



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Naujų funkcionalizuotų tiazolų su β -aminorūgščių fragmentais sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Dovilė Malūkaitė

Projekto autorė

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Naujų funkcionalizuotų tiazolų su β -aminorūgščių fragmentais sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Medicininė chemija (6281CX001)

Dovilė Malūkaitė

Projekto autorė

Prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius

Vadovas

Doc. dr. Eglė Arbačiauskienė

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas
Farmacijos fakultetas

Dovilė Malūkaitė

Naujų funkcionalizuotų tiazolų su β -aminorūgščių fragmentais sintezė ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto teisės aktų, reglamentuojančių akademinę etiką, intelektinės nuosavybės teises, jų valdymą ir perdavimą
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 mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Kauno technologijos universitete ir Lietuvos sveikatos mokslų universitete galiojančią tvarką ir mano studijų sutartis bus nutraukta, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai dėl galimo akademinės etikos pažeidimo.

Dovilė Malūkaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Malūkaitė, Dovilė. Naujų funkcionalizuotų tiazolų su β -aminorūgščių fragmentais sintezė ir tyrimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovas prof. habil. dr. Vytautas Mickevičius; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis: chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: tiazolai, tiazolonai, β -alaninas, biologinis aktyvumas.

Kaunas, 2021. 53 p.

Santrauka

Tiazolo heterociklinė sistema, pasižymi plačiu biologinio veikimo spektru, todėl jos pagrindu sukurtos vaistinės medžiagos naudojamos įvairių ligų gydymui. Šio darbo pagrindinis tikslas buvo susintetinti naujus potencialiai biologiškai aktyvius tiazolo darinius, turinčius β -alanino, aromatinis ir 4-fenilaminofenilo fragmentus, bei aptarti gautų junginių antimikrobinį aktyvumą.

Susintetintas *N*-(4-fenilaminofenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas, iširtos jo kondensacijos reakcijos su α -halogenkarboniliniai junginiai. Sintetintų junginių struktūra buvo patvirtinta IR, BMR spektroskopiniais metodais ir elementinės analizės duomenimis. Nustatyta, kad tioureido rūgšties kondensacijos su α -halogenkarboniliniai junginiai metu susidaro tiazolo heterociklą turintys junginiai. Metil 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino) propanoatas hidrazino hidrato poveikyje, lengvai virsta rūgšties hidrazidu. Iširtos gauto hidrazido cheminės savybės ir nustatyta, jog 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazidas su aromatiniais ir heterocikliniais aldehidais sudaro atitinkamus hidrazonų struktūros junginius, o su diketonais – 2,4-pentandionu ir 2,5-heksandionu atitinkamai gaunami pirazolo ir pirolo žiedo fragmentą turintys junginiai. Kondensuojant 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazidą su fenilizotiocianatu susidaro *N*-fenilhidrazinkarbo-tioamidas, kuris silpnoje šarminėje aplinkoje lengvai ciklizuojasi iki triazolo darinio.

Šiame darbe buvo atliktas 22 junginių antimikrobinio aktyvumo prieš gramteigiamuosius *Staphylococcus aureus*, gramneigiamuosius ir grybinius patogenus tyrimas, kurio rezultatai atskleidė, kad 3-((4-(4-chlor-fenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis ir 3-((4-(4-bromfenil)-tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis pasižymi didesniu antimikrobinu aktyvumu.

Malūkaitė, Dovilė. Synthesis and Investigation of New Functionalized Thiazoles Bearing β -amino Acids Moiety. Master's Final Degree Project / supervisor Prof. Dr. habil. Vytautas Mickevičius; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian Health Science University.

Study field and area: Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: thiazoles, thiazolones, β -alanine, biological activity.

Kaunas, 2021. 53 pages.

Summary

The thiazole heterocyclic system has a wide range of biological activities, which is why the drugs developed on its basis are used in the treatment of various diseases. The main objective of this work was to synthesize new potentially biologically active thiazole derivatives containing β -alanine, aromatic and 4-phenylaminophenyl moieties and to discuss the antimicrobial activity of the obtained compounds.

N-(4-phenylaminophenyl)-*N*-thiocarbamoyl- β -alanine was synthesized and its condensation reactions with α -haloketone compounds were investigated. The structure of the synthesized compounds was confirmed by IR, NMR spectroscopic methods and elemental analysis data. Condensation of thiourea acid with α -haloketone compounds has been found to form thiazole heterocycle-containing compounds. Methyl 3-((4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)(4-(phenylamino)phenyl)amino)propanoate under the action of hydrazine hydrate is readily converted to acid hydrazide. The chemical properties of the obtained hydrazide were investigated, and it was found that 3-((4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)(4-(phenylamino)phenyl)amino)propanehydrazide with aromatic and heterocyclic aldehydes formed the corresponding compounds with hydrazone structure, and with diketones – 2,4-pentanedione and 2,5-hexanedione give compounds having pyrazole and pyrrole ring moieties, respectively. Condensation of 3-((4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)(4-(phenylamino)phenyl)amino)propanehydrazide with phenyl isothiocyanate gives *N*-phenyl hydrazine carbothioamide, which is readily cyclized to the triazole derivative in a weakly alkaline environment.

In this work, a study of the antimicrobial activity of 22 compounds against Gram-positive *Staphylococcus aureus*, Gram-negative and fungal pathogens was performed, the results of which revealed that 3-((4-(4-chloro-phenyl)thiazol-2-yl)(4-(phenylamino)phenyl)amino)propanoic acid and 3-((4-(4-bromophenyl)-thiazol-2-yl)(4-(phenylamino)phenyl)amino)propanoic acid have higher antimicrobial activity.

Turinys

Santrumpų sąrašas	7
Įvadas.....	8
1. Literatūros apžvalga	9
1.1. Tiazolų ir jų darinių klasikiniai sintezės būdai	9
1.2. Tiazolų ir jų darinių naujausi sintezės būdai.....	10
1.3. Tiazolo žiedo cheminės savybės.....	14
1.4. Aminotiazolo žiedo fragmentų turinčių junginių biologinis aktyvumas	16
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	20
2.1 Medžiagos	20
2.2 Tyrimo metodai	20
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas.....	35
3.1. 3-(1-(4-(fenilamino)fenil)tioureido)propano rūgšties kondensacijos su α -halogenkarbonilniais produktai.....	35
3.2. 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) sintezė ...	36
3.3. 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) kondensacijos su aldehidais ir ketonais produktai.....	39
3.4. 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) kondensacijos su fenilizotiacianatu tyrimas.....	45
3.5. Susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimas	47
Išvados	49
Literatūros sąrašas	50

Santrumpų sąrašas

5-LOX – fermentas 5-lipoksigenazė;

ang. – anglų kalba;

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

CNS – centrinė nervų sistema;

COVID-19 – koronaviruso infekcija;

d – dupletas;

DABCO – 1,4-diazabiciklo[2,2,2]oktanas;

DBU – nukleofilinis katalizatorius 1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-enas;

DMF – dimetilformamidas;

DMSO – dimetilsulfoksidas;

DMSO-d6 – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;

FDA – JAV maisto ir vaistų administracija;

^1H BMR – protoninis branduolių magnetinis rezonansas;

HAART – labai aktyvi antiretrovirusinė terapija;

Hz – hercas;

m.d. – milijoninės dalys;

m – multipletas;

NBS – *N*-bromsukcinimidas;

NVNU – nesteroidinis priešuždegiminis vaistas;

PD – Parkinsono liga;

SARS-COV-2 – koronavirusas, kuris sukelia ligą COVID-19;

s – singletas;

t – tripletas;

TBSA – tribromizocianuro rūgštis;

UV – ultravioletiniai spinduliai;

THF – tetrahidrofuranas;

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas.

Įvadas

Antibiotikams atsparios bakterijos yra viena didžiausių sveikatos problemų visame pasaulyje, todėl didėjant atsparumui dabartiniams antibiotikams, ypač yra svarbūs naujų biologiškai aktyvių vaistinių medžiagų paieškos ir potencialių vaistinių preparatų kūrimo bei vystymo procesai. Šiuolaikiniame vaistų kūrimo procese heterociklai, turintys sudėtyje azoto ir sieros atomus, yra viena svarbiausių junginių klasių naudojamų kaip vaistų farmakoforai įvairiems terapiniams tikslams. Tiazolai yra viena iš intensyviausiai tiriamų aromatinių penkianarių heterociklinių junginių klasių. Tiazolas gamtoje neaptinkamas, tačiau yra randami natūralūs tiazolo žiedo fragmentą turintys junginiai, kaip vitaminas B₁ (tiaminas), alkaloidai, anaboliniai steroidai ar flavonai, kurie pasižymi plačiu biologinio aktyvumo spektru.

Medicinos srityje ypač didelę reikšmę turi sintetiniai tiazolo dariniai, randami daugelio biologiškai aktyvių vaistų struktūroje, tokių kaip sulfatiazolas (antimikrobinis vaistas), ritonaviras (antiretrovirusinis vaistas), famotidinas (antacidinis vaistas), abafunginas (priešgrybelinis vaistas), cefdiniras (stipraus poveikio antimikrobinis vaistas) ir tiazofurinas (priešvėžinis vaistas). Tiazolo ir jo darinių pagrindu sukurti vaistai slopina Parkinsono ligos sukeltus nepageidaujamus simptomus, kaip drebulys ar nelankstumas, o ūminės leukemijos atveju, jie gali būti skiriami pacientams, kuriems esamas vaistų derinys yra neefektyvus ar netoleruojamas. Junginių, turinčių tiazolo fragmentą, aktualumas ypač išaugo pasaulinės COVID-19 pandemijos metu. Kadangi Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija patvirtino lopinaviro ir ritonaviro derinį kaip potencialų antivirusinių vaistų kandidatą, skirtą gydyti COVID-19 infekcija sergančius pacientus.

Daugybė natūralių junginių, sudėtyje turinčių β -alanino fragmentą, pasižymi biologiniu aktyvumu. Gamtoje β -aminorūgštys aptinkamos kaip laisvosios aminorūgštys, ar kaip peptidų, laktonų, alkaloidų struktūriniai vienetai. Viena svarbiausių junginių klasių, turinčių β -alanino fragmentą, yra β -laktaminiai antibiotikai, kurie pasižymi plačiu veikimo spektru prieš daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų aerobinių mikroorganizmų, įskaitant *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ir *Moraxella catarrhalis* padermes.

Atsižvelgiant į plačias tiazolo darinių taikymo sritis, šio **darbo tikslas** buvo susintetinti potencialiai biologiškai aktyvius, naujus tiazolo darinius, turinčius aromatinius, β -alanino ir 4-fenilaminofenilo fragmentus, bei aptarti jų antimikrobinį aktyvumą.

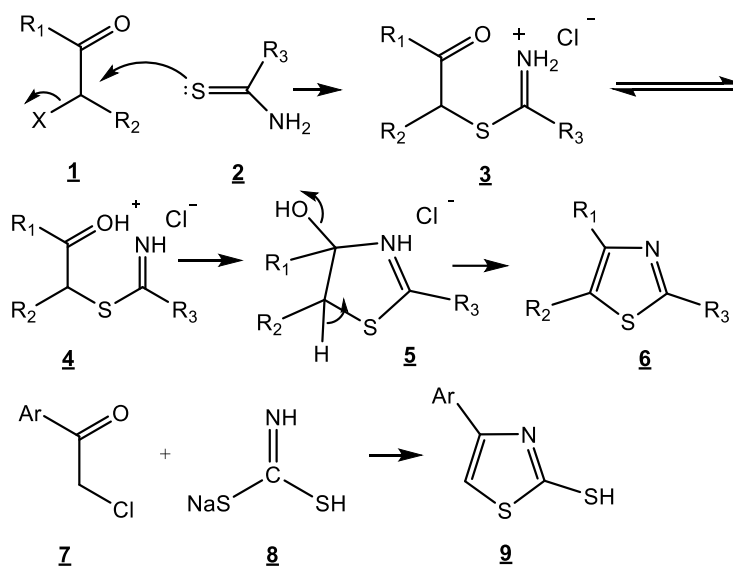
Siekiant iškelto darbo tikslo buvo suformuluoti šie **darbo uždaviniai**:

- 1) Ištirti *N*-(4-fenilaminofenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alanino reakcijas su α -halogenketonais.
- 2) Modifikuoti β -alanino fragmentą iki rūgšties hidrazido ir ištirti jo reakcijas su mono- ir dikarboniliniiais junginiais.
- 3) Atlikti gauto hidrazido kondensaciją su fenilizotiocianatu ir ištirti jo ciklizaciją.
- 4) Aptarti gautų junginių antimikrobinį aktyvumą.

1. Literatūros apžvalga

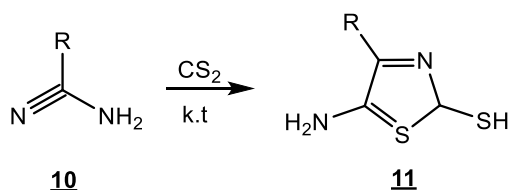
1.1. Tiazolų ir jų darinių klasikiniai sintezės būdai

Literatūroje analizuojamos įvairios sintezės strategijos, kurios yra skirtos tiazolų ir jų darinių gavimui, tačiau šiame poskyryje apžvelgiami pagrindiniai klasikinės sintezės metodai: *Hantzsch*, *Cook-Heilbron*, *Tcherniac* ir *Robinson-Gabriel*. Vienas iš dažniausiai sutinkamų būdų aminotiazolo žiedo formavimui yra *Hantzsch*. Šis tiazolų sintezės metodas (žr. 1.1 schemą), apimantis tioamidų reakciją su α -halo ketonais ar aldehidu, buvo atrastas 1887 metais Vokietijoje [1]. Amonio ditiokarbonatas taip pat naudojamas vietoj tioamidų tiazolo darinių sintezei. Deja, nepatogūs *Hantzsch* metodikos žingsniai yra toksiškų halo ketonų paruošimas ar manipuliavimas.



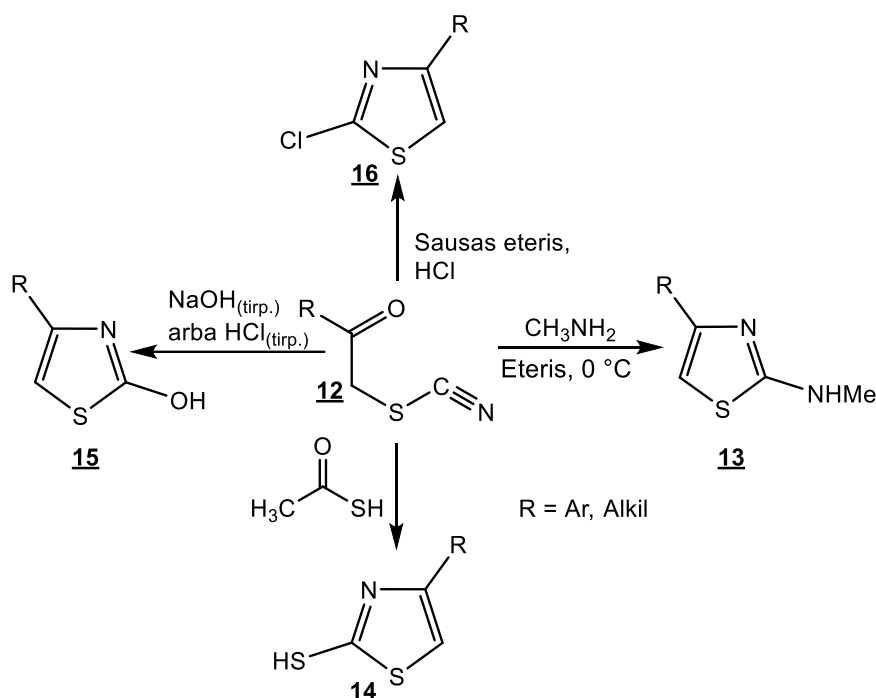
1.1. schema. Aminotiazolo darinių gavimas *Hantzsch* metodu

Tiazolai taip pat gali būti gaunami vykdant α -aminonitrilų ciklizaciją su anglies disulfidu, karbonilsulfidu ar tioureidorūgšties junginiais [2]. Šis sintezės kelias (žr. 1.2 schemą) literatūroje dar žinomas, kaip *Cook-Heilbron* metodas, gali būti vykdomas švelniais ar kambario temperatūros sąlygomis, o susintetinti 5-aminotiazolai gali turėti įvairius pakaitus 2-oje padėtyje.



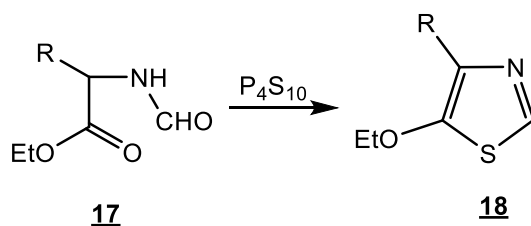
1.2. schema. Aminotiazolo darinių gavimas *Cook-Heilbron* metodu

Kitas klasikinis tiazolo ir jo darinių sintezės metodas yra *Tcherniac* reakcijos [3]. Pateiktoje schemoje (žr. 1.3 schemą), yra vykdoma α -tiocianatoketonų ciklizacija druskos rūgšties ar bazės vandeniniame tirpale, kurios metu susintetinami 2-hidroksi-4-ariltiazolai ar alkiltiazolai, o ciklizuojant bevandenyje dietileryje gaunamas 2-chlor-4-ariltiazolas ar alkiltiazolas. *Tcherniac* reakcijos taip pat gali būti vykdomos eteryje 0 °C temperatūroje naudojant metilaminą kaip bazę. Esant tokioms reakcijų sąlygoms yra sintetinami 2-metilamino-4-ariltiazolo ar alkiltiazolo junginiai, tačiau vykdant ciklizaciją dalyvaujant tiourūgštimis, gaunamas tik 2-merkapto-4-ariltiazolas.



1.3 schema. Tiazolo ir jo darinių gavimas *Tcherniac* būdu

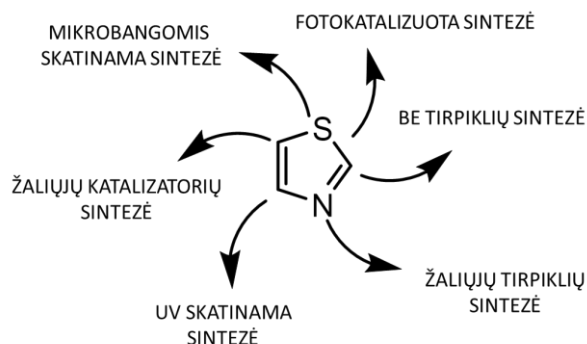
Tiazolo žiedą galima suformuoti naudojant 1910 metais sukurtą sintezės būdą (žr. 1.4 schemą), pavadintą vokiečių chemiko Gabrielio vardu [4]. *Gabriel* sintezė yra klasikinis metodas, kuriuo galima susintetinti pirminius aminus be antrinių ar tretinių aminų priemaišų. Heterociklų katalizės srityje, taikant šį būdą gaunami didelės išeigos pirminiai ir 2,5-pakeistieji tiazolai. Reakcijos vykdomos tarp fosforo pentasulfido P_2S_5 ir α -acilaminokarbonilinių junginių **17**. Apibendrinant, dažniausiai tiazolo žiedo formavimui naudojami klasikiniai sintezės metodai – *Hantzsch*, *Cook-Heilbron*, *Tcherniac* ar *Robinson-Gabriel* būdas.



1.4 schema. Tiazolo žiedo formavimas *Gabriel* būdu

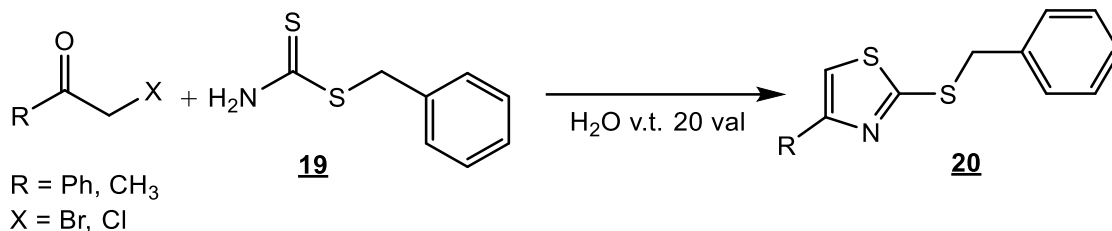
1.2. Tiazolų ir jų darinių naujausi sintezės būdai

Chemijos pramonės vystymasis kelia naujų aplinkosaugos problemų, išryškėja netikėti ir nepageidaujami šalutiniai poveikiai žmogui ir aplinkai, todėl vis daugiau dėmesio skiriama žaliosios chemijos principų taikymui katalizės srityje [5]. Šiuo metu yra žinomos kelios pagrindinės tvarios tiazolo ir jo darinių sintezės strategijos, kuriose naudojami žalieji tirpikliai, katalizatoriai, reagentai ar reakcijos procesas skatinamas ultragarsu ir mikrobangomis (žr. 1.1 pav.).



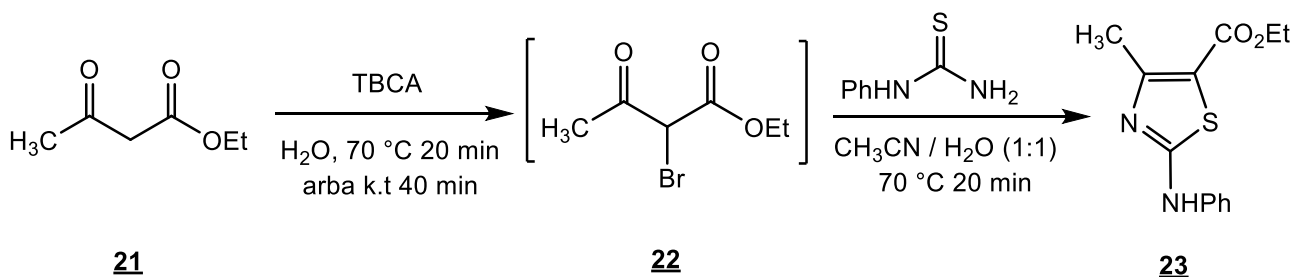
1.1 pav. Tvari tiazolo sintezės strategija

Literatūroje [6] aprašomas paprastas ir tvarus sintezės metodas, kurio metu tiazolo žiedas yra formuojamas panaudojant ditiokarbamatus ir α -bromketono junginius. Reakcija buvo vykdoma vandenyje 20 valandų mišinio virimo temperatūroje su grįžtamoju šaldytuvu ir nenaudojant jokio papildomo katalizatoriaus. Tikslinių junginių, 2-alkilsulfaniltiazolų, gauta išėiga buvo nuo 75% iki 90%. Tačiau jei fenacilbromidas pakeičiamas fenacilchloridu, reakciją reikia vykdyti 2 dienas (žr. 1.5 schemą).



1.5 schema. Tiazolo darinių gavimas panaudojant α -bromketonus

Rio de Žaneiro chemijos instituto atliktame darbe [7] aprašomas tvarus ir inovatyvus vieno indo (ang. *one-pot*) metodas tiazolo ir jo darinių sintezei iš lengvai prieinamų pradinių medžiagų. Šis žaliosios sintezės metodas, žinomas kaip teleskopinė sintezė, yra ekonomiškąs ir leidžiantis išvengti pavojingų ar toksiškų junginių naudojimo bei poveikio aplinkai. Be to, teleskopinė sintezė supaprastina daugelį praktinių aspektų, tokių kaip mažesnis sintezės etapų skaičius, išvengiama gryninimo procesų ir stebimas ženkliai sumažėjęs cheminių atliekų skaičius [8]. Tiksliniam produktui **23** susintetinti buvo vykdoma daugiapakopė reakcija tame pačiame reakcijos mišinyje (žr. 1.6 schemą) [7].

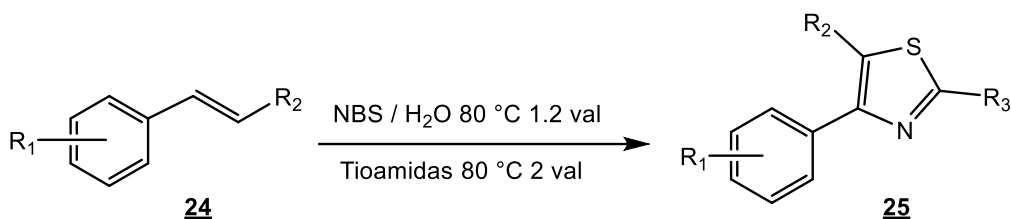


1.6 schema. Aminoiazolo darinių gavimas teleskopinės sintezės būdu

Reakcijai reikalinga tribromizocianuro rūgštis (TBSA), kuri yra veiksmingas, stabilus elektrofilinis brominantis reagentas, gaunama cianuro rūgštį veikiant bromidu ir oksonu [9]. TBSA atitinka žaliosios chemijos principus, kadangi vykstant reakcijoms, susijusioms su TBSA, šalutinis cianuro rūgšties produktas gali būti pakartotinai naudojamas trihaloizocianuro rūgšties sintetinimui. Toliau

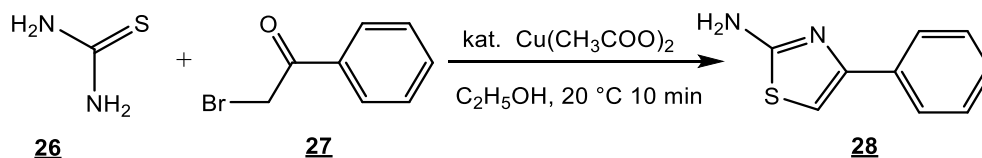
buvo vykdoma teleskopinė sintezė, kurios metu TBSA junginys veikiamas etilo acetoacetatu **21**. Reakcija buvo vykdoma vandeninėje terpėje 70 °C temperatūroje 20 min arba kambario temperatūroje, tačiau tokiu atveju reakcijos laikas turi būti prailgintas iki 40 min. Sekančiame žingsnyje, į tą patį reakcijos mišinį buvo pridėta N-feniltiokarbamido ir DABCO junginio ištirpinto acetonitrile / vandenyje (1:1), vėliau po papildomų 20 minučių buvo gautas etilo 4-metil-2-(fenilamino)tiazol-5-karboksilat **23**. Šiuo būdu susintetinto tvaraus tikslinio produkto **23** išeiga yra 73 %.

Shinde darbe [10] aprašomas tiazolų fragmentą turinčių junginių ciklizaciją taikant vieno reakcijos indo (ang. *one-pot*) metodiką su tirpiklių sistema (žr. 1.7 schemą). Pirmiausia, stirenas **24** veikiamas N-bromo sukcinimidu (NBS) ir H₂O sudarė bromhidriną, po to vykdant antrinio alkoholio oksidaciją buvo gautas fenacilbromidas *in situ*. Reakcija 1,2 valandos buvo vykdoma 80 °C temperatūroje. Vėliau reakcijos mišinys dar 2 valandas buvo maišomas vykdant fenacilbromido kondensaciją tioamidais, kurios metu buvo gauti 2,4-diarilu pakeisti tiazolai **25**. NBS veikia kaip saugus bromo šaltinis, o H₂O buvo naudojamas kaip saugus ir žaliasis tirpiklis, taip pat jis padeda susidaryti α -bromo ketonams, suteikdamas deguonies šaltinį jų paruošimo metu *in situ*.



1.7 schema. Fenacilbromido ciklizacija su tioamidu

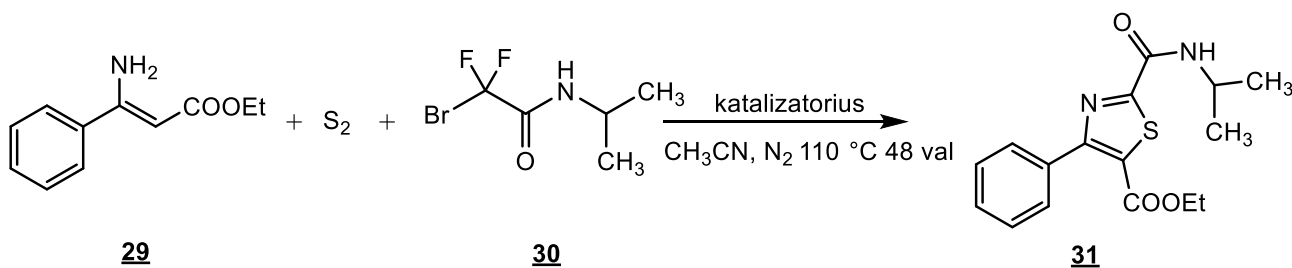
Literatūroje [11] aprašomas paprastas ir efektyvus būdas susintetinti pakeistuosius aminotiazolo darinius **28**. Aminotiazolai gaunami vykdant α -ketonų **27** kondensacijos reakciją su tiokarbamidu **26** esant atitinkamam katalizatoriui. Siekiant gauti didesnę tikslinio junginio išeigą buvo tiriamas katalizatorių efektyvumas tarp įvairių metalo acetatų: vario, cinko, gyvsidabrio, švino ir natrio acetato. Teigiama, jog didžiausia aminotiazolo išeiga (95 %) yra gaunama naudojant vario acetato katalizatorių, o mažiausia išeiga – su natrio acetatu (80 %). Reakcija buvo vykdoma 20 °C temperatūroje etanolyje, kadangi atliktų eksperimentų metu buvo nustatyta, jog ši sintezė nevyksta nepoliniuose tirpikliuose, tokiuose kaip heksanas ar toluenas (žr. 1.8 schemą).



1.8 schema. α -ketonų kondensacija su tiokarbamidu

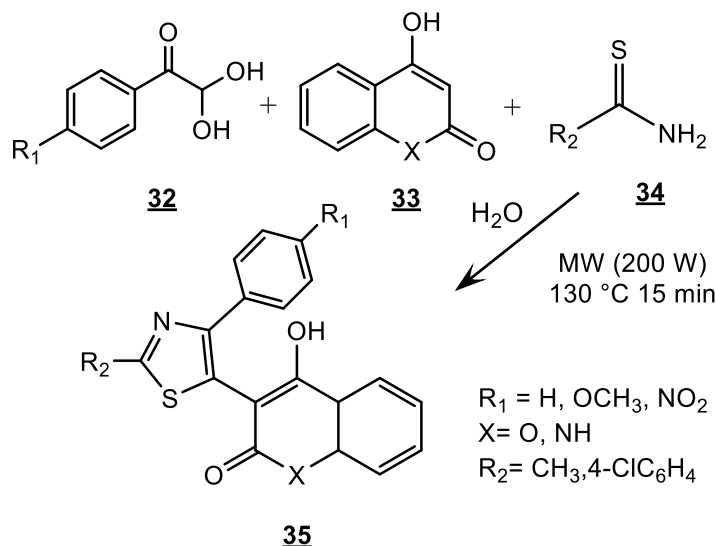
Žinoma ir kitų naujų būdų, kaip susintetinti tiazolo fragmentą turinčius junginius. Darbe [12] pateikiama trikomponentė tiazolų sintezė, apimanti enaminoesterių reakciją su bromodifluoroalkilo ir sieros junginiais. Šio metodo vienas iš privalumų, jog išvengiama šalutinių reakcijų tarp aminų ir bromodifluoroalkilo reagentų, tokių kaip izocianidų ir izotiocianatų susidarymas. Tikslinio produkto gavimui **31** buvo vykdoma reakcija tarp etilo 3-amino-3-fenilakrilato **29**, 2-brom-2,2-

difluor-N-izopropilacetamido **30** ir sieros (žr. 1.9 schemą). Reakcija buvo atliekama 110 °C temperatūroje acetonitrile palaikant N₂ atmosferos sąlygas. Siekiant pagerinti tikslinio produkto **31** išeigą, tyrėjai patikrino įvairių katalizatorių ir tirpiklių daroma įtaka reakcijai. Ieškant optimalaus katalizatoriaus buvo atlikti bandymai su Na₂CO₃, CsCO₃, K₂CO₃, DBU ir t-BuONa junginiais. Didžiausia tikslinio produkto išeiga, kuri atitinkamai yra 76 %, buvo pasiekta naudojant CsCO₃ katalizatorių, o mažiausia – DBU. Tiriant skirtingų tirpiklių, kaip THF, toluenas, dioksanas ir CH₃CN, daromą poveikį sintezės išeigai, jokių geresnių rezultatų nebuvo pasiekta.



1.9 schema. Trikomponentė tiazolų sintezė

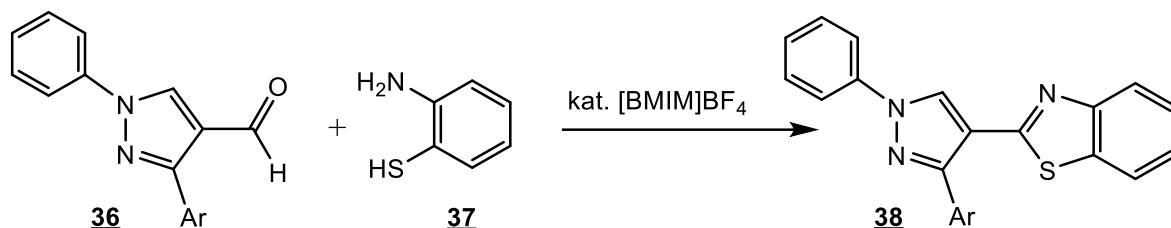
Tiazolo žiedą galima suformuoti panaudojant inovatyvias kaitinimo technologijas, tokias kaip mikrobangų spinduliavimas. Darbe [13] aprašomas tvarus pakeistųjų tiazolo darinių sintezės metodas kai kaskados reakcija vykdoma mikrobangų sąlygomis. Šios reakcijos buvo atliekamos vandenyje tarp daugelio komponentų, tokių kaip arilglicoksalai **32**, cikliniai 1,3-dikarbonilai **33** ir tioamidai **34** (žr. 1.10 schemą). Siekiant gauti tikslinį junginį **35**, reakcijos mišinys buvo kaitinamas 15 minučių mikrobangomis esant 130 °C temperatūrai mikrobangų krosnelėje. Reakcija taip pat buvo atliekama įvairiuose tirpikliuose, tokiuose kaip toluenas, THF, acetonitrilas ar DMF, tačiau išeiga buvo mažesnė nei ją vykdant vandenyje. Taikant darbe [13] pateiktą metodiką, galime sutrumpinti reakcijos laiką ir nenaudojant katalizatorių gauti didelę tiazolo ir jo darinių išeigą, o sintezės metu vanduo naudojamas kaip žaliasis tirpiklis.



1.10 schema. Daugiakomponentė kaskados reakcija tiazolų ir jo darinių gavimui

Kitame darbe [14] kalbama apie žaliąją benzotiazolo darinių **38** sintezę esant joniniam skysčiui ir mikrobangų-ultragarso sąlygomis. Joninis skystis 1-butil-3-metilimidazolio tetrafluor-boratas [BMIM]BF₄ buvo naudojamas kaip katalizatorius reakcijoje tarp pakeistų 1,3-diarilpirazolo aldehydų **36** ir 2-amino-benzotiazolo **37** junginių (žr. 1.11 schemą). Reakcija pirmiausia buvo vykdoma su grįžtamoju šaldytuvu, po to ultragarso ir mikrobangų sąlygomis. Gauti rezultatai buvo

palyginti ir nustatyta, jog sintezė veikiant mikrobangų spinduliavimu davė geresnius rezultatus. Reakcijos mišinys buvo kaitinamas 4 minutes esant 210 W mikrobangų sąlygoms. Naudojant inovatyvias kaitinimo technologijas gautos benzotiazolo darinių išeigos buvo aukštos (82-94 %).

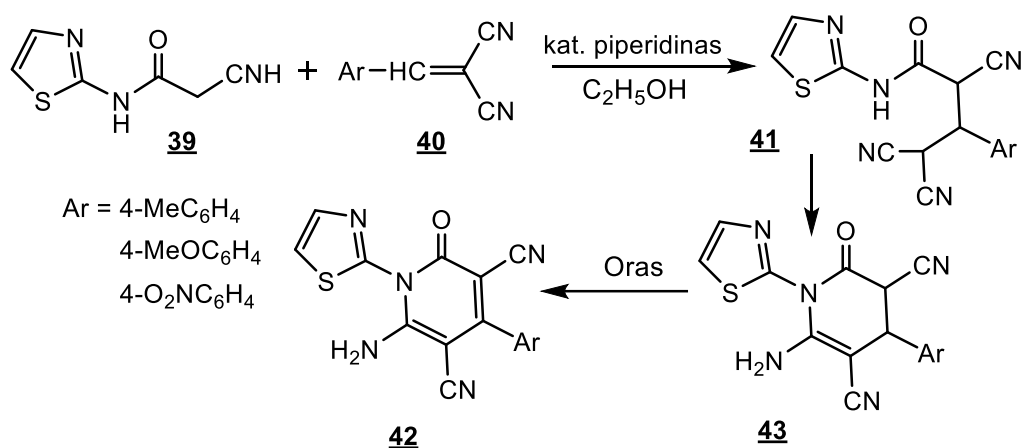


1.11 schema. Benzotiazolo darinių gavimas mikrobangų sąlygomis

Dalis šiame skyriuje pateiktų tiazolo ir jo darinių sintezės metodikų atitinka pagrindinius žaliosios chemijos principus, tokius kaip žaliojo tirpiklio naudojimas, atomų ekonomija (AE), gryninimo procesų išvengimas, UV ar mikrobangomis skatinama sintezė. Taigi, aplinkai nekenksminga ir saugi žaliaji sintezė sėkmingai gali būti pritaikoma masinei ir bandomajai heterociklinių junginių katalizei.

1.3. Tiazolo žiedo cheminės savybės

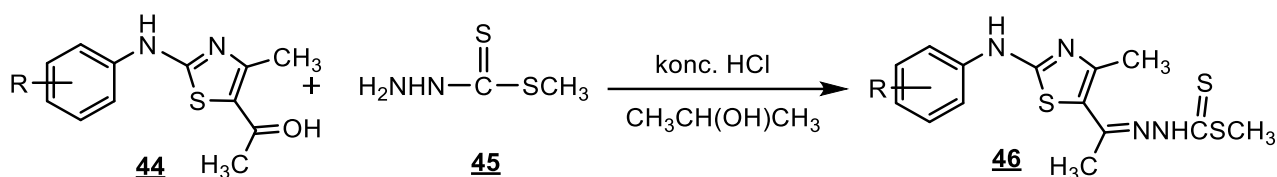
Aminotiazolai dalyvauja reakcijoje su cianoacto rūgštimi [15]. Mišinio virimo temperatūroje 2-aminotiazolą veikiant cianoacto rūgštimi, kaip katalizatorių naudojant acto rūgšties anhidridą, susintetinamas 2-cianoacetamidotiazolas (**39**). Panaudojant piperidino katalizatorių, gautas produktas virinamas su arilideno–malono nitrilo dariniu etanolyje, susidarant atitinkamiems 1-tiazolil-piridino junginiams **43** (žr. 1.12 schemą). Šie cheminiai kitimai inicijuojami *Michael* tipo prijungimo reakcija, kai prie tarpinio junginio **41** nitrilo funkcinės grupės prijungiama aminogrupė, ir vykdant oksidaciją, susintetinami piridinono dariniai **42**. Jeigu amidotiazolo **39** reakcija vykdoma analogiškais sąlygomis su 3-aril-2-cianoakrilato junginiais, tai gaunami atitinkami hidroksipiridinai.



1.12 schema. 2-cianoacetamidotiazolo (**39**) kondensacija su arilideno–malono nitrilo dariniu

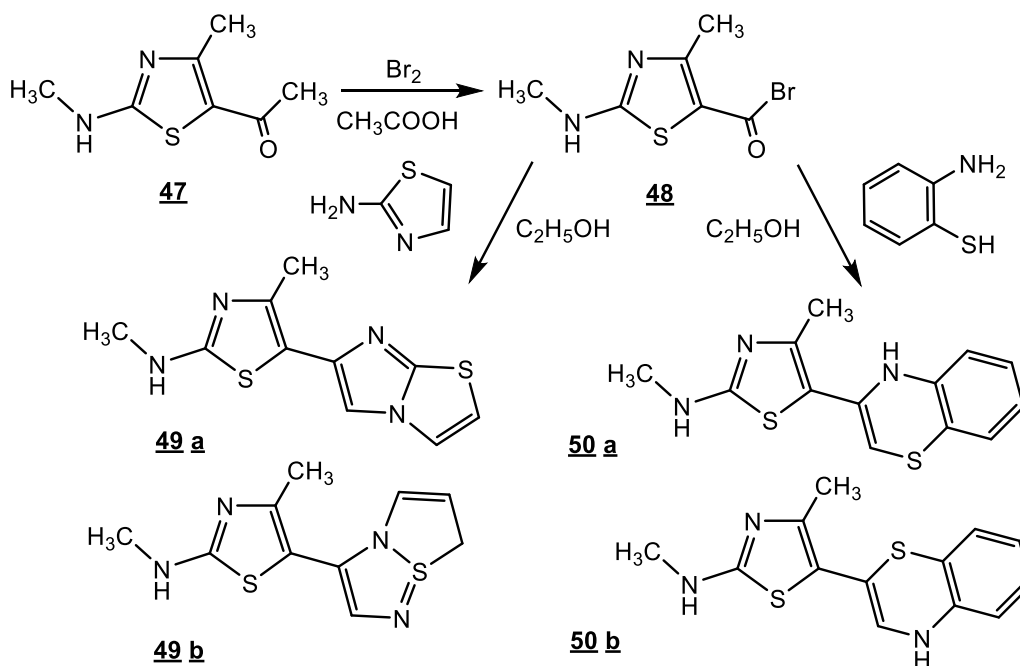
Arilaminotiazolai dalyvauja reakcijoje su metilo hidrazino karboditioatu [16]. 2-fenilamino-4-metil-5-acetil-tiazolas **44** virinamas izopropanolyje, kol pradinė medžiaga pilnai ištirpsta. Reakcijos mišinys papildomas metilo hidrazino karboditioatu **45** ir įlašinami keli lašai koncentruotos druskos

rūgštis, naudojami kaip katalizatoriai. Ši sintezė vykdoma 18 valandų su grįžtamu šaldytuvu, o pasibaigus reakcijai susidaro atitinkami tiosemikarbazono dariniai **46** (žr. 1.13 schemą).



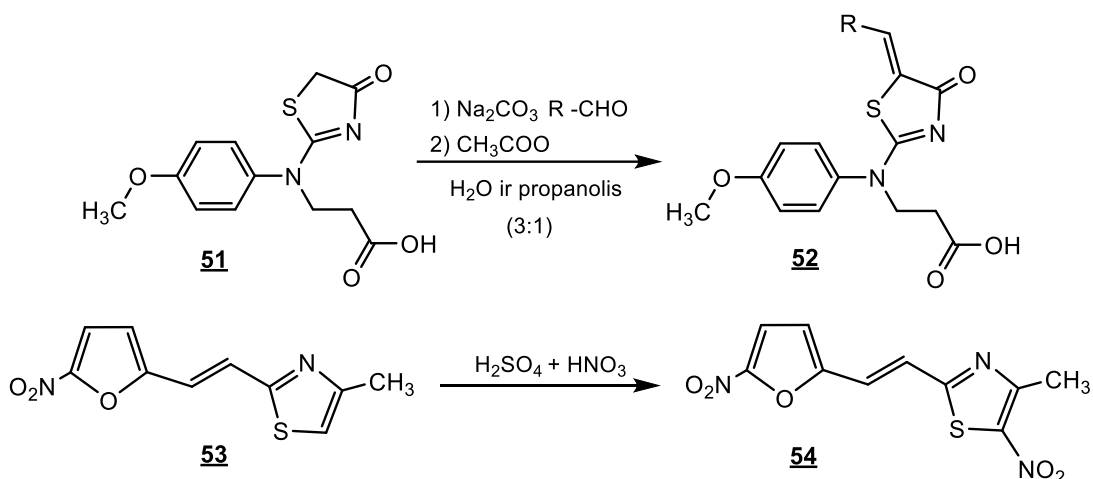
1.13 schema. Arilaminotiazolo reakcija su metilo hidrazino karboditioatu

Tiazolo fragmentą turintys junginiai, dalyvauja brominimo reakcijose [17], [18]. Acetil-4-metil-2-(metilamin)tiazolą (**47**) brominant rūgštinėje terpėje, susintetinamas tikslinis produktas – 2-brom-1-(4-metil-2-(metilamin)tiazol-5-il)etan-1-onas (**48**). Vykdamas gauto fenacilbromido darinio **48** ir 2-aminotiazolo ekvimoliarinių kiekių reakciją etanolyje, mišinio virimo temperatūroje, galima gauti vieną iš dviejų galimų izomerų: **49 a** ar **49 b** (žr. 1.14 schemą), o 2-brom-1-(4-metil-2-(metilamino)tiazol-5-il)etan-1-onui (**48**) reaguojant su 2-aminotiofenoliu gaunamas kitas izomeras **50 a**, kurio susidarymas vietoj **50 b** aiškinamas tuo, kad sieros atomo nukleofiliškumas yra didesnis nei NH₂ grupės, taigi reakcija pradėdama nuo S-alkilinimo pašalinant HBr, po to kartu pašalinant vandens molekulę iš NH₂ ir karbonilo grupės.



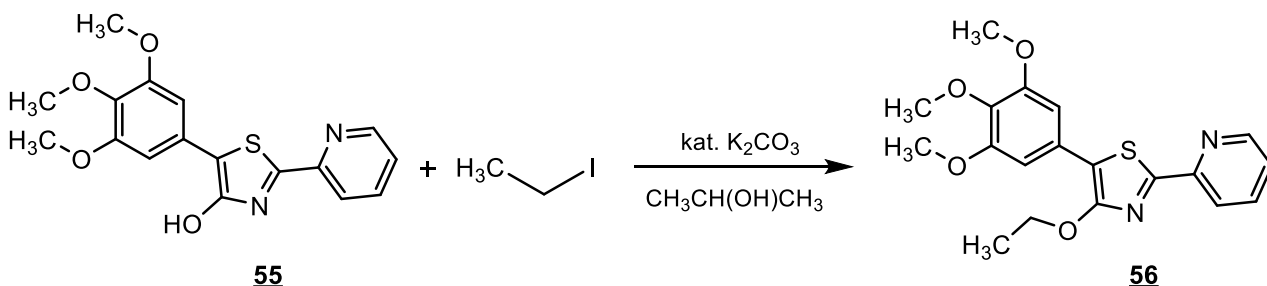
1.14 schema. Acetil-4-metil-2-(metilamino)tiazolo (**47**) brominimo reakcija

Tiazolo žiede esančios CH₂ grupės protonai lengvai dalyvauja kondensacijos reakcijose su aldehidais [19]. Junginys **51** virinamas su karbaldehidu vandens ir 2-propanolio mišinyje (santykiu 3:1) 24 valandas, kaip katalizatorių naudojant Na₂CO₃ (žr. 1.15 schemą). Tiazolo žiedo antroje padėtyje esanti CH₂ grupė taip pat gali būti nitrinama koncentruotų H₂SO₄ ir HNO₃ rūgščių mišinyje (santykiu 1:1.3), kai gaunamas nitrintas produktas **54** [20]. Sinteza vykdoma 1 valanda, mišinio virimo temperatūroje ir gaunamas tikslinis produktas – 4-metil-5-nitro-2-(2-(5-nitrofurano-2-il)vinil)tiazolas (**54**) (žr. 1.15 schemą).



1.15 schema. Tiazolo darinių kondensacijos ir nitrinimo reakcijos

Įvairūs, tiazolo fragmentą turintys junginiai, dalyvauja ir alkilavimo reakcijose [21]. 4-hidroksi-1,3-tiazolai **55** sudaro stiprius tarpmolekulinius vandenilio ryšius ir beveik netirpsta net dipoliniuose aprotiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip DMSO ar DMF [22], todėl vykdant fenolio OH grupės alkilavimo reakciją, kaip alkilavimo agentas naudojamas jodetanas (žr. 1.16 schemą). 4-hidroksi-1,3-tiazolo (**55**) ir K_2CO_3 mišinys virinamas acetone ir pridedama jodo etano. Reakcija vykdoma 4 valandas naudojant vėsinant grįžtamuju šaldytuvu. Pasibaigus reakcijai, mišinys atvėsinamas iki kambario temperatūros, gaunamas produktas – 4-etoksi-2-(piridin-2-il)-5-(3,4,5-trimetoksi-fenil)tiazolas (**56**).

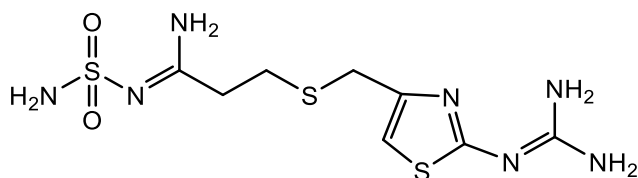


1.16 schema. Hidroksitiazolo **55** reakcija su jodetanu

Darbe aprašomi hidroksitiazolai pasižymi išskirtinėmis cheminėmis savybėmis [23]. Nustatyta, jog 4-hidroksi-1,3-tiazolis (**55**) rodo pH jautrumą turinčią fluorescenciją, kuri gali būti naudojama baltai spinduliuojančiai šviesai generuoti. Junginių su hidroksitiazolo fragmentais fluorescencinės savybės gali būti pritaikomos spektrometrijoje gyvų ląstelių ir audinių biologiniam atvaizdavimui.

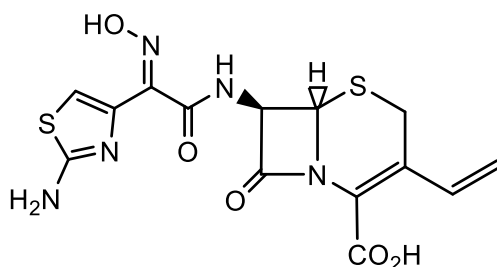
1.4. Aminotiazolo žiedo fragmentą turinčių junginių biologinis aktyvumas

Heterocikliniai junginiai, turintys savo struktūroje aminotiazolo fragmentą, pasižymi plačiu farmakologiniu spektru, todėl klinikinėje praktikoje naudojami kaip vaistai įvairiems terapiniams tikslams. Junginys, turintis aminotiazolo žiedo fragmentą, yra histamino H₂ receptorių antagonistas (žr. 1.2 pav.) [24]. Pagal Europos farmakopėjoje pateiktus duomenis ši vaistinė medžiaga, famotidinas, slopina skrandžio rūgšties gamybą ir yra naudojama pepsinės opos, Zolingerio-Elisono sindromo ir gastroezofaginio reflukso ligos gydymui [25].



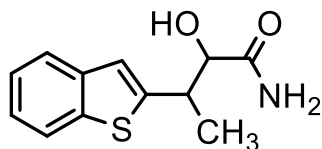
1.2 pav. Vaistinės medžiagos famotidinas struktūrinė formulė

Aminotiazolų sistema taip pat naudojama inovatyvių priešgrybelinių vaistų kūrimo procesuose. Registruoti vaistai *Cefdinir* ir *Abafungin* priklauso aminotiazolo analogams [26] [27]. Abafunginas, priešgrybelinis vaistas, naudojamas gydant grybelinę odos ligą dermatomikozę. Skirtingai nuo imidazolo ir triazolo klasės priešgrybelinių preparatų, abafunginas tiesiogiai pažeidžia grybelio ląstelių membraną. Be to, abafunginas slopina fermento sterolio 24-C-metiltransferazę, modifikuodamas grybelinės membranos sudėtį. Cefalosporinų veikimo spektras yra platesnis ir jie pasižymi stipriu antimikrobiniu poveikiu, todėl šios klasės junginiai (žr. 1.3 pav.) yra atsparesni daugumai β -laktamazių bei veikia daugelį gramteigiamų bei gramneigiamų mikroorganizmų. Pagal Nacionalinio sveikatos instituto *Daily Med* pateiktą informaciją, cefdirinas slopina šių aerobinių mikroorganizmų: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* ir *Moraxella catarrhalis*, augimą [28].



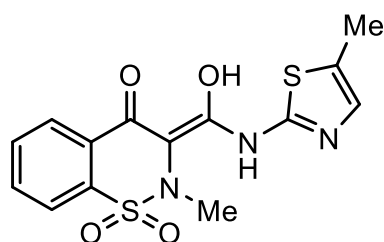
1.3 pav. Vaistinės medžiagos cefdirinas struktūrinė formulė

Bioinžinerijos ir vaistų projektavimo laboratorijos mokslininkų atliktame tyrime [29] aptariami naujai susintetinti tiazolo ir tiokarbamido fragmentą turintys konjugatai. Žinoma, jog šių junginių pagrindinis taikynys yra 5-lipoksigenazės (5-LOX), fermentai skirti astmos ir uždegimo gydymui. Nuo 2008 m. vasario mėnesio zileutonas (žr. 1.4 pav.), vienintelis vaistas nuo 5-LOX, buvo išimtas iš JAV rinkos dėl keliamų problemų [30], todėl naujai susintetinti junginiai galėtų būti toliau vystomi kaip potenciali priešuždegiminė vaistinė medžiaga.



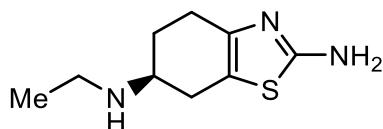
1.4 pav. Vaistinės medžiagos zileutonas struktūrinė formulė

Kitas junginys, turintis savo struktūroje aminotiazolo fragmentą, slopina prostaglandinų sintetazės fermentus: ciklooksigenazė-1 ir ciklooksigenazė-2 (žr. 1.5 pav.). Dėl šios priežasties sumažėja prostaglandinų sintezė, kuri paprastai sukelia skausmingus uždegimo simptomus. Farmacijos rinkoje šis junginys, meloksikamas, parduodamas kartu su prekės ženklu *Mobic* kaip nesteroidinis priešuždegiminis vaistas (NVNU). Meloksikamas skirtas osteoartrito ir reumatoidiniam artrito ligų gydymui [31], bei naudojamas dantų pulpos uždegimo pulpito slopinimui [32].



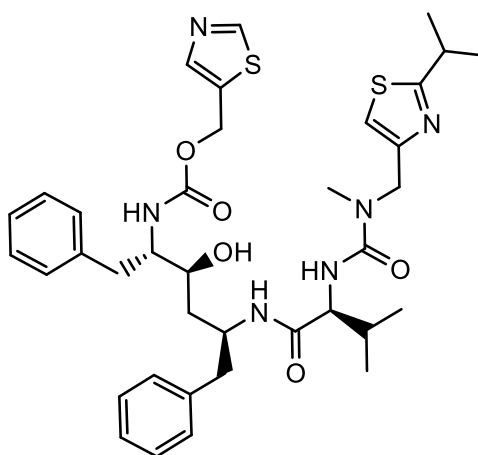
1.5 pav. Vaistinės medžiagos meloksikamas struktūrinė formulė

Pramipeksolis, aminotiazolo žiedo fragmentą turintis junginys, kuris vaidina svarbų apsauginį vaidmenį sergant Parkinsono liga (PD) (žr. 1.6 pav.). Šis vaistas yra dopamino agonistas, veiksmingas gydant įvairius PD sukeltus simptomus, tokius kaip drebulys, nelankstumas ar bradikinezija [33]. Sergant PD, jis gali būti vartojamas atskirai arba kartu su levodopa, dar žinoma kaip 1-3,4-dihidroksifenilalaninas [34]. Neramių kojų sindromo (ang. *restless leg syndrome*) atveju, pramipeksolis atkuria dopaminerginės sistemos pusiausvyrą, tokiu būdu kontroliuojamas šios būklės simptomus. Manoma, kad šis sindromas iš dalies atsiranda dėl dopaminerginės sistemos funkcijos sutrikimo, sukeliančio nemalonius apatinių galūnių simptomus[35].



1.6 pav. Vaistinės medžiagos pramipeksolis struktūrinė formulė

Heterocikliniai junginiai, turintys savo struktūroje aminotiazolo fragmentą, yra plataus spektro antiretrovirusiniai vaistai. Junginys (žr. 1.7 pav.) yra ŽIV proteazių inhibitorius, dažnai vartojamas kaip kitų proteazių inhibitorių stimulatorius [36]. Proteazių inhibitoriai užkerta kelią viruso replikacijai, selektyviai jungdamiesi prie virusinių proteazių, o įgyto imuniteto nepakankamumo sindromo atveju prie ŽIV-1 proteazės. Ritronaviras yra vienas iš trijų antiretrovirusinių vaistų derinio sudedamųjų dalių, naudojamų labai aktyvios antiretrovirusinės terapijos (HAART) metu [37]. Šis gydymo režimas suteikia galimybę išsaugoti imuninės sistemos funkcijas ir apriboti virusinę įvairovę, kadangi HAART vienu metu yra veikiami keli viruso taikiniai.

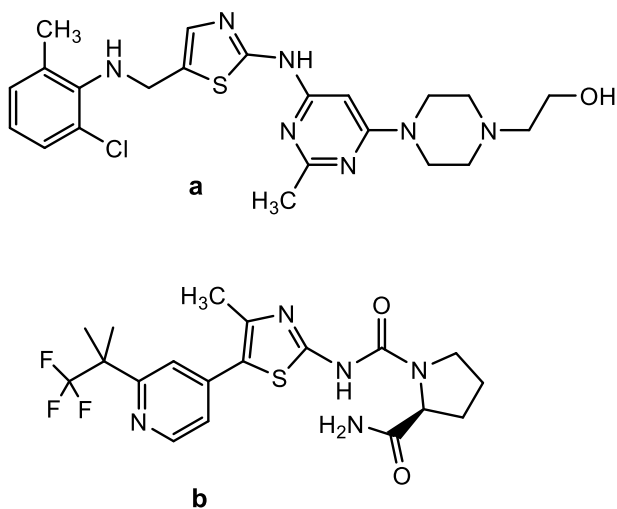


1.7 pav. Vaistinės medžiagos ritronaviras struktūrinė formulė

Pasaulinės COVID-19 pandemijos metu, kurią sukėlė naujasis koronavirusas SARS-COV-2, aminotiazolų ir jo darinių aktualumas ypač išaugo būtent dėl šių junginių antivirusinių savybių.

Pagal JAV maisto ir vaistų administracijos (FDA) patvirtintus potencialius antivirusinių vaistų kandidatus, daugelyje šalių COVID-19 infekcija sergančius pacientus rekomenduojama gydyti lopinaviro ir ritonaviro deriniu [38]. 2020 m. birželio mėnesį atliktų klinikinių tyrimų santraukoje teigiama, jog triciklinis koloidas kolochinas, išgaunamas iš augalo *Colchicum autumnale* [39], turi farmakoterapinį potencialą ir jo pridėjimas prie lopinaviro/ritonaviro vaistų derinio gali turėti teigiamą poveikį gydant sunkius COVID-19 infekuotus pacientus [40].

Atsižvelgiant į platų aminotiazolo ir jo darinių biologinį aktyvumą, šios klasės junginiai naudojami priešvėžinės terapijos srityje kaip potencialūs farmakoforai kuriant naujus priešnavikinius agentus [41]. Naujai susintetinti aminotiazolo priešvėžiniai vaistai pasižymi stipriu ir selektyviu priešnavikiniu aktyvumu įvairioms vėžinių ląstelių linijoms, pavyzdžiui, leukemijos, plaučių, krūties, CNS, melanomos, kiaušidžių ar prostatos. Ūminės leukemijos atveju, vaistas dasatinibas (žr. 1.8 a pav.) yra baltymo tirozinkinazės inhibitorius, slopinantis vėžinių ląstelių dauginimąsi ir skiriamas pacientams, kuriems imatinibo ir nilotinibo vaistų derinys yra neefektyvus ar jų yra netoleruojamas [42]. Priešnavikinis vaistas alpelsibas yra α specifinis fosfoinozitido 3-kinazės inhibitorius ir taikomas krūties vėžio susirgimams gydyti (žr. 1.8 b pav.) [42].



1.8 pav. Vaistinių medžiagų dasatinibo ir alpelsibo struktūrinės formulės

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

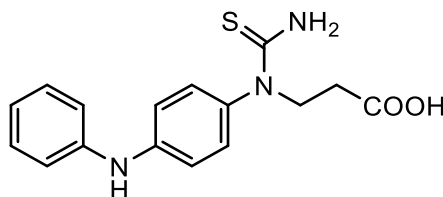
2.1 Medžiagos

Branduolių magnetinio rezonanso (BMR) spektrų rašymui naudotas *Bruker Avance III* (^1H 400 MHz, ^{13}C 101 MHz) spektrometras. Tetrametilsilanas (TMS) naudotas kaip vidinis standartas. Cheminiai poslinkiai δ skalėje išmatuoti milijoninėmis dalimis (m.d.). Junginių spektrinė analizė atlikta deutiaruoto dimetilsulfoksido (DMSO- d_6) tirpaluose. IR spektrų rašymui naudotas *PERKIN ELMER Spektrum 100 FT – IR* spektrometras. Junginių elementinės analizės atlikimui naudotas *Exerter Analytical CE – 440 Elemental* aparatas.

Visi baigiamajame projekte naudoti reagentai pirkti iš *Sigma-Aldrich* kompanijos (žr. 1 lentelė). Gautų produktų grynumo nustatymui naudotas plonasluoksnės chromatografijos metodas. TLC plokštelių *MACHERY – NAGEL ALUGRAM® SIL G/UV254* ryškinimui naudota ultravioletinė šviesa, kai bangos ilgis $\lambda = 254$ nm ir 366 nm. Junginių lydymosi temperatūra nustatyta atviraime kapiliare.

2.2 Tyrimo metodai

3-(1-(4-(fenilamino)fenil)tioureido)propano rūgštis (2)



Tioksotetrahidropirimidinonas **1** (29,7 g, 0,1 mol) ištirpinamas 10 % natrio hidroksido vandeniniame tirpale (200 ml), pašildant iki virimo temperatūros. Mišiniui atvėsus iki kambario temperatūros, jis nufiltruojamas, filtratas parūgštinamas acto rūgštimi iki pH=6. Susidariusios nuosėdos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir džiovinamos. Gautas junginys **2** tolimesnei sintezei naudotas be gryninimo.

Išeiga 20,14 g (64 %). Lyd. t. 195 °C, skyla

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,55 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, CH_2CO), 4,18 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, NCH_2), 6,45 – 7,68 (m, 11H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{NH}_2$), 8,35 (s, 1H, NH), 12,24 (s, 1H, COOH).

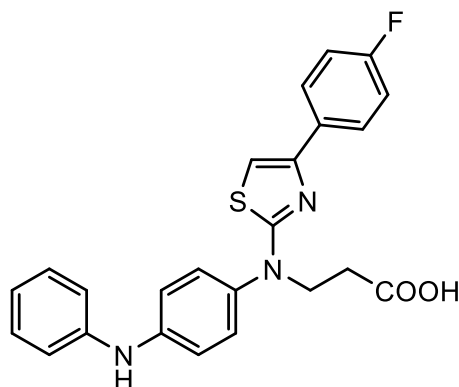
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 32,69 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 50,91 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 117,47; 117,61; 118,05; 120,86; 128,74; 128,92; 129,20; 129,59; 129,67 (C_{Ar}); 133,00; 143,23; 143,89; 172,97 (C=O); 182,18 (C=S).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1704 (C=O); 3287 (NH); 3407 (OH).

Nustatyta, %: C 60,44; H 5,52; N 13,07.

Apskaičiuota, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, %: C 60,93; H 5,43; N 13,32.

3-((4-(4-fluorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis (3)



Tioureidorūgštis **2** (0,7 g, 2,2 mmol) maišant tirpinama natrio karbonato tirpale (1,17 g natrio karbonato, 10 ml H₂O), jai ištirpus į reakcijos mišinį supilamas metanolis (6 ml) ir sudedamas 2-brom-4-fluoracetofenonas (0,59 g, 2,7 mmol). Gautas mišinys virinamas 2 valandas. Po to atvėsintas reakcijos mišinys parūgštinamas 30 % acto rūgštimi iki pH=6, iškritusios nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos.

Išeiga 0,65 g (68 %). Lyd. t. 124-126 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂CO), 4,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, NCH₂), 6,82 – 7,96 (m, 15H, H_{Ar} + CH), 8,38 (s, 1H, NH).

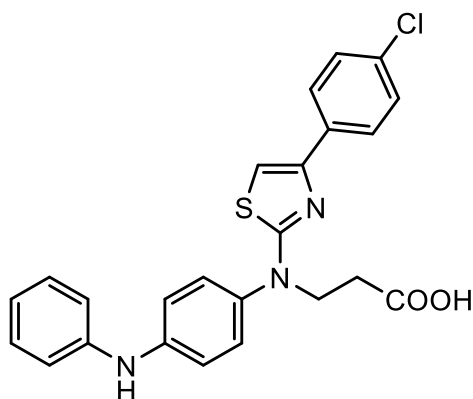
¹³C BMR (176 MHz, DMSO-d₆) δ: 30,69; 32,78 (CH₂CO); 48,75 (NCH₂); 102,22 (SCH=C); 115,25; 115,46; 117,00; 117,57; 120,41; 127,61; 127,94; 128,60; 128,93; 129,13 (C_{Ar}); 129,26; 131,42; 135,84; 142,74; 143,27; 149,39; 160,36; 162,79; 170,04 (C=N); 172,93 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1518 (C=N); 1710 (C=O); 3051 – 3105 (NH); 3389 (OH).

Nustatyta, %: C 66,73; H 4,60; N 9,40.

Apskaičiuota, C₂₄H₂₀FN₃O₂S, %: C 66,50; H 4,65; N 9,69.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis (4)



Tioureidorūgštis **2** (10,1 g, 32 mmol) maišant ištirpinama natrio karbonato tirpale (16,96 g natrio karbonato, 67 ml H₂O) ir įpilamas metanolis (40 ml). Po to sudedamas 2-brom-4-chloracetofenonas (9,26 g, 39,7 mmol) ir gautas mišinys virinamas 1,5 valandos. Susidaręs junginys **4** išskiriamas

atvėsintą kolbos turinį parūgštinus 30 % acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeią 12,72 g (88 %). Lyd. t. 130-132 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂CO), 4,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, NCH₂), 6,76 – 7,95 (m, 15H, H_{Ar} + CH), 8,39 (s, 1H, NH).

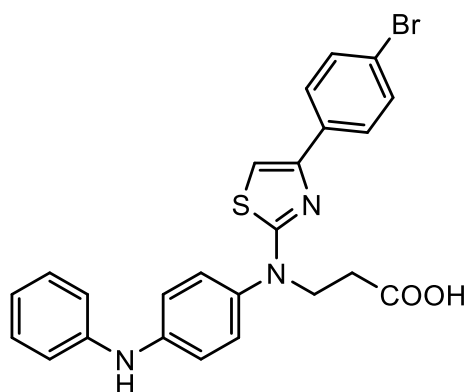
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 30,71; 32,99 (CH₂CO); 48,87 (NCH₂); 103,25 (SCH=C); 117,01; 117,18; 117,58; 120,42; 127,35; 128,53; 128,61; 128,90; 129,27; 129,56 (C_{Ar}); 131,82; 133,66; 135,83; 136,11; 136,85; 142,74; 143,29; 149,20; 170,12 (C=N); 173,08 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1514 (C=N); 1698 (C=O); 3031 – 3106 (NH); 3376 (OH).

Nustatyta, %: C 64,41; H 4,46; N 9,57.

Apskaičiuota, C₂₄H₂₀ClN₃O₂S, %: C 64,07; H 4,48; N 9,34.

3-((4-(4-bromfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis (5)



Tioureidorūgštis **2** (0,5 g, 1,6 mmol), natrio karbonatas (0,8 g, 8 mmol) šildant ištirpinami vandenyje (10 ml). Po to sudedamas 2,4-dibromacetofenonas (0,56 g, 2 mmol), ištirpintas metanolyje (10 ml) ir gautas reakcijos mišinys virinamas 4 valandas. Pasibaigus reakcijai, atvėsintas kolbos turinys skiedžiamas vandeniu (7 ml) ir neutralinamas acto rūgštimi. Susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeią 0,63 g (80%). Lyd. t. 120-122 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂CO), 4,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, NCH₂), 6,80 – 7,99 (m, 15H, H_{Ar} + CH), 8,36 (s, 1H, NH).

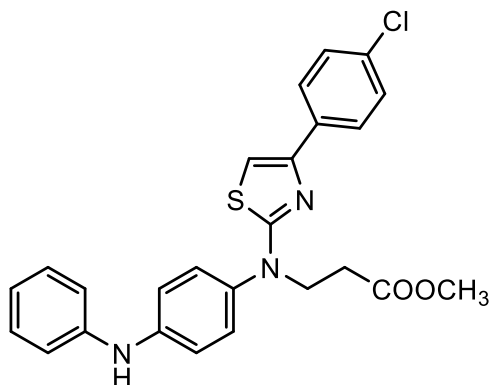
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 21,51; 33,27 (CH₂CO); 47,03 (NCH₂); 50,99; 103,73 (SCH=C); 116,99; 117,51; 120,38; 127,66; 128,10; 128,31; 129,20; 131,37; 131,68; 131,90; 134,00; 134,45 (C_{Ar}); 135,81; 136,27; 143,18; 143,69; 149,22; 170,10 (C=N); 173,21 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1513 (C=N); 1707 (C=O); 3031 – 3285 (NH); 3372 (OH).

Nustatyta, %: C 58,22; H 4,21; N 8,61.

Apskaičiuota, C₂₄H₂₀BrN₃O₂S, %: C 58,30; H 4,08; N 8,50.

Metil 3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanoatas (6)



Tiazolas **5** (5 g, 11,1 mmol) virinamas metanolyje (100 ml), kol pilnai ištirpsta, pridedama dvylika lašų sieros rūgšties. Reakcijos mišinys virinamas 5 valandas. Po to lakios frakcijos nudistilijuojamos sumažintame slėgyje, o likutis užpilamas 5 % Na₂CO₃ tirpalu (150 ml) ir užvirinama. Mišiniui atvėsus susidariusios nuosėdos nufiltruojamos, praplautos vandeniu ir džiovintos.

Išeiga 4,12 g (80 %). Lyd. t. 73-75 °C (iš metanolio ir vandens mišinio santykiu 1:1)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,74 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂CO), 3,54 (s, 3H, COOCH₃), 4,17 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, NHCH₂), 6,70 – 7,88 (m, 15H, H_{Ar} + CH + NH).

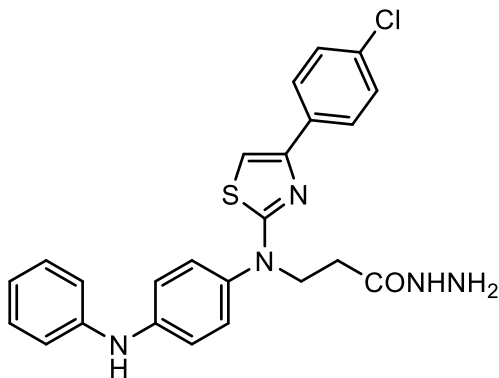
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 32,28 (CH₂CO); 48,51 (NCH₂); 51,11; 51,42; 52,80; 103,48 (SCH=C); 116,98; 117,60; 117,73; 120,47; 126,96; 127,34 (C_{Ar}); 128,56; 128,63; 129,27; 129,62; 131,89; 133,50; 133,58; 135,54; 142,67; 143,42; 149,03; 170,10 (C=N); 171,62 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1596 (C=N); 1734 (C=O); 3107 – 3193 (NH).

Nustatyta, %: C 64,67; H 4,79; N 9,17.

Apskaičiuota, C₂₅H₂₂ClN₃O₂S, %: C 64,72; H 4,78; N 9,06.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano hidrazidas (7)



Esteris **6** (7,12 g, 20 mmol) ištirpintas 2-propanolyje (150 ml) ir į tirpalą sulašinta hidrazino monohidrato (3,33 g, 60 mmol). Reakcija vykdyta mišinio virimo temperatūroje 18 valandų. Pasibaigus reakcijai, atvėsintas kolbos turinys skiedžiamas vandeniu H₂O (100 ml), iškrenta

geltonos spalvos nuosėdos, jos filtruojamos, praplaunamos vandeniu ir gryninamos perkristalinant iš 2-propanolio.

Išeiga 7,519 g (73 %). Lyd. t. 104-106 °C

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,47 (persidengia su DMSO 2H, COCH₂), 4,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 4H, NCH₂ + NH₂), 6,80 – 8,40 (m, 15H, H_{Ar} + NH), 9,10 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 31,99 (CH₂CO), 49,22 (NCH₂), 103,26 (SCH=C), 116,97; 117,55; 117,74; 120,40; 127,38; 127,62; 128,50; 128,57; 128,86; 129,25; 129,57; 131,80; 133,64; 135,85; 142,71; 143,25 (C_{Ar}); 143,72; 144,14; 149,19; 169,44 (C=N); 170,03 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N); 1651 (C=O); 3106 – 3180 (NH);

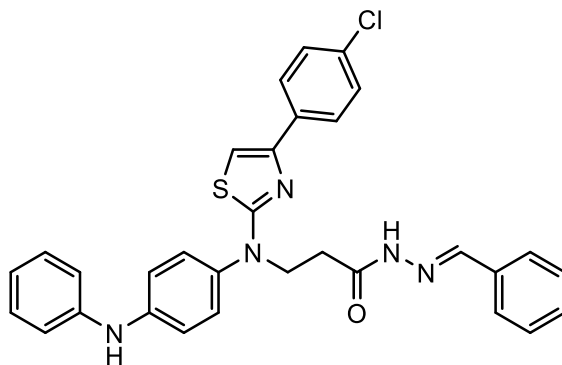
Nustatyta, %: C 61,46; H 4,87; N 14,88.

Apskaičiuota, C₂₄H₂₂ClN₅OS, %: C 62,13; H 4,78; N 15,09.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) reakcijų su aldehidais produktai 8 a-i

Hidrazidas **7** (0,3 g, 0,65 mmol) ištirpinamas šildant 2-propanolyje (5 ml), jam pilnai ištirpus sulašinamas atitinkamas kiekis aldehido (0,78 mmol) ir acto rūgšties (1 lašas). Reakcijos mišinys virinamas 1,5 valandos, atvėsintas ir susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu, vėliau eteriu.

N-benziliden-3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazidas (8 a)



Išeiga 0,24 g (67 %). Lyd. t. 162-164 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, COCH₂), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, NCH₂), 6,88 – 8,40 (m, 21H, H_{Ar} + CH + CH-Ar), 11,36 (s, 1H, NH), 11,46 (s, 1H, NH).

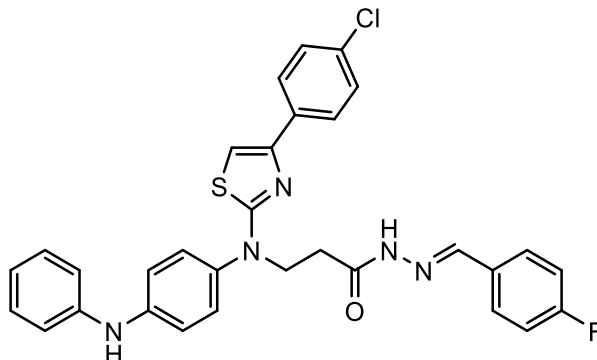
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 31,04 (CH₂CO); 48,99 (NCH₂); 103,26 (SCH=C); 116,69; 116,89; 116,96; 117,55; 117,65; 120,46; 126,64; 126,98; 127,32; 127,39; 128,48; 128,58; 128,61; 128,68; 128,75; 129,24; 129,61 (C_{Ar}); 129,91; 131,75; 133,65; 134,19; 135,86; 142,68; 142,79; 143,35; 149,20; 169,99 (C=N); 172,48 (C=O).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N); 1660 (C=O); 3031 – 3180 (NH).

Nustatyta, %: C 66,97; H 4,67; N 12,46.

Apskaičiuota, $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{OS}$, %: C 67,44; H 4,75; N 12,69.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-*N*-(4-fluorbenziliden)-propanhidrazidas (8 b)



Išauga 0,31 g (84 %). Lyd. t. 178-180 °C (iš 2-propanolio)

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (Z/E izomerų mišinys, 70/30), 2,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 4,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, NCH_2), 6,88 – 8,44 (m, 20H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{CH-Ar} + \text{CH}$), 11,37 (s, 1H, NH), 11,46 (s, 1H, NH).

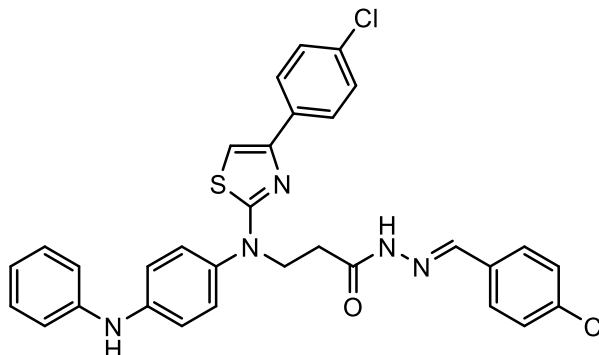
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 25,64, 30,99 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 33,00; 48,90 (NCH_2); 49,01 (NCH_2); 62,47; 103,27 ($\text{SCH}=\text{C}$); 115,68; 115,76; 116,85; 116,96; 117,55; 117,67; 127,31; 128,48; 128,66; 129,24; 130,79; 131,78; 133,63; 135,83; 141,61; 142,94; 143,36 (C_{Ar}); 144,94; 149,20; 161,55; 164,01; 166,70; 169,97 (C=N); 172,46 (C=O).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1509 (C=N); 1652 (C=O), 3030 – 3068 (NH).

Nustatyta, %: C 64,87; H 4,58; N 12,05.

Apskaičiuota, $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{ClFN}_5\text{OS}$, %: C 65,31; H 4,42; N 12,29.

***N*-(4-chlorbenziliden)-3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-propanhidrazidas (8 c)**



Išauga 0,33 g (88 %). Lyd. t. 201-203 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CO), 4,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, NCH₂), 6,84 – 8,47 (m, 20H, H_{Ar}+ CH + CH-Ar), 11,42 (s, 1H, NH), 11,52 (s, 1H, NH).

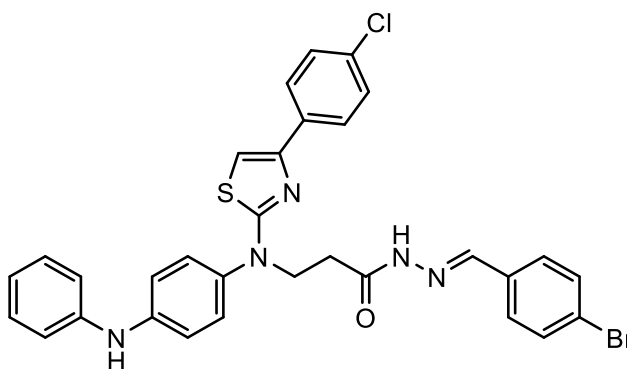
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 25,49; 30,99 (CH₂CO); 49,00 (NCH₂); 103,28 (SCH=C); 116,81; 116,95; 117,55; 117,71; 120,51; 127,31; 127,38; 128,19; 128,21; 128,48; 128,59; 128,71; 128,84; 128,87; 129,24; 131,79; 133,11; 133,63; 134,05; 135,78; 142,60; 143,39; 144,73 (C_{Ar}); 149,20; 166,78; 169,97 (C=N); 172,51 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1509 (C=N); 1656 (C=O); 3029 – 3065 (NH).

Nustatyta, %: C 63,17; H 4,50; N 11,81.

Apskaičiuota, C₃₁H₂₅Cl₂N₅OS, %: C 63,48; H 4,30; N 11,94.

***N*-(4-brombenziliden)-3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amin)-propanhidrazidas (8 d)**



Išėiga 0,36 g (88 %). Lyd. t. 182-184 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30) 2,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CO), 4,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, NCH₂), 6,82 – 8,47 (m, 20H, H_{Ar} + CH + CH-Ar), 11,42 (s, 1H, NH), 11,52 (s, 1H, NH).

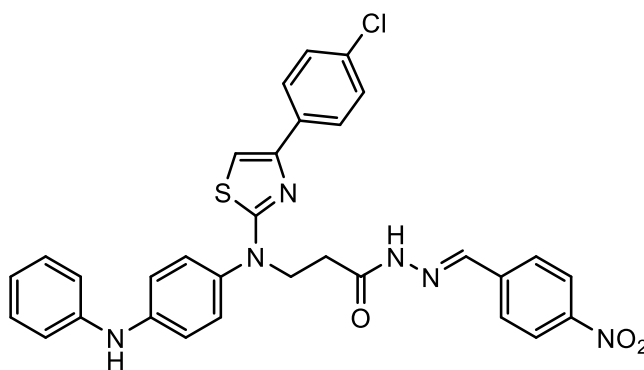
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 30,98 (CH₂CO); 48,99 (NCH₂); 103,29 (SCH=C); 116,81; 116,95; 117,55; 117,72; 120,40; 120,51; 122,82; 127,31; 127,37; 128,48; 128,58; 128,66; 128,68; 128,83; 129,25; 131,63; 131,74; 131,80; 131,84; 133,44; 133,63; 135,77; 141,57 (C_{Ar}); 142,59; 143,39; 144,81; 149,20; 169,97 (C=N); 172,51 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1509 (C=N); 1656 (C=O); 3029 – 3063 (NH).

Nustatyta, %: C 59,03; H 3,22; N 10,88.

Apskaičiuota, C₃₁H₂₅BrClN₅OS, %: C 59,01; H 3,99; N 11,10.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-N-(4- nitrobenziliden)-propanhidrazidas (8 e)



Išeiga 0,30 g (79 %). Lyd. t. 205-207 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30), 2,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CO), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, NCH₂), 6,74 – 8,51 (m, 20H, H_{Ar} + CH + CH-Ar), 11,69 (s, 1H, NH), 11,76 (s, 1H, NH).

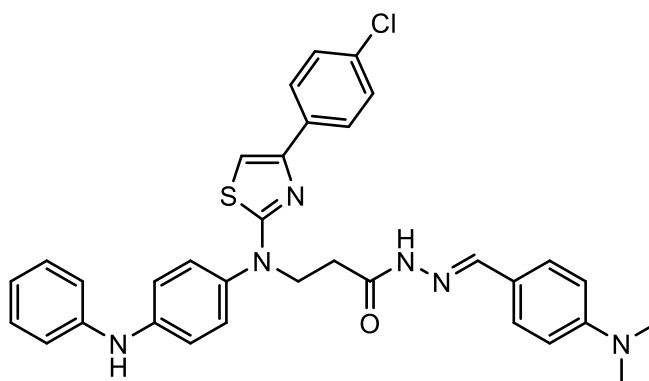
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 30,83 (CH₂CO); 48,96 (NCH₂); 103,33 (SCH=C); 116,86; 117,53; 117,60; 120,46; 123,82; 124,09; 123,98; 127,28; 127,19; 127,36; 127,46; 127,80; 127,84; 128,47; 128,63; 129,21; 131,79; 133,60; 135,74; 140,46; 141,51; 142,59 (C_{Ar}); 142,65; 143,35; 147,46; 149,18; 169,96 (C=N); 172,91 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1513 (C=N); 1666 (C=O); 3029 – 3076 (NH).

Nustatyta, %: C 62,25; H 4,25; N 13,87;

Apskaičiuota, C₃₁H₂₅BrClN₅OS, %: C 62,36; H 4,22; N 14,08.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-N-(4-(dimetilamino)benziliden)-propanhidrazidas (8 f)



Išeiga 0,308 g (80 %). Lyd. t. 191-193 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30) 2,64 – 3,07 (pl. t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂CO), 2,91 (d, 6H, *J* = 6,9 Hz, 2CH₃), 4,17 – 4,29 (m, 2H, NCH₂), 6,49 – 8,49 (m, 20H, H_{Ar} + CH-Ar + CH), 11,07 (s, 1H, NH), 11,16 (s, 1H, NH).

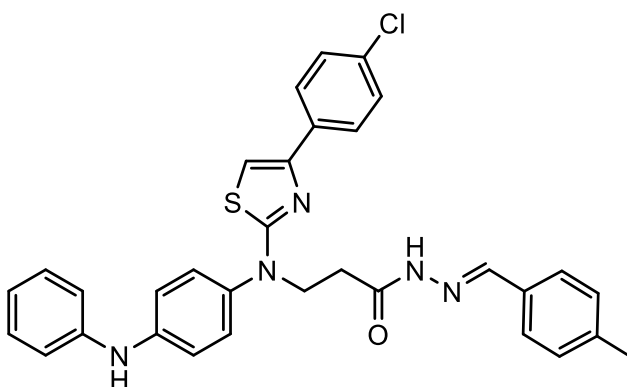
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 25,49; 31,12 (CH₂CO); 49,09 (NCH₂); 103,24 (SCH=C); 111,66; 111,76; 117,02; 117,37; 117,55; 120,31; 121,64; 127,33; 127,88; 128,29; 128,49; 128,59; 128,68; 129,24; 131,73; 133,67; 135,80; 135,94; 142,71; 143,19; 143,53 (C_{Ar}); 146,92; 149,21; 151,13; 151,41; 165,98; 169,94; 170,11 (C=N); 171,80 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N); 1668 (C=O); 3055 – 3169 (NH).

Nustatyta, %: C 66,03; H 5,22; N 13,88.

Apskaičiuota, C₃₃H₃₁ClN₆OS, %: C 66,60; H 5,25; N 14,12.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-N-(4-metilbenziliden)-propanhidrazidas (8 g)



Išėiga 0,35 g (95 %). Lyd. t. 176-178 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,29 (s, 3H, CH₃), (Z/E izomerų mišinys, 70/30) 2,60 – 3,12 (m, 2H, CH₂CO), 4,19 – 4,25 (m, 2H, NCH₂), 6,83 – 8,45 (m, 20H, H_{Ar} + CH + CH-Ar), 11,28 (s, 1H, NH), 11,38 (s, 1H, NH).

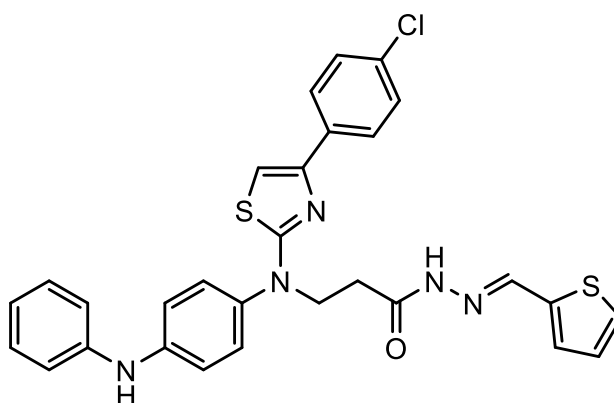
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 20,96; 30,94 (CH₂CO); 31,22; 49,01 (NCH₂); 103,25 (SCH=C); 116,81; 116,96; 117,48; 117,57; 117,74; 120,56; 120,50; 126,65; 127,07; 127,47; 128,54; 128,76; 129,13; 129,32; 129,39; 131,31; 131,57; 133,70; 135,82; 135,82; 135,82; 139,37; 142,78 (C_{Ar}); 142,88; 143,35; 149,17; 149,24; 169,97 (C=N); 172,30 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1511 (C=N); 1652 (C=O); 3029 – 3126 (NH).

Nustatyta, %: C 67,48; H 5,15; N 12,35.

Apskaičiuota, C₃₂H₂₈ClN₅OS, %: C 67,89; H 4,99; N 12,37.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-N-(tien-2-il)metilen)propanhidrazidas (8 h)



Išga 0,247 g (68 %). Lyd. t. 178-180 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30) 2,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂CO), 4,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, NCH₂), 6,82 – 8,41 (m, 19H, H_{Ar} + CH + CH-Ar), 11,32 (s, 1H, NH), 11,40 (s, 1H, NH).

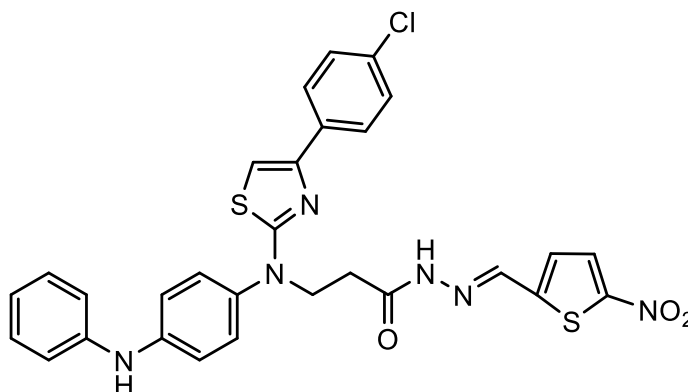
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 30,84; 33,00 (CH₂CO); 48,62 (NCH₂); 48,87; 103,23 (SCH=C); 103,35 (SCH=C); 116,94; 117,48; 117,55; 120,35; 127,34; 127,75; 128,02; 128,44; 128,60; 128,68; 129,23; 129,93; 130,67; 131,73; 133,64; 135,78; 137,87; 139,07; 141,30; 143,24 (C_{Ar}); 149,17; 166,51; 170,07 (C=N); 172,09 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1510 (C=N); 1687 (C=O), 3029 – 3116 (NH).

Nustatyta, %: C 62,39; H 4,30; N 12,59.

Apskaičiuota, C₂₉H₂₄ClN₅OS₂, %: C 62,41; H 4,33; N 12,55.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-N-((5-nitrotien-2-il) metilen)propanhidrazidas (8 i)



Išga 0,286 g (73 %). Lyd. t. 186-189 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (Z/E izomerų mišinys, 70/30) 2,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂CO), 4,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, NCH₂), 6,82 – 8,44 (m, 18H, H_{Ar}), 11,76 (s, 1H, NH), 11,81 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 30,73($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,67(NCH_2); 103,27 ($\text{S}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$); 103,37 ($\text{S}\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$); 116,91; 117,54; 120,38; 127,29; 127,33; 127,36; 128,40; 128,48; 128,55; 128,78; 129,20; 129,36; 130,42; 130,42; 131,76; 131,80; 133,61; 135,72; 142,67; 143,30 (C_{Ar}); 146,71; 149,19; 167,36; 170,05 ($\text{C}=\text{N}$); 172,82 ($\text{C}=\text{O}$).

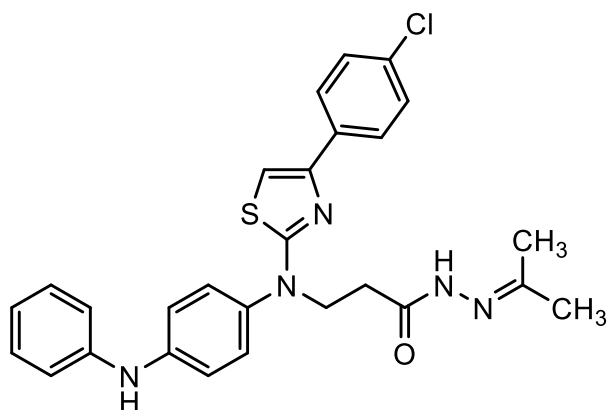
IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1508 ($\text{C}=\text{N}$); 1681 ($\text{C}=\text{O}$), 3028 – 3107 (NH).

Nustatyta, %: C 57,59; H 3,85; N 13,76.

Apskaičiuota, $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}_2$, %: C 57,75; H 3,84; N 13,93.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) kondensacijos su ketonais ir diketonais produktai 9 a, b, 10 ir 11

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-*N*-(propan-2-iliden)-propanhidrazidas (9 a)



Hidrazido **7** (0,3 g, 0,65 mmol) ir acetono (5 ml) mišinys virinamas 5 valandas. Pasibaigus reakcijai mišinys atvėsinaamas, skiedžiama vandeniu (5 ml) ir paliekama šaldytuve per naktį (24 val). Susidarusias nuosėdas filtruojamos, plaunamos acetonu, mažu eterio kiekiu ir džiovinamos.

Išgaiga 0,27 g (82 %). Lyd. t. 76-78 °C (iš acetono)

^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,87 (s, 6H, CH_3 ir CH_3), (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30) 2,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 4,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, NCH_2), 6,80 – 8,44 (m, 15H, H_{Ar} + CH), 10,02 (s, 1H, NH), 10,06 (s, 1H, NH).

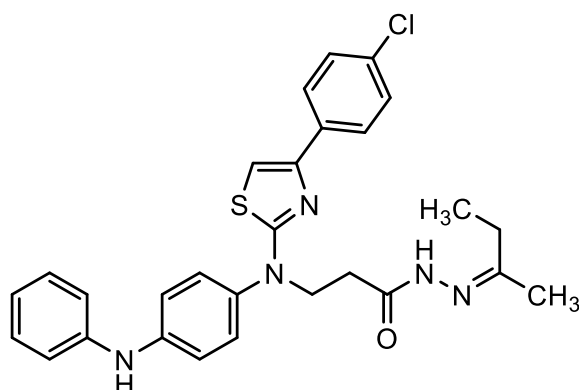
^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 17,01 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 17,49 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 25,14; 31,01; 32,46 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,72; 48,89 (NCH_2); 103,26 ($\text{S}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 116,97; 117,01; 117,52; 120,35; 129,24; 131,79; 133,64; 135,91; 142,76; 143,24; 149,15; 150,19; 154,83; 166,49; 166,49; 169,89 ($\text{C}=\text{N}$); 170,10 ($\text{C}=\text{N}$); 172,48 ($\text{C}=\text{O}$).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 ($\text{C}=\text{N}$); 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 3031 – 3107 (NH).

Nustatyta, %: C 64,56; H 5,28; N 13,64.

Apskaičiuota, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{OS}$, %: C 64,34; H 5,20; N 13,89.

***N*-(butan-2-iliden)-3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-propanhidrazidas (9 b)**



Hidrazido **7** (0,3 g, 0,65 mmol) ir 2-butanono (6 ml) mišinys virinamas 2 valandas. Lakios frakcijos nudistiliuojamos sumažintame slėgyje. Likutis užpilamas eteriu (10 ml), išmaišomas, susidarę kristalai filtruojami ir džiovinami.

Išeiga 0,162 g (48 %). Lyd. t. 78-81 °C (iš 2-butanono)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,59 – 1,35 (m, 6H, 2CH₃); (*Z/E* izomerų mišinys, 70/30) 2,02 – 2,32 (pl. m, 2H, CH₂); 2,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂CO), 4,10 – 4,29 (m, 2H, NCH₂), 6,81 – 8,49 (m, 15H, H_{Ar} + CH), 10,05 (s, 1H, NH), 10,07 (s, 1H, NH).

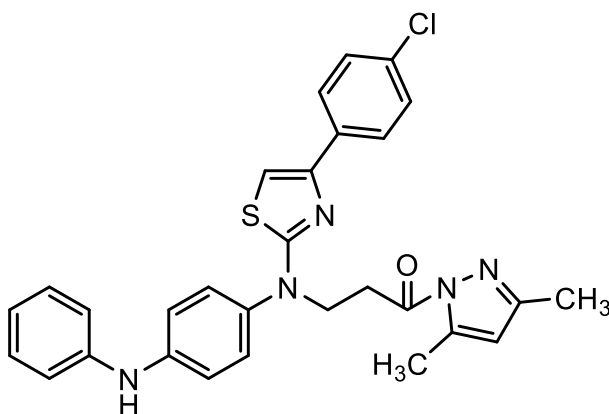
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13,97; 20,60 (CCH₃); 22,07; 24,79; 26,35; 30,96; 31,53 (CH₂CO); 32,52; 34,20; 48,92 (NCH₂); 103,15 (SCH₂); 117,00; 117,45; 120,34; 127,39; 128,51 (C_{Ar}); 129,23; 133,67; 135,86; 142,76; 143,17; 148,63; 149,13; 153,55; 158,35; 166,55 (NCCH₃); 169,98 (C=N); 172,68 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1512 (C=N); 1667 (C=O), 3031 – 3099 (NH).

Nustatyta, %: C 64,37; H 5,22; N 13,88.

Apskaičiuota, C₂₈H₂₈ClN₅OS, %: C 64,91; H 5,45; N 13,52.

3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-1-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-propan-1-onas (10)



Hidrazidas **7** (0,3 g, 0,65 mmol) šildant ištirpinamas 2-propanolyje (7 ml), sulašinamas atitinkamas kiekis 2,4-pentandiono (0,065 g, 2 mmol), įlašinama HCl (2 lašai) ir reakcijos mišinys virintas 9 valandas ir paliktas per naktį 8 °C temperatūroje šaldytuve (12 val). Susidarę kristalai filtruojami, plaunami 2-propanoliu ir džiovinami.

Išeiğa 0,185 g (54 %). Lyd. t. 105-107 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, Ar-CH₃ ir Ar-CH₃), 2,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂CO), 4,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, NCH₂), 6,20 – 7,96 (m, 15H, H_{Ar}), 8,37 (s, 1H, NH).

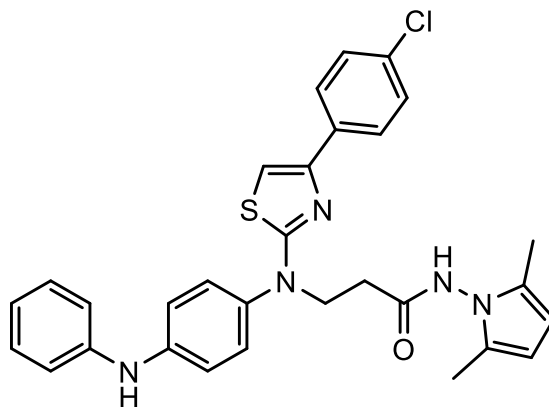
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 15,85 (CCH₃); 25,40 (CCH₃); 26,05; 33,08 (CH₂CO); 48,57 (NCH₂); 52,12; 62,02; 90,10; 103,17 (SCH₂); 103,42; 117,01; 117,49; 120,37; 127,28; 128,35; 128,51; 128,84; 129,24; 131,86; 132,04; 133,65; 135,82; 142,74; 143,17; 143,33 (C_{Ar}); 149,10; 154,21; 168,29 (C=N); 169,97 (C=O).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1513 (C=N); 1647 (C=O), 3031 – 3110 (NH).

Nustatyta, %: C 66,63; H 5,11; N 12,80.

Apskaičiuota, C₂₉H₂₆ClN₅OS, %: C 65,96; H 4,96; N 13,26.

3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-N-(2,5-dimetil-1H-pirol-1-il)-propanamidas (11)



Hidrazido **7** (0,5 g, 1,1 mmol), 2-propanolio (5 ml), 2,5-heksandiono (0,23 g, 1,98 mmol), acto rūgštis (3 lašai) mišinys virinamas 3 valandas. Pasibaigus reakcijai, mišinys skiedžiamas vandeniu (30 ml), susidarę kristalai filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiğa 0,474 g (80 %). Lyd. t. 146-148 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,94 (s, 6H, CH₃ ir CH₃); 2,77 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂CO), 4,25 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, NCH₂), 5,61 – 8,40 (m, 17H, H_{Ar} + NH), 10,68 (s, 1H, NH).

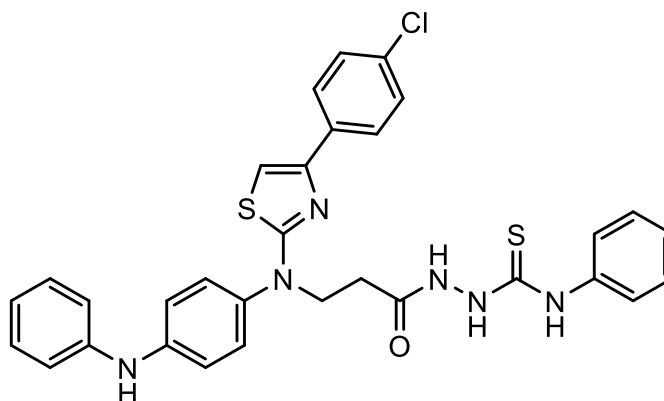
¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,91 (CCH₃); 11,02 (CCH₃); 25,49; 31,75 (CH₂CO); 48,66 (NCH₂); 102,90; 103,46; 103,90 (SCH₂); 117,00; 117,46; 117,56; 120,44; 126,70; 127,08; 127,37; 128,16; 128,21; 128,41; 128,50; 128,55; 129,26 (C_{Ar}); 131,85; 133,62; 135,74; 142,71; 143,19; 143,34; 149,15; 169,72 (C=N); 170,11 (C=O).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1513 (C=N); 1679 (C=O), 3028 – 3105 (NH).

Nustatyta, %: C 66,02; H 5,31; N 12,75.

Apskaičiuota, $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{OS}$, %: C 66,47; H 5,21; N 12,92.

2-(3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanoil)-N-fenilhidrazino-1-karbotioamidas (12)



3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazidas (**7**) (0,8 g, 1,7 mmol) ištirpinamas metanolyje (20 ml) ir sulašinamas atitinkamas fenilizocianato (1,7 mmol) kiekis. Reakcija vykdoma 2 valandas mišinio virimo temperatūroje. Atvėsintos kolbos turinys skiedžiamas vandeniu, iškritusios nuosėdos nufiltruojamos ir plaunamos vandeniu, džiovinamos.

Išieiga 0,949 g (93 %). Lyd. t. 116-118 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,61 – 2,73 (pl. t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$), 4,12 – 4,23 (m, 2H, NCH_2), 6,89 – 8,39 (m, 21H, $\text{H}_{\text{Ar}} + 2\text{NH}$), 9,54 (s, 1H, NH), 9,99 (s, 1H, NH).

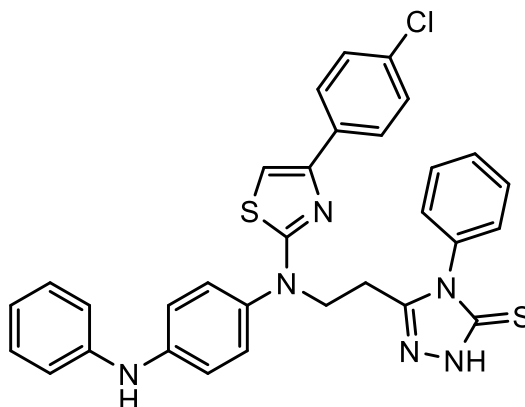
¹³C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ : 31,73 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}$); 48,42 (NCH_2); 97,46; 103,36 ($\text{SCH}=\text{C}$); 117,02; 117,58; 119,78; 120,39; 120,45; 121,00; 125,89; 126,31; 127,08; 127,36; 127,44; 128,04; 128,52; 128,73; 128,98; 129,10; 129,31; 129,45 (C_{Ar}); 131,84; 133,62; 135,77; 139,11; 142,69; 143,38; 149,20; 169,80 (C=N); 170,17(C=O).

IR (KBr), ν , cm^{-1} : 1512 (C=N); 1681 (C=O), 3029 – 3108 (NH).

Nustatyta, %: C 61,85; H 4,64; N 13,71.

Apskaičiuota, $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{OS}_2$, %: C 62,14; H 4,54; N 14,03.

5-(2-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)etil)-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tionas (13)



Junginio **12** (0,41 g, 0,68 mmol) ir 4 % NaOH tirpalo (30 ml) mišinys virinamas 3 valandas. Pasibaigus sintezei, atvėsintas reakcijos mišinys neutralinamas acto rūgštimi iki pH 6. Susidarę kristalai paliekami per naktį 8 °C temperatūroje šaldytuve (12 val.), vėliau filtruojami, plaunami vandeniu ir džiovinami.

Išeiğa 0,333 g (83 %). Lyd. t. 119-121 °C (iš 2-propanolio)

¹H BMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂C), 4,00 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, NCH₂), 6,85 – 7,81 (m, 20H, H_{Ar} + CH + NH), 8,41 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ: 23,97(CH₂C); 49,57 (NCH₂); 51,05; 103,46 (SCH=C); 117,01; 117,59; 118,54; 119,30; 120,49; 123,14; 124,19; 125,61; 127,36; 128,20; 128,39; 128,52; 129,27; 129,36; 129,74; 131,85; 133,48; 133,80; 133,92; 135,39; 141,27; 142,64 (C_{Ar}); 143,37; 149,19; 149,95; 167,72 (C=N); 169,84 (C=S).

IR (KBr), ν, cm⁻¹: 1090 (C=S), 1529 (C=N), 3037 – 3108 (NH).

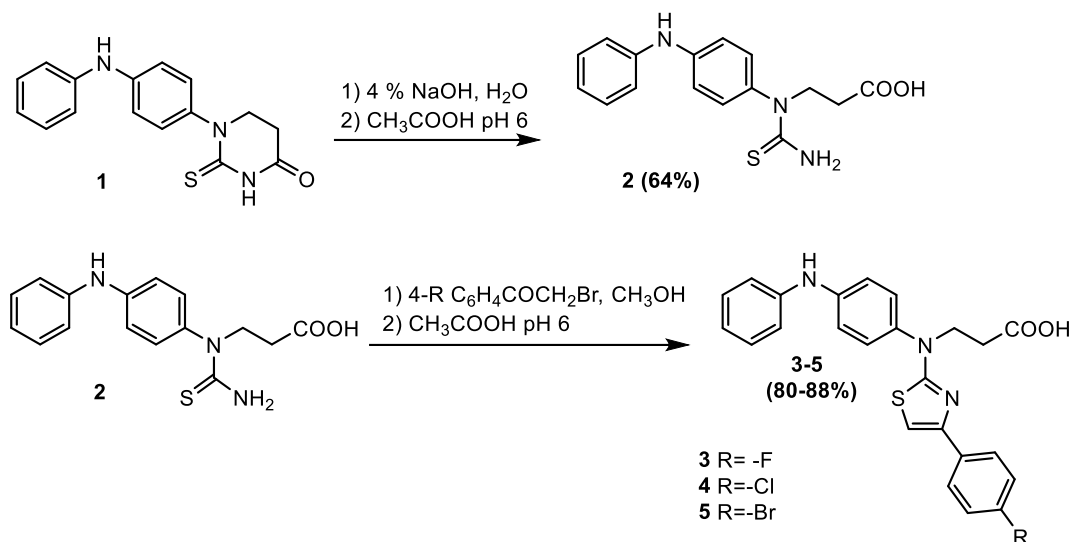
Nustatyta, %: C 63,93; H 4,32; N 14,78.

Apskaičiuota, C₃₁H₂₅ClN₆S₂, %: C 64,07; H 4,32; N 14,46.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. 3-(1-(4-(fenilamino)fenil)tioureido)propano rūgšties kondensacijos su α -halogenkarbonilniais produktais

Šiame darbe pradinė medžiaga 3-(1-(4-(fenilamino)fenil)tioureido)propano rūgštis (**2**) buvo susintetinta pagal literatūroje aprašytą metodiką [43]. Susintetintą junginį **2** panaudojome tiazolo žiedo formavimui (žr. 3.1 schemą).



3.1 schema. Tiazolo žiedo formavimas panaudojant α -halogenkarbonilinius junginius

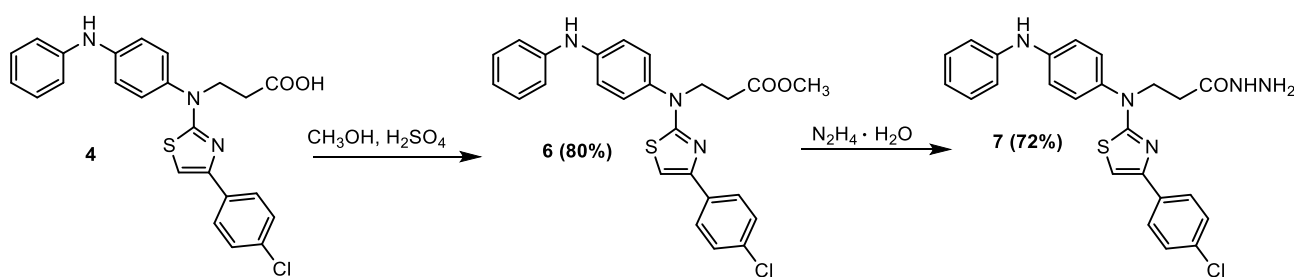
Pradinio junginio **2** struktūra nustatyta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrų ir elementinės analizės duomenimis. ¹H BMR spektre (žr. 3.1 pav.) matomas tripletas esantis ties 2,55 m.d. priskiriamas CH₂CO grupės protonams, o tripletas ties 4,18 m.d. yra priskirtas NCH₂ grupės protonams. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi silpnesniųjų laukų srityje, kurios ribos 6,45–7,68 m.d. intervale. Singletas esantis ties 8,35 m.d. priklauso NH grupės protonui, o kitas išplatėjęs singletas ties 12,24 m.d. priskiriamas COOH grupės protonui. ¹³C BMR spektre ties 32,69 m.d. stipriųjų laukų pusėje matomas CH₂CO metileninės anglies signalas, ties 50,91 m.d. stebimas NCH₂ grupės anglies atomo signalas. Spektre ties 120,86–143,89 m.d. intervalu matomi aromatinių žiedų anglies atomų signalai. Smailė ties 172,97 m.d. priklauso COOH grupės anglies atomui, o ties 182,18 m.d. matoma smailė priklauso C=S grupės anglies atomui. Gauto junginio **2** IR spektre matoma intensyvi absorbcijos juosta ties 1704 cm⁻¹ yra priskiriama karbonilgrupei. Smailė esanti ties 3287 cm⁻¹ priklauso aminogrupei, o ties 3407 cm⁻¹ matoma vidutinio intensyvumo absorbcijos juosta priklauso hidroksigrupei.

Ištirtos susintetintos tioureidorūgšties **2** reakcijos su atitinkamais bromacetofenonais, gaunant tiazolo fragmentą turinčius **3-5** junginius. Tiazolo žiedas formuojamas taikant klasikinį *Hantzsch* metodą. Šios reakcijos metu, tioureidorūgštis **2** ištirpinama natrio karbonato tirpale ir pridedamas atitinkamas α -halogenkarbonilinis junginys (žr. 3.1 schemą). Reakcijos mišinys virinamas metanolyje 2 valandas, po to atvėsinaamas ir parūgštinamas 30 % acto rūgštimi iki pH=6. Iškritusios atitinkamo aminotiazolo darinio nuosėdos filtruojamos, plaunamos vandeniu ir džiovinamos. Junginiai **3-5** gryninami juos persodinant iš 5 % natrio karbonato vandeninio tirpalo.

Gautų junginių **3-5** ^1H BMR spektruose, lyginant su pradiniu junginiu **2**, atsiranda papildomi aromatinė protonų signalai, o tiazolo žiedo CH grupės protono signalas persidengia su silpnesniųjų laukų intervale 6,80–7,99 m.d. esančiais aromatinės molekulės dalies protonais. Pavyzdžiui, **5** junginio ^1H BMR spektre ties 2,57 m.d. esantis tripletas priskiriamas CH_2CO grupės protonams, o tripletas ties 4,10 m.d. priklauso NCH_2 grupės protonams. ^{13}C BMR spektre ties 33,27 m.d. ir 47,03 m.d. stipriųjų laukų pusėje matomi signalai atitinkamai priskiriami CH_2CO ir NHCH_2 grupės anglies atomams. Spektre ties 103,73 m.d. esantis signalas priklauso $\text{SCH}=\text{C}$ grupės anglies atomui, o aromatinio žiedo anglies atomų signalai yra matomi 120,38–149,22 intervale. Smailė 170,10 m.d. priklauso $\text{C}=\text{N}$ grupės anglies atomui. Visuose šios grupės junginių **3-5** ^{13}C BMR spektruose ties 172,93–173,21 m.d. intervalu pastebimas signalas priskiriamas karboksigrupės anglies atomui. IR spektre ties 1513 cm^{-1} matoma smailė priklauso $\text{C}=\text{N}$ grupei, o kairėje pusėje ties 1707 cm^{-1} esanti didelio intensyvumo absorbcijos juosta priskiriama karbonilgrupei, ties 3372 cm^{-1} yra stebima hidroksigrupės sugerties juosta. Spektre ties $3031\text{--}3285\text{ cm}^{-1}$ intervalu esantys signalai priklauso atitinkamai NH grupei.

3.2. 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (**7**) sintezė

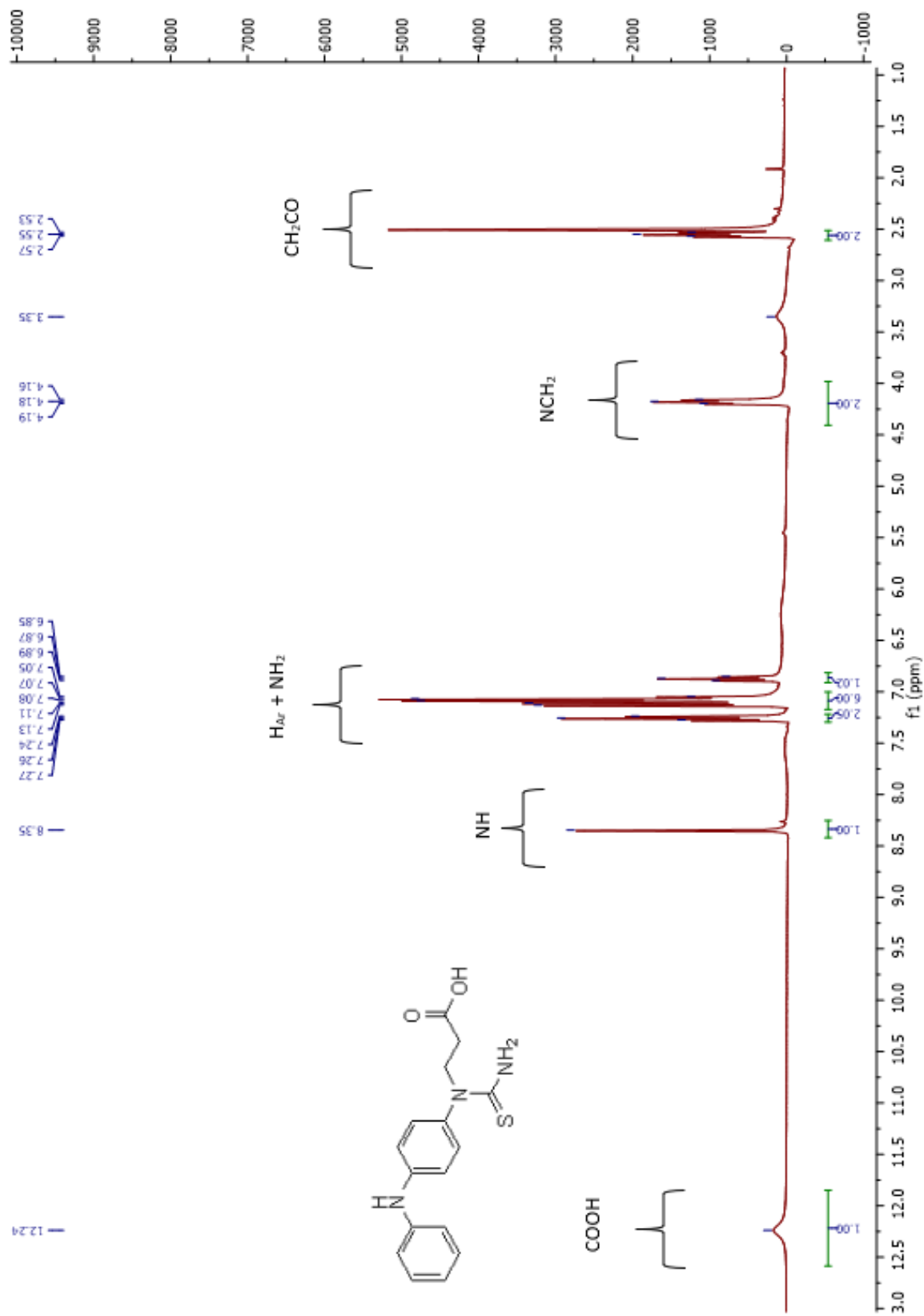
Tiazolą **4** virinant metanolyje su sieros rūgštimi 5 valandas, susintetintas metil 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino) propanoatas (**6**) (žr. 3.2 schema). Susintetinto junginio **6** struktūra nustatyta išanalizavus gautus ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrus ir remiantis elementinės analizės duomenimis.



3.2 schema. Tioureidorūgšties esterifikacija ir hidrazininio produkto sintezė

Gauto junginio **6** ^1H BMR spektre lyginant su pradinės medžiagos **4** spektru matomas esterinės CH_3 grupės protonams būdingas singletas ties 3,54 m.d. Alfatinės molekulės dalies protonų tripletai stebimi ties 2,74 m.d. ir 4,17 m.d. atitinkamai priskiriami COCH_2 ir NCH_2 grupių protonams, o aromatinės dalies protonų multipletai kartu su aminogrupės singletu stebimi 6,70–7,88 m.d. intervale. ^{13}C BMR spektre ties 32,28 m.d. esantis signalas priklauso metilgrupės anglies atomui, o ties 32,28 m.d. stebimas signalas priskiriamas NCH_2 grupės anglies atomui. Tiazolo žiede esančio anglies atomo ($\text{SCH}=\text{C}$) signalas stebimas ties 103,48 m.d. Spektrinės linijos ties 170,10 m.d. ir 171,62 m.d. priklauso atitinkamai $\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{O}$ grupių anglies atomams. Nagrinėjant susintetinto junginio **6** IR spektrą, smailios bei intensyvios absorbcijos juostos ties 1596 cm^{-1} ir 1734 cm^{-1} atitinkamai priskiriamos kovalentinės jungties tarp anglies–azoto ar anglies–deguonies atomų signalams, o vidutinio intensyvumo absorbcijos juostos ties $3107\text{--}3193\text{ cm}^{-1}$ intervalu priskiriamos aminogrupei.

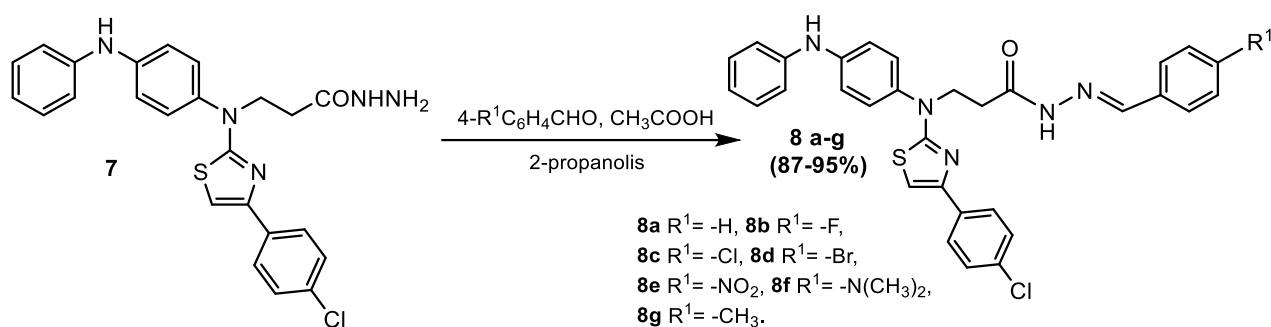
Hidrazidas **7** buvo gautas vykdant 18 valandų reakciją tarp esterio **6** ir $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 2-propanolyje reakcijos mišinio virimo temperatūroje. Atvėsinus reakcijos mišinį ir jį praskiedus vandeniu, buvo gauti geltonos spalvos kristalai, kurie toliau buvo filtruojami, plaunami vandeniu, ir galiausiai perkristalinius iš 2-propanolio buvo gautas tikslinis produktas **7** (žr. 3.2 schemą). Susintetinto hidrazininio produkto **7** struktūra nustatyta išanalizavus gautus ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrus ir remiantis elementinės analizės duomenimis. Palyginus junginio **7** ^1H BMR spektrą su tarpinio junginio **6** spektru, jame nebėra esterinės CH_3 grupės protonams būdingo singletas ties 3,54 m.d. ir gauto junginio **7** molekulės alifatinėje dalyje stebimas tripletas ties 4,13 m.d. priskiriamas NCH_2 ir NH_2 grupių protonams. Stipriųjų laukų srityje matomas signalas ties 2,47 m.d. priklauso COCH_2 grupės protonams, tačiau jis persidengia su DMSO. Aromatiniams protonams būdingi signalai matomi 6,80–8,40 m.d. intervale. Kitas esminis skirtumas lyginant su pradinio junginio **6** spektru ties 9,10 m.d. stebimas hidrazidams būdingas singletas, kuris yra priskiriamas amidogrupės protonui. ^{13}C BMR spektre, stipriųjų laukų dalyje, ties 31,99 m.d. ir 49,22 m.d. matomi signalai atitinkamai priskiriami CH_2CO ir NHCH_2 grupės anglies atomams. Spektre ties 103,73 m.d. esantis signalas priklauso $\text{SCH}=\text{C}$ grupės anglies atomui, o aromatinio žiedo anglies atomų signalai yra matomi 120,40–149,19 m.d. intervale. Kovalentinė jungtis tarp anglies ir azoto atomų stebima ties 169,44 m.d., o spektre ties 170,03 m.d. esantis signalas priklauso $\text{C}=\text{O}$ grupės anglies atomui. IR spektre ties 1510 cm^{-1} matoma smailė priklauso $\text{C}=\text{N}$ grupei, mažo intensyvumo absorbcijos juosta ties 1651 cm^{-1} priklauso karbonilgrupei, o ties 3106–3180 cm^{-1} sritimi matomos vidutinio intensyvumo absorbcijos juostos priskiriamos NH grupei.



3.1 pav. 3-(1-(4-(fenilamino)fenil)tioureido)propano rūgštis (2) ¹H BMR spektro fragmentas (400 MHz, DMSO-d₆)

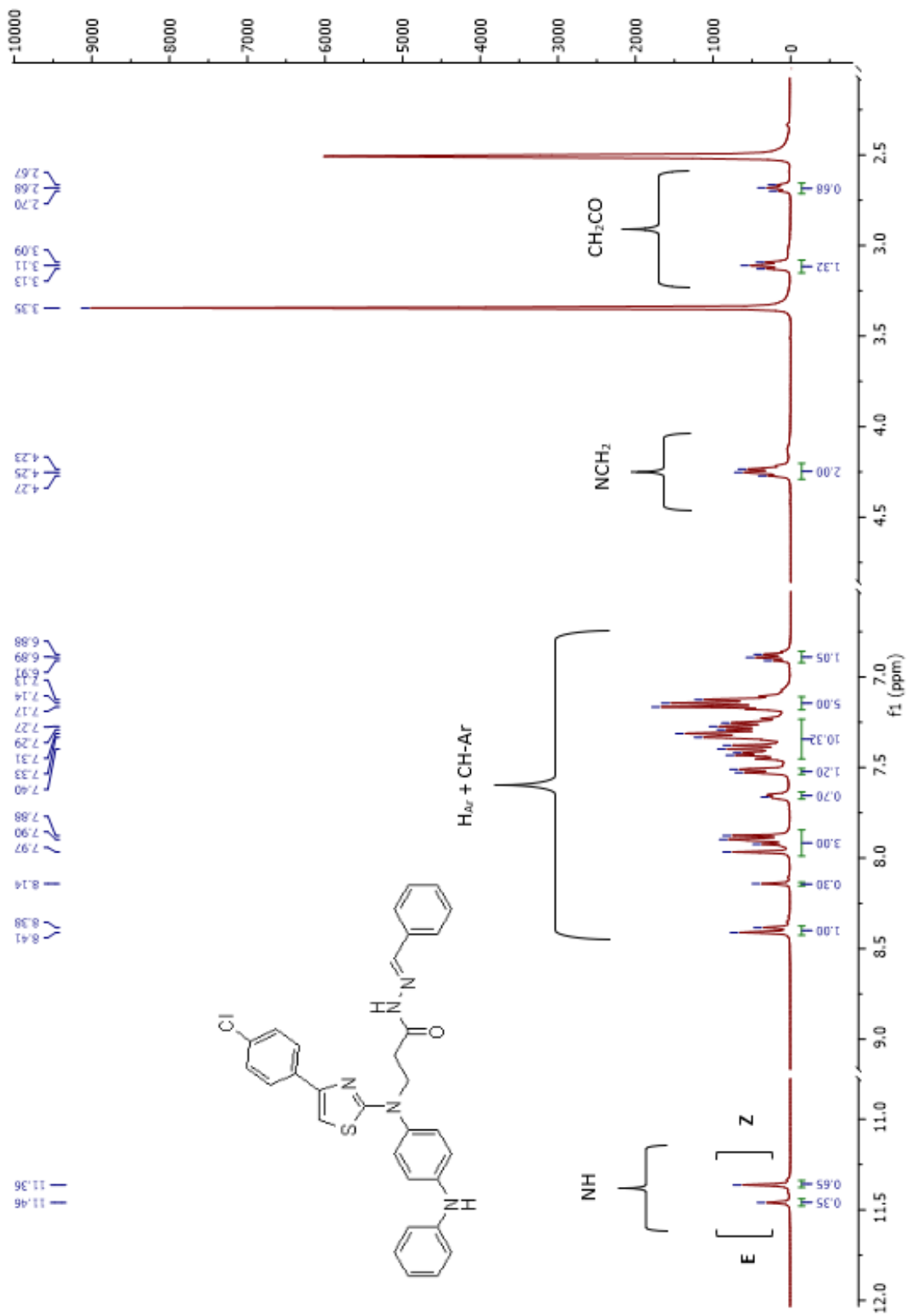
3.3. 3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) kondensacijos su aldehidais ir ketonais produktai

Hidrazido **7** alifatinėje molekulės dalyje esančios NH₂ grupės vandeniliai yra nesudėtingai pakeičiami kitomis grupėmis. Šiame darbe buvo tiriamos hidrazido **7** kondensacijos reakcijos su aromatiniais ir heterocikliniais aldehidais (žr. 2.3.1 ir 2.3.2 schemas). Visos reakcijos vykdomos 2-propanolyje, mišinio virimo temperatūroje 1,5 valandos, kai katalizatorius yra koncentruota acto rūgštis. Po to reakcijos mišinys atvėsinaamas ir susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami minimaliu kiekiu 2-propanoliu ir džiovinami.

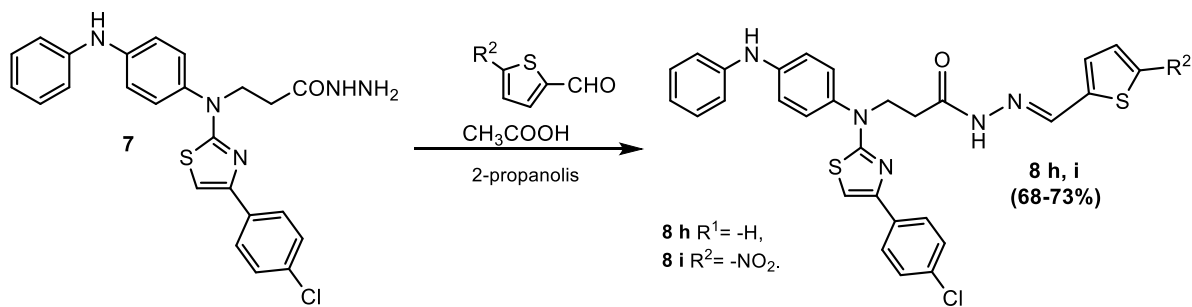


2.3.1 schema. Hidrazidų kondensacijos su aromatiniais aldehidais produktai

Susintetintų junginių **8 a-g** struktūros patvirtintos išanalizavus ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrų bei elementinės analizės duomenis. Gautų junginių **8 a-g** ¹H BMR spektruose, lyginant su pradine medžiaga **7**, stebimi papildomi aromatinų protonų signalai ir nebėra stipriųjų laukų dalyje ties 4,13 m.d. esančio NH₂ grupės protonų signalo. Iš ¹H BMR spektrų matyti, kad dėl suvaržyto sukimosi apie amidinį ryšį šių junginių rezonansės yra išskaidytos. DMSO-d₆ tirpale šie junginiai egzistuoja Z/E izomerų mišinio pavidalu, kur vyrauja energetiškai stabilesnė Z forma. Detaliau analizuojant, pavyzdžiui, junginio **8 a** spektrą (žr. 2.3 pav.), ties 2,90 m.d. stebimas tripletas priklauso CH₂CO grupės protonų atomams, o kitas tripleto signalas ties 4,25 m.d. priskiriamas NCH₂ grupės protonams. Junginio **8 f** atveju, ties 2,91 m.d. matomas ryškus dupletas priskiriamas aromatinio žiedo dimetilamino grupės protonams. Aromatinės molekulės dalies protonų signalai matomi silpnesniųjų laukų pusėje 6,88–8,40 m.d. intervale, kuriame taip pat stebimas metilengrupės (CH₂), esančios šalia aromatinio žiedo, protonų signalas. Hidrazonams būdingų aminogrupių protonų singletai matomi ties 11,36 m.d. ir 11,46 m.d. ¹³C BMR spektre ties 30,99 m.d. ir 48,090 m.d. matomi signalai atitinkamai priskiriami CH₂CO ir NHCH₂ grupės anglies atomams. Spektre ties 103,27 m.d. stebimas signalas priklauso S=C grupės anglies atomui, o aromatinio žiedo anglies atomų signalai yra matomi 127,31–149,20 intervale. Smailės ties 169,97 m.d. ir 172,46 m.d. priklauso atitinkamai C=N ir C=O grupių anglies atomams. Visų junginių **8 a-g** IR spektruose matomos charakteringos absorbcijos juostos priskiriamos C=N ir C=O funkcinėms grupėms. Pavyzdžiui, junginio **8 d** IR spektre stebima ryški smailė ties 1509 cm⁻¹ priskiriama kovalentinės jungties tarp anglies ir azoto atomų signalui, o absorbcijos juosta ties 1656 cm⁻¹ yra karbonilo grupės. Plati juosta IR spektre matoma 3029–3063 cm⁻¹ intervale priskiriama atitinkamai aminogrupei.



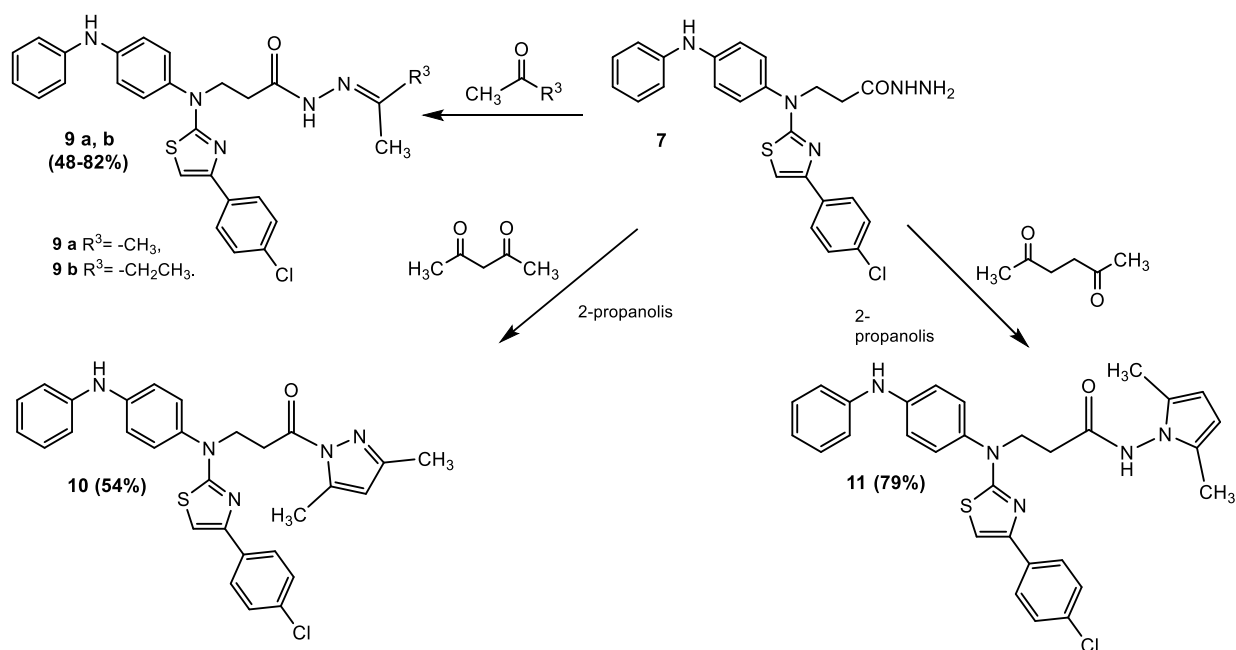
3.1 pav. N-benziliden-3-((4-(4-chlorofenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (**8 a**) ¹H BMR spektro fragmentas (400 MHz, DMSO-d₆)



3.3.2 schema. Hidrazido **7** kondensacijos su heterocikliniais aldehidais produktai

Ištirta hidrazido **7** kondensacija su heterocikliniais aldehidais. Šios reakcijos vykdomos analogiškomis sąlygomis (žr. 3.3.2 schemą). Susintetintų hidrazoninių produktų **8 h, i** struktūra nustatyta išanalizavus gautus ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrus ir remiantis elementinės analizės duomenimis. Šių junginių **8 h, i** ^1H BMR spektrus palyginus su pradinio junginio **7** spektru, matomas CH_2 grupės protonų tripleto ties 2,82 m.d poslinkis į silpnesniųjų laukų pusę ir heterociklinių protonų skaičiaus padaugėjimas dėl susiformavusio tiofeno žiedo fragmento. Spektre ties 4,22 m.d. matomas tripletas priklauso NCH_2 grupės protonų atomams. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi silpnesniųjų laukų srityje, 6,82–8,41 m.d intervale. Šiame intervale taip pat stebimas šalia aromatinio žiedo esantis CH_2 grupės protonų signalas. Spektre ties 11,36 m.d. ir 11,40 m.d. matomi singletai priklauso atitinkamai NHCO grupės protonui. Toks šios grupės protono signalo išskaidymas rodo apie posūkio *Z/E* egzistavimą dėl suvaržyto sukimosi apie amidini ryšį. Junginio **8 i** IR spektre, matoma intensyvi absorbcijos juosta ties 1681 cm^{-1} priskiriama karbonilgrupės signalui, o ties 1508 cm^{-1} stebima charakteringa ir intensyvi smailė priklauso $\text{C}=\text{N}$ ryšio signalui. Absorbcijos juostos 3028–3107 intervale atitinkamai priklauso aminogrupei.

Ištirtos hidrazido **7** cheminės savybės tiriamos kondensacijos reakcijos su mono ir diketonais (žr. 3.4.1 schemą). Hidrazidas **7** buvo šildomas acetone, mišinio virimo temperatūroje 5 valandas. Po to reakcijos mišinys atvėsinamas, skiedžiamas vandeniu ir paliekamas šaldytuve per naktį. Susidarę junginio **9 a** kristalai nufiltruojami, plaunami minimaliu kiekiu acetono ir džiovinami. Hidrazonas **9 b** buvo gautas hidrazidą **7** virinant 2-butanone 2 valandas. Vėliau lakios frakcijos nudistiliuojamos sumažintame slėgyje, o likutis užpilamas eteriu, išmaišomas, susidarę junginio **9 b** kristalai filtruojami ir džiovinami.



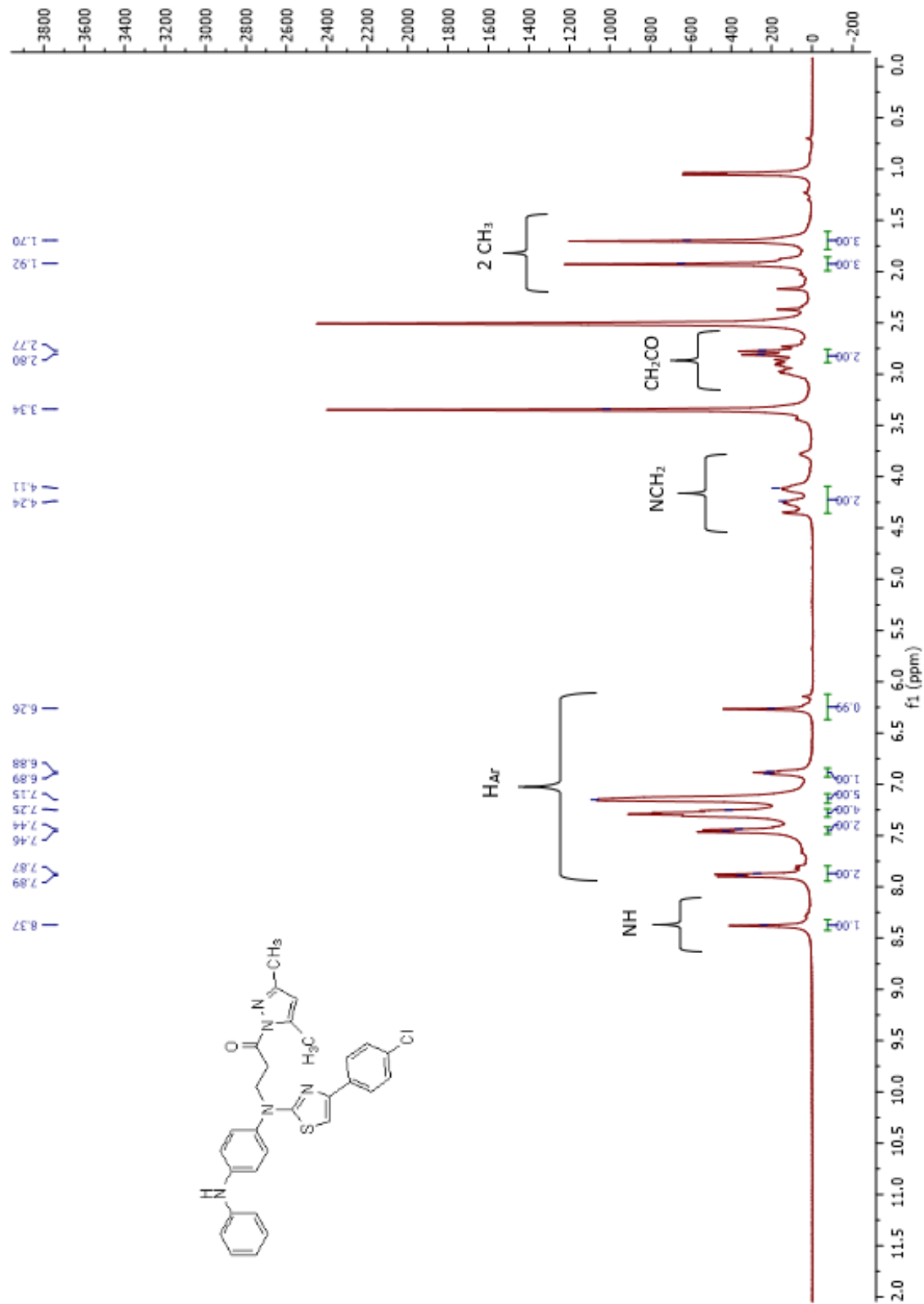
3.4.1 schema. Hidrazidų kondensacijos su ketonais ir diketonais produktai

Susintetintų junginių **9 a** ir **9 b** struktūros nustatomos pagal ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrus ir elementinės analizės duomenis. Gautų junginių **9 a** ir **9 b** ¹H BMR spektrai paliginami su 3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino) propano hidrazido (**7**) spektru. Lyginant gautus duomenis, matomas alifatinės molekulės dalies signalų poslinkis bei stebimas alifatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas. Pavyzdžiui, junginio **9 a** stipresniųjų laukų dalyje esantis tripletas ties 2,80 m.d priskiriamas CH₂CO grupės protonui yra pasislinkęs link aromatinės dalies, palyginus su pradinio junginio **7** spektre ties 2,47 m.d. matomu tripleto signalu, kuris atitinkamai priskiriamas CH₂CO grupės protonui. Taip pat, ¹H BMR spektre **9 a** junginio atveju, matomas papildomas singletas ties 1,87 m.d., o **9 b** junginio spektre stebimi multipletai 0,59–1,35 m.d. ir 2,02–2,32 m.d. intervaluose atitinkamai priskiriami CH₂ ir CH₃ grupių protonų signalams. Junginio **9 a** tripletas ties 4,17 m.d priskiriamas NCH₂ grupės protonams, o aromatinės srities protonų signalai stebimi intervale 6,80–8,44 m.d. (žr. 3.3 pav.). Ties 10,02 m.d ir 10,06 m.d. esantys singletai priklauso atitinkam aminogrupės protonui. ¹³C BMR spektre, stipriųjų laukų dalyje, ties 17,01 m.d, 17,49 m.d matomi papildomi signalai priskiriami CCH₃ grupės alifatiniam anglies atomams, kurių pradinio junginio **7** spektre nebuvo stebima. Taip pat, ties 32,46 m.d ir 48,89 m.d. matomi signalai atitinkamai priskiriami CH₂CO ir NCH₂ grupės anglies atomams. Spektre ties 103,26 m.d. esantis signalas priklauso SCH=C grupės anglies atomui, o aromatinio žiedo anglies atomų signalai yra matomi 120,35–149,15 m.d intervale. Kovalentinės jungties signalas tarp anglies ir azoto atomų stebimas ties 169,89 m.d., o spektre ties 170,10 m.d. esantis signalas priklauso C=O grupės anglies atomui. IR spektre ties 1513 cm⁻¹ matoma smailė priklauso C=N grupei, kairėje pusėje ties 1667 cm⁻¹ stebima didelio intensyvumo absorbcijos juosta priskiriama karbonilgrupei, o vidutinio intensyvumo smailės esančios 3031–3107 intervale priklauso aminogrupei.

Ištirta gauto hidrazido **7** reakcijos su diketonais (žr. 3.4.1 schemą). Šių sintezių metu buvo tikimasi gauti pirazolo ir pirolo žiedo fragmentą turinčius produktus **10** ar **11**. Reakcija atliekama 2-propanolyje mišinio virinamo temperatūroje pradinį junginį **7** veikiant atitinkamu diketonu ir esant druskos rūgšties katalizatoriui. Jei junginio **7** kondensacijos reakcija vykdoma su 2,4-pentandionu tai mišinys virinamas 9 valandas ir gaunamas dimetilpirazolas **10**. Jeigu hidrazido **7** kondensacija

atliekama su 2,5-heksandionu tai stebima sumažėjusi reakcijos trukmė (iki 3 valandų) ir gaunamas junginys savo struktūroje turintis dimetilpirolo fragmentą (**11**).

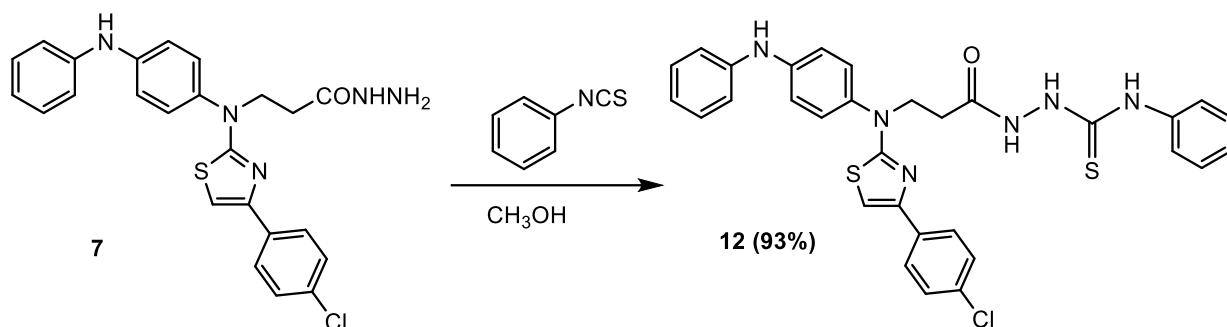
Susintetintų produktų **10** ir **11** struktūra patvirtinta remiantis ^1H BMR, ^{13}C BMR, IR spektrų duomenimis ir elementinės analizės gautais rezultatais. Junginio **10** ^1H BMR spektre, lyginant su pradinio junginio **7** spektru, stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus pagausėjimas dėl piraolo žiedo susiformavimo, o stipriųjų laukų srityje matomas ryškus dvigubo singletų signalai ties 1,81 m.d priskiriami pirazolo žiedo 3,5 padėtyse esančių metilgrupių protonams (žr. 3.4 pav.). Detaliau analizuojant alifatinės molekulės dalį ties 2,79 m.d pastebimas CH_2CO grupės protonams būdingas tripletas, o ties 4,16 m.d. matomas tripletas priskiriamas NCH_2 grupės protonams. Aromatiniams protonams būdingi signalai stebimi silpnesniųjų laukų srityje, kurios ribos 6,20–7,96 m.d intervale. Spektrinė linija ties 8,37 m.d priskiriama aminogrupės protonui. ^{13}C BMR spektre ties 15,85 m.d. ir 25,40 m.d. stebimi pirazolo žiedo metilgrupių anglies atomų signalai. Ties 33,08 m.d. ir 48,57 m.d. matomi signalai atitinkamai priklauso CH_2CO ir NHCH_2 grupių anglies atomams. Spektre stebimi aromatinių anglių signalai yra intervale nuo 120,37 iki 143,33 m.d., o spektrinės linijos ties 168,29 m.d ir 169,97 m.d atitinkamai priskiriamos $\text{C}=\text{N}$ ir $\text{C}=\text{O}$ grupių anglies atomams. IR spektre $\text{C}=\text{N}$ ir $\text{C}=\text{O}$ grupės signalai matomi kaip vidutinio intensyvumo absorbcijos juostos ties 1513 cm^{-1} ir 1647 cm^{-1} . Junginio **11** ^1H BMR spektre kaip ir susintetinto produkto **10** spektre stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas, o lyginant su pradinio junginio **7** spektru, stipresniųjų laukų dalyje ties 1,94 m.d atsiranda didelio intensyvumo singletas būdingas piraolo žiedo dviejų CH_3 grupių protonams. Gauta junginio **11** molekulės alifatinėje dalyje stebimi tripletai ties 2,77 m.d. ir 4,25 m.d atitinkamai priskiriami CH_2CO ir NCH_2 grupių protonų atomams. Aromatiniams protonams būdingi signalai matomi 5,61–8,40 m.d. intervale, o ties 9,10 m.d. stebimas singletas priskiriamas junginio **11** alifatinės molekulės dalies NHCO grupės protonui. ^{13}C BMR spektro stipresniųjų laukų srityje esantys signalai ties 10,91 m.d. ir 11,02 m.d. priskiriami piraolo žiedo CH_3 grupės pakaitų anglies atomams. Spektre ties 31,75 m.d. esantis signalas priklauso CH_2CO anglies atomui, o ties 48,66 m.d stebimas signalas priskiriamas NCH_2 grupės anglies atomui. Spektre matomos linijos ties 169,72 m.d ir 170,11 m.d priskiriamos atitinkamai $\text{C}=\text{N}$ ir $\text{C}=\text{O}$ grupių anglies atomams. Analizuojant junginio **11** IR spektrą, ties 1513 cm^{-1} matoma plati absorbcijos juosta priskiriama $\text{C}=\text{N}$ grupei, o kairėje pusėje ties 1679 cm^{-1} stebima ryški smailė būdinga $\text{C}=\text{O}$ grupei.



3.3 pav. 3-((4-(4-chlorofenil)triazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)-1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il) propan-1-onas (**10**) ¹H BMR spektro fragmentas (400 MHz, DMSO-d₆)

3.4. 3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazido (7) kondensacijos su fenilizotiocianatu tyrimas

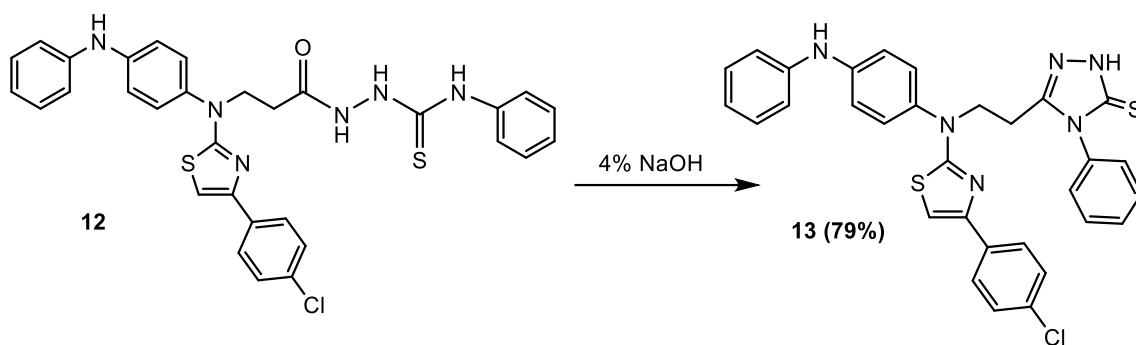
Šio darbo metu buvo tiriama hidrazido **7** kondensacija su fenilizotiocianatu ir gauto tikslinio produkto **12** ciklizacija (žr. 3.4.1 ir 3.4.2 schemas).



3.4.1 schema. Hidrazido **7** kondensacijos su fenilizotiocianatu produktas

Tiosemikarbazidas **12** gautas hidrazidą **7** veikiant atitinkamu kiekiu fenilizotiocianatu. Reakcija vykdoma metanolyje mišinio virimo temperatūroje 2 valandas. Po to atvėsintas reakcijos mišinys skiedžiamas vandeniu, susidarę kristalai palaikomi dar 2 valandas šaldytuve, nufiltruojami ir plaunami vandeniu.

Gauto kondensacijos produkto **12** struktūra patvirtinta remiantis ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrų duomenimis ir elementinės analizės gautais rezultatais. ¹H BMR spektre susintetinto junginio **12** molekulės alifatinės dalies protonų signalams būdingas multiplietiškumas. Tai galima paaiškinti dėl galimų 2 formų (tion-tiolinės) tirpaluose egzistavimo. Lyginant su pradinio junginio **7** spektru stebimas ne tripletas ties 2,47 m.d., o platus signalo multiplietas 2,61–2,73 m.d. intervale, kuris yra priskiriamas CH₂CO grupės protonams, NCH₂ grupės protonų signalai atitinkamai priskiriami multiplietui 4,12–4,23 m.d. intervale. Taip pat, stebimas aromatinių protonų signalų skaičiaus padaugėjimas, kuris matomas 6,89–8,39 m.d. intervale. Ties 9,54 m.d. esantis singletas priskiriamas NH grupės protono signalui, o palyginus su pradinio junginio **7** spektru pastebimas dar vienas aminogrupės protonui būdingas singletas ties 9,99 m.d. ¹³C BMR spektre ties 31,73 m.d. ir 48,42 m.d. esantys signalai atitinkamai priklauso CH₂CO ir NCH₂ grupių anglies atomams. Tiazolo žiede esančio anglies atomo (S-CH=C) signalas stebimas ties 103,36 m.d., o aromatinio žiedo anglies atomų signalai yra matomi 120,39–149,20 m.d. intervale. Kovalentinės jungties signalas tarp anglies ir azoto atomo stebimas ties 169,80 m.d., o spektre ties 170,17 m.d. esantis signalas priklauso C=O grupės anglies atomui. IR spektre ties 1512 cm⁻¹ matoma vidutinio intensyvumo absorbcijos juosta priklauso C=N grupei, o smailė ties 1681 cm⁻¹ priskiriama karbonilgrupei.



3.4.2 schema. Triazolo ciklą turinčio junginio **12** sintezė

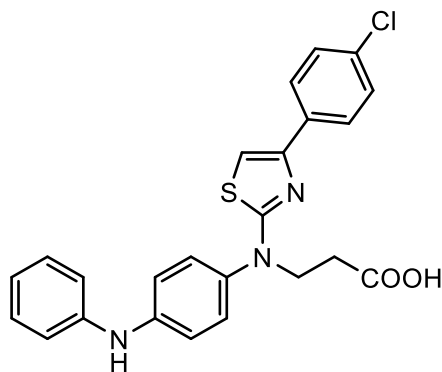
Ištirta gauto kondensacijos produkto **12** ciklizacija bazinės katalizės sąlygomis (žr. 3.4.2 schemą). Reakcija vykdoma 4 % natrio hidroksido vandeniniame tirpale mišinio virimo temperatūroje 3 valandas. Pasibaigus reakcijai, mišinys atvėsinaamas ir neutralinamas acto rūgštimi iki pH=6. Susidarę kristalai nufiltruojami, plaunami H₂O ir gryninami perkristalint iš 2-propanolio. Gauto junginio (**13**) struktūra patvirtinta išanalizavus ¹H BMR, ¹³C BMR, IR spektrų duomenis bei remiantis elementinės analizės rezultatais. Junginio (**13**) ¹H BMR spektrą palyginus su kondensacijos produkto **12** spektru, jame nebėra NH grupių protonams būdingų singletų alfatinėje molekulės dalyje ties 9,99 m.d ir 9,54 m.d, bei stebimas stipresniųjų lauko dalyje esančio tripleto ties 2,95 m.d. priklausančio CH₂C grupės protonams poslinkis, kadangi po ciklo uždarymo reakcijos ne liko karbonilgrupės. Junginio **12** spektre matomas tripletas ties 4,00 m.d priklauso NCH₂ grupės protonams. Aromatinių protonų signalai stebimi intervale nuo 6,85 m.d iki 7,81 m.d. NH grupės esančios triazolo žiedo fragmente, singletas matomas ties 8,41 m.d. ¹³C BMR spektre ties 23,97 m.d. ir 49,57 m.d. matomi signalai atitinkamai priklauso CH₂C ir NCH₂ grupių anglies atomams. Spektre stebimi aromatinių anglių signalai yra intervale nuo 120,49 iki 149,95 m.d. Spektre ties 103,46 m.d. matomas signalas priklauso SCH=C grupės anglies atomui. Spektrinės linijos ties 167,72 m.d ir 169,84 m.d atitinkamai priskiriamos C=N ir C=S grupių anglies atomams. Esantis C=S grupės signalas įrodo, kad susintetintas junginys **12** turi triazoltiono struktūrą. IR spektre ties 1529 cm⁻¹ matoma intensyvi absorbcijos juosta priklauso C=N grupės, ties 3037–3108 cm⁻¹ intervalu stebimos absorbcijos juostos priskiriamos aminogrupei. Detaliau nagrinėjant gauto junginio **13** spektrą pastebima, jog C=O grupei būdingos smailės ties 1660-1820 cm⁻¹ nėra, o absorbcijos juosta ties 1323 cm⁻¹ priklauso C=S grupei.

3.5. Susintetintų junginių antibakterinio aktyvumo tyrimas

Tyrimo metu buvo įvertintas 22 susintetintų junginių antimikrobinis aktyvumas prieš gramteigiamuosius *Staphylococcus aureus*, gramneigiamuosius ir grybinius patogenus, turinčius genetiškai apspręstus atsparumo mechanizmus. Antibakterinį tyrimą atliko mokslo darbuotojas Povilas Kavaliauskas bendradarbiaujant su Kornelio universiteto mikrobiologijos laboratorija, įsikūrusia Niujorke, JAV.

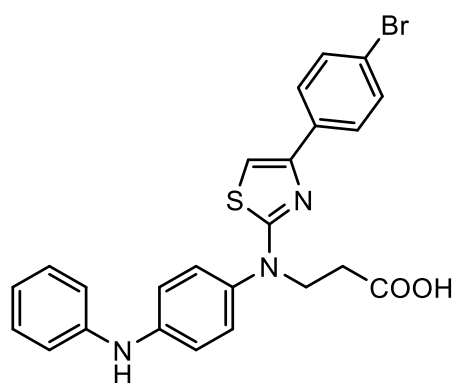
Junginių antimikrobinis aktyvumas buvo vertintas naudojant 96 šulinėlių mikroplokštelių praskiedimo metodą [44]. Tyrimų metu, bakterijų kultūros buvo augintos naudojant avies kraujo agarą ir kultivuotos 37 °C temperatūroje, 12 valandų, o patogeninių grybų kultūros augintos ant Saburo chloramfenikolio agarą, 30 °C, 7 paras. Tiriamieji junginiai buvo tirpinami steriliame, hibridomų grynumo DMSO siekiant gauti 25-30 mg/ml tirpalus. Tiriamieji junginiai perkeliama į galias, 96 šulinėlių mikroplokšteles ir toliau skiedžiami naudojant sterilų praskiedimo tirpalą (10 % DMSO steriliame dejonizuotame vandenyje) siekiant gauti 320 µg/ml tarpinės koncentracijos tirpalus (5 kartus galutinės koncentracijos). Vėliau paruošti tarpinės koncentracijos tirpalai skiedžiami serijiniu būdu siekiant gauti skirtingas junginių koncentracijas (0-64 µg/ml) ir išpilstomi į reakcijos plokšteles naudojant robotizuotas skysčių perpilimo sistemas. Gautos paruoštos plokštelės turinčios 5 kartus koncentruotus junginius iki tyrimo dienos saugomos -80 °C temperatūros šaldiklyje. Antibiotikai cefoksitinas, metilcilinas, flukonazolis ir itrakonazolis buvo naudoti, kaip antimikrobinių vaistų kontrolės. Tyrimo dieną, bakterijų biomasė pašalinama nuo agarą paviršiaus naudojant sterilias mikrobiologines kilpeles ir suspenduojamos steriliame fiziologiniame tirpale. Mikroskopinių grybų sporų suspensija ruošama suspenduojant sporas fiziologiniame tirpale turinčiame 0,2 % Tween 20. Galiausiai, naudojant daugiakanalę pipetę, paruošti mikroorganizmų inokuliatų išpilstomi į mikroplokšteles turinčias testuojamuosius junginius ir plokštelės inkubuojamos 37 °C temperatūroje, 12 valandų (bakterijoms) ir 24 bei 48 valandas (grybams).

Po inkubacijos, mikroorganizmų augimas buvo vertinamas vizualiai. Minimalioji slopinamoji koncentracija (MSK) išreiškiama, kaip mažiausia testuojamojo junginio koncentracija slopinanti tiriamųjų mikroorganizmų augimą. Įvertinus junginių antimikrobinį aktyvumą, du junginiai – 3-((4-(4-chlorfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis (**4**) ir 3-((4-(4-bromfenil)thiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis (**5**) pasižymėjo selektyviu antimikrobiniu aktyvumu nukreiptu prieš *Staphylococcus aureus*. Antimikrobinį aktyvumą rodę junginiai nepasižymėjo aktyvumu prieš gramneigiamuosius bei grybinius patogenus (žr. 3.1 pav.).



3.1 pav. Junginys **4** pasižymėjęs antimikrobiniu aktyvumu

Didžiausiu antimikrobiniu aktyvumu prieš *Staphylococcus aureus* pasižymėjo junginys **5** (MIK 16 $\mu\text{g/ml}$), o junginio **4** aktyvumas buvo ženkliai mažesnis (MIK 64 $\mu\text{g/ml}$) (žr. 3.2 pav.). Abiejų junginių antimikrobinis aktyvumas nebuvo priklausomas nuo egzistuojančių *S. aureus* atsparumo mechanizmų. Junginio **5** antimikrobinis aktyvumas prieš MRSA padermes (MIK 16 $\mu\text{g/ml}$) buvo žymiai geresnis nei metilcilino ar cefoksitino (MIK 64 $\mu\text{g/ml}$), tačiau žemesnis nei vankomicino (MIK 2 $\mu\text{g/ml}$). Junginio **4** antimikrobinis aktyvumas prieš MRSA (MIK 64 $\mu\text{g/ml}$) buvo lygus metilcilino ir cefoksitino aktyvumui (MIK 64 $\mu\text{g/ml}$), bei žemesnis nei vankomicino antimikrobinis aktyvumas.



3.2 pav. Junginys **5** pasižymėjęs didžiausiu antimikrobiniu aktyvumu

Išvados

1. Susintetintas *N*-(4-fenilaminofenil)-*N*-tiokarbamoil- β -alaninas ir ištirta jo kondensacija su α -halogenkarboniliniiais junginiais. Nustatyta, kad šių reakcijų metu susidaro tiazolo heterociklą turintys junginiai.
2. Cheminių transformacijų pagalba susintetintas 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazidas, ištirta jo kondensacija su mono ir dikarboniliniiais junginiais. Šių reakcijų metu susintetinti nauji tiazolo ciklą turintys junginiai su hidrazono, pirolo ir pirazolo fragmentais.
3. Nustatyta, jog 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propanhidrazidui reaguojant su fenilizocianatu metanolyje susidaro *N*-fenilhidrazinkarbotioamidas, kuris silpnai šarminėje aplinkoje lengvai ciklizuoja iki triazolo darinio.
4. Įvertinus susintetintų 22 junginių antimikrobinį aktyvumą prieš gramteigiamuosius, gramneigiamuosius ir grybinius patogenus, nustatyta, jog tik du junginiai – 3-((4-(4-chlorfenil)tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis ir 3-((4-(4-bromfenil)-tiazol-2-il)(4-(fenilamino)fenil)amino)propano rūgštis pasižymėjo selektyviu antimikrobiniu aktyvumu nukreiptu prieš *Staphylococcus aureus*, tačiau nepasižymėjo aktyvumu prieš gramneigiamuosius bei grybinius patogenus.

Literatūros sąrašas

- [1] HANTZSCH, A. and J. H. WEBER. Ueber Verbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). In *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft* [interaktyvus]. 1987, Vol. 20, no. 2, p. 3118–2132 [žiūrėta 2021-04-09]. Prieiga per: doi:10.1002/cber.188702002.
- [2] LI, J. J. Cook-Heilbron thiazole synthesis. In *Name Reactions* [interaktyvus]. Berlin, Heidelberg: Springer, 2003, p. 82–83 [žiūrėta 2021-04-09]. ISBN 978-3-662-05336-2. Prieiga per: doi.org/10.1007/978-3-662-05336-2_66.
- [3] NATH M. and R. PRATAP. Five-Membered Heterocycles. In *The Chemistry of Heterocycles* [interaktyvus]. Elsevier, 2017, p. 149–478 [žiūrėta 2021-04-09]. ISBN 9780081010334. Prieiga per: doi.org/10.1016/C2015-0-05990-1.
- [4] GABRIEL, S. Synthese von oxazolen und thiazolen II. In *Ber. Dtsch. Chem. Ges* [interaktyvus]. 1910, Vol. 43, no. 2, p. 1283–1287 [žiūrėta 2021-04-09]. Prieiga per: doi:10.1002/cber.19100430219.
- [5] PATHANIA, S. and R. K. RAWAL. Green synthetic strategies toward thiazoles: a sustainable approach. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 2020, Vol. 56, no. 4, p. 445–454 [žiūrėta 2021-04-09]. Prieiga per: doi:10.1007/s10593-020-02679-4.
- [6] HALIMEHJANI, A. et al. Dithiocarbamates as an efficient intermediate for the synthesis of 2-(alkylsulfanyl)thiazoles in water. In *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2016, Vol. 57, no. 8, p. 883–886 [žiūrėta 2021-04-09]. Prieiga per: doi:10.1016/j.tetlet. 2016.01.045.
- [7] ANDRADE, V. DE and M. DE. MATTOS. One-Pot telescoped synthesis of thiazole derivatives from β -keto esters and thioureas promoted by tribromoisocyanuric acid. In *Synthesis* [interaktyvus]. 2018, Vol. 50, no. 24, p. 4867–4874 [žiūrėta 2021-04-11]. Prieiga per: doi:10.1055/s-0037-1610243.
- [8] HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. In *Chemical Science* [interaktyvus]. 2016, Vol. 7, no. 2, p. 866–880 [žiūrėta 2021-04-11]. Prieiga per: doi:10.1039/c5sc02913a.
- [9] MESHRAM, H. M. et al. Copper acetate-catalyzed, mild, highly efficient, and practical synthesis of thiazoles and aminothiazoles. In *Synthetic Communications* [interaktyvus]. 2009, Vol. 39, no. 13, p. 2317–2320 [žiūrėta 2021-04-11]. Prieiga per: doi: 10.1080/0039791080 2654773.
- [10] MAHESH, H. and A. KSHIRSAGAR. One pot synthesis of substituted imidazopyridines and thiazoles from styrenes in water assisted by NBS. In *Green Chem* [interaktyvus]. 2019, Vol. 18, no. 6, p 1455–1458 [žiūrėta 2021-04-11]. Prieiga per: doi: 10.1039/C5GC02771C.
- [11] MA, X. et al. Synthesis of thiazoles and isothiazoles via three-component reaction of enaminoesters, sulfur, and bromodifluoroacetamides/esters. In *Organic Letters* [interaktyvus]. 2020, Vol. 22, no. 14, p. 5284–5288 [žiūrėta 2021-04-11]. Prieiga per: doi:10.1021/acs.orglett.0c01275.

- [12] LAINE, L. et al. Double-blind randomized trials of single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. ibuprofen alone for reduction of gastric and duodenal ulcers. In *American Journal of Gastroenterology* [interaktyvus]. 2012, Vol. 107, no. 3, p. 379–386 [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per: doi:10.1038/ajg.2011.443.
- [13] KARAMTHULLA, S. et al. On-water synthesis of novel trisubstituted 1,3-thiazoles via microwave-assisted catalyst-free domino reactions. In *RSC Advances* [interaktyvus]. 2014, Vol. 4, p. 37889–37899 [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per: doi:10.1039/c4ra06239f.
- [14] SHIROLE, G. D. et al. Green Synthesis of Novel substituted 2-(1, 3-diphenyl-1H-pyrazol-3-yl) benzo [d] thiazole and using ionic liquid under ultrasound and microwave condition. In *International Journal of Scientific Research in Science and Technology* [interaktyvus]. 2019, Vol. 5, no. 4, p. 17–22. ISSN: 2395-6011 [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per: <http://ijsrst.com/IJSRST195405>.
- [15] MOHAMED IBRAHIM, H. et al. Utility of cyanoacetamides as precursors. In *Heterocycles* [interaktyvus]. 2007, Vol. 71, no. 9, p. 1951–1966 [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per: doi:10.3987/COM-07-11083.
- [16] SHI, H. B. and Y. F. WU. Synthesis of 5-acetyl-2-arylamino-4-methylthiazole thiosemicarbazones under microwave irradiation and their in vitro anticancer activity. In *Journal of Chemical Research* [interaktyvus]. 2016, Vol. 40, no. 2, p. 67–72 [žiūrėta 2021-04-17]. Prieiga per: doi:10.3184/174751916X14519928918516.
- [17] MOHAMED, S. F. and E. ABBAS. triazolopyrimidines and thiazolopyrimidines: synthesis, anti-HSV-1, cytotoxicity and mechanism of action. In *Mini reviews in medicinal chemistry* [interaktyvus]. 2018, Vol. 18, no. 9, p. 794–802 [žiūrėta 2021-04-19]. Prieiga per: doi:10.2174/1389557518666171207161542.
- [18] ALTHAGAFI, I. et al. New series of thiazole derivatives: synthesis, structural elucidation, antimicrobial activity, molecular modeling and MOE docking. In *Molecules* [interaktyvus]. 2019, Vol. 24, no. 9, p. 1741–1764. [žiūrėta 2021-04-19]. Prieiga per: doi:10.3390/molecules24091741.
- [19] URBONAVIČIŪTĖ E. and R. VAICKELIONIENĖ. Synthesis and antibacterial properties of *N,N*-disubstituted β -amino acids containing functionalized thiazole fragment in the structure. In *Chemical Technology* [interaktyvus]. 2017, Vol. 68, No. 1 [žiūrėta 2021-04-19]. Prieiga per: doi:10.5755/j01.ct.68.1.18877.
- [20] SALDABOL, N. and Y. Y. POPELIS. Nitration of 2- and 4-[2-(2-furyl)vinyl]thiazole derivatives. In *Chem Heterocycl Compd* [interaktyvus]. 1977, Vol. 13, p. 246–249 [žiūrėta 2021-04-19]. Prieiga per doi:10.1007/BF00470303.
- [21] HABENICHT, S. H. et al. Highly fluorescent single crystals of a 4-ethoxy-1,3-thiazole. In *Dyes and Pigments* [interaktyvus]. 2017, Vol. 149, p. 644–651 [žiūrėta 2021-04-19]. Prieiga per: doi: 10.1016/j.dyepig.2017.11.016.

- [22] TÄUSCHER, E., R. BECKERT, and H. GÖRLS. Synthesis and characterization of new 4-hydroxy-1,3-thiazoles. In *Synthesis* [interaktyvus]. 2010, Vol. 2010, no. 10, p. 1603–1608 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: doi:10.1055/s-0029-1219759.
- [23] TÄUSCHER, E., R. BECKERT, J. FABIAN. Classical heterocycles with surprising properties: the 4-hydroxy-1,3-thiazoles. In *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2011, Vol. 52, no. 18, p. 2292–2294 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: doi:10.1016/j.tetlet.2011.02.048.
- [24] EUROPEAN DIRECTORATE FOR THE QUALITY OF MEDICINES & HEALTHCARE. *European Pharmacopoeia* [interaktyvus]. 2017 01 16, Form 597, Rev. 01 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: <https://crs.edqm.eu/>
- [25] BORELLI, C. and M. SCHALLER. Modes of action of the new arylguanidine Abafungin beyond interference with ergosterol biosynthesis and *in vitro* activity against medically important fungi. In *Chemotherapy* [interaktyvus]. 2008, Vol. 54, p. 245–259 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: doi:10.1159/000142334.
- [26] GUAY, D. R. P. Cefdinir: An advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. In *Clinical Therapeutics* [interaktyvus]. 2002, Vol. 24, no. 4, p. 473–489 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: doi:10.1016/S0149-2918(02)85125-6.
- [27] Cefdinir capsule. In *DailyMed* [interaktyvus]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2021 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: <https://dailymed.nlm.nih.gov>
- [28] SINHA, S., M. Doble, and S. L. MANJU. Design, synthesis and identification of novel substituted 2-amino thiazole analogues as potential anti-inflammatory agents targeting 5-lipoxygenase. In *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, Vol. 158, p. 34–50 [žiūrėta 2021-04-23]. Prieiga per: doi:10.1016/j.ejmech.2018.08.098.
- [29] Millennium drops oral formulation of asthma drug MLN977. In *The Pharma Letter* [interaktyvus]. London, 2002 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: www.thepharmaletter.com
- [30] SUBBIAH, L. Development of Meloxicam-chitosan magnetic nanoconjugates for targeting rheumatoid arthritis joints: Pharmaceutical characterization and preclinical assessment on murine models. In *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* [interaktyvus]. 2021, Vol. 523, p. 167571 [žiūrėta 2021-04-21]. Prieiga per: doi:10.1016/j.jmmm.2020.167571.
- [31] WANG, S. N., J. Y. LI and Y. M. DONG. The effect of topical application of meloxicam on inflamed dental pulp. In *Journal of Dental Sciences* [interaktyvus]. 2020, ISSN 1991-7902 [žiūrėta 2021-04-23]. Prieiga per: doi:10.1016/j.jds.2020.11.010.
- [32] CONTIN, M. Clinical pharmacokinetics of pramipexole, ropinirole and rotigotine in patients with Parkinson's disease. In *Parkinsonism and Related Disorders* [interaktyvus]. 2019, Vol. 61, p. 111–117 [žiūrėta 2021-04-23]. Prieiga per: doi:10.1016/j.parkreldis.2018.11.007.
- [33] OLANOW, C. W. and F. STOCCHI. Levodopa: A new look at an old friend. In *Movement Disorders* [interaktyvus]. 2018, Vol. 33, no. 6, p. 859–866 [žiūrėta 2021-04-25]. Prieiga per: doi:10.1002/mds.27216.

- [34] SCHAEFFER, E. and D. BERG. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. In *CNS Drugs* [interaktyvus]. 2017, vol. 31, no. 7, p. 551–570 [žiūrėta 2021-04-25]. Prieiga per doi:10.1007/s40263-017-0450-z.
- [35] LOELIUS, S. G., K. L. LANNAN and N. BLUMBERG. The HIV protease inhibitor, ritonavir, dysregulates human platelet function in vitro. In *Thrombosis Research* [interaktyvus]. 2018, Vol. 169, p. 96–104 [žiūrėta 2021-04-25]. Prieiga per: doi:10.1016/j.thromres.2018.07.003.
- [36] GINAT, D. T. and P. W. SCHAEFER. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). In *Neuroimaging Pharmacopoeia*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015, p. 203–212 [žiūrėta 2021-05-26]. ISBN 978-3-319-12715-6.
- [37] DROŹDŹAL, S. and J. ROSIK. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. In *Drug Resistance Updates* [interaktyvus]. 2020, Vol. 53, no. 2, p. 100719 [žiūrėta 2021-05-26]. Prieiga per: doi:10.1016/j.drug.2020.100719.
- [38] LEUNG, Y. Y., L. L. YAO HUI and V. B. KRAUS. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [interaktyvus]. 2015, Vol. 45, no. 3, p. 341–350 [žiūrėta 2021-05-26]. Prieiga per: doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
- [39] MONTEALEGRE-GÓMEZ, G., E. GARAVITO and A. GÓMEZ-LÓPEZ. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. In *Reumatologia Clinica* [interaktyvus]. 2020, Elsevier. ISSN 1699-258X [žiūrėta 2021-05-26]. Prieiga per: doi:10.1016/j.reuma.2020.05.001.
- [40] ALIZADEH, S. R. and S. M. HASHEMI. Development and therapeutic potential of 2-aminothiazole derivatives in anticancer drug discovery. In *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2021, Vol. 30, no. 4, p. 771–806 [žiūrėta 2021-05-26]. Prieiga per: doi:10.1007/s00044-020-02686-2.
- [41] Dasatinib capsule. In *MedlinePlus* [interaktyvus]. Bethesda (MD), National Library of Medicine (US), 2018 [žiūrėta 2021-04-28]. Prieiga per: www.medlineplus.gov.
- [42] JURIC, D. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-altered and PIK3CA-wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer a phase 1B Clinical Trial Supplemental content. In *JAMA Oncol* [interaktyvus]. 2019, Vol. 5, no. 2, p. 184475 [žiūrėta 2021-05-26]. Prieiga per: doi:10.1001/jamaoncol.2018.4475.
- [43] MICKEVIČIUS, Vytautas. *N-Aril-β-alaninai, jų ciklizacija ir gautų produktų savybės: daktaro disertacija*. Kaunas: Kauno Technologijos Universitetas, 1997.
- [44] SCHUG, A. R., A. BARTEL, and A. D. SCHOLTZEK. Biocide susceptibility testing of bacteria: Development of a broth microdilution method. In *Veterinary Microbiology* [interaktyvus]. 2020, Vol. 248, p. 108791 [žiūrėta 2021-05-26]. Prieiga per: doi:10.1016/j.vetmic.2020.108791.