



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Jurgita Špokaitė

Naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė

Baigiamasis magistro darbas

Vadovas

prof. habil. dr. Algirdas Šačkus

Kaunas, 2016

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS
ORGANINĖS CHEMIJOS PADALINYS

Naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė

Baigiamasis magistro darbas

Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

Vadovas

prof. habil. dr. Algirdas Šačkus

Recenzentas

dr. Kazimieras Anusevičius

Darbą atliko

Jurgita Špokaitė

Kaunas, 2016



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Jurgita Špokaitė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 612F10003)

Baigiamojo darbo

„Naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė“

AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA

2016 m. vasario mėn. 02 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Jurgitos Špokaitės** baigiamasis darbas tema „Naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena darbo dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymu nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

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

(studento vardas ir pavardė, įrašyti ranka)

(parašas)

TURINYS

SANTRAUKA	5
SUMMARY	6
SANTRUMPOS	7
ĮVADAS.....	8
2.1. LITERATŪROS APŽVALGA	10
1.1. Oksazolai ir oksazolinai	10
1.1.1. 2,5-Dihidro-1,3-oksazolo ir jo darinių sintezės būdai	12
1.1.2. 4,5-Dihidro-1,3-oksazolas ir jo darinių sintezės būdai.....	14
1.1.3. 4,5-Dihidro-1,2-oksazolas ir jo darinių sintezės būdai.....	17
1.2. Huisgen'o cikloprijungimo taikymas oksazolo darinių sintezėje	21
1.3. Redukcinio žiedo atidarymo pritaikymas heterociklinius fragmentus turinčiuose junginiuose	24
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI	27
2.1. 5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-izoksazolino darinių bendrasis sintezės aprašymas	27
2.2. 5-(1 <i>H</i> -Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė tinkamų funkcionalizavimui Pd katalizuojamų reakcijų pagalba.....	33
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	39
3.1. Alifatinių ir aromatinių aldoksimų sintezė	39
3.2. 5-(1 <i>H</i> -Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė	41
3.3. 5-(1 <i>H</i> -Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių cheminės transformacijos	47
3.4. Redukcinio žiedo atidarymas 5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-izoksazolino fragmentą turinčiuose junginiuose	49
IŠVADOS.....	57
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	58

Špokaitė, Jurgita. Naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė. *Chemijos* magistro baigiamasis darbas / vadovas prof. habil. dr. Algirdas Šačkus; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Mokslo kryptis ir sritis: fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolinas, sintezė, nauji dariniai.

Kaunas, 2016. 58 p.

SANTRAUKA

Šis magistro baigiamasis darbas skirtas naujų izoksazolino žiedą turinčių 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezei, kurie gali turėti biologinio aktyvumo savybių. Įvykdžius redukcinių izoksazolino žiedo atidarymą, gauti junginiai taip pat gali turėti biologinio aktyvumo savybių. Dėl potencialaus biologinio aktyvumo, naujų izoksazolino žiedą, o taip pat ir redukuotos formos fragmentą turinčių darinių sintezės vykdymas yra šio darbo pagrindinis.

Literatūros apžvalgoje plačiai išnagrinėta įvairūs oksazolino darinių sintezės metodai bei sąlygos, kuriose dominuoja Huisgen'o cikloprijungimo reakcijų mechanizmas, o redukcinio žiedo atidarymo literatūriniai pagrindai pritaikyti funkcionalizuotų izoksazolino žiedo fragmentą turinčių darinių modifikavimui.

Tyrimų rezultatuose bei jų aptarime pateikiama naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė atliekant *Vilsmeier-Haack'o bei Wittig'o reakcijas* 3-metoksi-1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolo gavimui, kurs panaudotas Huisgen'o cikloprijungimo reakcijose su alifatiniais ir aromatiniais oksimais. Gauti dariniai sėkmingai panaudoti izoksazolino redukcinio žiedo atidarymo reakcijose.

Darbo metu susintetinta 12 naujų junginių. Iš jų 8 nauji 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino fragmentą, 1 naujas 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolo fragmentą, bei 3 nauji redukuotą 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino fragmentą turintys junginiai. Šiame darbe taip pat aprašyti minėtų junginių sintezės metodikos ir jų struktūras įrodantys ^1H , ^{13}C BMR bei IR spektrai.

Špokaitė, Jurgita. Synthesis of New 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-isoxazoline Derivatives. Master's thesis / Thesis advisor prof. habil. dr. Algirdas Šačkus; The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Research area and field: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-isoxazoline, synthesis, new derivatives

Kaunas, 2016. 58 p.

SUMMARY

The isoxazoline nucleus is an important element of many natural and synthetic molecules with significant biological activities. Sulfamethoxazole and sulfizoxazole are used as antibacterial agents, acivicine is effective as antineoplastic agent and thereby potentially helpful in treatment of solid tumors [7]. Pyrazole derivatives are gaining the importance in organic and medicinal chemistry due to their wide biological activities such as antimicrobial, antidepressant, antihyperglycemic and so on. A literature survey on the synthesis of the heterocyclic compounds containing pyrazole and isoxazoline units remains unexplored.

The aim of the master thesis is synthesis of new 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-isoxazoline derivatives by 1,3-dipolar cycloaddition and to obtain their ring-opened acyclic derivatives.

In an effort to perform Huisgen cycloaddition reactions, starting 3-methoxy- and 3-benzyl-1-phenyl-4-vinyl-1*H*-pyrazole derivatives and various oximes were synthesized according to the known synthesis procedures. Treatment of the 3-methoxy-1-phenyl-4-vinyl-1*H*-pyrazole with oxime in the presence of sodium hypochlorite and triethylamine lead to the selective formation of 5-(1*H*-pyrazol-4-yl)-isoxazoline derivative. To test the synthetic potential of pyrazole-isoxazoline derivatives the reductive opening of isoxazoline ring were investigated and successfully only (E)-1-(3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)hex-1-en-3-one was obtained.

Work results. For the master thesis twelve derivatives containing pyrazole and isoxazoline units were synthesized and their structures were confirmed according to the data of ^1H , ^{13}C NMR, IR spectroscopy, MS, HRMS spectrometry and elemental analysis.

SANTRUMPOS

AZADO - 2-azadamantano-*N*-oksilas

Bn – benzilpakaitas

Boc - *t*-butoksikarbonilpakaitas

Bz - benzoilpakaitas

Cbz - benziloksikarbonilpakaitas

Cy - cikloheksilpakaitas

DABCO - 1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas (sin. Trietylenediaminas, TEDA)

DCE – 1,2-dichloretenas

DCM - dichlormetanas

DIAD - diizopropil azodikarboksilatas

DMA - dimetilacetamidas

DMF – dimetilformamidas

DMSO - dimetilsulfoksidas

eq. - ekvivalentas

Et - etilpakaitas

HFIP - 1,1,1,3,3,3-heksafluor-2-propanolis

MCBA – 3-chlorperbenzoinė rūgštis

Me - metilpakaitas

NBS – N-bromsukcinimidas

NCS – N-chlorsukcinimidas

k.t. – kambario temperatūra

vir.t. – kaitinama virimo temperatūroje

TBDMS – *tert*-butildimetilsilas

TBDPS – *tert*-butildifenilsilas

t-BuOCl – *tert*-butilhipochloritas

t-BuOH - *tert*-butilalkoholis

t-BuOI – *tert*-butilhipojoditas

t-BuOK – kalio-2-metilpropan-2-olatas (kalio *tert*-butoksidas)

TEMPO - 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoksidas

TFA – trifluoracto rūgštis

TFE - 2,2,2-trifluoretanolis

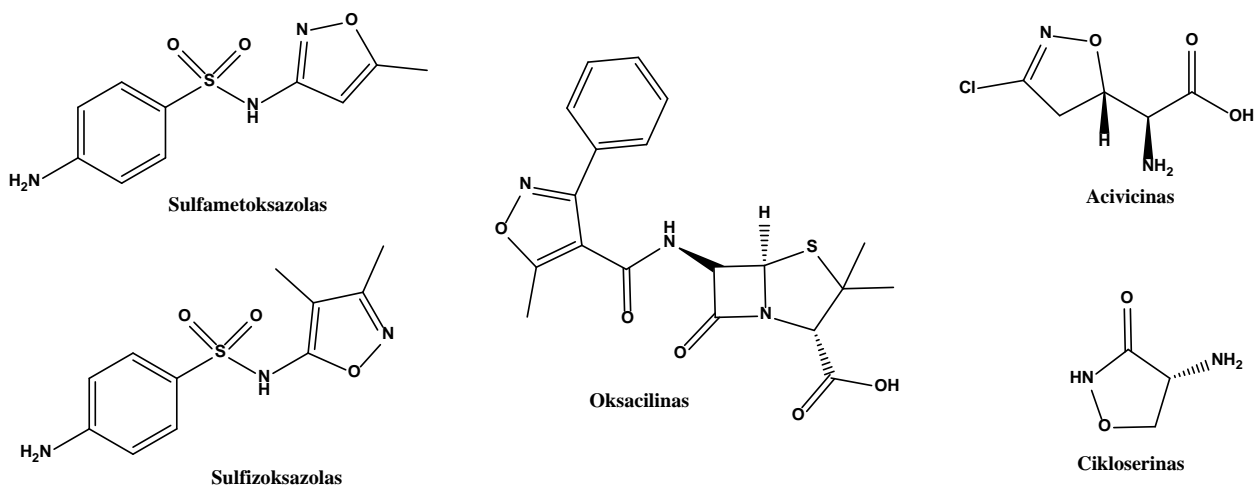
TocMIC – *p*-tolilsulfonilmetil izocianidas (van Leusen'o reagentas)

IVADAS

Heterocikliniai junginiai turintys azoto, deguonies ar sieros atomą – vieni labiausiai pasaulyje paplitusių organinių junginių. Jie aptinkami gamtoje (pvz.: alkaloidai), taip pat gaminami sintetiniu būdu. Yra išskiriama ir kita heterociklinių junginių grupė, kurių cikle yra du vienodi, ar skirtingi heteroatomai. Vieni iš tokių junginių yra oksazolai ir jų dariniai [1].

Pirmasis oksazolo junginius susintetino J. W. Conforth'as dar 1947, o 1,2- ir 1,3-oksazolai pirmą kartą plačiau aprašyti 1975 m. mokslininko Ignatius J. Turchi [2]. Oksazolinai išskirti ir plačiau aprašyti buvo vokiečių mokslininko Gabriel S. dar 1889 m., [3], tačiau šių heterociklinių junginių galimi sintezės būdai ir/ar panaudojimo galimybės pradėtos tyrinėti tik nuo 1980 m., o platesni tyrimai, modernūs sintezės būdai, bei naujų ir perspektyvių junginių sintezės pradėtos vykdyti vos prieš 5 - 10 metų [4-6].

Oksazolo bei oksazolino heterociklinius fragmentus turintys dariniai kaip pagrindinės veikliosios medžiagos dažnai yra natūralių ir sintetinių preparatų sudedamosios dalys. Pavyzdžiui, sulfametoksazolas ir sulfisoksazolas įeina į antibakterinių preparatų sudėtį, acivicinas yra γ -glutamilttransferazės inhibitorius ir stabdo vėžinių darinių/auglių vystymąsi [7] (1.1 pav.).



1.1 pav. Biologiškai aktyvūs oksazolo darinių fragmentą turintys komerciniai junginiai

Remiantis surinktais literatūros šaltiniais, galima daryti išvadas, kad oksazolinai ir jų dariniai dėl jų svarbos bus ir toliau tiriami, tobulinami esami ir ieškomi nauji jų sintezės metodai, plečiamos šių junginių pritaikymo sritys.

Darbo tikslas – vykdant 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijas susintetinti naujus 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinius, reaguojant alifatiniams bei aromatiniais aldoksimams su 3-metoksi-1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolu.

Darbo tikslui įgyvendinti buvo suformuluoti šie **uždaviniai**:

- surinkti ir išanalizuoti literatūrą apie įvairius oksazolinų darinių sintezės metodus;

- susipažinti su 1,3-dipolinio cikloprijungimo ir redukcinio žiedo atidarymo reakcijų teoriniais pagrindais;
- pagal literatūros šaltiniuose pateikiamas sintezės metodikas susintetinti pradinius junginius: 3-metoksi-, 3-benziloksi-1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolus bei pasirinktus aldoksimus;
- susintetinti naujus 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinius 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos sąlygomis reaguojant 1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolo dariniams su atitinkamais aldoksimais;
- ištirti 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinio redukcinio žiedo atidarymo galimybes;
- nustatyti susintetintų junginių struktūras remiantis ^1H , ^{13}C BMR, MS, IR spektroskopijos duomenimis.

2.1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Oksazolai ir oksazolinai

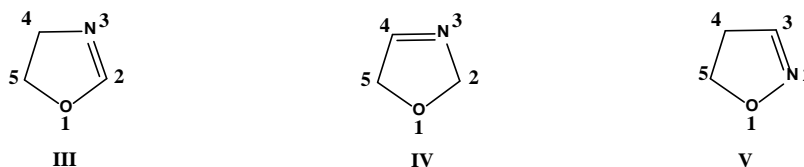
Oksazolas – aromatinis penkianaris heterociklas turintis pirolo tipo deguonies ir piridino tipo azoto heteroatomus. Priklausomai nuo jų išsidėstymo cikle išskiriami dviejų tipų oksazolai: 1,2-oksazolas (izoksazolas) (**I**) ir 1,3-oksazolas (oksazolas) (**II**) (1.1 pav.) [1, 2].



1.1.pav. Oksazolų tipai: 1,2-oksazolas (izoksazolas) **I**, 1,3-oksazolas (oksazolas) **II**

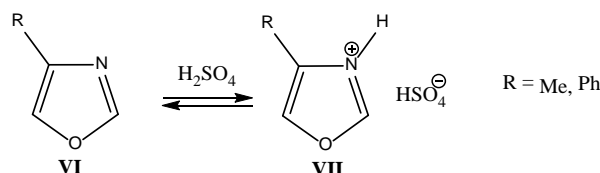
Kadangi oksazolo molekulėje esantis azoto atomas yra piridino tipo, pagal chemines savybes pasižymintis π -elektronų deficitu, o deguonis priskiriamas pirolo tipo atomui ir pagal chemines savybes pasižymi π -elektronų pertekliumi, tad oksazolo dariniai pasižymi amfoterinėmis savybėmis, t.y. teoriškai jie lengvai reaguoja ir su nukleofilais, ir su elektrofilais, nors reakcijas su elektrofilais gali apsunkinti susidarantis katijonas [8].

Panašiomis savybėmis pasižymi ir kiti struktūriniai oksazolų analogai – oksazolinai [2,9,10]. Išskiriami trys struktūriniai oksazolinų izomerai, kurie skiriasi azoto atomo ir viena dvigubos jungties padėtimi heterocikle (**1.2 pav.**).



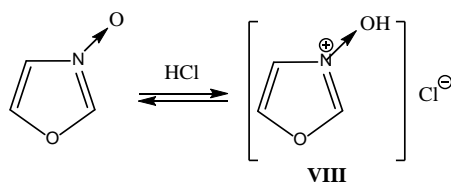
1.2. pav. Oksazolinų izomerai: **III** 4,5-dihidro-1,3-oksazolas (3-oksazolinas), **IV** 2,5-dihidro-1,3-oksazolas (2-oksazolinas), **V** 4,5-dihidro-1,2-oksazolas (izoksazolinas).

Oksazolo dariniai pasižymi silpnomis bazinėmis savybėmis (1,3-oksazolo pK_a 0,8; 1,2-oksazolo pK_a -2,97), todėl oksazolo darinius **VI** veikiant protoninėmis rūgštimis vyksta nestabilių oksazolio druskų **VII** (1 schema).



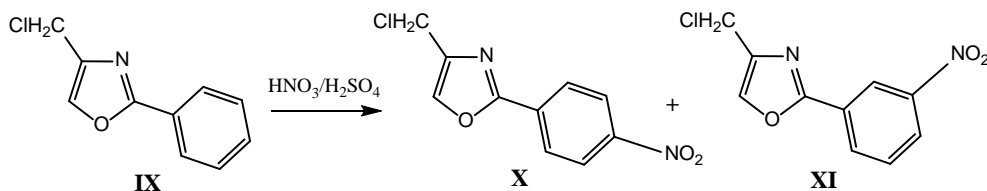
1 schema

Didesniu stabilumu ir reakingumu pasižymi oksazolo *N*-oksidų druskos **VIII** (2 shema, 11 psl.), todėl nukleofilinės pakaitų reakcijos vyksta greičiau ir lengviau nei reaguojant atitinkamiems oksazolams [9, 11].



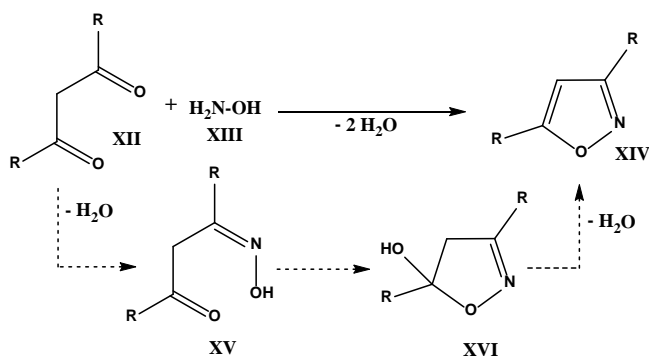
2 schema

Dėl skirtingų azoto atomų padėčių 1,2- ir 1,3-oksazoluose, elektrofilinės ir nukleofilinės pakaitų reakcijos vyksta skirtingai. 1,2-Oksazolo darinių elektrofilinės pakaitų reakcijos (halogeninimas, nitrinimas, sulfoninimas Vilsmeier – Haack'o formilinimas) vyksta į 4-tą, kiek rečiau į 5-tą padėtį, o šių junginių nukleofilinės pakaitų reakcijos vyksta į 2-ą padėtį. 1,3-Oksazolui – elektrofilinės pakaitų reakcijos vyksta į 4-, o nukleofilinės – į 3- padėtis. Bendruoju atveju piridino tipo azoto atomas vis tik apsunkina elektrofilinės pakaitų reakcijas oksazoluose. Tai įrodo feniloksazolo (**IX**) nitrinimo reakcija (3 schema), kai pakaitas jungiasi ne į 5- padėtį, o į benzeno žiedo para- (**X**) arba meta- (**XI**) padėtis [10].



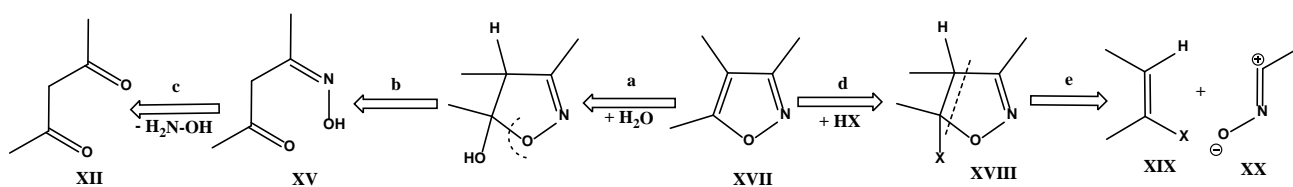
3 schema

Literatūros šaltiniuose [10, 12 - 14] plačiau aprašomos oksazolo darinių nukleofilinės pakaitų reakcijos, kurių metu susidaro ne tik mono-, di-, tri-pakeisti oksazolo dariniai, bet ir jų izomerai. (4 schema). Claisen'o izooksazolų sintezės metu, β -diketonui (**XII**) reaguojant su hidrosilaminu (**XIII**) susidaro 3,5-dipakeistas-1,2-oksazolas (**XIV**), tačiau kaip tarpiniai junginiai susidaro monoksimas (**XV**) ir 5-hidroksi-4,5-dihidrooksazolas (**XVI**).



4 schema

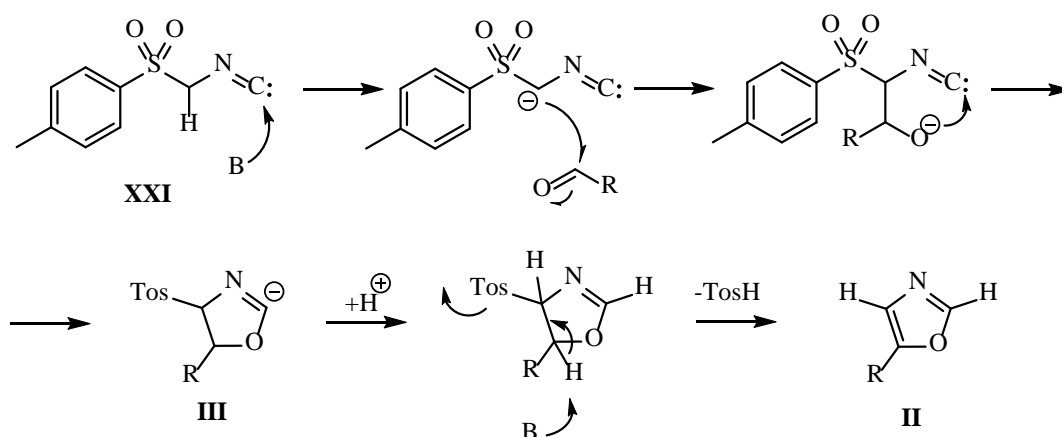
1,2-Oksazolo darinių (**XVII**) retrosintezės reakcijų metu (5 schema, 12 psl.) galima išskirti du kelius: kelias a-c tipinę atvirkštinę Claisen'o izooksazolų sintezės reakciją, kurios metu galima išskirti monooksimą (**XV**) ir β -diketoną (**XII**).



5 schema

Keliu d (5 schema) vyksta 4,5-dihidroizoksazolo (**XVIII**) sintezė ir tik po to keliu e cikloreversijos metu susidaro būdingi 1,3-dipolinio cikloaprijungimo junginiai – alkenas (**XIX**) ir nitrilo oksidas (**XX**) [10, 15].

5-Pakeisto oksazolo sintezės metu (6 schema) reaguojant TosMIC (**XXI**) su aldehidu susidaro tarpinis produktas 4,5-dihidro-1,3-oksazolas (**III**), kurį galima išskirti, tačiau šios sąlygos dažniausiai taikomos sintetinant monopakeistą 1,3-oksazolą (**II**), ir tik išskirtiniais atvejais taikomas 4,5-dihidrooksazolų sintezei. Šiai reakcijai galima naudoti aromatinius aldehydus, o kaip bazę naudoti tetrabutilamonio hidroksidą gaunant 5-ariloksazolą (6 schema) [16, 17, 18].



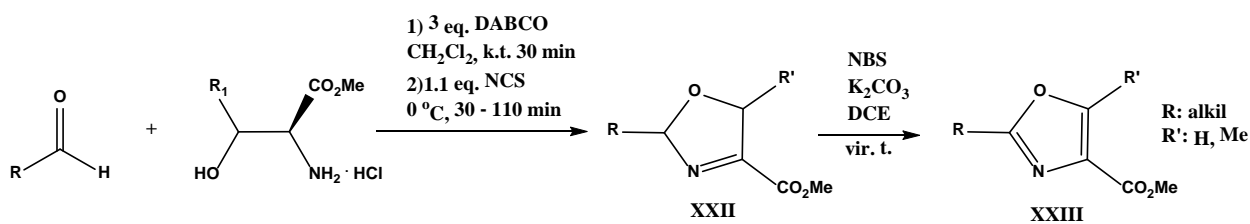
6 schema

TosMIC reagentą galima lengvai deprotonuoti ar alkilinti. Sulfonilo grupė ne tik sustiprina α -protonų rūgštines savybes, bet ir yra gera atskylanti funkcinė grupė [18].

1.1.1. 2,5-Dihidro-1,3-oksazolo ir jo darinių sintezės būdai

2,5-Dihidro-1,3-oksazolas ir jo darinių sintezės būdai plačiau pradėti nagrinėti tuomet, kai jie buvo aptikti maisto produktuose (pvz.: keptoje jautienoje, skrudintuose riešutuose ir pan.). Kadangi minėti junginiai pasižymi svarbiomis organoleptinėmis savybėmis, kurios gali būti panaudotos maisto pramonėje, buvo pradėta ieškoti naujų, ekonomiškai efektyvių sintezės būdų [19].

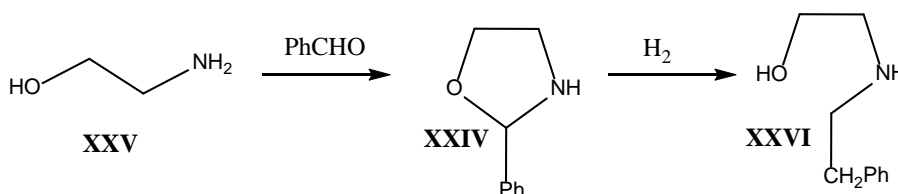
Vieni iš pagrindinių 2,5-dihidro-1,3-oksazolų ir jo darinių sintezės būdų yra naudojant aromatinius, kiek rečiau alifatinius aldehydus bei ketonus (7 shema, 13 psl.) [7].



7 schema

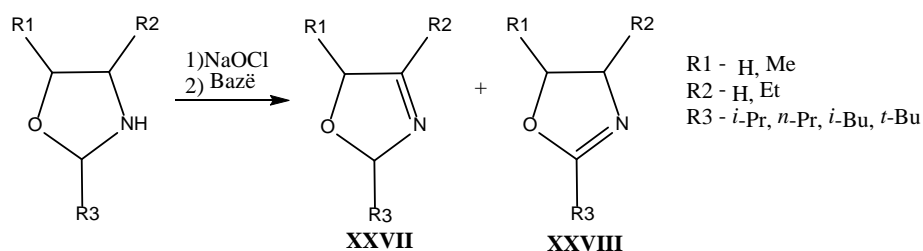
3-Oksazol-4-karboksilat (XXII) gali būti lengvai susintetinamas kaip tarpinis junginys, kurį galima arba išskirti iš mišinio, arba gali būti toliau oksiduojamas iki oksazol-4-karboksilato (XXIII). Šios reakcijos metu aldehido funkcinė/apsauginė grupė gali būti TBDMS, TBDPSA, Bz, Bn, Me, Cbz ir Boc [20].

Bergman E. D. [21] ištyrė, kad bandant sintetinti 1,3-oksazolidiną (XXIV) iš 1,2-aminoalkoholių (XXV) ir aromatinių aldehydų gaunama didesnioji dalis 1,3-oksizolidino (net iki 95 %) atvira imino-alkoholio forma (XXVI) (8 schema).



8 schema

S. Favreau ir kt. [22] tyrinėjo sąlygas, kurių metu būtų gautos geriausios 3-oksazolino ir jo darinių išeigos. Šių tyrimų pagrindą sudarė 3-oksazolino sintezė iš 1,3-oksazolidinų remiantis E. D. Bergman atliktų tyrimų pagrindu, tačiau visais tirtais bandymų atvejais buvo gauta 2- (XXVII) ir 3-oksazolino (XXVIII) junginių cis/trans diastereomerų mišiniai (9 schema).



9 schema

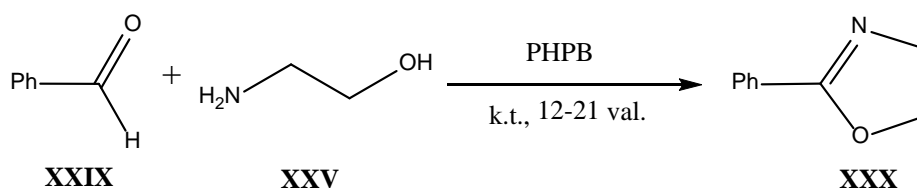
Regioselektyvumas labiausiai priklausė nuo to, kokia bazė yra parenkama: naudojant KOH/EtOH XXVII ir XXVIII sudarė santykį atitinkamai 5:95, tuo tarpu panaudojus *t*-BuOK/pentanas – 40:60.

Sąlyginai daug informacijos apie 3-oksazolino sintezės metodus nėra. Tačiau pavieniauose literatūros šaltiniuose yra aprašomi specifiniai, o kai kuriais atvejais ir itin selektyvūs sintezės metodai [23, 24].

1.1.2. 4,5-Dihidro-1,3-oksazolas ir jo darinių sintezės būdai

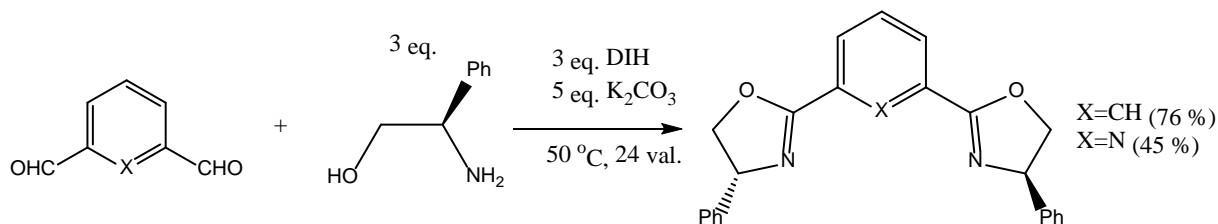
Kaip ir 2,5-dihidro-1,3-oksazolo ir jo darinių, taip ir 4,5-dihidro-1,3-oksazolo žiedo formavimo būdų yra labai daug. Daug 2-oksazolino fragmentą turinčių darinių sintezės vykdomos mikrobangų reaktoriuje (pvz.: skirtingų amino alkoholių ir N-(β -hidroksi) amidų reakcijų metu gaunami skirtingai pakeisti 2-oksazolino dariniai) [25].

Įvairūs 4,5-dihidro-1,3-oksazolo dariniai gali būti sintetinami reaguojant benzaldehidui (XXIX) ir 2-aminoetanolui (XXV) (10 schema). Sayama S. A. ir kt [26] šiam sintezės būdai pritaikė piridino hidrobromido perbromidą (PHPB). PHPB 4,5-dihidro-1,3-oksazolo darinių (XXX) sintezėje naudojamas kaip oksidatorius, o kai kuriose reakcijose ir kaip brominantis agentas.



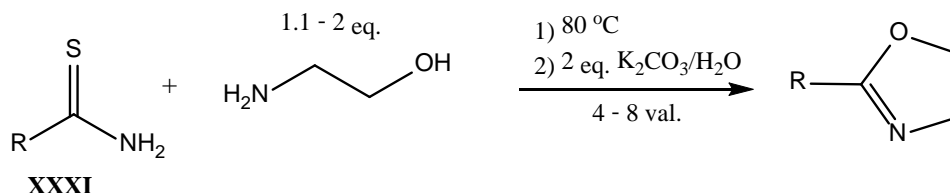
10 schema

Pagal 10 schemeje pateiktą sintezės metodą, naudojant PHPB galima gauti ir dipakeistus 2-oksazolino junginius. Sayama S. A. ir kt. tyrimų duomenimis, geriausios 2-oksazolinų darinių išeigos gaunamos naudojant 2-3 mmol PHPB reakcijas vykdant polininiuose tirpikliuose (pvz.: acetonitrile, *t*-BuOH). Žaliosios chemijos požiūriu, kaip polinį tirpiklį galima naudoti vandeninį PHPB tirpalą (PHPB-H₂O), tačiau priklausomai nuo aromatiniam aldehide esančių pakaitų – tikslinių produktų išeigos gali šiek tiek sumažėti [26]. Dipakeistų-4,5-dihidro-1,3-oksazolo darinių sintezei iš aromatinių arba alifatinių aldehydų bei 2-aminoetanolio, kaip oksidatorių galima panaudoti ir DIH (1,3-dijodo-5,5-dimetilhidantoinas). Geriausios išeigos gaunamos tuomet, kai naudojami aromatiniai aldehydai (išskyrus 2-tiofenkarbaldehydą – išeiga tik 22 %), o naudojant alifatinius aldehydus gaunama vidutinės tikslinių junginių išeigos. Panaudojus kai kurias neorganines druskas (pvz.: K₂CO₃ ar NaHCO₃) galima susintetinti ir chiralinius 4,5-dihidro-1,3-oksazolo fragmentus turinčius darinius (11 schema) [27].



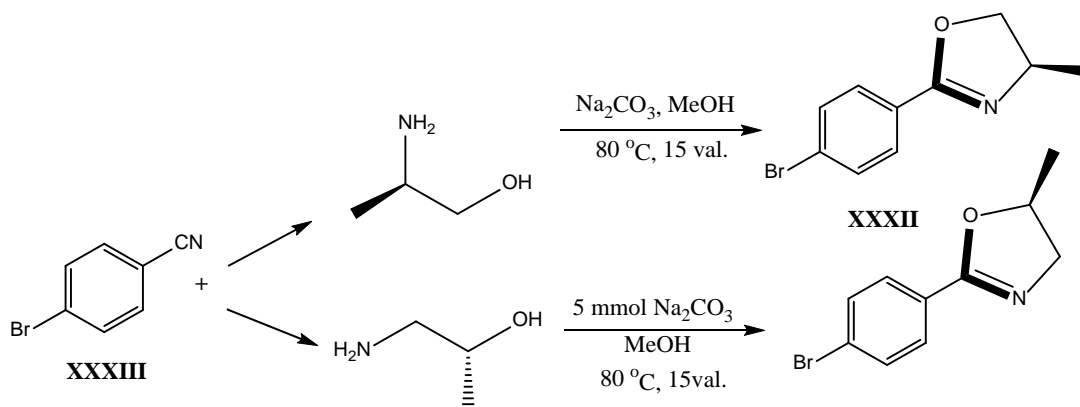
11 schema

Goud, D. R. ir kt. 2012 m. publikuotame moksliniame darbe [28] nurodo 2-oksazolino fragmentą turinčių junginių sintezės būdą iš 2-aminoetanolio ir tioamido, naudojant K_2CO_3 (12 schema). Tioamiduose (**XXXI**) gali būti skirtingi pakaitai (Ph, 4- BrC_6H_4 , 4- $MeOC_6H_4$, 2,4- $Cl_2C_6H_3$, 3-piridil-, 2-tienil- ir kt.), o tikslinių 2-oksazolino fragmentą turinčių junginių išeigos būna 80 - 85 % [28].



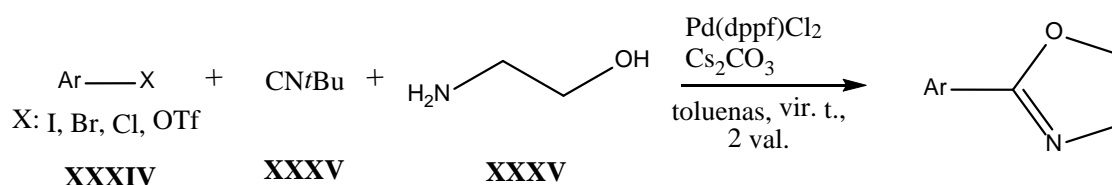
12 schema

Garg, P.; Chaudhary, S. ir Milton, M. D [29] mokslinio tyrimo metu plačiai nagrinėjo ne tik 2-aril-/heteroariloksazolinų (**XXXII**) sintezę iš aril-/heteroarilnitrilų (**XXXIII**) ir aminalkoholių gaudami platų, struktūriškai skirtingų junginių spektrą (13 schema). Darbe taip pat daug dėmesio skirta aminoalkoholių struktūros įtakos tyrimui 2-aril-/heteroariloksazolinų darinių struktūrai ir reakcijos sąlygų optimizavimui.



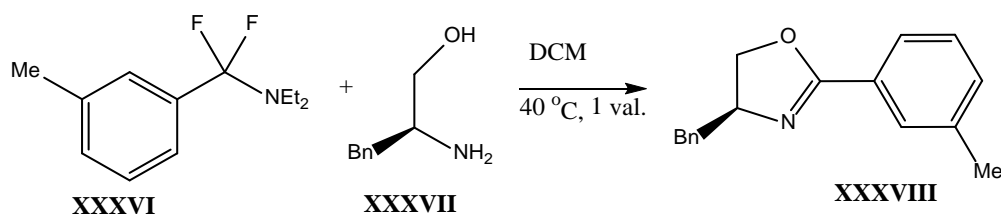
13 schema

Šiuo būdu (pagal 13 schemą) galima gauti ir pirolo-funkcionalizuotus-2-ariloksazolino darinius, kurie pasižymi antioksidaciniu aktyvumu. Pvz.: 2-(4-((1*H*-pirol-1-il)metil)fenil)-4,5-dihidrooksazolo junginiui, antioksidacinio tyrimo metu nustatytas didžiausias (81 %) aktyvumas, kai koncentracija 1 mg ml^{-1} [29]. Daugelis anksčiau paminėtų 4,5-dihidro-1,3-oksazolo darinių sintezės metodų turi ir keletą trūkumų: reakcijos trukmė gana ilga, tikslinio junginio gavimui reikalingos kelių pakopų reakcijos, gali prireikti išskirti ir išgryninti tarpinius junginius ir pan., tačiau pritaikius paladžio katalizę (14 schema, 16 psl.), galima gauti įvairius 2-oksazolino darinius, neišskiriant tarpinių junginių ir sutrumpinant reakcijos laiką [30].



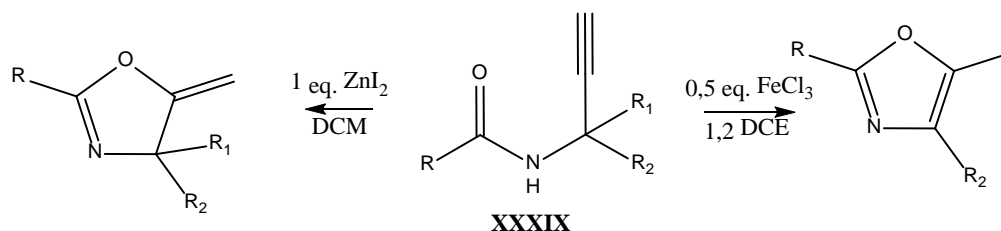
14 schema

Naudojant paladžio katalizatorių, iš įvairių arilhalidų (**XXXVI**), tert-butilizocianido (**XXXV**) ir aminoalkoholio (**XXXV**) galima efektyviai (išeigos: 69 – 93 %), patogiai (nereikia išskirti tarpinių junginių) ir greitai gauti aril-4,5-dihidro-1,3-oksazolo junginius [30]. Iš kai kurių halogenintų alkilaminų (pvz.: fluorintų), naudojant β -aminoalkoholius, taip pat galima susintetinti 4,5-dihidro-1,3-oksazolo fragmentą turinčius junginius. Naudojant tokį sintezės būdą, galima gauti optiškai aktyvius heterociklinius junginius, kuriuos galima panaudoti asimetrinėje sintezėje kaip chiralinius ligandus. Fukuhara, T. ir kiti mokslininkai [31] tyrė optiškai aktyvių oksazolo ir kt. darinių gavimo sąlygas išvengiant junginių racemizacijos reakcijos metu (15 schema).



15 schema

Panaudojant įvairius fluoramino junginius (pvz.: *N*-(α,α -difluorobenzil)pirolidinas (DFBP), *N*-(difluoromtil)morfolinas (DFMM), *N*-(1,1-difluoro-2,2-dimetilpropil)-pirolidinas (DFMPP), *N,N*-dietil- α,α -difluoro-3-metilbenzilaminas (**XXXVI**) (DFMBA) ir kt.) ir optiškai aktyvius aminoalkoholius ir (**XXXVII**) galima gauti optiškai aktyvius oksazolino darinius (**XXXVIII**) geromis išeigomis (iki 99 %), tačiau tokia sintezės metodika labiau tinkamesnė sąlygų optimizavimui gerinti ir labai selektyvių junginių gavimui [31]. Daug paprastesnėmis sąlygomis įvairius 2-oksazolino darinius galima gauti taikant acetileninių amidų ciklizaciją katalizuojant ZnI_2 arba FeCl_3 druskoms (**16 schema**). Šis būdas gali būti pritaikytas ne tik oksazolino, bet ir oksazolo fragmentą turinčių junginių sintezei [32].



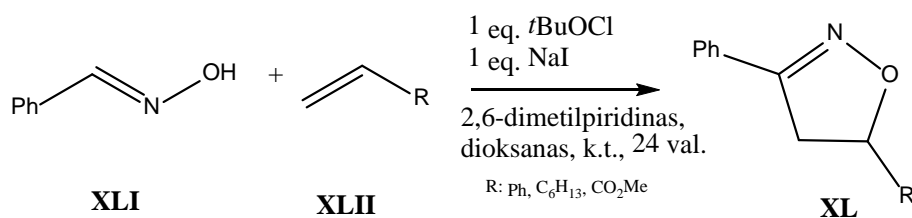
16 schema

Oksazolino darinių sintezei, dėl didesnių išeigų geriau naudoti ZnI_2 druską, o reakciją vykdyti DCM tirpiklyje, tuo tarpu oksazolo dariniams – $FeCl_3$, 1,2-dichloretano tirpiklyje (DCE). Nors sintezės metu reakcijos produkto išeiga ir laikas labai priklauso nuo propargilamide (**XXXIX**) esančių pakaitų (pvz.: $R=R_1=R_2=H$, 4 val., išeiga 88 %, $R=R_1=H$, $R_2=Me$, 4 val., išeiga 85 %, $R=Br$, $R_1=R_2=H$, 8 val., išeiga 75 %, $R=R_1=H$, $R_2=F$, 8 val., išeiga 85 %), daug svarbiau šioje sintezėje pritaikyti cinko jodido (oksazolo dariniams – $FeCl_3$) kiekį, kadangi keičiantis šiam kiekiui (didejant arba mažėjant) reakcijos metu susidarantių tikslinių produktų išeiga vis tiek mažėja [32].

1.1.3. 4,5-Dihidro-1,2-oksazolas ir jo darinių sintezės būdai

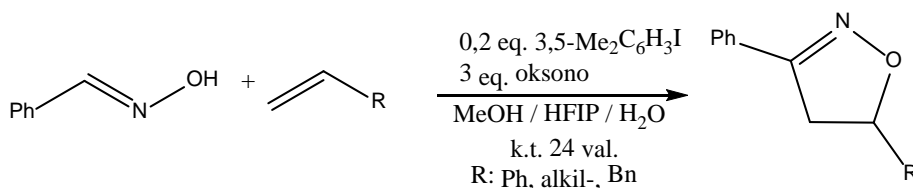
4,5-Dihidro-1,2-oksazolo ir jo darinių sintezės būdai gana plačiai išnagrinėti, tačiau pagrindą šių oksazolų sintezei vis tik sudaro 1,3 – dipolinio cikloprijungimo reakcijos, lygiai taip pat, kaip ir 4,5-dihidro-1,3-oksazolo bei jų darinių sintezės atvejais. 4,5-Dihidro-1,2-oksazolo sintezei dažnai naudojami įvairūs oksimai, alkenai, aldehidai, nitro junginiai ir kt. Tačiau šių junginių sąlygas galima modifikuoti naudojant įvairius katalizatorius, tokius kaip jodo hipervalentiniai junginiai, oksonas ir kt. [33]

Dipakeistų 4,5-dihidro-1,2-oksazolo darinių (**XL**) sintezei (17 schema) galima panaudoti *t*-BuOI, kuris yra susidarantis *in situ* sąlygomis iš *t*-BuOCl ir NaI taikant oksimų (**XLI**), bei alkenų (**XLII**) ar alkinų cikloprijungimą [34]



17 schema

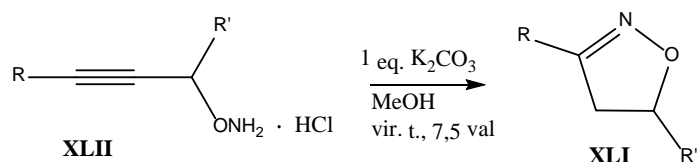
Hipervalentinių jodo junginių grupė, *in situ* susidaranti iš oksono ($KHSO_5 \cdot \frac{1}{2}KHSO_4 \cdot \frac{1}{2}K_2SO_4$) ir 1-jodo-3,5-dimetilbenzeno ($3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{I}$) yra oksidatorius, katalizuojantis aldoksimų oksidaciją į nitrilo oksidus. Šiose cikloprijungimo reakcijose kaip pradiniai reagentai gali būti naudojami tiek alkenai, tiek alkinai, tačiau naudojant pastaruosius tikslinių produktų išeigos stipriai sumažėja (18 schema) [35].



18 schema

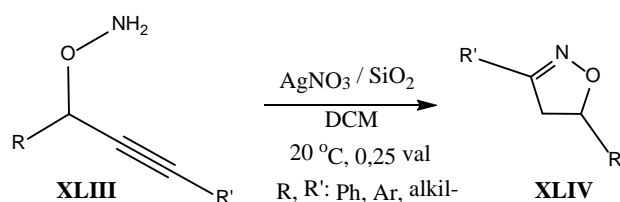
Pennicott L. ir Lindell S. literatūros šaltinyje [36] aprašė 4,5-dihidro-1,2-oksazolo darinių (**XLII**) sintezės metodą, kai veikiant baze atitinkami alkinai (**XLII**) (19 schema) ciklizuoja susidarant 4,5-pakeistiems 1,2-oksazolino dariniams.

Naudojant 3-alkilpropargilą arba 3-arylpropargil-hidroksiamino hidrochloridą galima nesudėtingai susintetinti dipakeistą 4,5-dihidro-1,2-oksazolo darinius. Šį metodą galima pritaikyti ir 2-izoksazolinų junginių sintezei. Tokiu atveju 4- pakeistą oksazolą tiesiogiai transformuojant iki 2-izoksazolino naudojant *O*propargilo ftalimidą.



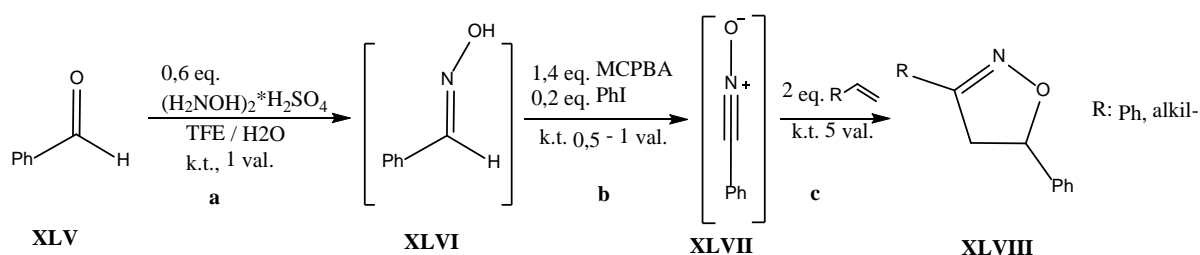
19 schema

Neapsaugotas *O*-propargylhidroksilaminas (**XLIII**) ciklizuoja iki 4,5-dihidro-1,2-oksazolo darinių (**XLIV**) labai geromis išeigomis, kuomet trumpai veikiamas sidabro nitratu adsorbuotu ant silikagelio (20 schema). Tokiomis pačiomis sąlygomis naudojant *N*-acetilintus junginius – susidaro 2,5-dihidrooksazolai (3-oksazolinai) [37].



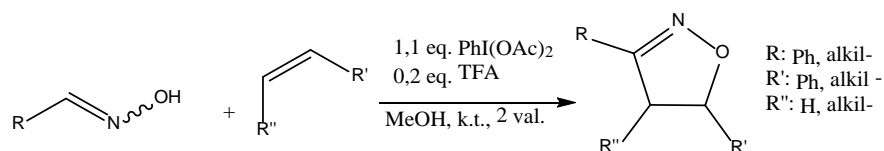
20 schema

Dipakeistus 4,5-dihidro-1,2-oksazolo darinius galima gauti iš aldehido (**XLV**) bei hidroksilamino sulfato (a). Reakcija vyksta susidarant tarpiniam aldoksimui (**XLVI**), kuris sekančioje stadijoje (b) *in situ* hipervalentiniais jodo dariniais oksiduojamas iki atitinkamo nitrilo oksido (**XLVII**). Galiausiai vykstant 1,3-dipolinio cikloprijungimui (c) susidaro dipakeistas oksazolo junginys (**XLVIII**) (21 schema)[38].



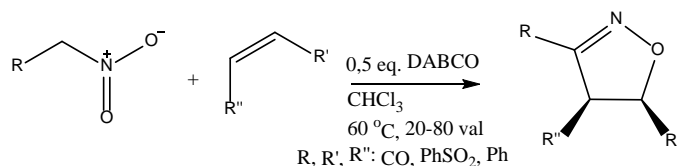
21 schema

Jodbenzeno diacetatas ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$), kaip ir jodbenzenas, taip pat gali būti naudojamas 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijose kaip efektyvus oksidatorius, tačiau tokiu atveju naudojamas metanolis ir katalitinis kiekis TFA (22 schema, 19 psl.) [39].



22 schema

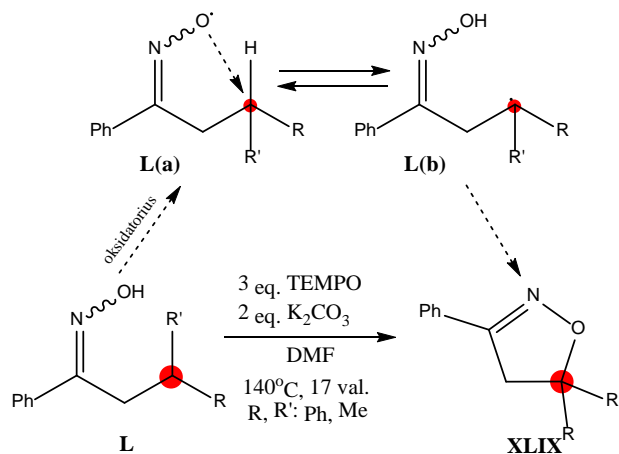
Tripleistų oksazolo darinių sintezei galima panaudoti itin selektyvų katalizatorių DABCO, kuris Cecchi, L., ir kt [40] teigimu gali būti naudojamas kaip termodinamiškai palankus nitro junginių dehidratacijos skatintojas, tačiau šis reakcijos metodas negali būti pritaikomas naudojant nitroalkanus (23 schema).



23 schema

Siekiant dar labiau gerinti izoksazolo darinių, o taip pat ir kitų heterociklinių junginių išėigas, mokslininkai daug pastangų deda į sintezės sąlygų optimizavimą ar inertinių funkcinę grupių (pvz.: karbonilo grupės) aktyvinimą alifatinuose organiniuose junginiuose siekiant supaprastinti heterociklinių junginių sintezę [41, 42].

Zu X. ir kiti [41] tyrė oksidatorių (TEMPO, AZADO, DIAD), druskų (K₂CO₃, NaOAc, K₃PO₄), tirpiklių (tolueno, DMSO, DMF, *t*-BuOH, DMA) bei temperatūros įtaką (120 °C ir 140 °C) dihidrooksazolo (**XLIX**) darinių išėigoms laiko atžvilgiu (24 schema).

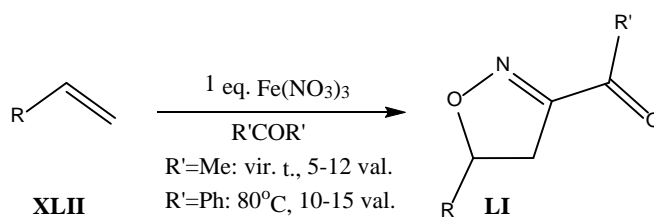


24 schema

Šios reakcijos principinis metodas yra alifatinio oksimo (**L**) tretinio anglies atomo (pažymėta raudonai) C-H ryšio oksidacija, kai dėl oksidatoriaus poveikio reakcijos metu susidaro dviejų tipų stabilizuoti alifatinio oksimo radikalai (**L(a)** ir **L(b)**) Geriausia išėiga (86 %) per trumpiausią laiką (17 val.) buvo gauta naudojant TEMPO, K₂CO₃ *N,N*-dimetilformamide esant 140 °C, tuo tarpu naudojant DIAD/K₂CO₃/DMF/140 °C nors reakcija įvyko vos per 3 val,

tačiau dihidrooksazolo išeiga siekė tik 33 %. Ši metodika taip pat gali būti pritaikyta pirazolų sintezei [41].

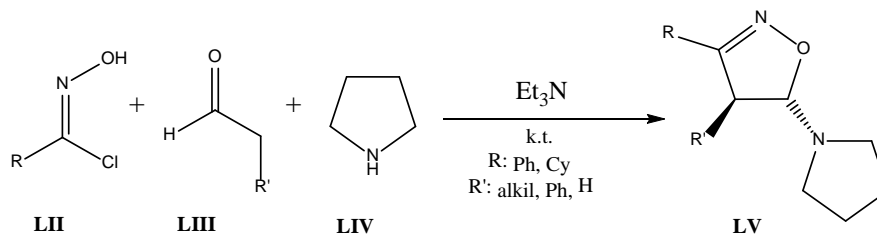
Dipakeistų dihidrooksazolų sintezei iš alkenų (**XLII**) galima panaudoti ir neorganines metalų druskas (pvz.: $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$), naudojant acetoną arba acetofenoną (25 schema). Nors šiam sintezės būdai galima panaudoti ir mangano dioksidą (MnO_2) ar cerio druskas (pvz.: $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_5 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), tačiau ekonominiu bei žaliosios chemijos požiūriu šie būdai nėra priimtini. Sintezės metu naudojant geležies druskas yra pasiekama didesnė ekonominė nauda dėl pigesnių reagentų, tačiau sintetinamų junginių išeigos būna daug mažesnės, nei naudojant cerio druskas, ar mangano dioksidą [43, 44, 45].



25 schema

3-Acilizoksazolų (**LI**) sintezės tyrimų metu [44] be paminėto geležies (III) nitrato buvo naudojami ir kiti neorganinės kilmės oksidatoriai: NH_4NO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ bei $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$. Nustatyta, kad su ketonais (kai acetonas dalyvauja kaip reagentas, ir kaip tirpiklis) geriausios dihidrooksazolų išeigos gaunamos naudojant $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ (10 val.) ir $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (22 val.) druskas, atitinkamai 85% ir 22%, tuo tarpu su kitomis druskomis net ir po 25 – 30 val. reakcijos visiškai nevyko. Šio tyrimo metu pastebėta tendencija, kad tiek didinant, tiek ir mažinant oksidatoriaus $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ kiekį – izoksazolo darinių išeiga mažėja [44].

Jia Q. ir kt. [46] ištyrė, kad 3,4-dipakeistų-4,5-dihidrooksazolų sintezei galima pritaikyti 1,3-dipolines cikloprijungimo reakcijas susidarant tarpiniam enaminui reaguojant *N*-hidroksimidoilo chloridui (**LII**), aldehydai (**LIII**) ir aminui (antrinių arba tretinių, alifatinių arba heterociklinių) (**LVI**) reakcijose nenaudojant metalų junginių. Ši pasiūlyta sintezės metodika svarbi gaunant ne tik labai geras junginių išeigas per trumpą laiką, bet ir siekiant gauti regioselektyvius dipakeistus, o kai kuriais atvejais ir tripakeistus izoksazolino junginius (**LV**) (26 schema).



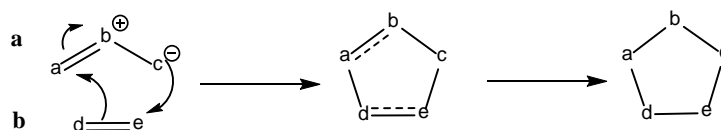
26 schema

Tokio pobūdžio reakcijų junginių išeigų optimizavimui labai svarbus tirpiklio poliškumas. Kuo poliškesnis tirpiklis (pvz.: naudojant MeOH, MeCN ir kt.), tuo mažesnė išeiga, todėl šis sintezės metodas efektyvesnis reakcijose naudojant mažesnio poliškumo tirpiklius (pvz.: tolueną, THF ir kt.).

Pagal mokslininkų pasiūlytos metodikos schemas [47], pritaikius Cope'o eliminavimo reakcijas, lengvai ir efektyviai galima gauti 3,4-dipakeistus izoksazolus iš 3,4,5-tripakeistų dihidrooksazolų. Svarbu paminėti ir tai, kad pagal 18 schemeje (20 psl.) pateiktos sintezės metodą, pradinių reagentų pakaitų spektras gana platus (t.y. ne tik jau paminėtus Ph, Cy ir kt., bet ir heterocikliniai pakaitai), o tai aktualu sintetinant naujo tipo organinius junginius turinčius 4,5-dihidro-1,2-oksazolino fragmentą, bei pasižyminčius biologiniu aktyvumu ar farmakologinėmis savybėmis.

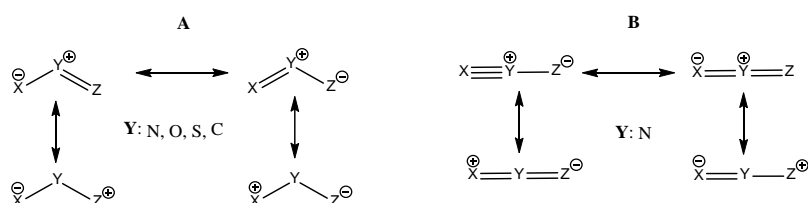
1.2. Huisgen'o cikloprijungimo taikymas oksazolo darinių sintezėje

Oksazolino fragmentą turinčių junginių sintezėje taip pat gali būti pritaikomos 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos arba Huisgen'o cikloprijungimo reakcijos [2, 36, 39, 49, 50, 51], tačiau norint jas pritaikyti – svarbu suprasti reakcijos mechanizmą (27 schema) tarp 1,3-dipolinės molekulės (**a**) ir dipolarofilo (**b**) [48, 52].



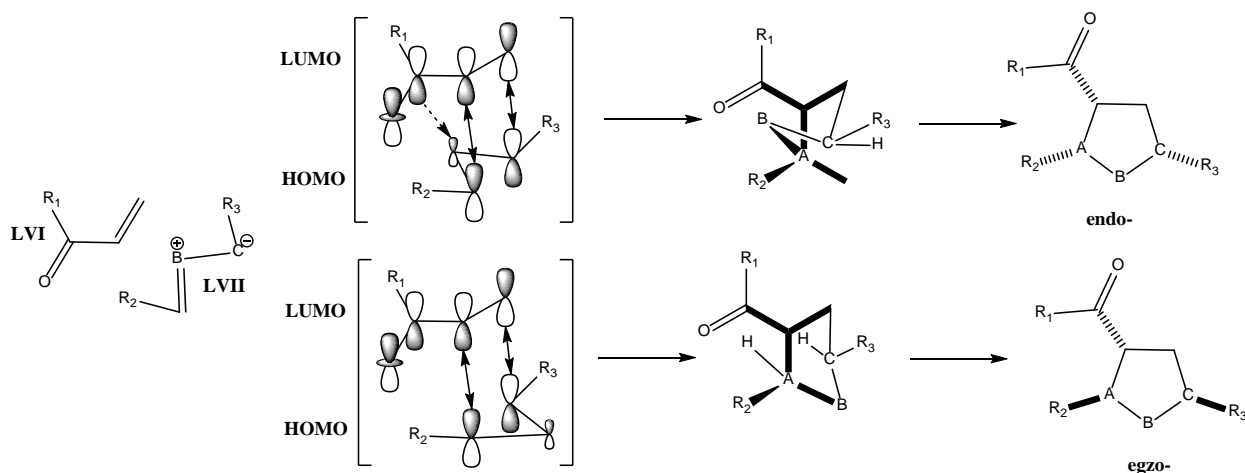
27 schema

1,3-Dipolinė molekulė dažniausiai sudaryta iš trijų atomų (įvairiai išsidėstę C, O ir N atomai), kuriuose yra pasiskirstę keturi π -elektronai, o dipolarofilais, turintis 2 π -elektronus, iš esmės gali būti bet kuri dviguba arba triguba C-C jungtis [53]. 1,3-Dipoliai skirstomi į dvi grupes: alilo anijono tipo ir propargilo/alenilo anijono tipo. Alilo anijono tipo 1,3-dipoliai iš viso turi keturias rezonansines struktūras (28 schema (A)): dvi rezonansines struktūras, kurios turi elektronų sekstetą ir dvi turinčias elektronų oktetą. Propargilo/alenilo tipo 1,3-dipoliai yra linijinės struktūros ir turi papildomą π -orbitale esančią plokštumoje statmenoje alenilo molekulinėi orbitalei, bei netiesiogiai įtraukiami į rezonansines struktūras (28 schema (B)) ir dipolio reakcijas [54].



28 schema

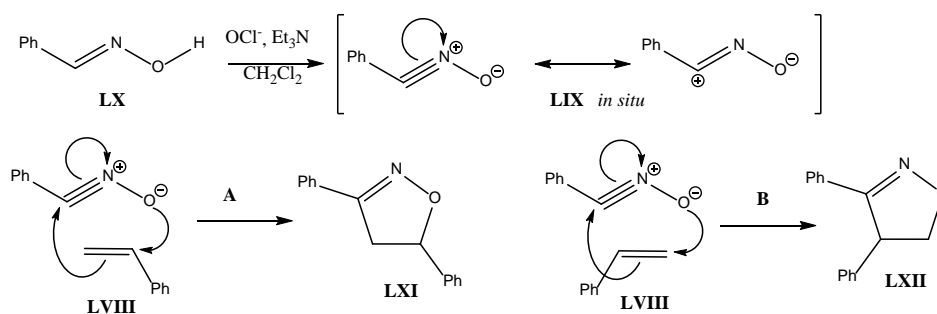
Huisgen'o 1,3-dipolinio prijungimo reakcijos mechanizmas pagrįstas elektroniais HOMO – LUMO (HOMO – aukščiausiai užimta molekulinė orbitalė, LUMO – žemiausiai užimta molekulinė orbitalė) veiksniais. Tokiose reakcijose sąveika gali atsirasti tarp LUMO (dipolarofilas) – HOMO (1,3-dipolis) arba LUMO (dipolis) – HOMO (dipolarofilas), o kai kuriais atvejais ir abi sąveikos. Tokiu atveju gali susidaryti tik vienas (stabilėsnis) endo- arba egzo- cikloprijungimo produktas, arba endo-/egzo cikloprijungimo produktų mišinys [55].



29 schema

29 schemeje pateikta LUMO (dipolarofilo **LVI**) – HOMO (dipolio **LVII**) mechanizmas. Jo metu, priklausomai nuo dipolio artėjimo krypties prie dipolarofilo gali susiformuoti endo- arba egzo- stereoisomerinis aduktas, tačiau šiuo atveju susidaro stabilėsnis endo- aduktas dėl papildomos π -orbitalių (antrinė sąveika) sąveikos [56].

Taikant Huisgen'o cikloprijungimo reakcijų mechanizmo principus oksazolino darinių sintezėje taip pat pasitaiko atveju, kuomet be papildomų junginio tyrimų sudėtinga nuspėti tikslinio junginio struktūrą. Pavyzdžiui (30 schema) dipolarofilui stireniui (**LVIII**) reaguojant su 1,3-dipoliu benzonitrilo oksidu (**LIX**) susidariusiu *in situ* iš beazaldehido oksimo (**LX**), priklausomai nuo stireno padėties – galimi du produktai: 3,5-difenilizoksazolinai (**LXI**) arba 3,4-difenilizoksazolinai (**LXII**) [57].

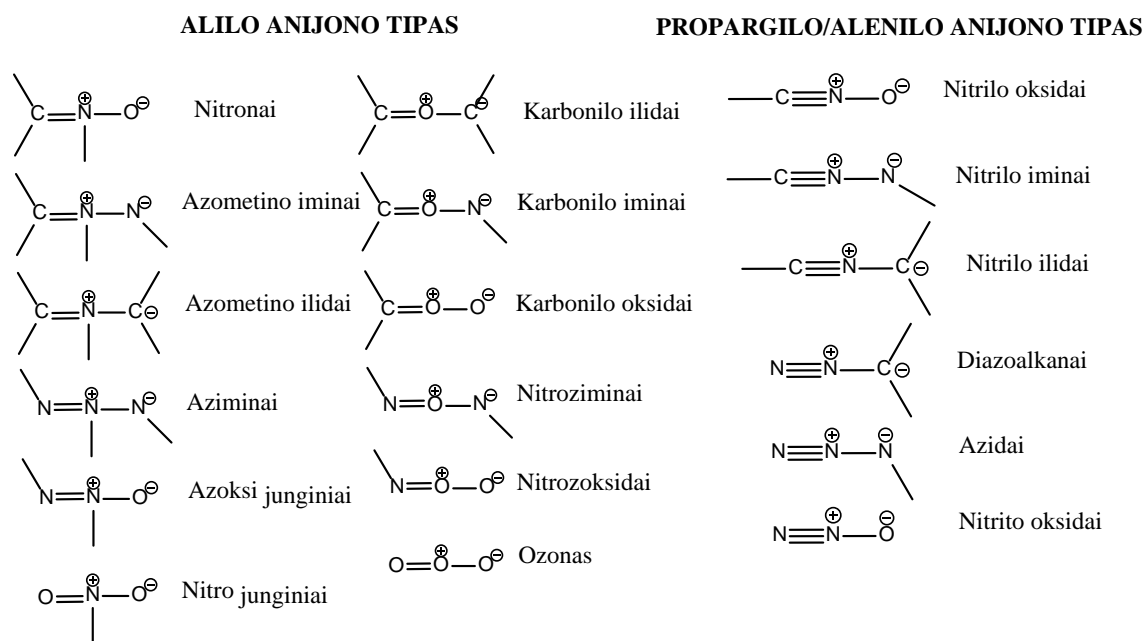


30 schema

Nagrinėjant galimus HOMO – LUMO orbitalių persidengimus tarp stireno dipolarofilo ir nitrilo oksido 1,3-dipolio, teoriškai galimi abu variantai: ir kelias A, ir kelias B, tačiau tyrimais

nustatyta, kad susidaro tik 3,5-difenilizoksazolino junginys, o 3,4-difenilizoksazoliną nesusidaro dėl dviejų, erdviškai per arti esančių fenil- pakaitų [57]. Toks reakcijų mechanizmas vyksta jau ankstesniame skyriuje paminėtose reakcijose (pvz.: 12 schema, 15 psl., 14 schema, 16 psl. ir kt.).

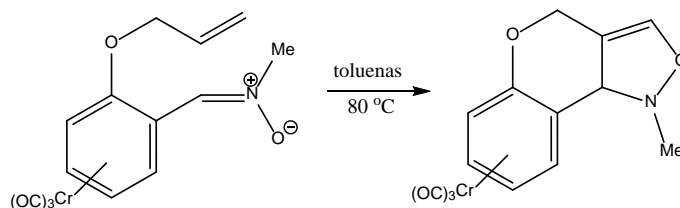
Formuojant oksazolo arba oksazolino ciklą, svarbu, kad 1,3-dipolio struktūroje būtų azoto ir deguonies atomai. Žinant kokioje ciklo padėtyje turėtų būti heteroatomai – atitinkamai parenkamas ir 1,3-dipolis. Dažniausiai sintezėje taikomi 1,3-dipoliai pateikti 1.3. pav. [54].



1.3. pav. Sintezeje taikomi alilo ir propargilo/alenilo tipo anijonai

Taikant 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijas oksazolo darinių sintezėje, iš visų 1.3. pav. pateiktų 1,3-dipolių tinka tik nitronai, karbonilo iminai ir nitrilo oksidai, nes jų sudėtyje yra N ir O atomai, kurie būtini oksazolo heterociklo formavimui. Pvz.: 18 schemeje (17 psl.) naudotas 1,3-dipolis buvo nitronas (alilo anijono tipo), tuo tarpu 21 schemeje (18 psl.) – propargilo/alenilo anijono tipo nitrilo oksidas.

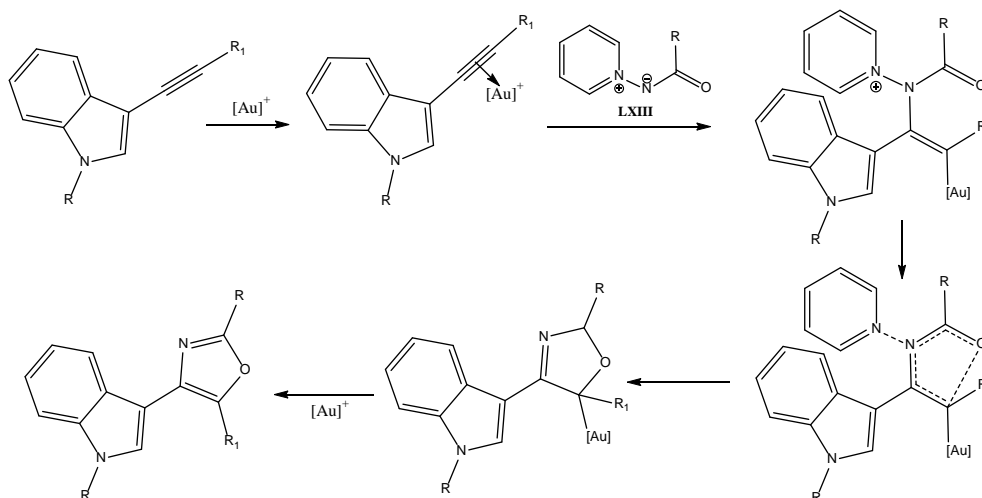
Intramolekulinių reakcijų metu, pagal 1,3-dipolinio cikloprijungimo mechanizmą taip pat gali būti formuojamas oksazolo arba oksazolino ciklas (31 schema) [58].



31 schema

Oksazolo darinių sintezėje taip gali būti taikomas ir intermolekulinis 1,3-cikloprijungimas naudojant propargilo/alenilo anijonų tipo 1,3-dipoliai (32 schema, 24 psl.) [50]. Reaguojant

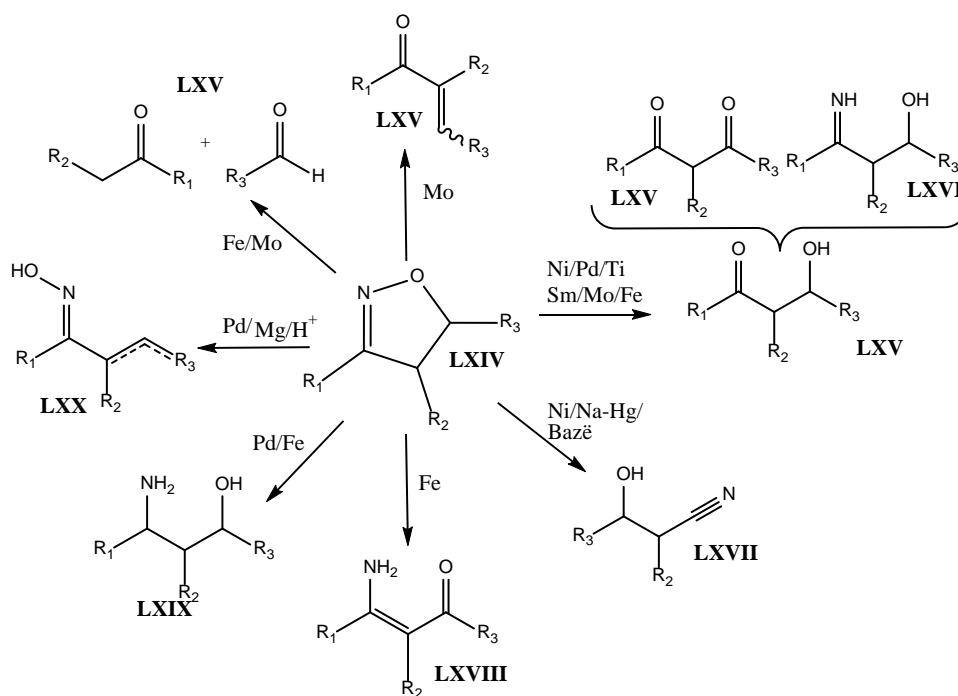
intermolekuliniui asimetriniam alkino fragmentui su piridino-*N*-aminidu (**LXIII**), auksu (III) katalizuojamose reakcijose susidaro poliaromatiniai 2,4,5-tripakeisti oksazolo dariniai [50].



32 schema

1.3. Redukcinio žiedo atidarymo pritaikymas heterociklinius fragmentus turinčiuose junginiuose

Pritaikius redukcinį žiedo atidarymą izoksazolino (**LXIV**) fragmentą turinčiuose junginiuose, galima gauti įvairius karbonilinius junginius (**LXV**) β -hidroksiiminius (**LXVI**), β -hidroksinitrilus (**LXVII**), β -aminoketonus (**LXVIII**), γ -aminoalkoholius (**LXIX**) ir oksimus (**LXX**) (1.4. pav.) [59].



1.4. pav. Izoksazolino žiedo atidarymo reakcijos

Priklausomai nuo izoksazolo žiede esančių pakaitų – priklauso ir žiedo atidarymo reakcijų sąlygos. Daugeliui izoksazolo fragmentą turinčių junginių, redukciniu izoksazolino žiedo atidarymui galima naudoti hidrogenolizę Renėjaus/Ni, LiAlH₄, TiCl₃, Mo(CO)₆, Zn/AcOH, Fe/NH₄Cl, Pd-C/H₂ ir kt. redukuojančius agentus. Heterobicikliniams izoksazolino junginims tinkamiausias Renėjaus Ni/AlCl₃, nes su prieš tai minėtais redukuojančiais agentais redukcija visai nevyksta, arba susidaro tikslinio junginio pėdsakai [59]. Nekonjuguotose sistemose turinčiose 2-izoksazolino fragmentą, žiedo redukcijai iki β-hidroksiketonų galima naudoti bimetalinius reduktorius (pvz.: Fe/Pd, Fe/Co, Pd/Cu ir kt.), tačiau vienas iš labiausiai tinkamų ekonominiu požiūriu bei laiko atžvilgiu (kai kuriais atvejais žymiai sutrumpėja reakcijos laikas) yra Al/CuCl₂ [60]. Konjuguotose heterociklinėse sistemose izoksazolino žiedo atidarymas yra apsunkinamas dėl konjugacijos efekto (mezomerijos efekto), todėl įprasti, ar dažniausiai sintezėje naudojami redukuojantys agentai nors ir nutraukia N-O ryšį, tačiau tikslinių junginių išėigos stipriai mažėja. Siekiant optimizuoti redukcinių izoksazolino žiedo atidarymą (ypač tuomet, kai izoksazolino žiedo 3-oje arba 5-oje padėtyje yra Ph- arba Ar- pakaitas) galima naudoti netipiškus redukuojančius agentus, pvz.: samario dihidridą (SmI₂) [61], arba pirmiausiai panaudojus LiAlH₄ suredukuoti izoksazolino žiedą iki β-hidroksioksimo, ir panaudojus 4-toluensulfonilchloridą (TsCl) Beckmann'o persigrupavimo metu gauti β-hidroksiamidų ar nitrilo darinius [62].

Įvairių redukuotų izoksazolino darinių panaudojimo spektras labai platus. Pavyzdžiui chiraliniai 1,3-aminoalkoholiai dominuoja kaip pagrindiniai struktūriniai fragmentai daugelyje biologiškai aktyvių molekulių (ŽIV proteazės inhibitoriai, μ-opioidų receptorių antagonistai, antibiotikai ir kt.) [63], funkcionalizuotos ciklinės amino rūgštys sudaro farmacinių preparatų (antibiotikai „Oryzoxymycin“, priešvirusiniai agentai „Tamiflu“) pagrindą [64].

Išanalizavus literatūros šaltinius, buvo sudarytas sintezės planas, pagal kurį vykdyti tolimesni magistro baigiamojo darbo etapai. Kadangi tiek izoksazolino fragmentą turinčių funkcionalizuotų darinių, tiek ir junginiai turintys redukuotą izoksazolino žiedą - pasižymi dideliu perspektyvumu dėl biologinio aktyvumo, todėl į sintezės planą įtraukta ne tik naujų ir potencialiai biologiškai aktyvių 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė, bet ir pabandyti pritaikyti redukciniu žiedo atidarymo sąlygas, bei jas optimizuoti keliems susintetintiems junginiams.

Naujų izoksazolino darinių sintezei parinktas plačiausiai literatūroje minimas Huisgen'o cikloprijungimo metodas, kurio metu iš 3-metoksi-1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolo ir oksimų (alifatinių bei aromatinių) galima gauti įvairius 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinius. Nors tokie dariniai gali pasižymėti biologiniu aktyvumu, tačiau nemažiau svarbu tokioms heterociklinėms aromatinėms sistemoms pritaikyti redukcinių žiedo atidarymą panaudojant,

komerciškai prieinamus, ekonomiškai nebrangius, neorganinius redukuojančius Fe, Zn arba Cu agentus siekiant gauti taip pat potencialiai biologiškai aktyvius, redukuotus 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinius. Susintetintų naujų junginių struktūros įrodymas ^1H ir ^{13}C BMR, IR spektroskopijos metodais suteiktų daug informacijos apie reakcijos sąlygų tinkamumą tokių junginių sintezei.

2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

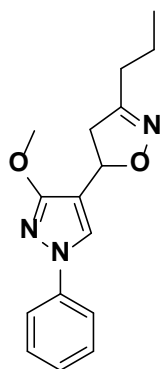
Analizės atlikimo metodika. ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III (^1H ir ^{13}C BMR 700 ir 176 MHz) spektrometru. Spektro skalė sugraduota milijoninėmis dalimis (m.d.). Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS, 0 m.d.). Spektrinė analizė atlikta deuteriuoto chloroformo (CDCl_3) tirpaluose. Infraraudonieji spektrai (IR) užrašyti Bruker Tensor 27 spektrometru, mėginiai supresuoti į KBr tabletes. Banginė skalė v sugraduota cm^{-1} . Aukštos skiriamosios gebos (ESI⁺-TOF) masės spektrai užrašyti Bruker micrOTOF-QIII spektrometru. Medžiagos gryninamos sparčiosios chromatografijos būdu, sorbentu naudojant silikagelį (0,035 – 0,070 nm, porų skersmuo ca. 6 nm), reakcijų eiga stebima plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant Merk silikagelium (Silica Gel 60F-254) padengtas aliuminio plokšteles.

2.1. 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių bendrasis sintezės aprašymas

Atitinkamas 4-etenil pirazolas **7a**, **7b** (1 mmol) ir trietilaminas (20 mg, 0,2 mmol) ištirpinami organiniame tirpiklyje (5 ml), sulašinama 1 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki $-5\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros. Paruošiamas atitinkamo aldoksimo (**2a-e**) (4 mmol) tirpalas organiniame tirpiklyje (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį palaikant $-5\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrą. Baigus lašinti, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir reakcija vykdoma 24 h. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tiksliniai produktai išgryninami chromatografiškai.

2.1.1. 5-(3-Metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-propil-4,5-dihidro-1,2-oksazolas

($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$) M = 285.35 g/mol



8a

Metodas A

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ir trietilaminas (20 mg, 0,2 mmol) ištirpinami etilacetate (5 ml), sulašinama 1 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki $-5\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūros. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg, 4 mmol) tirpalas etilacetate (2 ml).

Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį palaikant -5 °C temperatūrą. Baigus lašinti, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir reakcija vykdoma 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 60 mg (21%). Gelsva kristalinė medžiaga.

Metodas B

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ir trietilaminas (20 mg, 0,2 mmol) ištirpinami dichlormetane (5 ml), sulašinama 1 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki -5 °C temperatūros. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg, 4 mmol) tirpalas dichlormetane (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį palaikant -5 °C temperatūrą. Baigus lašinti, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir reakcija vykdoma 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 69 mg (24%). Gelsva kristalinė medžiaga.

Metodas C

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ir trietilaminas (20 mg, 0,2 mmol) ištirpinami chloroforme (5 ml), sulašinama 1 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki -5 °C temperatūros. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg, 4 mmol) tirpalas chloroforme (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį palaikant -5 °C temperatūrą. Baigus lašinti, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir reakcija vykdoma 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 86 mg (30%). Gelsva kristalinė medžiaga.

Metodas D

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ir trietilaminas (20 mg, 0,2 mmol) ištirpinami toluene (5 ml), sulašinama 1 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki -5 °C temperatūros. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį palaikant -5 °C temperatūrą. Baigus lašinti, reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir reakcija vykdoma 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 94 mg (33%). Gelsva kristalinė medžiaga.

Metodas E

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ištirpinami toluene (5 ml), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg,

4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma 80 °C temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 200 mg (70%). Gelsva kristalinė medžiaga.

Metodas F

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (5 ml), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 200 mg (80%). Gelsva kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3151, 3032 (CH_{arom}), 2947, 2886, 2818 (CH_{alif}).

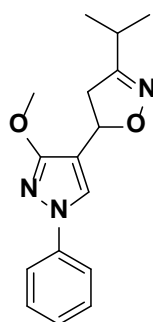
¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,74 (s, 1H); 7,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,42 – 7,35 (m, 2H); 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 5,49 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,19 (dd, *J* = 16,8, *J* = 10,6 Hz, 1H); 3,06 (dd, *J* = 16,8, *J* = 8,1 Hz, 1H); 2,37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); 1,62 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C BMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 161,8; 159,2; 140,1; 129,4; 126,4; 125,4; 117,8; 108,4; 73,1; 56,3; 42,8; 29,8; 19,9; 13,8.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]⁺ apskaičiuota C₁₆H₁₉N₃O₂Na: 308,1369; Rasta: 308,1382.

2.1.2. 3-Izopropil-5-(3-metoksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-4,5-dihidroizoksazolas

(C₁₆H₁₉N₃O₂) M = 285.35 g/mol



8b

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (5 mL), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas izobutiraldehido oksimo **2b** (349 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas,

džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistilijuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 197 mg (69%). Balta kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3151, 3032 (CH_{arom}), 2947, 2886, 2818 (CH_{alif});

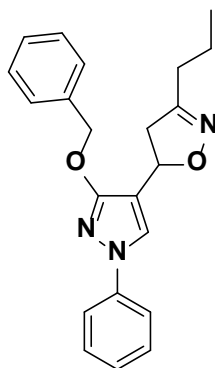
^1H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,74 (s, 1H); 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 7,39 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 5,50 (dd, $J = 10,5$, $J = 8,0$ Hz, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,21 (dd, $J = 16,7$, $J = 10,6$ Hz, 1H); 3,06 (dd, $J = 16,7$, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,77 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H); 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

^{13}C BMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 163,8; 161,8; 140,1; 129,5; 126,4; 125,4; 117,8; 108,6; 73,1; 56,3; 40,8; 28,1; 20,3; 20,2.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 308,1369; Rasta: 308,1377.

2.1.3. 5-(3-(benziloksi)-1-phenyl-1*H*-pirazol-4-il)-3-propil-4,5-dihidroizoksazolas

$(\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2)$ $M = 361.45$ g/mol



8c

Junginys **7b** (276 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (5 ml), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas butiraldehido oksimo **2a** (349 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistilijuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 206 mg (57%). Gelsva kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}): 3113, 3015 (CH_{arom}), 2963, 2873, 2810 (CH_{alif}),

^1H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,78 (s, 1H); 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,40 (dt, $J = 12,4$, $J = 7,8$ Hz, 4H); 7,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 5,53 (dd, $J = 10,6$, $J = 7,9$ Hz, 1H); 5,36 (s, 2H); 3,19 (dd, $J = 16,8$, $J = 10,7$ Hz, 1H); 3,08 (dd, J

= 16,8, $J = 7,9$ Hz, 1H); 2,29 (dd, $J = 14,6$, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,56 (dd, $J = 14,9$, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

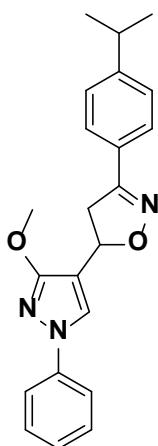
^{13}C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 161,1; 159,0; 140,0; 137,0; 129,4; 128,4; 128,1; 128,0; 126,4; 125,4; 117,8; 108,8; 73,0; 70,7; 42,8; 29,7; 19,7; 13,8.

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 384,1682 ; Rasta: 384,1672.

2.1.4. 5-(3-Metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-[4-(propan-2-il)fenil]-4,5-dihidro-1,2-

oksazolas

$(\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2)$ $M = 361.45$ g/mol



8d

Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (5 ml), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas 4-izopropilbenzaldehido oksimo **2c** (653 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnius atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 4:1. Išeiga 235 mg (65%). Balta kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3121, 3053 (CH_{arom}); 2957, 2924, 2868 (CH_{alif}).

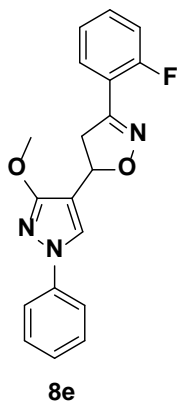
^1H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,80 (s, 1H); 7,65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H); 7,39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); 7,28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H); 7,19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H); 5,70 (dd, $J = 10.6$, $J = 8.4$ Hz, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,61 (dd, $J = 16.4$, $J = 10.6$ Hz, 1H); 3,50 (dd, $J = 16.4$, $J = 8.3$ Hz, 1H); 2,94 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H); 1,27 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 161,9; 156,8; 151,3; 140,1; 129,4; 127,3; 126,9; 126,5; 125,5; 117,9; 108,2; 74,3; 56,4; 40,9; 34,2; 23,9.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ apskaičiuota $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 384,1682; Rasta: 384,1690.

2.1.5. 3-(2-Fluorofenil)-5-(3-metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-1,2-oksazolas

(C₁₉H₁₆FN₃O₂) M = 337.35 g/mol



Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (5 ml), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas 2-fluorobenzaldehido oksimo **2e** (557 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnius atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 10:1. Išeiga 64 mg (19%). Balta kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3127, 3019 (CH_{arom}); 2976, 2944, 2810 (CH_{alif}).

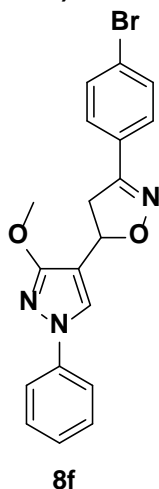
¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,89 (td, $J = 7,6$; $J = 1,7$ Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,58 (dd, $J = 8,7$; $J = 1,0$ Hz, 2H); 7,42 – 7,36 (m, 2H); 7,21 – 7,16 (m, 2H); 7,12 (ddd, $J = 11,2$; $J = 8,4$; $J = 0,9$ Hz, 1H); 5,70 (dd, $J = 10,7$; $J = 8,6$ Hz, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,70 (ddd, $J = 17,1$; $J = 10,7$; $J = 2,5$ Hz, 1H); 3,59 (ddd, $J = 17,1$; $J = 8,5$; $J = 2,3$ Hz, 1H).

¹³C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 162,0; 161,1; 159,7; 153,6; 140,0; 131,7; 131,7; 129,4; 129,1; 129,1; 126,5; 125,5; 124,5; 124,5; 117,9; 117,9; 117,8; 116,5; 116,4; 107,9; 74,6; 74,6; 56,3; 42,3; 42,2.

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ apskaičiuota C₁₉H₁₆FN₃O₂Na: 360,1119; Rasta: 360,1128

2.1.6. 3-(4-bromofenil)-5-(3-metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-4,5-dihidro-1,2-oksazolas

(C₁₉H₁₆BrN₃O₂) M = 398.26 g/mol



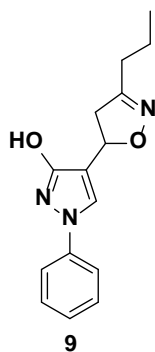
Junginys **7a** (200 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (5 ml), kambario temperatūroje sulašinama 2 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo. Paruošiamas 4-bromobenzaldehido oksimo **2d** (800 mg, 4 mmol) tirpalas toluene (2 ml). Šis tirpalas lėtai sulašinamas į reakcijos mišinį ir reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 24 valandas. Organinis sluoksnius atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 1:10. Išeiga 346 mg (87%). Balta kristalinė medžiaga.

Junginys žinomas bei pakartotinai susintetintas pagal metodiką naudojamą organinės chemijos katedroje. Visi tyrimai atitinka.

2.2. 5-(1*H*-Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė tinkamų funkcionalizavimui Pd katalizuojamų reakcijų pagalba

2.2.1. 1-Fenil-4-(3-propil-1,2-oxazol-5-il)-1*H*-pirazol-3-olas

(C₁₅H₁₇N₃O₂) M = 271.32 g/mol



Junginys **8c** (361 mg, 1 mmol) ištirpinamas toluene (2 ml), ir kambario temperatūroje sulašinama 1 ml trifluoroacto rūgštis. Reakcija vykdoma 24 valandas. Pašalinamas organinis tirpiklis, o reakcijos mišinys išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 1:1. Išeiga 190 mg (70%). Šviesiai ruda kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3421 (OH); 3107, 3065 (CH_{arom}); 2958, 2871, 2807 (CH_{alif}).

¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,71 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,25 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 5,56 (dd, *J* = 10,6; *J* = 7,6 Hz, 1H); 3,24 (dd, *J* = 16,9, *J* = 10,6 Hz, 1H); 3,14 (dd, *J* = 16,9; *J* = 7,6 Hz, 1H); 2,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,61 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

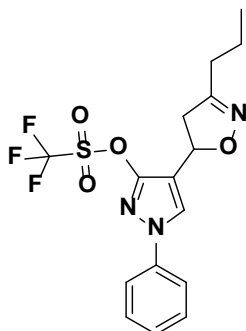
¹³C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 161,1; 159,3; 139,4; 129,7; 127,6; 126,2; 118,8; 108,5; 73,1; 42,9; 29,8; 19,9; 13,9.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]⁺ apskaičiuota C₁₅H₁₇N₃O₂Na: 294,1213 ; Rasta: 294,1221.

2.2.2. 1-Fenil-4-(3-propil-4,5-dihidro-1,2-oksazol-5-il)-1*H*-pirazol-3-il

trifluorometansulfonatas

(C₁₅H₁₇N₃O₂) M = 271.32 g/mol



10

Junginys **9** (271 mg, 1 mmol) ištirpinamas dichlormetane, ir kambario temperatūroje sulašinamas trietilaminas (121 mg, 1,2 mmol) ir trifluorometansulfoninės rūgštis anhidridas (310 mg, 1,1 mmol). Reakcija toliau vykdoma kambario temperatūroje 1 valandą. Pašalinamas organinis tirpiklis, o reakcijos mišinys išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas He/EtOAc 6:1. Išeiga 198 mg (73%).

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3115, 3058 (CH_{arom}); 2965, 2877 (CH_{alif}).

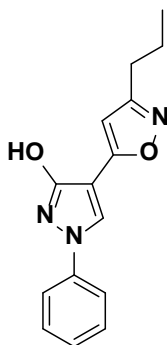
¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*): δ 7,92 (s, 1H); 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,44 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H); 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 5,57 (dd, *J* = 10,6; *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,37 (dd, *J* = 17,0; *J* = 10,7 Hz, 1H); 2,98 (dd, *J* = 17,0; *J* = 7,7 Hz, 1H); 2,37 (h, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,63 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

¹³C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*): δ 159,0; 150,3; 139,1; 129,7; 127,6; 127,1; 121,5; 119,6; 118,9; 117,8; 116,0; 114,5; 72,1; 44,2; 29,6; 19,8; 13,8.

HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ apskaičiuota $C_{16}H_{16}F_3N_3O_4SNa$: 426,0706; Rasta: 426,0722

Reakcijos metu taip pat išskirtas pašalinis produktas 1-fenil-4-(3-propil-1,2-oksazol-5-il)-1*H*-pirazol-3-olas. Išeiga 4%.

$(C_{15}H_{15}N_3O_2)$ $M = 269.30$ g/mol



11

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3425 (OH); 3144, 3083 (CH_{arom}); 2964, 2876 (CH_{alif}).

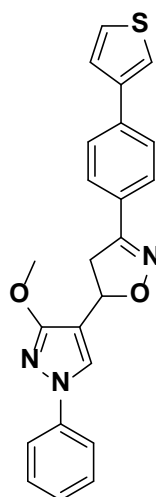
1H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*) δ 8.31 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.76 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*) δ 164.7, 159.2, 149.8, 138.8, 129.9, 128.3, 126.9, 119.3, 104.1, 100.7, 28.1, 21.8, 13.9.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Apskaičiuota $C_{15}H_{15}N_3O_2Na$: 292,1056 ; Rasta: 292,1048.

2.2.3.5-(3-Metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-[4-(tiofen-3-il)fenil]-4,5-dihidro-1,2-oksazolas

$(C_{23}H_{19}N_3O_2S)$ $M = 401.48$ g/mol



12

Junginys **8f** (398 mg, 1 mmol) ištirpinamas etanolio (4 mL) ir vandens mišinyje. Tuomet suberiamas cezio karbonatas (705 mg, 2 mmol) bei 3-tienil boroninė rūgštis (256 mg, 2 mmol).

Subėrus katalizatorių paladžio acetatą, reakcija toliau vykdoma mikrobangų reaktoriuje (50W) 2 valandas, 100 °C. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir atliekama ekstrakcija etilacetatu. Pašalinamas organinis tirpiklis, o reakcijos mišinys išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas EtOAc:Hex = 1:6. Išeiga 173 mg (43%). Šviesiai geltona kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3114, 3048 (CH_{arom}), 2973, 2945, 2852 (CH_{alif}),

¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.5, 8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 16.3, 10.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 16.3, 8.4 Hz, 1H).

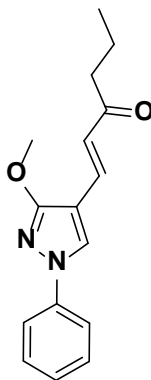
¹³C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*) δ 161.9, 156.6, 141.5, 140.0, 137.4, 129.5, 128.4, 127.4, 126.7, 126.6, 126.2, 125.5, 121.2, 117.9, 108.0, 74.6, 56.4, 40.7.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Apskaičiuota C₂₃H₁₉N₃O₂SNa: 424,1090 ; Rasta: 424,1097.

2.3 5-(1*H*-Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių redukcinis žiedo atidarymas

2.3.1. (E)-1-(3-Metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)heks-1-en-3-onas

(C₁₆H₁₈N₂O₂) M = 270.33 g/mol



13

Junginys **8a** (285 mg, 1 mmol) ištirpinamas etanolyje (10 mL). Tuomet suberiamos geležies drožlės (558 mg, 10 mmol). Amonio chloridas (535 mg, 10 mmol) ištirpinamas vandenyje (5 mL) ir sulašinamas į reakcijos mišinį. Reakcija vykdoma 80 °C temperatūroje, 6 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir atliekama ekstrakcija etilacetatu. Pašalinamas organinis tirpiklis, o reakcijos mišinys išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas EtOAc:Hex = 1:6. Išeiga 108 mg (40%). Balta kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3139, 3051 (CH_{arom}), 2954, 2870, 2815 (CH_{alif}), 1682 (C=O).

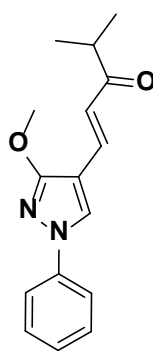
^1H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*) δ 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*) δ 200.9, 163.3, 139.5, 131.2, 129.6, 128.4, 126.2, 124.9, 118.1, 106.5, 56.5, 43.0, 18.1, 14.0.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 293,1260 ; Rasta: 293,1263.

2.3.2. (E)-1-(3-metoksi-1-fenil-1H-pirazol-4-il)hex-1-en-3-onas

$(\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2)$ $M = 270.33$ g/mol



14

Junginys **8b** (285 mg, 1 mmol) ištirpinamas etanolyje (10 mL). Tuomet suberiamos geležies drožlės (558 mg, 10 mmol). Amonio chloridas (535 mg, 10 mmol) ištirpinamas vandenyje (5 mL) ir sulašinamas į reakcijos mišinį. Reakcija vykdoma 80 °C temperatūroje, 6 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir atliekama ekstrakcija etilacetatu. Pašalinamas organinis tirpiklis, o reakcijos mišinys išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas EtOAc:Hex = 1:6. Išeiga 130 mg (48%). Balta kristalinė medžiaga.

IR (KBr) ν (cm $^{-1}$): 3138, 3058 (CH_{arom}), 2962, 2892, 2819 (CH_{alif}), 1681 (C=O).

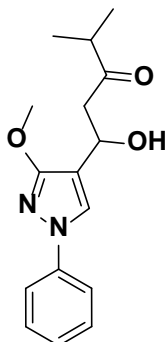
^1H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.86 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*) δ 204.2, 163.3, 139.5, 131.3, 129.5, 128.6, 126.1, 123.1, 118.1, 106.6, 56.5, 39.3, 18.7.

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Apskaičiuota $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 293,1260 ; Rasta: 293,1254. Reakcijos metu išskirtas ir antras redukcinio žiedo atidarymo produktas:

2.3.3. (1-hidroksi-1-(3-metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-4-metilpentan-3-onas

(C₁₆H₂₀N₂O₃) M = 288.35 g/mol



15

Junginys **8b** (285 mg, 1 mmol) ištirpinamas etanolyje (10 mL). Tuomet suberiamos geležies drožlės (558 mg, 10 mmol). Amonio chloridas (535 mg, 10 mmol) ištirpinamas vandenyje (5 mL) ir sulašinamas į reakcijos mišinį. Reakcija vykdoma 80 °C temperatūroje, 6 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir atliekama ekstrakcija etilacetatu. Pašalinamas organinis tirpiklis, o reakcijos mišinys išgryninamas chromatografiškai. Eliuentas EtOAc:Hex = 1:6. Išeiga 51 mg (12%). Bespalvė amorfinė derva.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3415 (OH), 3119, 3052 (CH_{arom}), 2970, 2874, 2816 (CH_{alif}), 1705 (C=O).

¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-*d*) δ 7.74 (s, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.13 (dt, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.61 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.11 (dd, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 6H).

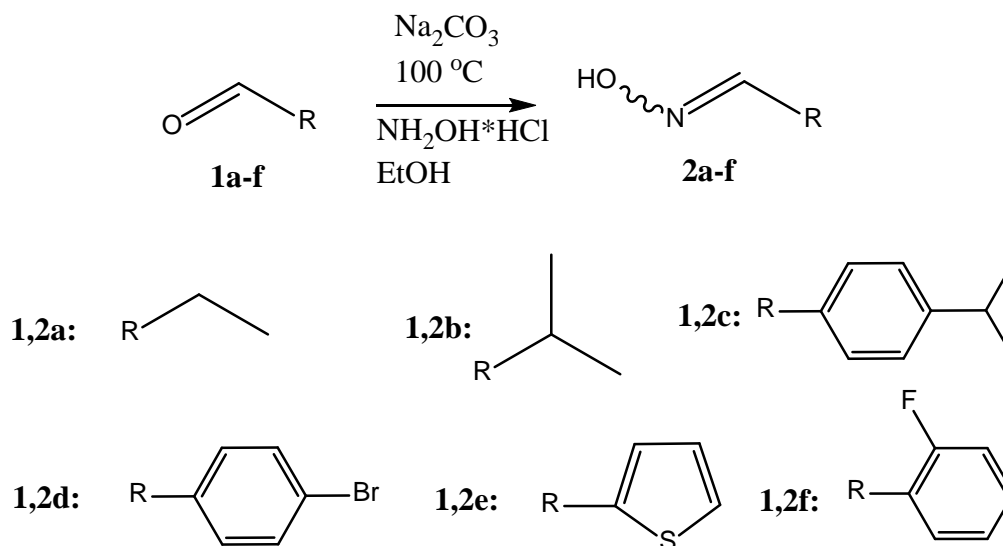
¹³C NMR (176 MHz, Chloroformas-*d*) δ 215.7, 161.4, 140.2, 129.4, 125.9, 125.2, 117.6, 110.7, 62.2, 56.3, 46.5, 41.5, 18.0, 18.0.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Apskaičiuota C₁₆H₂₀N₂O₃Na: 311,1366 ; Rasta: 311,1374.

3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. Alifatinių ir aromatinių aldoksimų sintezė

Pagal literatūros šaltinyje [57] aprašytą metodiką, buvo susintetinti alifatiniai ir aromatiniai aldoksimai (**2a-f**), vykdant atitinkamų aldehydų (**1a-f**) kondensacijos reakcijas su hidroksilaminu (3.1. schema).

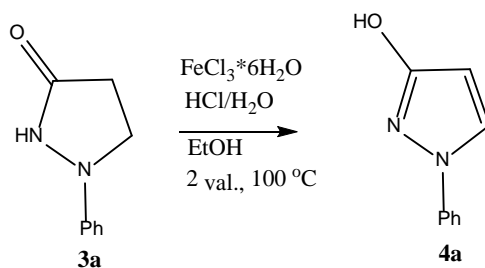


3.1. schema. Alifatinių ir aromatinių aldoksimų sintezė

Atitinkamas aldehidas ir hidroksilamino hidrochloridas ištirpinami etanolyje. Distiliuotame vandenyje ištirpintos Na_2CO_3 druskos tirpalas sulašinamas į aldehido tirpalą ir reakcija vykdoma 24 val. mišinio virimo temperatūroje. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Gauti produktai buvo patikrinti plonasluoksnės chromatografijos metodu. Nustačius, kad susidarė ne tik tikslinio junginio, bet ir pašalinių produktų mišinys, aldoksimai (**2a-f**) buvo gryninami chromatografiškai, o gauti oksimai toliau naudojami izoksazolinų sintezėje.

3.1.1. 3-Metoksi-1-fenil-4-vinil-1H-pirazolo sintezė

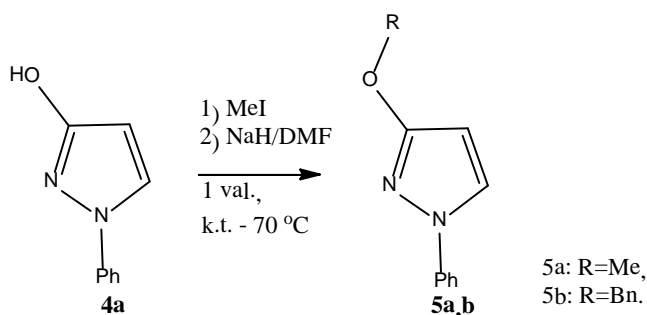
3-Metoksi-1-fenil-4-vinil-1H-pirazolo sintezė yra vienas iš svarbiausių sintezės plano dalių, nes šis junginys naudojamas visose tolesnėse izoksazolino darinių sintezės reakcijose. Pasirinktas sintezės būdas sudarytas iš keturių etapų. Pirmiausiai 1-fenilpirazolidin-3-onas (**3a**) (*Sigma-Aldrich*) oksiduojamas FeCl_3 iki 1-fenil-3-hidroksi-1H-pirazolo (**4a**) (3.2. schema) [65].



3.2. schema. I etapas: 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo sintezė.

Visų pirma paruošiamas 2M HCl tirpalas į kurį suberiamas geležies trichloridas. Tada 1-fenilpirazolidin-3-onas (**3a**) ištirpinamas etanolyje ir į šį tirpalą, palaikant intensyvų maišymą, 100 °C temperatūroje, per 1 valandą sulašinamas FeCl₃/HCl tirpalas. Reakcija vykdoma dar 1 val. Sustabdžius maišymą bei virinimą, reakcijos mišinys praskiedžiamas distiliuotu vandeniu (santykiu 3:1) ir paliekamas atvėsti. Susiformavę 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo **4a** kristalai nufiltruojami, gerai perplaunami distiliuotu vandeniu ir perkristalinami iš acetono.

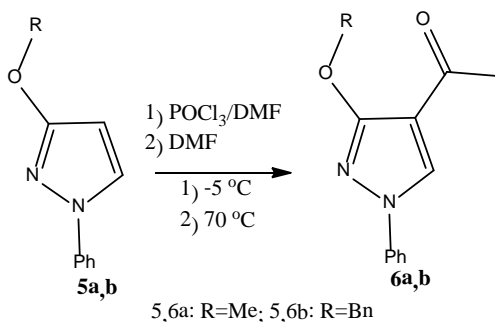
Toliau buvo vykdoma junginio (**4a**) trečiojoje padėtyje esančios hidroksi grupės *O*-alkilinimo reakcija pasirinktais alkilhalogenidais (3.3 schema) [66].



3.3 schema. II etapas: 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolo alkilinimas

Junginiui **4a** reaguojant su jodmetanu arba bezilchloridu, baze naudojant natrio hidridą, o reakciją vykdant *N,N*-dimetilformamide, argono aplinkoje gauti 3-metoksi- arba 3-benziloksi-pirazolo dariniai **5a,b**.

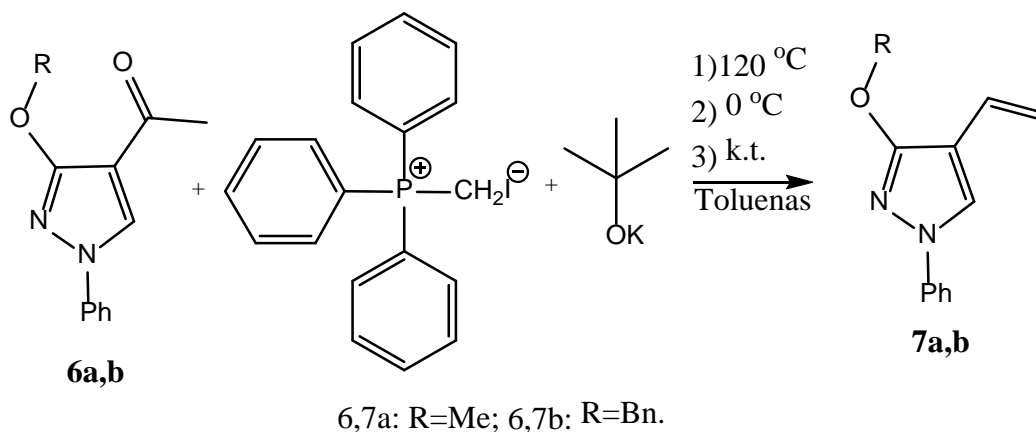
Trečiame etape vykdoma Vilsmeier-Haack'o formilinimo reakcija (3.4 schema) pagal literatūros šaltinyje [67] aprašytas sintezės sąlygas.



3.4. schema. III etapas. Junginio 6a,b sintezė

Pirmiausiai paruošiamas Vilsmeier-Haack'o kompleksas. Į atšaldytą iki $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ DMF, intensyviai maišant, lašinamas fosforo oksichloridas. Iš pradžių reakcijos mišinys pradeda keisti spalvą, kol galiausiai tampa geltonos spalvos. Po 15 – 20 min. susidaręs kompleksas sutirštėja ir maišymas tampa neįmanomas. 3-Metoksi-1-fenil-1*H*-pirazolas (**5a**) ištirpinamas DMF ir sulašinamas į prieš tai susidariusį kompleksą. Palaukiama, kol reakcijos mišinys sušils iki aplinkos temperatūros, tuomet temperatūra padidinama iki $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir reakcija vykdoma dar 12 valandų. Reakcijos mišiniui atvėsus, jis praskiedžiamas distiliuotu vandeniu (santykiu 4:1) ir iš pradžių veikiant silpna baze – Na_2CO_3 , (kol pH pasiekia 6 – 7), tuomet naudojamas NaOH (kol pH pasieks 8 – 10). Po keletos valandų, susiformavę kristalai nufiltruojami ir gerai perplaunami distiliuotu vandeniu. Gauta tikslinio junginio 1-(3-metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ono (**6a**) kristalai džiovinami 24 val. $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Analogiškai susintetinamas ir junginys **6b**.

Paskutiniame etape vykdoma Wittig'o reakcija su trifenilfosfonio jodido druska ir *t*-BuOK kurios metu gaunamas tikslinis junginys 3-metoksi-1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolas (**7a**) (3.5 schema).



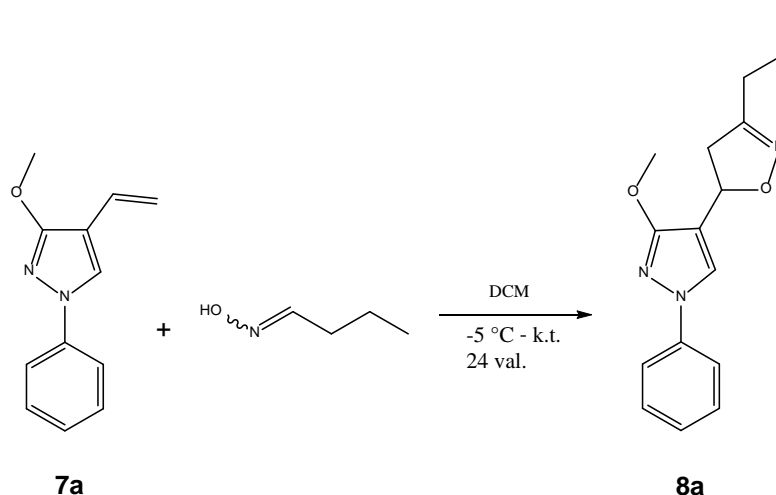
3.5. schema. IV etapas: Wittig'o reakcija 3-metoksi-1-fenil-4-vinil-1*H*-pirazolo sintezėje

Reakcija vykdoma inertinių dujų aplinkoje. Į kolbą supilamas toluenas, tada suberiama trifenilfosfonio druska ir galiausiai *t*BuOK. Reakcijos mišinys virinamas $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje 1 valandą. Mišiniui atvėsus, jis dedamas į ledo vonią ir atšaldomas iki $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, tik tuomet labai lėtai sulašinamas junginio **6a** tirpalas toluene. Reakcija dar vykdoma 24 valandas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys apdorojamas ir gryninamas sparčiosios chromatografijos būdu. Gautas junginys **7a** bus naudojamas tolesnėse visų izoksazolino darinių sintezėje. Analogiškai susintetintas ir junginys **7b**.

3.2. 5-(1*H*-Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė

Izoksazolino fragmentą turintiems junginiams sintetinti dažniausiai naudojamos 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos dar kitaip vadinamos Huisgen'o cikloprijungimo reakcijos.

Visų pirma buvo atlikta 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcija tarp 4-etenilpirazolo **7a** ir alifatinio oksimo **2a** (3.6 schema) reakciją vykdant dichlormetane, kuris yra vienas iš dažniausiai naudojamų šio tipo reakcijose. Tikslinio produkto **8a** išeiga siekė 24%, todėl buvo atliktas reakcijos sąlygų optimizavimas.



3.6. schema. 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcija

Pirmiausiai buvo atlikta literatūros šaltinių analizė ir pastebėta, kad šiose reakcijose kontroliuojami reakcijos parametrai yra tirpiklis [34, 40, 69], temperatūra [26, 27, 28] ir oksidatorius [27, 30, 35]. Todėl buvo nuspręsta optimizuojant reakcijos sąlygas iširti temperatūros bei tirpiklio įtaką. Pirmiausiai buvo pasirinkti dažniausiai vartojami tirpikliai, kurie galėtų sudaryti bifazinę sistemą su vandeniniu NaOCl tirpalu, o reakcijos buvo vykdomos žemoje, kambario arba kaitinant nurodytoje temperatūroje. Bandymų rezultatai pateikti lentelėje 3.1. lentelėje.

3.1. lentelė. Izoksazolino **8a** sintezės metu gautų junginių išeigos

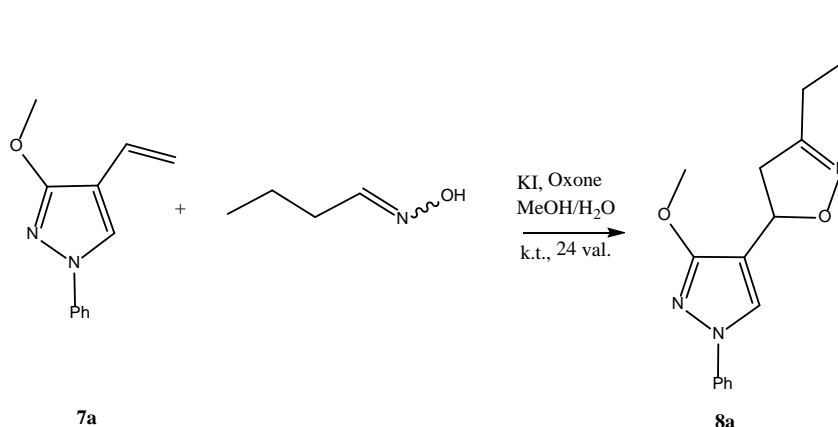
Tirpiklis	Reakcijos trukmė	R-jos sąlygos	Išeiga, %
Etilacetatas	24 val	-5 °C, 0.2 eq. Et ₃ N	21
Dichlormetanas	24 val	-5 °C, 0.2 eq. Et ₃ N	24
Chloroformas	24 val	-5 °C, 0.2 eq. Et ₃ N	30
Toluenas	24 val	-5 °C, 0.2 eq. Et ₃ N	33
Toluenas	24 val	80 °C	70
Toluenas	24 val	k. t.	80

Tolesnėje sintezės eigoje trietilamino bazė naudo nebebuvo, o reakcijos vykdytos kambario temperatūroje.

Mokslininkų Yoshimura A. ir kt. [35, 70] bei Zagulyaeva A. A. ir kt. [71] darbuose aprašomi izoksazolino darinių sintezės būdai naudojant hipervalentinius jodo junginius. Pasak

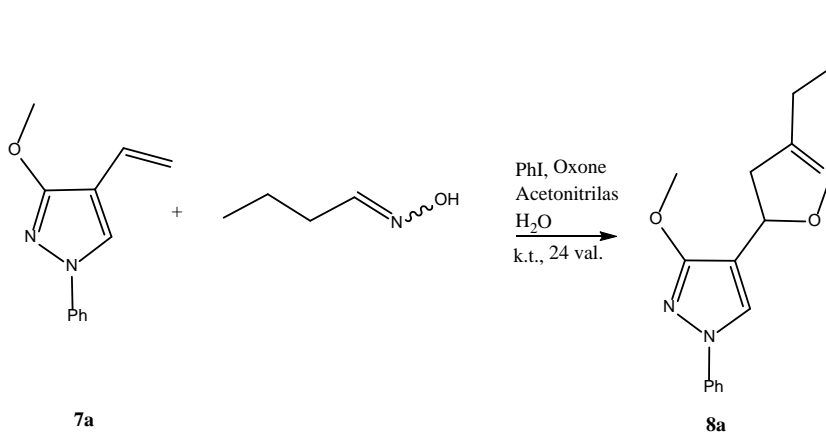
mokslininkų [35], tai naujas organokatalitinis izoksazolino darinių sintezės būdas. Reakcijos metu vykstant kalio jodido ir Oxone (*Sigma Aldrich*) oksidacijai, *in situ* sąlygomis susidariusi hipojoditinė rūgštis katalizuoja aldoksimų ir alkenų ciklizaciją. Taikant tokį sintezės būdą buvo gauta labai geros tikslinių junginių išeigos [70].

Šie, minėtų mokslininkų darbai buvo pagrindas ištirti oksidatoriaus įtaką izoksazolino darinių sintezėje (3.7 schema).



3.7 schema. **8a** junginio sintezė naudojant hipervalentinius jodo junginius (KI/Oxone)

Iš pradžių junginys **7a** ištirpinamas metanolio ir vandens tirpale (santykiu 20:1), tuomet subėrus Oxon'io druską (1,5 eq.), sulašinamas KI (0,1 eq.) tirpalas. Reakcija vykdoma 24 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį patikrinus plonasluoksnės chromatografijos metodu, buvo nustatyta, reakcijos metu susidarė negryninamas junginių mišinys, tad junginio **8a** išskirti nepavyko. Tuomet buvo nuspręsta pritaikyti PhI/Oxone oksidatorių pagal literatūros šaltinyje [35] aprašytą metodiką (3.8 schema).



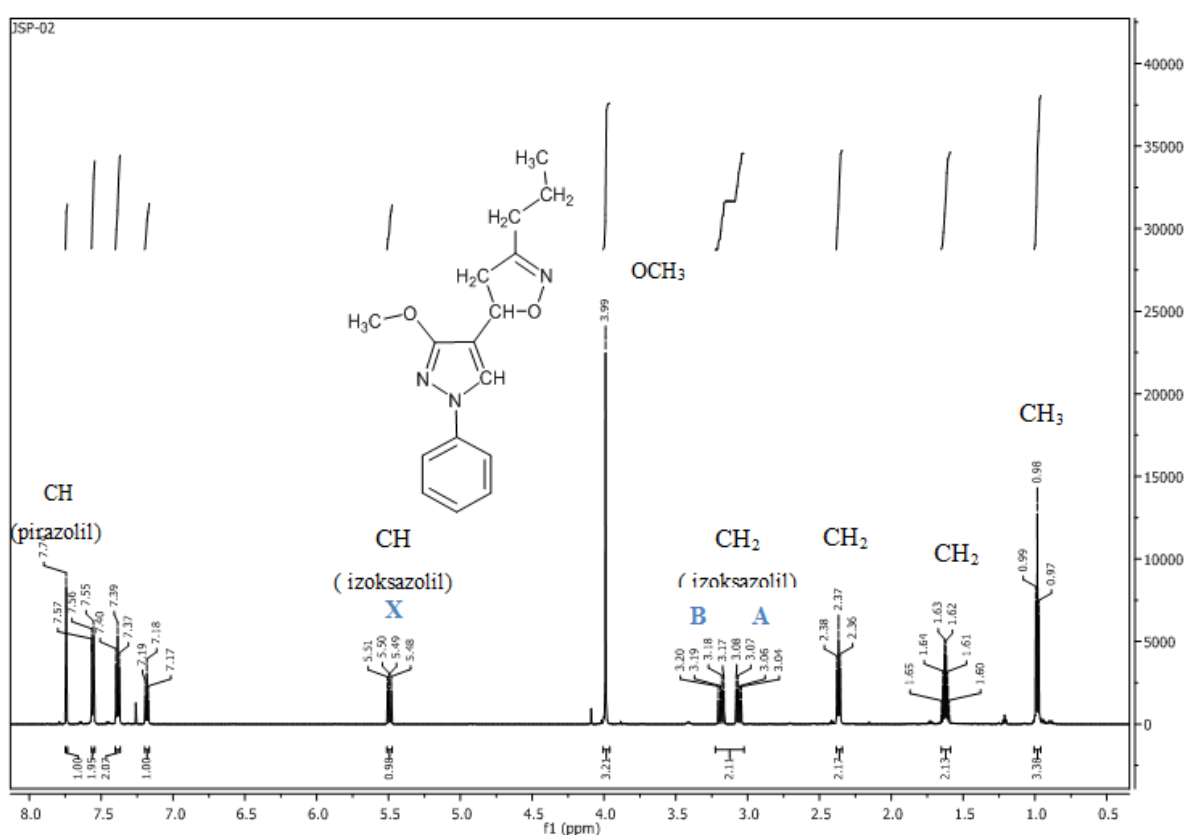
3.8 schema. **8a** junginio sintezė naudojant hipervalentinius jodo junginius (PhI/Oxone)

Vykdamt junginio **8a** sintezę inertinių dujų aplinkoje, pagal 3.8 scheme pateikiamas sintezės sąlygas taip pat buvo nustatyta, kad susidarė ne tikslinis **8a** junginys, o negryninamas junginių mišinys, tad junginio **8a** išskirti taip pat nepavyko. Taigi, tinkamiausias oksidatorius

pirazolo-izoksazolino dariniams sintetinti šiuo atveju yra natrio hipochlorito tirpalas, kuris ir buvo naudotas tiksliniams izoksazolino dariniams gauti.

Tolesnė izoksazolino junginių sintezė buvo vykdyta naudojant natrio hipochlorito oksidatorių.

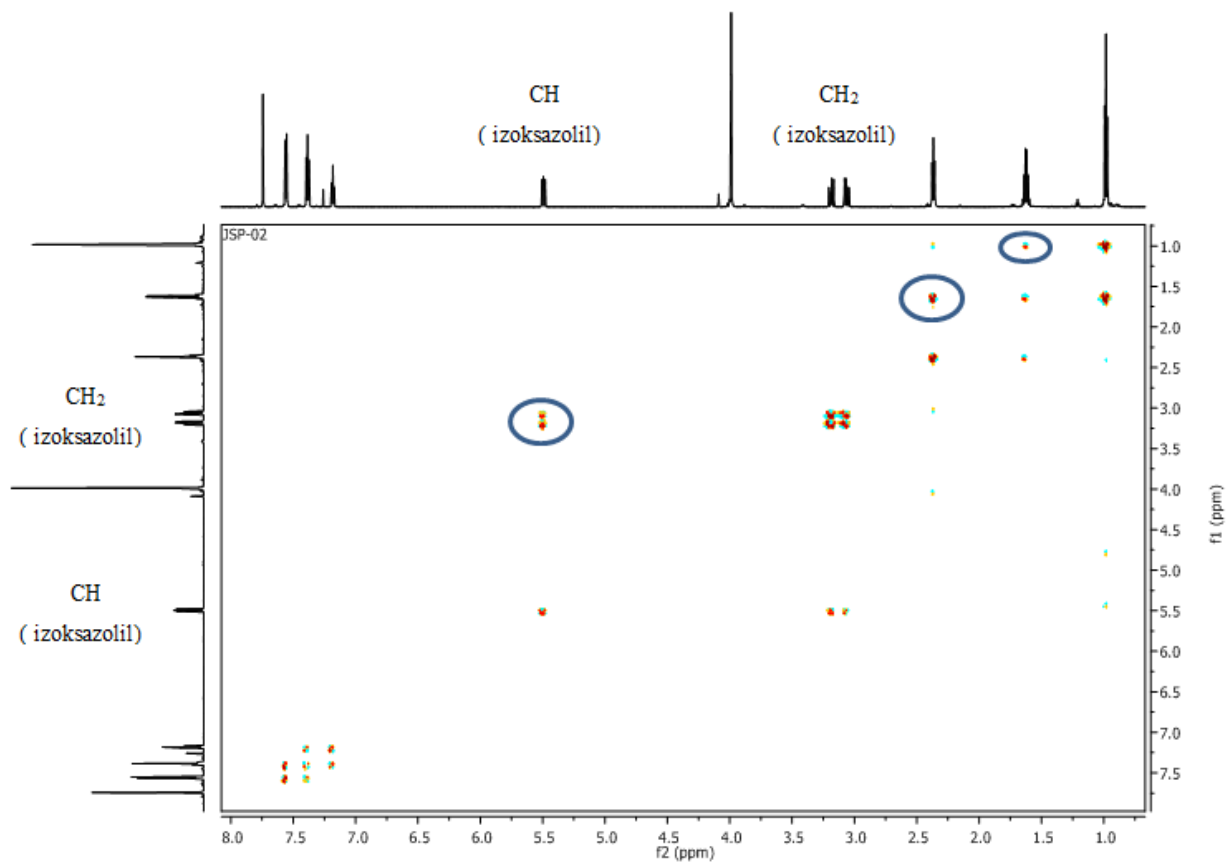
Tikslinio junginio **8a** struktūra buvo įrodyta spektrinės analizės duomenimis. ^1H BMR spektre (3.1. pav.) matomas tripletas ties 0,98 m.d. ($J = 7,4$ Hz) priklausantis metilgrupės protonams esantiems propilpakaite. Propilpakaite dviejų metilengrupių protonų signalai yra šie: sekstetas ties 1,62 m.d. ir tripletas ties 2,37 m.d. ($J = 7,6$ Hz). Taip pat matomas metilgrupės, esančios metoksipakaite protonų singletas ties 3,99 m.d.



3.1.pav. Junginio **8a** ^1H BMR spektras (CDCl_3)

Taip pat spektre stebime izoksazolino žiedo CH–CH₂ protonų signalus, kurie išskaidyti į ABX tipo sistemą. Tokia sistema yra charakteringa junginiams, kurie CH–CH₂ fragmente turi chiralinį centrą. Šiuo atveju junginio **8a** metilengrupės protonų signalai išskaidytas į AB-sistemos dubleto dubletus esančius ties 3,06 m.d., bei 3,19 ($J = 16,8$ Hz). X-sistemos metingrupės protono singletas yra išskaidytas į dubleto dubletą esantį ties 5,49 m.d. ($J = 10,6$ Hz). Galima identifikuoti protono singletą esantį ties 7,74 m.d., kuris priklauso pirazolo fragmente esančiam metingrupės protonui [72] ir yra šiems junginiams būdingoje vietoje.

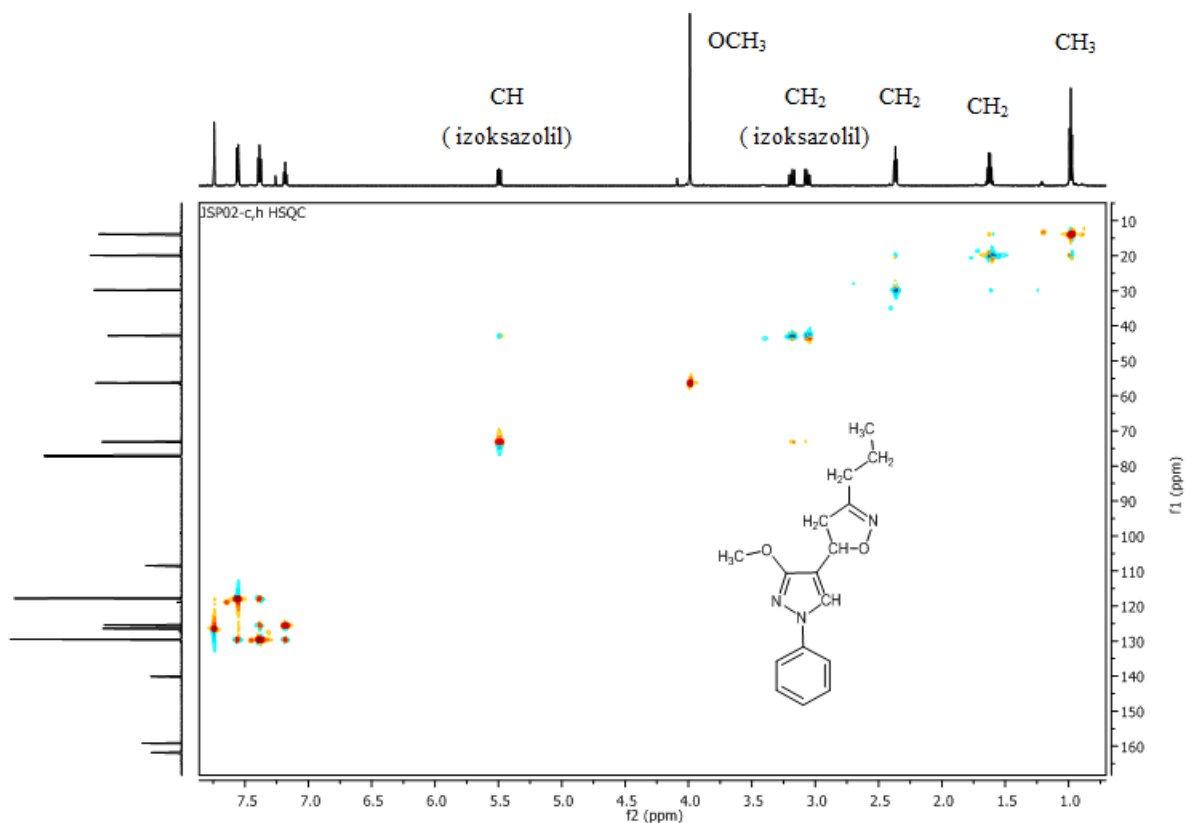
Detalesnei struktūrinei analizei buvo atlikti H,H-COSY bei H,C-HCQS BMR eksperimentai. Junginio **8a** dvimačio H,H-COSY spektre (3.2 pav.) matoma sąveikia tarp izoksazolino fragmente esančių metilengrupės protonų signalų ir metingrupės protono. Šie protonai daugiau jokių sąveikų neturi.



3.2.pav. Junginio **8a** H,H COSY spektras

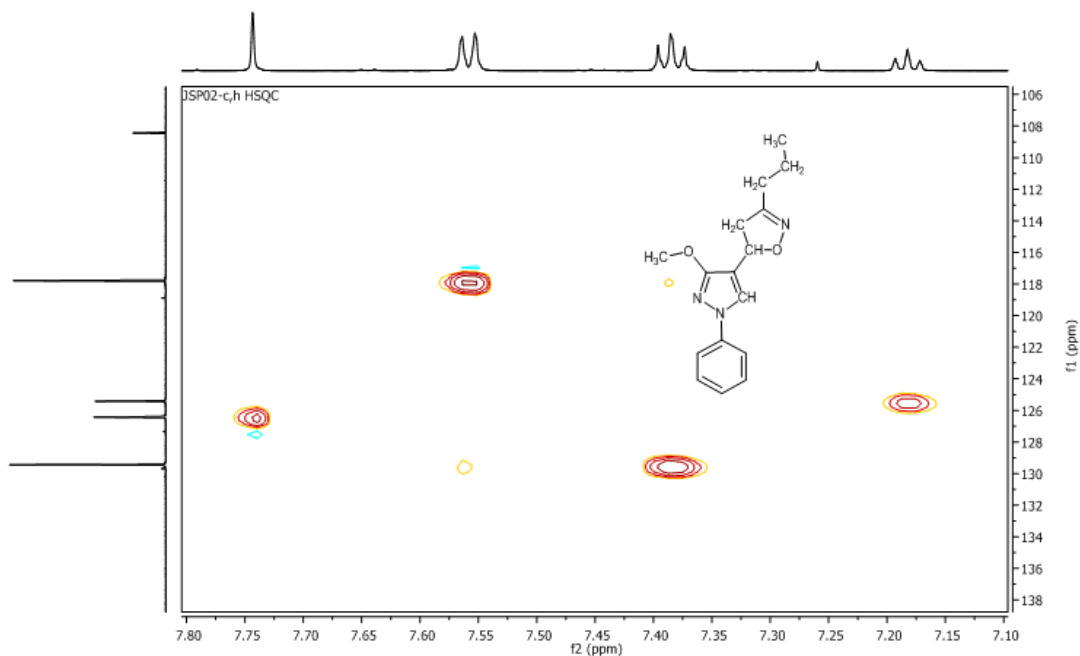
Taip pat matomos propilpakaite esančių metil-metilen, metilen-metilen grupių protonų sąveikos bei aromatiniam fenilpakaite esančių protonų sąveikos. Kadangi pirazolo fragmente metingrupės protonas yra izoliuotas, todėl H,H-COSY dvimačiame spektre nėra šio protono sąveikos su kitais heterociklinio junginio protonais.

Atlikus junginio **8a** H,C-HCQS eksperimentą, jo dvimačiame spektre matoma tiesioginė sąveika tarp protonų ir anglies atomų (3.3 pav.). Propilpakaite esančios metilgrupės anglies atomas yra ties 13,8 m.d., šio pakaito dviejų metilengrupių anglies atomai yra ties 19,9 ir 29,8 m.d. Izoksazolino fragmente esančios metilengrupės anglies atomo signalas yra ties 42,8 m.d., o metingrupės signalas yra ties 73,1 m.d. Taip pat matoma, kad metoksipakaito metilgrupės anglies atomo signalas yra ties 56,3 m.d. Taip pat spektre matomi ketvirtiniai anglies atomų signalai ties 108,4, 140,1, 159,2, 161,8 m.d., kurie neturi tiesioginių sąveikų su struktūroje esančiais protonais.



3.3.pav. Junginio 8a H,C HCQS spektras

Junginio **8a** H,C-HCQS dvimačio spektro fragmente (3.4 pav.) galima identifikuoti aromatinių protonų sąveiką su anglies atomų signaliais.

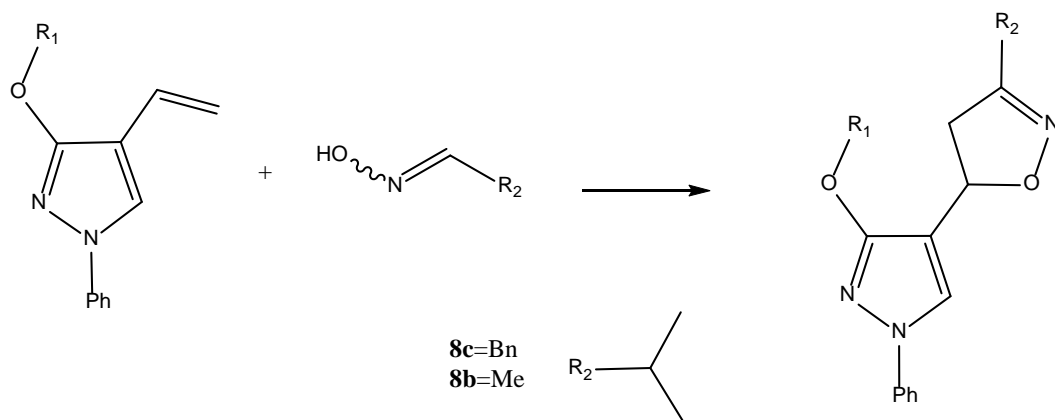


3.4 pav. Junginio **8a** H,C-HCQS spektro fragmentas

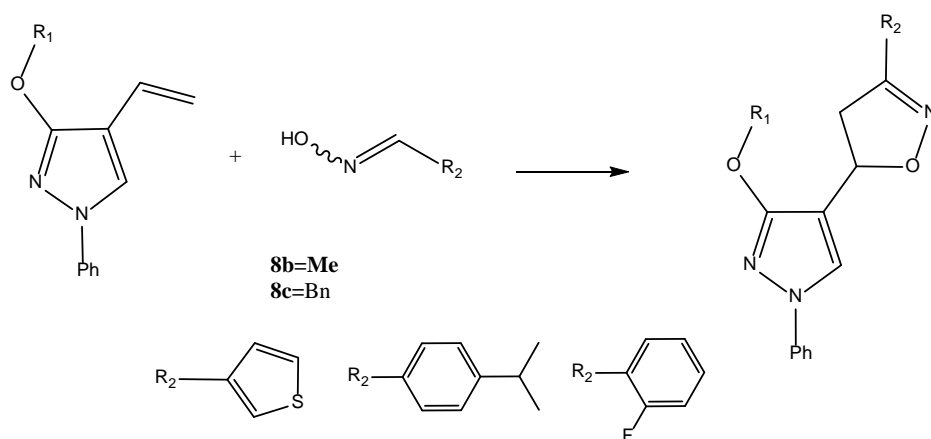
Fenilpakaito protonas ties 7,18 m.d. sąveikauja su anglies atomu esančiu ties 125,4 m.d., protonai esantys ties 7,39 m.d. sąveikauja su anglies atomų esančiu ties 129,4 m.d. Protonai ties

7,55 m.d. sąveikauja su anglies atomu esančiu ties 117,8 m.d. Pirazolilfragmente esantis metingrupės protonas ties 7,74 m.d. sąveikauja su anglies atomu esančiu ties 126,4 m.d.

Pagal anksčiau minėtas sąlygas buvo atlikta 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė su alifatiniais (3.9 schema) ir aromatiniais (3.10 schema) aldoksimais



3.9. schema. 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė su alifatiniais aldoksimais

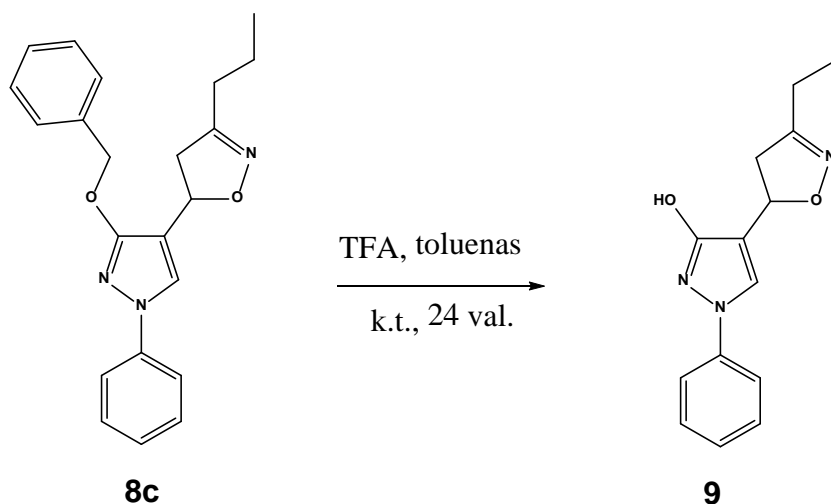


3.10 schema. 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezė su alifatiniais aldoksimais

Pritaikius labiausiai pasiteisusias reakcijos sąlygas buvo susintetinti 6 nauji *N*-fenilpakeisti pirazolo fragmentą turintys izoksazolino dariniai. Toliau vykdytos 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių cheminės transformacijos.

3.3.5-(1*H*-Pirazol-4-il)-izoksazolino darinių cheminės transformacijos

Junginį **8c** veikiant trifluoroacto rūgštimi toluene vyksta benzilgrupės eliminavimas/numušimas ir susidaro hidroksigrupę pirazolo fragmente turintis oksazolinas **9** (3.11. schema, 48 psl.).

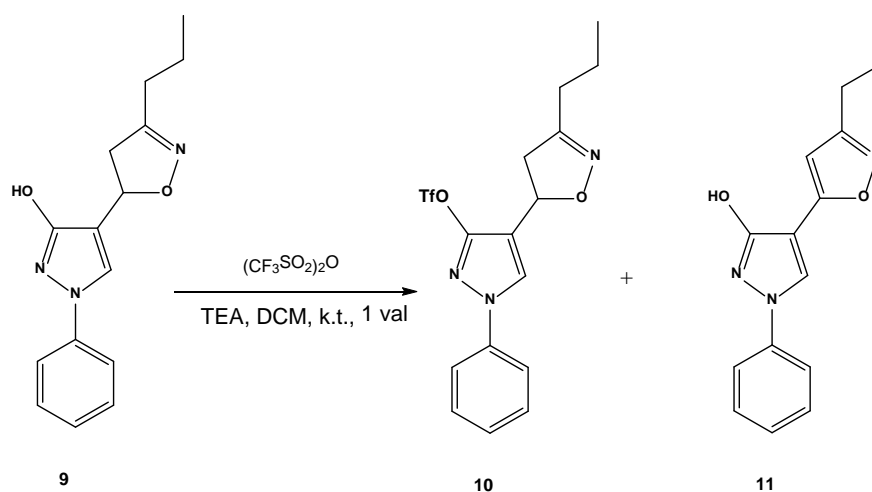


3.11. schema. 1-fenil-4-(3-propil-4,5-dihidro-1,2-oksazol-5-il)-1*H*-pirazol-3-olo 9 sintezė

Šio junginio susidarymą patvirtina ir BMR spektrinės analizės duomenys. ^1H BMR spektre nėra benzilpakaitui priklausančių aromatinių protonų multipleto intervalo 7,21-7,5 m.d. bei benzilpakaito metilengrupės protonų singletu ties 5,36 m.d. Hidroksigrupės buvimą struktūroje patvirtina ir IR spektre esanti sugerties juosta ties $3421\text{ (cm}^{-1}\text{)}$.

Paladžio katalizuojamos reakcijos yra populiariausias būdas funkcionalizuoti organinius heterociklus ir taip gauti naujomis ir/arba geresnėmis savybėmis pasižyminčius junginius. Yra žinoma [73, 74], kad struktūroje esanti triflato funkcinė grupė paladžio katalizuojamose reakcijose atlieka pseudohalogenido vaidmenį [74].

Šiam tikslui pasiekti buvo vykdoma izoksazolino **9** reakcija su trifluormetansulronrūgšties anhidridu. Iš reakcijos mišinio be tikslinio produkto **10** buvo išskirtas izoksazolo žiedą turintis alkoholis **11** (3.12 schema).

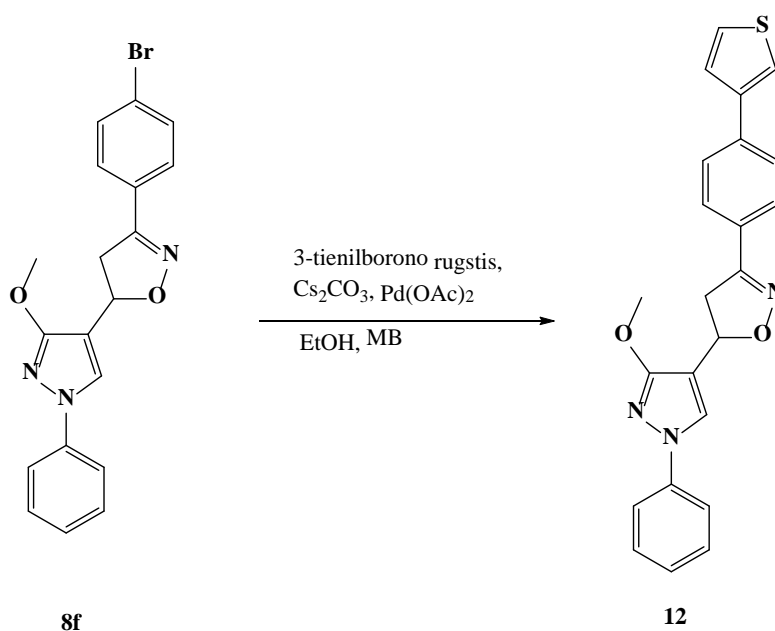


3.12 schema. Junginių **10** ir **11** sintezė

Siekiant ištirti izoksazolino darinių stabilumą, chemines savybes bei nustatyti struktūroje esančių funkcinų grupių aktyvumą, galima vykdyti Pd-katalizuojamą Suzuki kryžminio jungimo reakciją naudojant organinius boro junginius (boroninę rūgštį, kalio trifluorboratą, organoboranus ar boronato esterius) ir aril-/alkil-/ alkenil- ar alkinilhalogenidą [75]. Kaip jau minėta, halogenidą galima pakeisti pseudohalidu pvz.: trifluormetansulronrūgšties anhidridas [74].

Suzuki kryžminio jungimo reakcijos metu galima pailginti įvairias heterociklines sistemas, o vėliau taikyti redukcinio žiedo atidarymo reakcijas.

Šiam tikslui pasiekti buvo pasirinktas halogeno atomą turintis junginys **8f**. Junginui **8f** Suzuki reakcijos sąlygomis reaguojant su 3-tienilborono rūgštimi buvo susintetintas pailgintą konjuguotą sistemą turintis tikslinis junginys **12** (3.13 schema).



3.13. schema. Junginio 12 sintezė

Ilgesnėse konjuguotose sistemose izoksazolino žiedo fragmentas yra sunkiau redukuojamas dėl konjugacijos efekto, todėl būtų įdomu atlikti lyginamuosius redukcinio žiedo atidarymo tyrimus, kuriuose būtų ištirta konjugacijos įtaka izoksazolino žiedo fragmentą turinčiuose junginiuose.

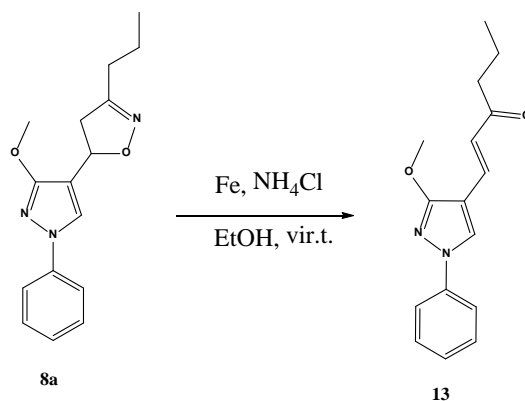
3.4.Redukcinio žiedo atidarymas 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino fragmentą turinčiuose junginiuose

Redukcinio izoksazolo žiedo atidarymo reakcijų produktai gali būti naudingi funkcionalizuotų β-hidroksiketonų, α,β-nesočių ketonų ar γ-amino alkoholių sintezėje [59]. Kaip

jau rašyta šio darbo 25 psl., redukciniam žiedo atidarymui galima naudoti įvairius reduktorius, priklausomai nuo norimo gauti tikslinio junginio.

Kadangi šio darbo tikslas nebuvo gauti konkrečių redukuotos izoksazolino formos junginių, todėl išanalizavus literatūrą, žiedo atidarymui buvo pasirinktas sąlyginai universalus Fe/NH₄Cl reduktorius [59, 61, 62, 76].

Šiame darbe redukcinių žiedo atidarymo reakcijoms vykdyti buvo pasirinkti izoksazolinai 8a,b. Junginį **8a** redukuojant geležies drožlėmis vyksta izoksazolino žiedo atsidarymas. Pagal metodiką, kuri aprašoma šatinyje [76], naudojant reduktorių Fe/NH₄Cl, tikėtasi gauti β-hidroksiketono darinį, tačiau buvo gautas 1*H*-pirazol-4-il-1-hexen-3-onas **13** (3.14 schema).



3.14 schema

Junginio 13 protoniniame spektre (3.4. pav., 51 psl.) matomi propilpakaite esančių metil ir metilen grupių protonų signalai esantys ties 0,97, 1,70 ir 2,58 m.d. atitinkamai.

Taip pat matomas metoksipakaito metilgrupės protonų singletas ties 4.08 m.d. Metingrupių protonai yra išskaidyti į dubletus esančius ties 6,76 ir 7,45 m.d., kurių $J = 15,9$ Hz. Pagal sukinio-sukinio sąveikos konstantos reikšmę galime teigti, kad protonai dvigubo ryšio atžvilgiu yra trans-padėtyje (skirtingose plokštumos pusėse).

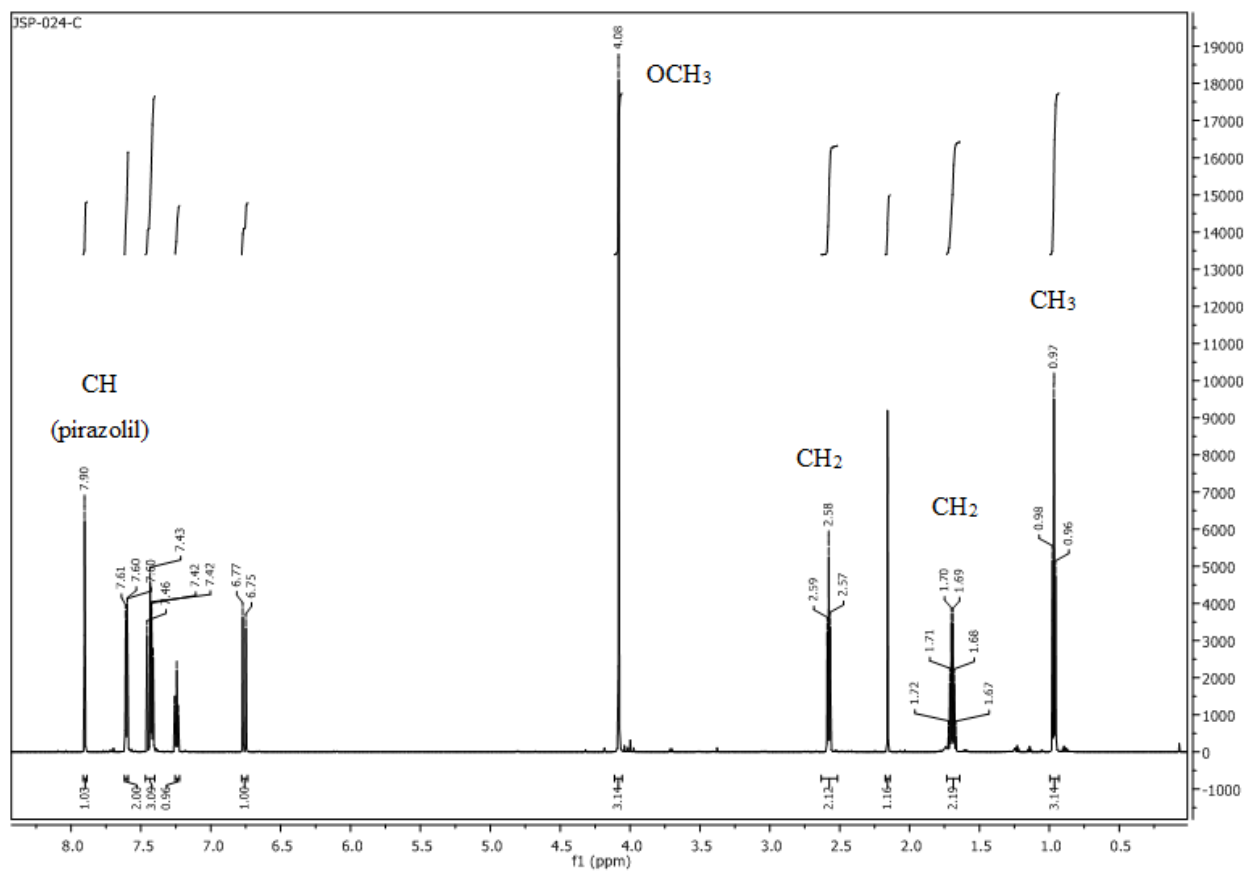
Lyginant su pradinio junginio **8a** ¹H BMR spektru, šiame spektre nėra metilen ir metingrupių protonų signalų, būdingų izoksazolino fragmentui.

¹³C BMR spektre (3.5 pav., 51 psl.) matomas karbonilinio anglies atomo signalas esantis ties 200,9 m.d. ir yra būdingas ketonams [72]. Karbonilinės grupės buvimą struktūroje patvirtina ir IR spektras, kuriame būdingas sugerties signalas yra ties 1682 (cm⁻¹).

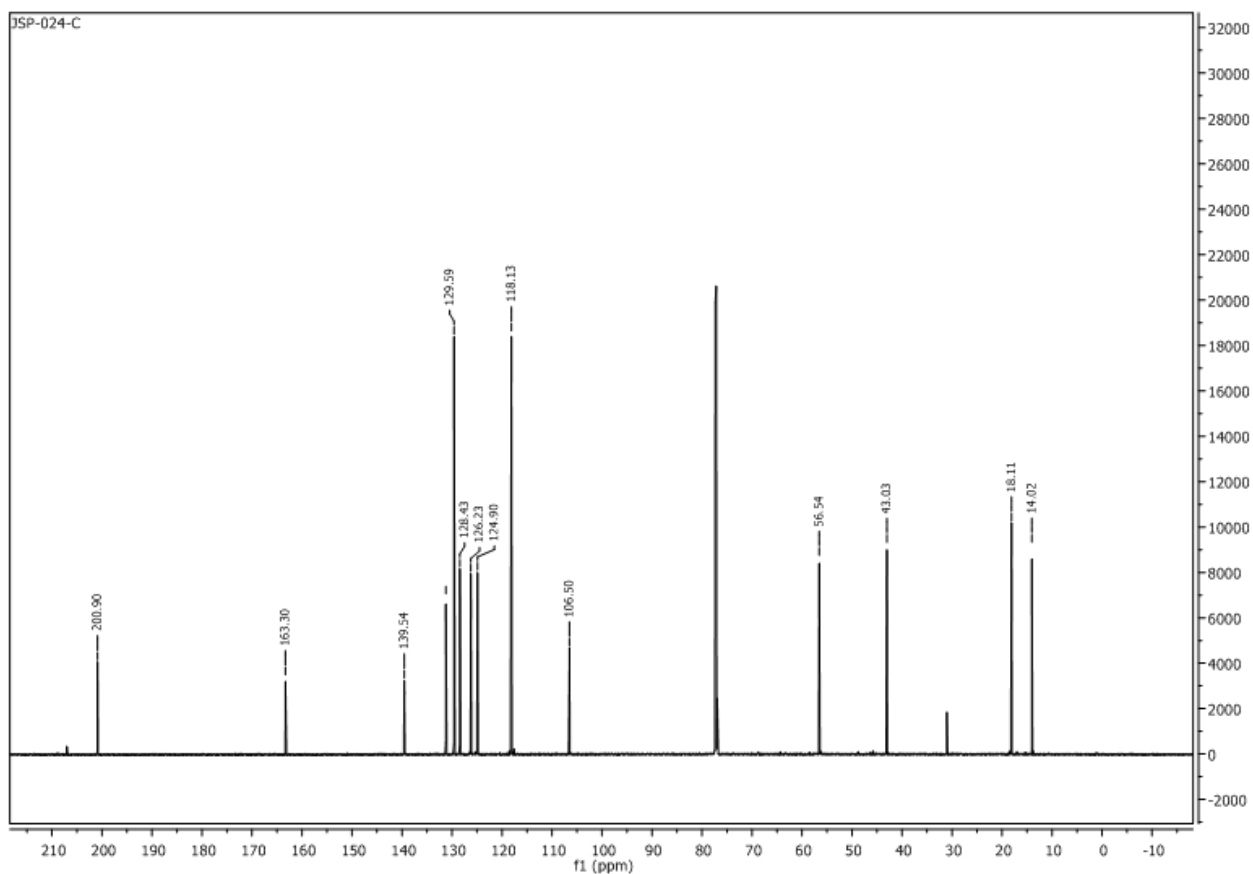
Taip pat remiantis DEPT eksperimento rezultatais (3.6 pav., 52 psl.) įrodome, kad struktūroje yra tik dvi propilpakaite esančios metilengrupės kurių anglies atomų signalai yra ties 18 ir 43 m.d.

Branduolių magnetinio rezonanso spektruose nėra signalų būdingų izoksazolino žiedą turintiems junginiams, todėl galima teigti, kad mūsų susintetinti izoksazolino dariniai yra

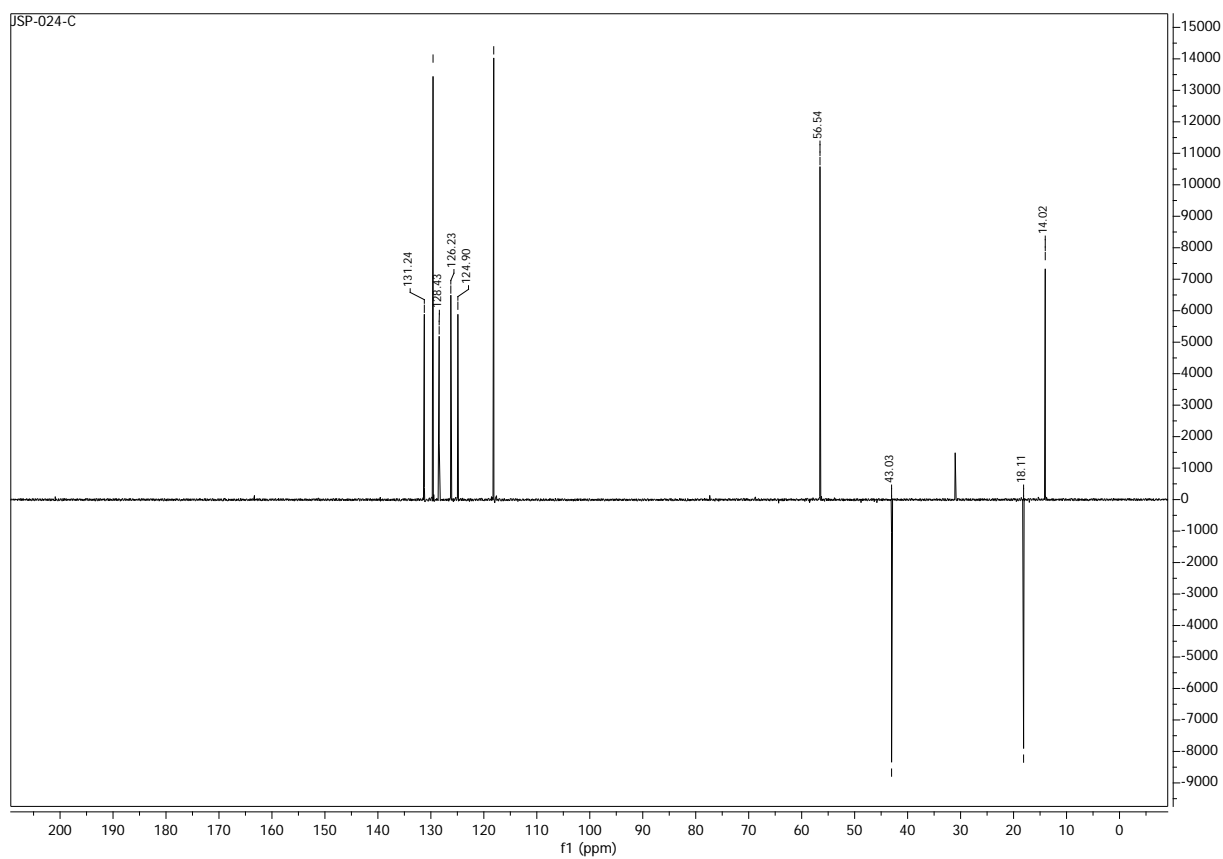
reaktingi ir iš jų, redukcinio žiedo atidarymo reakcijų metų galima nesunkiai gauti naujus nesočius ketodarinius.



3.4.pav. Junginio 13 ¹H BMR spektras (CDCl₃)

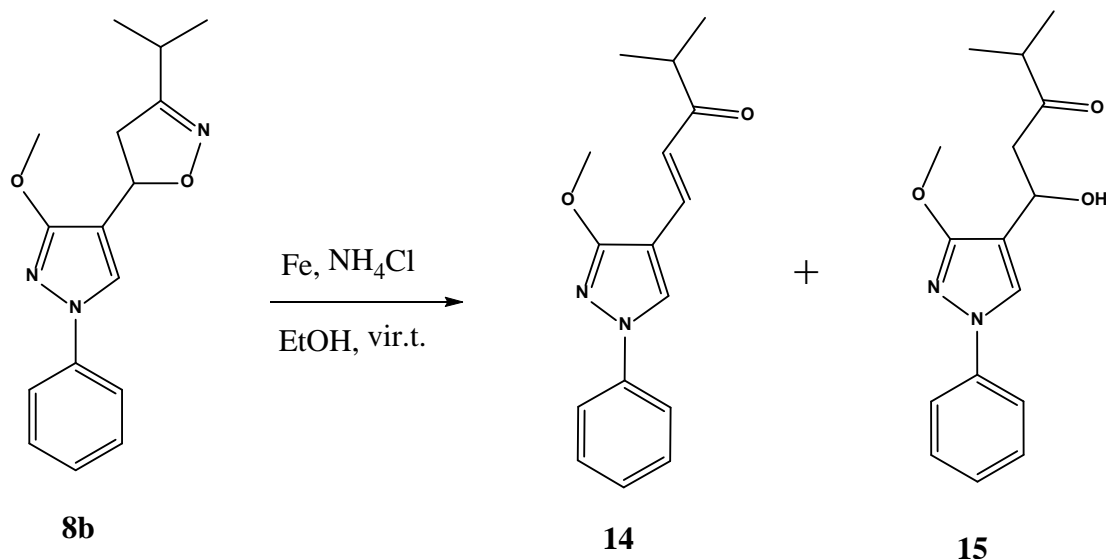


3.5.pav. Junginio 13a ¹³C BMR spektras (CDCl₃)



3.6.pav. Junginio 13a DEPT BMR spektras (CDCl₃)

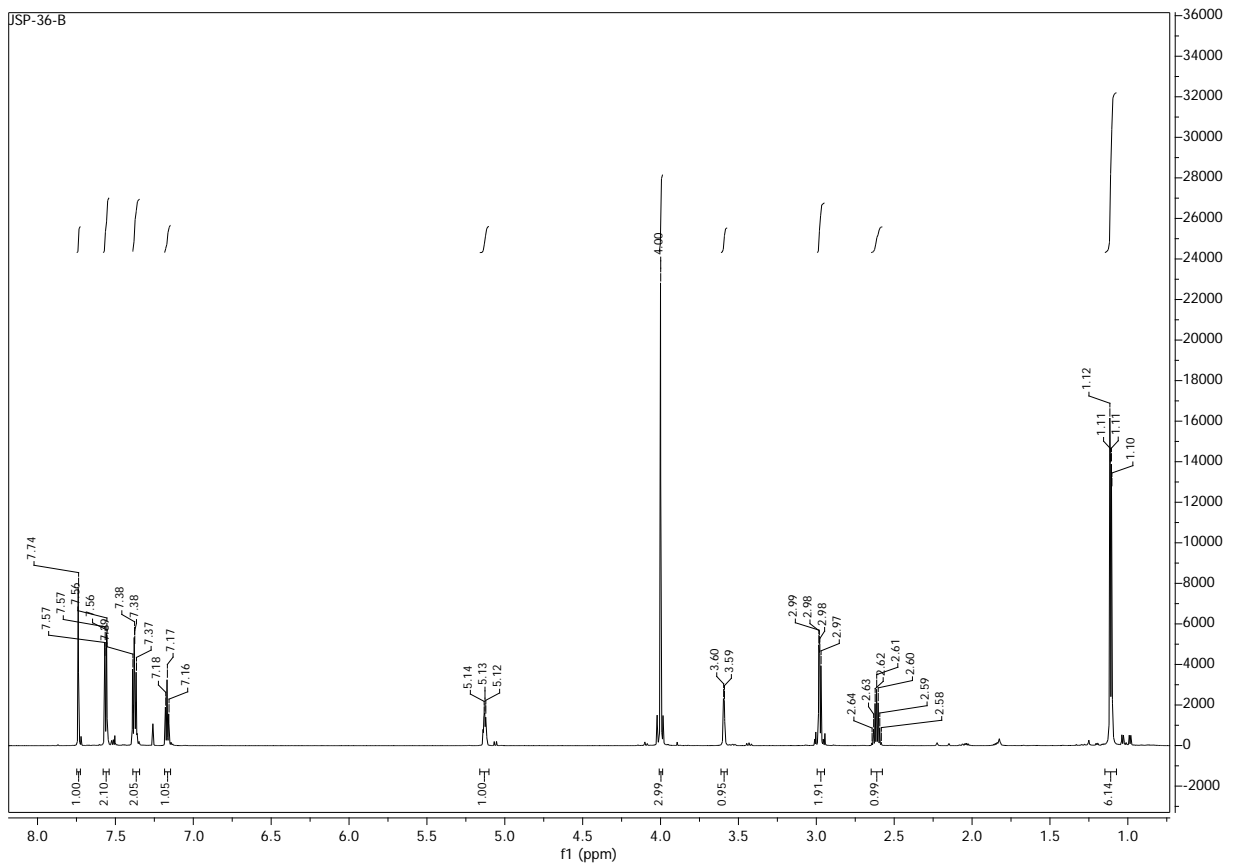
Analogiškomis reakcijos sąlygomis redukuojant junginį **8b** iš reakcijos mišinio buvo išskirtas ne junginys **14**, kuris analogiškas junginiui **13**, bet ir 1-hidroksi-1*H*-pirazolil-4-metilpentan-3-onas **15** (3.15 schema).



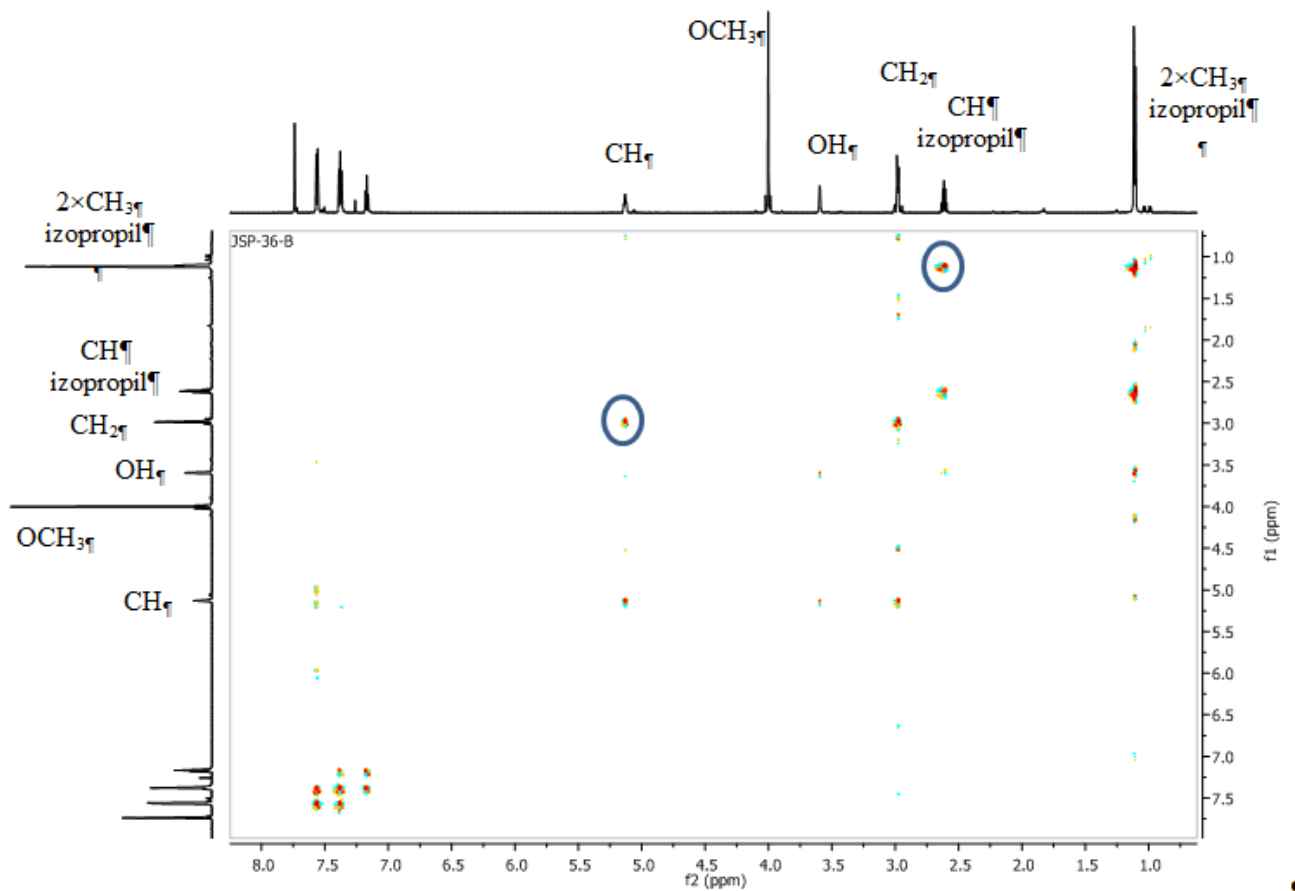
3.15 schema.

Junginio **15** ^1H BMR spektre (3.7 pav, 54 psl.), matomi signalai priklausantys izopropilfragmento metilgrupių protonams ir yra ties 1,11 m.d. Skirtingai nei junginių **13** ir **14** atveju, šiame spektre matomas metilengrupės protonų signalas ties 2,98 m.d. Multipletas esantis ties 2,60 m.d. priklauso metingrūpei esančiai izopropilpakaite. Metingrupės protono signalas esantis ties 5,13 m.d., priklauso CH grupei esančiai prie to paties anglies atomo kaip ir hidroksigrupė, o hidroksigrupės protono signalas yra ties 3,59 m.d. Taip pat spektre matomas pirazolo žiede esančio metingrupės protono singletas ties 7,74 m.d. Signalai buvo priskirti remiantis dvimačio H,H-COSY spektro duomenimis.

Atlikus H,H-COSY eksperimentą (3.8. pav., 54 psl.) ne tik buvo priskirti charakteringi signalai, bet ir nustatytos protonų sąveikos. H,H-COSY dvimatis spektras pateikiamas sekančiame paveiksle. Pirmiausiai matomos aromatinių fenilpakaite protonų tarpusavio sąveikos. Metingrupės protonas esantis ties 5,13 m.d. sąveikauja su metilengrupės protonais esančiais ties 2,98 m.d. Hidroksigrupės protonas esantis ties 3,59 m.d. sąveikų neturi. Metingrupės protono signalas esantis ties 2,61 m.d. sąveikauja su dviejų metilgrupių protonais esančiais ties 1,11 m.d. Tai įrodo, kad šis protonas yra izopropilpakaite.



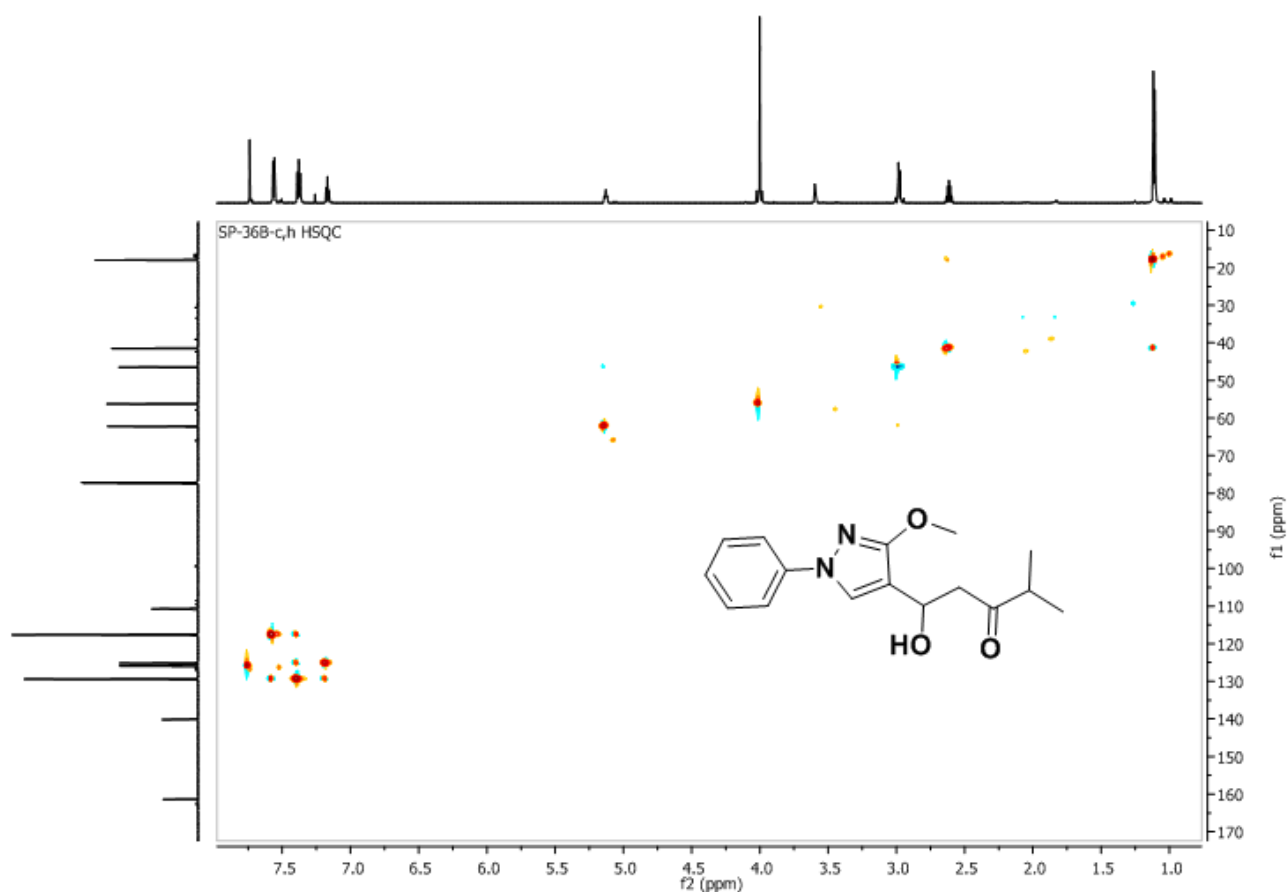
3.7.pav. Junginio 15 ^1H BMR spektras (CDCl_3)



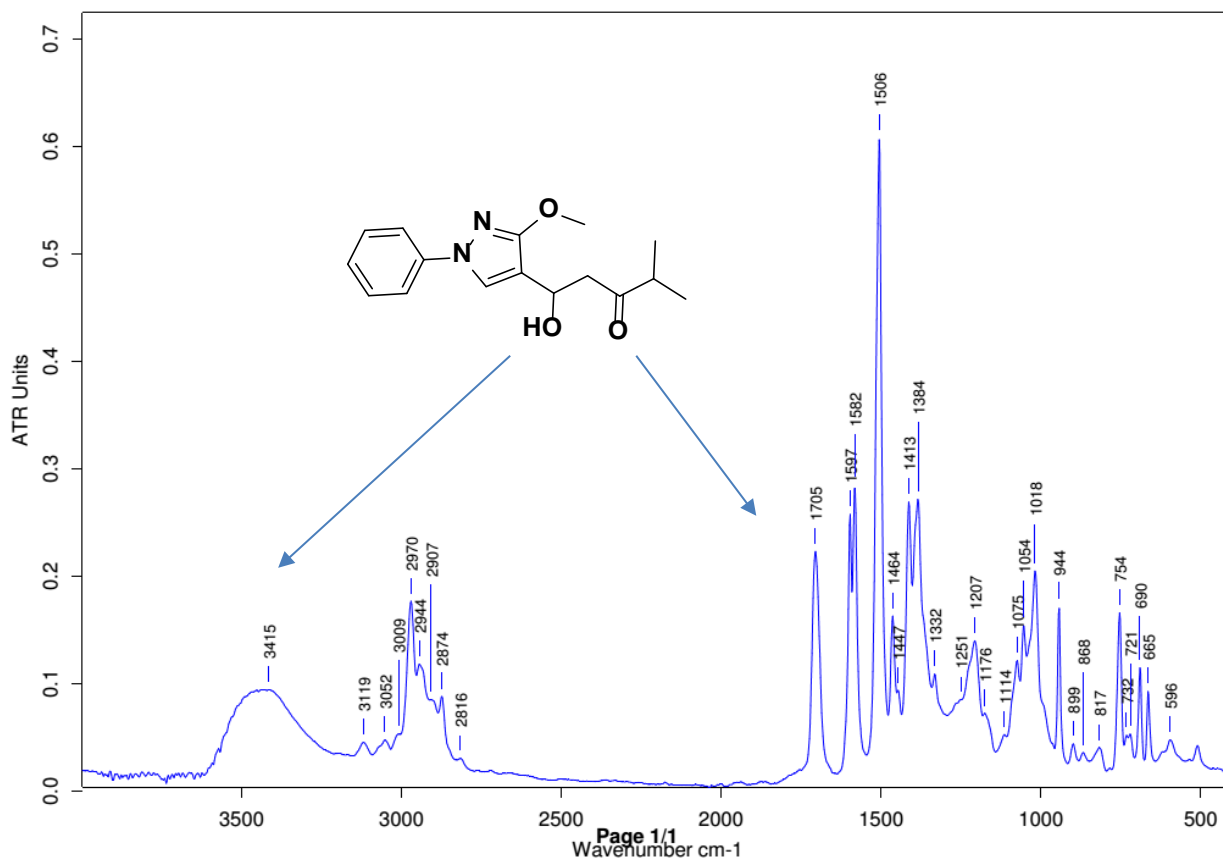
3.8 pav. Junginio 15 H,H-COSY dvimatis spektras

Taip pat ^{13}C BMR spektre matomas karbonilinio anglies atomo signalas ties 215,7 m.d., kuris yra pasislinkęs į silpnesnių laukų pusę lyginant su junginiu **14**. Hidroksikarbonilinio darinio **15** susdarymą patvirina ir IR spektras (3.10 pav., 56 psl.), kuriame matomos charakteringos sugerties juostos. Hidroksigrupės sugerties juosta yra ties 3415 cm^{-1} , o karbonilinio anglies atomo sugerties juosta yra ties 1705 cm^{-1} .

Remiantis H,C-HSQC eksperimento rezultatais buvo išnagrinėta anglies atomų ir protonų tiesioginė sąveika. Junginio **15** H,C-HSQC dvimatis spektras pateikiamas sekančiame paveiksle.



3.9 pav. Junginio **15** H,C-HSQC dvimatis spektras



3.10.pav. Junginio 15 ¹C IR spektras

Junginio 15 susidarymas redukcijos reakcijos metu leidžia teigti, kad tikslinių produktų susidarymas tiesiogiai priklauso nuo pakaitų, esančių izoksazolino fragmente, prigimties. Ši savybė leidžia selektyviai sintetinti norimus junginius.

IŠVADOS

1. Naujų 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių sintezės metu nustatyta, kad trietilaminas 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijose mažina tikslinių junginių išeigas.
2. Nustatyta, kad naudojant hipervalentinius jodo darinius 5-(3-metoksi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-propil-4,5-dihidro-1,2-oksazolo sintezėje gaunamas neskirstomas junginių mišinys.
3. Optimizuojant junginio pirazolo-izoksazolino darinio 8a sintezės sąlygas, išeiga labiausiai priklausė nuo reakcijoje naudojamo tirpiklio.
4. Vykdamas junginio (**1b**) redukcinių žiedo atidarymą, priklausomai nuo reakcijos trukmės gali būti gaunami skirtingi tiksliniai junginiai: ilginant ilginant reakcijos trukmę iki 24 val. gaunamas **2b**, tuo tarpu po reakciją vykdamas 1 valandą gaunamas **3b**.
5. Ilgėjam 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino darinių konjugacijai, vykdamas redukcinių žiedo atidarymo reakcijas tikslinių junginių išeigos mažėja.
6. Darbo metu susintetinti nauji 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolino, 5-(1*H*-pirazol-4-il)-izoksazolo dariniai.
7. Vykdamas redukcinių žiedo atidarymo reakcijas buvo gauti acikliniai pirazolo dariniai: nesotūs ketonai 13 ir 14 bei hidroksiketonas 15.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Baltrušis, R.; Dienys, G.; Mickevičius, V.; Šačkus, A.; Vainilavičius, P. Organinė chemija, 2 dalis. Vilnius: leidykla Aldorija, 1999, 261 p. ISBN: 9986-820-02-2.
2. Turchi, I. J. S.; Dewar, M. J. S. Chemistry of oxazoles. *Chemical Reviews*, **1975**, vol. 75 (4), p. 389-437.
3. Gabriel, S.; Heyman, Th. Über Darstellung und Eigenschaften einiger Oxazoline. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 1890, vol. 23 (2), p. 2493-2502.
4. Shogo, T.; Hideo, T. An Efficient Oxidative Conversion of Aldehydes into 2-Substituted 2-Oxazolines Using 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin. *Synthesis*, 2009, vol. 2009 (14), p. 2329-2332.
5. Sayama, S. A convenient synthesis of oxazolines and imidazolines from aromatic aldehydes with pyridinium hydrobromide perbromide in water. *Synlett*, 2006, no. 10, p. 1479-1484.
6. Garg, P.; Chaudhary, S., Milton, M. D. *The Journal of Organic Chemistry*. 2014, vol. 79 (18), p. 8668-8677.
7. Kumar, A. J.; Jauaroopa, P. Isoxazoles: Molecules with potential medicinal properties. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2013, vol. 3 (2), p. 294-304.
8. Brukštus, A.; Tumkevičius, S. Heterociklinių junginių chemija. Vilnius: Vilniaus pedagoginio universiteto leidykla, 2008, 257 p. ISBN: 978-9955-20-310-0.
9. Elderfield, R. C. *Heterocyclic Compounds*. Vol. 5. New York: John Wiley and Sons, 1957, 252 p. ISBN: Bookseller Inventory # 5706180.
10. Eicher, T.; Hauptman, S. *The Chemistry of Heterocycles: structures, reactions, synthesis and applications*, 2nd edition. Wiley – VCH GmbH and Co, KGaA, 2003, 571 p. ISBN: 3-527-30720-6.
11. Terent'ev, P. B.; Lomakina, N. P. Reactions of oxazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1976, vol. 12 (5), p. 483-500.
12. Pinho, M.; Teresa, M. V. D. Recent Advances on the synthesis and reactivity of isoxazoles. *Current Organic Chemistry*, 2005, vol. 9 (10), p. 925-958.
13. Adachi, I.; Harada, K.; Miyazaki, R.; Kano, H. Isoxazoles. XXII. A New Synthesis of 4-Isoxazolines and Their Thermal Conversion into Pyrroles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1974, No. 1, p. 61-69.

14. Wipf, P.; Yasunori, A.; Benedum, T. E. A practical method for oxazole synthesis by cycloisomerization of propargyl amides. *Organic Letters*, **2004**, vol. 6 (20), p. 3593-3595.
15. Moorthie, V., A.; McGarrigle, E., M.; Stenson, R., Aggarwal, K., V. Studies towards a biomimetic synthesis of α -cyclopiazonic acid: L synthesis of 5-substituted isoxazole-carboxylic esters. *ARKIVOC: Archive for Organic Chemist*, 2007, p. 139-151.
16. Jack, J., L.; Name Reactions: a collection of detailed mechanism and synthetic application. Springer Berlin Heidelberg, 2009, 556 p. ISBN: 978-3-642-01052-1.
17. Kulkarni, B., A.; Ganesan, A. A solid – phase equivalent of van Leusen's TosMIC, and its application in oxazole synthesis. *Tetrahedron Letters*, 1999, vol. 40 (30), p. 5633-5636.
18. Anthony, G. M. Barrett, G. M. A.; Cramp, S. M.; Hennessey, A. J.; Procopiou, A. P.; Roberts, S. R. Oxazole synthesis with minimal purification: synthesis and application of ROMPgel Tosmic reagent. *Organic Letters*, 2001, vol. 3 (2), p. 271-273
19. Maga, J. A.; Katz, I. The chemistry of oxazoles and oxazolines in foods. *C R C Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2009, vol. 14 (3), p. 295-307.
20. Murai, K.; Takahata, Y.; Matasushita, T.; Fujioka, H. Facile preparation of oxazole-4-carboxylates and 4-ketones from aldehydes using 3-oxazolines-4-carboxylates as intermediates. *Organic letters*, 2010, vol. 12 (15), p. 3456-3456.
21. Bergman, E. D. The Oxazolidines. *Chemical Reviews*, 1953, vol. 53 (2), p. 309-352.
22. Favreau, S.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, M.; Dunach, E.; Fellous, R. Novel synthesis of 3-oxazolines. *Tetrahedron Letters*, 2000, vol. 41, p. 9787-9790.
23. Büchel, K. H.; Falbe, J.; Hagemann, H.; Hanack, M.; Klamann, D.; Kreher, R. P.; Kropf, C.; Regitz, M.; Schaumann, E. Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry Vol. E 23p, 4th Edition Supplement: Indexes to the Complete E-Series: Synopsis of the Structure of Houben-Weyl II. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 2014, ISBN: 9783131827746.
24. Kumar, K. A.; Govindaraju, M.; Renuka, N.; Vasanth Kumar, G. Isoxazolines: an insight to their synthesis and diverse applications. *Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, vol. 7 (3), p. 250-257.
25. Djurendi, E.; Vujašovic, S. D.; Sakač, M.; Ajdukovic, J.; Gakovic, A.; Kojic, V.; Bogdanovic, G.; Klisuric, O.; Gaši, K. P. Synthesis and biological evaluation of some new 2-oxazoline and salicylic acid derivatives. *Archive for Organic Chemistry*, 2011, p. 83-102.

26. Sayama, S. A Convenient Synthesis of Oxazolines and Imidazolines from Aromatic Aldehydes with Pyridinium Hydrobromide Perbromide in Water. *Synlett*, 2006, vol. 10, p. 1479-1484.
27. Takahashi, S.; Togo, H. An Efficient Oxidative Conversion of Aldehydes into 2-Substituted 2-Oxazolines Using 1,3-Diiodo-5,5-dimethylhydantoin. *Synthesis*, 2009, vol. 14, p. 2329-2332.
28. Goud, D. R.; Pathak, U. A Mild and Efficient Synthesis of 2-Oxazolines via Transamidation-Cyclodehydrosulfurisation of Thioamides with 2-Aminoethanol. *Synthesis*, 2012, vol. 44, p. 3678-3682.
29. Garg, P.; Chaudhary, S.; Milton, M. D. Synthesis of 2-Aryl/Heteroaryloxazolines from Nitriles under Metal- and Catalyst-Free Conditions and Evaluation of Their Antioxidant Activities. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol. 79, p. 8668-8677.
30. Boissarie, P. J.; Hamilton, Z. E.; Lang, S.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J. A Powerful Palladium-Catalyzed Multicomponent Process for the Preparation of Oxazolines and Benzoxazoles. *Organic Letters*, 2011, vol. 13, p. 6184-6187.
31. Fukuhara, T.; Hasegawa, C.; Hara, S. A Facile Synthesis of Oxazolines, Thiazolines, and Imidazolines Using α, α -Difluoroalkylamines. *Synthesis*, 2007, vol. 10, p. 1528-1534.
32. Senadi, G. C.; Hu, W. P.; Hsiao, J. S.; Vandavasi, J. K.; Chen, C. Y.; Wang J.-J. Facile, Selective, and Regiocontrolled Synthesis of Oxazolines and Oxazoles Mediated by ZnI_2 and $FeCl_3$. *Organic Letters*, 2012, vol. 14, p. 4478-4481.
33. Büchel, K. H.; Falbe, J.; Hagemann, H.; Hanack, M.; Klamann, D.; Kreher, R. P.; Kropf, C.; Regitz, M.; Schaumann, E. Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry Vol. E 23p, 4th Edition Supplement: Indexes to the Complete E-Series: Synopsis of the Structure of Houben-Weyl II. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 2014, ISBN: 9783131827746.
34. Minakata, S.; Okumura, S.; Nagamachi, T.; Takeda, Y. Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using t-BuOI and Their Cycloaddition. *Organic Letters*, 2011, vol. 13, p. 2966-2969.
35. Yoshimura, A.; Middleton, R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Koski, S.R.; Maskaev, A. V.; Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine Catalyzed Generation of Nitrile Oxides from Oximes and their Cycloaddition with Alkenes or Alkynes. *Organic Letters*, 2013, vol. 15, p. 4010-4013.
36. Pennicot, L.; Lindell, S. The Preparation of 2-Isloxazolines from *O*-propargylic Hydroxylamines via Tandem Rearrangement – Cyclisation Reaction. *Synlett*, 2006, no. 3, p. 0463-0465.

37. Knight, D. V.; Proctor, A. J.; Clough, J. M. New Regiospecific Catalytic Approaches to 4,5-Dihydroisoxazoles and 2,5-Dihydroisoxazoles from *O*-Propargylic Hydroxylamines. *Synlett*, 2010, vol. 4, p. 628-632.
38. Han, L.; Zhang, B.; Xiang, C.; Yan, J. One-pot Synthesis of Isoxazolines from Aldehydes Catalyzed by Iodobenzene. *Synthesis*, 2014, vol. 46 (04), p. 503-509.
39. Mendelsohn, B. A.; Lee, S.; Kim, S.; Tayssier, F.; Aulakh, V. S.; Ciufolini, M. A. Oxidation of Oximes to Nitrile Oxides with hypervalent Iodine Reagents. *Organic Letters*, 2009, vol. 11 (7), p. 1539-1542.
40. Cecchi, L.; De Sarlo, F.; Machetti, F. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as an Efficient Reagent for the Synthesis of Isoxazole Derivatives from Primary Nitro Compounds and Dipolarophiles: The Role of the Base. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 21, p. 485-4860.
41. Zu, X.; Wang, Y. F.; Ren, W.; Zhang, F. L.; Chiba, S. TEMPO-Mediated Aliphatic C-H Oxidation with Oximes and Hydrazones. *Organic Letters*, 2013, vol. 15, p. 3214-3214.
42. White, C. M. Adding Aliphatic C-H Bond Oxidation to Synthesis. *Science*, 2012, vol. 335, p. 807.
43. Newhouse, T.; Baran, P. S. If C-H Bonds Could Talk – Selective C-H Bond Oxidation. *Angewandte Chemie*, 2011, vol. 50, p. 3362-3374.
44. Itoh, K. I.; Sakamaki, H.; Nakazato, N.; Horiuchi, A.; Horn, E.; Horiuchi, C. A. A Convenient and Efficient One-Pot Synthesis of 3-Acylisoxazoles Using Iron (III) Salts. *Synthesis*, 2005, vol. 20, p. 3541-3548.
45. Vilela, G., D.; Rosa, R., R.; Schneider, P. H.; Bechtold, I. H.; Eccher, J.; Merlo, A. A. Expedient preparation of isoxazoles from Δ^2 -isoxazolines as advanced intermediates for functional materials. *Tetrahedron Letters*, 2011, vol. 52, p. 6569-6572.
46. Jia, Q. F.; Benjamin, P. M. S.; Huang, J.; Du, Z.; Zheng, X.; Zhang, K.; Conney, A. H.; Wang, J. Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazoles via Enamine [3+2] Cycloaddition. *Synlett*, 2013, vol. 24, p. 79-84
47. Jia, Q. F.; Benjamin, P. M. S.; Huang, J.; Du, Z.; Zheng, X.; Zhang, K.; Conney, A. H.; Wang, J. Synthesis of 3,4-Disubstituted Isoxazoles via Enamine [3+2] Cycloaddition. *Synlett*, 2013, vol. 24, p. 79-84.
48. Osborn, H. M. I.; Gemmell, N.; Harwood, L. M. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of carbohydrate derived nitrones and oximes. *The Royal Society of Chemistry*, 2002, vol. 22, p. 2419-2438.

49. Chaudhry, P.; Schoenen, F.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Aube, J. One – step synthesis of oxazoline and dihydrooxazine libraries. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2007, vol. 9, p. 473-476
50. Chatzopoulou, E.; Davies, P. W. Highly regioselective synthesis of 2,4,5-(hetero)aryl substituted oxazoles by intermolecular [3+2]-cycloaddition of unsymmetrical internal alkynes. *Chemical Communications*, 2013, vol. 49, p. 8617-8619.
51. Nesi, R.; Turchi, S.; Giomi, D. New Perspectives in Oxazole Chemistry: Synthesis and Cycloaddition Reactions of a 4-Nitro-2phenyl Derivative. *American Chemical Society*, 1996, vol. 61, p. 7933-7936.
52. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloaddition: Past and Future. *Angewandte Chemie*, 1963, vol. 2 (10), p. 565-632.
53. Padwa, A. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Angewandte Chemie*, 1976, vol. 15 (3), p. 123-180.
54. Kurt, V.; Jørgensen, K. A. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chemical Review*, 1998, vol. 98, p. 863-909.
55. Sustmann, R. A Simple Model for Substituent Effects in Cycloaddition reactions. I. 1,3-Dipolar Cycloadditions. *Tetrahedron Letters*, 1971, vol. 12 (29), p. 2717-2720.
56. Karlsson, S. Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides, Thiocarbonyl Ylides, and Nitrones. Doctoral thesis. Organic Chemistry, Department of Chemistry, Royal Institute of Technology (KTH), SE-100 44, Stockholm, Sweden. p. 4., ISBN: 91-7283-475-7.
57. Martin, W. B.; Kateley, L. J.; Wisner, D. C.; Brummond, C. A. Microscale Synthesis of a Diphenylisoxazoline by a 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Journal of Chemical Education*, 2002, vol. 79 (2), p. 225-227
58. Saito, S.; Ishikawa, T.; Moriwake, T. *J. The Journal of Organic Chemistry*. 1994, vol. 59, p. 4375.
59. Nagireddy, J. R.; Tranmer, G. K.; Carlson, E.; Tam, W. N-O Cleavage reactions of heterobicycloalcene – fused 2-isoxazolines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2014, vol. 10., p. 2200-2205.
60. Karpaviciene, I.; Lapinskaite, R.; Brukstus, A.; Cikotiene, I. Reductive Ring Cleavage of Nonconjugated Δ^2 -Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones with Aluminium and Copper(II) Chloride. *Synlett*, 2012, vol. 23, p. 381-384.
61. Jung, S. H.; Lee, J. E.; Koh, H. Y. Cleavage of N-O Bonds by Samarium Diiodide: A New Entry to Chemoselective Methods for the Conversion of Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 1998, vol. 19 (1), p. 33-35.

62. Tang, S.; He, J.; Sun, Y.; He, L.; She, X. Efficient and Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-2-isoxazolines: Versatile Synthons for Isoxazoles, β -Lactams, and γ -Amino Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 2010, vol. 75 (6), p. 1961-1966.
63. Yadav, J. S.; Reddy, J.; Reddy, P. A. N.; Reddy, B. V. S. Stereoselective Synthesis of *anti*-1,3-aminoalcohols *via* Reductive Opening of 4-Amidotetrahydropyrans Derived from the Prins/Ritter Sequence. *Organic Letters*, 2013, vol. 15 (3), p. 546-549.
64. Nonn, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. Synthesis of highly functionalized β -aminocyclopentanecarboxylate stereoisomers by reductive ring opening reactions of isoxazolines. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2012, vol. 8, p. 100–106.
65. O'Brien, D. F.; Gates Jr. J. W. Some Reactions of 3-Hydroxy-1-phenylpyrazole. *Journal of Organic Chemistry*, 1966, vol. 31 (5), p. 1538-1542.
66. Kleizienė, N.; Arbačiauskienė, E.; Holzer, W.; Šačkus, A. 4-Bromo-3-methoxy-1-phenyl-1*H*-pyrazole. *Molbank*, 2009, vol. 4., M639.
67. Rajput, A. P.; Girase, P. D. Review article on Vilsmeier-Haack reaction. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 2012, vol. 3 (1), p.25-43.
68. Arbačiauskienė, E.; Martynaitis, V.; Krikštolaitytė, S.; Holzer, W.; Šačkus, A. Synthesis of 3-substituted 1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-carbaldehydes and the corresponding ethanone by Pd-catalysed cross-coupling reactions. *Archive for Organic Chemistry*, 2011, vol. 11., p. 1-21.
69. Chun, Y. Z.; Deng, X. M.; Sun, X. L.; Zheng, J. C.; Tang, Y. Highly enantioselective synthesis of isoxazoline N-oxides. *ChemComm*, 2008, p. 738-740.
70. Yoshimura, A.; Zhu, C.; Middleton, R.; Todora, A. D.; Kastern, B. J.; Maskaev, A. V.; Zhdankin, V. V. Hypiodite mediated synthesis of isoxazolines from aldoximes and alkenes using catalytic KI and Oxone as the terminal oxidant. *ChemComm*, 2013, vol. 49, p. 4800-4802.
71. Zagulyaeva, A. A.; Banek, C. T.; Yusobov, M. S.; Zhdankin, V. V. Hofmann Rearrangement of Carboxamides Mediated by Hypervalent Iodine Species Generated in Situ from Iodobenzene on Oxone: Reaction Scope and Limitations. *Organic Letters*, 2010, vol. 12 (20), p. 4644-4647.
72. Abood, N.; Al-Hillfi, A. Theoretical NMR investigation of pyrazole and substituted pyrazoles, DNMR and ^1H spin-lattice relaxation times. The first Scientific Conference the Collage of Sciences 2013.
73. Cohen, D. T.; Buchwald, S. L. Mild Palladium-Catalyzed Cyanation of (Hetero)aryl Halides and Triflates in Aqueous Media. *Organic Letters*, 2015, vol. 17 (2), p. 202-205.

74. Smyth, L. S.; Phillips, E. M.; Chan, V. S.; Napolitano, J. G.; Henry, R. Shekhar, S. Pd-Catalyzed Synthesis of Aryl and Heteroaryl Triflones from Reactions of Sodium Triflinate with Aryl (Heteroaryl) Triflates. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, vol. 81 (3), p. 1285-1294.
75. Hoshi, T.; Honma, T.; Mori, A.; Konishi, M.; Sato, T.; Hagiwara, H.; Suzuki, T. An Active, General, and Long-Lived Palladium Catalyst for Cross-Couplings of Deactivated (Hetero)aryl Chlorides and Bromides with Arylboronic Acids. *Organic Chemistry*, 2013, vol. 78, p. 11513-11524.
76. Jiang, D.; Chen, Y. Reduction of Δ^2 -Isoxazolines to β -Hydroxy Ketones with Iron and Ammonium Chloride as Reducing Agent. *The Journal of Organic Chemistry*, 2008, vol (73), p. 9181-9183.