); 6,80 (1H, d, $J=3,3$ Hz, CH_{furan}); 7,01 (1H, d, $J=3,4$ Hz, CH_{furan}); 7,10 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,40 (1H, d, $J=15,1$ Hz, CH); 7,45 (2H, d, $J=8,9$ Hz, H_{Ar}); 7,51 (1H, d, $J=15,7$ Hz, CH); 7,81 (2H, s, CH_{furan}); 7,88 (1H, d, $J=15,7$ Hz, CH); 12,37 (1H, pl. s., 12,37, COOH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 32,27 (CH_2CO); 48,14 (NCH_2); 55,46 (OCH_3); 112,71; 113,10, 115,55; 116,99; 119,32; 121,52; 122,53; 124,15; 128,66; 129,12; 135,81; 144,64; 146,09; 150,78; 152,13; 156,50; 159,22 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$, C_{furan}); 169,97 (C=N); 172,46 (COOH); 179,24 (C=O).

Apskaičiuota, %: C, 63,66; H, 4,52; N, 5,71. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 63,60; H, 4,56; N, 5,41.

3-[(5-{1-[(E)-2-((Z)-1-{2-[(3-hidroksi-3-oksopropil)-(4-metoksifenil)amino]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}etiliden)hidrazono]etil}-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (32)



Tiazolono **8** (2 mmol, 0,67 g), hidrazinmonohidrato (4 mmol, 0,20 g) ir metanolio (20 ml) mišinys, esant kataliziniam kiekiui acto rūgšties (1 ml), maišant virinamas 22 h, tirpalas atvėsinaamas ir skiedžiamas 25 ml vandens. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gautas junginys **32** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išeiga 0,55 g (41%), lyd. t. 180-181°C (iš metanolio).

IR (ν , cm^{-1}): 1714 (CO); 1510 (C=N).

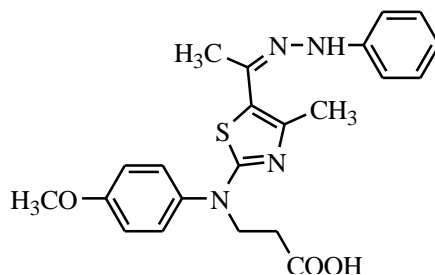
^1H NMR, δ , m.d.: 2,20 (6H, s, 2CH₃); 2,41 (6H, s, 2CH₃-C=N); 2,53 (4H, t, $J=7,1$ Hz, 2CH₂CO); 3,79 (6H, s, 2OCH₃); 4,03 (4H, t, $J=7,1$ Hz, 2NCH₂); 7,03 (4H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar}); 7,32 (4H, d, $J=8,5$ Hz, H_{Ar}); 12,34 (2H, pl.s., OH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 16,20 (CH_3); 18,74 ($\text{CH}_3\text{-C=N}$); 32,49 (CH_2CO); 47,98 (NCH_2); 55,34 (OCH_3); 115,23; 121,47; 128,94; 136,49; 150,37; 156,56; 158,63 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 168,47 (C=N); 172,62 (COOH).

Apskaičiuota, %: C, 57,81; H, 5,46; N, 12,64. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$.

Nustatyta, %: C, 57,59; H, 5,23; N, 12,37.

3-[(5-{1-[(1-{2-[(2-karboksietil)-(4-metoksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-il}-etiliden)-hidrazono]-etil}-4-metil tiazol-2-il)-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (33)



Tiazolono **8** (2 mmol, 0,67 g), fenilhidrazino (4 mmol, 0,20 g) ir metanolio (20 ml) mišinys, esant kataliziniam kiekiui acto rūgšties (1 ml), maišant virinamas 22 h, tirpalas atvėsintas ir skiedžiamas 25 ml vandens. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu, džiovinami. Gautas junginys **32** gryninamas jį tirpinant 5 % natrio karbonato tirpale (15 ml), tirpalą filtruojant ir filtratą parūgštinat praskiesta (1:1) acto rūgštimi iki pH=6.

Išėiga 0,29 g (35 %), lyd. t. 171-172°C (iš metanolio).

IR (v, cm^{-1}): 3331 (NH), 1709 (C=O), 1510 (C=N).

^1H NMR, δ , m.d.: 2,17, 2,29; 2,39 (6H, s, 2CH_3); 2,56 (2H, s, CH_2CO); 3,80 (3H, s, OCH_3); 3,97-4,14 (2H, m, 2NCH_2); 6,60-7,45 (9H, m, H_{Ar}); 9,00 (1H, s, NH); 12,33 (1H, pl.s., OH).

^{13}C NMR, δ , m.d.: 18,53 (CH_3); 29,55 ($\text{CH}_3\text{-C=N}$); 32,42 (CH_2O); 48,06 (NCH_2); 55,41 (OCH_3); 112,40; 115,19; 115,43; 118,41; 121,67; 128,81; 128,87; 128,91; 135,90; 136,93; 137,90; 144,86; 145,93; 157,53; 158,44; 159,02; 166,44 (C_{Ar} , $\text{C}_{\text{tiazolo}}$); 171,07 (C=N); 172,62 (COOH).

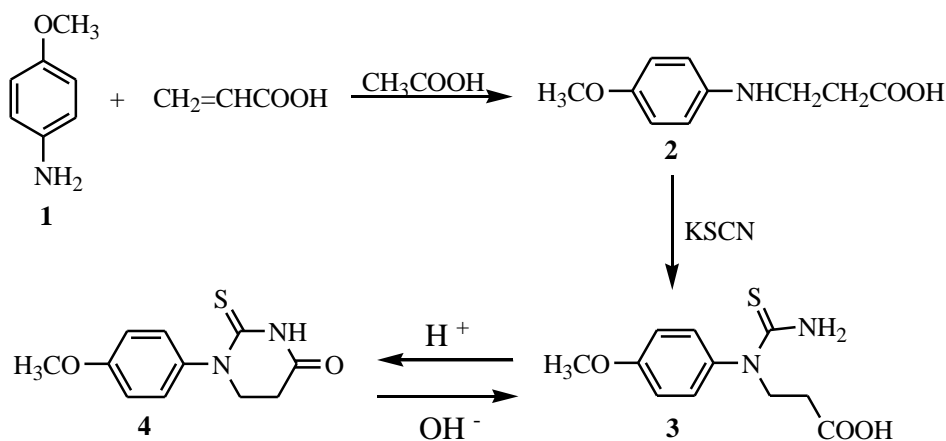
Apskaičiuota, %: C, 62,24; H, 5,70; N, 13,20. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$.

Nustatyta, %: C, 62,04; H, 5,62; N, 13,14.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1 N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil-β-alanino sintezė

Pradinis junginys *N*-(4-metoksifenil)-*N*-tiokarbomoil-β-alaninas (**3**) susintetintas pagal literatūroje [44] aprašytą metodiką iš 4-metoksianilino (**1**). 3-[(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (**2**) gauta aminui **1** reaguojant su akrilo rūgštimi acto rūgštyje. Iš reakcijos mišinio ji nebuvo išskirta, o buvo veikama su kalio tiocianatu reakciją vykdant mišinio virimo temperatūroje. Reakcijos metu susidarė *N*-(4-metoksifenil)-*N*-tiokarbomoil-β-alaninas (**3**), kuris taip pat be išskyrimo (3.1 schema) buvo cikliziuotas druskos rūgštimi iki 1-(4-metoksifenil)-2-tioksotetrahidropirimidin-4(*1H*)-ono (**4**). Iš reakcijos mišinio išskyrus junginį **4**, jis buvo decikliziuotas 10% natrio hidroksido tirpalu iki *N*-(4-metoksifenil)-*N*-tiokarbomoil-β-alanino (**3**) natrio druskos, o laisvas alaninas **3** gautas parūgštinus šarminį tirpalą acto rūgštimi iki pH = 6.

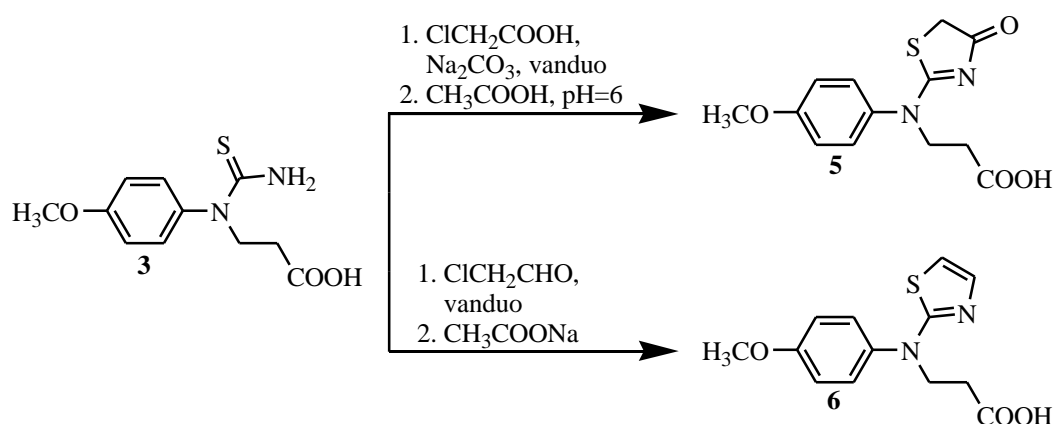


3.1 schema

Gauto junginio **4** ^1H BMR spektre matomas tripletas ties 2,72 m.d. priskiriamas CH_2CO grupės protonams, o tripletas esantis ties 4,33 m.d. - NCH_2 grupės protonams. NH_2 grupės protonų signalas stebimas dviem singletais ties 2,07 ir 2,09 m.d. Silpniesniuose laukuose, ties 7,03 ir 7,25 m.d. stebimi du aromatinių protonų dupletai, kurių sukinių sąveikos konstanta J yra lygi 8,8 Hz. Šio junginio spektre nesimato COOH grupės protono signalo, dėl vykstančių protono mainų su tirpikliu.

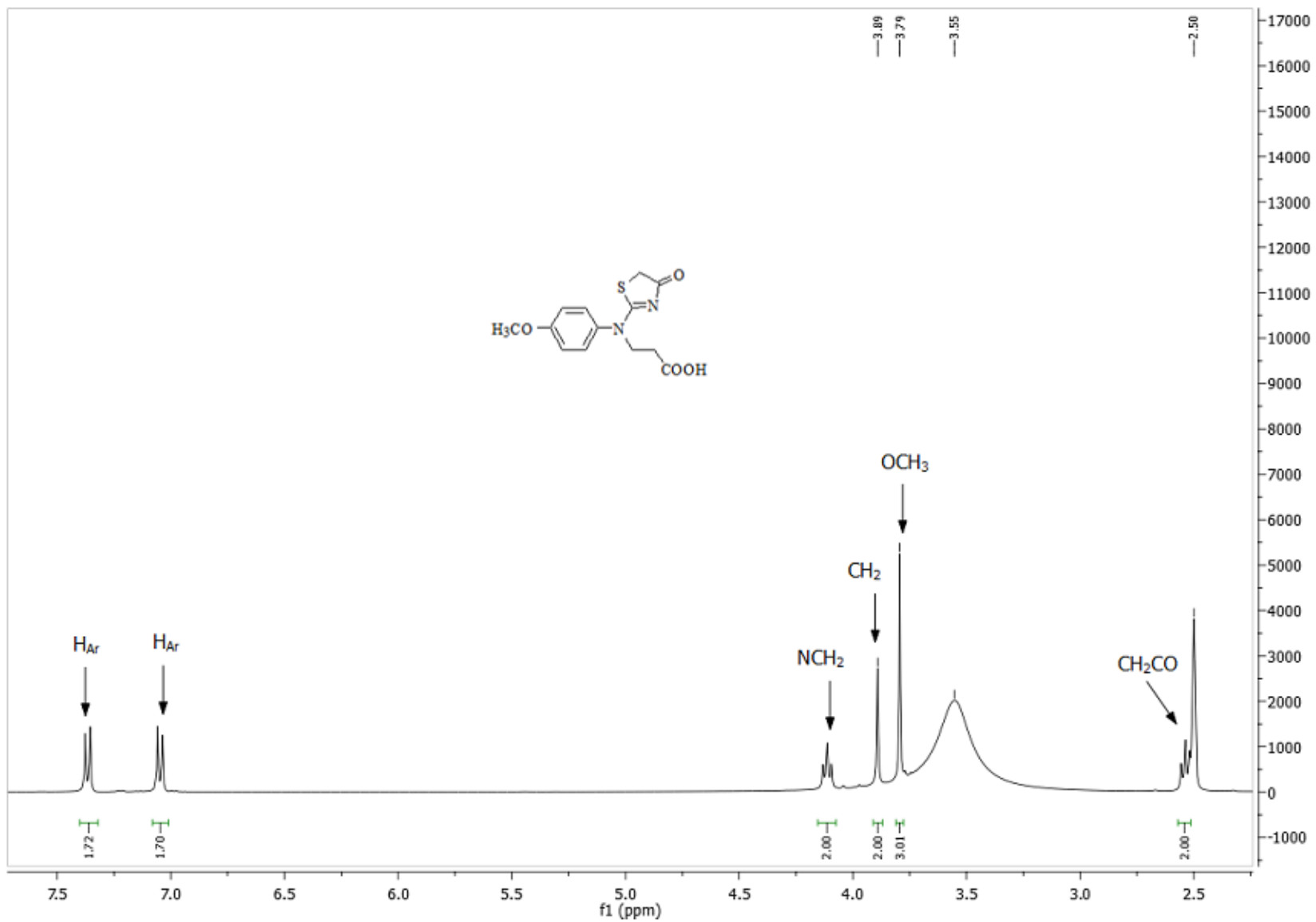
3.2 N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil-β-alanino sąveikos su chloracto rūgštimi ir chloracetaldehidu produktai

Tioureido rūgštį **3** veikiant monochloracto rūgštimi, reakcijos mišinyje esant natrio karbonatui, susintetinta 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)aminopropano rūgštis (**5**). Reakcija vykdyta vandenyje, mišinio virimo temperatūroje 2 h. Junginys išskirtas mišinį parūgštinant acto rūgštimi iki pH=6. 3-[(4-metoksifenil)karbamotioilamino]propano rūgštis (**3**) reakcijos su chloracetaldehidu vandenyje metu gauta 3-[(4-metoksifenil)(1,3-tiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**6**) išskirta reakcijos mišinį skiedžiant vandeniu ir pridėjus natrio acetato iki pH=6 (3.2 schema).

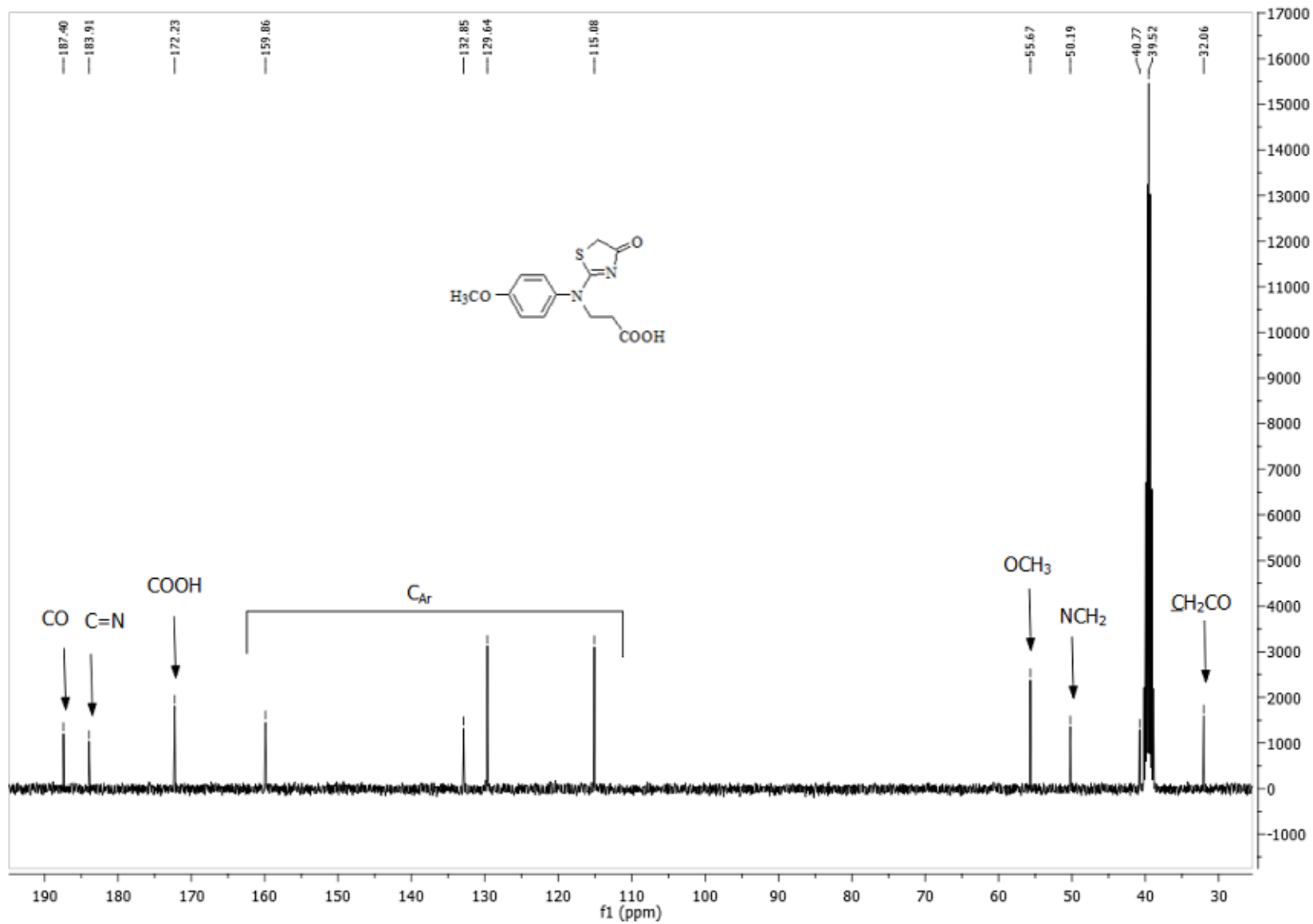


3.2 schema

Junginių struktūra įrodyta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektroskopijos ir elementinės analizės duomenimis. Junginio **5** susidarymą patvirtina ¹H BMR spektre (3.1 pav.) atsiradęs intensyvus tiazolono žiedo CH₂ grupės protonų singletas esantis ties 3,89 m.d. ir C=O grupės anglies atomo signalas ties 187,40 m.d. ¹³C BMR spektre bei IR spektre matomos intensyvios C=O grupių absorbcijos juostos ties 1698 ir 1723 cm⁻¹ (3.2 pav.). Tiazolo žiedo susiformavimą junginyje **6** įrodo ¹H BMR spektre esantys S-CH=CH-N fragmento dviejų CH grupių du dubletai ties 6,63 ir 7,13 m.d., kurių sukinių sąveikos konstanta *J* yra lygi 3,6 Hz, bei C=N fragmento anglies atomo signalas ¹³C BMR spektre ties 170,60 m.d.



3.1 pav. 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties (**5**) ^1H BMR spektras (400 MHz, DMSO- d_6)

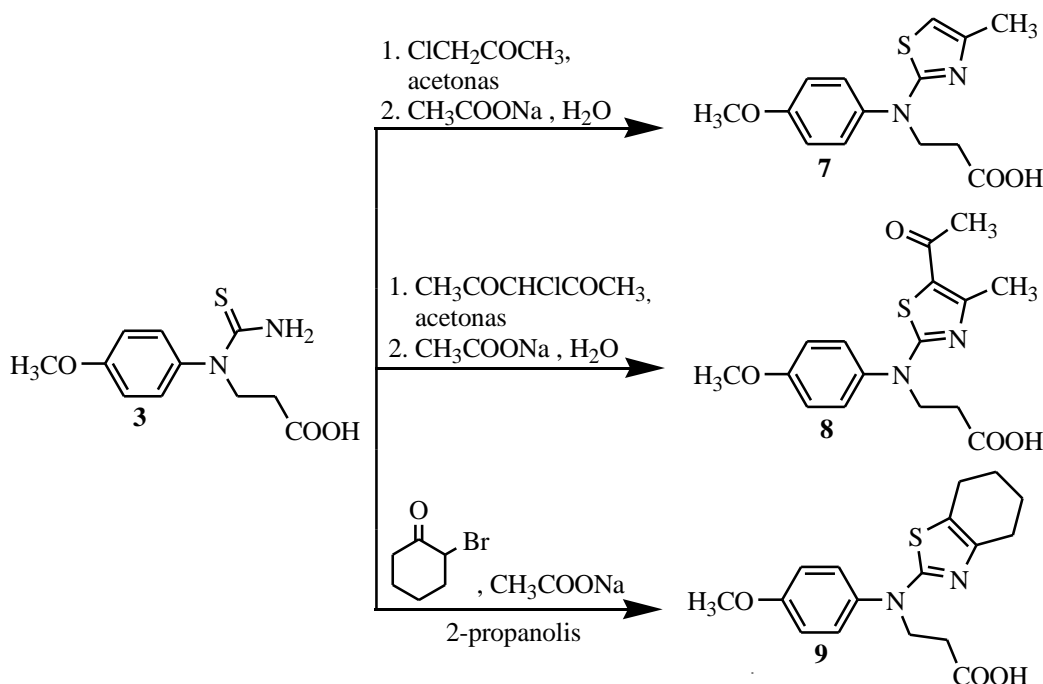


3.2 pav. 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**5**) ¹³C BMR spektras (100 MHz, DMSO-d₆)

3.3 N-(4-metoksifenil)-N-tiokarbomoil-β-alanino kondensacijos su α-halogenketonais produktai

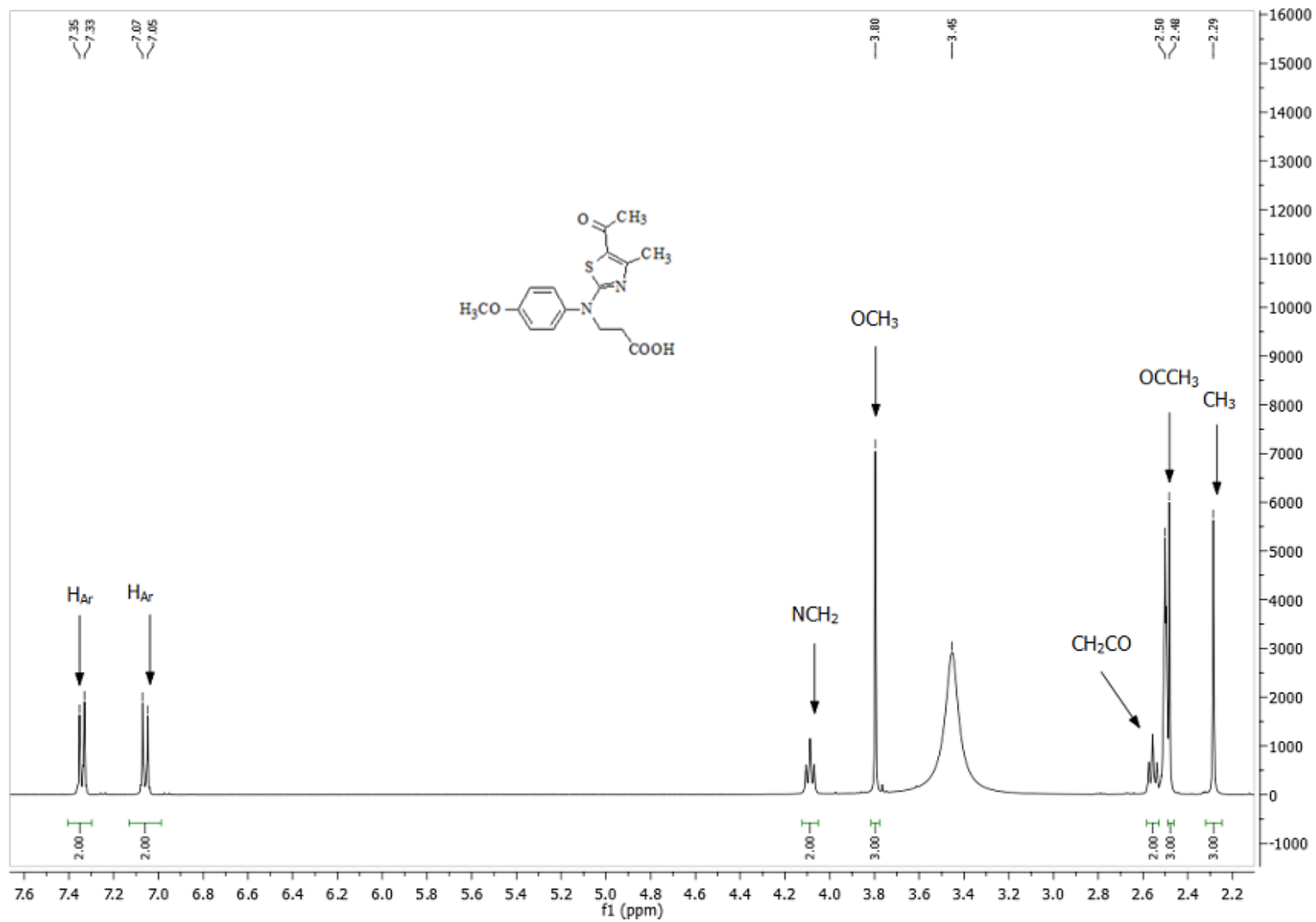
Atlikus junginio (**3**) kondensacijos reakcijas su 1-chlorpropan-2-onu ir 3-chlor-2,4-pentandionu acetone, mišinio virimo temperatūroje, atitinkamai gautos 3-[(4-metoksifenil)(4-metiltiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**7**) ir 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (**8**) (3.3 schema). Produktai **7-8** išskirti reakcijos mišinį praskiedus vandeniu ir pridėjus natrio acetato.

Junginio **7** susidarymą patvirtina intensyvus metilo grupės protonų singletas esantis ties 2,14 m.d. bei tiazolo žiedo CH grupės protonų singletas esantis ties 6,21 m.d. ¹H BMR spektre. Junginio **8** ¹H BMR spektre (3.3 pav.) matomi du dviejų metilo grupių protonų singletai esantys ties 2,29 ir 2,48 m.d., šių grupių anglies atomų signalai ¹³C BMR spektre (3.4 pav.) stebimi ties 18,66 ir 29,66 m.d.

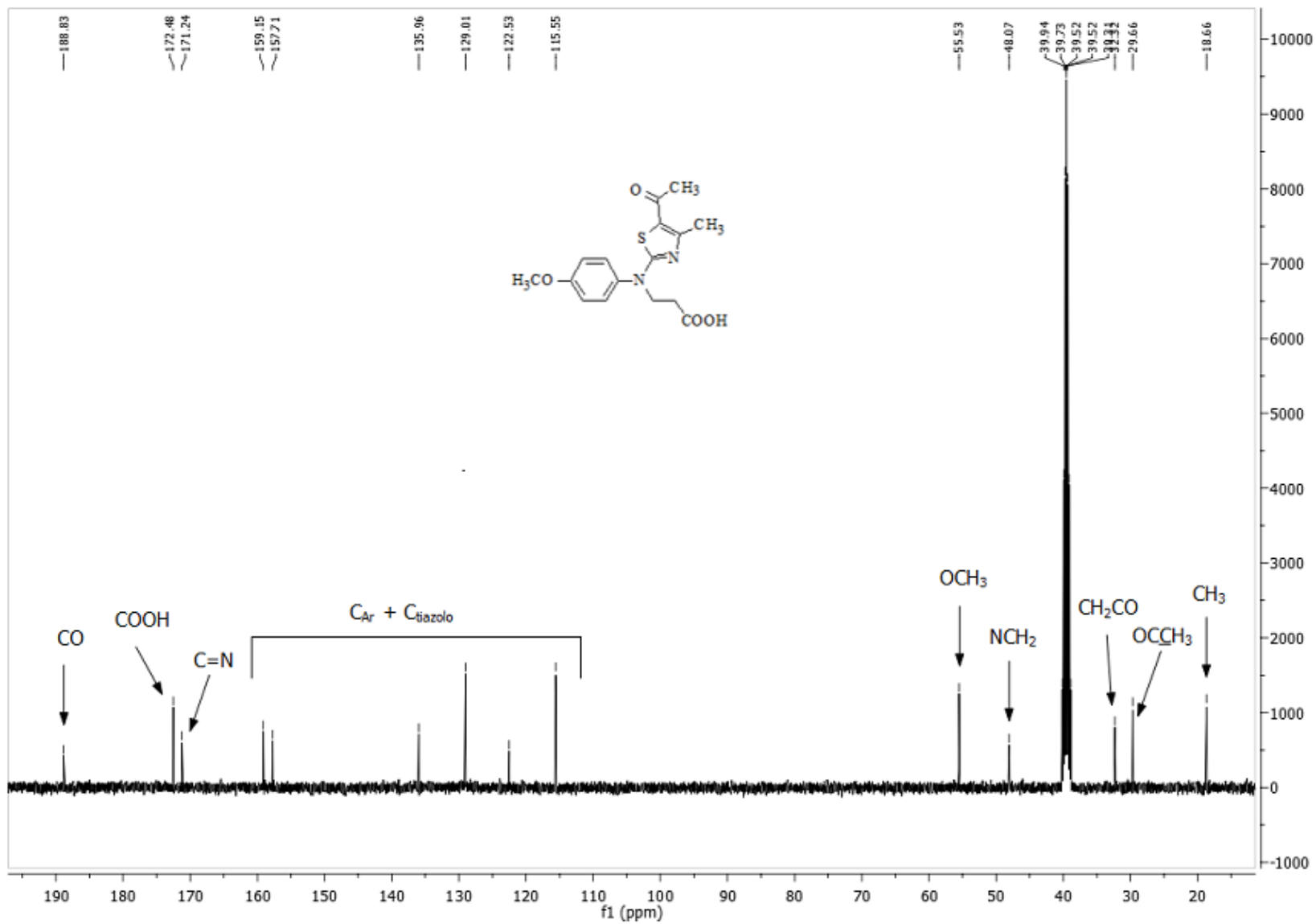


3.3 schema

Toliau ištirta pradinio junginio **3** reakcija su 2-bromcikloheksanonu, kurios metu gauta 3-[(4-metoksifenil)-(4,5,6,7-tetrahydrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgštis (**9**). Reakcija vykdyta 2-propanolyje 4 h, esant natrio acetato pertekliui. Junginio **9** ¹H BMR spektre esančio singletas ties 1,70 m.d. ir dubletas ties 2,42 m.d. integralinis intensyvumas atitinka keturių CH₂ grupių protonų skaičių, tai įrodo susiformavusį kondensuotos struktūros šešianarį ciklą. Šių fragmentų anglies atomų signalai taip pat matomi ir ¹³C BMR spektre ties 22,45, 22,49, 23,09, 26,51 m.d.

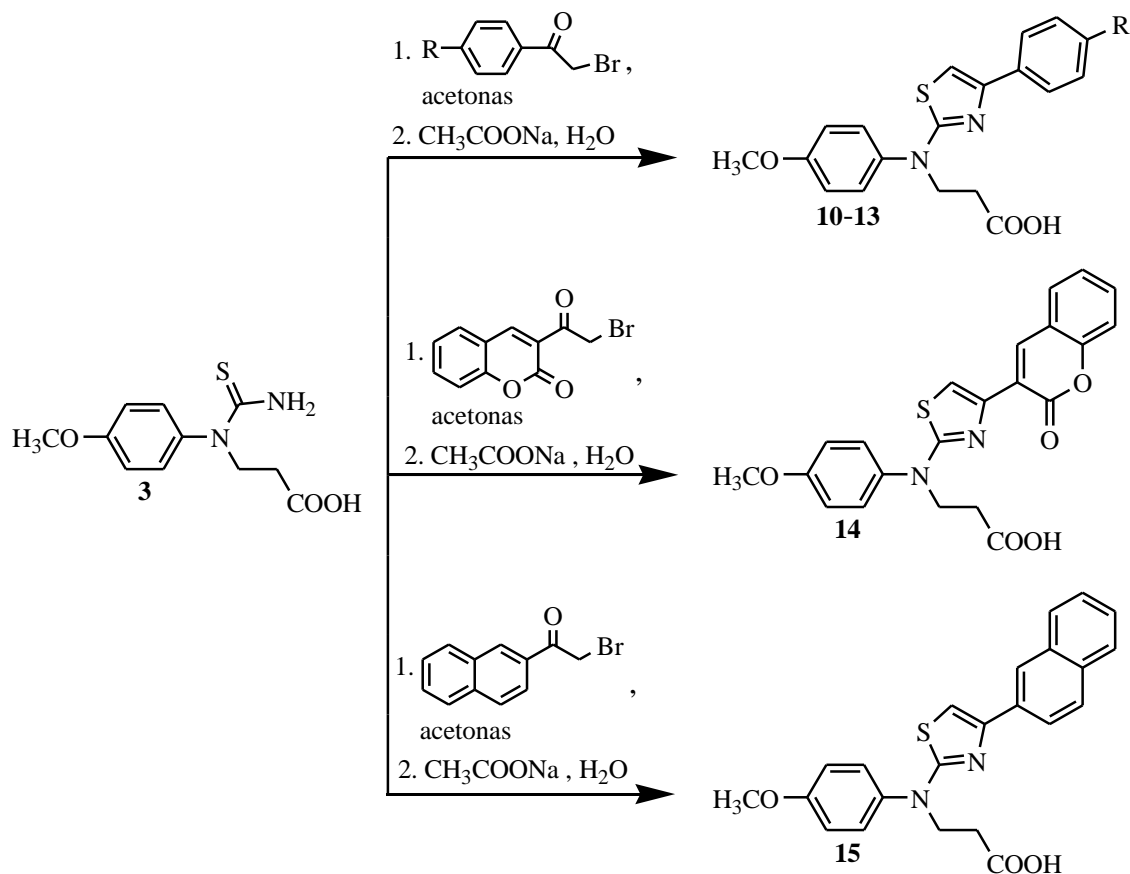


3.3 pav. 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (**8**) ¹H BMR spektras (700 MHz, DMSO-d₆)



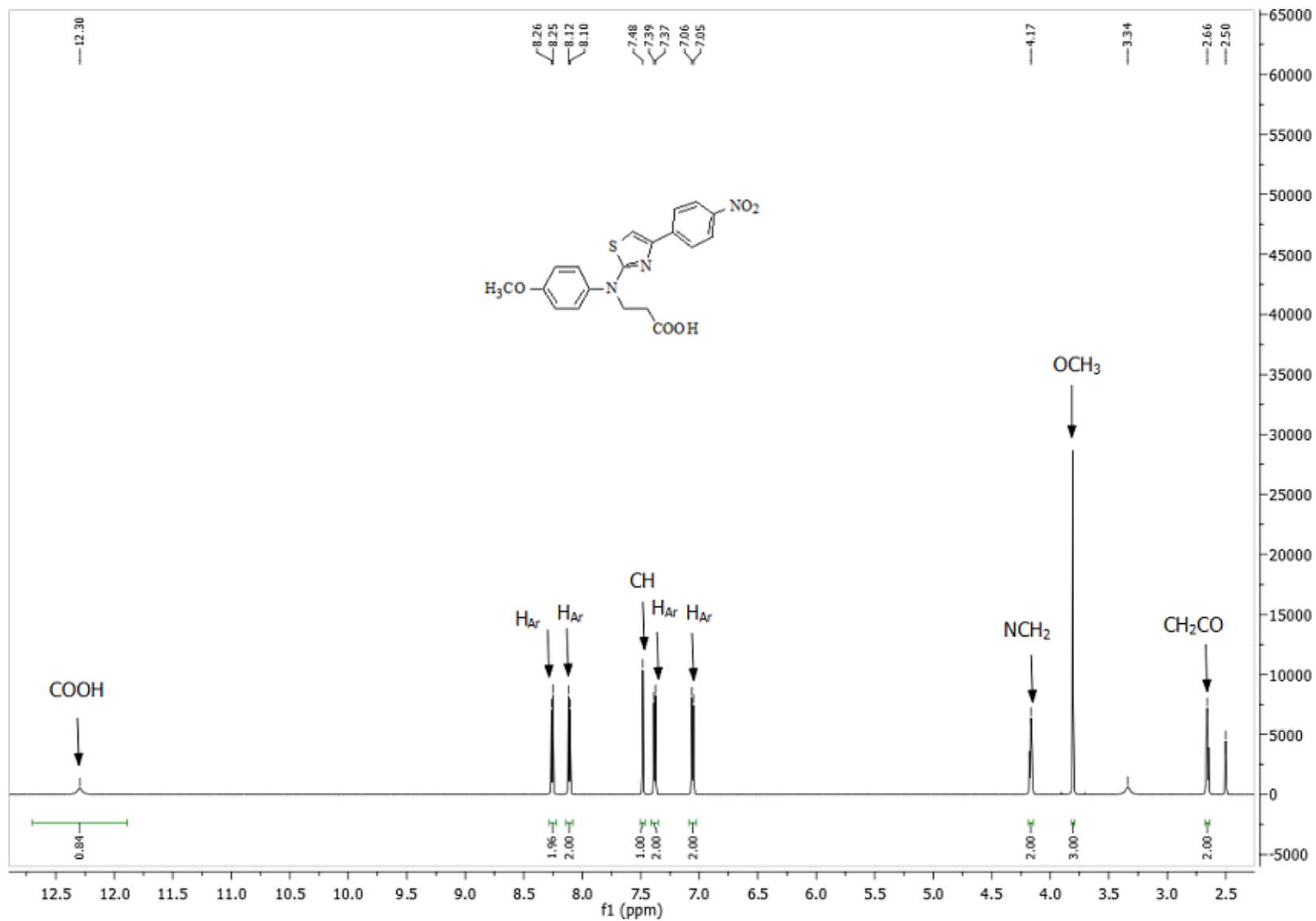
3.4 pav. 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (**8**) ¹³C BMR spektras (145 MHz, DMSO-d₆)

Kitame darbo etape ištirtos tioureido rūgšties **3** kondensacijos reakcijos su aromatiniais α -halogenketonais : 2-bromacetofenonu, 2-brom-4'-chloracetofenonu, 2-brom-4'-fluoracetofenonu, 2-brom-4'-nitroacetofenonu, 3-(2-bromacetil)chromen-2-onu bei 2-brom-2'-acetonaftonu. Reakcijos vykdytos acetone, mišinio virimo temperatūroje 3 h. Šių reakcijų metu susidaro aminotiazolio halogenidai, kurie į atitinkamas aminopropano rūgštis **10-15** transformuoti gautas druskas pavirinus natrio acetato ir vandens mišinyje (3.4 schema).



3.4 schema

Junginių **10-15** ¹H BMR spektruose alifatinių protonų signalai stebimi tripletų pavidalu 2,63-2,70 m.d. (CH₂CO) ir 4,14-4,22 m.d. (NCH₂) intervaluose, o tiazolo žiedo ketvirtoje padėtyje esantis protonas (S-CH) šiuose junginiuose matomas singletu 7,06-8,62 m.d. intervale (3.5 pav. pateiktas junginio **13** ¹H BMR spektras). Taip pat ¹H BMR ir ¹³C BMR spektruose aromatinėje srityje atsiradusios smailės patvirtina, kad į junginių struktūrą yra įvesti papildomi aromatiniai žiedai, bei šių junginių **10-15** IR spektruose 1709-1727 cm⁻¹ intervale matomos intensyvios absorbcijos juostos, būdingos C=O grupėms.



3.5 pav. 3-[(4-metoksifenil)[4-(4-nitrofenil)thiazol-2-il]amino]propano rūgšties (13) ¹H BMR spektras (400 MHz, DMSO-d₆)

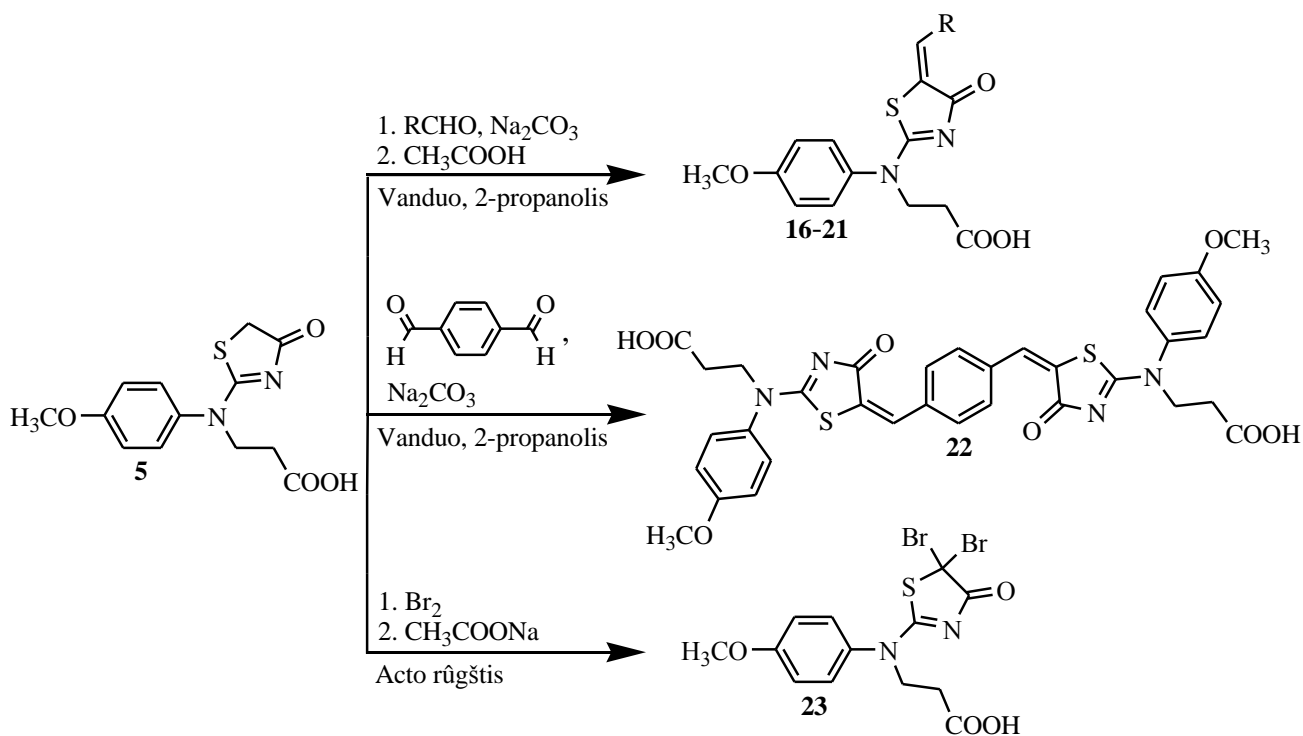
3.4 Kai kurių susintetintų junginių cheminės savybės

3.4.1 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties cheminės savybės

Ištirus 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties (**5**) chemines savybes, nustatyta, kad tiazolono žiede esančios CH₂ grupės protonai nesunkiai dalyvauja kondensacijos reakcijose su aldehidais bei gali būti pakeisti bromo atomais (3.5 schema).

Kondensacijos reakcijos vykdytos vandens ir propanolio mišinyje ~70°C temperatūroje, mišinyje esant natrio karbonatui. Straipsnio [45] autoriai nurodo, kad šiose reakcijose susidaro tik *Z* izomerai. Produktai **16-22** iš reakcijos mišinių išskirti tirpalus parūgštinant acto rūgštimi iki pH=6.

Junginių **16-21** protoniniuose spektruose (3.6 pav. pateiktas junginio **17** ¹H BMR spektras), lyginant su pradinio junginio spektru, matomas 7,43–7,64 m.d. intervale CH grupės protono signalas bei papildomai atsiradę aromatinių protonų signalai.

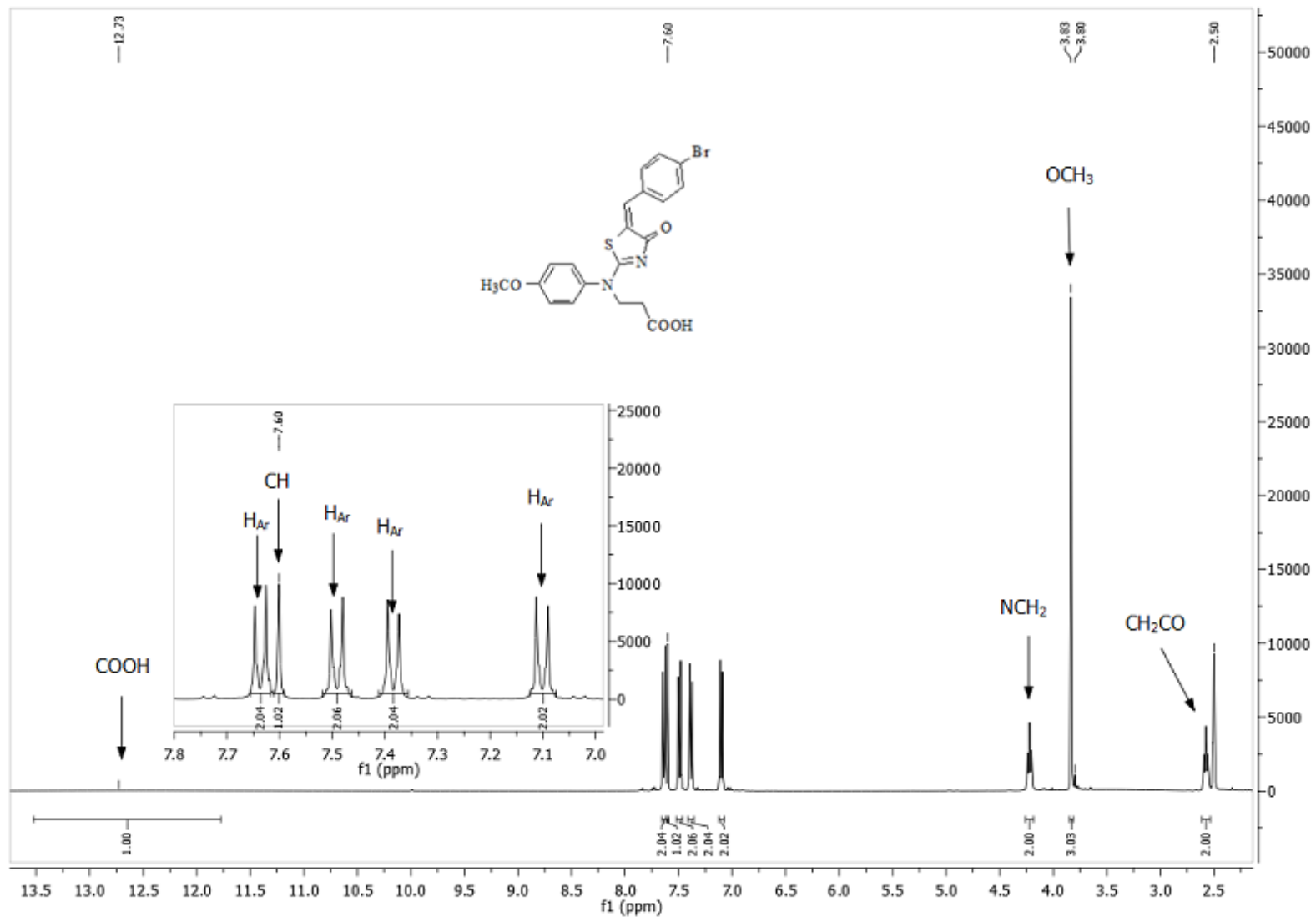


16 R = C₆H₅, **17** R = 4-Br-C₆H₄, **18** R = 4-Cl-C₆H₄, **19** R = 4-F-C₆H₄, **20** R = 2-furil, **21** R = 2-tienyl.

3.5 schema

Junginio **5** brominimo reakcija buvo atlikta bromu acto rūgštyje. Reakcija vykdyta 30°C temperatūroje. Gautas produktas **23** išskirtas reakcijos mišinį skiedžiant vandeniu ir suberiant natrio acetatą, norint suardyti susidariusį aminotiazolio hidrobromidą.

Junginio **23** ^1H BMR spektre, lyginant su pradinio junginio spektru, nebėra CH_2 grupės protonų singleto, taigi galime teigti, kad šie vandenilio protonai buvo pakeisti bromo atomais.

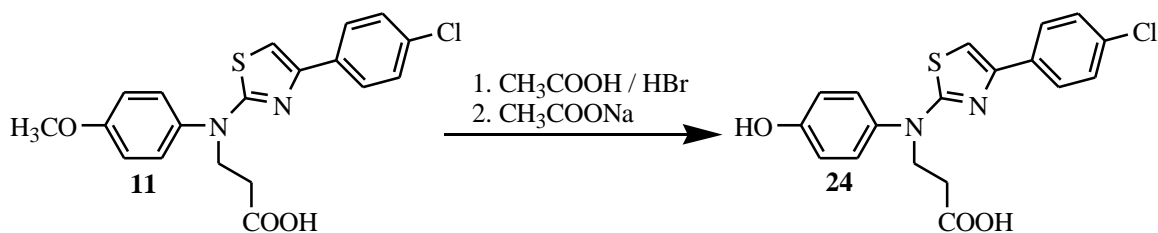


3.6 pav. (Z)-3-[(5-(4-brombenziliden)-4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (**17**) ¹H BMR spektras (700 MHz, DMSO-d₆)

3.4.2 Funkcionalizuotų aminoriazolų cheminės savybės

Nustatyta, kad 3-[[4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštį (**11**) virinant acto rūgšties ir vandenilio bromido mišinyje 23 h benzeno žiedo ketvirtoje padėtyje esanti metoksigrupė skyla susidarant 3-[[4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgščiai (**24**) (3.6 schema).

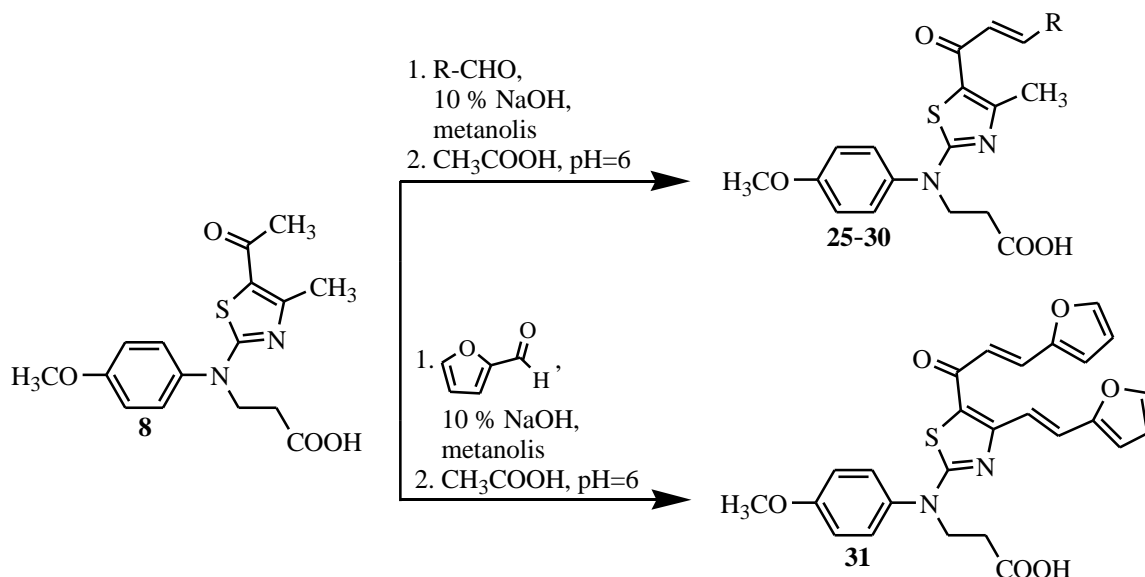
3-[[4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgšties (**24**) ^1H BMR spektre matomi CH_2CO ir NCH_2 grupių protonų signalai tripletų pavidalu ties 2,63 ir 4,11 m.d., aromatinėje



3.6 schema

srityje stebimi keturi aromatinių protonų dubletai ir thiazolo žiedo CH grupės singletas esantis ties 7,14 m.d. Išplatėję hidroksi ir karboksi grupių protonų singletai spektre stebimi ties 9,79 ir 12,21 m.d

Atlikus 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (**8**) kondensaciją su aromatiniais aldehidais: benzaldehidu, 4-brombenzaldehydu, 4-chlorbenzaldehydu ir 4-fluorbenzaldehydu, bei 2-furan- ir 2-tiofenkarbaldehydu gauti atitinkami chalkonai **25-31**. (3.7 schema). Reakcijos vykdytos, iš pradžių, reakcijos mišinį šaldant 0°C temperatūroje 1,5 h, o paskui maišant kambario temperatūroje 24 h. Susintetintos 3-[(4-metoksifenil){4-metil-5-[3-pakeistos prop-2-enoil]-1,3-thiazol-2-il}amino]propano rūgštys **25-31** iš reakcijos mišinių išskirtos parūgštinant šarminius tirpalus acto rūgštimi.

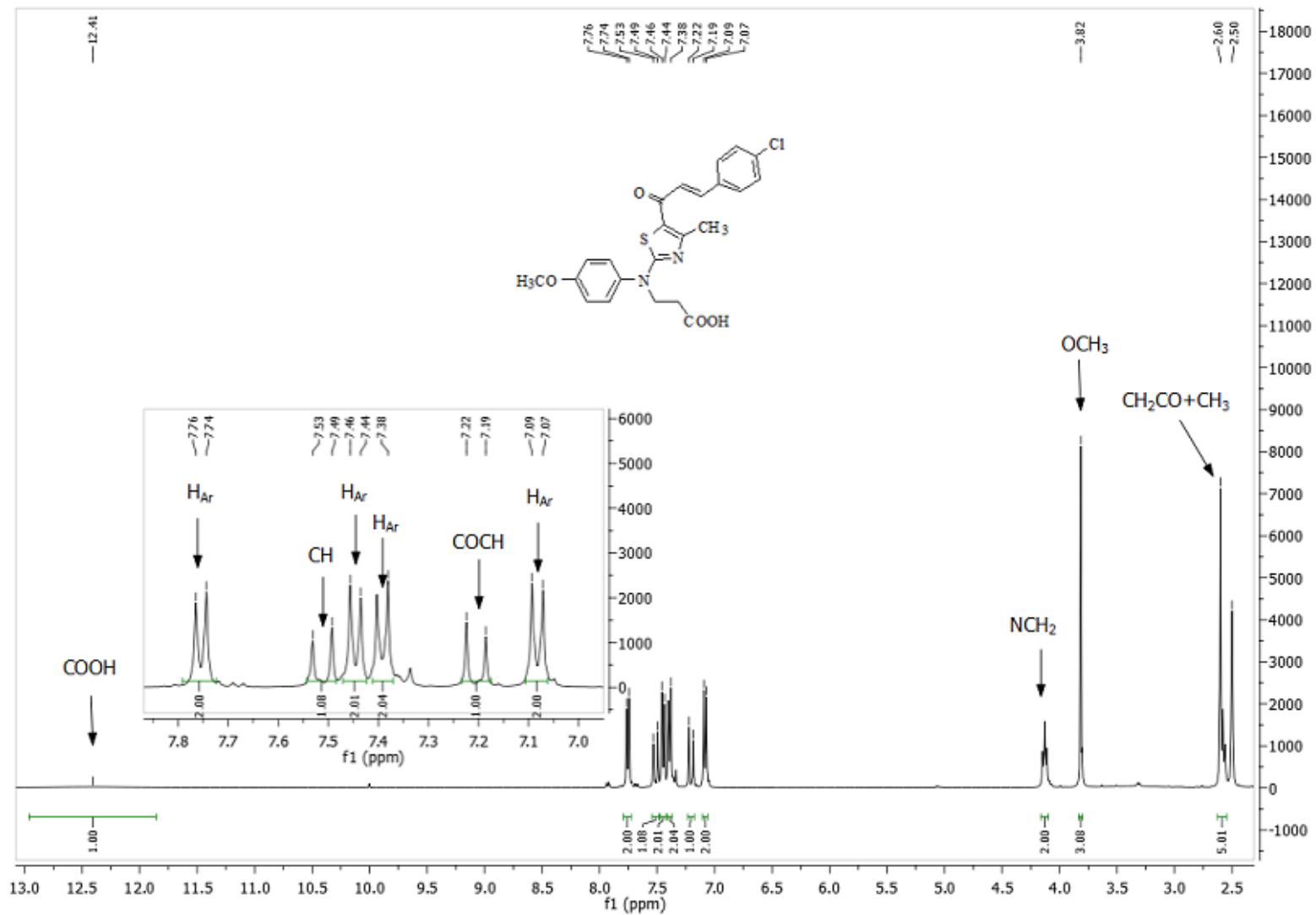


25 R= C₆H₅, **26** R=4-Br-C₆H₄, **27** R=4-Cl-C₆H₄, **28** R=4-F-C₆H₄, **29** R=2-furil, **30** R=2-tienyl.

3.7 schema

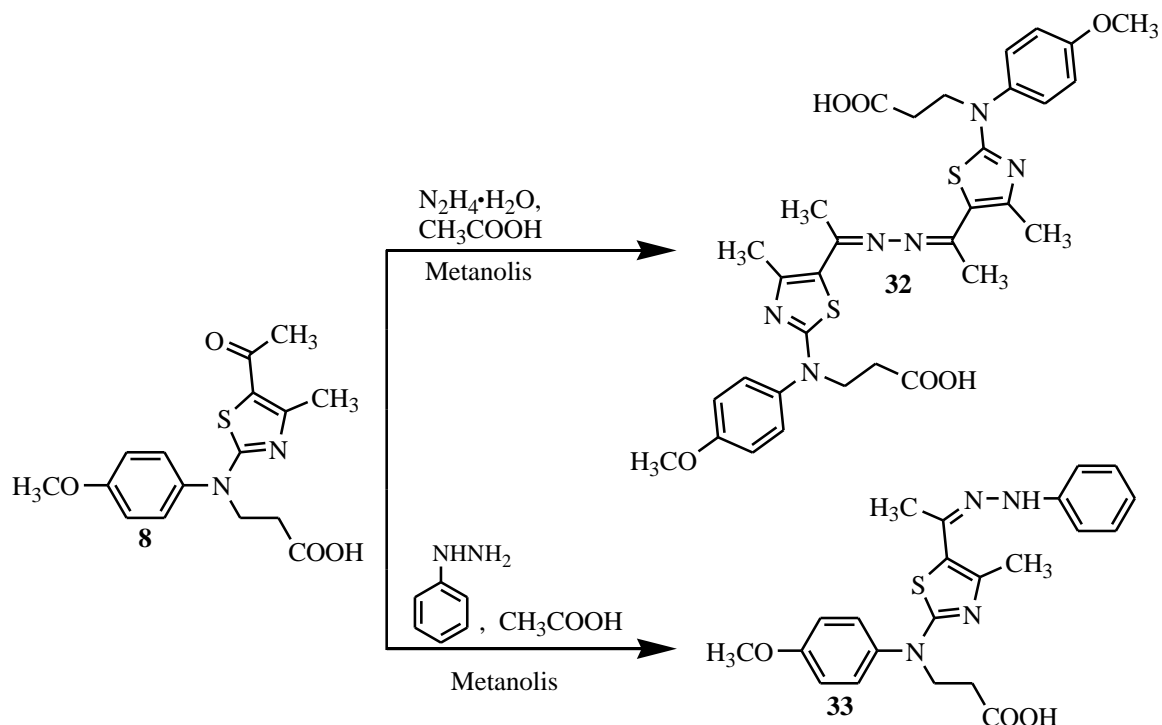
Junginių **25-30** ¹H BMR spektruose (3.7 pav. pateiktas junginio **27** ¹H BMR spektras), lyginant su pradinio junginio spektru, nebėra COCH₃ grupės protonų singletu, tačiau matomi atsiradę CH=CH fragmento protonų signalai esantys 6,85–7,25 m.d. (CO–CH) ir 7,47–7,65 m.d. (CH–R) intervale. Šių grupių signalai matomi dubletų pavidalu, kurių sukinių sąveikos konstanta $J > 15$ Hz, tai įrodo, kad junginiai DMSO-*d*₆ tirpale egzistuoja *E* izomerų pavidalu [46].

Nustatyta, kad pradinį junginį **8** paveikus trigubu 2-furankarbaldehido pertekliumi reakcijoje dalyvauja dar viena CH₃ grupė ir susidaro junginys **31**. Šio junginio spektre nėra COCH₃ ir CH₃ grupių protonų singletų, o atsiranda keturi dubletai, priklausantys dviejų CH=CH grupių protonams. Taip pat silpnų laukų srityje stebimi dar vieno furano žiedo protonų signalai.



3.7 pav. 3-[(2E)-3-(4-chlorfenil)prop-2-enil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties (**27**) ¹H BMR spektras (400 MHz, DMSO-d₆)

Toliau iširtos 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis (**8**) reakcijos su hidrazinmonohidratu ir fenilhidrazinu. Reakcijos vykdytos metanolyje mišinio virimo temperatūroje, esant kataliziniam acto rūgštis kiekiui ir gauti hidrazonų dariniai **32**, **33** (3.8 schema).



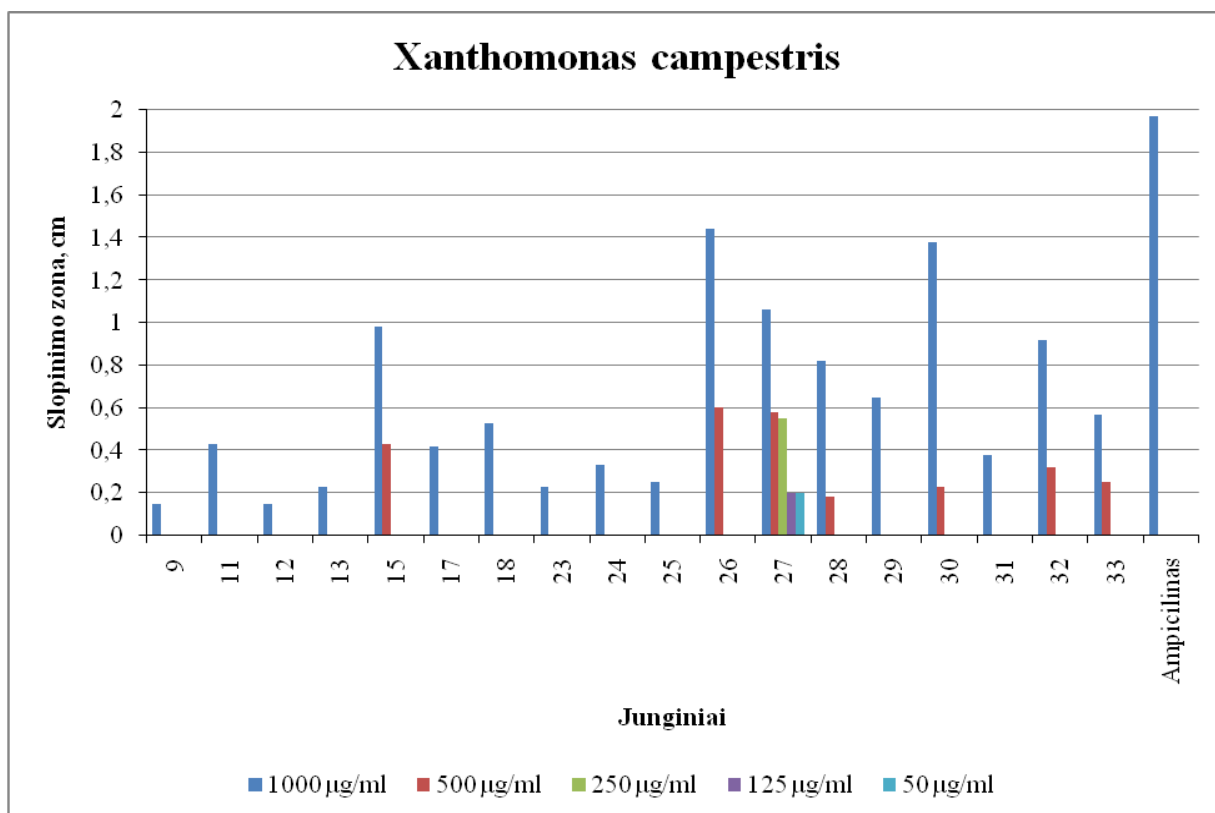
3.8 schema

Junginio **32** susidarymui informatyvus yra ^{13}C BMR spektras, jame lyginant su pradinio junginio spektru, nebėra $C=O$ grupės signalo, tačiau atsiranda $C=N-N=C$ fragmento signalas esantis ties 150,37 m.d. O junginio **33** 1H BMR spektre matomas NH grupės protono singletas ties 9,00 m.d. Taip pat 1H BMR, ^{13}C BMR spektruose aromatinėje srityje matomos smailės patvirtina, kad į junginio **33** struktūrą buvo įvestas dar vienas benzeno žiedas.

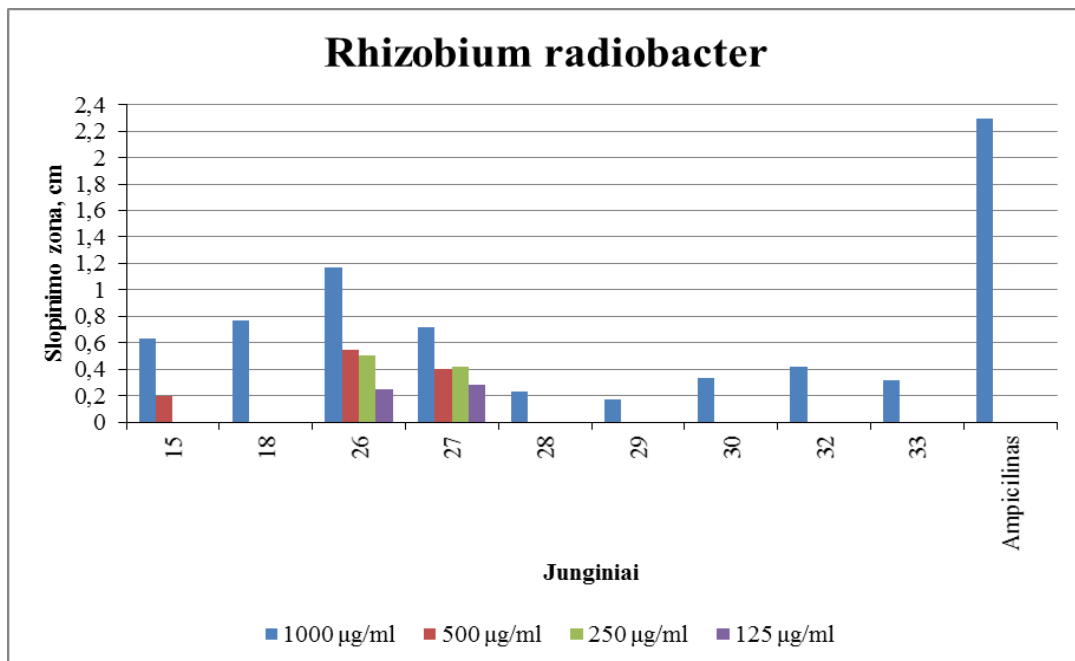
3.5 Antibakterinio aktyvumo tyrimas

Šiame darbe ištirtas junginių **3-33** antibakterinis aktyvumas prieš *Xanthomonas campestris*, *E. Coli* ir *Rhizobium radiobacter*. Antibakterinį tyrimą atliko Kristina Teišerskytė vadovaujama doc. dr. Ilonos Jonuškienės Kauno technologijos universiteto Cheminės technologijos fakulteto Organinės chemijos katedros Biotechnologijos laboratorijoje. Nustatant bakterijų augimą ir antibakterinį aktyvumą naudota Luria-Bertani (LB) terpė.

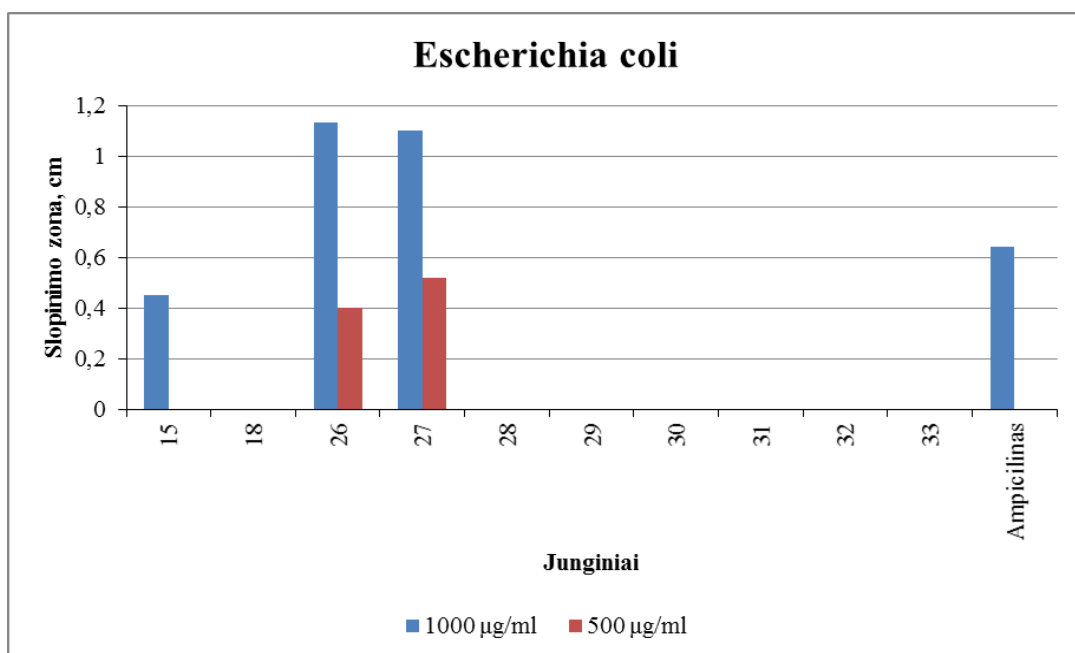
Junginių antibakterinis aktyvumas prieš bakterijas *Xanthomonas campestris*, *Rhizobium radiobacter* ir *Escherichia Coli* nustatytas esant skirtingoms tiriamųjų junginių koncentracijoms. Buvo paruošti 1000, 500, 250, 125, 50, 25 µg/ml koncentracijų tiriamųjų junginių tirpalai dimetilsulfoksido. Antibakterinis tirpalų poveikis tiriamas agar difuziniu metodu: ant LB terpės Petri lėkštelėse užpilama 50 µl *Xanthomonas campestris*, *Escherichia Coli* ir *Rhizobium radiobacter* bakterijų suspensijos ir uždedami sterilūs popieriniai diskeliai ant kurių užlašinama 25 µl tiriamo junginio tirpalo. Petri lėkštelės 24 val. laikomos 37°C temperatūroje, paskui matuojamas antibakterinio poveikio zonos dydis. Palyginimui – kaip standartas buvo naudotas ampicilinas.



3.8 pav. Junginių antibakterinio poveikio zona (cm) prieš bakterijas *Xanthomonas campestris* esant skirtingoms tirpalų koncentracijoms.



3.9 pav. Junginių antibakterinio poveikio zona (cm) prieš bakterijas *Rhizobium radiobacter* esant skirtingoms tirpalų koncentracijoms.



3.10 pav. Junginių antibakterinio poveikio zona (cm) prieš bakterijas *Escherichia coli* esant skirtingoms tirpalų koncentracijoms.

Iš pateiktų duomenų matyti, kad dauguma tirtų junginių pasižymi vidutiniu antibakteriniu poveikiu. Nustatyta, kad iš visų tirtų junginių grupių didžiausiu antibakteriniu poveikiu pasižymi chalkonai, ypač gerus rezultatus parodė **26, 27, 30** junginiai. Taip pat geru antibakteriniu poveikiu pasižymėjo savo struktūroje naftaleno žiedą turintis junginys **15** ir dimerinės struktūros junginys **32**.

IŠVADOS

1. Susintetintas *N*-(4-metoksifenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas, iširtos jo reakcijos su α -halogenkarboniliniai junginiais ir nustatyta, kad:
 - ✓ reakcijoje su monochloracto rūgštimi susidaro 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgštis, o reakcijoje su chloracetaldehidu - 3-[(4-metoksifenil)(tiazol-2-il)amino]propano rūgštis;
 - ✓ reakcijose α -halogenketonais susidaro atitinkamos 3-[(4-metoksifenil)(4-pakeistosios tiazol-2-il)amino]propano rūgštys;
 - ✓ reakcijoje su 2-bromcikloheksnonu susidaro 3-[(4-metoksifenil)-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-2-il)amino]propano rūgštis.
2. Iširtos kai kurios 3-[(4-metoksifenil)(4-okso-4,5-dihidrotiazol-2-il)amino]propano rūgšties cheminės savybės ir nustatyta, kad:
 - ✓ reaguojant heterociklinio žiedo metileniniam fragmentui su aldehidais gaunami atitinkami 5-pakeistieji 4,5-dihidro-4-oksotiazolai;
 - ✓ veikiant bromu dihidrotiazolo žiedo metileninės grupės vandeniliai pakeičiami bromo atomais.
3. Nustatyta, kad 3-[[4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il](4-metoksifenil)amino]propano rūgštį veikiant vandenilio bromido ir acto rūgšties mišiniu metoksigrupė skyla susidarant 3-[[4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il](4-hidroksifenil)amino]propano rūgščiai.
4. Iširtos kai kurios 3-[(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)(4-metoksifenil)amino]propano rūgšties cheminės savybės ir nustatyta, kad:
 - ✓ reakcijų su aromatiniais ir heterocikliniais aldehidais metu susidaro chalkonai, o esant dideliame aldehido (2-furaldehido atveju) pertekliui tiazolo žiede esanti metilgrupė taip pat dalyvauja kondensacijos reakcijoje susidarant 3-[[4-[(E)-2-(2-furil)etenil]-5-[(Z)-3-(2-furil)-2-propenoil]-1,3-tiazol-2-il]-(4-metoksifenil)amino]propano rūgščiai;
 - ✓ reakcijos su hidrazinhidratu metu tiazolo žiede esanti acetilgrupė kondensuojasi su abiejomis hidrazino molekulės aminogrupėmis susidarant *N,N'*-dipakeistam hidrazino dariniui, tuo tarpu kondensacijos su fenilhidrazinu metu gauta 3-[[5-{1-[(1-{2-[(2-karboksietil)-(4-metoksifenil)amino]-4-metiltiazol-5-il}-etiliden)-hidrazono]-etil}-4-metil tiazol-2-il)-(4-metoksifenil)amino]propano rūgštis.
5. Atliktas susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo prieš *Xanthomonas campestris*, *Rhizobium radiobacter* ir *Escherichia coli* tyrimas parodė, kad didžiausią antibakterinį poveikį turi tiazolai, turintys chalkonų struktūrinį fragmentą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Siddiqui N. M., Arshad F., Ahsan W., Alam M. S. Thiazoles: a valuable insight into the recent advances and biological activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2009; vol.1(3), p. 136-143.
- [2] Jain A. K., Singla R., Shrivastava B. Thiazole: a remarkable antimicrobial and antioxidant agents. *Pharmacologyonline*, 2011, vol. 2, p. 1072-1084.
- [3] Yuanyuan L., Guangke H., Chen K., Yufeng L., Hongjun Z. Synthesis, crystal structure, and fungicidal activity of novel 1,5-diaryl-1H-pyrazol-3-oxy derivatives containing oxyacetic acid or oxy(2-thioxothiazolidin-3-yl)ethanone moieties. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2012, vol. 49, p. 1370-1375.
- [4] Haibo Y., Zhenfang Q., Hong D., Xin Z., Xue Q., Tingting W., Jianxin F. Synthesis and insecticidal activity of N-substituted (1,3-thiazole)alkyl sulfoximine derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008, vol. 56, p.11356-11360.
- [5] Maradiya H. R., Patel V. S. Thiazole Based Disperse Dyes for Nylon and Polyester Fibers. *Fibers and Polymers*, 2001, vol. 2, nr. 3, p. 153-158.
- [6] Singh K., Singh S., Taylor A. J. Monoazo disperse dyes-part 1: synthesis, spectroscopic studies and technical evaluation of monoazo disperse dyes derived from 2-aminothiazoles. *Dyes and Pigments*, 2002, vol. 54, p. 189-200.
- [7] Patočka J. β -amino acids and their natural biologically active derivatives. 5. derivatives of unusual alicyclic and heterocyclic β -amino acids. *Military Medical Science Letters*, 2011, vol. 80, p. 2-11.
- [8] Juaristi E., Soloshonok V. A. Enantioselective synthesis of β -Amino acids, Second Edition. *John Wiley & Sons, Inc*, 2005, p. 634.
- [9] Mickevičius V., Voskienė A., Jonuškienė I., Kolosej R., Šiugždaitė J., Venskutonis P. R., Kazernavičiūtė R., Brazienė Z., Jakienė E. Synthesis and biological activity of 3-[phenyl(1,3-thiazol-2-yl)-amino]propanoic acids and their derivatives. *Molecules*, 2013, vol. 18(12), p. 15000-15018.
- [10] Jonuškienė I., Kuusienė S., Mickevičius V. Influence of β -alanine derivatives on rapeseed (*Brassica napus* L.) organogenesis *in vitro* and metabolite content in seeds. *Chemine technologija. Kauno technologijos universitetas*, 2008, vol. 3-4(49), p. 53-56.
- [11] G. Vernin. General Synthetic Methods for Thiazole and Thiazolium Salts. p. 165-173.
- [12] Potewar M. T., A. Ingale A. S., Srinivasan V. K. Catalyst-free efficient synthesis of 2-aminothiazoles in water at ambient temperature. *Tetrahedron*, 2008, vol. 64, p. 5019-5022.

- [13] Kabalka G.W., Mereddy A. R., Microwave promoted synthesis of functionalized 2-aminothiazoles. *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, p. 5171-5172.
- [14] Guernon J.M., Wu Y. 3-Bromocyclohexane-1,2-dione as a useful reagent for Hantzsch synthesis of thiazoles and the synthesis of related heterocycles. *Tetrahedron Letters*, 2011, vol. 52, p. 3633-3635.
- [15] Rudolph, J. Facile Access to N-tiazolyl α -amino acids from α -bromo ketones and α -amino acids. *Tetrahedron*, 2000, vol. 56, p. 3161-3165.
- [16] Lingaraju G.S., Swaroop T.R., Vinayaka A.C., Kumar S. K., Sadashiva M. P., Rangappa K.S. An Easy Access to 4,5-disubstituted thiazoles via base-induced click reaction of active methylene isocyanides with methyl dithiocarboxylates. *Synthesis*, 2012, vol, 44, p. 1373-1379.
- [17] Sanz-Cervera J. F., Blasco R., Piera J., Cynamon M., Ibanez I., Murgui'a M., Fustero S. Solution versus fluorous versus solid-phase synthesis of 2,5- disubstituted 1,3-azoles. Preliminary antibacterial activity studies. *The Journal of Organic Chemistry*, 2009, vol. 74, p. 8988-8996.
- [18] Jesburger M., Davis T.P. Barner L. Applications of Lawesson's reagent in organic and organometallic synthesis. *Journal of synthetic organic chemistry*, 2003, p.1929-1958.
- [19] Castagnolo D., Pagano M., Bernardini M, Botta M. Domino alkylation-cyclization reaction of propargyl bromides and thioureas: a new facile synthesis of 2-aminothiazoles and 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5ones. *Synlett*, 2009, vol. 13, p. 2093-2096.
- [20] Sheldrake P.W., Matteucci M., McDonald E. Facile generation of a library of 5-Aryl-2-arylsulfonyl-1,3-thiazoles. *Synlett*, 2006, vol. 3, p. 0460-0462.
- [21] Williams, D. R.; Brooks, D. A.; Moore, J. L.; Stewart, A. O. The preparation C-4 thiazole and wittig condensations of phosphonium methylides. *Tetrahedron Letters*, 1996, vol. 37, nr. 7, p. 983-986.
- [22] Guirado A.; Andreu R.; Galvez J. Direct conversion of 4-amino-2-phenyl-2-oxazolines into either 2-arylimino-1,3-oxazolidine or 2-arylimino-1,3-thiazolidine hydrochlorides. *Tetrahedron Letters*, 2003, vol. 44, p. 3809-3812.
- [23] Metwallya M. A., Farahatb A. A., Abdel-Wahabd F. B. 2-Amino-4-thiazolidinones: synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*, 2010, vol. 31, nr. 4, p. 315-349.
- [24] Bandarage U. K.; Come J. H.; Green J. Convenient synthesis of N-(4-(2-aminopyridin-4-yl)thiazol-2-yl)-2-phenylacetamides. *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, p. 8079-8081.
- [25] Shi H. B.; Zhang S. J.; Lin Y. F.;Hu, W. X.; Cai, C. M. Study on Condensation of N-Aryl Thioureas with 3-bromoacetylacetone: synthesis of aminothiazoles and iminodihydrothiazoles, and their in vitro antiproliferative activity on human cervical cancer cells. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2011, vol. 48, p. 1061-1066.

- [26] Behbehani H., Ibrahim H. M. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*, 2012, vol. 17, p. 6362-6385.
- [27] Ammar Y. A., Mohamed Y. A., El-Hagali G. A. M., El-Aal A. A. S., El-Gaby M. S. A. Some cyclization reactions with 2-ethoxycarbonylmethylidene-4,5-dihydro-4-thiazolinone. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 2010, vol. 185, p. 1386-1394.
- [28] Valls N.; Segarra V. M.; Alcalde E.; Marin A.; Elguero J. Synthesis, spectroscopy and tautomeric study of thiazoles substituted in position 2 and 4 by hydroxy, mercapto and amino groups. *Journal für Praktische Chemie*, 1985, vol. 327, p. 251-260.
- [29] Anderluh M., Jukic M., Petric R. Three-component one-pot synthetic route to 2-amino-5-alkylidenethiazol-4-ones. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, p. 344-350.
- [30] Bondock S., Khalifa W., Fadda A. A. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, vol. 42, p. 948-954.
- [31] Ramsh, S. M.; Ivanenko, A. G. Unusual hydroxymethylation of 2-amino-4-thiazolinone. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2003, vol. 39, nr. 11, p. 1541-1542.
- [32] Bondock S., Naser T., Ammar Y. A. Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 62, p. 270-279.
- [33] Wagnat W. Wardkhan, Mohamed A. Youssef, Faten I. Hamed, Salama A. Ouf. New approaches for the synthesis of thiazoles and their fused derivatives with antimicrobial activities. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2008, 55, 1133-1144.
- [34] Kenneth M. B.; Jason, M. G. Synthesis of 2-aminoethyl-5-carbethoxythiazoles utilizing a Michael-like addition strategy. *Tetrahedron Letters*, 2005, vol. 46, p. 2251-2252.
- [35] Pardasani R. T., Pardasani P., Ojha C. K., Sherry D., Chaturvedi V., Sharma I. Syntheses of indigoid dye precursors and bioactive compounds via condensation of 1,2- and 1,4-diones with thiohydantoin. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 2002, vol. 177, p. 2435-2443.
- [36] Andreani A., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M. Synthesis and antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, vol. p. 743-746.
- [37] Fattal-Valevski, A. Thiamin (vitamin B₁). *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 2011, vol. 16, p. 12-20.
- [38] Baltušis, R.; Dienys, G.; Mickevičius, V.; Šačkus, A.; Vainilavičius, P. Organinė chemija (2 dalis), Vilnius, 1999, p. 96.

- [39] Zeldin R. K.; Petruschke R. A. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, vol. 53, p. 4–9.
- [40] Ji K., Choi K., Lee S., Park S., Khim J. S., Jo E. H., Choi K., Zhang X., Giesy J. P. Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cell line and freshwater fish *Oryzias latipes*. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, vol. 182, p. 494-502.
- [41] Sadek B., Mohammad, M., Faelelbom K. M. S. Antimicrobial Prospect of Newly Synthesized 1,3-Thiazole derivatives. *Molecules*, 2011, vol. 16, p. 9386-9396.
- [42] Popsavin M., Torović L., Svircev M. Synthesis and antiproliferative activity of two new tiazofurin analogues with 2'-amido functionalities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, vol. 16, p. 2773–2776.
- [43] Malinovskii M. S., Polovina L. N., Solomko Z. F., Prihod'ko N. M., Babkova T. S., Chekunova L. N. The synthesis of 1-aryl-5,6-dihydrouracils and 1-aryl-2-thio-5,6-dihydrouracils. *Khimiko-Farmatsevtichevskii Zhurnal*, 1972, vol. 6, nr. 1, p. 21-24.
- [44] Vaickelionienė R., Mickevičius V., Gema Mikulskienė G. Synthesis and cyclizations of N-(2,3-, 3,4- and 3,5-dimethylphenyl)- β -alanines. *Molecules*, 2005, vol. 10, p. 407-416.
- [45] Chowdhry M. M., Mingos D. M. P., White, A. J. P., Williams D. J. Syntheses and characterization of 5-substituted hydantoins and thiazolines-implications for crystal engineering of hydrogen bonded assemblies. Crystal structures of 5-(2-pyridylmethylene)hydantoin, 5-(2-pyridylmethylene)-2-thiohydantoin, 5-(2-pyridylmethylene)thiazolidine-2,4-dione, 5-(2-pyridylmethylene)rhodanine and 5-(2-pyridylmethylene)pseudothiohydantoin. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2000, p. 3495.
- [46] Liaras K., Geronikaki A., Glamočlija J., Ciric A., Sokovic M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 19, p. 3135-3140.