



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Naujų 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties darinių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Liucija Urbelytė

Projekto autorė

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Naujų 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties darinių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Taikomoji chemija (kodas 6211CX014)

Liucija Urbelytė

Projekto autorė

**Prof. habil. dr. Vytautas
Mickevičius**

Vadovas

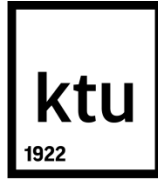
Dr. Birutė Grybaitė

Konsultantė

M.d. Vaida Milišiūnaitė

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Liucija Urbelytė

Naujų 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties darinių sintezė ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama(s) kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi(s) Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – Universitetas) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei Universiteto akademinės etikos kodekse nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs (-usi);
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Universitete galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta(s) iš Universiteto, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Liucija Urbelytė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Urbelytė, Liucija. Naujų 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties darinių sintezė ir tyrimas. Magistro baigiamasis projektas / vadovas prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Chemija, Fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: amidai, benzensulfonamidai, hidrazinai, hidrazonai, kondensacija.

Kaunas, 2021, 62 p.

SANTRAUKA

Vis didėjant žmonių vartojiškumui bei atsirandant naujoms bakterinėms bei virusinėms infekcijoms sintetinių ir natūralių biologiškai aktyvių junginių paieška tampa vis svarbesnė. Būtent sulfonamidai bei jų dariniai pasižymi itin plačiu veikimo spektru. Šio darbo tikslas – susintetinti naujus, biologiškai aktyvius aciklinius ir heterociklinius junginius, savo sudėtyje turinčius sulfonamidinį fragmentą bei ištirti gautų junginių chemines ir biologines savybes.

Iš sulfonamido susintetinti etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]- ir 2-[(2,6-dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetatai, kurie transformuoti į rūgščių hidrazidus. Atliktos gautų rūgščių hidrazidų kondensacijos reakcijos ir nustatyta, jog reaguojant hidrazidams su 2,4-pentandionu esant katalitiniam druskos rūgšties kiekiui – susidaro pirazolo dariniai, o reaguojant su 2,5-heksandionu esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui – pirola dariniai. Tuo tarpu, reaguojant hidrazidams su aldehidais bei ketonais gaunami atitinkami hidrazonai. Vykdamas reakcijas 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]- ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidų reakcijas su fenilizocianatu metanolyje susintetinti *N*-fenil-2-[(4-sulfamoilfenil)amino]acetil- ir 2-[(2,6-dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetil-*N*-fenil- hidrazinkarbotioamidai, kurie silpnai šarminėje aplinkoje ciklizavosi į 4-[[4-fenil-5-tioksa-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]- ir 3,5-dichlor-4-fenil-[[5-merkpto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzensulfonamidus.

Ištirta susintetintų 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties darinių sąveika su aštuoniomis rekombinantinėmis žmogaus karboanhidrazėmis (CAI, CAII, CAVB, CAVI, CAVII, CAIX, CAXII bei CAXIII). Tyrimas parodė, jog dauguma *meta*- padėtyje chloro turinčių benzensulfonamidų yra stiprūs tirtų karboanhidrazių inhibitoriai.

Urbelytė, Liucija. Synthesis and Investigation of new 2-[(4-sulfonylphenyl)amino]acetic acid derivatives. Master's Final Degree project / supervisor prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

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

Keywords: amide, benzenesulfonamide, hydrazide, hydrazone, condensation.

Kaunas, 2021. 62 p.

SUMMARY

With the growth of human consumption and the emerge of new bacterial and viral infections particularly important becomes the search of novel synthetic biologically active compounds. Sulfonamide and their derivatives have a wide spectrum of activity. The purpose of this work is to synthesize new biologically active acyclic and heterocyclic compounds bearing sulfonamide moieties and to investigate their chemical characteristics and biological activity.

Sulfanilamide was used in synthesis of ethyl 2-[(4-sulfanilphenyl)amino]- and 2-[(2,6-dichloro-4-sulfamoylphenyl)amino]acetates and transformed into acid hydrazides. Both synthesized hydrazides were used in condensation reactions with 2,4-pentanedione and 2,5-hexanedione in the presence of catalytic hydrochloric or acetic acid to obtain pyrazole and pyrrole moieties. While reactions of acid hydrazides with aldehydes and ketones provided corresponding hydrazones. 4-[(2-Hydrazinyl-2-oxoethyl)amino]- and 3,5-dichloro-4-[(2-hydrazinyl-2-oxoethyl)amino]benzenesulfonamides were performed with phenyl isocyanate in methanol to obtain *N*-phenyl-{2-(2-[(4-sulfamoylphenyl)amino]acetyl)- and 2-{2-[(2,6-dichloro-4-sulfamoylphenyl)amino]acetyl}-*N*-phenyl-hydrazinecarbothioamides. Both synthesized hydrazinecarbothioamides were cyclized in weakly alkaline environment to provide 4-[[4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]amino]- and 3,5-dichloro-4-phenyl-[[5-mercapto-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl]amino}benzenesulfonamides.

In this work it was investigated interaction of synthesized 2-[(4-sulfonylphenyl)amino]acetic acid derivatives with eight recombinant human carbonic anhydrases (CAI, CAII, CAVB, CAVI, CAVII, CAIX, CAXII and CAXIII). This study has shown that the majority of chloro-substituted benzenesulfonamides at meta- position are plausible inhibitors of carbonic anhydrases.

TURINYS

| | |
|--|-----------|
| Santrumpų sąrašas | 7 |
| Įvadas..... | 8 |
| 1. Literatūros apžvalga | 10 |
| 1.1. Karboanhidrazės | 10 |
| 1.1.1. Bendra karboanhidrazių charakteristika | 10 |
| 1.1.2. Karboanhidrazių slopiklių su sulfonamidiniu fragmentu sintezė | 12 |
| 1.1.3. Bioaktyvūs, sulfonamidinį fragmentą turintys junginiai | 17 |
| 1.2. Rūgščių hidrazidų reakcijos | 20 |
| 2. Medžiagos ir tyrimų metodai..... | 27 |
| 2.1. Medžiagos | 27 |
| 2.2. Tyrimų metodai | 27 |
| 3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas..... | 43 |
| 3.1. 4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido sintezė | 43 |
| 3.2. 3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido sintezė | 45 |
| 3.3. Hidrazonų sintezė | 46 |
| 3.4. Rūgščių hidrazidų kondensacijos su diketonais produktai | 49 |
| 3.5. Hidrazinkarbotioamidų gavimas bei ciklizacija | 51 |
| 3.6. Susintetintų junginių biologinio aktyvumo tyrimas | 52 |
| Išvados | 56 |
| Literatūros sąrašas | 57 |
| Priedai..... | 61 |
| 1 priedas. 21 junginio ¹³ C BMR spektras | 61 |
| 2 priedas. 21 junginio ¹ H BMR spektras | 62 |

Santrumpų sąrašas

ABTS – 2,2-azin-bis(3-etilbenziazolin-6-sulfoninė rūgštis);
ANS – 8-anilin-1-naftalensulfoninė rūgštis;
CA – karboanhidrazės;
 ^{13}C BMR – anglies izotopo ^{13}C branduolių magnetinis rezonansas;
d – dupletas;
 δ – poslinkis milijoninėmis dalimis (m.d.);
DMF – dimetilformamidas;
DMSO- d_6 – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;
DCM – dichlormetanas;
DMAP – 4-dimetilaminopiridinas;
DPPH – 2,2-difenil-1-pikril-hidrazinil-hidratas, laisvasis radikalas;
EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidis;
FTC – geležies tiocianatas;
FTSA – fluorescencinis terminio poslinkio metodas;
 ^1H BMR – protoninis branduolių magnetinis rezonansas;
Hz – hercas;
 IC_{50} – slopinimo koncentracijos (angl. *inhibitory concentration*), (nM);
IR – infraraudonoji spektroskopija;
J – sukinio sąveikos konstanta, (Hz);
 K_1 – reakcijos konstanta, (nM);
 K_d – disociacijos konstanta (μM);
Lyd. t. – lydymosi temperatūra;
m – multipletas;
m.d. – milijoninės dalys;
s – singletas;
SmCA – *Schistosoma mansoni* karboanhidrazės;
t – tripletas;
TEA – trietilaminas;
TMT – trimetiltiazolinas;
THF – tetrahidrofuranas;
TLC – plonasluoksnė chromatografija.

Įvadas

Kiekvienais metais žmonija susiduria su vis didesniu skaičiumi tiek virusinių, tiek bakterinių infekcijų ir tai susiję su nepaliaujamai kintančia aplinka, tobulėjančiomis technologijomis bei žmogaus neapdairumu. Itin svarbi tampa naujų vaistų gamyba bei aktyvių junginių paieška, padedanti kovoti su naujų rūšių bakterijų ir virusų sukeliama ligomis. Būtent heterocikliniai junginiai, pasižymintys itin įvairiomis cheminėmis ir fizikinėmis savybėmis, plačiai taikomi vaistinių preparatų gamyboje, taip pat veterinarijoje, žemės ūkyje kaip antioksidantai, slopikliai, priedai tepalams, kaip dažai, pigmentai, korozijos inhibitoriai ir kita. Ypač svarbūs sulfonamidai ir jų dariniai, gerai žinomi kaip slopikliai bei antibakteriniai vaistai.

Didieji tyrimai sulfonamidų ir jų darinių buvo paskatinti Ernesto Fourneau'io [1] atradimų 1936 metais Paryžiuje. Pasteurio institute įrodyta, jog *Protosil* antibakteriniai vaistai, kurie žmogaus organizme suskyla iki sulfanilamido, kuris yra veiklioji medžiaga, kovojanti su *Streptococcus* bakterijomis. Šis atradimas paskatino tolimesnių antibiotikų raidą, išgelbėjusią milijonus gyvybių. 1938 metais sulfapiridinas pradėtas sėkmingai taikyti plaučių uždegimui gydyti, sulfacetamidas – nuo 1941 metų šlapimo takų infekcijom gydyti, sukcinilsulfatiazolas – nuo 1942 metų, antrojo pasaulinio karo metu, įvairių žaizdinių infekcijų slopinimui [1].

Pirminė sulfonamido funkcinė grupė (RSO_2NH_2) atsakinga už jungimąsi su cinko jonu bei dažniausiai nustatoma karboanhidrazėse [2]. Karboanhidrazės yra minimos kaip cinko turintys metalofermentai, kurie randami tiek gyvūnuose, įskaitant ir žmones, augalus, bakterijas. Aktyvioji cinko jono vieta (Zn^{2+}) yra išsaugota visose karboanhidrazių klasėse, kuri ir katalizuoja paprastą, tačiau fiziologiškai itin svarbų vaidmenį vandens ir anglies dioksido konversijoje į bikarbonatą ir protoną. Būtent dėl šios priežasties karboanhidrazės tokios svarbios pernešant anglies dioksidą iš metabolizuojančių audinių į plaučius bei atsakingos už rūgščių / šarmų ir elektrolitų pusiausvyros palaikymą kraujyje. Karboanhidrazės yra vaistuose nutukimui gydyti. Daugelis kitų sulfonamido inhibitorių yra itin veiksmingos svorį reguliuojančios aktyvios medžiagos. Į vaistinių preparatų sudėtį įeinančios karboanhidrazės naudojamos gliaukomai, skrandžio opai, kalnų / jūros ligoms, epilepsijai bei įvairioms vėžinių ligų formoms gydyti [3], [4].

Daugelį metų Kauno technologijos universitete, Organinės chemijos katedroje, vykdoma heterociklinių junginių sintezė bei priešvėžinio ir antimikrobininio aktyvumo tyrimai.

Šio darbo tikslas – susintetinti naujus, biologiškai aktyvius aciklinius ir heterociklinius junginius, savo sudėtyje turinčius sulfonamidinį fragmentą bei aptarti gautų junginių chemines ir biologines savybes.

Tikslui pasiekti buvo iškelti šie **uždaviniai**:

- 1) susintetinti etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]- ir 2-[(2,6-dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetatus ir juos transformuoti į rūgščių hidrazidus;
- 2) pasinaudojant susintetintų rūgščių hidrazidų reakingumu atlikti jų kondensacijos reakcijas su įvairiais pakeistais aromatiniais, heteroaromatiniais aldehidais, ketonais bei diketonais, nustatyti susidarančių junginių struktūrą;
- 3) iš atitinkamų hidrazidų izotiocianatų susintetinti hidrazinkarbotioamidus ir įvykdyti ciklizaciją į 4-[(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino}- ir 3,5-

dichlor-4-fenil-[[5-merkpto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino }
benzensulfonamidus;

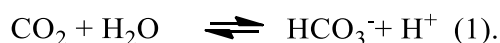
- 4) aptarti susintetintų junginių karboanhidrazių slopinamąjį poveikį, siekiant nustatyti biologinio aktyvumo priklausomybę nuo junginio struktūros.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Karboanhidrazės

1.1.1. Bendra karboanhidrazių charakteristika

Karboanhidrazės (CA) yra baltymai, kurių veikimo mechanizmas plačiai aprašomas įvairiose mokslo srityse: biofizikoje, bioanalizėje, fizikinėje-organinėje chemijoje, inhibitorių mechanizmų ir medicininėje chemijoje. *In vivo*, cinko metalofermentai katalizuoja anglies dioksido hidrataciją ir bikarbonato dehidrataciją (lygtis 1) [5]:

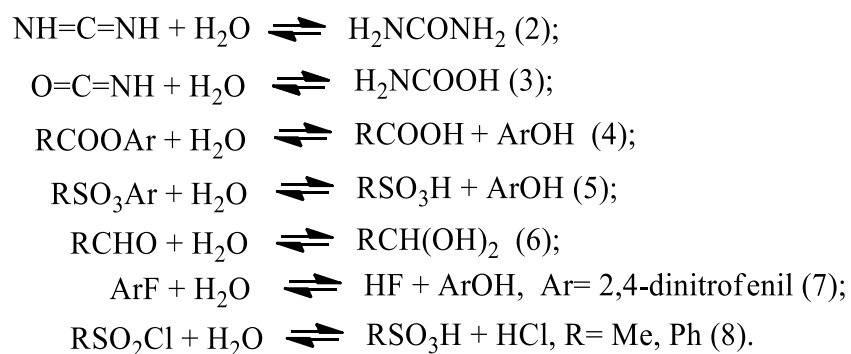


Žmogaus karboanhidrazės (CA) priklauso šeimai, sudarytai iš 15-likos izoformų, besiskiriančių molekulinėmis savybėmis, oligomeriniu išsidėstymu, ląstelių lokalizacija, pasiskirstymu organuose ir audiniuose, ekspresijos lygiu ir kinetinėmis savybėmis. Penkios baltymo izoformos pasiskirsčiusios citozolyje (CA I, CAII, CA III, CAVII ir CA XIII); penkios prijungtos prie membranos (CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV ir CA XV); dvi randasi mitochondrijose (CA VA ir CA VB); viena – tarpląstelinė (pvz.: sekretuojamas į seiles ar pieną), (CA VI); trys – nekatalizinės, kurių funkcijos nėra aiškios (CA VIII, CA X ir CA XI) [6], [7].

Pagal veikimo mechanizmą karboanhidrazių slopiklius galima suskirstyti į penkias grupes: 1) „cinko rišiklius – sulfonamidus ir jų darinius (sulfamatus, sulfamidus) bei metalą kompleksuojančius anijonus (ditiokarbamatus, karboksilatus), kurie su cinko jonu sudaro atitinkamai tetraedrinį ar trigoninės bipiramidės formos kompleksus“ [8], [9]; 2) „fenolius, poliaminus (sperminus, spermidinus), kurie jungiasi prie cinko jono koordinuotos vandens molekulės ar hidrokso jono“ [8], [9]; 3) „kumarinus ir tiokumarinus, kurių hidrolizės produktai jungiasi prie tos pačios aktyvaus centro vietos, kur ir CA aktyvikliai, užkimšdami įėjimą į aktyvų centrą“ [8], [9]; 4) junginius, kurie jungiasi prie aktyvaus centro vietos (pastebėta, jog karboksirūgšties darinys slopina CA); 5) antrinius / tretinius sulfonamidus (tirozino kinazės slopiklius imatinibus / nilotinibus), kurių mechanizmas nėra žinomas [8], [9].

Karboanhidrazės, katalizuojančios grįžtamąją konversiją tarp anglies dioksido ir bikarbonato pagal metalo hidrokso nukleofilinį mechanizmą, įeina į fiziologinius procesus, tokius kaip: kvėpavimą ir anglies dioksido ar bikarbonato jono pernašą, anglies dioksido homeostazę, elektrolitų sekreciją daugelyje audinių, biosintezės reakcijas, kalkėjimą ir kitus. Šių fermentų slopinimas ir aktyvinimas yra gerai žinomi procesai, kurių dauguma inhibitorių klasių jungiasi ne metalo centru, o aktyvatoriumi aktyvaus centro pradžioje [10].

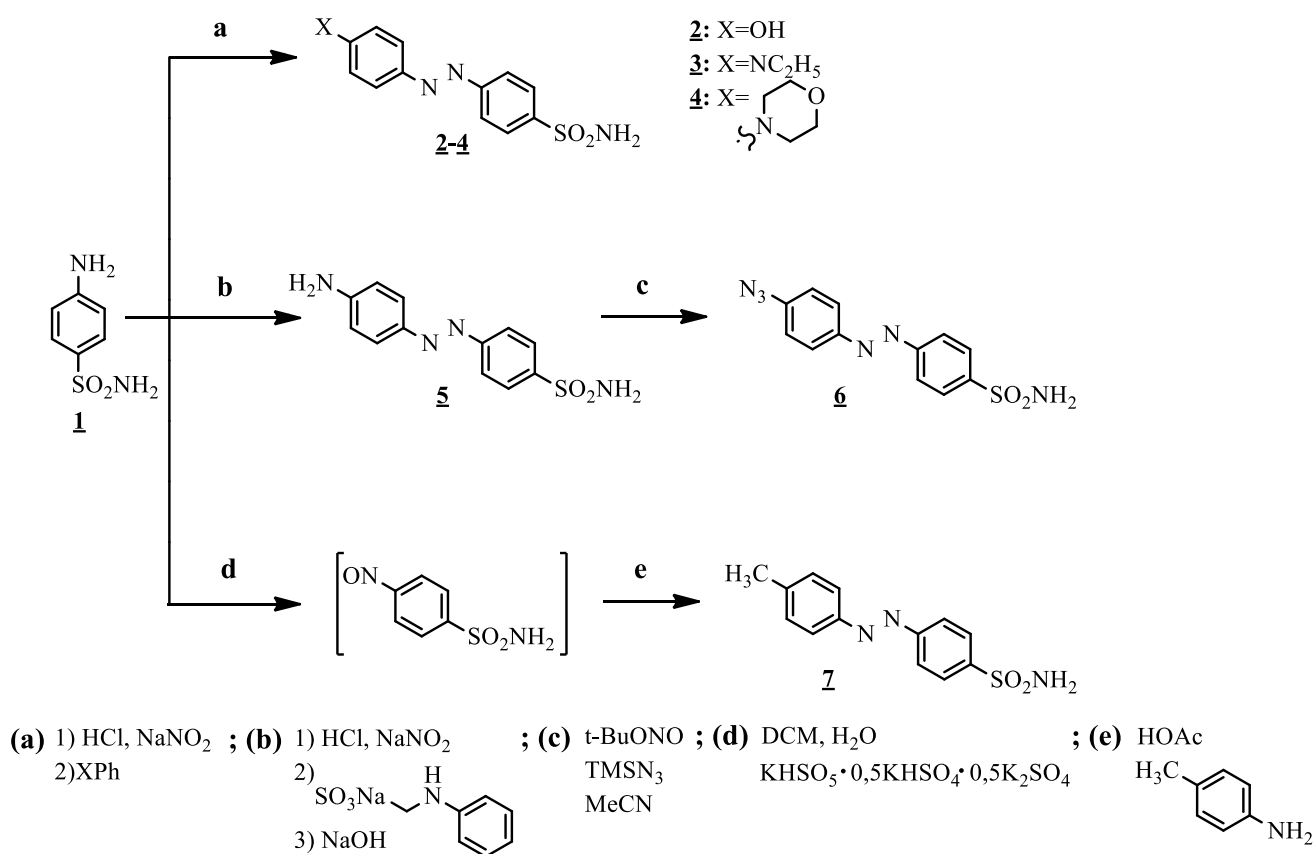
Karboanhidrazės katalizuoja ne tik anglies dioksido hidrataciją, bet ir kitas hidrolizės ir hidratacijos reakcijas (lygtys 2–8) [5]:



Karboanhidrazių katalizuojamos reakcijos, tokios kaip: cianamido hidratacijos reakcija į karbamidą (2); ar cianato – į karbamo rūgštį (3); karboksilinių (4) ar sulfanilinių (5) esterių hidrolizė; aldehydų hidratacija į gem-diolius (6); taip pat kiti mažiau ištirti hidroliziniai procesai (7)–(8), [5], [7]. Iki dabar nėra patvirtinta, jog karboanhidrazių katalizuojamos reakcijos, išskyrus grįžtamasias CO₂ hidratacijos reakcijas, turi fiziologinę reikšmę [5], [7].

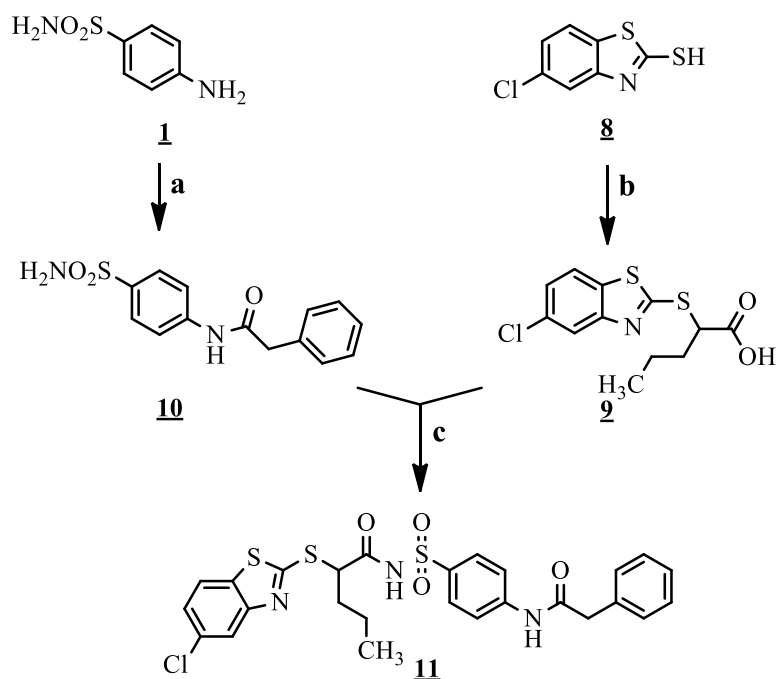
1.1.2. Karboanhidražių sloplikų su sulfonamidiniu fragmentu sintezė

Leander Simon Runtsch'as ir kiti [11] susintetino įvairius azodarinius **2–4** pradžioje diazotindami sulfanilamidą (**1**), paskui vykdydami gauto produkto azoderinimo reakciją su fenoliu, *N,N*-dietilanilinu ar *N*-fenilmorfolinu (žr. 1.1 schemą.). Šių reakcijų metu susidarė azobenzenai **2–4**, kurių išeiga atitinkamai 43%, 38% ir 25%. Pagal „Supuran“ ir kitų taikomą metodiką susintetintas azobenzenas **5** (išeiga 25%), turintis laisvą aminogrupę. Azido azobenzenas **6** (išeiga 63%) susintetintas iš junginio **5** trijų etapų „one-pot“ reakcija su TMS-azidu. Metilazobenzenas **7** susintetintas taikant *Mills* reakcijos mechanizmą (45% išeiga). Pradžioje sulfanilamidas (**1**) reagavo su kalio peroksimonosulfatu DCM mišinyje ir sudarė tarpinį nitrozo junginį, kuris vėliau kondensuotas *p*-toluidinu [11].



1.1 schema. Azobenzeno darinių **2–7** sintezė

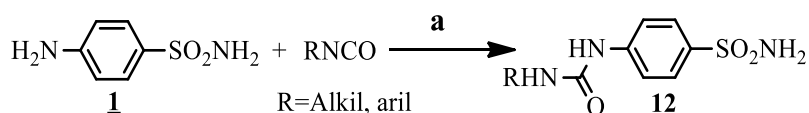
Alessandra Ammazalorsa ir kiti [12] susintetino amidą **11** (žr. 1.2 schemą.) pradinėmis medžiagomis naudodami 2-[(5-chlorbenz[*d*]tiazol-2-il)tio]pentano rūgštį (**9**) ir 2-fenil-*N*-(4-sulfamoilfenil)acetamidą (**10**). Pradžioje 2-merkpto-5-benzotiazolas (**8**) reagavo su etil 2-brompentanoatu susidarant tarpiniam junginiui, kuris buvo hidrolizuotas natrio hidroksidu, ir gauta rūgštis **9**. Junginys **10** gautas sulfanilamidui (**1**) reaguojant su fenilacetilchloridu, baze naudojant piridiną. Susintetintas junginys **10** kondensuotas rūgštimi **9** naudojant EDC kaip kondensacinį reagentą ir gautas 2-[(5-chlorbenz[*d*]tiazol-2-il)tio]-*N*-{[4-(2-fenilacetamido)fenil]sulfonyl}pentanamidas (**11**) [12].



(a) Fenilacetilchloridas; (b) 1) Etil 2-brompentanoatas; (c) EDC, DMAP, piridinas, DCM
 Na, EtOH
 2) NaOH, THF
 DCM, N₂

1.2 schema. 2-[(5-Chlorbenz[*d*]tiazol-2-il)tio]-*N*-{[4-(2-fenilacetamido)fenil]sulfonil}pentanamido (**11**) sintezė

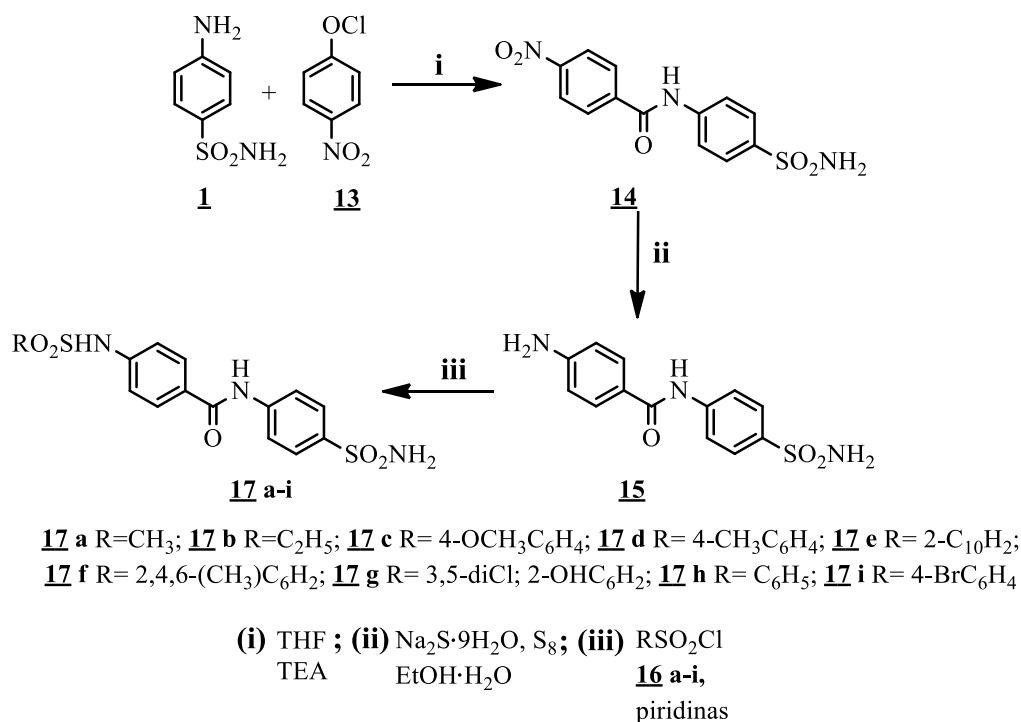
Pedro A. Colin'as su kolegomis [13] įvykdė ir aprašė ureido-sulfonamidų **12** sintezės eigą iš sulfanilamido (**1**) ir alkil / aril izocianatų (žr. 1.3 schemą.). Gauti junginiai taikomi biologinių taikinių terapijoje, metastaziniams augliams gydyti [13].



(a) CH₃CN

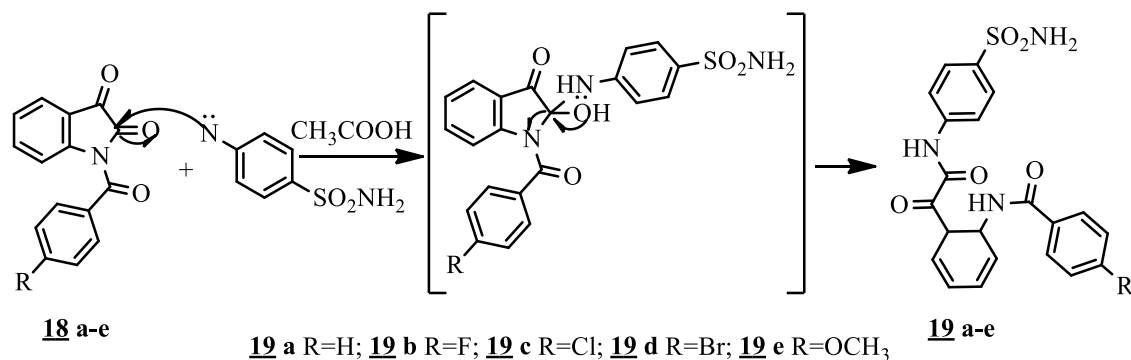
1.3 schema. Ureidų pakeistų benzonsulfonamidų **12** sintezė

Erhan'as ir kiti [14] atliko naujų sulfonamidinių junginių **17 a-i** sintezę naudodami sulfonilchloridą **16 a-i** ir amino-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamidą (**15**) (žr. 1.4 schemą.). 4-Aminobenzonsulfonamidas (**1**), 4-nitrobenzoylchloridas (**13**), trietilaminas THF buvo maišomi kambario temperatūroje 5 valandas. Vėliau į gautą 4-nitro-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamido (**14**) tirpalą sulašintas natrio polisieros mišinys, reakcijos eiga buvo sekama naudojant TLC. Susidaręs 4-amino-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamidą (**15**) toliau buvo maišytas su sulfonilchloridais **16 a-i** ir piridinu kambario temperatūroje 4 valandas. Gauti junginiai **17 a-i** gali būti taikomi glaukamai gydyti [14].



1.4 schema. Sulfonamidinių junginių **17 a-i** sintezė

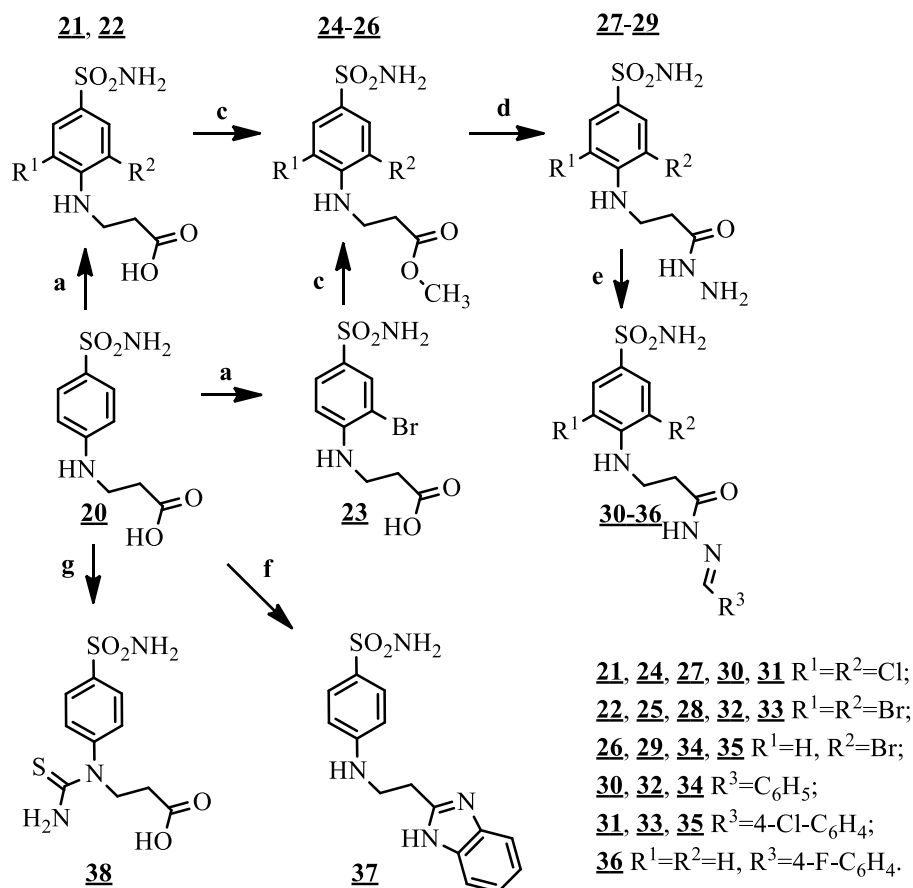
Reaguojant sulfonamidui su junginiais **18 a-e** ledinėje acto rūgštyje Riham F. George'as su kolegomis [15] susintetino *N*-(2-(2-okso-2-[[4-sulfamoilfenil]amino]acetyl)fenil)benzamidus **19 a-e** (žr. 1.5 schemą.). Įvykęs pirolo žiedo atidarymas aiškinamas bazinėmis amino grupės savybėmis sulfanilamido molekulėje. Rūgštinėje terpėje aminogrupė atakavo elektronų deficitinę – karbonilinę grupę, įvyko nukleofilinis prisijungimas bei žiedo atidarymas [15].



1.5 schema. *N*-(2-(2-okso-2-[[4-sulfamoilfenil]amino]acetyl)fenil)benzamidų **19 a-e** sintezė

Irena Vaškevičienė su kolegomis [16] susintetino įvairiai funkcionalizuotus β -alanino darinius (žr. 1.6 schemą.). Reaguojant β -alaninui su druskos ar hidrobromo rūgštimi esant vandenilio peroksido gautas 3-[[4-sulfamoilfenil]amino]propano rūgštys **21**, **22**, su vienu ar dviem halogeno atomais aromatiniam žiede. Pradinei rūgščiai **20** reaguojant su *N*-bromosukcimidu susintetinta 3-[(2-brom-4-sulfamoilfenil)amino]propano rūgštis (**23**). Vykdamt rūgščių **21-23** esterifikaciją metanolyje kaip katalizatorių naudojant sieros rūgštį gauti esteriai **24-26**. Susidarę esteriai **24-26** veikiami hidrazino monohidratu propanolyje sudarė hidrazidus **27-29**, o šie su atitinkamais aldehidais sudarė hidrazonus **30-36**. Benzemidazolo ciklą turintis junginys **38** susintetintas *Phillips* metodu – reaguojant *o*-

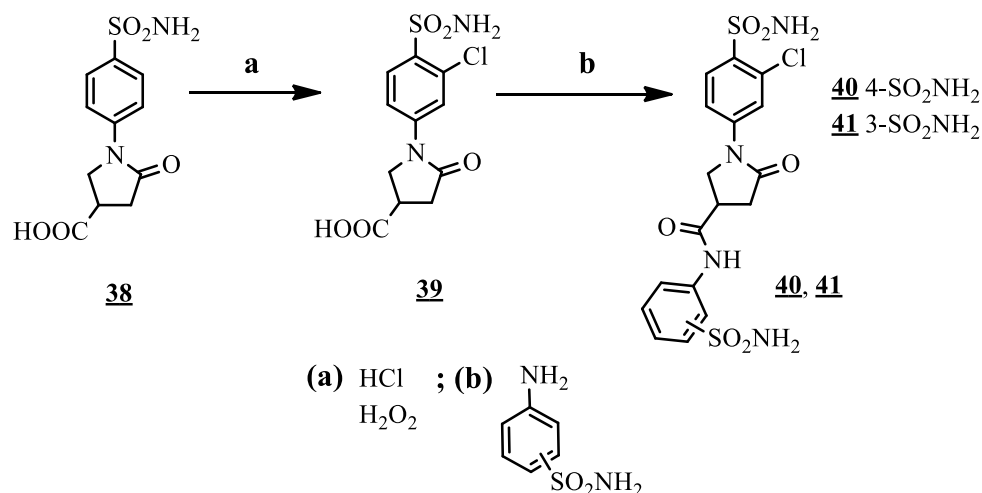
fenilendiaminui su 3-[(4-sulfamoilfenil)amino]propano rūgštimi (**20**), o 3-[1-(4-sulfamoilfenil)tioureido]propano rūgštis (**37**) – reaguojant 2-tiodihidouracilui su 3-[(4-sulfamoilfenil)amino]propano rūgštimi (**20**) [16].



- (a) HCl ar HBr, H₂O₂; (b) *N*-bromsukcimidas, DMF; (c) CH₃OH, konc. H₂SO₄; (d) NH₂NH₂ H₂O, C₃H₇OH;
 (e) atitinkamas aldehidas, C₃H₇OH; (f) *o*-fenilendiaminas, HCl, H₂O;
 (g) KSCN, CH₃COOH

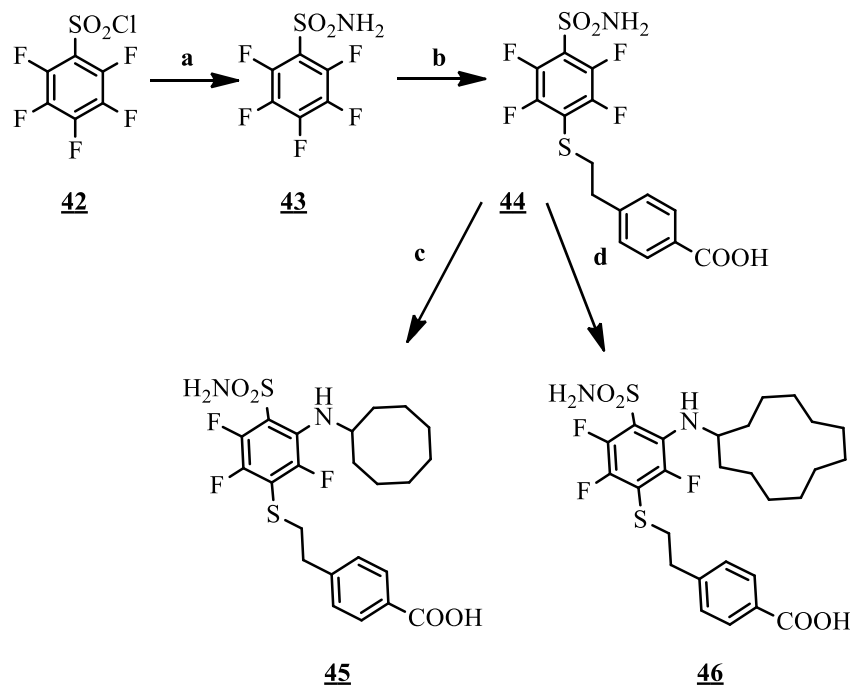
1.6 schema. β -alanino junginių **21–37** sintezė

Benas Balandis ir Guostė Ivanauskaitė su kolegomis [17] įvykdė ir aprašė sulfonamidų **40**, **41** sintezės reakcijas (žr. 1.7 schemą). 1-(4-Sulfamoilfenil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštis (**38**) su druskos rūgštimi vandenilio peroksido sudarė 1-(3-chlor-4-sulfamoil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštį (**39**). Pakeistiems benzensulfonamidams reaguojant su 1-(3-chlor-4-sulfamoil)-5-oksopirolidin-3-karboksirūgštimi (**39**) gauti sulfonamidai **40**, **41** [17].



1.7 schema. Sulfonamidų 40, 41 sintezė

Justina Kazokaitė su kolegomis [18] susintetino fluorintus karboanhidrazių IX slopiklius, pasižyminčius priešvėžinėmis savybėmis, kurie gali būti taikomi specifinėje taikinių terapijoje (žr. 1.8 schemą.). Amininimo reakcijos metu pentafluorbenzensulfonilchloridas (**42**) su amoniaku sudarė pentafluorbenzensulfonamidą (**43**). Gautas sulfonamidas veikiamas su 4-(2-merkoptoetil)benzoine rūgštimi sudarė para- pakeistą junginį **44**, kuris vykstant aromatinio nukleofilinio prisijungimo reakcijai su ciklooktilaminu ir ciklododecilaminu sudarė 4-(2-{{3-(ciklooktilamino)-2,5,6-trifluor-4-sulfamoilfenil}tio}etil)benzoinę (**45**) ir 4-(2-{{3-(ciklododecilamino)-2,5,6-trifluor-4-sulfamoilfenil}tio}etil)benzoinę rūgštis (**46**) [18].



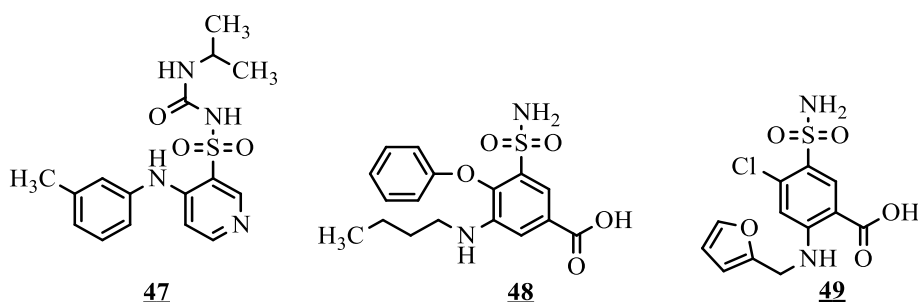
(a) NH₃, THF; (b) (C₂H₅)₃N, CH₃OH, HCl; (c) ciklooktilaminas, (C₂H₅)₃N, DMSO, po 24 val. H₂O₂, HCl; (d) ciklododecilaminas, (C₂H₅)₃N, DMSO, po 36 val. H₂O₂, HCl

1.8 schema. Fluorintų karboanhidrazių IX slopiklių 45, 46 sintezė

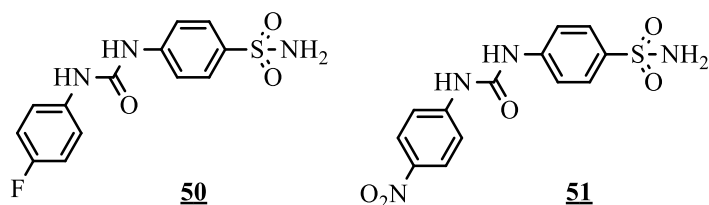
1.1.3. Bioaktyvūs, sulfonamidinį fragmentą turintys junginiai

Sulfonamidinį fragmentą turinti heterociklinių junginių klasė pasižymi plačiomis pritaikymo galimybėmis tiek pramonėje, tiek mokslo srityje. Šie heterocikliniai junginiai dažnai sutinkami vaistinių preparatų sudėtyje, pasižymi biologiniu aktyvumu: antibakterinėmis, priešvėžinėmis savybėmis; žinomi kaip karboanhidrazių slopikliai – gliukomai gydyti [19], [20] bei acetilcholinesterazė – Alzheimerio ligai gydyti [21], [22], [23]; diuretikai [24] bei nutukimą mažinantys vaistai [25]. Taip pat naudojami tiek medicinoje, tiek veterinarijoje, terapiniam bei profilaktiniam gydymui kovojant su įvairiomis ligomis [14].

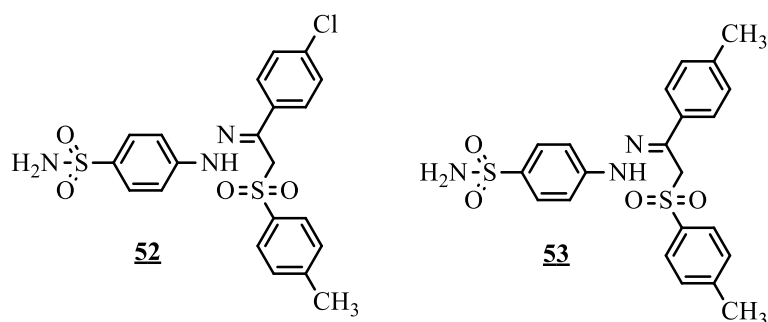
Diuretikai – tai vaistai, kurie skatina šlapimo susidarymą inkstuose bei jo išsiskyrimą iš organizmo kartu su pertekliu vandeniu, druskomis, metaboliniais produktais bei toksiniais. Karboanhidrazių slopikliai, atrasti 1930 metais, buvo pirmieji mažiau toksiški diuretikai išstūmę gyvsidabrinčius. Dabar karboanhidraziniai slopikliai retai naudojami kaip diuretikai, dėl šalutinio poveikio sukeliančio šarminę diurezę, hiperchloreminę metabolinę acidozę. Kilpiniai diuretikai (angl. *loop diuretics*) – stipriausio poveikio diuretikai, skirti širdies, inkstų nepakankamui, plaučių edemai, nefroziniui sindromui gydyti. Dažnai naudojami skubios pagalbos skyriuose, taip pat žinomi kaip nemažinantys kraujo spaudimo vaistai. Itin plačiai naudojami kilpiniai diuretikai: Torsemidas **47**, Bumetanidas **48**, Furosemidas **49** [24].



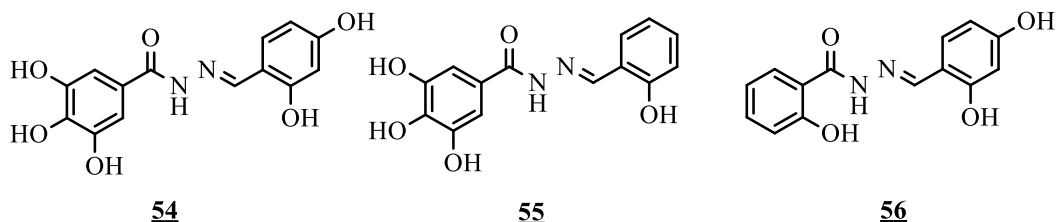
Ureido-sulfonamidiniai junginiai **50**, **51** pasižymi stipriomis priešvėžinėmis savybėmis. Susintetintų junginių **50**, **51** bioaktyvumas buvo tirtas *in vivo* 4T1 – krūties augliui gydyti. Tyrime testuotos pelės, kurioms į veną suleistos 4T1 ląstelės. Po mėnesio tyrime dalyvavusioms pelėms nustatytos metastazės plaučiuose. Taikant bioluminescencines vaizdo technologijas (angl. *bioluminescence imaging techniques*) buvo gauti rezultatai, jog susintetinti junginiai **50**, **51** pasižymi metastazių augimą ir plitimą slopinančiu efektu [13].



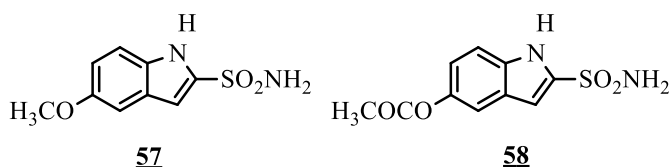
Benzensulfonamidinių junginių su *p*-Cl-C₆H₅ ir *p*-CH₃-C₆H₅ pakaitais citotoksinis aktyvumas buvo tiriamas krūties adenokarcinomos ląstelėse (MCF-7) bei krūties vėžio ląstelėse (MDA-MB231). Gauti rezultatai parodė, jog susintetinti junginiai **52**, **53** pasižymi geresniu citotoksinu aktyvumu kovojant su (MCF-7) ląstelėmis, negu su (MDA-MB231) ląstelėmis [26].



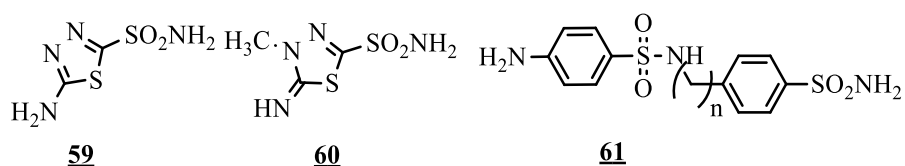
Hidrazonai su hidroksi- pakaitais **54–56** pasižymi antioksidaciniu aktyvumu. Susintetinti aromatiniai hidrazonai **54–56** testuoti *in vitro* taikant DPPH, ABTS, FTC antioksidacinio aktyvumo metodus. Rezultatai parodė, kad gauti junginiai **54–56** yra geros antioksidacinės veikliosios medžiagos, ypatingu aktyvumu pasižymi hidrazonai – su dviem ($R_2=R_3=OH$) **56** arba trim hidroksigrupėmis ($R_1=R_2=R_3=OH$) **54, 55**. Tai galima paaiškinti praturtinta konjuguota sistema, kuri suteikia hidrazono molekūlėms antioksidacinį aktyvumą [27].



Indol-2-sulfonamidai yra akių hipotenzinės aktyvios medžiagos. Sintezės metu gauti junginiai **57, 58** – puikūs karboanhidrazių slopikliai, sumažinantys akiespūdį, sergant akių hipertenzija. Aprašytame tyrime testuoti triušiai su šiuo sutrikimu. Nustatyta, jog gautas 5-metoksi-1*H*-indol-2-sulfonamidas (**57**) ir 2-sulfamoil-1*H*-indol-5-il acetatas (**58**) pasižymi efektyviu akiespūdzio sumažinimu, IC_{50} vertės atitinkamai 16 nM ir 11 nM [28].



Šistosomatozė – tai *Schistosoma mansoni* siurbikių sukelta liga, pažeidžianti virškinimo traktą, kepenis, blužnį, nervų sistemą, šlapimo takus. Pagal paplitimą priklausanti tropinių ligų grupei [29], [30]. Neseniai α -karboanhidrazės (CA, EC 4.2.1.1) buvo nuklonuotos ir pritaikytos *Schistosoma mansoni* karboanhidrazėms (SmCA). Taip pat buvo nustatyta, jog *Schistosoma* kirmelės nesukėlė infekcijos pelėms, kurių SmCA genas buvo nuslopintas RNR interfazės metu. Tyrime pateikti aromatiniai / heterocikliniai sulfonamidiniai junginiai pasižymėjo silpno ir vidutinio stiprumo slopinimo efektu, tačiau ne tokiu geru kaip žmogaus karboanhidrazės. Vidutinio stiprumo slopinimo efektu pasižymėję heterocikliniai junginiai **59–61** K_1 124,2–325,1 nM [29], [30].



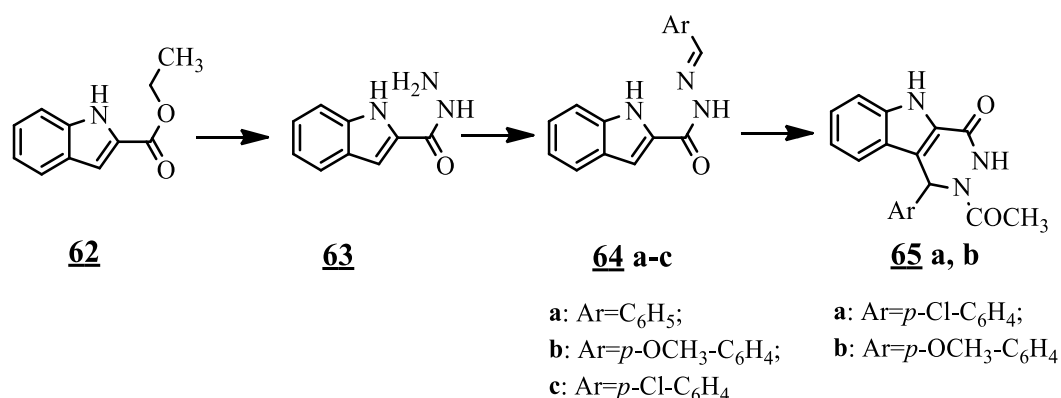
Sulfonamidinės grupės, įeinančios į heterociklinių junginių sudėtį, priskiriamos prie biologiškai aktyvių struktūrų (angl. *scaffolds*). Puikus bioaktyvumo pavyzdys – butirilcholinestazės slopikliai vaistiniuose preparatuose gali būti naudojami Alzheimerio ligos simptomams gydyti. Šie slopikliai buvo susintetinti iš sulfonamidinių junginių bei pasižymėjo bioaktyvumu mažose koncentracijose. Tai paskatino sulfa-vaistus pritaikyti įvairioms ligoms gydyti: centrinės nervų sistemos sutrikimams [31], diabetui [32], psichinėms ligoms [33], įvairių navikų bei vėžinių ligų formoms. Per pastaruosius 10 metų susintetinta ir aprašyta daugybė daugiafunkcinių biologiškai aktyvių sulfonamidinių junginių, padėsiančių kovoti tiek su infekcinėmis, tiek su bakterinėmis ligomis [34].

1.2. Rūgščių hidrazidų reakcijos

Hidrazidai paprastai gaunami vykdant hidrazinų reakcijas su rūgščių junginiais, tokiais kaip esteriais, rūgščių chloridais ar amidais. Rūgščių hidrazidams būdinga struktūra (R–NHNH₂), kur R yra acilgrupė. Dažniausiai sutinkamos hidrazidų gavimo reakcijos su esteriais ir hidrazino hidratu, kurių metu gaunami hidrazidai, pasižymintys didele reakcijos išeiga. Šios reakcijos paprastai įvyksta itin sparčiai [35]. Vienos iš žinomiausių rūgščių hidrazidų reakcijų yra su įvairiai pakeistais aromatiniais, heteroaromatiniais aldehidais, ketonais bei diketonais, susidarant hidrazonams.

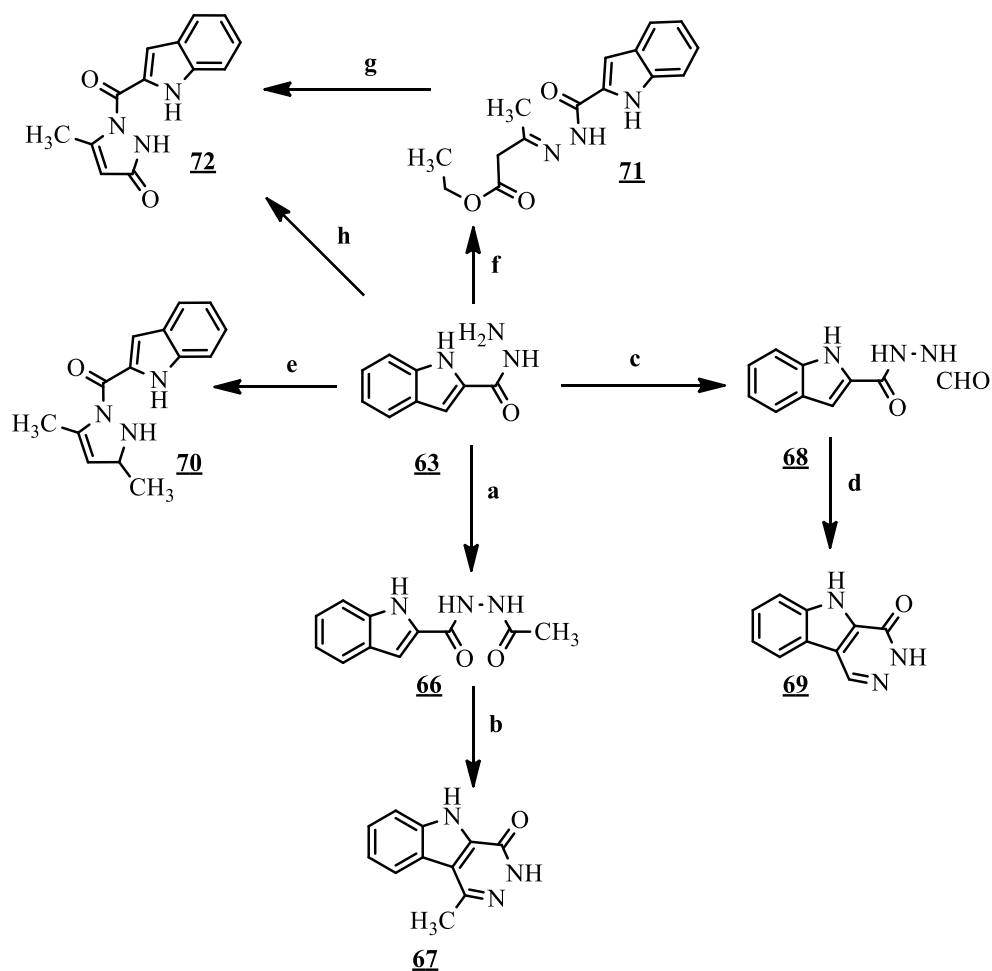
Hidrazonai – grupė junginių, įeinančių į Šifo bazių šeimą bei turinčių būdingą struktūrą (–CH=N–N=C–). Dvi tarpusavyje susijungusios (angl. inter-linked) azoto molekulės skiriasi nuo iminų, oksimų ir kitų. Lyginant paprastus hidrazonus su Šifo bazėmis acil-, aril- ir heteroaril-, šios turi papildomas donorines karbonilines grupes, kurios suteikia lankstumo ir universalumo. Būtent dėl to hidrazonai yra puikūs polidentatiniai chelatai, galintys sudaryti įvairius kompleksus su pereinamaisiais metalais [36].

Abd El-Wareth'as, A. O. Sarhan'as [37] įvykdė ir aprašė indol-2-karboksilinės rūgšties hidrazido (**63**) su aromatiniais aldehidais ir šių su acetilchloridu sintezės reakcijas (žr. 1.9 schemą.). Vykdant indol-2-karboksilinės rūgšties etilesterio (**62**) reakciją su hidrazino hidratu gautas hidrazidas **63**, kuris kondensacijos reakcijos metu reagavo su aromatiniais aldehidais ir sudarė hidrazonus **64 a–c**. Reaguojant atitinkamiems hidrazonams **64 b, c** su acetil chloridu susiformavo indol[2,3-*d*]piridazino junginiai **65 a, b** [37].



1.9 schema. Hidrazonų **64 a–c** bei indol[2,3-*d*]piridazino junginių **65 a, b** sintezė

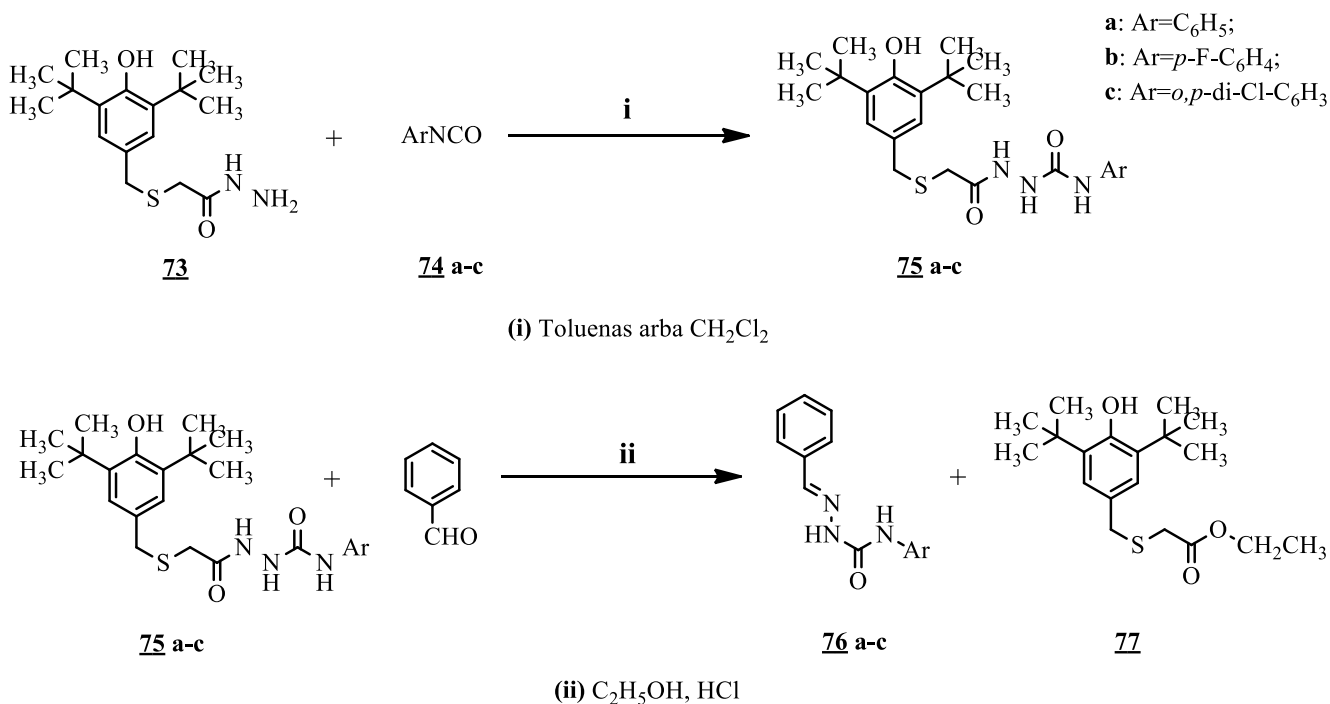
Antroje šio darbo [37] dalyje vykdytos hidrazidų-hidrazonų **67, 68, 69, 70, 72** sintezės reakcijos (žr. 1.10 schemą.). Acetilinant hidrazidą **63** acto rūgštyje susiformavo 2-acetilhidrazinkarbonilindolas (**63**), kuris ciklizavosi į indol[3,2-*b*]piridazino junginį **67**. Reaguojant hidrazidui **63** su skruzdžių rūgštimi susidarė *N*-formil junginys **68**, kuris ciklizavosi į indol[3,2-*b*]piridazino junginį **69** kaitint mišinio lydimosi temperatūroje 10 minučių (išeiga 43%). Kondensacijos reakcijos metu hidrazidą **63** veikiant acetilacetonu etanolyje susidarė pirazolo junginys **70** (išeiga 64%). Reaguojant hidrazidui su etil acetoacetatu susidarė esteris **71**, šis ciklizavosi iki pirazolono junginio **72** kaitint mišinio lydimosi temperatūroje 10 minučių. Taip pat pirazolono junginys **72** gaunamas reaguojant hidrazidui su acetoacetatu etanolio ir acto rūgšties mišinyje (išeiga 34%) [37].



(a) CH_3COOH ; (b) POCl_3 , 1,4-dioksanas; (c) HCOOH ; (d) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, lyd. tempr. 10 min.; (e) acetilacetonas; (f) acetoacetatas; (g) CH_3OH , lyd. tempr. 10 min.; (h) etil acetoacetatas

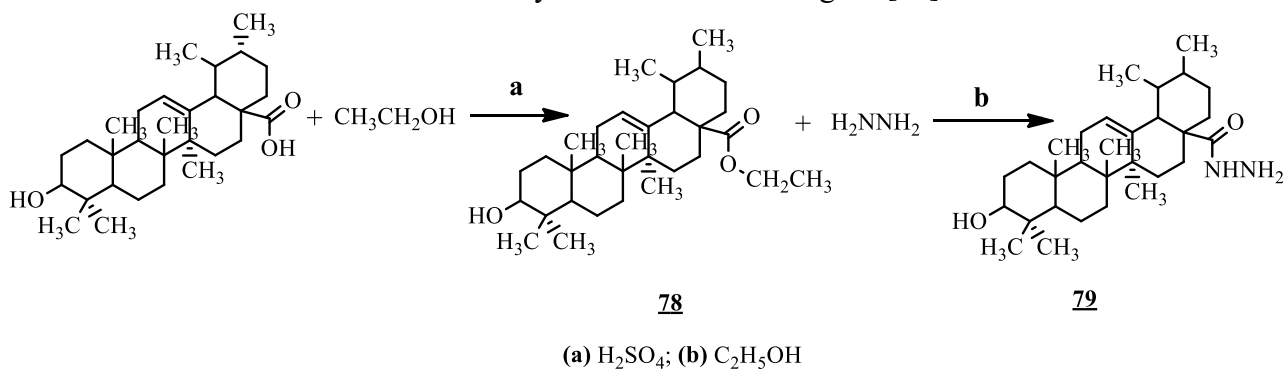
1.10 schema. Hidrazidų-hidrazonų **67**, **68**, **69**, **70**, **72** sintezė

Amit R. Nath'as ir Wageeh A. Yehye'as [38] įvykdė semikarbazidų / semikarbazonų sintezės reakcijas (žr. 1.11 schemą). Rūgščių hidrazidas **73** ištirpintas toluene 20 ml ir subertas atitinkamo arilizocianato kiekis 3,12 mmol **74** a–c, gauti kristalai nufiltruoti ir perkristalinti iš tolueno. Dichlormetanas naudotas **75** c junginio sintezei, kadangi 2,4-dichlorfenilizociatas nėra tirpus toluene. Gauti semikarbazidai **75** a–c ištirpinti etanolyje 10 ml, subertas benzaldehidu 0,65 mmol ir sulašintas katalitinis druskos rūgšties kiekis. Reakcijos vykdytos apytiksliai 4–5 valandas 90 °C temperatūroje. Susiformavo semikarbazonai **76** a–c (išeiga 90–92 %) ir acto rūgšties esteris **77** (išeiga 70–80 %) [38].



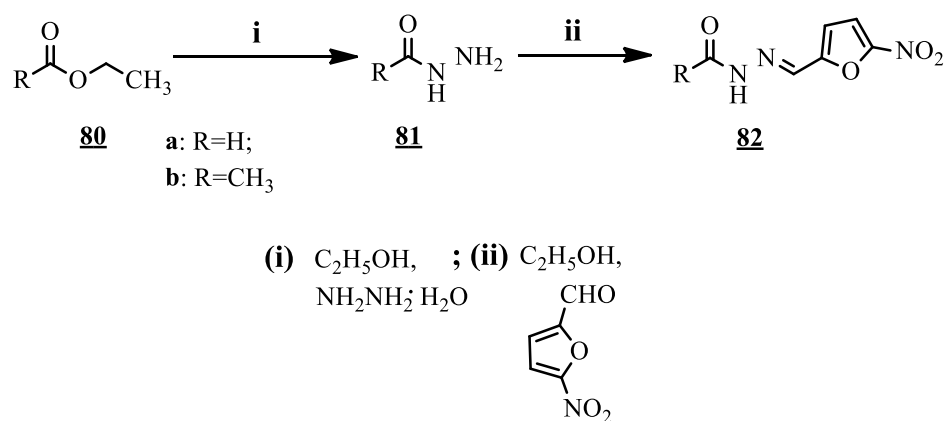
1.11 schema. Semikarbazidų / semikarbazonų **75**, **76 a–c** sintezė

Muafia Jabeen, Sajjad Ahmad'as [39] su kolegomis susintetino ursolinės rūgšties hidrazidą **79** (žr. 1.12 schemą.). Vykdydami ursolinės rūgšties 0,2 mol esterifikacijos reakciją etanolyje 0,2 ml ir koncentruotos sieros rūgštyje 0,4 mol susiformavo esteris **78**. Šis **78** reagavo su hidrazino hidratu 1,0 g etanolyje ir sudarė ursolinės rūgšties hidrazidą **79**, kurio išeiga 85 %. Gauti hidrazidai gali sudaryti kompleksus su įvairiais metalais, tokiais kaip stibiu, geležimi, variu ir cinku – kurie pasižymi stipresnėmis antibakterinėmis ir antioksidacinėmis savybėmis nei ursolinė rūgštis [39].



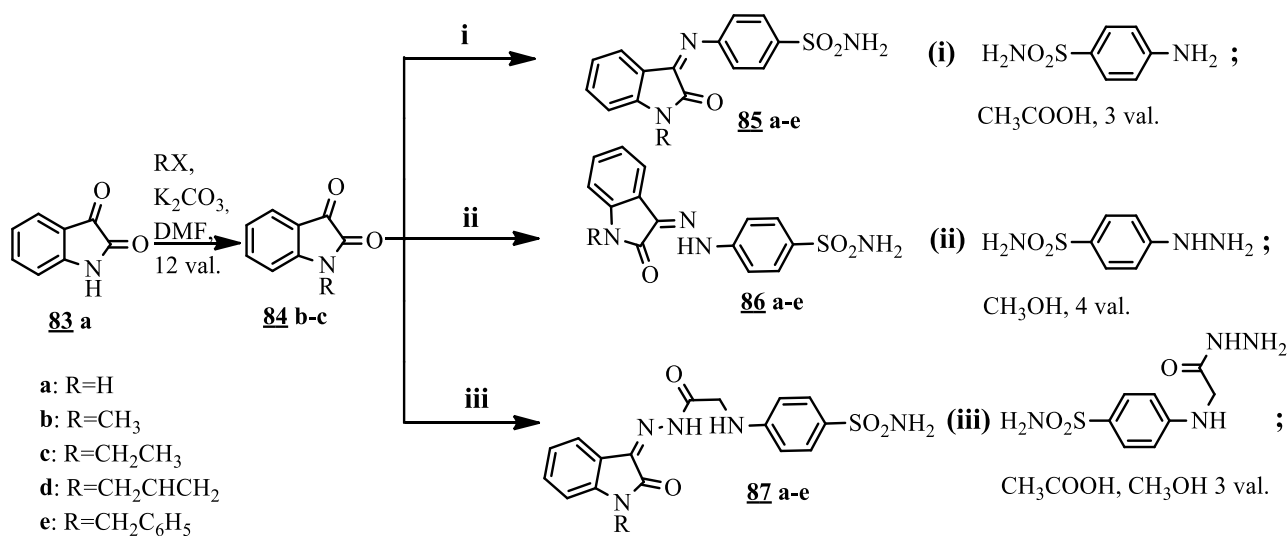
1.12 schema. Bendroji ursolinės rūgšties hidrazido **79** sintezė

Lukasz Popiolek'as ir Anna Biernasiuk su kolegomis [40] atliko nitrofurazono darinių sintezę **80 a–b** (žr. 1.13 schemą.). Atitinkama etilesterio karboksirūgštis **80** 0,01 mol ištirpinta etanolyje ir sulašintas hidrazino monohidratas 0,011 mol, reakcija vykdyta 2 valandas. Gauti kristalai perkristalinti iš etanolio. Susiformavę karboksirūgšties hidrazido kristalai **81** ištirpinti etanolyje 10–20 ml bei sulašintas 5-nitro-2-furaldehidus, reakcija vykdyta 3 valandas. Gauti nitrofurazonai **82 a–b** gryninti vykdydami perkristalinimą iš etanolio. Junginiai pasižymėjo antibakterinėmis savybėmis prieš *Staphylococcus* ir *Bacillus* bakterijas [40].



1.13 schema. Nitrofurazono junginių **82 a–b** sintezė

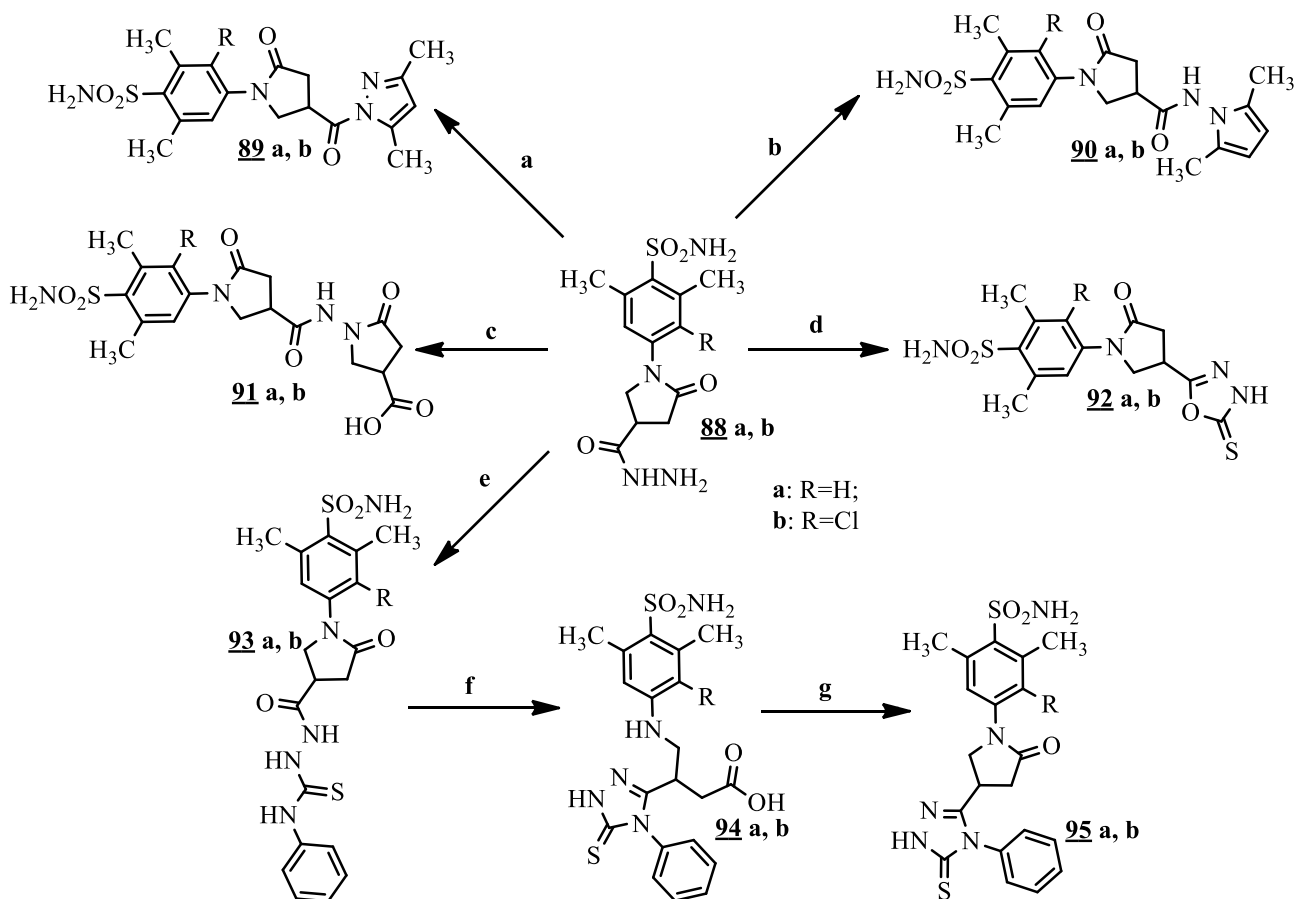
Riham F. George'as, Mona F. Said, Silvia Bua, Claudiu T. Supuran'as ir kiti [41] įvykdė 2-oksoindolo junginių **85–87 a–e**, turinčių benzensulfonamidinį fragmentą, sintezę (žr. 1.14 schemą.). Alkilinimo metu iš indolino-2,3-diono (**83 a**) ir alkilhalogenidų DMF esant bazei – kalio karbonatui – gauti pakeisti isatinai **84 b–c**. Susidarę tarpiniai junginiai kondensuoti su benzensulfonamidu ledinėje acto rūgštyje – gauti 4-(2-oksindolin-3-ilidenamino)benzensulfonamidai **85 a–e**; kondensuoti su 4-hidrazinilbenzensulfonamidu bei hidrokloridu metanolyje – 4-[2-(2-oksindolin-3-ilideno)hidrazinil]benzensulfonamidai **86 a–e**; kondensuoti su 4-(2-hidrazinil-2-oksoetilamino)benzensulfonamidu ledinėje acto rūgštyje ir metanolyje – 4-(2-oksindolin-3-ilideno)hidrazinil-2-oksoetilaminobenzensulfonamidai **87 a–e** [41].



1.14 schema. 2-Oksoindolo junginių **85–87 a–e** sintezė

Irena Vaškevičienė su kolegomis [42] įvykdė ir aprašė rūgščių hidrazidų reakcijas, kurių metu susidarė junginiai **89–95 a, b** (žr. 1.15 schemą.). Reaguojant hidrazidams **88 a, b** su alifatiniais diketonais susiformavo penkianariai heterocikliniai junginiai, o veikiant 2,4-pentandionu gauti dimetilpirazolo dariniai **89 a, b** (išeiga 72–74%); su 2,5-heksandionu susiformavo dimetilpirolo dariniai **90 a, b** (išeiga 77%). Pirolidin-2-dionų junginiai **91 a, b** (išeiga 92%) gauti reaguojant pradinėms medžiagoms **88 a, b** su 2-metilensukcinato rūgštimi vandenyje. Oksadiazolo žiedas susiformavo reaguojant hidrazidams **88 a, b** su kalio šarmu, anglies disulfidu metanolyje. Gautų 1,3,4-oksadiazolo-2-tionų **92 a, b** išeiga siekia 69–83%. Veikiant hidrazidus **88 a, b** fenilzotiocianatu

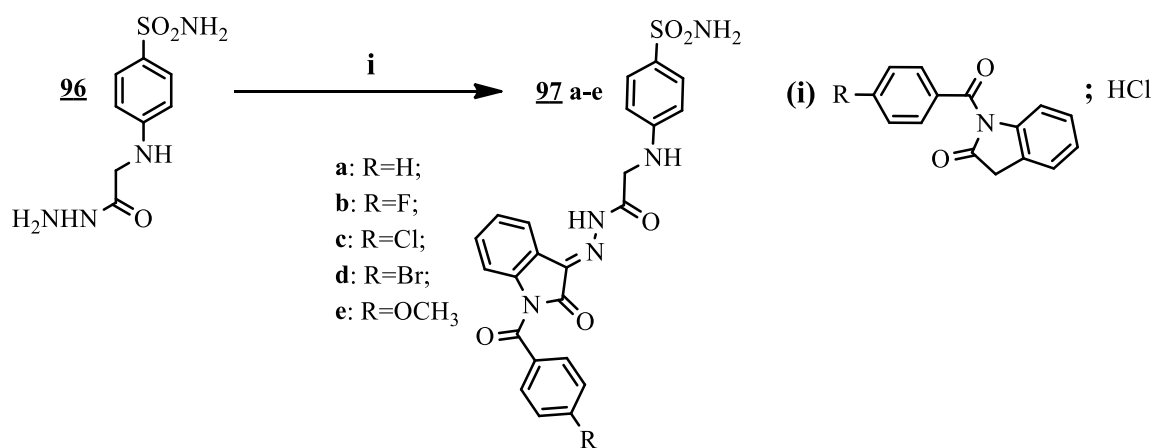
metanolyje susidarė *N*-fenilhidrazin-1-karbotioamidai **93 a, b** (išeiga 75–91%), kurie ciklizuoti šarminėje terpėje iki 1,2,4-triazol-5-tionų **94 a, b** (išeiga 74–84%). Šioje reakcijoje taip pat vyko ir piroolidinono ciklo atsidarymas iki atitinkamų γ -aminorūgščių, kurias pašildžius su druskos rūgštimi gauti junginiai **95 a, b** (išeiga 83–84%) [42].



(a) 2,4-Pentandionas, C₃H₇OH, 2 val.; (b) 2,5-Heksandionas, C₃H₇OH, CH₃COOH, 5 val.; (c) HOOCCH₂H₄COOH, H₂O, 24 val.; (d) KOH, CS₂, CH₃OH, 20 val.; (e) Fenilizotiocianatas, CH₃OH, 2 val.; (f) NaOH, 3 val.; (g) HCl:H₂O (1:5), 5 min.

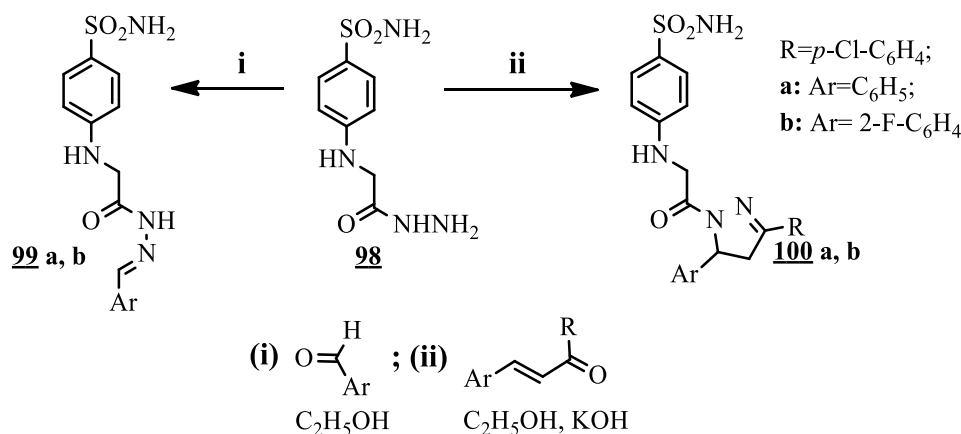
1.15 schema. Junginių **89–95 a, b** sintezė

Riham F. George'as ir kiti [15] įvykdė benzensulfonamidų **97 a–e** sintezės reakcijas reaguojant 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidui (**96**) su indoloinais bei druskos rūgštimi (žr. 1.16 schema.) [15].



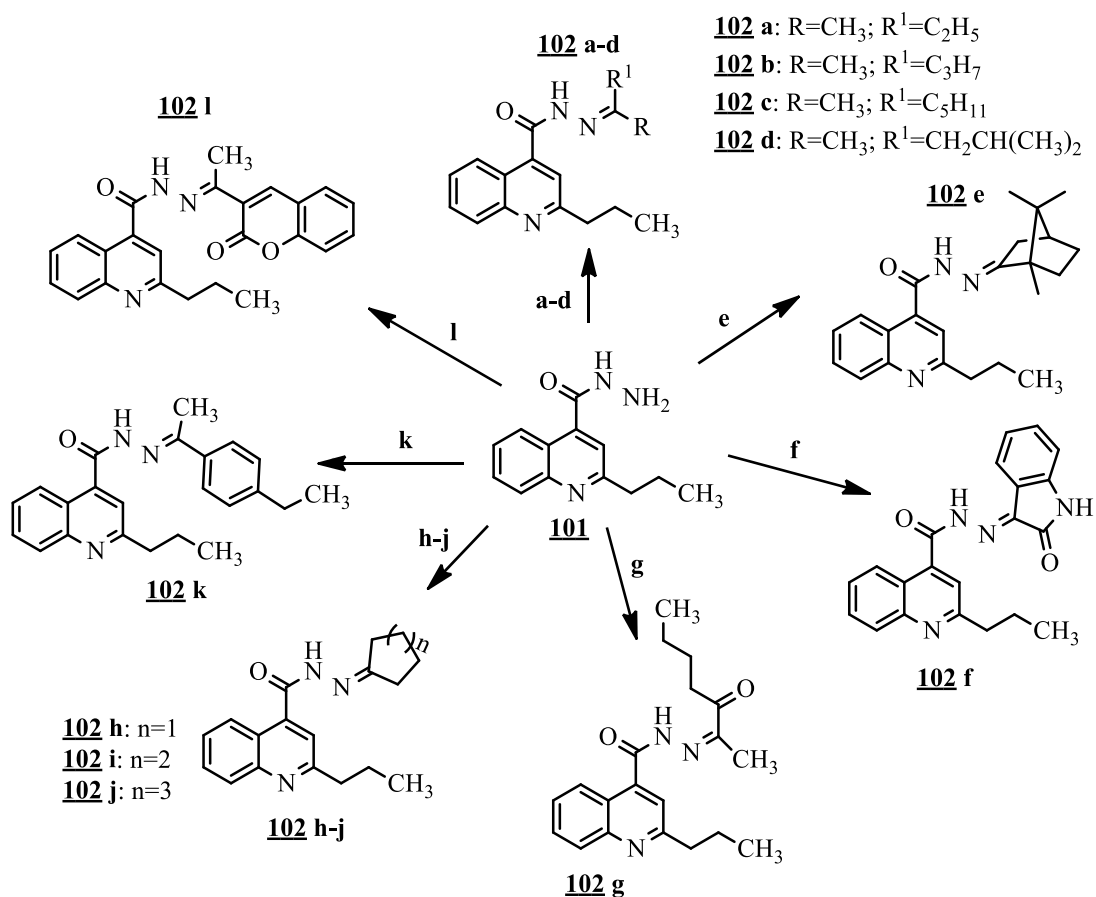
1.16 schema. Hidrazonų **97 a–e** sintezė

Tanvi V. Wani'is, Silvia Bua su kolegomis [43] atliko sintezės reakcijas reaguojant hidrazidui **98** su įvairiais aromatiniais aldehidais, kurių metu susiformavo hidrazonai **99**, **100 a, b** (žr. 1.17 schemą.). Hidrazidas **98** 0,05 mol ištirpintas etanolyje 50 ml, reaguoja su aromatiniais aldehidais 0,05 mol esant kataliziniam acto rūgšties 2–3 ml kiekiui. Reakcijos vykdytos 3 valandas, po kurių susiformavo hidrazonai **99 a, b** (išeiga 80–85%). Reaguojant chalkonams ir 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidui **98** etanolyje esant kalio hidroksido gauti hidrinti pirazolo dariniai **100 a, b** (išeiga 68–70%) [43].



1.17 schema. Junginių **99**, **100 a, b** sintezė

Olayinka O. Ajani, King T. Iyaye'as, Oluwatosin Y. Audu'as ir kiti [4] įvykdė hidrazonų **102 a–l** sintezės reakcijas, kur gauti junginiai pasižymėjo antibakterinėmis savybėmis prieš Gram-neigiamas *S. aureus*, *B. lichenformis*, *M. varians* *E. coli*, *Proteus vulgaris* ir *Pseudomonas aeruginosa* bakterijų padermes [4]. Susintetintos medžiagos **102 a–l** gali įeiti į antibiotikų bei antimaliarinių vaistų sudėtį. 2-Propilkinolin-4-karbohidrazidas (**101**) ištirpintas etanolyje 10 ml pašildant bei supiltas atitinkamas ketono kiekis 13 mmol. Reakcijos mišinys paveiktas mikrobangomis ir išgryninus taikant kolonėlinę chromatografiją gauti hidrazonai **102 a–l** (išeiga 70–90%) (žr. 1.18 schemą.) [4].



(a) 2-butanonas; (b) 2-pentanonas; (c) 2-heptanonas; (d) 4-metilpentandionas; (e) 2-bornanonas; (f) isatinas; (g) 2,3-heptandionas; (h) ciklopentanonas; (i) cikloheksanonas; (j) cikloheptanonas; (k) 4-etilacetofenonas; (l) 3-acetilkumarinas

1.18 schema. Hidrazonų 102 a–l sintezė

Apibendrinant pateiktą literatūros apžvalgą galima teigti, jog sulfonamidų ir jų darinių chemija yra įvairi tiek cheminėmis savybėmis, tiek plačiu pritaikymu medicinoje, farmacijoje, veterinarijoje, terapiniam bei profilaktiniam gydymui kovojant su įvairiomis ligomis. Per pastarąjį dešimtmetį aprašyta bei įvykdyta daugybė daugiafunkcinių biologiškai aktyvių sulfonamidinių junginių sintezės reakcijų, padedančių kovoti su įvairiomis infekcinėmis bei bakterinėmis ligomis. Itin platus biologiškai aktyvių struktūrų potencialas skatina tirti ir toliau vykdyti minėtų junginių sintezės reakcijas.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Medžiagos

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrai rašyti *Bruker Avance III* (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz) spektrometrais. Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS). Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m.d.).

IR spektrai rašyti spektrometru *PERKIN ELMER Spectrum 100 FT-IR*.

Junginių elementinė analizė atlikta *Exerter Analytical CE – 440 Elemental* aparatu.

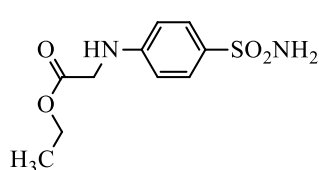
Reagentai pirkti iš "Sigma-Aldrich" firmos. Reakcijų eiga stebėta ir gautų produktų grynumas nustatytas plonasluoksnės chromatografijos būdu, naudojant *MACHERY-NAGEL ALUGRAM® SIL G/UV254* TLC plokšteles. Plokštelės ryškintos ultravioletine šviesa ($\lambda = 254$ nm ir 366 nm). Lydymosi temperatūros nustatytos atvirame kapiliare.

2.2. Tyrimų metodai

Etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acetatas (2)

Sulfanilamidas (1) (10,0 g, 58 mmol) ištirpinamas etanolyje (100 ml) pašildant iki 60 °C, sulašinamas metilbromacetatas (11 ml, 166 mmol), o po to suberiamas kalio karbonatas (6,0 g, 58 mmol). Reakcijos mišinys kaitinamas mišnio virimo temperatūroje 24 valandas. Tirpalui atvėsus ir gauti kristalai nufiltruojami. Junginys 2 gryninamas jį perkristalinant iš 2-propanolio ir vandens mišinio santykiu 3:7 (30 ml $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ ir 70 ml H_2O), t.y., junginys 2 šildant ištirpintas 2-propanolio ir vandens mišinyje. Mišinys nufiltruojamas, atvėsinamas. Išsiskyre esterio 2 kristalai nufiltruojami, praplaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiğa 11,1 g (81,79 %). Lyd. t. 142–144 °C (iš 2-propanolio ir vandens). Pagal literatūros šaltinį [43] lyd. t. 141–144 °C.



^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (t, 3H, $J=7,1$ Hz, CH_3); 3,97 (d, 2H, $J=6,4$ Hz, CH_2NH); 4,12 (kv, 2H, $J=7,1$ Hz, CH_2CH_3); 6,62 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, H_{Ar}); 6,71 (t, 1H, $J=6,4$ Hz, NHCH_2); 6,94 (s, 2H, NH_2); 7,52 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, H_{Ar}).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 14,15 (CH_3); 44,18 (NHCH_2); 60,48 (CH_2CH_3); 111,12; 127,26; 130,99; 150,89 (C_{Ar}); 170,71 (CO).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3389, 3359, 3273 (NH, NH_2); 1734 (CO); 1299, 1152 (SO_2).

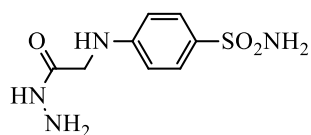
Nustatyta, %: C 46,62; H 5,60; N 10,60.

Apskaičiuota, $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, %: C 46,50; H 5,46; N 10,85.

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (3)

Etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acetatas (2) (1,0 g, 3,87 mmol) išsiterpinamas etanolyje (12 ml) pašildant, o po to supilamas hidrazino monohidratas (0,6 g, 11,61 mmol). Reakcijos mišinys šildomas mišinio virimo temperatūroje 2 valandas. Tirpalas atvėsinaamas, susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami 2-propanoliu bei džiovunami.

Išeiga 0,732 g (75,66 %). Lyd. t. 172–174 °C (iš 2-propanolio). Pagal literatūros šaltinį [43] lyd. t. 174–177 °C.



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,69 (d, 2H, *J*=6,1 Hz, CH₂NH); 4,28 (pl. s, 2H, NHNH₂); 6,60 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, H_{Ar}); 6,66 (s, 1H, NHCH₂); 6,93 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,51 (d, 2H, *J*=8,6 Hz, H_{Ar}); 9,16 (s, 1H, NHNH₂).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 44,60 (NHCH₂); 111,18; 127,20; 130,78; 151,07 (C_{Ar}); 168,76 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3344, 3033 (NH, NH₂); 1662 (CO); 1319, 1152 (SO₂).

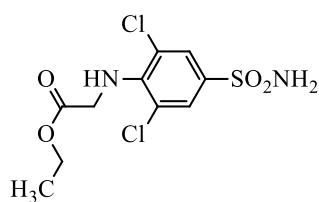
Nustatyta, %: C 39,10; H 5,05; N 23,10.

Apskaičiuota, C₈H₁₂N₄O₃S, %: C 39,34; H 4,95; N 22,94.

Etil 2-[(2,6-dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetatas (4)

Etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acetatas (2) (2,5 g, 9,6 mmol) išsiterpinamas 37% druskos rūgštis tirpale (40 ml), o po to sulašinamas vandenilio peroksidas (8 ml, 340 mmol). Reakcija vykdoma maišant mišinį kambario temperatūroje 5 valandas. Po to mišinys neutralizuojamas natrio acetato tirpalu (35 ml H₂O, 3 g CH₃COONa) iki pH 6. Kristalai nufiltruojami, praplaunami vandeniu bei džiovunami.

Išeiga 2,36 g (75,16 %). Lyd. t. 102–104 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,09–1,26 (m, 3H, CH₃); 4,05–4,19 (m, 3H, CH₂CH₃, CH₂NH); 4,37 (d, 1H, *J*=6,8 Hz, CH₂NH); 6,12 ir 6,39 (2t, 1H, *J*=6,8 Hz, NHCH₂); 6,69 ir 7,53 (2d, 1H, *J*=8,6 Hz, H_{Ar}); 7,23 (pl. s, 2H, SO₂NH₂); 7,66 (d, 1H, *J*=8,6 Hz, H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,11 (CH₃); 46,83 (NHCH₂); 60,63 (CH₂CH₃); 110,63; 116,92; 120,80; 126,65; 134,30; 144,03 (C_{Ar}); 170,64 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3407, 3295, 3225 (NH, NH₂); 1736 (CO); 1334, 1158 (SO₂).

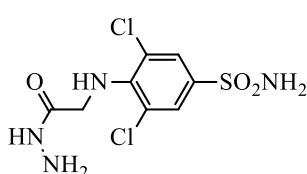
Nustatyta, %: C 36,90; H 3,85; N 8,58.

Apskaičiuota, C₁₀H₁₂Cl₂N₂O₄S, %: C 36,71; H 3,70; N 8,56.

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (5)

Etil 2-[(2,6-dichloro-4-sulfamoilfenil)amino]acetatas (4) (1,4 g, 4,2 mmol) ištirpinamas etanolyje (5 ml) pašildant, o po to supilamas hidrazino monohidratas (0,41 g, 8,3 mmol). Reakcijos mišinys šildomas mišinio virimo temperatūroje 5 valandas. Tirpalas atšaldomas, praskiedžiamas dietileteriu (5 ml), susiformavę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu ir džiovinami.

Išieiga 0,626 g (47,60 %). Lyd. t. 172–174 °C (iš propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,12 ir 4,43 (2d, 4H, *J*=5,8 Hz, CH₂NH, NHNH₂); 5,98 (t, 1H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 7,66 (s, 2H, SO₂NH₂); 8,09 (s, 2H, H_{Ar}); 9,23 (pl. s, 1H, NHNH₂).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,84 (NHCH₂); 121,15; 126,62; 134,39; 144,71 (C_{Ar}); 168,69 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3336, 3220, 3006 (NH, NH₂); 1701 (CO); 1335, 1155 (SO₂).

Nustatyta, %: C 30,37; H 3,10; N 17,60.

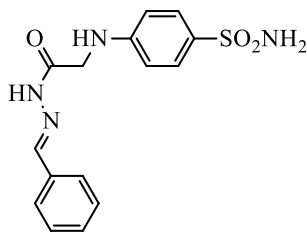
Apskaičiuota, C₈H₁₀Cl₂N₄O₃S, %: C 30,68; H 3,22; N 17,89.

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (3) kondensacijos su aldehidais produktai 6 a-f, 8

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (3) (0,3 g, 1,24 mmol) ištirpinamas etanolyje (65 ml) pašildant, o po to suberiamas atitinkamas aldehidas (1,36 mmol) bei sulašinamas katalizinis acto rūgštis kiekis (1 lašas). Reakcijos mišinys šildomas mišinio virimo temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atvėsinaamas, susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu bei džiovinami. Susidarę junginiai BMR spektruose, užrašytuose DMSO-d₆ tirpale, stebimi *E/E* ir *Z/E* izomerų mišinių pavidalu, kuriuose vyrauja *E/E* izomerai.

4-[[2-(2-Benzilidenhidrazinil)-2-oksoetil]amino]benzenosulfonamidas (6 a)

Išieiga 0,28 g (67,96 %). Lyd. t. 190–192 °C (iš 2-propanolio). Pagal literatūros šaltinį [43] lyd. t. 223–226 °C.



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 60/40), 3,89 ir 4,32 (2d, 2H, *J*=5,9 Hz, CH₂NH); 6,42–6,78 (m, 3H, NHCH₂, H_{Ar}); 6,93 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,30–7,80 (m, 7H, H_{Ar}); 8,02 ir 8,24 (2s, 1H, CH=N); 11,51 ir 11,55 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,46 (NHCH₂); 111,22; 126,91; 127,21; 128,81; 129,91; 130,54; 134,05; 151,20 (C_{Ar}); 143,62 (NCH); 170,77 (CO).

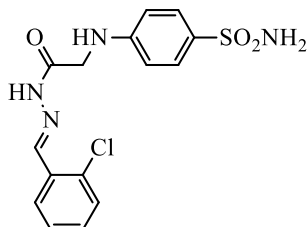
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3388, 3814, 3253 (NH, NH₂); 1686 (CO); 1573, 1558 (C=N); 1313, 1150 (SO₂).

Nustatyta, %: C 52,01; H 4,68; N 16,60.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₆N₄O₃S, %: C 52,20; H 4,85; N 16,86.

4-({2-[2-(2-Chlorbenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil}amino)benzensulfonamidas (6 b)

Išgaiga 0,361 g (79,34 %). Lyd. t. 240–242 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 60/40), 3,91 ir 4,34 (2d, 2H, *J*=5,9 Hz, CH₂NH); 6,54 ir 6,75 (2t, 1H, *J*=5,9 Hz, NHCH₂); 6,60–6,73 (m, 2H, H_{Ar}); 6,94 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,29–8,11 (m, 6H, H_{Ar}); 8,41 ir 8,64 (2s, 1H, CH=N); 11,73 ir 11,78 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,52 (NHCH₂); 111,23; 126,85; 127,04; 127,21; 127,62; 129,88; 130,58; 131,40; 132,92; 133,11; 139,62; 151,21 (C_{Ar});

142,82 (NCH); 170,97 (CO).

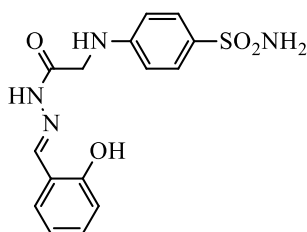
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3403, 3275 (NH, NH₂); 1690 (CO); 1520 (C=N); 1327, 1147 (SO₂).

Nustatyta, %: C 49,30; H 4,16; N 15,12.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₅ClN₄O₃S, %: C 49,12; H 4,12; N 15,29.

4-({2-[2-(2-Hidroksibenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil}amino)benzensulfonamidas (6 c)

Išgaiga 0,145 g (33,56 %). Lyd. t. 238–240 °C (iš 2-propanolio). Pagal literatūros šaltinį [43] lyd. t. 213–216 °C.



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 60/40), 3,92 ir 4,29 (2d, 2H, *J*=5,8 Hz, CH₂NH); 6,51 ir 6,75 (2t, 1H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 6,57–6,72 (m, 2H, H_{Ar}); 6,80–7,01 (m, 4H, SO₂NH₂, H_{Ar}); 7,17–7,80 (m, 4H, H_{Ar}); 8,32 ir 8,46 (2s, 1H, CH=N); 10,07 ir 11,08 (2s, 1H, OH); 11,50 ir 11,75 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,48 (NHCH₂); 111,29; 116,35; 118,62; 119,35; 120,08; 127,29; 129,28; 131,08; 147,38; 151,05; 156,39; 157,29 (C_{Ar});

141,31 (NCH); 170,39 (CO).

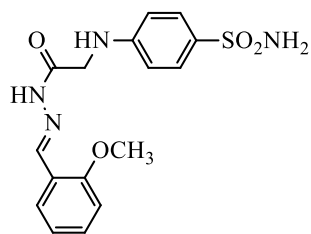
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3439, 3265 (NH, NH₂); 1682 (CO); 1511 (C=N); 1320, 1148 (SO₂).

Nustatyta, %: C 51,50; H 4,69; N 16,02.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₆N₄O₄S, %: C 51,71; H 4,63; N 16,08.

4-({2-[2-(2-Metoksibenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil}amino)benzensulfonamidas (6 d)

Išėiga 0,268 g (59,68 %). Lyd. t. 208–210 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 60/40), 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (s, 2H, CH₂NH); 6,43–6,77 (m, 3H, NHCH₂, H_{Ar}); 6,93 (s, 2H, SO₂NH₂); 6,96–7,95 (m, 6H, H_{Ar}); 8,36 ir 8,58 (2s, 1H, CH=N); 11,51 ir 11,53 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,50 (NHCH₂); 55,69 (OCH₃); 111,22; 111,78; 120,73; 122,08; 125,56; 127,21; 130,53; 130,95; 131,39; 139,29; 151,21; 157,60 (C_{Ar}); 142,38 (NCH); 170,64 (CO).

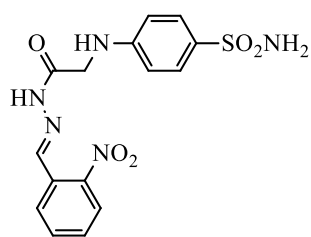
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3387, 3327, 3266, 3191 (NH, NH₂); 1685 (CO); 1544 (C=N); 1315, 1148 (SO₂).

Nustatyta, %: C 53,01; H 4,99; N 15,44.

Apskaičiuota, C₁₆H₁₈N₄O₄S, %: C 53,03; H 5,01; N 15,46.

4-({2-[2-(2-Nitrobenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil}amino)benzensulfonamidas (6 e)

Išėiga 0,29 g (61,70 %). Lyd. t. 212–214 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 60/40), 3,93 ir 4,31 (2d, 2H, *J*=5,8 Hz, CH₂NH); 6,54 ir 6,74 (2t, 1H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 6,61–6,73 (m, 2H, H_{Ar}); 6,94 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,46–8,16 (m, 6H, H_{Ar}); 8,37 ir 8,65 (2s, 1H, CH=N); 11,82 ir 11,88 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,47 (NHCH₂); 111,21; 124,46; 124,68; 127,21; 128,01; 128,68; 130,50; 131,03; 133,46; 138,97; 148,01; 151,19 (C_{Ar}); 142,35 (NCH); 171,13 (CO).

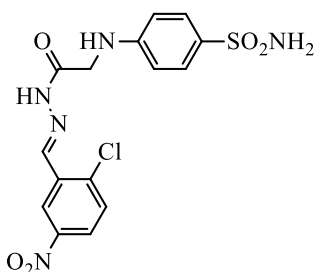
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3446, 3361, 3279 (NH, NH₂); 1704 (CO); 1556 (C=N); 1306, 1148 (SO₂).

Nustatyta, %: C 47,50; H 4,02; N 18,32.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₅N₅O₅S, %: C 47,74; H 4,01; N 18,56.

4-([2-[2-(2-Chlor-5-nitrobenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil]amino)benzensulfonamidas (6 f)

Išėiga 0,41 g (80,29 %). Lyd. t. 260–262 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 60/40), 3,95 ir 4,41 (2d, 2H, *J*=6,0 Hz, CH₂NH); 6,59 ir 6,79 (2t, 1H, *J*=6,0 Hz, NHCH₂); 6,68 (t, 2H, *J*=8,3 Hz, H_{Ar}); 6,94 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,54 (t, 2H, *J*=8,3 Hz, H_{Ar}); 7,71–8,43 (m, 3H, H_{Ar}); 8,66 ir 8,70 (2s, 1H, CH=N); 11,90 ir 11,99 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,66 (NHCH₂); 111,44; 121,31; 125,42; 127,51; 131,78; 137,6; 139,07; 147,03; 151,23 (C_{Ar}); 141,18 (NCH); 171,46

(CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3407, 3292, 3099 (NH, NH₂); 1703 (CO); 1520 (C=N); 1353, 1153 (SO₂).

Nustatyta, %: C 43,50; H 3,32; N 16,90.

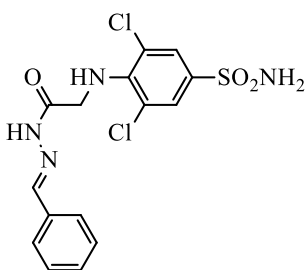
Apskaičiuota, C₁₅H₁₄ClN₅O₅S, %: C 43,75; H 3,43; N 17,01.

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (5) kondensacijos su aldehidais produktai 7 a-f, 9

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (5) (0,2 g, 0,638 mmol) išsitrpinamas etanolyje (10 ml) pašildant iki virimo, o po to supilamas atitinkamas aldehido kiekis (0,7 mmol). Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 2 valandas. Tirpalas atšaldomas, susidarę kristalai nufiltruojami bei praplaunami 2-propanoliu ir dietileteriu, džiovinami. Susidarę junginiai BMR spektruose, užrašytuose DMSO-d₆ tirpale, stebimi *E / E* ir *Z / E* izomerų mišinių pavidalu, kuriuose vyrauja *E / E* izomeras.

4-[[2-(2-Benzilidenhidrazinil)-2-oksoetil]amino]-3,5-dichlorbenzensulfonamidas (7 a)

Išėiga 0,17 g (66,41 %). Lyd. t. 233–235 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E / E* ir *Z / E* izomerų mišinys, 70/30), 4,32; 4,43 ir 4,75 (3d, 2H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,03–6,21 (m, 1H, NHCH₂); 7,30–7,61 (m, 5H, H_{Ar}); 7,65 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,69–7,78 (m, 2H, H_{Ar}); 8,02 ir 8,24 (2s, 1H, CH=N); 11,56; 11,61, 11,64 ir 11,67 (4s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,83 (NHCH₂); 110,91; 116,85; 120,52; 121,08; 126,11; 126,65; 128,28; 130,02; 131,52; 133,85; 144,12; 146,92 (C_{Ar}); 144,67 (NCH); 170,78 (CO).

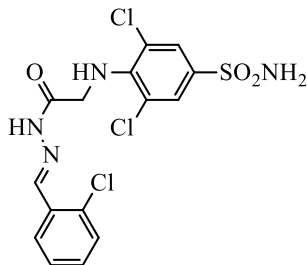
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3441, 3339 (NH, NH₂); 1695 (CO), 1333, 1157 (SO₂).

Nustatyta, %: C 44,48; H 3,70; N 13,80.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₄Cl₂N₄O₃S, %: C 44,90; H 3,52; N 13,96.

**3,5-[Dichlor-4-({2-[2-(2-chlorbenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil})amino]benzensulfonamidas
(7 b)**

Išgiga 0,20 g (71,97 %). Lyd. t. 285–287 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 4,33 ir 4,77 (2d, 2H, *J*=5,8 Hz, CH₂NH); 6,13 (t, 1H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 7,29–7,59 (m, 5H, H_{Ar}); 7,67 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,87–7,99 (m, 1H, H_{Ar}); 8,40 ir 8,60 (2s, 1H, CH=N); 11,80 ir 11,84 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,84 (NHCH₂); 120,57; 126,61; 127,70; 129,29; 131,17; 132,98; 133,90; 140,16 (C_{Ar}); 144,46 (NCH); 168,84 (CO).

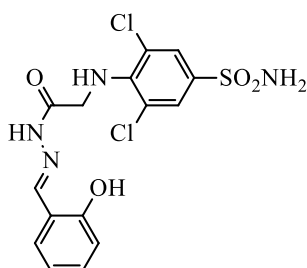
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3350, 3319 (NH, NH₂); 1687 (CO); 1524 (C=N); 1299, 1152 (SO₂).

Nustatyta, %: C 41,67; H 3,05; N 12,67.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₃Cl₃N₄O₃S, %: C 41,35; H 3,01; N 12,86.

**3,5-[Dichlor-4-({2-[2-(2-hidroksibenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil})amino]benzensulfonamidas
(7 c)**

Išgiga 0,221 g (83,10 %). Lyd. t. 250–252 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 4,34 ir 4,72 (2d, 2H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,07–6,21 (m, 1H, NHCH₂); 6,83–7,61 (m, 6H, H_{Ar}); 7,67 (s, 2H, SO₂NH₂); 8,31 ir 8,42 (2s, 1H, CH=N); 10,07 ir 11,00 (2s, 1H, OH); 11,61 ir 11,82 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,84 (NHCH₂); 116,36; 120,51; 126,61; 129,20; 131,30; 133,88; 141,96; 147,24; 156,47 (C_{Ar}); 144,65 (NCH); 170,36 (CO).

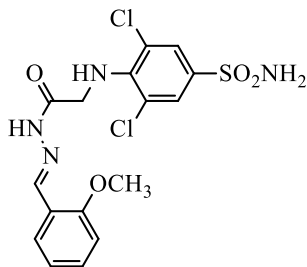
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3380, 3347 (NH, NH₂); 1692 (CO); 1529 (C=N); 1298, 1153 (SO₂).

Nustatyta, %: C 43,30; H 3,25; N 13,37.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₄Cl₂N₄O₄S, %: C 43,18; H 3,38; N 13,43.

3,5-[Dichlor-4-({2-[2-(2-metoksibenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil})amino]benzensulfonamidas (7 d)

Išėiga 0,15 g (54,51 %). Lyd. t. 242–244 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 3,84 (s, 3H, CH₃); 4,30 ir 4,73 (2d, 2H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,00–6,25 (m, 1H, NHCH₂); 7,02 (t, 2H, *J*=7,7 Hz, H_{Ar}); 7,09 ir 7,78 (2d, 2H, *J*=7,7 Hz, H_{Ar}); 7,27–7,49 (m, 2H, H_{Ar}); 7,66 (s, 2H, SO₂NH₂); 8,36 ir 8,55 (2s, 1H, CH=N); 11,60 ir 11,66 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,86 (NHCH₂); 55,70 (OCH₃); 111,84; 121,93; 125,28; 126,63; 131,51; 133,85; 139,78; 142,36; 157,63 (C_{Ar}); 144,69 (NCH); 170,63 (CO).

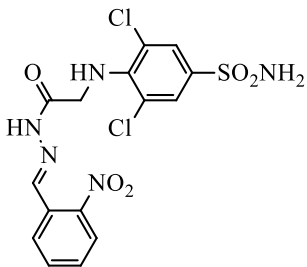
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3451, 3350, 3257 (NH, NH₂); 1687 (CO); 1533 (C=N); 1328, 1170 (SO₂).

Nustatyta, %: C 44,30; H 3,85; N 12,80.

Apskaičiuota, C₁₆H₁₆Cl₂N₄O₄S, %: C 44,56; H 3,74; N 12,99.

3,5-[Dichlor-4-({2-[2-(2-nitrobenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil})amino]benzensulfonamidas (7 e)

Išėiga 0,223 g (78,24 %). Lyd. t. 256–258 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 4,35 ir 4,73 (2d, 2H, *J*=5,9 Hz, CH₂NH); 6,07–6,17 (s, 1H, NHCH₂); 7,36 (s, 2H, H_{Ar}); 7,61–7,71 (m, 2H, SO₂NH₂, H_{Ar}); 7,80 ir 8,02 (2t, 4H, *J*=7,6 Hz, H_{Ar}); 8,36 ir 8,61 (2s, 1H, CH=N); 11,89 ir 11,94 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,74 (NHCH₂); 120,54; 124,52; 126,63; 127,86; 130,61; 133,88; 139,57; 148,03 (C_{Ar}); 144,63 (NCH); 171,16 (CO).

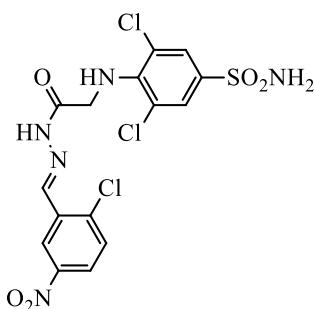
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3354, 3324, 3324, 3253 (NH, NH₂); 1678 (CO); 1511 (C=N); 1350, 1164 (SO₂).

Nustatyta, %: C 40,20; H 2,91; N 15,50.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₃Cl₂N₅O₅S, %: C 40,37; H 2,94; N 15,69.

3,5-[Dichlor-4-({2-[2-(2-chlor-5-nitrobenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil}amino)benzensulfonamidas (7 f)

Išėiga 0,194 g (63,20 %). Lyd. t. 268–270 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E / E* ir *Z / E* izomerų mišinys, 70/30), 4,36 ir 4,83 (2d, 2H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,13 (t, 1H, *J*=5,7 Hz, NHCH₂); 7,30–7,39 (m, 1H, H_{Ar}); 7,67 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,84 (d, 2H, *J*=8,8 Hz, H_{Ar}); 8,24 (dd, 2H, *J*=8,8, *J*=2,8, H_{Ar}); 8,41 ir 8,61–8,67 (s ir m, 1H, CH=N); 12,02 ir 12,05 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 45,54 (NHCH₂); 99,52; 121,09; 126,68; 128,33; 138,13; 139,10; 155,57; 158,57 (C_{Ar}); 144,53 (NCH); 170,99 (CO).

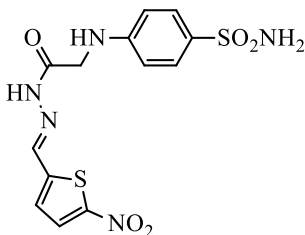
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3420, 3345, 3253, 3098 (NH, NH₂); 1697 (CO); 1526 (C=N); 1346, 1159 (SO₂).

Nustatyta, %: C 37,60; H 2,46; N 14,36.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₂Cl₃N₅O₅S, %: C 37,48; H 2,52; N 14,57.

{4-[(2-{2-[(5-Nitrotien-2-il)ideno]metilen}hidrazinil)-2-oksoetil]amino}benzensulfonamidas (8)

Išėiga 0,461 g (96,97 %). Lyd. t. 220–222 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E / E* ir *Z / E* izomerų mišinys, 60/40), 3,92 ir 4,29 (2d, 2H, *J*=5,9 Hz, NHCH₂); 6,54 ir 6,75 (2t, 1H, *J*=5,9 Hz, NHCH₂); 6,59–6,70 (m, 2H, H_{Ar}); 6,94 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,36–8,11 (m, 4H, H_{Ar}); 8,19 ir 8,50 (2s, 1H, CH=N); 11,89 ir 11,94 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 43,25 (CH₂NH); 111,22; 127,25; 129,20; 130,46; 136,91; 146,39; 150,56; 151,19 (C_{Ar}); 140,56 (NCH); 171,08 (CO).

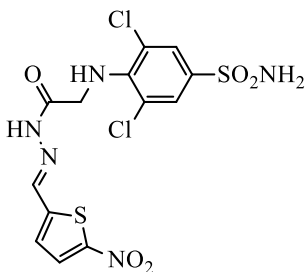
IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3413, 3286, 3117 (NH, NH₂); 1699 (CO); 1517 (C=N); 1337, 1148 (SO₂).

Nustatyta, %: C 40,50; H 3,51; N 18,10.

Apskaičiuota, C₁₃H₁₃N₅O₅S₂, %: C 40,73; H 3,42; N 18,27.

3,5-{Dichlor-4-[(2-{2-[(5-nitrotien-2-il)metilen]hidrazinil}-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (9)

Išėiga 0,234 g (80,97 %). Lyd. t. 239–240 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (*E/E* ir *Z/E* izomerų mišinys, 70/30), 4,35 ir 4,72 (2d, 2H, *J*=5,9 Hz, CH₂NH); 6,09 (t, 1H, *J*=5,9 Hz, NHCH₂); 7,29–7,59 (m, 3H, H_{Ar}); 7,66 (s, 2H, SO₂NH₂); 8,10 (d, 1H, *J*=8,4 Hz H_{Ar}); 8,18 ir 8,48 (2s, 1H, CH=N); 11,97 ir 12,02 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 46,59 (NHCH₂); 120,55; 126,60; 129,40; 130,61; 133,96; 137,39; 146,20; 150,61 (C_{Ar}); 144,54 (NCH); 171,10 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3446, 3285, 3090 (NH, NH₂); 1705 (CO); 1517 (C=N); 1333, 1159 (SO₂).

Nustatyta, %: C 34,30; H 2,65; N 15,20.

Apskaičiuota, C₁₃H₁₁Cl₂N₅O₅S₂, %: C 34,52; H 2,45; N 15,48.

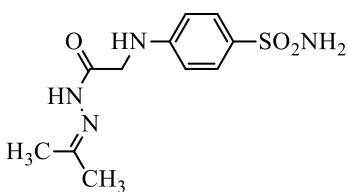
4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (3) ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (5) kondensacijos su ketonais produktai

Susidarę junginiai BMR spektruose, užrašytuose DMSO-d₆ tirpale, stebimi padėties ir posūkio *E/E*, *Z/E*, *Z/Z*, *E/Z* izomerų mišinių pavidalu.

4-({2-Okso-[2-(2-propan-2-iliden)hidrazinil]etil}amino)benzensulfonamidas (10)

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (3) (0,35 g, 1,43 mmol) ištirpinamas acetone (90 ml) pašildant. Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 24 valandas. Tirpalas nufiltruojamas ir lakios frakcijos nudistiliuojamas sumažintame slėgyje, susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu ir džiovinami.

Išėiga 0,132 g (32,43 %). Lyd. t. 222–224 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,87 ir 1,95 (2s, 6H, 2x CH₃); 3,87 ir 4,14 (2s, 2H, NHCH₂); 6,44 (pl. s, 1H, NHCH₂); 6,64 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, H_{Ar}); 6,92 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,52 (dd, 2H, *J*=8,5 Hz, *J*=3,3 Hz, H_{Ar}); 10,09 ir 10,39 (2s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 17,08 ir 25,24 (2x CH₃); 43,71 (NHCH₂); 111,16; 127,24; 130,43; 151,13; 155,91 (C_{Ar}); 170,66 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3408, 3305, 3072 (NH, NH₂); 1694 (CO); 1520 (C=N); 1313, 1145 (SO₂).

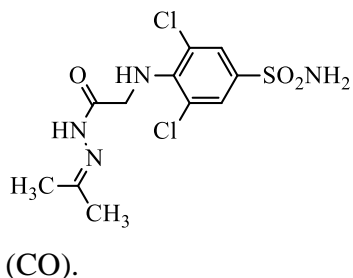
Nustatyta, %: C 46,39; H 5,79; N 19,50.

Apskaičiuota, C₁₁H₁₆N₄O₃S, %: C 46,47; H 5,67; N 19,70.

3,5-Dichlor-4-((2-okso-2-[2-(propan-2-iliden)hidrazinil]etil)amino)benzensulfonamidas (11)

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**5**) (0,2 g, 0,638 mmol) ištirpinamas acetone (40 ml) pašildant, o po to sulašinamas katalizinis acto rūgštis kiekis (3 lašai). Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 2 valandas. Tirpalas atšaldomas, o susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami 2-propanoliu, dietileteriu bei džiovinami.

Išieiga 0,165 g (73,22 %). Lyd. t. 259–260 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,86 ir 1,92 (2s, 6H, 2x CH₃); 4,29 ir 4,57 (2d, 2H, *J*=5,8 Hz, CH₂NH); 6,04 ir 6,13 (2t, *J*=5,8 Hz, 1H, CH₂NH); 7,35 (pl. s, 2H, H_{Ar}); 7,61–7,69 (m, 2H, SO₂NH₂); 10,34 (pl.s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 17,13 ir 25,27 (2x CH₃); 47,08 (NHCH₂); 120,43; 126,56; 133,76; 144,69; 151,92; 155,90 (C_{Ar}); 170,71 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3437, 3314, 3231 (NH, NH₂); 1687 (CO); 1494 (C=N); 1321, 1163 (SO₂).

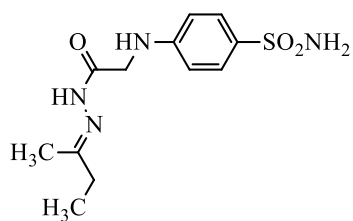
Nustatyta, %: C 37,21; H 3,90; N 15,53.

Apskaičiuota, C₁₁H₁₄Cl₂N₄O₃S, %: C 37,40; H 3,99; N 15,86.

(4-[[2-(2-Butan-2-iliden)hidrazinil]-2-oksoetil]amino)benzensulfonamidas (12)

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**3**) (0,6 g, 2,5 mmol) ištirpinamas metanolyje (35 ml) pašildant iki 50 °C, o po to sulašinamas 2-butanonas (11,3 ml, 120 mmol) bei katalizinis acto rūgštis kiekis (3 lašai). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 96 valandas. Lakios frakcijos nudistilijuojamas sumažintame slėgyje, susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami vandeniu ir džiovinami.

Išieiga 0,155 g (20,78 %). Lyd. t. 184–186 °C (iš vandens).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,97–1,11 (m, 3H, CH₂CH₃); 1,75–1,97 (m, 3H, CH₃); 2,19–2,33 (m, 2H, CH₂); 3,69; 3,87 ir 4,16 (3d, 2H, *J*=5,7 Hz, NHCH₂); 6,45 (t, 1H, *J*=5,7 Hz, NHCH₂); 6,64 ir 7,51 (2d, 4H, *J*=8,5 Hz, H_{Ar}); 6,92 (s, 2H, SO₂NH₂); 10,06; 10,12; 10,36 ir 10,45 (4s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,50 ir 15,80 (2x CH₃); 31,48 (CH₂); 43,70 (CH₂NH); 111,18; 127,24; 130,45; 151,17; 154,60 (C_{Ar}); 170,93 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3408, 3307, 3073 (NH, NH₂); 1696, (CO); 1520 (C=N); 1314, 1145 (SO₂).

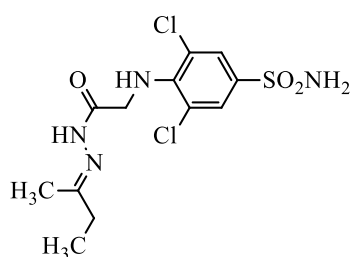
Nustatyta, %: C 48,10; H 5,90; N 18,90.

Apskaičiuota, C₁₂H₁₈N₄O₃S, %: C 48,31; H 6,08; N 18,78.

4-({2-[2-(Butan-2-iliden)hidrazinil]-2-oksoetil}amino)-3,5-dichlorbenzensulfonamidas (13)

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**5**) (0,2 g, 0,638 mmol) ištirpinamas etanolyje (10 ml) pašildant iki 70 °C, o po to supilamas 2-butanonas (0,055 g, 7,65 mmol) bei sulašinamas katalizinis acto rūgšties kiekis (1 lašas). Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atšaldomas, o susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami 2-propanoliu bei džiovinami.

Išgaiga 0,146 g (62,39 %). Lyd. t. 235–237 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,91–1,07 (m, 3H, CH₂CH₃); 1,84 (s, 3H, CH₃); 2,15–2,37 (m, 2H, CH₂) 4,29 ir 4,59 (2d, 2H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,04 ir 6,13 (2t, *J*=5,7 Hz, 1H, CH₂NH); 7,34 (s, 2H, H_{Ar}); 7,65 (s, 2H, SO₂NH₂); 10,22; 10,28; 10,48 ir 10,53 (4s, 1H, NNH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,25 ir 15,99 (2x CH₃); 31,51 (CH₂); 47,20 (NHCH₂); 120,40; 126,65; 133,76; 144,65; 155,16 (C_{Ar}); 170,95

(CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3464, 3331, 3247 (NH, NH₂); 1670 (CO); 1495 (C=N); 1327, 1165 (SO₂).

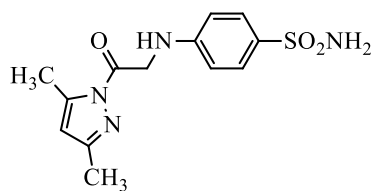
Nustatyta, %: C 39,50; H 4,36; N 15,15.

Apskaičiuota, C₁₂H₁₆Cl₂N₄O₃S, %: C 39,25; H 4,39; N 15,26.

4-[[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-oksoetil]amino]benzensulfonamidas (14)

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**3**) (0,5 g, 2 mmol) ištirpinamas 2-propanolyje (15 ml) pašildant iki 70 °C, o po to supilamas 2,4-pentandionas (0,41 g, 4 mmol) bei sulašinamas katalizinis acto rūgštis kiekis (2 lašai). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 4 valandas. Lakios frakcijos nudistiliuojamas sumažintame slėgyje, likutis praskiedžiamas dietileteriu (20 ml), susiformavę kristalai nufiltruojami ir džiovinami.

Išgaiga 0,45 g (72,58 %). Lyd. t. 186–188 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,22 ir 2,46 (2s, 6H, 2x CH₃); 4,71 (s, 2H, NHCH₂); 6,24 (s, 1H, CHCH₃); 6,69 (d, 3H, *J*=8,7 Hz, NHCH₂, H_{Ar}); 6,94 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,52 (d, 2H, *J*=8,7 Hz, H_{Ar}).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,55 ir 13,84 (2x CH₃); 45,52 (NHCH₂); 111,26; 127,28; 130,95; 143,60; 151,04; 152,09 (C_{Ar}); 170,14

(CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3407, 3376, 3270 (NH, NH₂); 1720 (CO); 1521 (C=N); 1324, 1166 (SO₂).

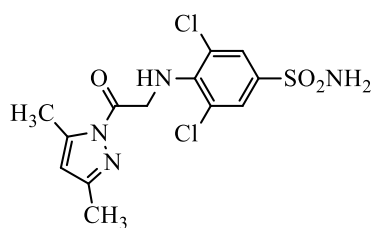
Nustatyta, %: C 50,55; H 5,34; N 18,00.

Apskaičiuota, 00, %: C 50,64; H 5,23; N 18,17.

3,5-(Dichlor-4-[[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-oksoetil]amino]benzensulfonamidas (15)

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**5**) (0,2 g, 0,638 mmol) ištirpinamas etanolyje (10 ml) pašildant iki 70 °C, o po to supilamas 2,4-pentandionas (0,13 g, 1,27 mmol) bei sulašinamas katalizinis druskos rūgštis kiekis (1 lašas). Reakcija vykdoma virimo temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atšaldomas, praskiedžiamas vandeniu (5 ml), o susidarę kristalai nufiltruojami bei džiovinami.

Išėiga 0,074 g (30,71 %). Lyd. t. 161–163 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,20 ir 2,44 (2s, 6H, 2x CH₃); 5,13 (d, 2H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,17 (t, 1H, *J*=5,7 Hz, CH₂NH); 6,23 (s, 1H, CHCH₃); 7,37 (s, 2H, H_{Ar}); 7,66 (s, 2H, SO₂NH₂).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,54 ir 13,74 (2x CH₃); 48,55 (NHCH₂); 111,41; 120,67; 126,66; 134,71; 143,74; 144,74; 152,51 (C_{Ar});

170,16 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3451, 3350, 3268 (NH, NH₂); 1732 (CO); 1518 (C=N); 1329, 1163 (SO₂).

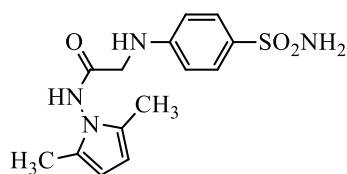
Nustatyta, %: C 41,20; H 3,77; N 14,60.

Apskaičiuota, C₁₃H₁₄Cl₂N₄O₃S, %: C 41,39; H 3,74; N 14,85.

N-(2,5-Dimetil-1H-pirol-1-il)-2-[(4-sulfamolfenil)amino]acetamidas (16)

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzenosulfonamidas (**3**) (0,5 g, 2 mmol) ištirpinamas 2-propanolyje (10 ml) pašildant iki 70 °C, o po to supilamas 2,5-heksandionas (0,46 g, 4 mmol) bei sulašinamas katalizinis acto rūgštis kiekis (2 lašai). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 4 valandas. Lakios frakcijos nudistiliuojamos sumažintame slėgyje, susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu ir džiovinami.

Išėiga 0,37 g (57,81 %). Lyd. t. 212–214 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,96 (s, 6H, 2x CH₃); 3,99 (s, 2H, NHCH₂); 5,63 (s, 2H, 2x CHCH₃); 6,68 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, H_{Ar}); 6,86 (pl. s, 1H, NHCH₂); 6,97 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,56 (d, 2H, *J*=8,5 Hz, H_{Ar}); 10,87 (s, 1H, NHCO).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,05 (2x CH₃); 44,61 (NHCH₂); 103,03; 111,28; 113,61; 127,19; 131,23; 150,90 (C_{Ar}); 169,42 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3780, 3411 (NH, NH₂); 1703 (CO); 1328, 1153 (SO₂).

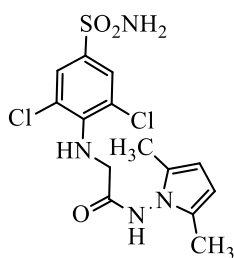
Nustatyta, %: C 51,99; H 5,65; N 17,10.

Apskaičiuota, C₁₄H₁₈N₄O₃S, %: C 52,16; H 5,63; N 17,38.

2-[(2,6-Dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]-N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)acetamidas (17)

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**5**) (0,2 g, 0,638 mmol) ištirpinamas etanolyje (50 ml) pašildant iki 70 °C, o po to supilamas 2,5-heksandionas (0,146 g, 1,27 mmol) bei sulašinamas katalizinis acto rūgšties kiekis (1 lašas). Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atšaldomas, o susidarę kristalai nufiltruojami, praplaunami 2-propanoliu bei pavirinami vandenyje (20 ml), nufiltravus džiovinami.

Išėiga 0,134 g (53,82 %). Lyd. t. 218–220 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,87 ir 2,11 (2s, 6H, 2x CH₃); 4,47–4,63 (m, 2H, CH₂NH); 5,73 (s, 2H, 2x CHCH₃); 6,02 ir 6,12 (2t, 1H, J=5,8 Hz, NHCH₂); 7,33 (s, 2H, H_{Ar}); 7,63 (s, 2H, SO₂NH₂); 10,51 (s, 1H, NHCO).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 16,61 (2x CH₃); 49,89 (NHCH₂); 111,79; 120,57; 121,29; 126,85; 131,63; 133,94; 144,82; 147,95 (C_{Ar}); 171,11 (CO).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3415, 3342, 3264, 3191 (NH, NH₂); 1675 (CO); 151,8 (C=N); 1325, 1165 (SO₂).

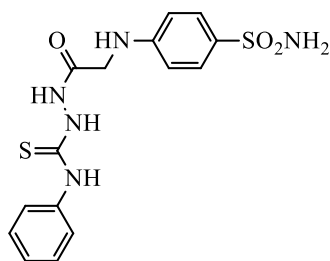
Nustatyta, %: C 42,70; H 4,01; N 14,76.

Apskaičiuota, C₁₄H₁₆Cl₂N₄O₃S, %: C 42,98; H 4,12; N 14,32.

N-Fenil-{2-(2-[(4-sulfamoilfenil)amino]acetil)hidrazinokarbotioamidas (18)

4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**3**) (0,55 g, 2 mmol) ištirpinamas metanolyje (30 ml) pašildant iki 50 °C, o po to supilamas fenilizotiocianatas (0,342 g, 2,53 mmol). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 2 valandas. Tirpalas atvėsinaamas, susiformavę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu bei džiovinami.

Išėiga 0,577 g (76,02 %). Lyd. t. 185–187 °C (iš metanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,89 (d, 2H, J=5,8 Hz, NHCH₂); 6,55–6,79 (m, 3H, NHCH₂, H_{Ar}); 6,95 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,18 ir 7,35 (2t, 3H, J=7,7 Hz, H_{Ar}); 7,39–7,45 (m, 2H, H_{Ar}); 7,53 (d, 2H, J=8,4 Hz, H_{Ar}); 9,65 (s, 2H, N₂HNH); 10,15 (s, 1H, NHCO).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 44,42 (CH₂NH); 111,33; 125,25; 126,01; 127,21; 128,16; 130,89; 139,06; 151,03 (C_{Ar}); 169,42 (CO); 181,12 (C=S).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3451, 3367 (NH, NH₂); 1706 (CO); 1367 (C=S); 1300, 1146 (SO₂).

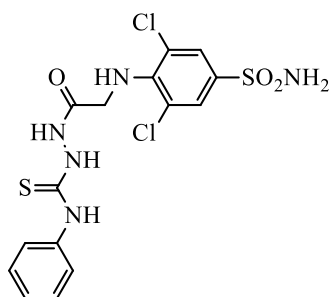
Nustatyta, %: C 47,20; H 4,27; N 18,20.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₇N₅O₃S₂, %: C 47,48; H 4,52; N 18,46.

2-{2-[(2,6-Dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetil}-N-fenilhidrazinokarbotioamidas (19)

3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**5**) (0,55 g, 2,45 mmol) ištirpinamas metanolyje (30 ml) pašildant, o po to supilamas fenilizotiocianatas (0,332 g, 2,7 mmol). Reakcijos mišinys maišomas virimo temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atvėsinaamas, susiformavę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu bei džiovinami.

Išieiga 0,595 g (54,19 %). Lyd. t. 182–184 °C (iš metanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,30 (d, 2H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 5,94 (s, 1H, NHCH₂); 7,09–7,53 (m, 7H, H_{Ar}); 7,68 (s, 2H, SO₂NH₂); 9,70 (s, 2H, N₂HNH); 10,26 (s, 1H, NHCO).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 47,21 (CH₂NH); 121,26; 125,33; 126,57; 128,16; 134,65; 138,98; 144,59 (C_{Ar}); 169,37 (CO); 181,77 (C=S).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3495, 3361, 3266, 3217 (NH, NH₂); 1698 (CO); 1388, 1371 (C=S); 1334, 1163 (SO₂).

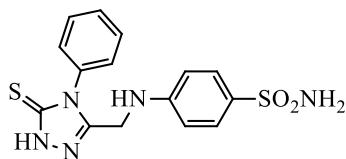
Nustatyta, %: C 39,97; H 3,10; N 15,40.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₅Cl₂N₅O₃S₂, %: C 40,18; H 3,37; N 15,62.

4-[[4-Fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzensulfonamidas (20)

Hidrazinkarbotioamidas (**18**) (0,4 g, 1 mmol) išsitirpinamas 4% natrio šarmo tirpale (10 ml) ir maišomas 110 °C temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atvėsinaamas bei parūgštinaamas acto rūgštimi iki pH 6, susiformavę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu bei džiovinami.

Išieiga 0,265 g (73,41 %). Lyd. t. 216–218 °C (iš 2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,16 (d, 2H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 6,57 (d, 2H, *J*=8,4 Hz, H_{Ar}); 6,63 (t, 1H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 6,93 (s, 2H, SO₂NH₂); 7,37–7,61 (m, 7H, H_{Ar}); 13,71 (pl. s, 1H, NHC=S).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 38,22 (CH₂NH); 111,24; 127,16; 128,06; 129,31; 131,15; 133,67; 149,53 (C_{Ar}); 150,36 (CN); 168,15 (C=S).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3446, 3389, 3292 (NH, NH₂); 1496 (C=N); 1336 (C=S); 1310, 1148 (SO₂).

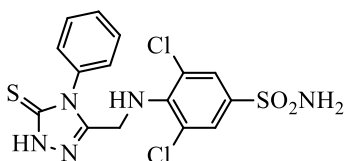
Nustatyta, %: C 49,60; H 4,06; N 19,10.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₅N₅O₂S₂, %: C 49,84; H 4,18; N 19,38.

3,5-Dichlor-4-fenil-[[5-merkpto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino}benzensulfonamidas (21)

2-{2-[(2,6-Dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotioamidas (**19**) (0,5 g, 1,1 mmol) išsitrpinamas 4% natrio šarmo tirpale (15 ml) ir maišomas 110 °C temperatūroje 3 valandas. Tirpalas atvėsinaamas bei parūgštinaamas acto rūgštimi iki pH 6, susiformavę kristalai nufiltruojami, praplaunami dietileteriu bei džiovinami.

Išeiga 0,394 g (83,30 %). Lyd. t. 231–233 °C (2-propanolio).



¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,56 (d, 2H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 5,99 (t, 1H, *J*=5,8 Hz, NHCH₂); 7,29–7,55 (m, 7H, H_{Ar}); 7,59 (s, 2H, SO₂NH₂); 13,76 (pl. s, 1H, NHC=S).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 40,64 (CH₂NH); 122,50; 126,53; 127,83; 129,47; 133,01; 135,53; 143,43; (C_{Ar}); 150,37 (CN); 167,94 (C=S).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 3495, 3361, 3258, 3218 (NH, NH₂); 1520 (C=N); 1337 (C=S); 1334, 1163 (SO₂).

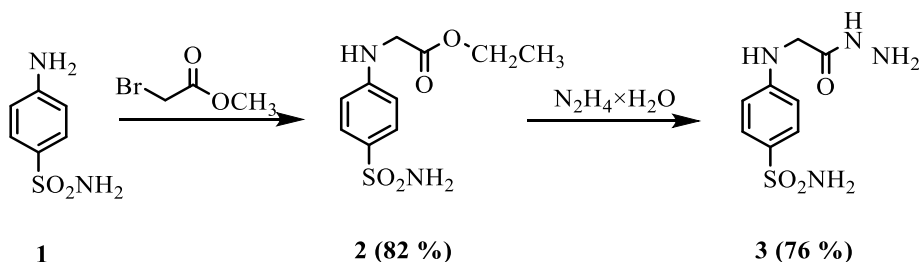
Nustatyta, %: C 41,50; H 2,90; N 16,07.

Apskaičiuota, C₁₅H₁₃Cl₂N₅O₂S₂, %: C 41,87; H 3,04; N 16,27.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

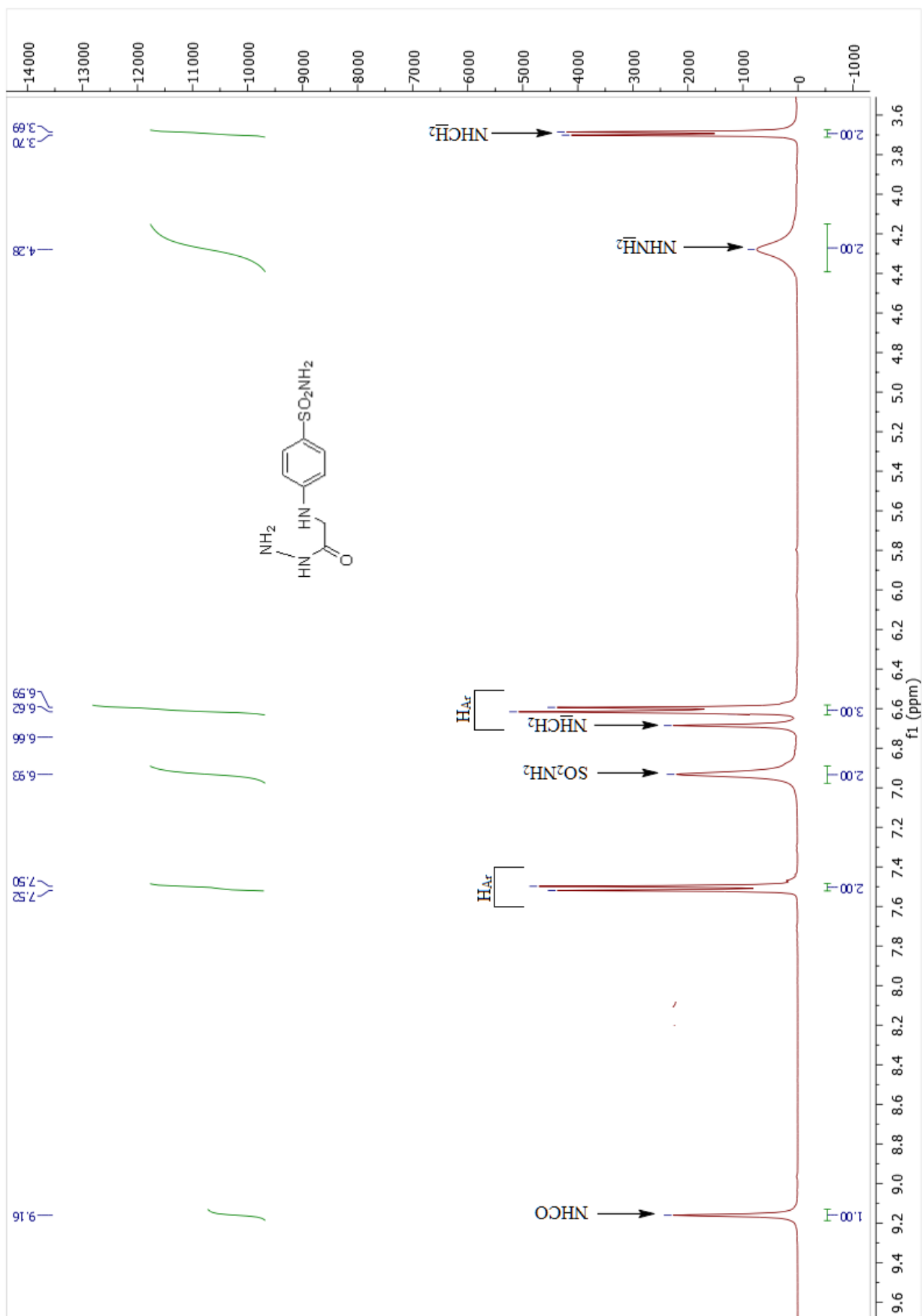
3.1. 4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido sintezė

Pradinis junginys 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**3**) buvo susintetintas pagal literatūroje aprašytą metodiką [43]. Pagal ją, etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acetatas (**2**) gaunamas etil 2-bromacetatui reaguojant su sulfanilamidu (**1**) etanolyje (žr. 3.1 schemą.). Šioje reakcijoje naudotas metil-2-bromacetatas ir gautas produktas **2**, kadangi atliekant reakciją etanolyje įvyko metilesterio peresterinimas etanoliu. Po to esteris **2** buvo veikiamas hidrazino monohidratu verdančiame etanolyje ir po 5 valandų trukusios reakcijos susidarė 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**3**).



3.1 schema. 4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (**3**) sintezė

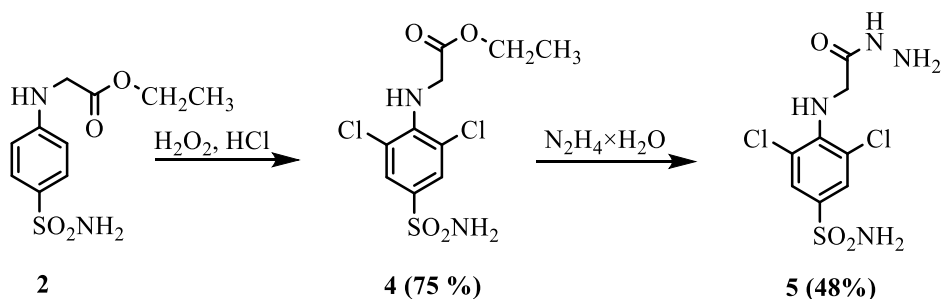
Susiformavusio junginio **3** struktūra nustatyta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrų, elementinės analizės duomenimis. ¹H BMR spektre matomas dubletas ties 3,69 m.d. priskiriamas CH₂ grupės protonams bei platus singletas ties 4,28 m.d. – NHNH₂ aminogrupės protonams. Du dubletai ties 6,60 ir 7,51 m.d. yra būdingi *p*-pakeisto benzeno žiedo protonų signalams. Ties 6,66 m.d. stebimas singletas, priklausantis CH₂NH fragmento aminogrupės protonui, o singletas ties 6,93 m.d. – priklauso NH₂SO₂ grupės protonams. Silpnuose laukuose esanti smailė ties 9,16 m.d. priskiriama NHNH₂ aminogrupės protonui (žr. 3.1 pav.). ¹³C BMR spektre NHCH₂ fragmento metilengrupės anglies atomo signalas matyti ties 44,60 m. d., o C=O grupės anglies rezonansinės linijos matomos ties 168,76 m.d. IR spektre. Ties 3344 ir 3033 cm⁻¹ matyti stiprios absorbcinės juostos, kurios priskiriamos NH₂ ir NH grupėms ir valentiniai svyravimai ties 1662 cm⁻¹ yra būdingi C=O grupei.



3.1 pav. 4-[(2-Hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (3) ^1H BMR spektras (DMSO-d_6 , 400 MHz)

3.2. 3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido sintezė

Etil 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acetato (**2**) chlorinimas buvo atliktas druskos rūgštyje esant vandenilio peroksido. Reakcija vykdyta kambario temperatūroje 5 valandas. Po reakcijos mišinys neutralizuojamas natrio acetato 30% tirpalu iki pH 6. Susidaręs esteris nufiltruojamas ir panaudojamas hidrazido sintezei. Esteris **4** virinamas su hidrazino monohidratu etanolyje 5 valandas. Mišiniui atvėsus išsikristalino 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidas (**5**) (žr. 3.2 schemą.).

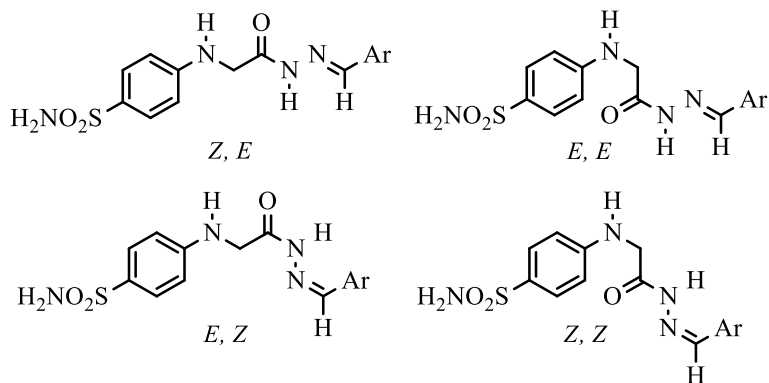


3.2 schema. 3,5-Dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido (**5**) sintezė

Susiformavusio junginio **5** struktūra patvirtinta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrų, elementinės analizės duomenimis. Junginio **5** ^1H BMR spektre ties 4,12 ir 4,42 m.d. esantys dubletai atitinkamai priskiriami CH_2 , NHNH_2 grupių protonams. Ties 5,98 m.d. stebimas tripletas priklauso NHCH_2 fragmento aminogrupės protonui. Būdingas NH_2SO_2 grupės protonų singletas stebimas ties 7,66 m.d., o ties 8,09 m.d. esantis singletas yra likusių aromatinių protonų. Silpnesniuose laukuose 9,23 m.d. stebimas NHNH_2 grupės protono signalas. Šio junginio CH_2 grupės anglies atomo rezonansinė smailė ^{13}C BMR spektre yra pasislinkusi silpnesnių laukų pusėn, pavyzdžiui, junginio **3** nuo 44,60 m. d. iki 46,84 m. d.

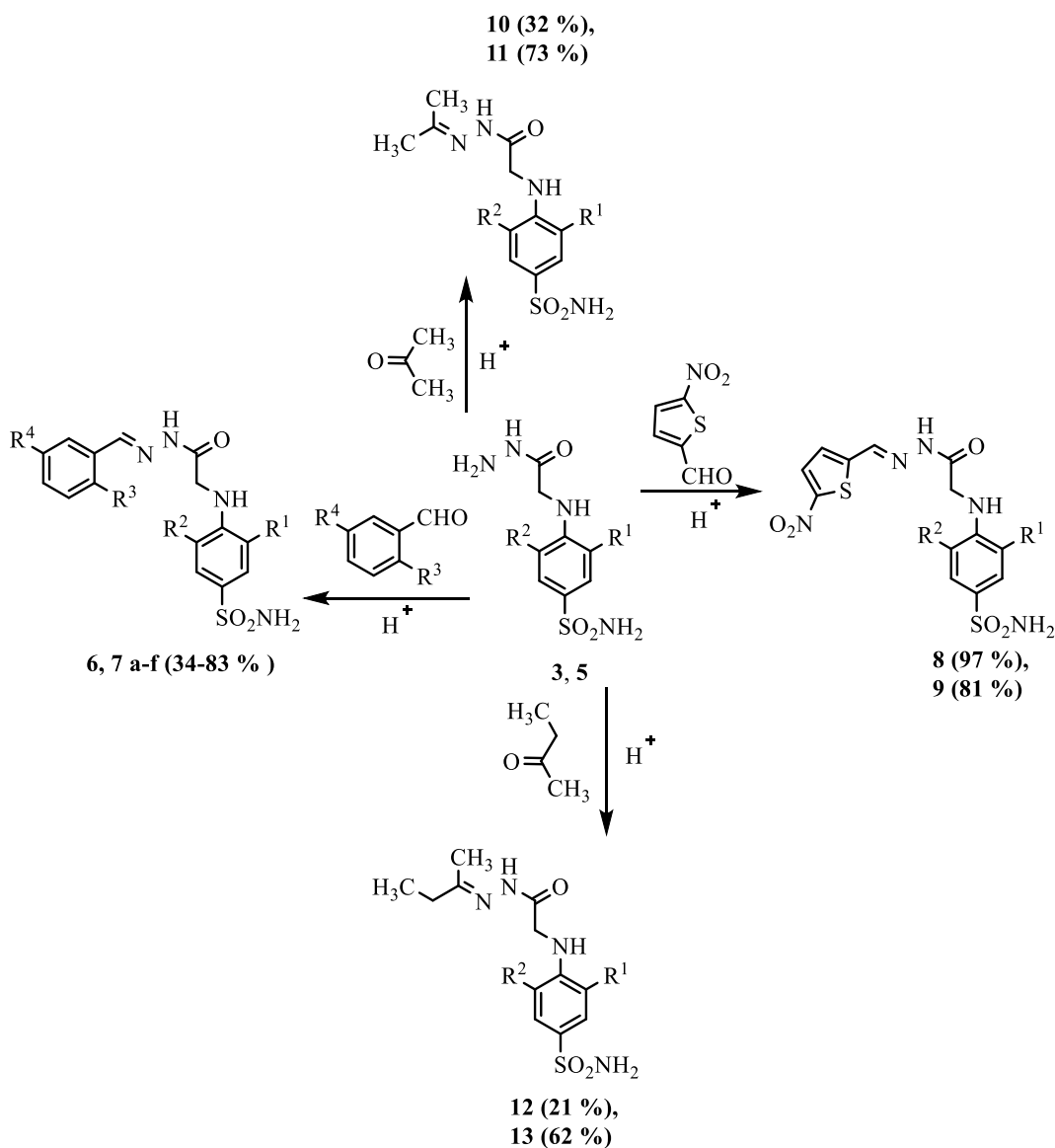
3.3. Hidrazonų sintezė

Hidrazidai **3**, **5** lengvai dalyvauja kondensacijos reakcijose su aromatiniais aldehidais ir ketonais, kurių metu susidaro hidrazonų struktūros junginiai. Visos reakcijos su atitinkamais aldehidais buvo vykdytos etanolyje mišinio virimo temperatūroje katalizatoriumi naudojant acto rūgštį ir gauti hidrazonai **6**, **7 a–f**, **8**, **9**. Analogiškai susintetinti ir hidrazonai **10–13**, tik vietoje aldehidų buvo naudojami ketonai, kurie atliko ir reagentų, ir tirpiklių vaidmenį (žr. 3.4 schemą.). Iš literatūros žinoma, jog rūgščių hidrazidams reaguojant su aromatiniais aldehidais susidaro hidrazonai, kurie, DMSO-d₆ tirpaluose dėl azometininio fragmento buvimo molekulėse ir suvaržyto sukimosi apie CO-NH ryšį, egzistuoja izomerų mišinių pavidalu.



3.3 schema. Teoriškai galimi fenilaminoacto rūgties *Z/E*, *E/E*, *Z/Z* ir *E/Z* izomerai

Teoriškai galimi *Z/E*, *E/E*, *Z/Z* ir *E/Z* izomerai (žr. 3.3 schemą.). Tačiau darbuose [45–47] atlikti išsamūs spektroskopiniai tyrimai parodė, kad fenilaminoacto rūgties hidrazonai DMSO-d₆ tirpaluose egzistuoja 2 izomerinėmis formomis, vyraujant *E/E* formai ir ji yra dinaminėje pusiausvyroje su *Z/E* izomeru.



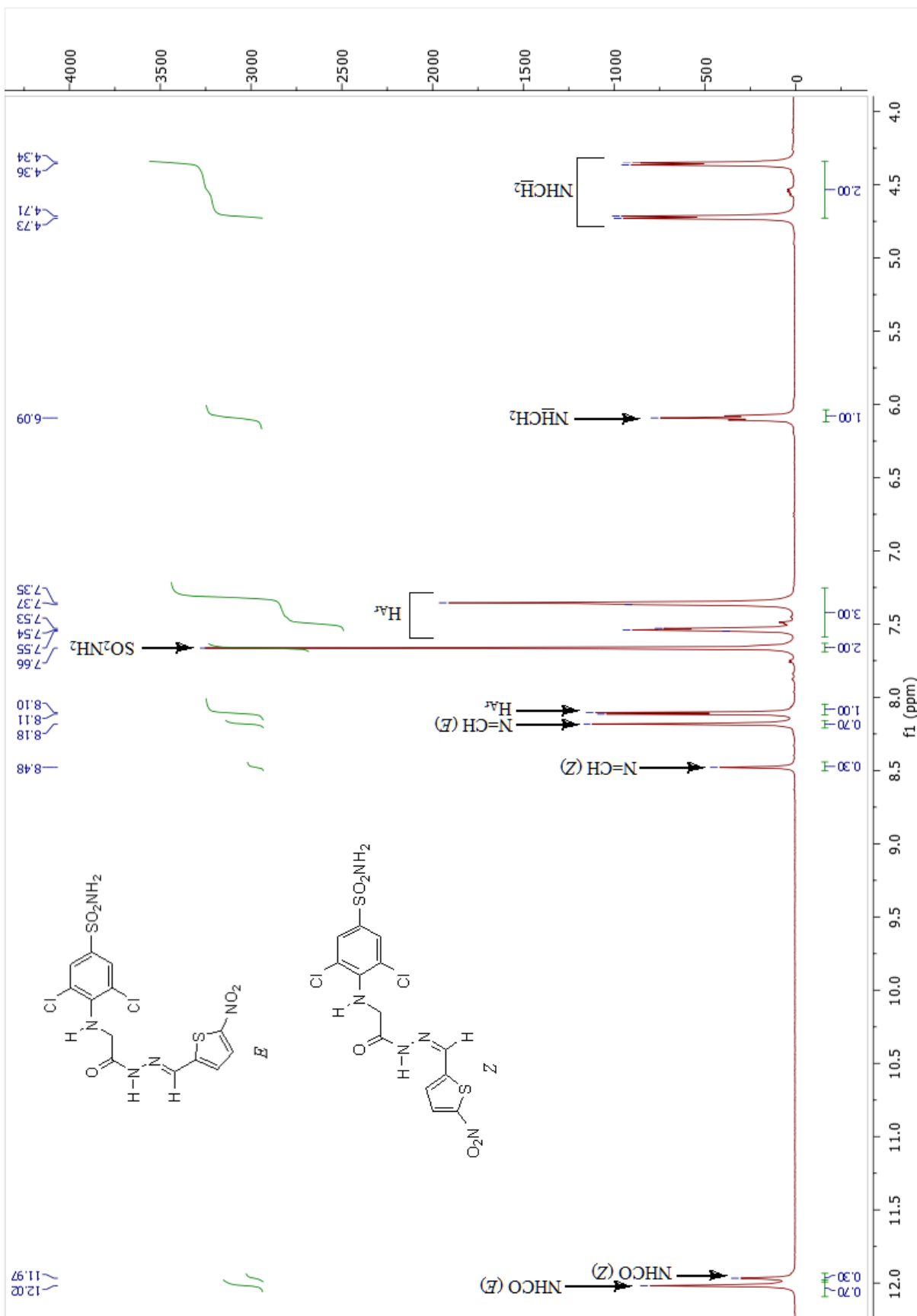
3, 6, 8, 10, 12 R¹, R² = H; 5, 7, 9, 11, 13 R¹, R² = Cl

a-f: a R³, R⁴ = H; b R³ = Cl, R⁴ = H; c R³ = OH, R⁴ = H; d R³ = OCH₃, R⁴ = H; e R³ = NO₂, R⁴ = H; f R³ = Cl, R⁴ = NO₂

3.4 schema. Hidrazidų kondensacijos su aldehidais ir ketonais produktai

Gautų junginių **6, 7 a–f, 8–13** ¹H BMR spektrus lyginant su atitinkamų pradinių junginių **3, 5** spektrais nėra hidrazininio NH₂ grupės protonams būdingo singletto ties 4,28 m.d. Iš hidrazonų **6–9** ¹H BMR spektrų matyti, kad nesant aromatiniame žiede chloro pakaitų, *E/E* ir *Z/E* izomerų santykis yra 60/40 [42], [48], tuo tarpu įvedus į aromatiniį žiedą 2 chloro pakaitus *E/E* ir *Z/E* izomerų santykis yra 70/30 (žr. 3.2 pav.). Taigi *o*-padėtyje aminogrupės atžvilgiu esantys chloro atomai labiau stabilizuoja *E/E* izomerą.

Iš hidrazonų **10–13** ¹H BMR spektrų, užrašytų DMSO-d₆ tirpale, matyti, kad šiems hidrazonams yra būdinga tiek posūkių, tiek ir geometrinė izomerija. Jų tikslių struktūrų ir santykių interpretavimui reikalingi išsamūs ir sudėtingi spektroskopiniai tyrimai šiame darbe atlikti nebuvo.



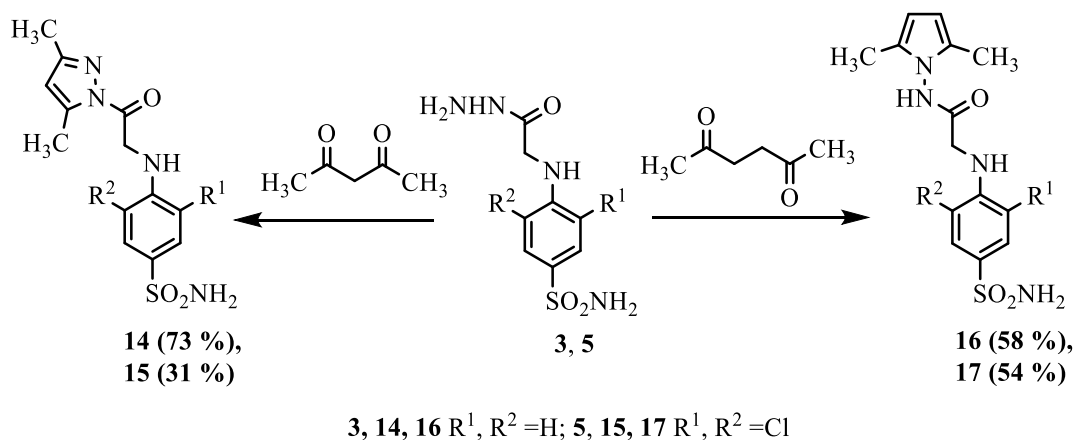
3.2 pav. 3,5-{Dichlor-4-[(2-{2-[(5-nitrotiofen-2-il)metilen]hidrazinil)-2-oksoetil]amino}benzensulfonamido (9) ¹H BMR spektras (DMSO-d₆, 400 MHz)

3.4. Rūgščių hidrazidų kondensacijos su diketonais produktai

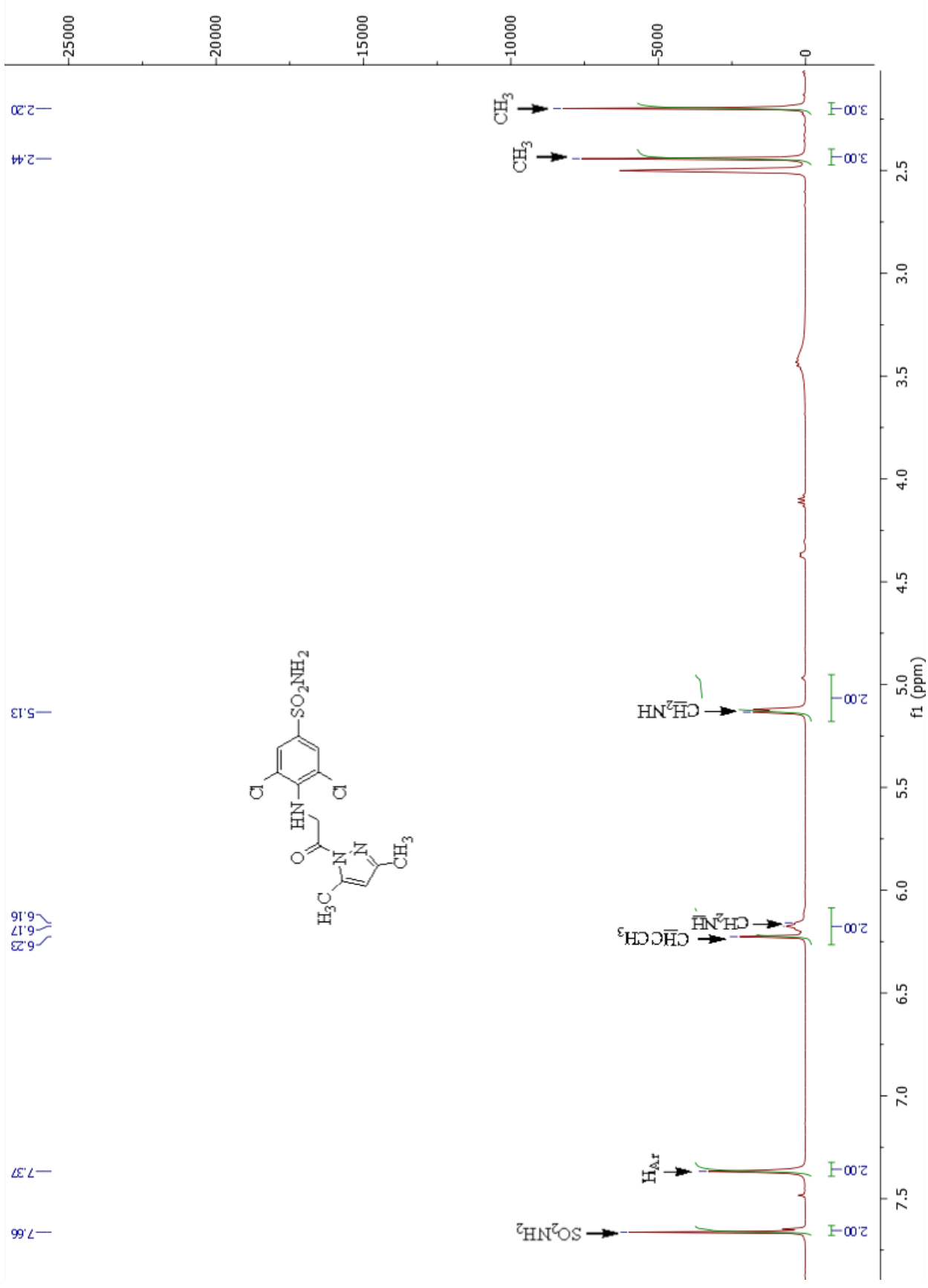
Žinoma, jog pirolo ir pirazolo darinius nesunku gauti kondensuojant rūgščių hidrazidus su diketonais [42]. Šiame darbe junginiai **14–17** gauti pradinius junginius **3, 5** virinant 2,4-pentandionu bei 2,5-heksandionu etanolyje, katalizatoriumi naudojant atitinkamai acto arba druskos rūgštį (žr. 3.5 schemą). Reakcijos trukmė 3–4 valandos.

Gautų junginių **14, 15** ^1H BMR spektrus lyginant su **16, 17** junginių spektrais, ties 10,87 m.d. nėra NNH grupės protonams būdingo singlato. Junginio **15** ^1H BMR spektre stebimi du singletai ties 2,20 ir 2,44 m.d. – priskiriami dviem CH_3 grupės protonams. Ties 5,13 m.d. matomas CH_2NH grupės protonų dubletas, o ties 6,17 m.d. tripletas, būdingas NH grupės protonui, singletai ties 6,23; 7,37 ir 7,66 m.d. atitinkamai priskiriami heterociklinio žiedo CHCCH_3 , SO_2NH_2 bei aromatinio žiedo protonams (žr. 3.3 pav.).

Junginio **16** ^1H BMR spektre molekulinės heterociklinės dalies singletas ties 1,96 m.d. priklauso dviejų CH_3 grupių protonams, o singletai ties 3,99 m.d. ir 5,93 m.d. atitinkamai priklauso CH_2 grupės ir heterociklinio žiedo protonams. Dubletai ties 6,68 ir 7,56 m.d. yra būdingi *p*-pakeisto benzeno žiedo protonų signalams, tripletas ties 6,86 m.d. priskiriamas aminorūgšties aminogrupės protonui, singletas ties 6,97 m.d. priklauso SO_2NH_2 grupės protonams, o būdingas singletas ties 10,87 m.d. priskiriamas CONH grupės protonui.



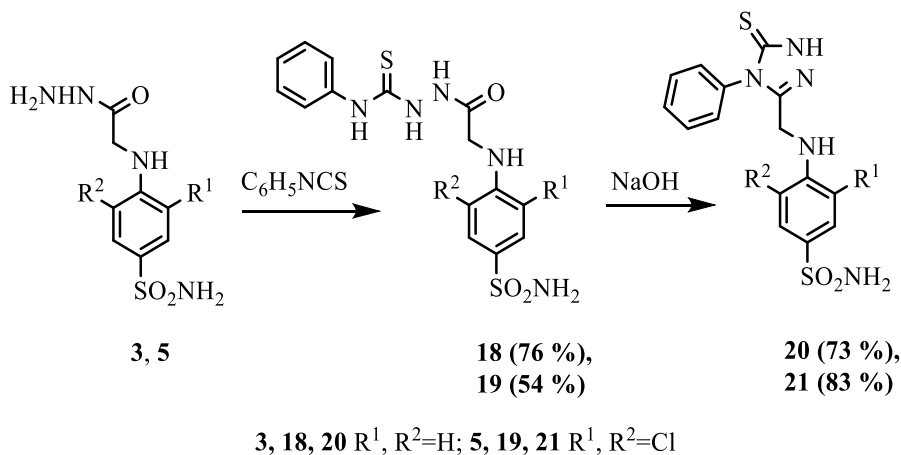
3.5 schema. Hidrazidų **3, 5** kondensacijos su diketonais reakcijų produktai



3.3 pav. 3,5-(Dichlor-4-{[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-2-oksoetil]amino}benzensulfonamido (15) ¹H BMR spektras (DMSO-d₆, 400 MHz)

3.5. Hidrazinkarbotioamidų gavimas bei ciklizacija

Hidrazidus **3**, **5** veikiant fenilizotiocianatu metanolyje 3 valandas mišinio virimo temperatūroje susiformavo hidrazinkarbotioamidai **18**, **19**. Gautus junginius **18**, **19** pašildžius 4% NaOH tirpale įvyko jų ciklizacija ir susiformavo triazolo ciklus turintys junginiai **20**, **21** (žr. 3.6 schemą).



3.6 schema. Hidrazinkarbotioamidų **18**, **19** sintezė ir jų ciklizacijos produktai

Junginių **18**, **19** ^1H BMR spektruose esančios spektrinės linijos yra susiskaidžiusios dėl galimų tautomerinių tion-tiolinių formų egzistavimo, tuo tarpu atlikus jų ciklizaciją į triazolo heterociklus nustatyta, kad susidaro triazoltiono struktūros junginiai **20**, **21**. Tai aiškiai matyti iš šių junginių ^{13}C BMR spektrų, kuriuose signalai atitinkamai ties 168,15 m.d. (junginio **20**) ir 167,94 m.d. (junginio **21**) priskiriami $\text{C}=\text{S}$ grupių anglies atomams (žr. 1 priedas.). Šių triazolų ciklų NH grupės protono signalai ^1H BMR spektruose atitinkamai stebimi ties 13,71 m.d. (junginio **20**) ir ties 13,76 m. d. (junginio **21**) (žr. 2 priedas.). Junginio **20** IR spektre $\text{C}=\text{S}$ grupės sugerties juosta stebima ties 1336 cm^{-1} , o junginio **21** ties 1334 cm^{-1} .

3.6. Susintetintų junginių biologinio aktyvumo tyrimas

Kiekvienais metais susiduriama su vis daugiau tiek virusinių, tiek bakterinių ligų, dėl nepalaujamai kintančių klimato sąlygų, todėl naujų biologiškai aktyvių junginių paieška tampa neišvengiama. Būtent heterocikliniai junginiai pasižymi itin plačia veikimo amplitude. Vieni iš žinomiausių yra sulfonamidai ir jų dariniai, pasižymintys antibakteriniu aktyvumu bei slopinimo efektu, todėl gali būti naudojami naujų vaistinių preparatų gamyboje.

Šiame darbe ištirta 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties darinių sąveika su rekombinantinėmis žmogaus karboanhidrazėmis. Baltymo-ligando sąveikos stiprumo tyrimas taikant fluorescensinį terminio poslinkio metodą atliktas Vilniaus universiteto, Biotechnologijos institute. Tyrimą atliko Martynas Bagdonas.

Eksperimentai atlikti taikant fluorescensinio terminio poslinkio metodą su tikro-laiko PGR aparatu *QIAGEN Rotor-Gene Q*. Fluorescencija sužadinta 365 nm bangos ilgio spinduliu, o fluorescencija detektuota ties 460 nm bangos ilgiu. FTSA eksperimentui serijiniu dukartiniu skiedimu paruošiami įvairių koncentracijų slopiklių DMSO tirpalai. Šie tirpalai vėliau skiedžiami 25 kartus 50 mM fosfato buferiniu tirpalu (pH 7), turinčiu 100 mM NaCl. Naudotos galutinės ligando koncentracijos: 200, 100, 50, 25, 13, 6, 3, 0 μM . Į 10 μM baltymo tirpalą pridėta 100 μM fluorescuojančio dažo 8-anilin-1-naftalensulfoninė rūgštis. Galutinė baltymo koncentracija mėginiuose 5 μM . Mėginiai buvo šildomi nuo 25 iki 99 $^{\circ}\text{C}$, kas 0,5 laipsnio matuojant fluorescencijos intensyvumą.

Fluorescensinio terminio poslinkio metodu buvo patikrinta 30 pirminių benzensulfonamidų sąveika su aštuoniomis rekombinantinėmis žmogaus karboanhidrazėmis (CAI, CAII, CAVB, CAVI, CAVII, CAIX, CAXII bei CAXIII). Baltymo-ligando jungimosi stiprumą apibūdinančių disociacijos konstantų K_d suvestinė pateikiama **1 lentelėje**. Junginiai gali būti suskirstyti į 2 grupes: pirmojoje grupėje yra junginiai sudaryti iš benzensulfonamido su *para*- padėtyje prijungtais skirtingais pakaitais. Antrojoje grupėje esantys junginiai turi tokius pat pakaitus *para*- padėtyje kaip ir pirmosios grupės ligandai, tik benzensulfonamido *meta*- padėtyse turi įvestas Cl- grupes.

Lyginant skirtingoms grupėms priklausančių junginių jungimosi duomenis matyti, jog visi *meta*-padėtyje chloro neturintys benzensulfonamidai yra silpni tirtų karboanhidrazių inhibitoriai (K_d μM intervale). Tik keletas junginių, **6 c** bei **6 e**, rodė šiek tiek stipresnę jungimąsi su CAIX, K_d atitinkamai 0,40 μM ir 0,46 μM .

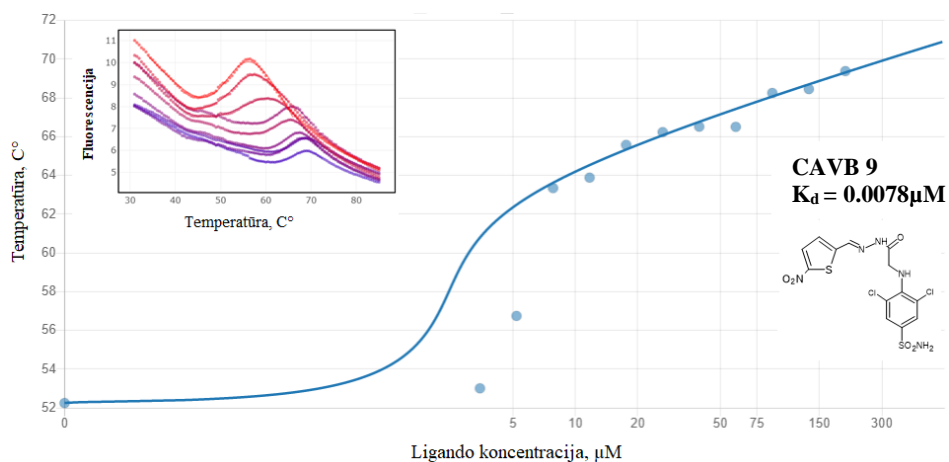
Dauguma junginių, turinčių benzensulfonamido *meta*- padėtyje prijungtą Cl-, stipriau jungėsi su visomis karboanhidrazių izoformomis. Užfiksuoti tik keletas atvejų, kada toks struktūros pokytis padarė neigiamą įtaką jungimuisi (**7 b** ir **7 f** jungėsi silpniau nei jų nechlorinti analogai). Didžiausi sąveikos stiprumo pokyčiai tarp *meta*- chlorintų ir nechlorintų junginių fiksuoti lyginant **8** ir **9** junginius. Junginio **9** stebimoji K_d su visomis, išskyrus CAVB ir CA XIII, sumažėja nuo 2 iki 73 kartų lyginant su analogišku nechlorintu junginiu **8**. Tuo tarpu sąveikos su CAVB ir CAXIII K_d pakito atitinkamai 1750 ir 765 kartus. Toks jungimosi su CAVB K_d pokytis ir absoliuti jo vertė ($K_d = 7,8$ nM) (žr. 3.4 pav.), leidžia priskirti junginį **9** prie stipriai besijungiančių junginių. Antrosios junginių grupės tarpe nustatyta dar keletas stipriai su CAVB besijungiančių junginių, **7 a** ir **7 d**. Abu junginiai prie *para*- padėtyje prijungto glicinhidrazido turi prijungtą fenilo grupę. Fenilo grupės modifikavimas stipriai keičia jungimosi prie

visų baltymo izoformų stiprumą. Junginys **7 a**, turintis nemodifikuotą benzeno žiedą, jungiasi su dauguma karboanhidrazių silpnai ($K_d > 0,1 \mu\text{M}$), tačiau su CAXIII ir CAVB sąveika žymiai stipresnė (K_d atitinkamai 8,1 nM ir 23 nM). Vis dėlto, buvo pastebėta, jog šis junginys prie didesnių nei 50 μM koncentracijų nebekelia baltymo lydymosi temperatūros. To priežastis gali būti prastas junginio tirpumas. Modifikuojant **7 a** junginį bei įvedant hidrofobines grupes, sąveika silpnėjo su visomis izoformomis (K_d sumažėjo nuo 5 iki 1000 kartų), o -Cl ir -NO₂ grupių prijungimas fenilo žiede lėmė, jog **7 f** visiškai nebesijungė beveik su visomis CA. Įvedant hidrofilines -OH ir -OCH₃ grupes išsprendė šio pogrupio junginių tirpumo problema bei dar labiau sustiprino jungimąsi su CAVB.

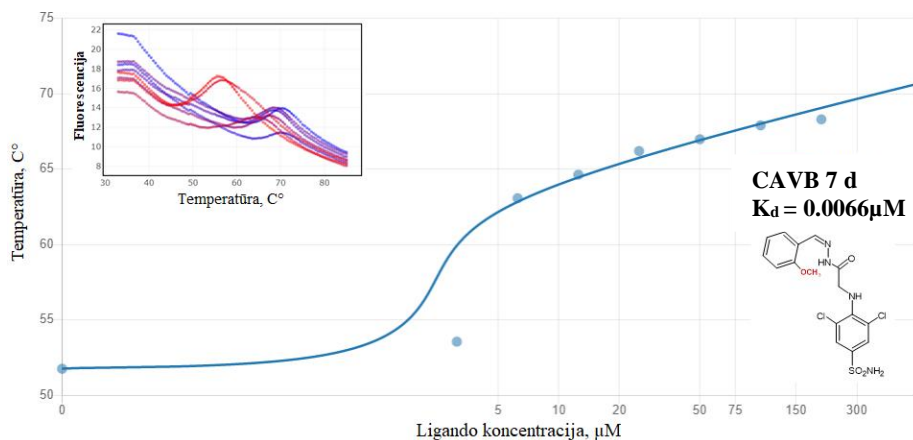
Taigi, stipriausia sąveika pasižymėjo metoksi- grupę benzeno žiede turintis **7 d** ir CAVB. Šios sąveikos $K_d = 6,6 \text{ nM}$ (žr. 3.5 pav). Šis junginys jungėsi žymiai stipriau su CAVB nei su kitomis CA, išskyrus CAXIII, su kuria sąveika yra vidutinio stiprumo. Skirtumai tarp **7 d** jungimosi su CAII ir CAVB pavaizduoti (žr. 3.6 pav).

1 lentelė. FTSA metodu patikrintų junginių disociacijos konstantų K_d vertės

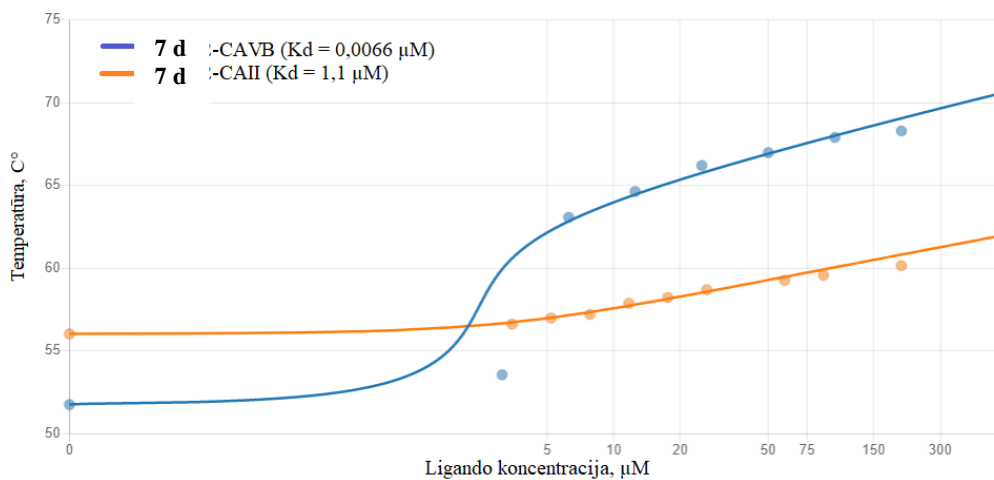
| Junginio Nr. | Disociacijos konstanta K_d , μM | | | | | | | |
|-----------------|--|------|---------------|------|-------|-------|-------|--------|
| | CAI | CAII | CAVB | CAVI | CAVII | CAIX | CAXII | CAXIII |
| 2 | 6,3 | 2,3 | 11 | 52 | 12 | 0,65 | 20 | 8,4 |
| 3 | 11,8 | 3,5 | 200 | 15,7 | 53,8 | 3,0 | 32,5 | 95,2 |
| 4 | 0,40 | 0,14 | 0,086 | 10,0 | 0,50 | 0,083 | 4,0 | 0,16 |
| 5 | 1,2 | 1,3 | 0,10 | 8,85 | 1,88 | 0,68 | 8,4 | 0,39 |
| 6a | 11,5 | 4,8 | 4,0 | 20,4 | 26,3 | 0,75 | 47,4 | 6,2 |
| 6b | 7,5 | 3,5 | 0,99 | 9,8 | 18,7 | 0,78 | 56,8 | 4,9 |
| 6c | 6,1 | 2,2 | 3,1 | 12,6 | 9,7 | 0,40 | ND | 6,1 |
| 6d | 6,5 | 3,5 | 1,5 | 6,6 | 16,9 | 0,88 | 30,6 | 6,6 |
| 6e | 4,5 | 3,5 | 4,7 | 45,7 | 12,2 | 0,46 | 31,3 | 8,1 |
| 6f | 17,2 | 9,8 | 22,3 | 23,4 | 73 | 3,25 | 129 | 24,8 |
| 7a | 0,20 | 0,29 | 0,0081 | 1,81 | 0,31 | 0,10 | 9,3 | 0,023 |
| 7b | 18,1 | 12 | 7,9 | 87 | 200 | 4,6 | 115 | 11,2 |
| 7c | 0,70 | 1,6 | 0,018 | 7,7 | 1,0 | 0,38 | ND | 0,17 |
| 7d | 0,70 | 1,1 | 0,0066 | 6,7 | 6,5 | 0,27 | 49,3 | 0,035 |
| 7e | 2,3 | 3,0 | 0,069 | 73 | 84,7 | 0,70 | 103 | 0,11 |
| 7f | 48,5 | 55,2 | 200 | 200 | 200 | 20,3 | 200 | 200 |
| 8 | 11,8 | 5,2 | 13,7 | 12,5 | 23,9 | 1,0 | 20,0 | 19,9 |
| 9 | 0,16 | 0,91 | 0,0078 | 6,3 | 0,53 | 0,14 | 15,7 | 0,026 |
| 10 | 27,5 | 6,8 | 35 | 56,8 | 21,2 | 3,5 | 37 | 51,5 |
| 11 | 0,50 | 0,86 | 0,19 | 7,0 | 0,87 | 0,54 | 10,1 | 200 |
| 12 | 26,3 | 10,0 | 55,6 | 76,9 | 38,5 | 4,0 | 50,0 | 28,6 |
| 13 | 26,3 | 10,0 | 50,0 | 76,9 | 40,0 | 0,40 | 7,7 | 31,3 |
| 14 | 2,7 | 1,1 | 11,5 | 27,3 | 5,8 | 0,68 | 14,7 | 6,4 |
| 15 | 0,10 | 0,17 | 0,025 | 6,67 | 0,20 | 0,25 | 5,71 | 0,18 |
| 16 | 13,5 | 3,4 | 26,7 | 35,6 | 19,4 | 0,93 | 19 | 7,6 |
| 17 | 2,4 | 3,4 | 0,25 | 21,6 | 4,3 | 1,91 | 17,4 | 0,72 |
| 18 | 1,3 | 2,9 | 6,7 | 12,3 | 5,6 | 0,84 | 2,4 | 4,8 |
| 19 | 0,30 | 0,73 | 0,047 | 1,9 | 0,25 | 0,167 | 1,7 | 0,033 |
| 20 | 1,9 | 4,4 | 15,7 | 19,1 | 6,9 | 0,91 | 3,2 | 5,2 |
| 21 | 0,30 | 1,0 | 0,29 | 2,0 | 0,40 | 0,20 | 2,5 | 0,030 |



3.4 pav. Junginio 9 jungimosi su CAVB dozavimo kreivė. Kairiajame viršutiniame kampe pateiktos baltymo išsivyniojimo kreivės



3.5 pav. Junginio 7 d jungimosi su CAVB dozavimo kreivė. Viršutiniame kairiame kampe pateiktos baltymo išsivyniojimo kreivės



3.6 pav. Junginio 7 d jungimosi su CAII ir CAVB dozavimo kreivės

Išvados

1. Atliktos 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acetato ir 2-[(2,6-dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetato cheminės transformacijos į 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidą ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidą.
2. Ištirtos 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido reakcijos su įvairiai pakeistais aromatiniais, heteroaromatiniais aldehidais ir susintetinti hidrazonai. Remiantis ^1H BMR (DMSO- d_6) spektrų duomenimis hidrazonai egzistuoja *E/E* ir *Z/E* izomerinėmis formomis, iš kurių vyraujanti forma yra *E/E*.
3. Atliktos 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamido reakcijos su ketonais susidarant hidrazonams, kuriems būdingos ne tik posūkių, bet ir padėties izomerinės formos.
4. Nustatyta, kad 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidui ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidui reaguojant su 2,4-pentandionu esant katalitiniam druskos rūgšties kiekiui – susidaro pirazolo dariniai, o reaguojant su 2,5-heksandionu esant katalitiniam acto rūgšties kiekiui – pirolo dariniai.
5. Nustatyta, jog 4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidui ir 3,5-dichlor-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]benzensulfonamidui reaguojant su fenilizocianatu metanolyje susidaro *N*-fenil-{2-(2-[(4-sulfamoilfenil)amino]acetil)hidrazinokarbotioamidas ir 2-{2-[(2,6-dichlor-4-sulfamoilfenil)amino]acetil)-*N*-fenilhidrazinokarbotioamidas, kurie silpnai šarminėje aplinkoje ciklizavosi į 4-[[4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzensulfonamidą ir 3,5-dichlor-4-fenil-[[5-merkpto-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino]benzensulfonamidą.
6. Įrodyta, jog visi *meta*- padėtyje chloro neturintys 2-[(4-sulfanilfenil)amino]acto rūgšties dariniai yra silpni tirtų karboanhidrazių (CAI, CAII, CAVB, CAVI, CAVII, CAIX, CAXII bei CAXIII) inhibitoriai.
7. Nustatyta, kad stipriausia sąveika pasižymi metoksi- grupę benzeno žiede turintis 3,5-[dichlor-4-({2-[2-(2-metoksibenziliden)hidrazinil]-2-oksoetil})amino]benzensulfonamidas bei yra stiprus CAVB karboanhidrazės inhibitorius.

Literatūros sąrašas

1. DOMAGK G. Synthesis of Sulfanilamide. 2008, 1–10. Prieiga per: <http://chem.wisc.edu/deptfiles/genchem/Chm346/pdfs/A00.Sulfanilamideexptpdf.pdf>.
2. MOEKER J., TERUYA, KANAE, ROSSIT, SABINE, WILKINSON, BRENDAN L., LOPEZ, MARIE, BORNAGHI, LAURENT F., INNOCENTI, ALESSIO, SUPURAN, CLAUDIU T., POULSEN, SALLY-ANN. Design and synthesis of thiourea compounds that inhibit transmembrane anchored carbonic anhydrases. *Bioorganic and Medical Chemistry*. 2012, **20**(7), 2392–2404. ISSN 0968–0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2012.01.052](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.052).
3. AL-RASHIDA M., HUSSAIN S., HAMAYOUN M., ALTAF A., IQBAL J. Sulfa drugs as inhibitors of carbonic anhydrase: New targets for the old drugs. *BioMed Research International*. 2014, **2014**, 1–10. ISSN 2314–6133. Prieiga per: doi: [10.1155/2014/162928](https://doi.org/10.1155/2014/162928).
4. AJANI O. O., IYAYE K. T., AUDU O. Y., OLORUNSHOLA S. J., KUYE A. O. and OLANREWaju I. O. Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Potential of Quinoline-Based 4-Hydrazide-Hydrazone Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018, **55**(1), 302–312. ISSN 1943–5193. Prieiga per: doi: [10.1002/jhet.3050](https://doi.org/10.1002/jhet.3050).
5. KRISHNAMURTHY V. M., KAUFMAN, GEORGE, K., URBACH, ADAM, R., GITLIN, IRINA, GUDIENSEN, KATHERINE L., WEIBEL, DOUGLAS B. AND WHITESIDES, GEORGE, M. Carbonic anhydrase as a model for biophysical and physical-organic studies of proteins and protein-ligand binding. *Chemical Reviews*. 2008, **108**(3), 946–1051. ISSN 0009–2665. Prieiga per: doi: [10.1021/cr050262p](https://doi.org/10.1021/cr050262p).
6. SŪDŽIUS J. Pirimidino junginių – potencialių karboanhidrazių slopiklių – sintezė ir savybės. Vilniaus Universitetas. Daktaro disertacija. Fiziniai mokslai, Chemija (03P). Vilnius. 2011, 142. Prieiga per: <https://www.lvb.lt/permalink/f/1470m9t/VUB01000496980>.
7. MIŠTINAITĖ L., MATULIS D., Karboanhidrazių – sulfonamidinių slopiklių sąveikos termodinaminio mechanizmo tyrimas izoterminio titravimo kalorimetrijos metodu. Vilniaus Universitetas. Magistro tezės. Chemijos fakultetas. Vilnius. 2006, 60. Prieiga per: <https://www.lvb.lt/permalink/f/1470m9t/VUB05000002120>.
8. ČAPKAUSKAITĖ E. Karboanhidrazių slopiklių sintezė ir jų struktūros – aktyvumo tyrimas. Vilniaus Universitetas. Daktaro disertacija. Fiziniai mokslai, Chemija (03P). Vilnius. 2013, 151. Prieiga per: <https://www.lvb.lt/permalink/f/1470m9t/VUB01000611581>.
9. SUPURAN C. T. How many carbonic anhydrase inhibition mechanisms exist? *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 2016, **31**(3), 345–360. Prieiga per: doi: [10.3109/14756366.2015.1122001](https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1122001).
10. SETHI K. K., VERMA S. M., TANÇ M., CARTA F. and SUPURAN C. T. Carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis and inhibition of the cytosolic mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VII with benzene sulfonamides incorporating 4,5,6,7-tetrachlorophthalimide moiety. *Bioorganic and Medical Chemistry*. 2013, **21**(17), 5168–5174. ISSN 0968–0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2013.06.035](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.035).
11. RUNTSCH L. S., BARBER D. M., MAYER P., GROLL M., TRAUNER D. and BROICHHAGEN J. Azobenzene-based inhibitors of human carbonic anhydrase II. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2015, **11**, 1129–1135. ISSN 1860–5397. Prieiga per: doi: [10.3762/bjoc.11.127](https://doi.org/10.3762/bjoc.11.127).
12. AMMAZZALORSO A., LELLIS L., FLORIO R., BRUNO I., FILIPPIS B., FANTACUZZI M., GIAMPIETRO L., MACCALLINI C., PERCONTI S., VERGINELLI F., CAMA A., AMOROSO R. Cytotoxic effect of a family of peroxisome proliferator-activated receptor antagonists in colorectal and pancreatic cancer cell lines. *Chemical Biology and Drug Design*. 2017, **90**(5), 1029–1035. Prieiga per: doi: [10.1111/cbdd.13026](https://doi.org/10.1111/cbdd.13026).

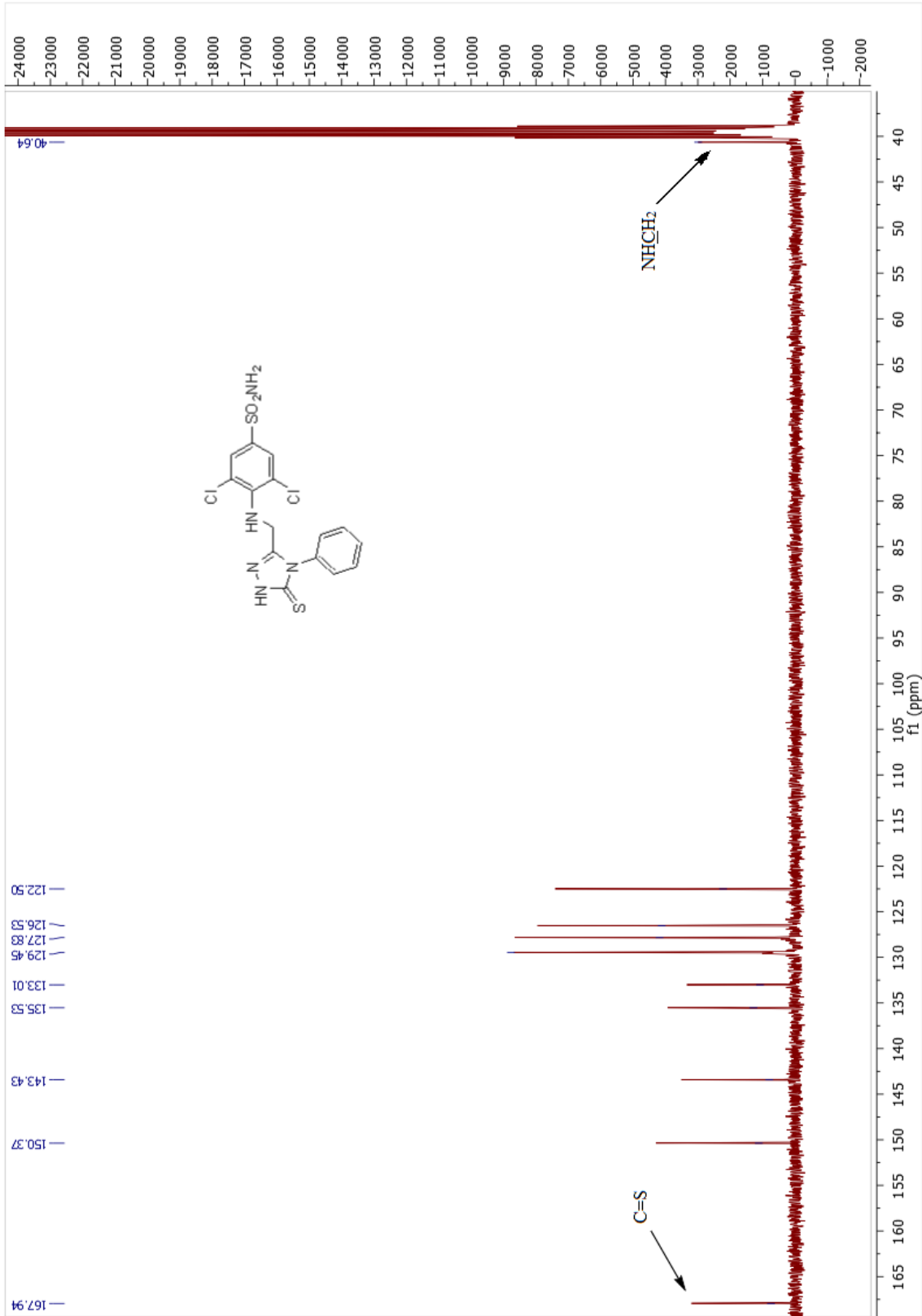
13. COLINAS P. A. Novel sulfonamide compounds for inhibition of metastatic tumor growth (WO2012021963). *Expert Opin Ther Pat.* 2013, **23**(6), 761–763. Prieiga per: doi: [10.1517/13543776.2013.789023](https://doi.org/10.1517/13543776.2013.789023).
14. BAŞAR E., TUNCA E., BÜLBÜL M. and KAYA M. Synthesis of novel sulfonamides under mild conditions with effective inhibitory activity against the carbonic anhydrase isoforms I and II. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry.* 2016, **31**(6), 1356–1361. ISSN 1475–6366. Prieiga per: doi: [10.3109/14756366.2015.1134524](https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1134524).
15. GEORGE R. F., BUA S., SUPURAN C. T. and AWADALLAH F. M. Synthesis of some N-aryloxy-2-oxindole benzenesulfonamide conjugates with carbonic anhydrase inhibitory activity. *Bioorganic Chemistry.* 2020, **96**, 103635. ISSN 0045–2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2020.103635](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103635).
16. VAŠKEVIČIENĖ I., PAKETURYTĖ V., ZUBRIENĖ A., KANTMINIENĖ K., MICKEVIČIUS V. and MATULIS. D. N-Sulfamoylphenyl- and N-sulfamoylphenyl-N-thiazolyl-β-alanines and their derivatives as inhibitors of human carbonic anhydrases. *Bioorganic Chemistry.* 2017, **75**, 16–29. ISSN 0045–2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2017.08.017](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.08.017).
17. BALANDIS B., *et al.* Synthesis and structure–affinity relationship of chlorinated pyrrolidinone-bearing benzenesulfonamides as human carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic Chemistry.* 2020, **97**, 103658. ISSN 0045–2068. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2020.103658](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103658).
18. KAZOKAITĖ, JUSTINA; NIEMANS, RAYMON; DUDUTIENĖ, VIRGINIJA; BECKER, HOLGER M.; LEITANS, JANIS; ZUBRIENĖ, ASTA; BARANAUSKIENĖ, LINA; GONDI, GABOR; ZEIDLER, REINHARD; MATULIENĖ, JURGITA; TARS, KASPARS; YAROMINA, ALA; LAMBIN, PHILIPPE; DUBOIS, LUDWIG J.; MATULIS, DAUMANTAS. Novel fluorinated carbonic anhydrase IX inhibitors reduce hypoxia-induced acidification and clonogenic survival of cancer cells. *Oncotarget.* 2018, **9**(42), 26800–26816. ISSN 1949–2553. Prieiga per: doi: [10.18632/oncotarget.25508](https://doi.org/10.18632/oncotarget.25508).
19. ESIRDEN I., ULUS R., ADAY B., TANÇ M., SUPURAN C. T. and KAYA M. Synthesis of novel acridine bis-sulfonamides with effective inhibitory activity against the carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII. *Bioorganic Medical Chemistry.* 2015, **23**(20), 6573–6580. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2015.09.022](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.09.022).
20. ULUS R., YEŞILDAĞ I., TANÇ M., BÜLBÜL M., KAYA M. and SUPURAN C. T. Synthesis of novel acridine and bis acridine sulfonamides with effective inhibitory activity against the cytosolic carbonic anhydrase isoforms II and VII. *Bioorganic Medical Chemistry.* 2013, **21**(18), 5799–5805. ISSN 0968–0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2013.07.014](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.07.014).
21. AKINCIOLU A., AKINCIOLU H., GÜLÇİN I., DURDAGI S., SUPURAN C. T. and GÖKSU S. Discovery of potent carbonic anhydrase and acetylcholine esterase inhibitors: Novel sulfamoylcarbamates and sulfamides derived from acetophenones. *Bioorganic Medical Chemistry.* 2015, **23**(13), 3592–3602. ISSN 1464–3391. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2015.04.019](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.019).
22. BAG S., *et al.* Sulfonamides as multifunctional agents for Alzheimer’s disease. *Bioorganic Medical Chemistry.* 2015, **25**(3), 626–630. ISSN 1464–3405. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.12.006).
23. GÖKSU S., *et al.* Carbonic anhydrase inhibitory properties of novel benzylsulfamides using molecular modeling and experimental studies. *Bioorganic Chemistry.* 2014, **56**, 75–82. ISSN 1090–2120. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2014.07.009](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.07.009).
24. MAVRIĆ Ž., ZAPUTOVIĆ L. and VITEZIĆ D. Diuretics. *Medicus.* 2010, **19**(2), 117–122. ISBN 9780124114920. Prieiga per: doi: [10.5005/jp/books/14244_17](https://doi.org/10.5005/jp/books/14244_17).
25. ARECHEDERRA R. L., WAHEED A., SLY W. S., SUPURAN C. T. and MINTEER S. D. Effect of sulfonamides as carbonic anhydrase VA and VB inhibitors on mitochondrial metabolic energy

- conversion. *Bioorganic Medical Chemistry*. 2013, **21**(6), 1544–1548. ISSN 0968–0896. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2012.06.053](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.06.053).
26. IBRAHIM H. S., *et al.* Dual-tail arylsulfone-based benzenesulfonamides differently match the hydrophobic and hydrophilic halves of human carbonic anhydrases active sites: Selective inhibitors for the tumor-associated hCA IX isoform. *European Journal Medical Chemistry*. 2018, **152**, 1–9. ISSN 1768–3254. Prieiga per: doi: [10.1016/j.ejmech.2018.04.016](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.016).
 27. MOUSSA Z., AL-MAMARY M., AL-JUHANI S. and AHMED S. A. Preparation and biological assessment of some aromatic hydrazones derived from hydrazides of phenolic acids and aromatic aldehydes. *Heliyon*. 2020, **6**(9), 1–10. ISSN 2405–8440. Prieiga per: doi: [10.1016/j.heliyon.2020.e05019](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05019).
 28. HUSAIN A. and MADHESIA D. Heterocyclic compounds as carbonic anhydrase inhibitor. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*. 2012, **27**(6), 773–783. ISSN 1475–6366. Prieiga per: doi: [10.3109/14756366.2011.617882](https://doi.org/10.3109/14756366.2011.617882).
 29. ANGELI A., *et al.* Sulfonamide inhibition studies of an α -carbonic anhydrase from *Schistosoma mansoni*, a platyhelminth parasite responsible for schistosomiasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, **21**(5), 1–8. ISSN 1422–0067. Prieiga per: doi: [10.3390/ijms21051842](https://doi.org/10.3390/ijms21051842).
 30. DA'DARA A. A., ANGELI A., FERRARONI M., SUPURAN C. T. and SKELLY P. J. Crystal structure and chemical inhibition of essential schistosome host-interactive virulence factor carbonic anhydrase SmCA. *Communications Biology*. 2019, **2**(1), 1–11. ISSN 2399–3642. Prieiga per: doi: [10.1038/s42003-019-0578-0](https://doi.org/10.1038/s42003-019-0578-0).
 31. MUTAHIR S., *et al.* Novel biphenyl bis-sulfonamides as acetyl and butyrylcholinesterase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 2016, **64**, 13–20. ISSN 1090–2120. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.11.002).
 32. RIAZ S., *et al.* Pyridine sulfonamide as a small key organic molecule for the potential treatment of type-II diabetes mellitus and Alzheimer's disease: In vitro studies against yeast α -glucosidase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Bioorganic Chemistry*. 2015, **63**, 64–71. ISSN 1090–2120. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2015.09.008](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2015.09.008).
 33. ZAJDEL PAWEL, MARCINIEC BOJARSKI PAWLOWSKI and WESOŁOWSKA. Analogs of Aripiprazole : Novel Antipsychotic Agents? *Future Medical Chemistry*. 2014, **6**(1), 57–75. ISSN 1756–8919. Prieiga per: doi: [10.4155/fmc.13.158](https://doi.org/10.4155/fmc.13.158).
 34. APAYDIN S. AND TÖRÖK M. Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases. *Bioorganic Medical Chemistry*. 2019, **29**(16), 2042–2050. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmcl.2019.06.041](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.06.041).
 35. MCCLEVERTY, MEYER JON A., J. THOMAS. COMPREHENSIVE COORDINATION CHEMISTRY II From Biology to Nanotechnology. *Elsevier*. 2005, **9**(10). ISBN 0080437486.
 36. LEI Y., LI T. Z., FU C., GUAN X. L. and TAN Y. Synthesis, crystal structures, and antibacterial activity of a series of hydrazone compounds derived from 4-methylbenzohydrazide. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2015, **60**(2), 2961–2965. ISSN 0717–9707. Prieiga per: doi: [10.4067/S0717-97072015000200021](https://doi.org/10.4067/S0717-97072015000200021).
 37. WARETH A., SARHAN AO. On the Synthesis and Reactions of Indole-2- carboxylic Acid Hydrazone. *Monatshefte fur Chemie Chemical Monthly*. 2001, **132**, 753–763. Prieiga per: doi: [10.1007/s007060170091](https://doi.org/10.1007/s007060170091).
 38. NATH A. R. Syn thesis Acid Hydrazone: A Potential Reagent for the Synthesis of Semicarbazones. *Synthesis*. 2018, **50**. Prieiga per: doi: [10.1055/s-0037-1609557](https://doi.org/10.1055/s-0037-1609557).
 39. JABEEN M., AHMAD S., SHAHID K., SADIQ A. and RASHID U. Ursolic Acid Hydrazone Based Organometallic Complexes: Synthesis, Characterization, Antibacterial, Antioxidant, and Docking Studies. *Frontiers in Chemistry*. 2018, **6**, 1–14. Prieiga per: doi: [10.3389/fchem.2018.00055](https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00055).

40. POPIOŁEK Ł. and BIERNASIUK A. Synthesis and investigation of antimicrobial activities of nitrofurazone analogues containing hydrazide-hydrazone moiety. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017, **25**(7), 1097–1102. ISSN 13190164. Prieiga per: doi: [10.1016/j.jsps.2017.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.05.006).
41. GEORGE R. F., SAID M. F., BUA S. AND SUPURAN C. T. Synthesis and selective inhibitory effects of some 2-oxindole benzenesulfonamide conjugates on human carbonic anhydrase isoforms CA I, CA II, CA IX and CAXII. *Bioorganic Chemistry*. 2020, **95**, 103514. ISSN 1090–2120. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bioorg.2019.103514](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103514).
42. VAŠKEVIČIENĖ I., *et al.* Pyrrolidinone-bearing methylated and halogenated benzenesulfonamides as inhibitors of carbonic anhydrases. *Bioorganic Medical Chemistry*. 2019, **27**(2), 322–337. ISSN 1464–3391. Prieiga per: doi: [10.1016/j.bmc.2018.12.011](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.12.011).
43. WANI T. V., BUA S., KHUDE P. S., CHOWDHARY A. H., SUPURAN C. T. and TORASKAR M. P. Evaluation of sulphonamide derivatives acting as inhibitors of human carbonic anhydrase isoforms I, II and Mycobacterium tuberculosis β -class enzyme Rv3273. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*. 2018, **33**(1), 962–971. ISSN 1475–6374. Prieiga per: doi: [10.1080/14756366.2018.1471475](https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1471475).
44. GRYBAITĖ B. Funkcionalizuotų N-(1-naftil)-N-(1,3-tiazol-2-il)- β -alaninų sintezė ir savybės. Kauno Technologijos Universitetas. Magistro darbas. Cheminės technologijos fakultetas. Organinės sintezės katedra. 2016, 79. Kaunas. Prieiga per: <https://www.lvb.lt/permalink/f/ofpt3n/ELABAETD16207350>.
45. THOMAS S. and D. Tetraedron. *Pergamon Journals Ltd*. 1986, **42**(13), 3649–3654. Prieiga per: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87305-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87305-1).
46. NAKKA M. *et al.* Naproxen and ibuprofen based acyl hydrazone derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010, **2**(6), 393–409. Prieiga per: doi: [10.1007/s10895-015-1690-2](https://doi.org/10.1007/s10895-015-1690-2).
47. SAMAL R. P. *et al.* Design, synthesis, structural characterization by IR, ¹H, ¹³C, ¹⁵N, 2D-NMR, X-ray diffraction and evaluation of a new class of phenylaminoacetic acid benzylidene hydrazines as pfeur Inhibitors. *Chemical. Biology Drug Design*, 2013, **81**(6), 715–729. Prieiga per: doi: [10.1111/cbdd.12118](https://doi.org/10.1111/cbdd.12118).
48. VAICKELIONIENĖ R. Fluoro turinčių funkcionalizuotų azolų ir azinų sintezė bei tyrimas. Kauno Technologijos Universitetas. Daktaro disertacija. Fiziniai mokslai, Chemija (03P). Kaunas. 2015, 144. Prieiga per: <https://www.lvb.lt/permalink/f/s4d54n/VDU01000152573>.

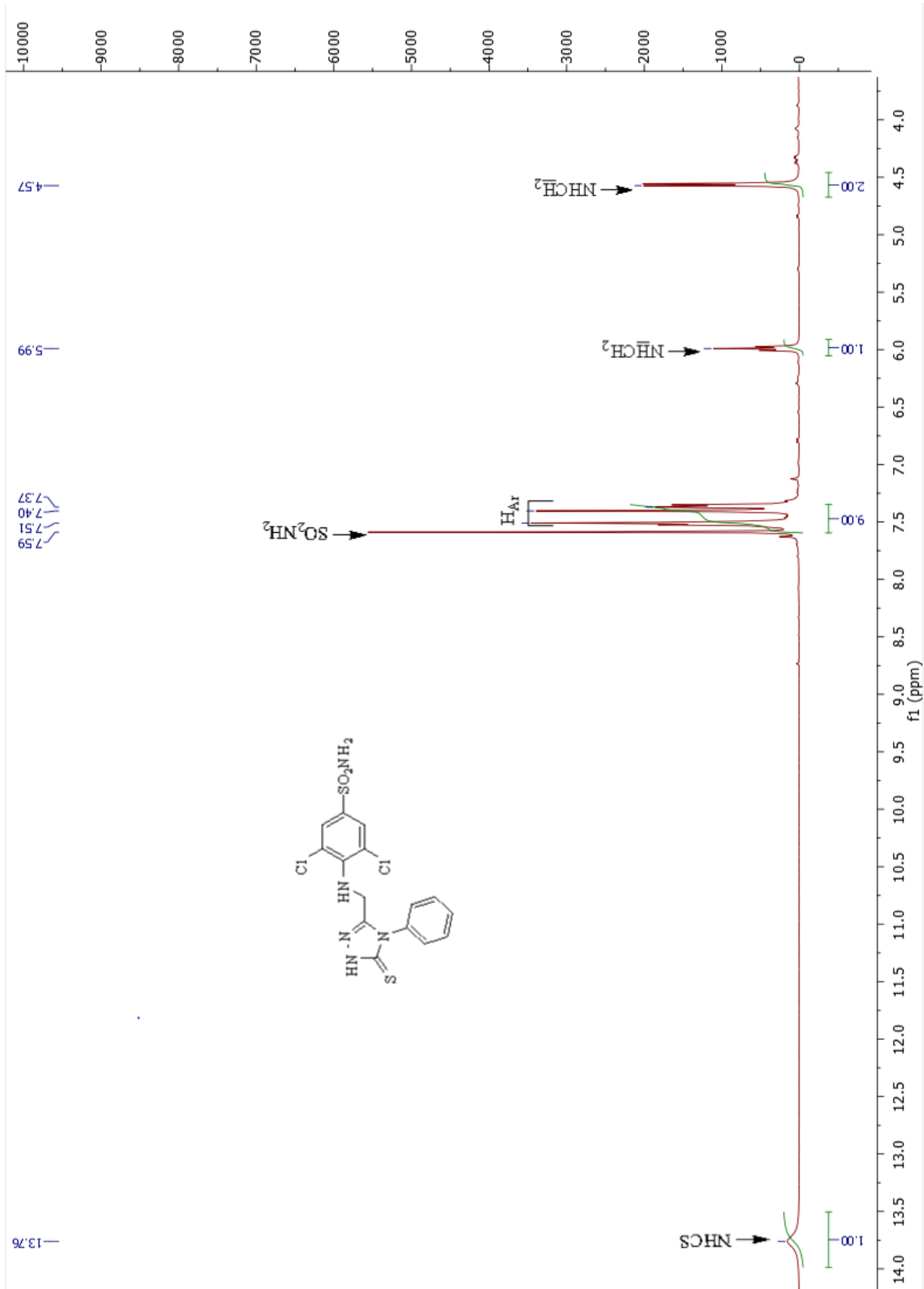
Priedai

1 priedas. 21 junginio ^{13}C BMR spektras



1 pav. 3,5-Dichlor-4-fenil-1,2,3-triazol-3-ilamino}benzensulfonamido (21) ^{13}C BMR spektras (DMSO- d_6 , 101 MHz)

2 priedas. 21 junginio ^1H BMR spektras



2 pav. 3,5-Dichlor-4-fenil-1,2,3-triazol-3-il)metil}amino}benzensulfonamido (21) ^1H spektras (DMSO- d_6 , 400 MHz)