



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**Elena Ščerbetkaitė**

**ARILPAKEISTŲ 1,3,3-TRIMETIL-3'-FENIL-1,3-  
DIHIDRO-4*H*-SPIRO[INDOLO-2,5'-[1,2]OKSAZOLO]  
DARINIŲ SINTEZĖ IR OPTINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro darbas

**Vadovas**

dr. Rasa Tamulienė

**Kaunas, 2017**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**  
**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**ARILPAKEISTŲ 1,3,3-TRIMETIL-3'-FENIL-1,3-  
DIHIDRO-4*H*-SPIRO[INDOLO-2,5'-[1,2]OKSAZOLO]  
DARINIŲ SINTEZĖ IR OPTINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

Baigiamasis magistro darbas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

**Vadovas**

Dr. Rasa Tamulienė

**Recenzentas**

Dr. Neringa Kleizienė

**Darbą atliko**

Elena Ščerbetkaitė

**Kaunas, 2017**



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Elena Ščerbetkaitė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

**ARILPAKEISTŲ 1,3,3-TRIMETIL-3'-FENIL-1,3-  
DIHIDRO-4*H*-SPIRO[INDOLO-2,5'-[1,2]OKSAZOLO]  
DARINIŲ SINTEZĖ IR OPTINIŲ SAVYBIŲ TYRIMAS**

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

2017 m. birželio mėn. 12 d.

Kaunas

Patvirtinu, kad mano, **Elenos Ščerbetkaitės**, baigiamasis darbas tema „Aрилpakeistų 1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezė ir optinių savybių tyrimas“ 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)

---

(parašas)

## TURINYS

SANTRUMPŲ ŽODYNAS.....	6
SANTRAUKA.....	7
SUMMARY.....	7
ĮVADAS .....	8
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	10
1.1. Nitrilo oksidų 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos .....	11
1.2. Izoksazolino darinių gavimo reakcijos .....	12
1.3. 1,3-Dipolinio cikloprijungimo reakcijos naudojant nitronus.....	17
1.4. Sacharidų-izoksazolinų heterociklinių sistemų sintezė.....	19
1.5. Izoksazolino darinių reakcijos .....	21
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI .....	24
2.1. Benzaldehido oksimų (VIIa,b) bendrasis sintezės aprašymas .....	24
2.1.1. <i>Z,E</i> -Benzaldehido oksimas (VII a) .....	24
2.1.2. ( <i>E</i> )-4-Brombenzaldehido oksimas (VII b) .....	25
2.2. 5-Pakeistų 2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolo darinių (VIII a-c ir IX) bendrasis sintezės aprašymas.....	25
2.2.1. 2,3,3-Trimetil-5-(naftalen-2-il)-3 <i>H</i> -indolas (VIII a).....	26
2.2.2. 5-(3-Chlorofenil)-2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolas (VIII b).....	26
2.2.3. 2,3,3-Trimetil-5-fenil-3 <i>H</i> -indolas (VIII c).....	27
2.2.4. 2,3,3-Trimetil-5-(3-tienil)-3 <i>H</i> -indolas (IX) .....	27
2.3. Izoksazolino darinių (XIII a-d, XIV ir XVI a,b) bendrasis sintezės aprašymas .....	28
2.3.1. 1,3,3-Trimetil-5-(naftalen-2-il)-3'-fenil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[indolo-2,5'- [1,2]oksazolas] (XIII a) .....	29
2.3.2. 5-(3-Chlorofenil)-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[indolo-2,5'- [1,2]oksazolas] (XIII b) .....	30
2.3.3. 1,3,3-Trimetil-3',5'-difenil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIII c).....	31

2.3.4. 5-(4-Metoksifenil)-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIII d) .....	32
2.3.5. 5-Brom-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIV) .....	32
2.3.6. 1,1,3-Trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[benz[ <i>e</i> ]indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XVI a) .....	33
2.3.7. 3'-(4-Bromfenil)-1,1,3-trimetil-1,3-dihidro-4' <i>H</i> -spiro[benz[ <i>e</i> ]indolo]-2,5'-[1,2]oksazolas (XVI b) .....	34
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS .....	35
3.1. 5-Arilpakeistų 2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolo darinių sintezė .....	37
3.2. 5-Arilpakeistų 2,3,3-trimetil-3 <i>H</i> -indolo darinių alkilinimas .....	38
3.3. Spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezė .....	39
3.4. Spiro[benz[ <i>e</i> ]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezė.....	41
3.5. Išsami junginio XIII a spektrinė analizė .....	43
3.6. Optinių savybių tyrimas .....	47
IŠVADOS .....	50
LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	51

## SANTRUMPŲ ŽODYNAS

Ac	acetilgrupė
ACN	acetonitrilas
Ar	aromatinė grupė
[bmim]BF <sub>4</sub>	1-butil-3-metilimidazoltetrafluorboratas
CH <sub>3</sub> Cl	chloroformas
CDCl <sub>3</sub>	deuteriuotas chloroformas
d	dubletas
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktanas
DCM	dichlormetanas
DMAD	dimetilacetilendikarboksilatas
Et	etilgrupė
EtOH	etanolis
EtOAc	etilacetatas
Et <sub>3</sub> N (TEA)	triethylaminas
HRMS	aukštos rezoliucijos masių spektroskopija
hν	sužadinimas ultravioletine spinduliuote
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>J</i>	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
m	multipletas
m.d.	milijoninės dalys
Me	metilgrupė
MeOH	metanolis
MHz	megahercas
MS	masių spektroskopija
NB(C)S	<i>N</i> -brom(chlor)sucinimidas
Ph	fenilgrupė
s	singletas
THF	tetrahidrofuranas
TMSO	trimetilsiloksigrupė
UV	ultravioletinė spektroskopija
δ	cheminis poslinkis
<sup>13</sup> C BMR	anglies <sup>13</sup> C izotopo branduolių magnetinis rezonansas
<sup>1</sup> H BMR	protonų magnetinis rezonansas

Ščerbetkaitė, Elena. Arilpakeistų 1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezė ir optinių savybių tyrimas. Magistro baigiamasis darbas / vadovas dr. Rasa Tamulienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas, organinės chemijos katedra.

Mokslo kryptis ir sritis: Fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *spirooksazolas, 2,3,3-trimetil-3*H*-indolas, fluorescencija*

Kaunas, 2017. 54 p.

## SANTRAUKA

Funkcionalizuoti izoksazolino dariniai yra plačiai naudojami antibakterinių, priešnavikinių, antivirusinių vaistų sintezėje, taip pat, hormonų sukeltoms ligoms gydyti. 1,3-Dipolinis cikloprijungimas yra nesudėtingas metodas gauti naujiems penkianariams heterociklams, todėl šis metodas buvo pasirinktas sintetinti naujiems spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] dariniams.

Apibendrinant, buvo gauti nauji spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] dariniai. Buvo ištirtos gautų junginių optinės savybės, o struktūros buvo patvirtintos remiantis  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  BMR, IR spektroskopija, MS, HRMS spektrometrija ir elementine analize.

Ščerbetkaitė, Elena. Synthesis Of Arilsubstituted 1,3,3-Trimethyl-3'-phenyl-4*H*-spiro[indole-2,5'-[1,2]isoxazole] Derivatives And Investigation of Optical Properties. Master's of Chemistry final degree project / supervisor dr. Rasa Tamulienė. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Research area in: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *spirooxazole, 2,3,3-trimethyl-3*H*-indole, fluorescence.*

Kaunas, 2017. 54 p.

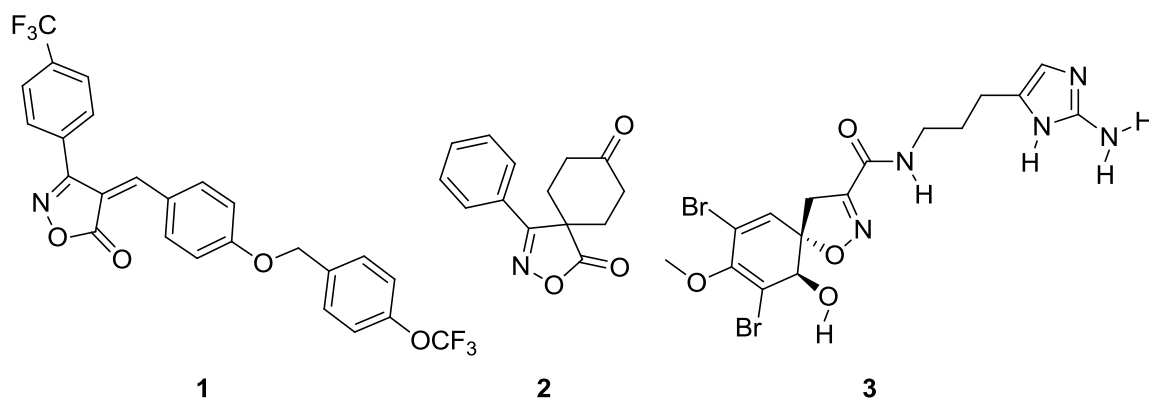
## SUMMARY

Functionalized isoxazoline derivatives are widely used for the antibacterial, antitumor, antiviral drug synthesis and for the treatment of diseases caused by hormones. 1,3-Dipolar cycloaddition is a simple method to obtain five-membered heterocyclic systems. This method was chosen to synthesize the new spiro[indole-2,5'-[1,2]oxazole] derivatives.

In summary, new spiro[indole-2,5'-[1,2]oxazole] derivatives were synthesized and optical properties were investigated. The structures of the target compounds were confirmed by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR spectroscopy, MS, HRMS spectrometry and elemental analysis.

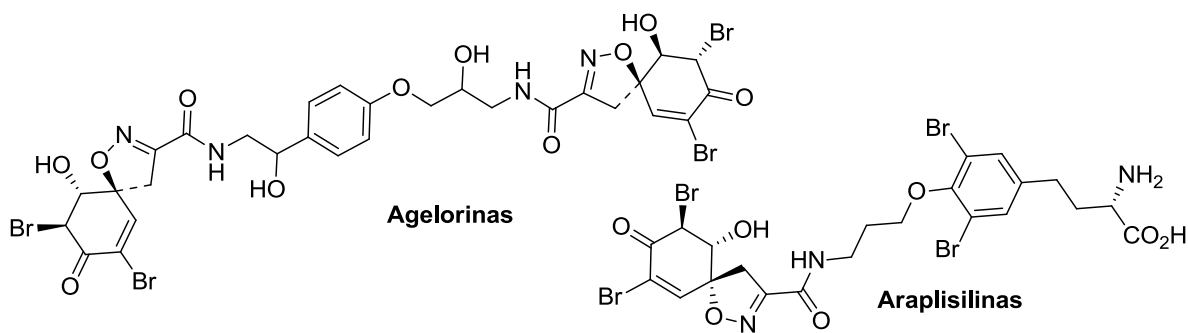
## IVADAS

Izoksazolino heterociklinis fragmentas, kaip būtinas struktūrinis elementas, yra daugelio farmaciškai ir biologiškai aktyvių junginių struktūrose. Pavyzdžiui, izoksazol-5-ono darinys **1** pasižymi antituberkulioziniu poveikiu, junginys **2** padeda kovoti su nutukimu [1], o spiroizoksazolinai **3** pasižymi citotoksiniu veikimu (žr. 1 pav) [2].



**1 pav.** Izoksazolino heterociklinį fragmentą turintys biologiškai aktyvūs junginiai

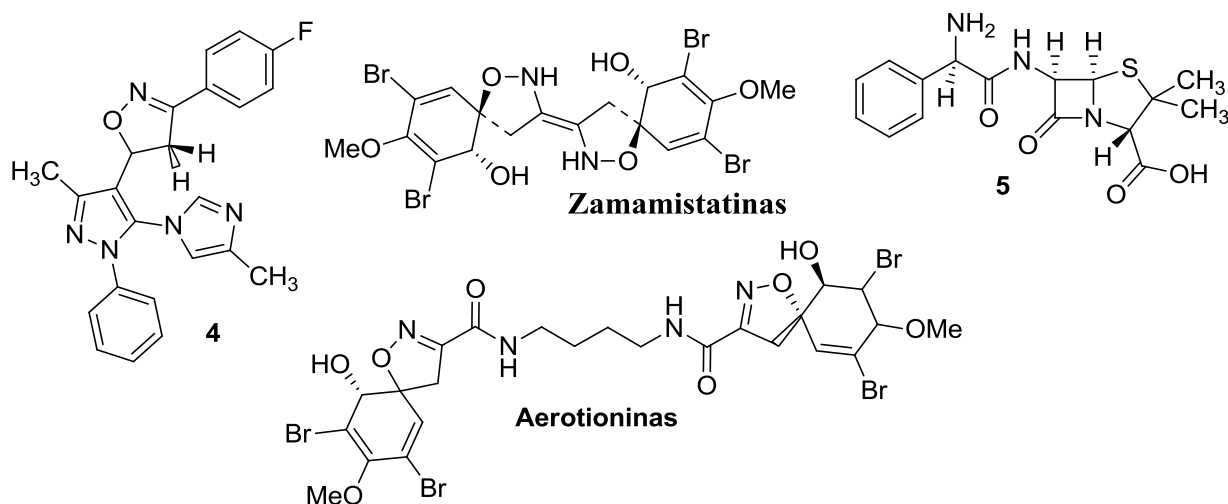
Kai kurie natūralūs junginiai, savo struktūroje turintys izoksazolino fragmentą, pasižymi ir kitomis naudingomis biomedicininėmis savybėmis (žr. 2 pav). Pavyzdžiui, araplisilinas yra ATP fermentų inhibitorius, o agelorinas, spiroizoksazolino darinys gautas iš tirozino, veikia prieš patogenus, tokius kaip *Bacillus subtilis* ir *Micrococcus luteus* [3].



**2 pav.** Biologiniu aktyvumu pasižymintys spiroizoksazolinų dariniai

Taip pat, zamamistatinas - natūralus produktas, išskirtas iš Okinawan'o kempinės *Pseudoceratina purpurea*, demonstruoja didelį antibakterinį aktyvumą prieš *Rhodospirillum salexigens*, o aerotioninas - antimikobakterinį aktyvumą. Izoksazolino fragmentą turintis junginys **4** pasižymi maksimaliu aktyvumu prieš *V. Cholera* ir *S. Typhi* palyginus su plataus spektro antibiotiku ampicilinu **5** (žr. 3 pav) [3].





### 3 pav. Izoksazolino fragmentą turintys antibiotikai

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

**Darbo tikslas** – susintetinti naujus arilpakeistus 1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinius bei ištirti gautų junginių optines savybes.

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

- surinkti ir išanalizuoti literatūrą apie izoksazolino darinių sintezę;
- remiantis literatūros šaltiniuose pateikiamomis sintezės metodikomis susintetinti pradinius junginius: 5-arilpakeistus 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo darinius ir benzaldehido oksimus;
- atlikti 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijas ir gauti pailgintą konjuguotą ir kondensuotą  $\pi$ -elektronų sistemą turinčius spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinius;
- įrodyti susintetintų junginių struktūras remiantis spektrinės analizės duomenimis;
- ištirti susintetintų junginių optines savybes.

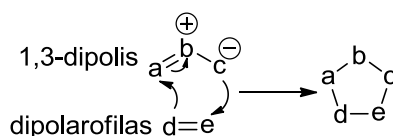
# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

Izoksazolinas (žr. 1.1 pav.) yra nesotus penkianaris aromatinis heterociklinis junginys, turintis deguonies ir azoto hetero atomus esančius pirmoje ir antroje pozicijoje.



1.1 pav. Izoksazolino žiedas

Populiarus ir universalus metodas penkianarį žiedą turinčių heterociklų sintezėje yra 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos, kurių metu reaguoja dipolarofilas (pavyzdžiui, alkenas, alkinas, karbonilas arba nitrilas) ir 1,3-dipolinis agentas (pavyzdžiui, nitrilo oksidas) (1 schema).



1 schema

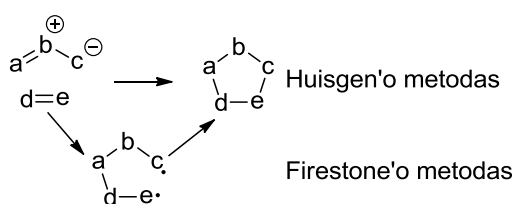
Nitrilo oksido cikloprijungimo reakcijos prie alkenų metu formuojasi izoksazolino fragmentą turintys dariniai, kurie yra daugialypiai junginiai bifunkcinių ir natūralių junginių sintezėje [4].

1,3-Dipolis - triatomės  $\pi$ -elektronų sistemos, su keturiais  $\pi$ -elektronais pasiskirsčiusiais dipolio struktūroje. Šie 1,3-dipoliai gali būti skirstomi į du tipus: alil tipo (nitronai, azometinilidai, azometiniminai, karbonililidai ir karboniliminai) ir propargil-alenil tipo (nitrilo oksidai, nitrilo iminai, nitrilo ilidai, diazoalkenai ir azidai) (žr. 1.2 pav).



1.2 pav. 1,3-dipolių klasifikacija

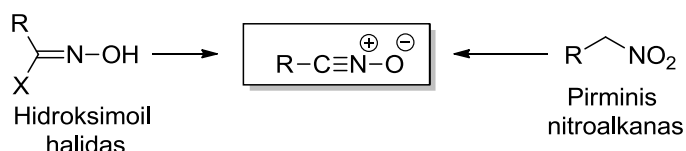
1,3-Dipolio cikloprijungimas prie dipolarofilų gali vykti sinchroniškai (Huisgen'o metodas) arba palaipsniui, atsižvelgiant į diradikalo pobūdį (Firestone'o metodas) (2 schema).



2 schema

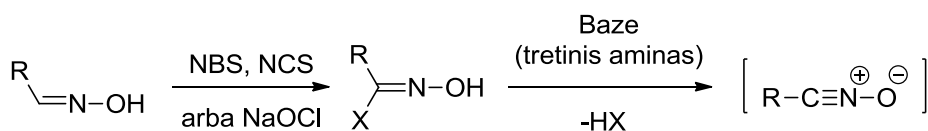
## 1.1. Nitrilo oksidų 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos

Nitrilo oksidų 1,3-dipolinis cikloprijungimas prie alkenų yra galingas ir efektyvus metodas izoksazolino dariniams gauti. Nitrilo oksidai yra reaktingi, santykinai nestabilūs dipoliai, kurie yra generuojami *in situ*, dviem pagrindiniais būdais: iš hidrosimoiil halidų (X - Br arba Cl, Huisgen'o metodu) arba iš pirminių nitroalkanų (Mukaiyama metodu) (3 schema).



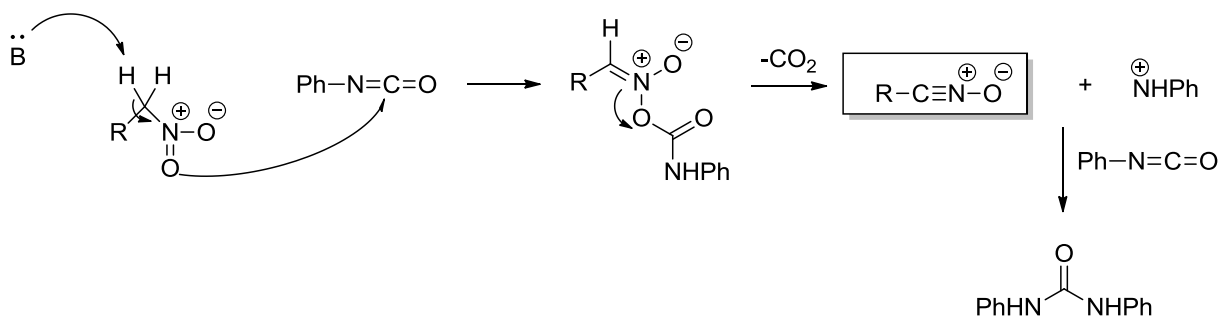
3 schema

Pagal Huisgen'o metodą nitrilo oksidų formavimas iš oksimų vykdomas dviem žingniais: pirmiausiai, vykdomas aldoksimų halogeninimas, kurio metu susidaro hidrosimoiilhalidas, tada gautas halidas dehidrohalogeninamas baze (TEA) (4 schema). Oksimo halogeninimas gali būti atliekamas su *N*-brom- arba *N*-chlorsucinimidu arba natrio hipochlorito tirpalu. Taip pat, hidrosirūgščių halidams gauti gali būti naudojami ir kiti halogeninimo agentai, tokie kaip chloraminas-T, trifluoracto rūgštis [4].



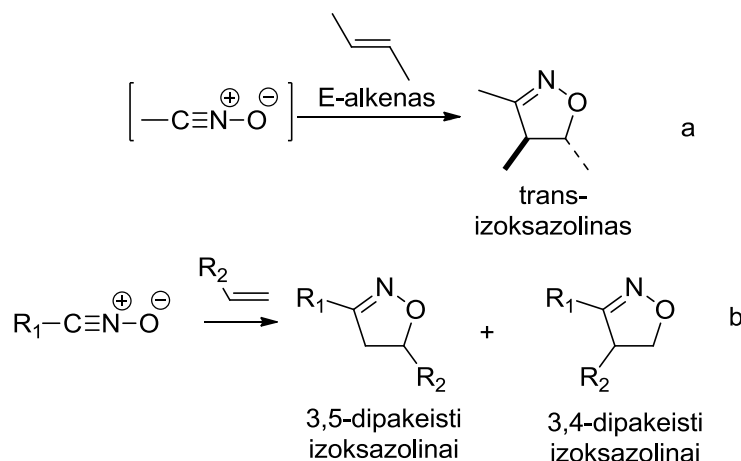
4 schema

Kitas metodas (Mukaiyama) taikomas *in situ* gauti nitrilo oksidus - pirminių nitroalkanų dehidrinimas. Naudojami hehidrinimo agentai yra fenilizocianatas, di-tert-butilo karbonatas, etilo chlorformatas ir kt.; dažniausiai naudojama bazė - trietilaminas. Galimas nitrilo oksidų paruošimas iš pirminių nitroalkanų pavaizduotas 5 schemeje.



5 schema

Cikloprijungimo reakcija tarp nitrilo oksidų ir simetriškų alkenų yra stereospecifinė transformacija, lydinti *cis*-izoksazolinų susidarymą, jeigu reaguoja *Z*-alkenai, ir *trans*-izoksazolinų - reaguojant *E*-alkenamams (6 *schema*, a). Nitrilo oksidų ir monopakeistų alkenų cikloprijungimo reakcijos vyksta susidarant dviems regioizomerams: 3,5-dipakeistiems ir 3,4-dipakeistiems cikloprijungimo produktai (6 *schema*, b).

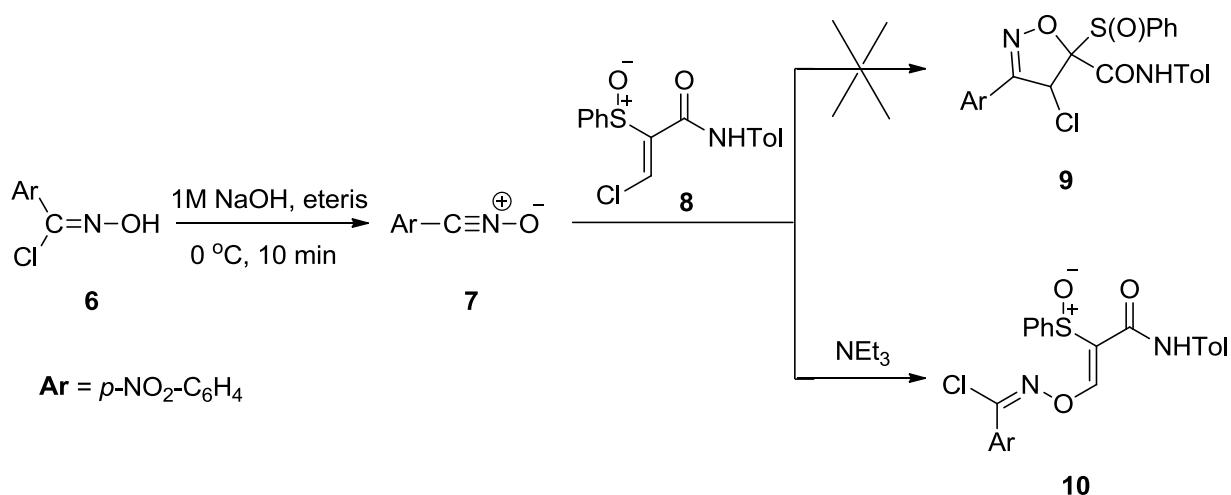


**6 schema**

## 1.2. Izoksazolino darinių gavimo reakcijos

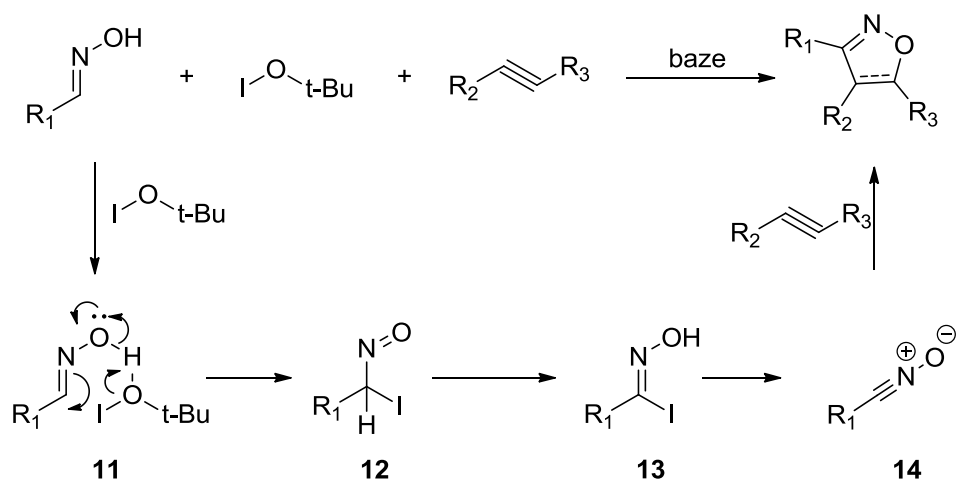
Heterocikliniai junginiai, turintys savo sudėtyje azoto arba deguonies heteroatomą, pasižymi plačiu biologiniu veikimu, įeina į vaistų, skirtų gydyti mikrobus, grybelių, bakterijų sukeltoms ligoms bei kitiems sutrikimams gydyti. Dėl šių priežasčių izoksazolino dariniai yra plačiai kuriami ir sintetinami [5].

M. Kissane'o ir kt. [6] aprašė preliminarius *p*-nitrobenzonitrilo oksido ir benzensulfinilpakeisto  $\beta$ -chlorakrilamido **8** 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijų tyrimus (7 *schema*). Vykstant šio tipo reakcijai tarp jau minėtų junginių, iš *p*-nitrobenzohidroksimoilchlorido **6** susidaro *p*-nitrobenzonitrilo oksidas **7** baze naudojant trietilaminą. Vykstant cikloprijungimo reakcijai norimas izoksazolino produktas **9** nebuvo gautas. Vietoj to vyko nukleofilinis junginio **6** prijungimas prie junginio **8**  $\beta$ -anglies atomo ir susidarė junginys **10** (7 *schema*).



7 schema

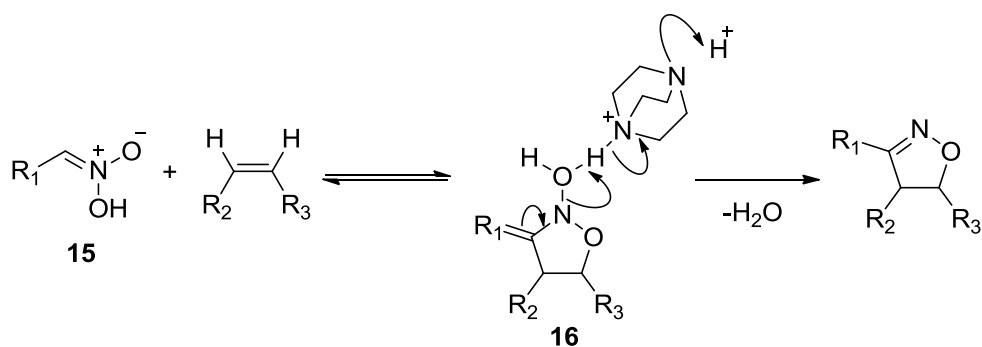
Nors tikslus mechanizmas dar nėra aiškus, 8 schemoje pateikiama numanoma reakcijos eiga, remiantis atliktais eksperimentais. Žinoma [7], kad *t*-BuOCl greitai reaguoja su NaI. Tada, *t*-BuOI pridamas į benzaldoksimo tirpalą, ko pasekoje susidaro tarpinis junginys **13**. Remiantis šiais duomenimis, greičiausiai cikloprijungimas vyksta šiuo keliu: 1. R-jodonitroso tarpinis junginys **12** yra gaunamas aldoksimo jodinimo ir deprotonizacijos tert-butylhipojodidu metu; 2. gautas tarpinis junginys **12** tautomerizuoja į oksimo darinį **13**, o po to HI yra pašalinamas susidarant nitrilo oksidui **14**, kuris dalyvauja cikloprijungime su nesočių jungtį turinčiu alkenu arba alkinu, susidarant izoksazolinams arba izoksazolams.



8 schema

Nitrilo oksidai generuojami *in situ* iš oksimų naudojant oksidatorius, tokius kaip natrio hipochloritas [8], tert-butyl hipochloritas [7], oksonas kartu su hipervalentiniais jodo dariniais [9], jodbenzenas [10].

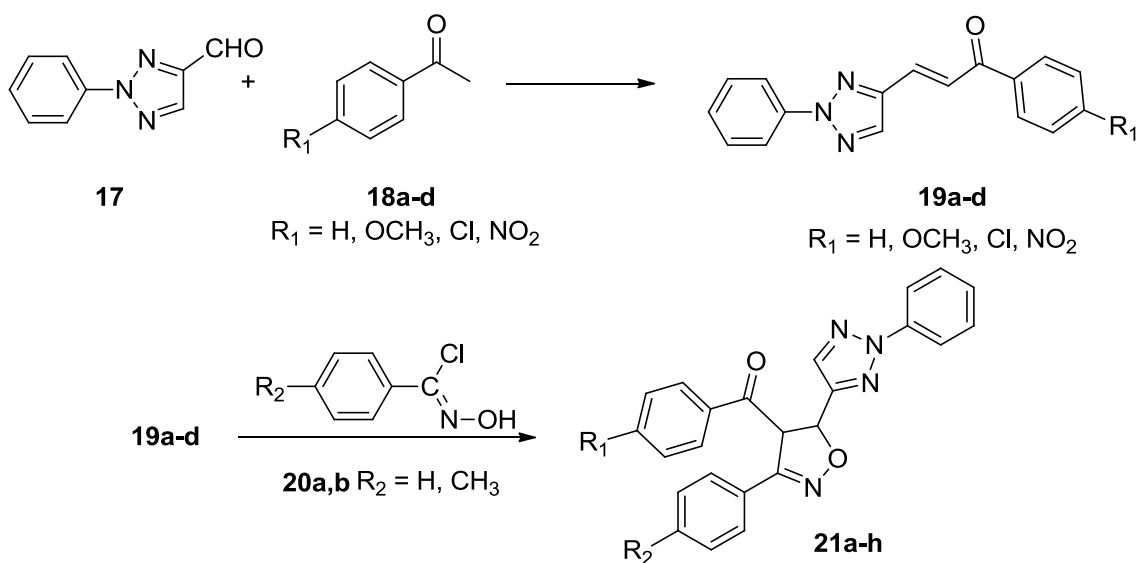
Izoksazolino dariniai taip pat gali būti sintetinami iš pirminių nitro junginių ir alkenų (9 schema).



**9 schema**

1,4-Diazabicyklo[2.2.2]oktano (DABCO) yra veiksmingas reagentas naudojamas nitro junginių dehidrinimui reakcijos metu. [11] Egzociklinės N-O jungties skilimas gali pasireikšti tarpinio nitrono adukto **16** susidarymu kaip pavaizduota 9 schemeje. Nitro junginių reakcijų metu nesusidaro nitrilo oksidas kaip tarpinis junginys. Tačiau, dipolarofilo buvimas yra būtinas junginiams **15**, kad jie galėtų tiesiogiai reaguoti, kadangi dehidrinimas įvyksta jau po cikloprijungimo.

Literatūros šaltinyje [11] aprašoma farmakologiniu ir biologiniu (priešuždegiminiu, antituberkulioziniu, imunostimuliaciniu) aktyvumu pasižyminčių junginių sintezė, kai reaguojant  $\alpha,\beta$ -nesočiam ketonui **19** turinčiam 1,2,3-triazolo fragmentą, su nitrilo oksidais **20**, susidaro nauji 3,4,5-tripakeisti izoksazolino dariniai **21a-h** (10 schema).

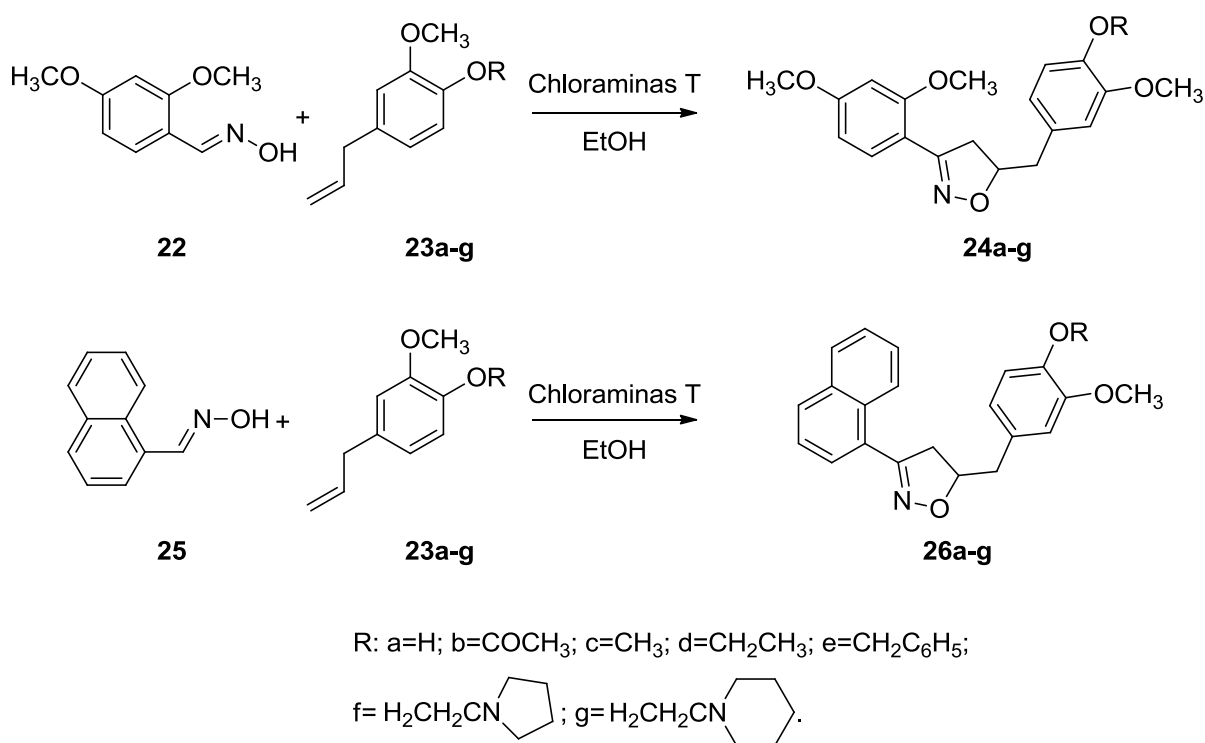


**5: a:**  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ ; **b:**  $\text{R}_1=\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ ; **c:**  $\text{R}_1=\text{Cl}$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ ; **d:**  $\text{R}_1=\text{NO}_2$ ,  $\text{R}_2=\text{H}$ ;  
**e:**  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; **f:**  $\text{R}_1=\text{OCH}_3$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; **g:**  $\text{R}_1=\text{Cl}$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ; **h:**  $\text{R}_1=\text{NO}_2$ ,  $\text{R}_2=\text{CH}_3$ ;

**10 schema**

Pirmas sintezės žingsnis –  $\alpha,\beta$ -nesočių karbonilinių junginių **19a-d** Klaizeno-Šmidto kondensacija, reaguojant pakeistiems acetofenonams **18a-d** ir 2-fenil-4-formil-1,2,3-triazolui **17**. Tada vykdant reakciją tarp chalkonų **19** ir arilnitrilo oksidų, kurie paruošti *in situ* iš atitinkamų arilhidroksiminoilchloridų **20a,b**, baze naudojant trietilaminą, maišant kambario temperatūroje dichlormetane, ir gaunami cikloprijungimo produktai **21a-h** [12].

Sparčiai didėjant sergamumui hipertenzija, širdies ligomis, skrandžio opomis, imunosupresija, medžiagų apykaitos sutrikimais (cukriniu diabetu, psichikos depresija, atminties sutrikimai), didėja poreikis naujų vaistų, kurie padėtų gydyti šiuos sutrikimus. Tyrimai parodė, kad keletas junginių turinčių izoksazolino fragmentą turi plataus spektraus veikimą, pavyzdžiui, veikia prieš mikrobus, gripo virusą, grybelius, ŽIV, uždegimus, taip pat malšina skausmą, tačiau jų poveikis stresui nėra žinomas. Maurya su kolegomis susintetino 3,5-dipakeistus izoksazolinus ir atliko tyrimus, kurių metu buvo vertinamas jų poveikis streso būklei, susijusiai su periferiniais (opomis ir antinksčių hipertrofija) ir biocheminiais pokyčiais [13].



8

### 11 schema

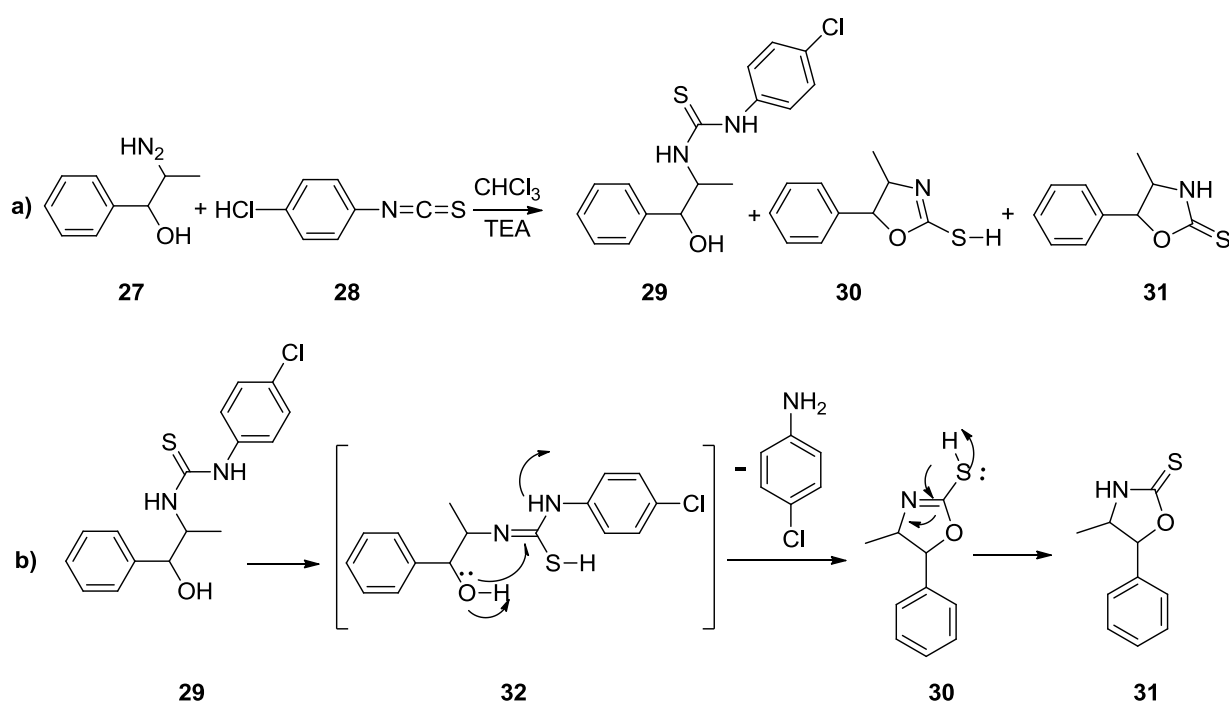
Pradinės medžiagos, aldoksimai **22** ir **25**, buvo paruošti iš 2,4-dimetoksibenzaldehido ir 1-naftaldehido. Olefinas **23b** buvo paruoštas acilinant junginį **23** su acto anhidridu ir piridinu. Olefinai **23c-g** buvo gauti junginį **23** veikiant metiljodidu, etiljodidu, benzilbromidu, N-(2-chloroetil)pirolidino hidrochloridu ir N-(2-chloroetil)piperidino hidrochloridu. Oksimų **22**

ir **25** cikloprijungimo reakcijos metu su olefinais **23**, dalyvaujant chloraminui-T, susidarė izoksazolinai **24a-g** ir **26a-g** (11 schema).

Gauti nauji izoksazolinai **24d**, **24g**, **26b**, **26c**, **26d** ir **26g** biologiniuose tyrimuose parodė teigiamą poveikį gydant skrandžio opas, antinksčių hipertrofiją ir hiperglikemiją. Taip pat šie junginiai padėjo normalizuoti PHA (pogumburis-hipofizė-antinksčiai) streso metu. Taigi, minėti izoksazolinai gali turėti svarbų gydomąjį poveikį streso sukeltiems neuropatologiniams sutrikimams, todėl yra verti tolesnio tyrimo kaip potencialiai antistresinės medžiagos [13].

Tiokarbamidai gali būti naudojami kontroliuoti tokius augalų patogenus kaip *Penicillium expansum* ir *Fusarium oxysporum*. 1,3-Dialkil- arba diariltiokarbamidai pasižymi stipriu antigrybeliniu aktyvumu prieš *Pyricularia oryzae* ir *Drechslera oryzae*. Taip pat buvo pastebėta, kad tiokarbamido, oksazolo ir oksazolidino dariniai turi stiprų priešvėžinį aktyvumą. Crank ir kt. [14,15] pirmą kartą paskelbė apie 2-aminooksazolo priešgrybelinį aktyvumą prieš *Botrytis cinerea*. Toliau aprašomas, naujų tiokarbamidų, oksazolo ir oksazolidino darinių, kurių fragmentai turi glaudų ryšį su biologiniu aktyvumu prieš žmogaus trijų linijų vėžines ląsteles, sintezė.

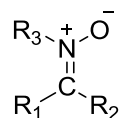
2-Amino-fenilpropan-1-oliui (L-norefedrinui) **27** reaguojant su p-chlorfenilizotiacianatu **28** susidaro trys nauji dariniai: tiokarbamidas **29**, 4-metil-5-fenil-4,5-dihidrooksazol-2-tiolis **30** ir jo izomeras 4-metil-5-feniloksazolidin-2-tionas **31** (12 schema, a). Junginiai **30** ir **31** buvo suformuoti per tarpinį junginį **32** (12 schema, b) [30].





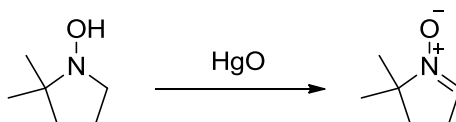
### 1.3. 1,3-Dipolinio cikloprijungimo reakcijos naudojant nitronus

Nitronas arba imino *N*-oksidas (bendroji struktūra pavaizduota 1.3 pav, o  $R_3$  negali būti H), kaip 1,3-dipoliniai reagentai gali būti naudojami 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijose [26].



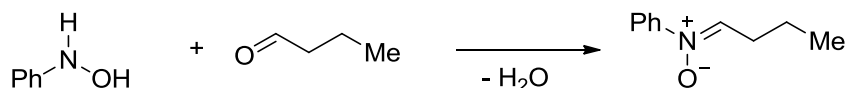
1.3 pav. Bendroji nitrono struktūra

Nitronai dažniausiai gaunami vykdant hidroksilaminų oksidaciją arba monopakeistų hidroksilaminų kondensaciją su karbonilo junginiais (ketonais arba aldehidais). Pagrindinis reagentas naudojamas hidroksilaminų oksidacijai yra gyvsidabrio(II) oksidas (13 schema).



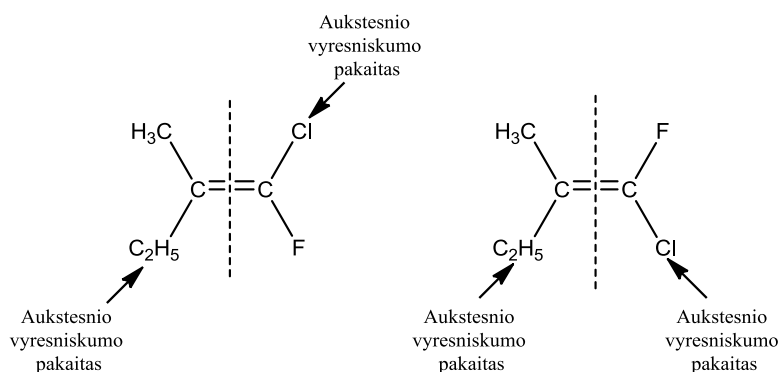
13 schema

Karbonilų kondensacijos metodas padeda išvengti problemos susijusios su selektyvumu, vykstant hidroksilaminų oksidacijai, kai junginio struktūroje yra du ( $\alpha$ )-vandenilio atomai (14 schema).



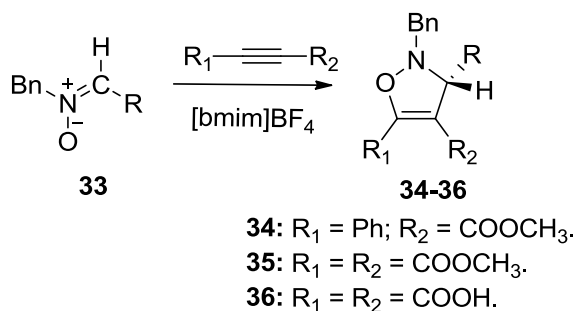
14 schema

Ne visada galima prognozuoti stereocheminius rezultatus, vykdant reakcijas su cikliniais nitronais, kadangi galimi trans/cis izomerinės formos nitronai (žr. 1.4 pav.) [17].



1.4 pav. Nitronų trans/cis izomerinės formos

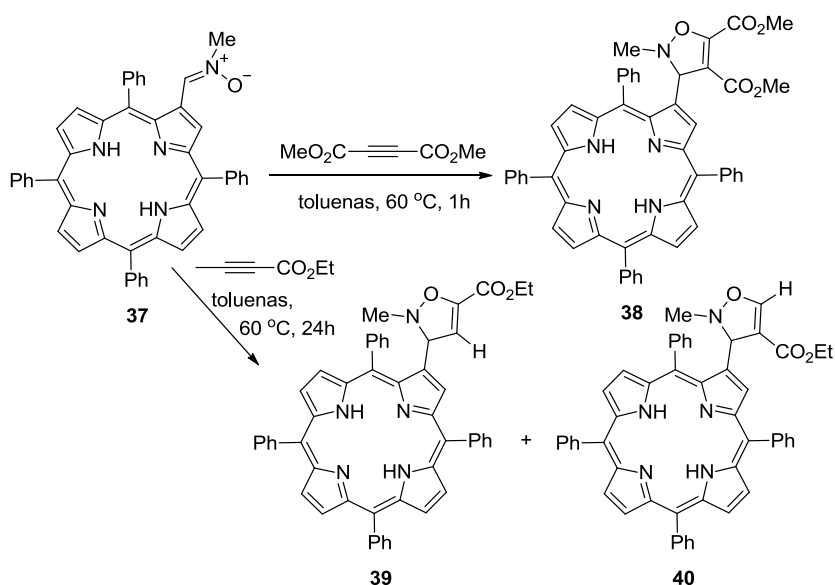
Pasauliui kalbant apie vis didėjančias problemas dėl ekologijos, buvo išbandyta cikloprijungimo reakcijos metodika naudojant joninius skysčius, kuriuos galima perdirbti, kambario temperatūroje yra netoksiški. Vykdamt 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakciją tarp *N*-benzilfluoro nitrono darinio **33** ir aktyvaus alkino, buvo gauti izoksazolino dariniai **34-36** (*15 schema*). Palyginti su įprastinėmis sąlygomis, cikloprijungimas atliktas joniniuose skysčiuose yra daug greitesnis ir selektyvesnis [18].



### *15 schema*

Cikloprijungimo reakcijos gali būti panaudotos gauti dariniams, kurie būtų naudojami medicinoje, katalizėje, elektroniniuose prietaisuose, jutikliuose arba saulės elementuose. Nitronai yra nepaprastai universalios medžiagos/žaliavos naudojamos organinėje sintezėje ir yra žinoma [19], kad jiems dalyvaujant 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijose su dipolarofilais, įskaitant alkenus ir alkinus, gaunami įvairūs izoksazolinai.

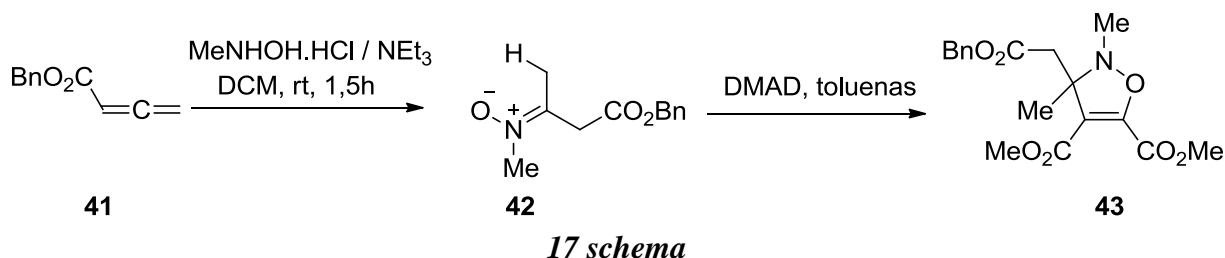
Nitrono **37** reakcija su DMAD truko 1h ir buvo gautas aduktas **38**, o tam pačiam nitronui **37** reaguojant su etilpropiolatu reakcija truko 24h ir buvo gauti du regioizomeriniai cikloaduktai **39** ir **40** (*16 schema*).



### *16 schema*

Dienai, kaip pradinės medžiagos, naudojami 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijose arba kaip dipolarofilai, arba kaip 1,3-dipolių pirmtakai. Dienai taip pat naudojami nitronų sintezėje, o pastarieji – 4-izoksazolinų sintezėje, vykdant 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakciją tarp nitronų ir alkinų/alenu [20].

Nitrono **42**, gauto iš aleno **41**, reakcija su dimetilacetilendikarboksilatu (DMAD) pavaizduota 17 schemoje. Reakciją vykdant 15 min, buvo gautas 1,3-dipolinis cikloprijungimo produktas **43**.



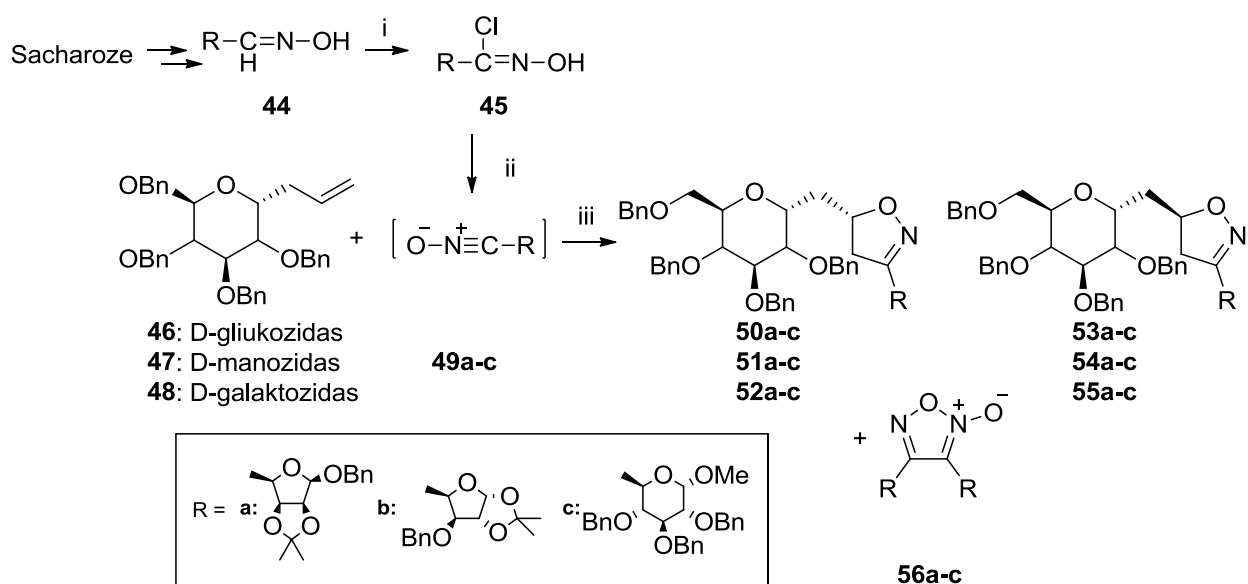
#### 1.4. Sacharidų-izoksazolinų heterociklinių sistemų sintezė

Yra gerai žinoma, kad angliavandeniai turi svarbų vaidmenį švariose biologinėse sistemose, todėl nuolat domimasi naujų angliavandenių analogų kūrimu, atsižvelgiant į tai, jog jie gali būti panaudoti gydyti ligoms, susijusioms su angliavandenių apykaita, pavyzdžiui, gydant diabetą, ŽIV infekciją ar vėžio metastazes. Disacharidų analoguose, kuriuose deguonies atomas yra pakeistas kitu heteroatomu (pavyzdžiui, azotu arba siera) jau yra sukurti, o jų tyrimai parodė, jog šie junginiai turi reikšmingų savybių gydant ŽIV ir vėžinius susirgimus [21].

3-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-piranozil)-1-propenas **46-48** buvo paruošti iš atitinkamų D-gliukopiranozidų. Iš sacharozės, per tarpinius oksimų darinius **44** ir **45**, buvo susintetinti nitrilo oksidai **49a-c** (*18 schema*).

Toliau  $\alpha$ -alil-D-glikozidams **46-48** reaguojant su nitrilo oksidais **49a-c**, vyksta 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakcijos ir susidaro junginiai **50a-c** ir **53a-c** [21].

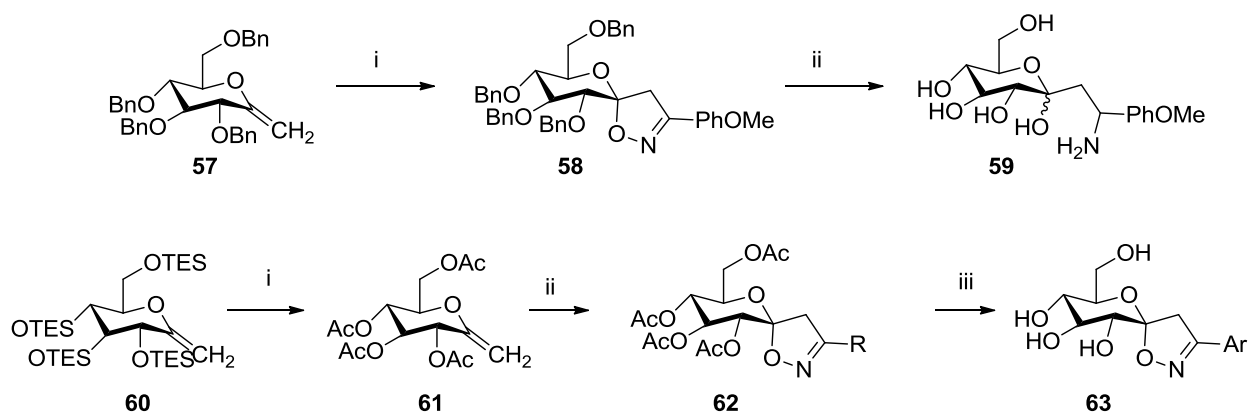
Glikogeno fosforilazė (GP) yra atsakinga už glikogeno pavertimą į gliukozę bei gliukozės pristatymą į kepenis. Labai svarbus gliukozės kiekio reguliavimas kraujyje, jeigu žmogus serga cukriniu diabetu [22].



**18 schema**

1,3-Dipolinio cikloprijungimo reakcijos tarp nitrilo oksidų ir metilen-*exo*-glukalų ir C-gliuzilcianidų (**19 schema**) metu susidaro spiroizoksazolinai. Vykiant cikloprijungimo reakciją tarp *exo*-glucalo **57** ir p-anisonitrilo oksido, buvo gautas regio- ir stereoselektyvus spiroizoksazolinas **58**. Tačiau atliekant masių spektroskopijos tyrimą pastebėta, jog junginys **58** skilo per N-O jungtį ir įvyko C=N jungties redukcija, ko pasekoje susidarė junginys **59**.

Acetilintas metileno *exo*-glukalas **61** buvo gautas iš junginio **60**, vykiant pastarojo junginio acetilinimo reakciją. Galiausiai, buvo gauti spiroizoksazolinai **62** vykiant cikloprijungimo reakciją kambario temperatūroje. Kaip ir buvo tikėtasi, įvykus junginių **62** acetato grupių metanolizei susidarė junginiai **63**.

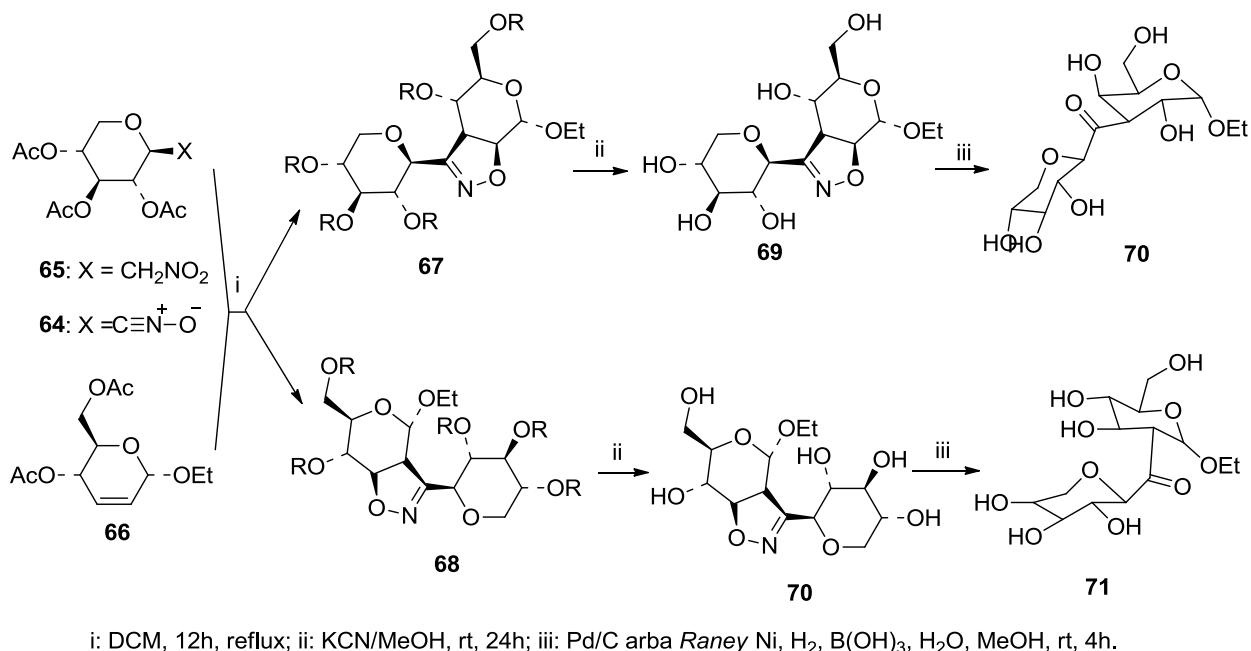


i: TBAF, THF, rt, 4h, tada Ac<sub>2</sub>O, piridinas, rt, 24h; ii: ArC(Cl)=NOH, Et<sub>3</sub>N, DCM, rt, 16h; iii: NaOMe, MeOH, rt, 2h.

**19 schema**

Ian M. Dawson'as su kolegomis [23] aprašė sacharozės nitrilo oksido cikloprijungimo reakciją prie sacharozės alkeno ir susidariusio 2-izoksazolino redukcinį skilimą (**20 schema**).

Reakcija vyko tarp  $\beta$ -D-ksilozės nitrilo oksido **64** ir D-gliukozės darinio alkeno **66**, kuris buvo ir kaip 1,3-dipolis, ir kaip dipolarofilas. Nitrilo oksidas buvo formuojamas pagal Mukaiyama'o metodiką [24], kur vyko nitrometilksilozės **65** dehidrinimas. Buvo išskirti du, **67** ir **68**, izoksazolino izomerai.

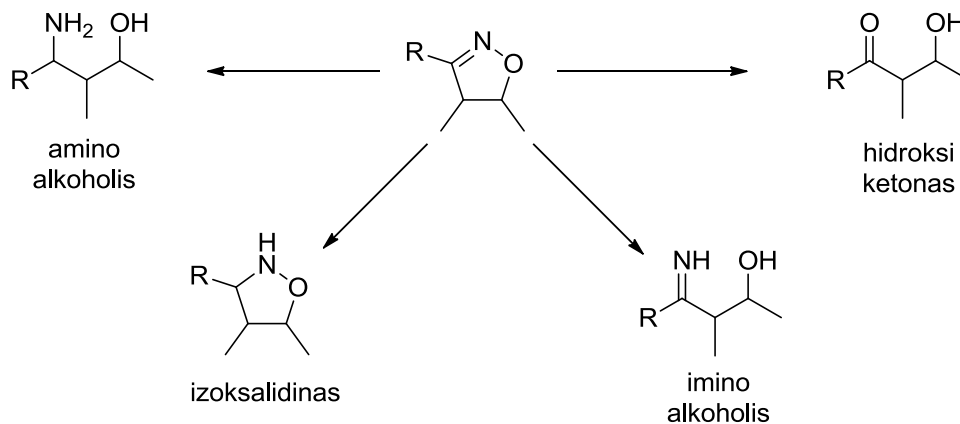


**20 schema**

Izoksazolinas **67** buvo deacilintas iki junginio **69** ir tada buvo vykdyta jo redukcinė hidrolazė, po kurios buvo gautas etil 3-O-B-D-ksilopiranozil-a-D-manopiranozidas **70**. Tokiomis pat sąlygomis veikiant izoksazoliną **68**, buvo gautas junginys **71**.

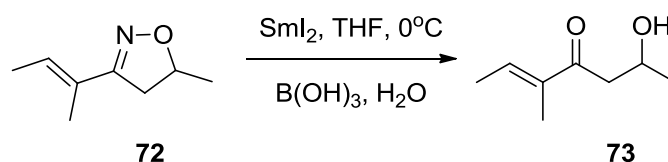
### 1.5. Izoksazolino darinių reakcijos

Izoksazolinai yra labai svarbūs sintetinėje chemijoje, kadangi jie yra imino alkoholių, hidroksi ketonų, izoksalidinių ir amino alkoholių pirmtakai (**21 schema**) [6].



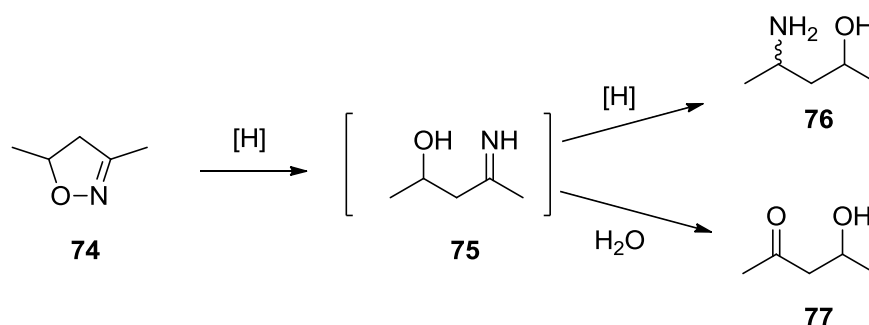
**21 schema**

Literatūroje aprašytas [25] 2-izoksazolinų konvertavimas į  $\alpha$ -hidroksikarbonilus yra galinga alternatyva į klasikinių karbonilų prijungimo metodus, ruošiant stereocheminius aldolio produktus. Dažniausiai ši transformacija atliekama vykdant izoksazolino darinio redukciją Ni, TiCl<sub>3</sub>, Mo(CO)<sub>6</sub> arba SmI<sub>2</sub>. 22 Schemoje pavaizduota konjuguoto izoksazolino darinio **72** redukcija iki nesotaus  $\alpha$ -hidroksiketono **73**.



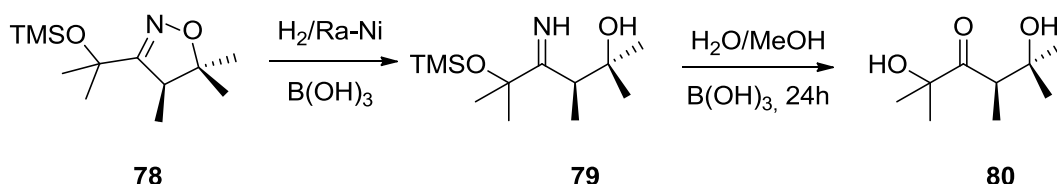
**22 schema**

Apskritai, izoksazolino žiedo **74** redukcija gali įvykti iki amino alkoholio **76** arba iki  $\beta$ -hidroksiketono **77**, jeigu vyksta N-O jungties redukcija/hidrolizė per tarpinį hidroksiiminą **75** (23 schema) [26].



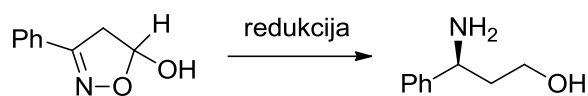
**23 schema**

Literatūros šaltinyje [27] aprašyta izoksazolino fragmentą turinčio junginio **78** redukcija Ra-Ni. Įvykus redukcijai gautas  $\beta$ -hidroksiliminas **79**. Kadangi pirminiai iminai yra labai jautrūs aukštai temperatūrai ir hidrolizei, gautas junginys **79** suskyla iki dihidroksiketono **80** (24 schema).



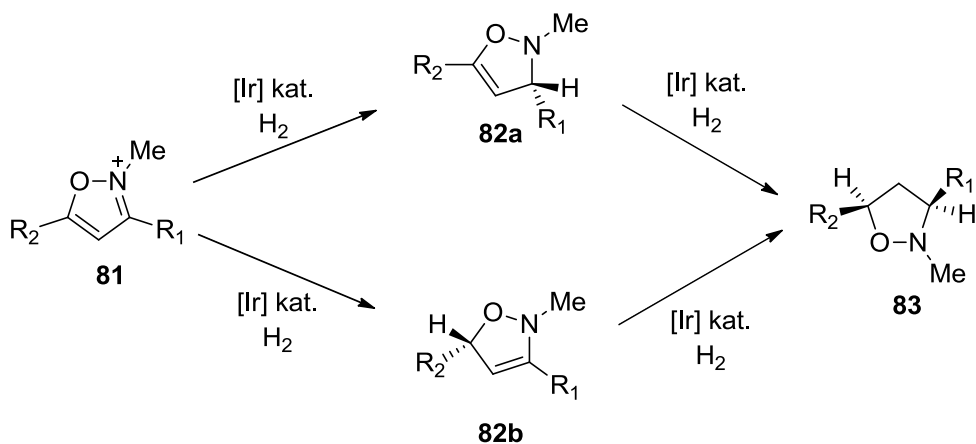
**24 schema**

2-Izoksazolinai yra potencialios pradinės medžiagos gauti  $\gamma$ -amino alkoholiams. Pasak S. Tang ir jo kolegų [28], izoksazolinai taip pat gali būti redukuojami iki  $\gamma$ -amino alkoholių kaip pavaizduota 25 schemeje.



25 schema

Izoksazolidinai dažnai naudojami kaip tarpiniai junginiai naudingų junginių sintezėje, kadangi kai kurie izoksazolidino fragmentą turintys junginiai prisideda prie DNR formavimosi. Literatūros šaltinyje [29] aprašytas metodas gauti izoksazolidinams **83**, vykdant iridžio katalizuojamą izoksazolo darinio **81** hidrinimą, per tarpinį izoksazolino darinį **82a,b** (26 schema).



26 schema

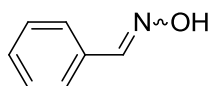
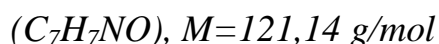
## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

**Analizės atlikimo metodika.**  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrai užrašyti Bruker Avance III ( $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR 700 ir 176 MHz) spektrometrais. Spektro skalė sugraduota milijoninėmis dalimis (m.d.). Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS, 0 m.d.). Spektrinė analizė atlikta deuteriuoto chloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) tirpaluose. Infraraudonieji spektrai (IR) užrašyti Bruker Tensor 27 spektrometru, mėginiai supresuoti į KBr tabletes. Banginė skalė v sugraduota  $\text{cm}^{-1}$ . UV-RŠ spektrai užrašyti Shimadzu UV-2600 UV-vis spektrometru. Junginių fluorescencijos spektrai užrašyti FL920 Edinburg Instruments spektrometru. Masės spektrai (MS) užrašyti Agilent 1100 ( $\text{ESI}^+$ , 4000) spektrometru. Aukštos skiriamosios gebos ( $\text{ESI}^+$ -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 silikagelį (Silica Gel 60F-254) padengtas aliuminio plokšteles. Lydymosi taškai nustatyti atvirose kapiliaruose Büchi Melting Point M-560 prietaisu ir yra nekoreguotos. Elementinė analizė (C, H, N) atlikta CE-440 modelio, 440 CHN/O/S elementiniu analizatoriumi, Kauno Technologijos Universitete, Organinės chemijos katedroje, Mikroanalizės laboratorijoje.

### 2.1. Benzaldehido oksimų (VIIa,b) bendrasis sintezės aprašymas

Aromatinis aldehidas (5 mmol) ir hidroksilamino hidrochloridas (2 mmol) ištirpinami etanolyje (5 ml), supilamas 7,45 ml 2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 mmol) tirpalo ir reakcija vykdoma 4 h kambario temperatūroje. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (15 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu ( $3 \times 15$  ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Gauti benzaldehido oksimai **VII a,b** naudojami sekančiame sintezės etape be papildomo gryninimo.

#### 2.1.1. Z,E-Benzaldehido oksimas (VII a)



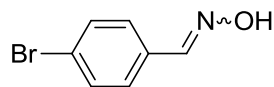
Benzaldehidas (0,5 g) naudotas benzaldehido oksimui **VII a** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Gelsvos dervos išeiga 0,53 g (97 %).

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,40-7,41 (m, 3H, Ar-H); 7,59-7,61 (m, 2H, Ar-H); 8,20 (s, 1H, CH); 9,13 (s, 1H, OH).



### 2.1.2. (E)-4-Brombenzaldehido oksimas (VII b)

(C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BrNO), M=164,20 g/mol



4-Brombenzaldehydas (0,5 g) naudotas 4-brombenzaldehido oksimui **VII b** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Baltų kristalų išeiga 0,54 g (98 %).

<sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (d, J = 7,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,51 (d, J = 7,0 Hz, 2H, Ar-H); 8,08 (s, 1H, CH); 8,26 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 124,3; 128,5 (2×C); 131,2; 131,9; 132,1 (2×C); 132,5; 149,4.

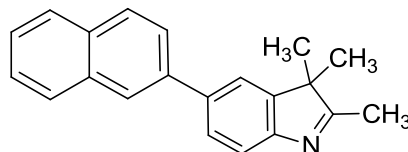
### 2.2. 5-Pakeistų 2,3,3-trimetil-3H-indolo darinių (VIII a-c ir IX) bendrasis sintezės aprašymas

*Metodas A.* 5-Brom-2,3,3-trimetil-3H-indolas **IIIa** (0,5 g, 1 mmol) ir arilborono rūgštis (3 mmol) ištirpinami tolueno/metanolio (3:1) mišinyje (3 mL). Paruošiamas 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tirpalas (4 mL, 4 mmol), kuris supilamas į reakcijos mišinį. Galiausiai pridedamas Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,08 g, 0,05 mmol) katalizatorius. Reakcija vykdoma mišinio virimo temperatūroje, intertinėje aplinkoje 4 h. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (20 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 × 20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tiksliniai produktai **VIII a-c** valomi sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį santykiu 6:1, v/v.

*Metodas B.* 5-Brom-2,3,3-trimetil-3H-indolas **IIIa** (0,5 g, 1 mmol) ir 3-tienilborono rūgštis (0,36 g, 1,4 mmol) ištirpinami etanolyje (5 mL). Į reakcijos mišinį pridedamas Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 g, 2 mmol) ir vanduo (5 mL). Galiausiai pridedamas Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,08 g, 0,15 mmol) katalizatorius. Reakcija vykdoma 100 °C temperatūroje, esant 50 W galiai, intertinėje aplinkoje 1 h. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (20 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 × 20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas **IX** valomas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį santykiu 6:1, v/v.

### 2.2.1. 2,3,3-Trimetil-5-(naftalen-2-il)-3H-indolas (VIII a)

( $C_{21}H_{21}N$ ),  $M=287,40$  g/mol



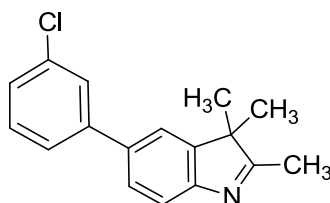
Naftalen-2-ilborono rūgštis (0,5 g) naudota 2,3,3-trimetil-5-(naftalen-2-il)-3H-indolui **VIII a** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Rudos dervos išeiga 0,38 g (63 %) (*Metodas A*).

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,32 (s, 6H, 1- $\text{CH}_3$ ); 2,37 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ); 7,41 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,50 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,59 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,65 (dd,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,69 (dd,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,74 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,85-7,91 (m, 1H, Ar-H); 7,95-8,04 (m, 3H, Ar-H);

$^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,5 (2- $\text{CH}_3$ ); 24,7 (1- $\text{CH}_3$ ); 49,2 (1-C); 117,0; 122,8; 125,8; 126,5; 126,7; 127,1; 127,4; 127,9; 128,14; 128,3; 133,6; 134,0; 135,2; 138,3; 146,1; 151,7; 182,8 (2-C).

### 2.2.2. 5-(3-Chlorofenil)-2,3,3-trimetil-3H-indolas (VIII b)

( $C_{17}H_{18}NCl$ ),  $M=271,78$  g/mol



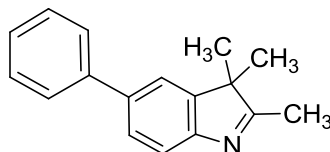
3-Chlorofenilborono rūgštis (0,5 g) naudota 5-(3-chlorofenil)-2,3,3-trimetil-3H-indolui **VIII b** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Pilkos dervos išeiga 0,33 g (58 %) (*Metodas A*).

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,35 (s, 6H, 1- $\text{CH}_3$ ); 2,31 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ); 7,28-7,31 (m, 1H, Ar-H); 7,35 (t,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,44-7,51 (m, 3H, Ar-H); 7,58-7,60 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,7 (2- $\text{CH}_3$ ); 23,3 (1- $\text{CH}_3$ ); 53,9 (1-C); 120,2; 120,3; 125,5; 126,9; 127,1; 127,4; 130,1; 134,7; 143,4; 146,6; 153,8; 188,9 (2-C).

### 2.2.3. 2,3,3-Trimetil-5-fenil-3H-indolas (VIII c)

( $C_{17}H_{19}N$ ),  $M=237,34$  g/mol



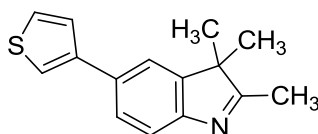
Fenilborono rūgštis (0,5 g) naudota 2,3,3-trimetil-5-fenil-3H-indolui **VIII c** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Gelsvos dervos išėiga 0,27 g (54 %) (*Metodas A*).

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (s, 6H, 1- $\text{CH}_3$ ); 2,34 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ); 7,41 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,39-7,36 (m, 1H, Ar-H); 7,45-7,49 (m, 3H, Ar-H); 7,59-7,61 (m, 3H, Ar-H); 7,63 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H); 7,65 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H, Ar-H); 7,72 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H, Ar-H),

$^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16,8 (2- $\text{CH}_3$ ); 24,5 (1- $\text{CH}_3$ ); 52,3 (1-C); 117,1; 122,5; 127,0; 127,3; 127,9; 129,0; 135,6; 141,6; 146,3; 151,8; 182,8 (2-C).

### 2.2.4. 2,3,3-Trimetil-5-(3-tienil)-3H-indolas (IX)

( $C_{15}H_{15}NS$ ),  $M=241,35$  g/mol



3-Tienilborono rūgštis (0,5 g) naudota 5-(3-tienil)-2,3,3-trimetil-3H-indolui **IX** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Rudos dervos išėiga 0,25 g (49 %) (*Metodas B*).

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  130 (s, 6H, 1- $\text{CH}_3$ ); 2,37 (s, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ); 7,17-7,25 (m, 1H, Ar-H); 7,30 (d,  $J = 7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,37-7,43 (m, 1H, Ar-H); 7,58-7,66 (m, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,49 (2- $\text{CH}_3$ ); 24,6 (1- $\text{CH}_3$ ); 49,2 (1-C); 116,8; 120,4; 125,5; 126,2; 126,7; 132,8; 137,6; 141,9; 146,0; 152,6; 183,2 (2-C).

### 2.3. Izoksazolino darinių (XIII a-d, XIV ir XVI a,b) bendrasis sintezės aprašymas

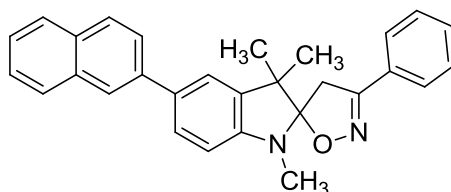
*Metodas A.* 5-Brom-1,3,3-trimetil-3'-fenil-4'*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] **XIV** (0,37 g, 1 mmol) ir 4-metoksiborono rūgštis (0,55 g, 3 mmol) ištirpinami tolueno/metanolio (3:1) mišinyje (3 mL). Paruošiamas 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> tirpalas (2 mL, 4 mmol), kuris supilamas į reakcijos mišinį. Galiausiai pridodamas Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05 g, 0,04 mmol) katalizatorius. Reakcija vykdoma virimo temperatūroje, inertinėje aplinkoje 4 h. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (20 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 × 20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tikslinis produktas **XIII d** valomas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį santykiu 6:1, v/v.

*Metodas B.* 5-Pakeisti 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo dariniai **VIII a-c** (0,28 g, 1 mmol), ištirpinami toluene (5 mL), sulašinama 8 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki 5 °C temperatūros. Paruošiamas benzaldoksimo (0,12 g, 1 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 h. Tada reakcijos mišinys išpilamas į vandenį (20 ml) ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 × 20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu natrio sulfatu, filtruojamas, tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Tiksliniai produktai **XIII a-c** gryninami sparčiosios chromatografijos metodu, eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį santykiu 6:1, v/v.

*Metodas C.* 1,1,3-Trimetil-2-metilen-2,3-dihidro-1*H*-benz[*e*]indolas **IIIb** (0,26 g, 1 mmol), trietilaminas (0,012 g, 0,1 mmol) ištirpinami dichlormetane (5 mL), sulašinama 8 ml 10 % natrio hipochlorito tirpalo ir reakcijos mišinys atšaldomas iki 5 °C temperatūros. Paruošiamas benzaldoksimo (1 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 h. Reakcijos mišinys apdorojamas pagal *Metodą B*, o tiksliniai produktai **XVI a,b** kristalinami iš acetonitrilo.

**2.3.1. 1,3,3-Trimetil-5-(naftalen-2-il)-3'-fenil-1,3-dihidro-4'H-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIII a)**

( $C_{29}H_{26}N_2O$ ),  $M=418,53$  g/mol



2,3,3-Trimetil-5-(naftalen-2-il)-3H-indolas **VIII a** (0,25 g) naudotas spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolui] **XIII a** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Gelsvų kristalų išeiga 0,12 g (35 %),  $T_{lyd.}=170-171$  °C (acetonitrilas) (*Metodas B*).

$^1H$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,39 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 1,52 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 2,78 (s, 3H, 3- $CH_3$ ); 3,37 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2CH_2$ ); 3,56 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2CH_2$ ); 6,67 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,45-7,51 (m, 3H, Ar-H); 7,52-7,55 (m, 2H, Ar-H); 7,56 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,59 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,81-7,76 (m, 3H, Ar-H); 7,87 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,91 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H, Ar-H); 8,03 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H).

$^{13}C$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  19,6 (1- $CH_3$ ); 27,9 (1- $CH_3$ ); 28,7 (3- $CH_3$ ); 35,3 ( $CH_2$ , DEPT); 46,3 (1-C); 107,7; 113,9 (N-C-O); 120,7; 124,8; 125,5; 125,7; 126,2; 126,5; 127,8; 127,7; 128,1; 128,3; 128,9; 130,2; 132,3; 132,8; 134,0; 137,7; 139,2; 147,9; 158,0 (C=N).

$^{15}N$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  88,71 (N- $CH_3$ ); 367,97 (C=N).

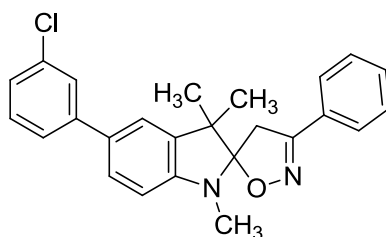
IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3102 ( $CH_{arom}$ ), 2960 ( $CH_{alif}$ ), 1613 (C=N), 1361, 1109, 912 (N-O), 811.

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 419 (M-H<sup>+</sup>, 100).

HRMS [M+Na<sup>+</sup>] apskaičiuota: 441,1938. Nustatyta: 441,1937.

**2.3.2. 5-(3-Chlorofenil)-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'H-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIII b)**

( $C_{25}H_{23}N_2OCl$ ),  $M=402,92$  g/mol



5-(3-Chlorofenil)-2,3,3-trimetil-3H-indolas **VIII b** (0,25 g) naudotas spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolui] **XIII b** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Tamsiai pilkų kristalų išeiga 0,14 g (40 %),  $T_{lyd.}=157-158$  °C (acetonitrilas) (*Metodas B*).

$^1H$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,32 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 1,37 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 2,63 (s, 3H, 3- $CH_3$ ); 3,29 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2CH_2$ ); 3,41 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2CH_2$ ); 6,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,29-7,33 (m, 3H, Ar-H); 7,39-7,45 (m, 2H, Ar-H); 7,49 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,52 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,63-7,71 (m, 3H, Ar-H); 7,75 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,83 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H, Ar-H); 7,97 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H).

$^{13}C$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  18,9 (1- $CH_3$ ); 26,3 (1- $CH_3$ ); 27,5 (3- $CH_3$ ); 36,2 ( $CH_2$ , DEPT); 45,7 (1-C); 105,6; 111,3 (N-C-O); 119,3; 123,8; 124,9; 125,3; 126,2; 126,5; 126,8; 127,2; 127,9; 128,1; 129,1; 131,0; 132,3; 132,5; 133,8; 136,6; 138,4; 146,0; 157,7 (C=N).

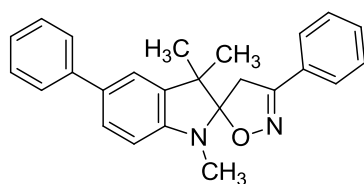
IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3053 ( $CH_{arom}$ ), 2890( $CH_{alif}$ ), 1593 (C=N), 1330, 1096, 893 (N-O), 789.

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 403 (M-H<sup>+</sup>, 100).

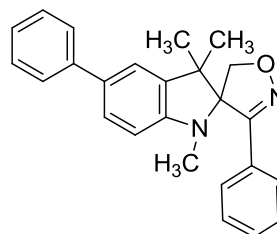
HRMS [M+Na<sup>+</sup>] apskaičiuota: 425,1390. Nustatyta: 425,1392.

**2.3.3. 1,3,3-Trimetil-3',5-difenil-1,3-dihidro-4'H-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIII c)**

( $C_{25}H_{24}N_2O$ ),  $M=368,47$  g/mol



3,5-dipakeistas  
izoksazolinas



3,4-dipakeistas  
izoksazolinas

2,3,3-Trimetil-5-fenil-3*H*-indolas **VIII c** (0,25 g) naudotas spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolui] **XIII c** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Junginių mišinio gelsvų kristalų išeiga 0,10 g (28 %),  $T_{lyd.}=123-124$  °C (acetonitrilas) (*Metodas B*).

$^1H$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 1,34 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 1,37 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 1,45 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 2,66 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 2,74 (s, 3H, N- $CH_3$ ); 3,32 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}CH_2$ ); 3,35 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}CH_2$ ); 3,51 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}CH_2$ ); 3,54 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $\frac{1}{2}CH_2$ ); 6,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 6,60 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,19-7,26 (m, 6H, Ar-H); 7,32 (s, 1H, Ar-H); 7,39-7,41 (m, 4H, Ar-H); 7,43-7,46 (m, 5H, Ar-H); 7,56 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H, Ar-H); 7,71-7,74 (3, 2H, Ar-H); 7,75-7,78 (d, 3H, Ar-H).

$^{13}C$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  19,4 (1- $CH_3$ ); 19,6 (1- $CH_3$ ); 27,7 (1- $CH_3$ ); 27,9 (1- $CH_3$ ); 28,6 (3- $CH_3$ ); 28,7 (3- $CH_3$ ); 31,1 ( $CH_2$ , DEPT); 35,4 ( $CH_2$ , DEPT); 46,2 (1-C); 46,3 (1-C); 107,6; 108,9; 113,7 (N-C-O); 113,9 (N-C-O); 119,8; 120,6; 124,6; 124,8; 125,9; 126,3; 126,5; 126,6; 126,8; 126,9; 127,3; 127,6; 128,2; 128,8; 128,9; 129,0; 129,3; 129,7; 129,6; 129,8; 130,1; 130,2; 130,3; 130,4; 131,6; 131,9; 132,0; 132,9; 133,1; 134,2; 136,6; 137,5; 140,2; 141,9; 147,4; 147,8; 154,8 (C=N); 154,9 (C=N).

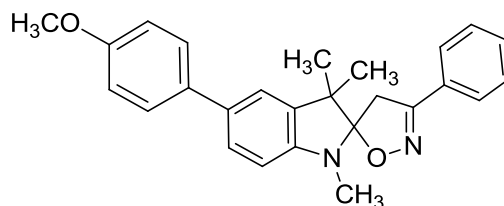
IR (KBr,  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3096 ( $CH_{arom}$ ), 2969 ( $CH_{alif}$ ), 1615 (C=N), 1360, 1108, 911 (N-O), 813.

MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 419 (M-H<sup>+</sup>, 100).

HRMS [M+Na<sup>+</sup>] apskaičiuota: 391,1781. Nustatyta: 391,1781

### 2.3.4. 5-(4-Metoksifenil)-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'H-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIII d)

( $C_{26}H_{26}N_2O_2$ ),  $M=398,50$  g/mol



4-Metoksifenilborono rūgštis (0,55 g) naudota 5-(4-metoksifenil)-1,3,3-trimetil-3'-fenil-4'H-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolui] **XIII d** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Violetinių kristalų išeiga 0,15 g (37 %).  $T_{lyd.}=138-139$  °C (acetonitrilas) (*Metodas A*).

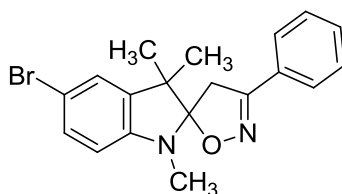
$^1H$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,34 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 1,45 (s, 3H, 1- $CH_3$ ); 2,73 (s, 3H, 3- $CH_3$ ); 3,34 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2CH_2$ ); 3,53 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2CH_2$ ); 3,85 (s, 3H, O- $CH_3$ ); 6,59 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 6,96 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H, Ar-H); 7,28 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,42-7,47 (m, 3H, Ar-H); 7,49 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H, Ar-H); 7,76 (t, 2H, Ar-H).

$^{13}C$  BMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  19,4 (1- $\underline{C}H_3$ ); 27,7 (1- $\underline{C}H_3$ ); 28,6 (3- $\underline{C}H_3$ ); 35,2 ( $\underline{C}H_2$ , DEPT); 46,1 (1-C); 55,31 (O- $\underline{C}H_3$ ); 107,4; 113,8; 114,04 (N- $\underline{C}$ -O); 120,1; 126,2; 126,4; 127,6; 128,8; 129,6; 130,0; 132,6; 134,5; 137,3; 147,2; 154,8 (N= $\underline{C}$ ); 158,3.

HRMS [ $M+Na^+$ ] apskaičiuota: 421,1887. Nustatyta: 421,1886.

### 2.3.5. 5-Brom-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'H-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] (XIV)

( $C_{19}H_{19}BrN_2O$ ),  $M=371,27$  g/mol



5-Brom-1,3,3-trimetil-2-metilen[e]indolas **III a** (0,25 g) naudotas spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolui] **XIV** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Tamsiai violetinių kristalų išeiga 0,15 g (40 %),  $T_{lyd.}=189-199$  °C (acetonitrilas) (*Metodas C*).



$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ); 1,45 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ); 3,01 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,23 (AB-d,  $J = 14,0$  Hz, 1H,  $1/2\text{CH}_2$ ); 3,29 (AB-d,  $J = 14,0$  Hz, 1H,  $1/2\text{CH}_2$ ); 6,52 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,27-7,33 (m, 1H, Ar-H); 7,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,42-7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,64-7,67 (m, 3H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24,7 (1- $\text{CH}_3$ ); 25,6 (1- $\text{CH}_3$ ); 29,7 (3- $\text{CH}_3$ ); 39,3 ( $\text{CH}_2$ , DEPT); 47,8 (1-C); 106,8; 109,1; 114,0 (N-C-O); 127,4; 127,9; 128,2; 128,4; 128,9; 129,5; 130,9; 133,4; 138,9; 148,0; 156,9 (C=N).

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3102 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2865 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1596 (C=N), 1382, 1195, 903, 683 (C-Br).

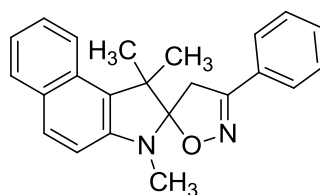
MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%): 372 (M-H $^+$ , 100).

HRMS [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] apskaičiuota: 393,0581. Nustatyta: 393,0573.

### 2.3.6. 1,1,3-Trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'H-spiro[benz[e]indolo-2,5'-

[1,2]oksazolas] (XVI a)

( $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ ),  $M=342,43$  g/mol



Benzaldoksimas **VIIa** (0,15 g) naudotas spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolui] **XVI a** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Geltonų kristalų išeiga 0,10 g (24 %),  $T_{\text{lyd.}}=225-226$  °C (acetonitrilas) (*Metodas C*).

$^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,46 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ); 1,73(s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ); 2,82 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,38 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2\text{CH}_2$ ); 3,60 (AB-d,  $J = 21,0$  Hz, 1H,  $1/2\text{CH}_2$ ); 6,99 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 7,22-7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,41-7,48 (m, 4H, Ar-H); 7,73 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,76-7,80 (m, 2H, Ar-H); 7,81 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,97 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,3 (1- $\text{CH}_3$ ); 25,5 (1- $\text{CH}_3$ ); 28,9 (3- $\text{CH}_3$ ); 35,2 ( $\text{CH}_2$ , DEPT); 47,7 (1-C); 110,4; 114,9 (N-C-O); 121,5; 121,9; 126,2; 126,5; 126,5 ( $2\times\text{C}$ ); 129,0 ( $2\times\text{C}$ ); 129,2; 129,6; 129,7; 129,9; 129,9; 130,2; 146,1; 154,8 (N=C).

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3054 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2966 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1624 (C=N), 1350, 1211, 939 (N-O), 915.

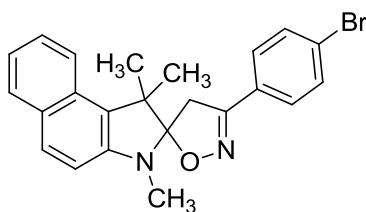
MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 343 (M-H<sup>+</sup>, 100).

Elementinė analizė: apskaičiuota C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O (%): C 80,67; H 6,48; N 8,18. Nustatyta (%): C 80,17; H 6,37; N 8,33.

HRMS [M+Na<sup>+</sup>] apskaičiuota: 365,1624. Nustatyta: 365,1624.

**2.3.7. 3'-(4-Bromfenil)-1,1,3-trimetil-1,3-dihidro-4'H-spiro[benz[e]indolo]-2,5'-[1,2]oksazolas (XVI b)**

(C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O), M=421,33 g/mol



*p*-Brombenzaldoksimas **VIIb** (0,28 g) naudotas spiro[benz[e]indolo]-2,5'-[1,2]oksazolui **XVI b** sintetinti pagal bendrą sintezės aprašymą. Juodų kristalų išeiga 0,197 g (33 %), T<sub>lyd.</sub>=234–235 °C (acetonitrilas) (Metodas C).

<sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>); 1,72 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>); 2,97 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>); 3,33 (AB-d, *J* = 21,0 Hz, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>); 3,57 (AB-d, *J* = 21,0 Hz, 1H, 1/2CH<sub>2</sub>); 6,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,58 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,73 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,80 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,96 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H).

<sup>13</sup>C BMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 21,2 (1-CH<sub>3</sub>); 25,5 (1-CH<sub>3</sub>); 28,9 (3-CH<sub>3</sub>); 34,9 (CH<sub>2</sub>, DEPT); 47,7 (1-C); 110,3; 115,3 (N-C-O); 121,5; 121,9; 124,4; 126,1; 126,5; 127,9; 128,8; 129,2; 129,7; 129,9; 132,2; 145,9; 153,9 (N=C).

IR (KBr, ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3052 (CH<sub>arom</sub>), 2961 (CH<sub>alif</sub>), 1624 (C=N), 1361, 1210, 913, 671 (C-Br).

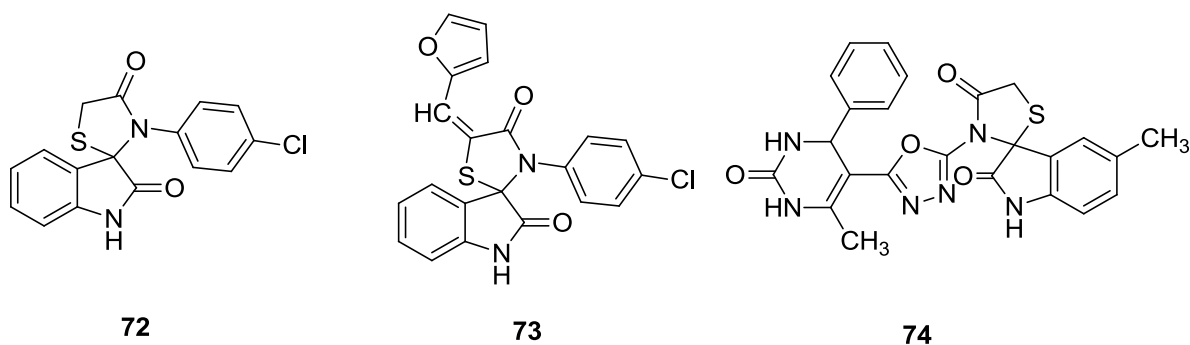
MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 420 (M+H<sup>+</sup>, 95), 422 (M-H<sup>+</sup>, 100).

Elementinė analizė: apskaičiuota C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O (%): C 65,57; H 5,02; N 6,65. Nustatyta (%): C 66,02; H 5,05; N 6,92.

HRMS [M+Na<sup>+</sup>] apskaičiuota: 443,0730. Nustatyta: 443,0729.

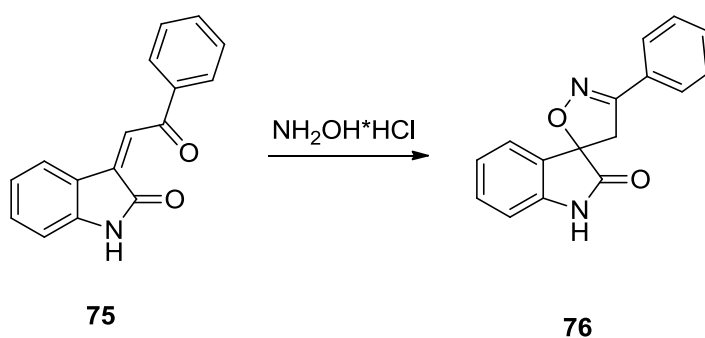
### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Heterocikliniai indolo dariniai, kurie per spiro anglies atomą sujungti su kitomis heterociklinėmis sistemomis pasižymi platesniu farmakologiniu veikimu, lyginant su junginiais, turinčiais tik indolo žiedą [31]. Pavyzdžiui, spiro[indolino-3,2'-tiazolidino]-2,4'-dionas **72** ir (furan-2-ilmetilen)spiro[indolino-3,2'-tiazolidino]-2,4'-dionas **73** pasižymi stipriu analgetiniu, karštį mažinančiu poveikiu, taip pat, veikia kaip stiprūs priešuždegiminiai agentai [32], o junginys **74** turi antimikrobinį veikimą prieš *bacillus subtilis*, *pseudomonas fluorescense* ir *staphylococcus aureus*. [33] (žr. 3.1 pav.)



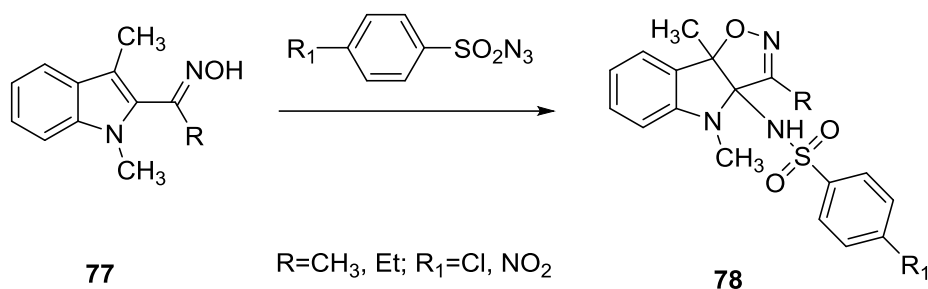
3.1 pav. Biologiniu aktyvumu pasižymintys indolo dariniai

Literatūros šaltinyje [34] aprašomi spiroindolo izoksazolino darinių sintezės metodai, indolinui **75** reaguojant su hidroksilaminu ir susidarant atitinkamam spiro dariniui **76** (27 schema).



27 schema

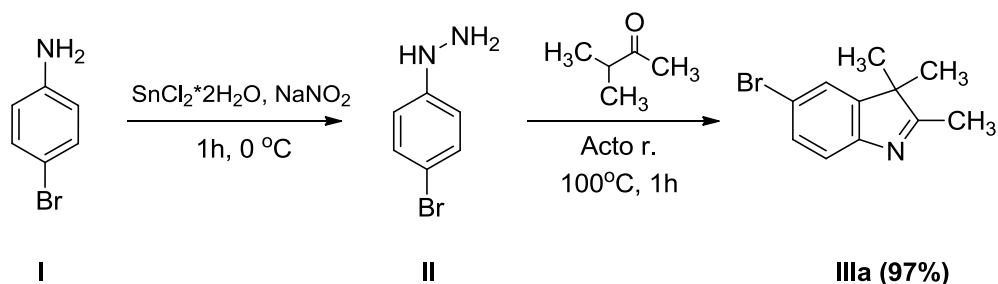
Dihidroizoksazolino[4,5-*b*]indolas **78** gaunamas 2-acil-1,3-dimetilindolo oksimui **77** reaguojant su arensulfonsulfonilo rūgšties azidu (28 schema) [35].



**28 schema**

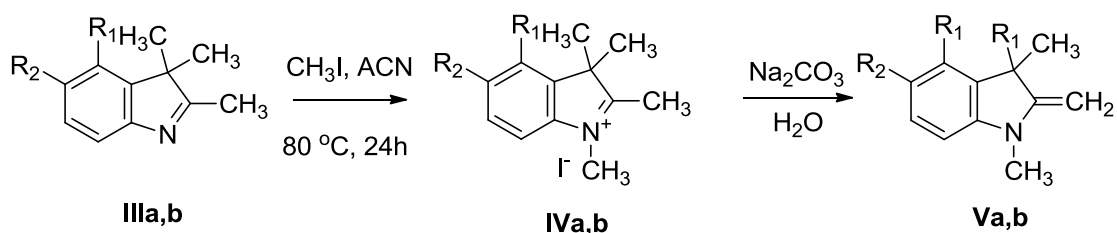
Atlikus išsamią literatūros šaltinių analizę pastebėta, kad 1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] heterociklinį fragmentą turintys izoksazolo dariniai dar nėra publikuoti ir detaliau tyrinėti. Yra žinoma [35], kad stireno dariniams reaguojant su benzonitrilo oksidais vyksta 1,3-cikloprijungimo reakcijos. Remiantis šiais duomenimis buvo nuspręsta iširti 1,1,3-trimetil-2-metilen-2,3-dihidro-1*H*-benz[e]indolo ir 5-brom-1,3,3-trimetil-2-metilen[e]indolino aktyvumą 1,3-cikloprijungimo reakcijose su benzaldehido oksimais ir susintetinti naujus izoksazolino fragmentus turinčius spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] heterociklus. Sintezė pradėta nuo žinomų pradinių junginių sintezės.

Pirmiausia buvo susintetintos pradinės medžiagos. *Para*-bromanilino **I** tirpalą druskos rūgštyje veikiant NaNO<sub>2</sub> tirpalu vandenyje, o tada reakcijos mišinį redukuojant alavo chlorido tirpalu buvo gautas hidrazinas **II**, kuram reaguojant su 3-metil-2-butanonu buvo gautas 5-brom-2,3,3-trimetil-3*H*-indolas **III a** (29 schema).



**29 schema**

Pagal literatūros šaltinyje [36] pateikiamą sintezės metodiką, 5-brom-2,3,3-trimetil-3*H*-indolą **III a** arba 1,1,2-trimetil-1*H*-benzo[e]indolą **III b** alkilinant jodmetanu atitinkamai buvo susintetinti 5-brom-1,2,3,3-tetrametil-3*H*-indolio jodidas **IV a** ir 1,1,2,3-tetrametil-1*H*-benzo[e]indolio jodidas **IV b** (30 schema). Gautas indolio druskas neutralizuojant natrio karbonatu buvo gautos atitinkamos indolo metileninės bazės **V a,b**, kurias naudotos tolesniuose sintezės etapuose be papildomo gryninimo.

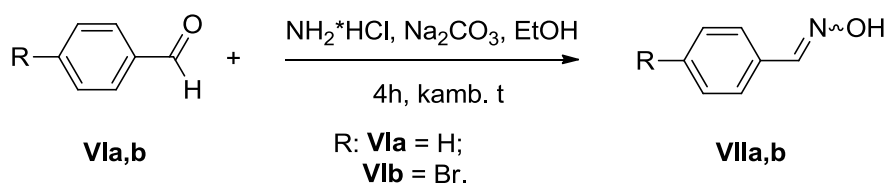


**IIIa, IVa, Va:** R<sub>1</sub>= H; R<sub>2</sub>= Br;

**IIIb, IVb, Vb:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>= CH=CH.

**30 schema**

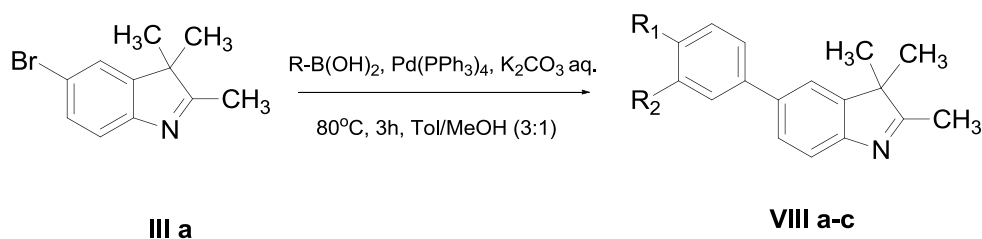
Taip pat, pagal literatūros šaltinyje aprašomą metodiką [37], buvo susintetinti benzaldehido oksimai **VII a,b** vykdant pasirinktų benzaldehidų **V a,b** kondensacijos reakcijas su hidroksilaminu (*31 schema*).



**31 schema**

### 3.1. 5-Arilpakeistų 2,3,3-trimetil-3H-indolo darinių sintezė

5-Arilpakeisti 2,3,3-trimetil-3H-indolo dariniai buvo susintetinti *Suzuki-Miyaura* (SM) paladžio katalizuojamo kryžminio jungimo reakcijų metu [38]. 5-Brom-2,3,3-trimetil-3H-indolui **III a** reaguojant su pasirinktomis aromatinėmis borono rūgštimis, vyko **VIII a-c** junginių susidarymas (*32 schema*). Rezultatai pateikti 3.1 lentelėje.

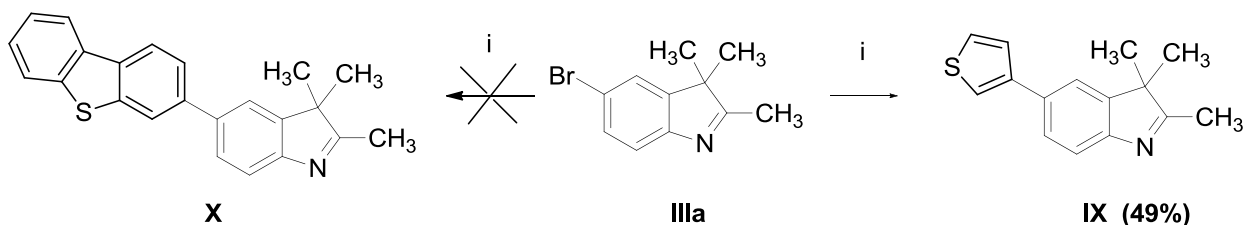


**32 schema**

**3.1 lentelė.** 5-pakeistų 2,3,3-trimetil-3H-indolo darinių **VIII a-c** sintezės rezultatai.

Eilės Nr.	Produktas	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Išėja, %
1	<b>VIII a</b>	CH=CH- CH=CH	CH=CH- CH=CH	63
2	<b>VIII b</b>	H	Cl	58
3	<b>VIII c</b>	H	H	54

5-Brom-2,3,3-trimetil-3*H*-indolui **IIIa** reaguojant su 3-tienilborono rūgštimi, vyko **IX** junginio susidarymas. Vykdamt reakciją su dibenzotienilborono rūgštimi tikslinis produktas **X** nesusidarė (*33 schema*). Šios reakcijos buvo vykdomos mikrobangų reaktoriuje, esant 100 °C temperatūrai ir 50 W galiai, kaip tirpiklį naudojant etanolį, katalizatorių – Pd(OAc)<sub>2</sub>, bazę – Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [38], kadangi įprastomis SM kryžminio jungimo reakcijos sąlygomis, aprašytomis 32 schemeje, reakcijos nevyko.



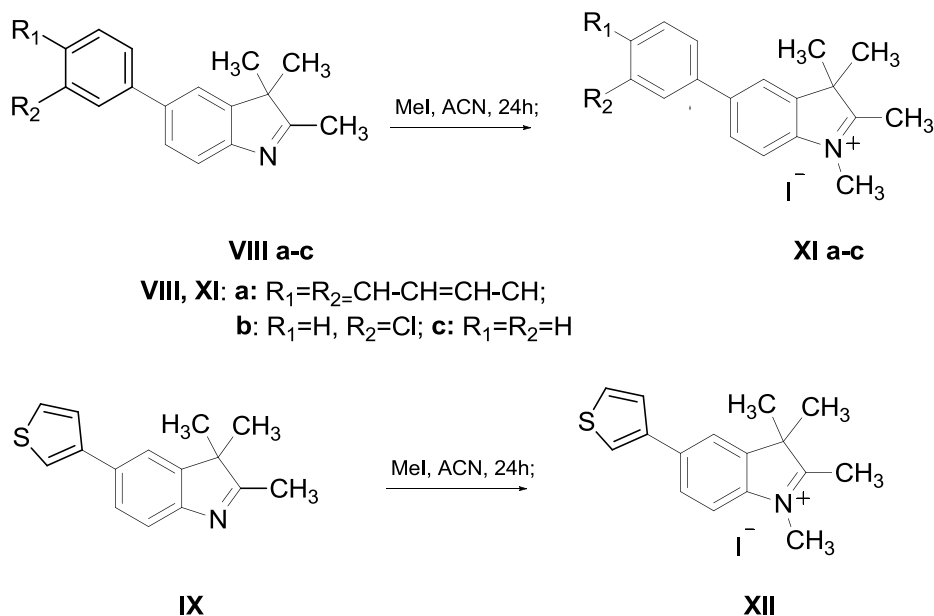
i: R-B(OH)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, EtOH, 100 °C, 1h, 50W, MW

**33 schema**

Kadangi junginiai **VIII a-c** ir **IX** yra žinomi, jų struktūros nebuvo plačiau nagrinėjamos.

### 3.2. 5-Arilmepakeistų 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo darinių alkilinimas

Gauti 5-arilmepakeisti 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo dariniai **VIII a-c** ir **IX** buvo alkilinti metiljodidu [36], ko pasekoje susidarė atitinkami indolio jodidai **XI a-c** ir **XII** (*34 schema*).



**VIII a-c**

**XI a-c**

**VIII, XI: a:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>;

**b:** R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl; **c:** R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H

**IX**

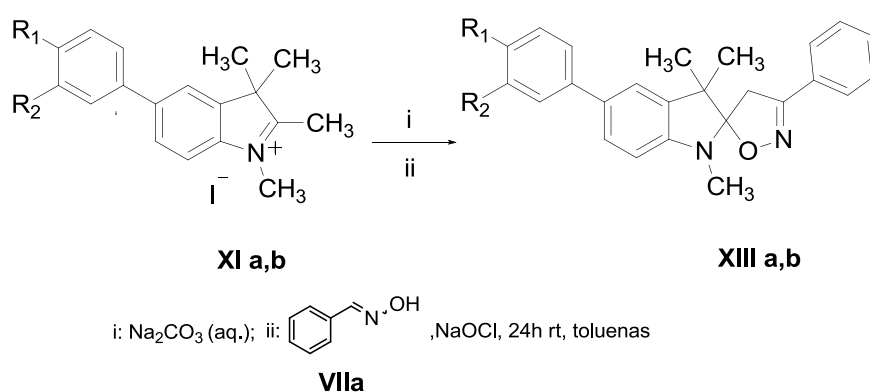
**XII**

**34 schema**

Gauti indolio jodidai **XI a-c** ir **XII** tolesniuose etapuose naudoti be papildomo gryninimo.

### 3.3. Spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezė

Galimi du spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezės keliai. Pirmuoju atveju (35 schema), sintezė buvo pradėta nuo SM reakcijos, kurios metu, prie 5-brom-2,3,3-trimetil-3*H*-indolo **III a**, buvo prijungtos atitinkamos arilborono rūgštys. Tada gautus junginius paveikus metiljodidu [36] susidarė atitinkami indolio jodidai **XI a,b** ir **XII**. Šias druskas neutralizuojant natrio karbonatu buvo gautos atitinkamos indolio metileninės bazės. Tada buvo vykdomos 1,3-cikloprijungimo reakcijos, kai gautoms metileninėms bazėms reaguojant su benzaldehido oksimu **VII a**, oksidatoriumi naudojant natrio hipochloritą, susidarė spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] dariniai **XIII a,b** [37]. Rezultatai pateikiami 3.2 lentelėje.

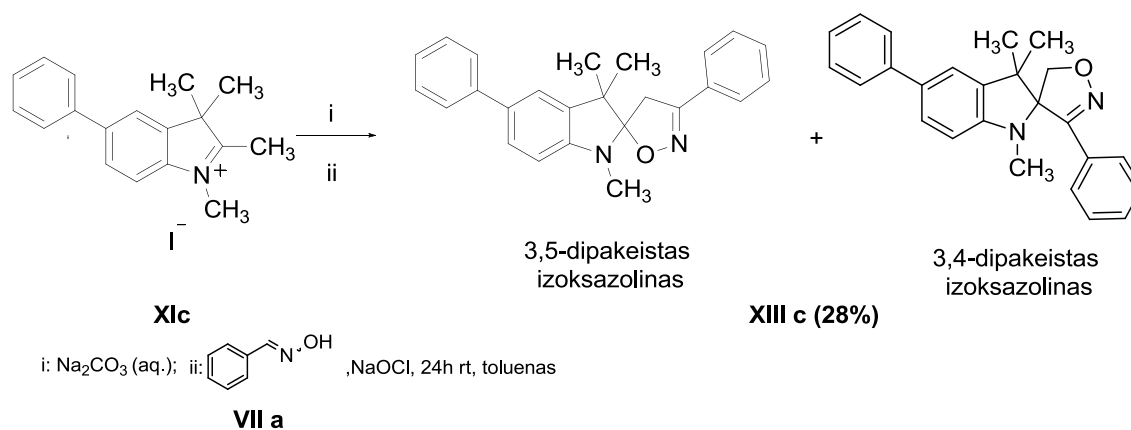


35 schema

3.2. lentelė. Spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių **XIII a,b** sintezės rezultatai.

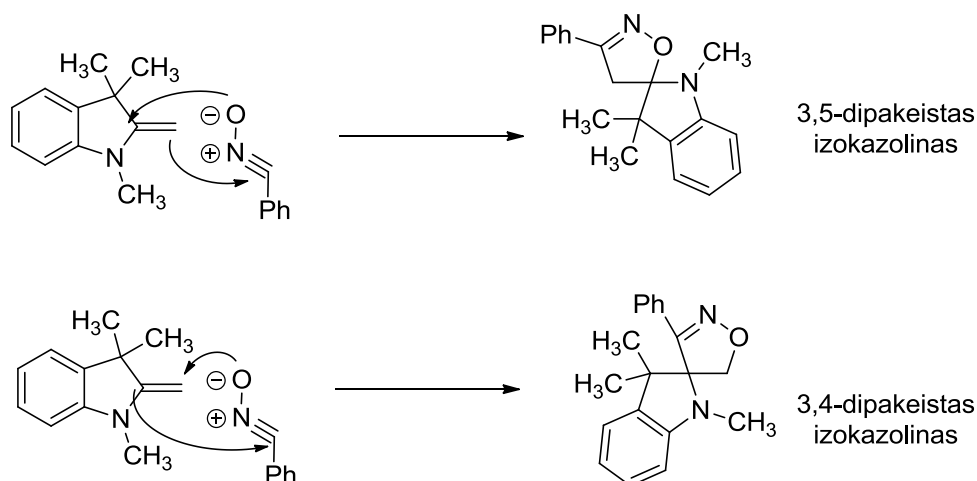
Eilės Nr.	Produktas	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Išeiša, %
1	<b>XIII a</b>	CH=CH-CH=CH	CH=CH-CH=CH	35
2	<b>XIII b</b>	H	Cl	40

Vykdamt junginio **XIII c** <sup>1</sup>H ir <sup>13</sup>C BMR spektrinę analizę nustatyta, kad be tikslinio 3,5-dipakeisto izoksazolino susidarė ir 3,4-dipakeistas izoksazolino darinys (36 schema).



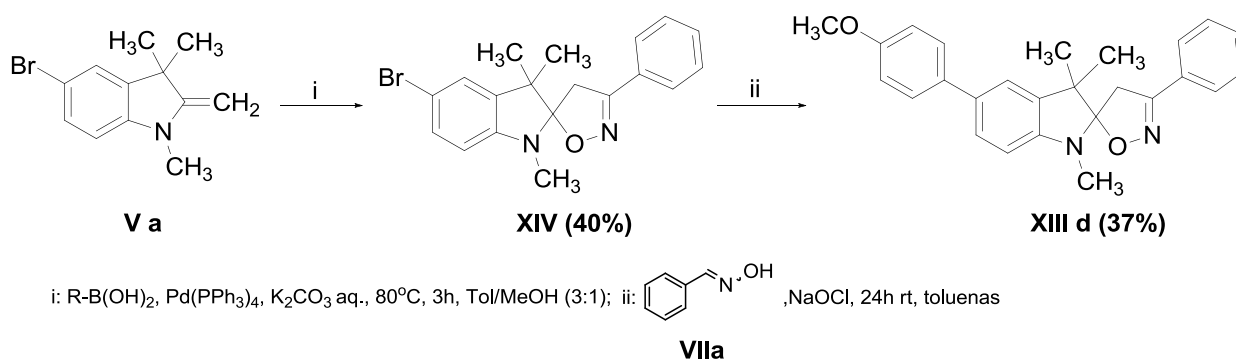
36 schema

Junginio **XIII c** izomerų susidarymą galima paaiškinti remiantis stireno orientacija nitrilo oksido atžvilgiu (žr. 3.2 pav.) [37].



3.2 pav. Izoksazolino darinių izomerų susidarymo mechanizmas

Antruoju atveju (37 schema) 5-bromindolo metilenei bazei **V a** reaguojant su benzaldehido oksimu **VII a**, oksidatoriumi naudojant natrio hipochloritą, susidarė 5-brom-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] **XIV** [26]. Tada buvo vykdoma paladžio katalizuojama Suzuki-Myaura (SM) kryžminio jungimo reakcija [38], kurios metu junginiui **XIV** reaguojant su 4-metoksifenilborono rūgštimi buvo gautas 4-metoksifenilpakeistas spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas] **XIII d**.



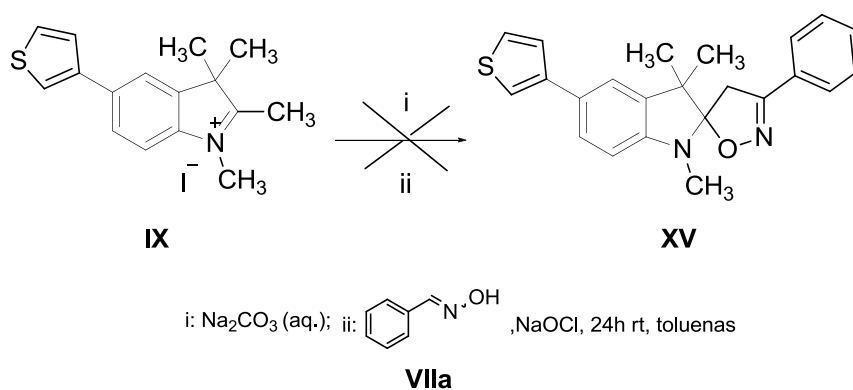
37 schema

Junginio **XIII d** <sup>1</sup>H BMR spektre matomi singletai ties 1,34 m.d. ir 1,45 m.d., kurie priklauso metilgrupėms, esančioms prie C-1 anglies atomo indolo žiede. Ties 2,73 m.d. yra prie indolo azoto atomo esančios metilgrupės protonų signalas. Dubletai, priklausantys izoksazolo žiede esančiai metilengrupei yra ties 3,34 m.d. ir 3,53 m.d. ( $J = 21,0$  Hz). Šių protonų signalai spektre sudaro AB sistemą, dėl stuktūroje esančio asimetrinio centro – spiro anglies atomo. Ties 3,85 m.d. yra singletas, kuris priklauso metoksipakaito metilo grupei. Signalai intervale nuo 6,59 m.d. iki 7,76 m.d. priklauso molekulės aromatinės srities protonams.



Junginio **XIII d**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre matomi signalai ties 19,4 m.d. ir ties 27,7 m.d., kurie priklauso metilgrupių anglies atomams, esantiems prie 1-osios indolo žiedo anglies. Metilgrupės, esančios prie indolo žiedo azoto atomo, anglies atomo signalas yra ties 28,6 m.d. Metilengrupės anglies atomo signalas yra ties 35,2 m.d. Metoksigrupėsv protonų signalas matomas ties 55,31 m.d. Ketvirtinio C-1 anglies atomo signalas yra ties 46,3 m.d. Spiro anglies atomo signalas matomas ties 114,4 m.d., o N=C – ties 154,8 m.d.

Izoksazolino darinio su heteroaromatiniu 3-tienilo pakaitu **XV** sintezė nebuvo sėkminga, kadangi vykdant 1,3-dipolinio cikloprijungimo reakciją tikslinis izoksazolino darinys nesusidarė (*38 schema*).



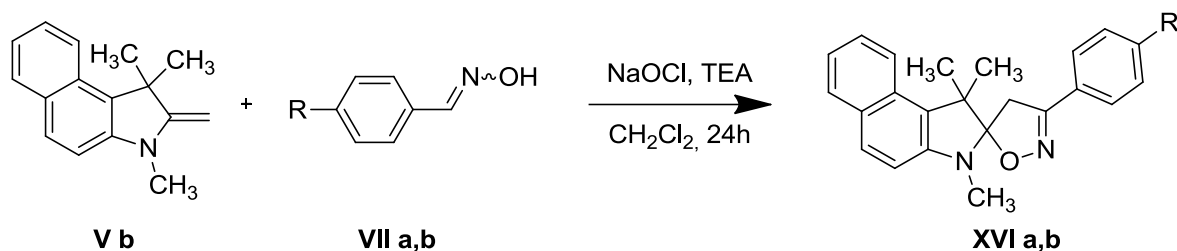
*38 schema*

Tikslinių produktų struktūros buvo įrodytos remiantis šiuolaikiniais spektrinės analizės duomenimis. BMR, IR, MS, HRMS.

### 3.4. Spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių sintezė

Siekiant detaliau išsiaiškinti, kokią įtaką optinėms savybėms turi aromatinių pakaitų įvedimas, buvo nuspręsta susintetinti kondensuotą benzo ciklą turinčius spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinius.

Tiksliui pasiekti, buvo vykdoma benz[e]indolo metileninės bazės **Vb** reakcija su pasirinktais benzaldehidų oksimais **VII a,b**, oksidatoriumi naudojant natrio hipochloritą, vyko spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių **XVI a,b** susidarymas (*39 schema*) [37]. Rezultatai pateikiami trečioje lentelėje.



**39 schema**

**3.3 lentelė.** Spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo darinių **XVI a,b** sintezės rezultatai

Eilės Nr.	Produktas	R	Išeiiga, %
1	<b>XVI a</b>	H	24
2	<b>XVI b</b>	Br	33

Tikslinių produktų struktūros buvo įrodytos remiantis šiuolaikiniais spektrinės analizės duomenimis. BMR, IR, MS, HRMS.

Junginio **XVI b**  $^1\text{H}$  BMR spektre matomi singletai ties 1,45 m.d. ir ties 1,72 m.d., kurie priklauso metilgrupėms, esančioms prie 1 indolo žiedo anglies atomo. Ties 2,79 m.d. yra prie indolo azoto atomo esančios metilgrupės protonų signalas. Dubletai, priklausantys izoksazolo žiede esančiai metilengrūpei yra ties 3,33 m.d. ir 3,57 m.d. ( $J = 21,0$  Hz). Signalai intervale nuo 6,90 m.d. iki 8,00 m.d. priklauso molekulės aromatinės srities protonams.

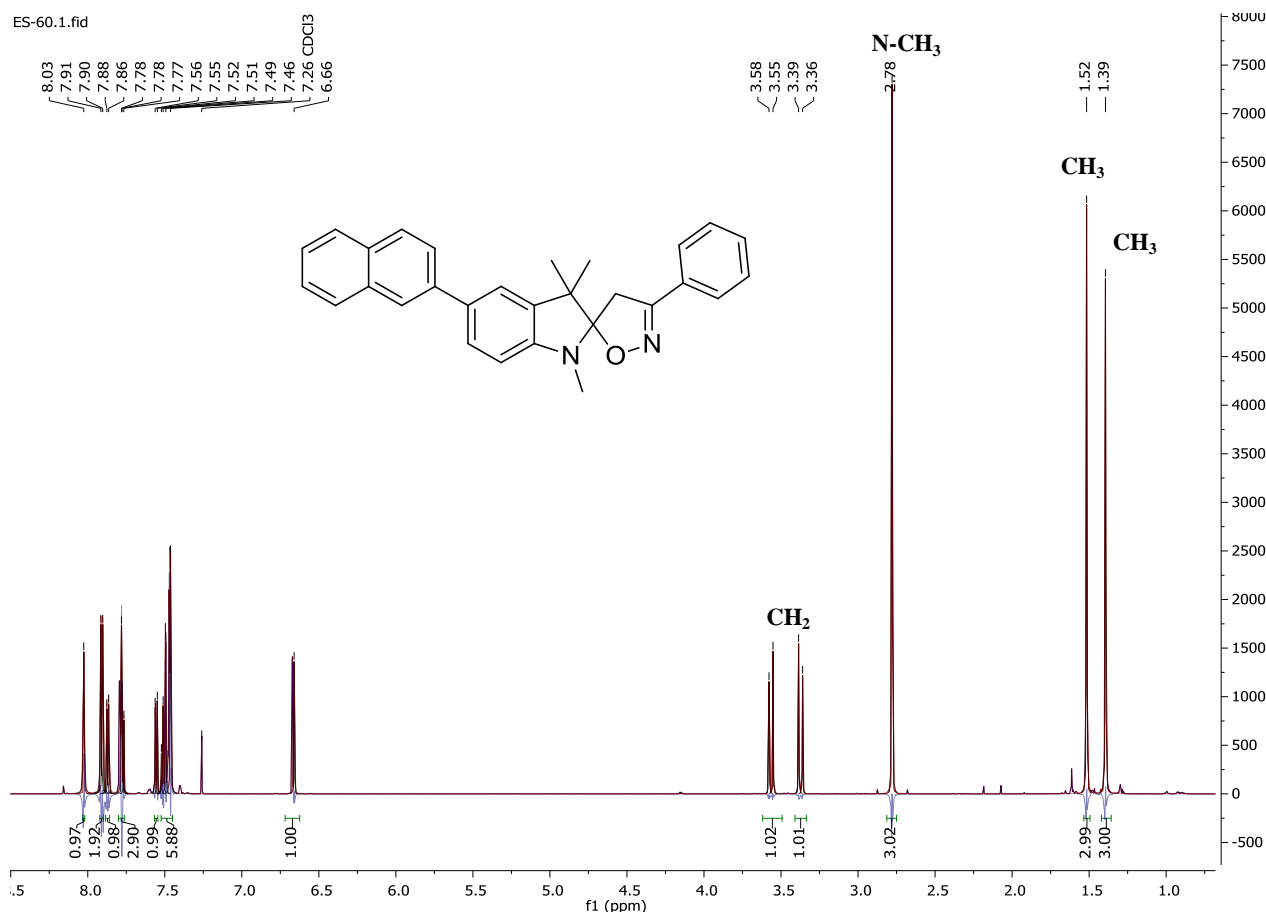
Atlikus junginio **XVI b** spektroskopinę analizę NOESY metodu, nustatyta, kad indolo žiedas ir izoksazolino žiedas yra statmenose plokštumose, kadangi spektre matomos sąveikos tarp izoksazolino žiede esančios metilengrupės protonų su metilgrupėmis esančiomis indolo heterocikliniame fragmente prie C-1 anglies atomo ir metilgrupe, esančia prie indolo azoto atomo. Taip pat NOESY spektre matoma metilgrupių sąveika su benz[e]indolo heterociklo 9-oje padėtyje esančiu protonu, kuris yra ties 7,96 m.d. Metilgrupė, esanti prie azoto atomo, sąveikauja su benz[e]indolo heterociklo 4-oje padėtyje esančiu protonu ties 6,98 m.d. Metilengrupės protonai sąveikauja su bromfenilfragmente esančiais aromatiniais protonais ties 7,64 m.d.

Remiantis H,C-HSQC heterokoreliacinio dvimačio spektro duomenimis, junginio **XVI b** metilgrupių, esančių prie 1-osios indolo žiedo anglies, signalai yra ties 21,3 m.d. ir ties 25,5 m.d. Indolo žiedo azoto atomui priklausančios metilgrupės signalas yra ties 28,9 m.d., o izoksazolino fragmente esančios metilengrupės – 34,9 m.d. Ketvirtinio C-1 anglies atomo signalas yra ties 47,7 m.d. Spiro anglies atomo signalas matomas ties 115,3 m.d., o N=C – ties 153,9 m.d.

### 3.5. Išsami junginio XIII a spektrinė analizė

Siekiant detaliau išnagrinėti gautų junginių struktūras, buvo pasitelkti  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , NOESY, 1,1-ADEQUATE, H,C-HSQC, H,N-HMBC BMR spektroskopijos metodai. Dėl junginio švarumo susintetintų junginių struktūros įrodymui, kaip etalonas, buvo pasirinktas gautas izoksazolino darinys **XIII a**.

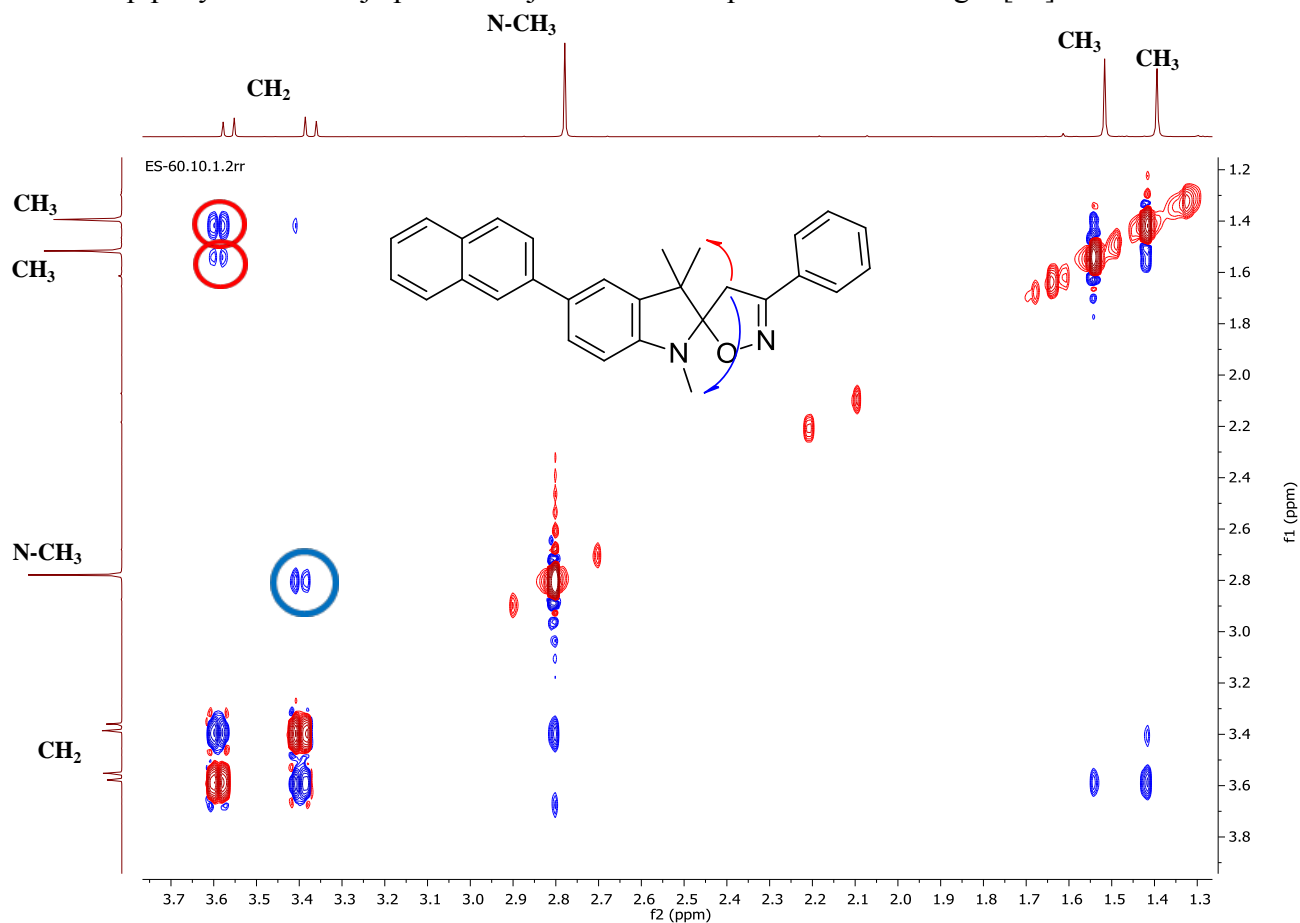
Junginio **XIII a**  $^1\text{H}$  BMR spektre (žr. 3.3 pav.) matomi singletai ties 1,39 m.d. ir 1,52 m.d., kurie priklauso metilgrupėms, esančioms prie C-1 anglies atomo indolo žiede. Ties 2,78 m.d. yra prie indolo azoto atomo esančios metilgrupės protonų signalas. Dubletai, priklausantys izoksazolo žiede esančiai metilengrūpei yra ties 3,37 m.d. ir 3,56 m.d. ( $J = 21,0$  Hz). Šių protonų signalai spektre sudaro AB sistemą, dėl stuktūroje esančio asimetrinio centro – spiro anglies atomo. Signalai intervale nuo 6,66 m.d. iki 8,03 m.d. priklauso molekulės aromatinės srities protonams.



3.3 pav. Junginio **XIII a**  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

Atlikus junginio **XIII a** spektroskopinę analizę NOESY metodu, dvimačiame spektre (žr. 3.4 pav.) matome, kad izoksazolino žiede esančios metilengrupės vienas iš protonų sąveikauja su metilgrupėmis esančiomis indolo heterocikliniame fragmente prie C-1 anglies atomo. Tuo tarpu kito šios grupės protono sąveika su metilgrupėmis, esančiomis prie C-1 atomo, yra žymiai silpnesnė. Tačiau jis sąveikauja su metilgrupe, esančia prie indolo azoto atomo. Šią

saveiką galima paaiškinti tuo, kad indolo žiedas ir izoksazolo žiedas yra statmenose plokštumose. Tai būdinga ir spirodariniams, tokiems kaip spiropiranai, nes juose benzopirano žiedas taip pat yra statmenoje plokštumoje indolo žiedo plokštumos atžvilgiu [39].

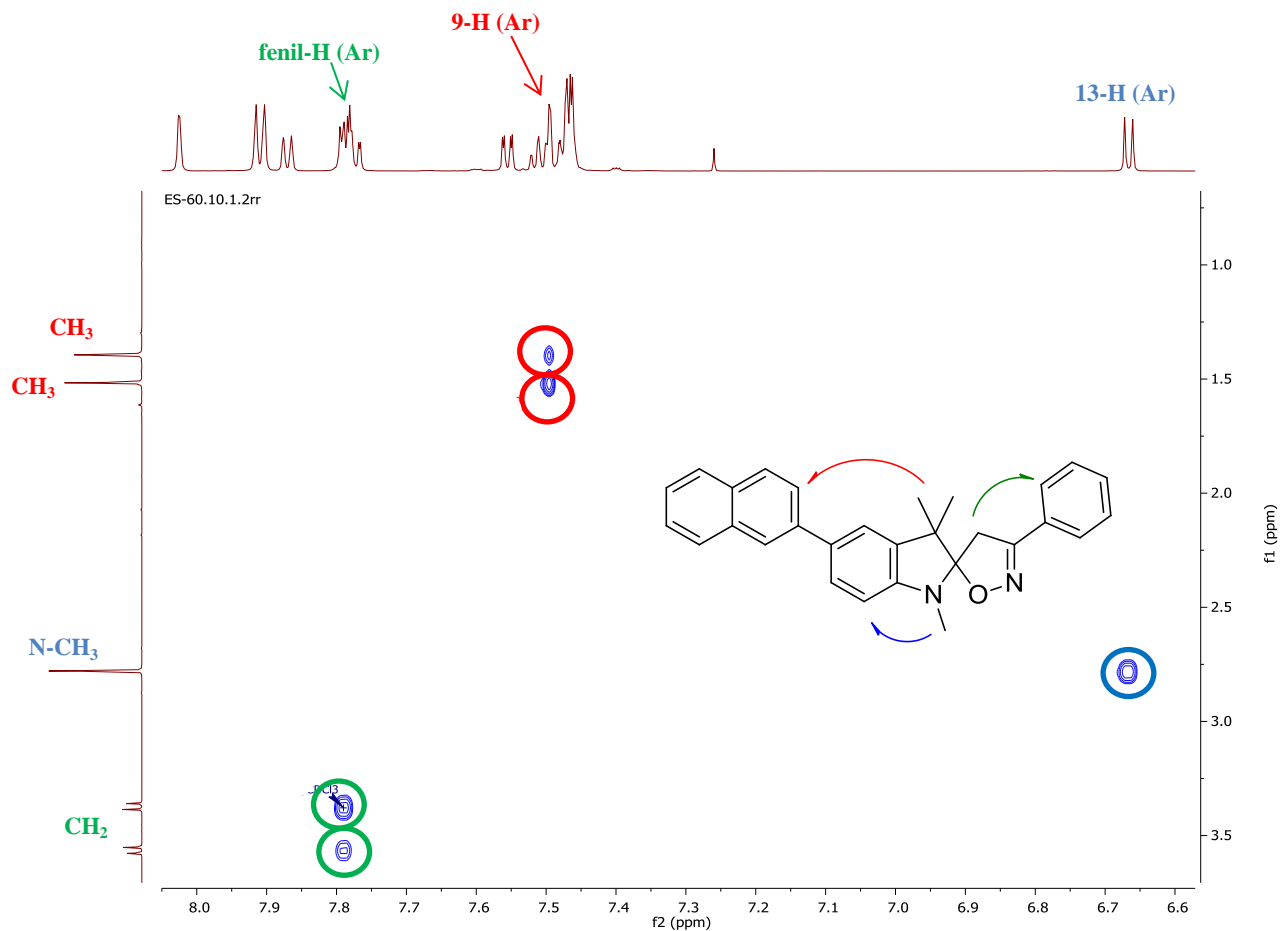


3.4 pav. Junginio **XIII a** NOESY dvimačio spektro fragmentas

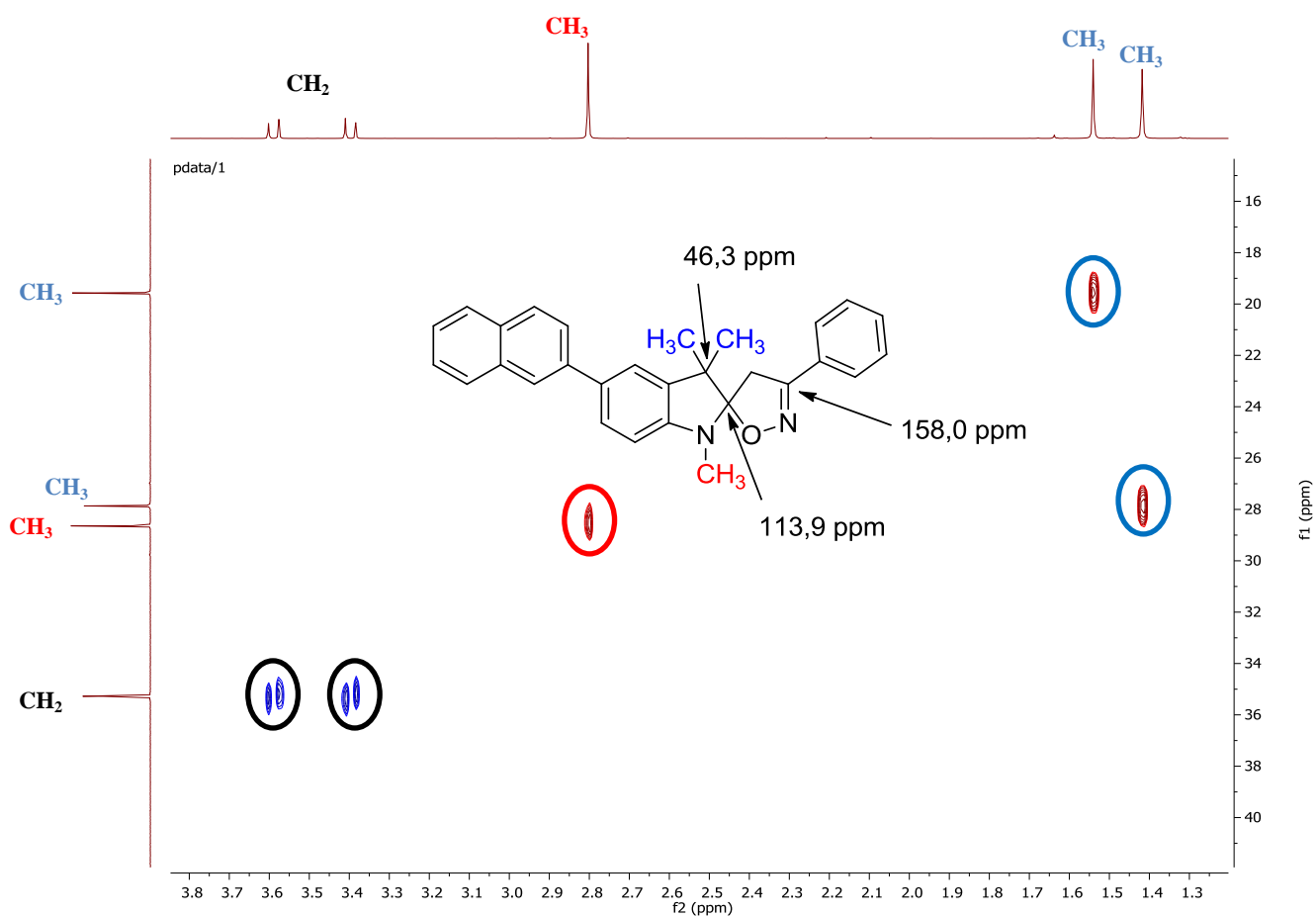
Taip pat dvimačiame NOESY spektre (žr. 3.5 pav.) matoma metilgrupių sąveika su naftaleno fragmento 9-oje padėtyje esančiu protonu, kuris yra ties 7,52 m.d. Metilgrupė, esanti prie azoto atomo, sąveikauja su indolo 13-oje padėtyje esančiu protonu ties 6,67 m.d. Metilengrupės protonai sąveikauja su fenilfragmente esančiais aromatiniais protonais ties 7,81 m.d.

Junginio **XIII a**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre (žr. 3.6 pav.) matomi signalai ties 19,6 m.d. ir ties 27,9 m.d., kurie priklauso metilgrupių anglies atomams, esantiems prie 1-osios indolo žiedo anglies. Metilgrupės, esančios prie indolo žiedo azoto atomo, anglies atomo signalas yra ties 28,7 m.d. Metilengrupės anglies atomo signalas yra ties 35,5 m.d. Ketvirtinio C-1 anglies atomo signalas yra ties 46,3 m.d. Spiro anglies atomo signalas matomas ties 113,9 m.d., o  $\text{N}=\text{C}$  – ties 158,0 m.d.

Visi charakteringi junginio **XIII a** signalai buvo priskirti remiantis  $\text{H,C-HSQC}$  heterokoreliacinio dvimačio spektro duomenimis (žr. 13 pav.). Taip pat metilengrupės, esančios oksazolo žiede ir ketvirtinių anglies atomų identifikavimui buvo naudotas DEPT metodas.

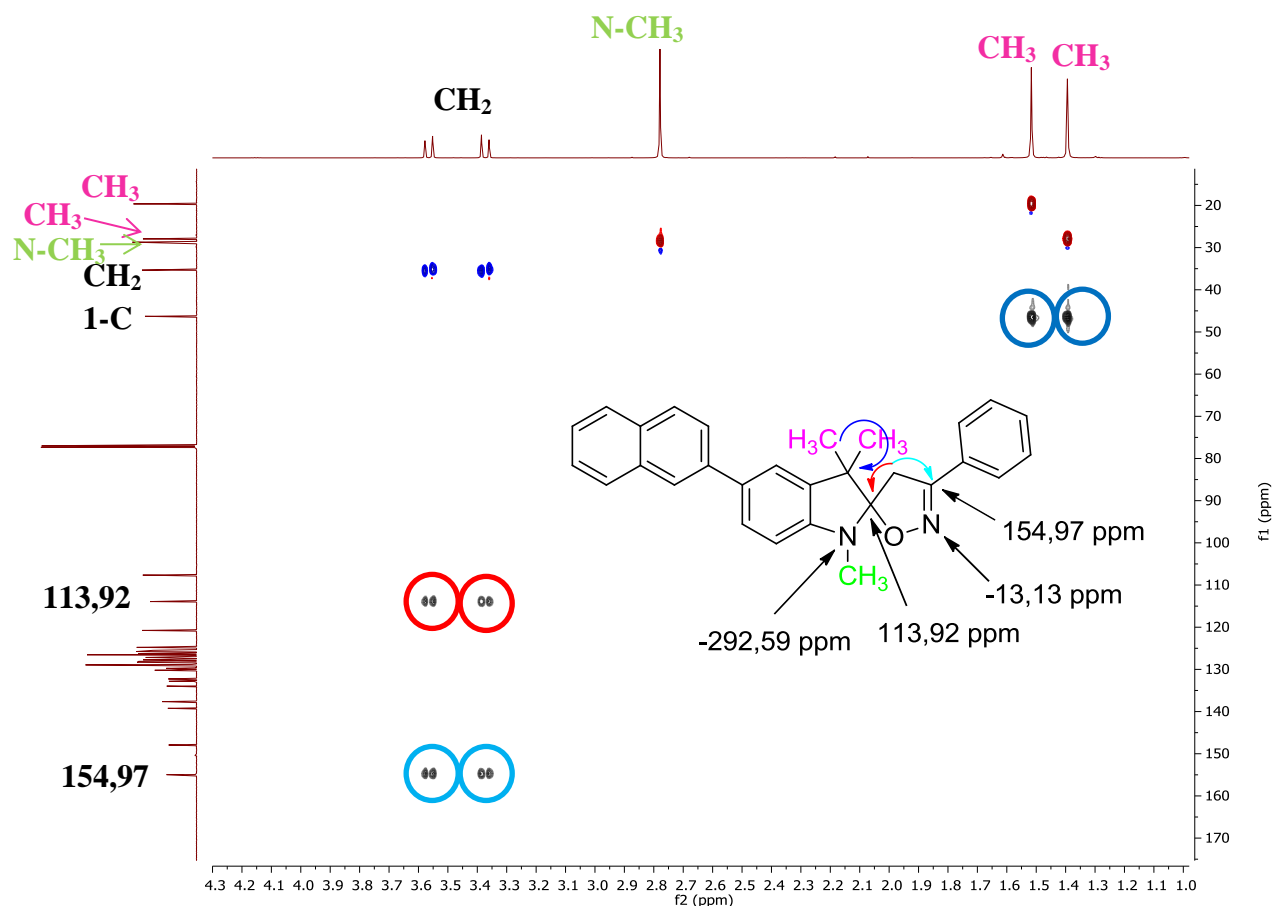


3.5 pav. Junginio XIII a NOESY dvimačio spektro fragmentas



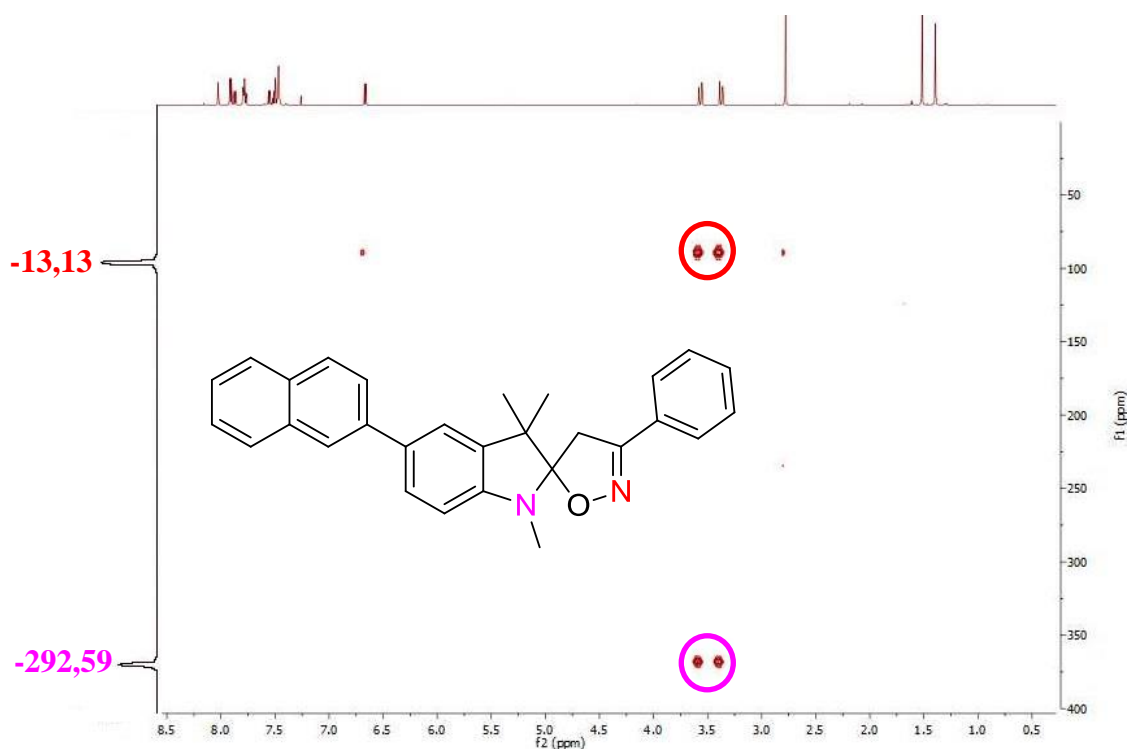
3.6 pav. Junginio XIII a heterokoreliacinio H,C-HSQC spektro fragmentas.

Junginio **XIII a** 1,1-ADEQUATE/ $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC heterokoreliaciniame spektre (žr. 3.7 pav.) matomos sąveikos tarp metilgrupių, esančių prie 1-osios indolo žiedo anglies, protonų ir 1-osios indolo žiedo anglies. Izoksazolino žiedo metilengrupė sąveikauja su spiro anglimi, kurios signalas yra ties 113,92 m.d. Taip pat, ta pati metilengrupė sąveikauja su  $\text{N}=\underline{\text{C}}$  ryšio anglies atomu, kurio signalas ties 154,97 m.d.



3.7 pav. Junginio **XIII a** heterokoreliacinio 1,1-ADEQUATE/ $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ -HSQC spektro fragmentas

Taip pat, iš junginio **XIII a**  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektro (žr. 3.8 pav.) nustatyta, kad  $\text{N-CH}_3$  azoto signalas yra ties -292,59 m.d., o  $\text{C}=\underline{\text{N}}$  – ties -13,13 m.d.



**3.8 pav.** Junginio **XIII a** heterokoreliacinio  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$  HMBC spektro fragmentas

Atlikus junginio **XIII a** IR spektroskopinę analizę, nustatyta, kad aromatinių C-H ryšių absorbcijos juosta yra ties  $3102\text{ cm}^{-1}$ , o alifatinių C-H –  $2960\text{ cm}^{-1}$ . C=N ryšio absorbcijos intensyvumas stebimas ties  $1613\text{ cm}^{-1}$ , o N-O ryšio ties  $912\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.6. Optinių savybių tyrimas

UV-RŠ tyrimai paprastai naudojami kiekybiniam analitiniams tyrimams chemijoje, nustatant pereinamųjų metalų jonų, konjuguotų organinių junginių ar biologinių makromolekulių kiekius. Fluorescencija turi nemažą praktinę pritaikymą mineralogijoje, gemologijoje, medicijoje, naudojama biologiniuose detektoriuose, fluorescenciniuose žymekliuose, cheminių jutiklių bei dažų chemijoje, o plačiausiai - fluorescencinių lempų gamyboje [40].

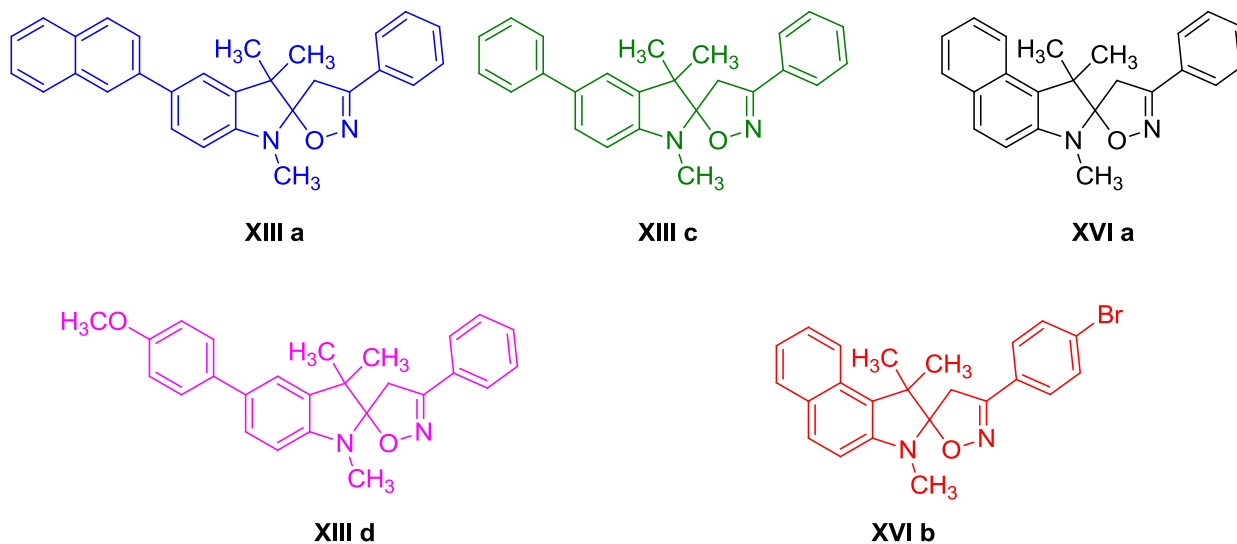
Spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių **XIII a,c,d** ir **XVI a,b** optinės savybės buvo tiriamos atliekant UV-RŠ spektroskopijos ir fluorescencijos matavimus junginius ištirpinus tetrahidrofurane. Duomenys pateikti 3.4 lentelėje.

**3.4 lentelė.** Spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių **XIII a,c,d** ir **XVI a,b** sugerties  $\lambda_{\text{sug}}(\text{nm})$ , emisijos  $\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$  maksimumų matavimų duomenys ir ekstinkcijos koeficientas ( $\epsilon$ ).

Junginio Nr.	$\lambda_{\text{sug}}(\text{nm})$	$\epsilon \times 10^3 (\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1})$	$\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$ *
<b>XIII a</b>	228	52,83	384
	278	31,16	
	314	27,89	
<b>XIII c</b>	278	20,60	375
<b>XIII d</b>	281	32,84	384
<b>XVI a</b>	216	35,91	417
	255	47,90	
<b>XVI b</b>	216	35,15	407
	255	48,04	

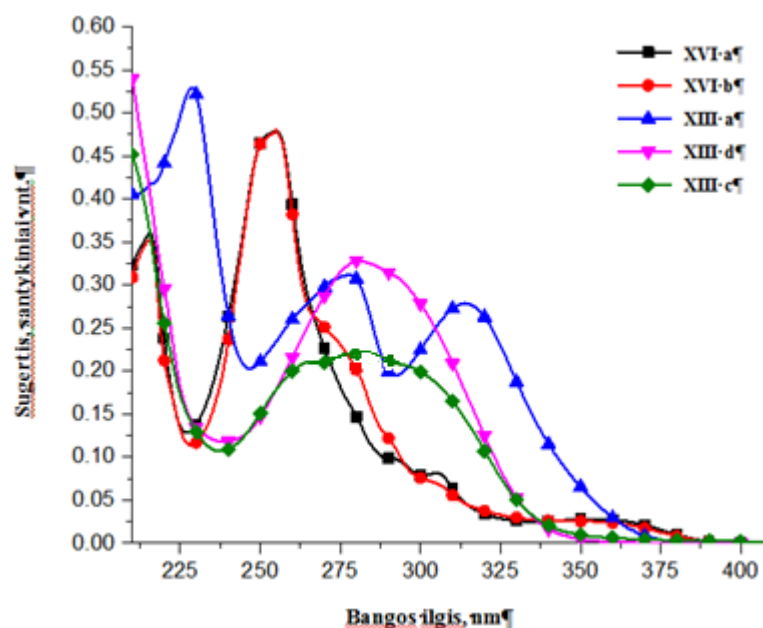
\*sužadavimo bangos ilgis 330 nm.

Užrašius spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių **XIII a,c,d** UV-RŠ spektrus (žr. 3.10 pav.), matome, kad junginių **XIIIc** ir **XIII d** sugerties maksimumai yra ties 278 nm ir 281 nm atitinkamai. Tuo tarpu Junginys **XIII a** turi net tris sugerties maksimumus, esančius ties 228, 278 ir 314 nm. Tai galima paaiškinti tuo, kad šis junginys turi ilgesnę konjuguotų  $\pi$ -ryšių sistemą, lyginant su fenil- ir 4-metoksifenilpakaitus turinčiais junginiais **XIII c,d**. Kondensuotą benzo žiedą indolo heterocikliniame fragmente turinčių spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] darinių **XVI a** ir **XVI b** sugerties maksimumai yra ties 216 nm ir 255 nm.



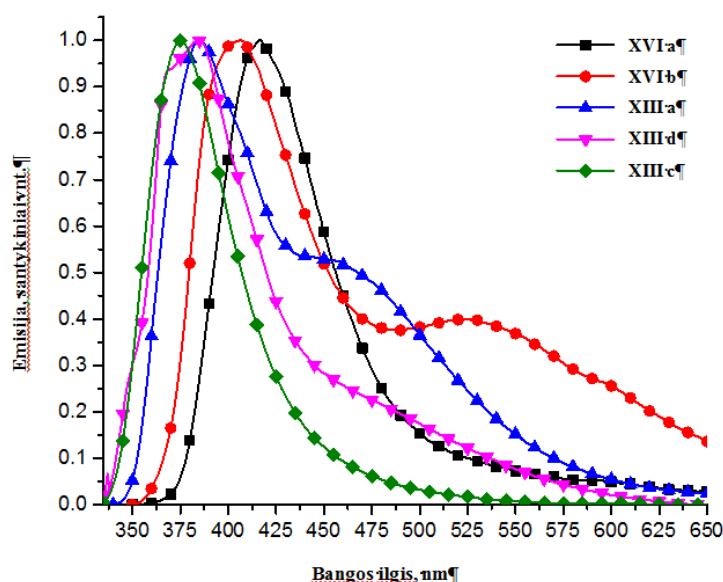
**3.9 pav.** Junginių **XIII a,c,d** ir **XVI a,b** formulės.





3.10 pav. Junginių XIII a,c,d ir XVI a,b UV šviesos sugertis.

Užrašius junginių XIII a,c,d ir XVI a,b emisijos spektrus (žr. 3.10 pav.), matoma, kad junginių XVI a,b, turinčių spiro[benz[e]indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] fragmentą, maksimumai atitinkamai yra ties 417 nm ir 407 nm bei junginio XIII c maksimumas ties 375 nm. Spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] XIII a ir XIII d darinių emisijos maksimumai sutampa ir yra ties 384 nm.



3.11 pav. Junginių XIII a,c,d ir XVI a,b fluorescencija.

## IŠVADOS

1. 5-Arilpakeistiems 2,3,3-trimetil-3*H*-indolo dariniams reaguojant su benzaldehido oksimu, susidaro tiksliniai 5-pakeisti 1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolo] dariniai.
2. Paladžio katalizuojamos *Suzuki-Miyaura* kryžminio jungimo reakcijos metu, reaguojant 5-brom-1,3,3-trimetil-3'-fenil-1,3-dihidro-4'*H*-spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolui su 4-metoksifenilborono rūgštimi, susidaro 4-metoksifenilpakeistas spiro[indolo-2,5'-[1,2]oksazolas].
3. 1,1,3-Trimetil-2-metilen-2,3-dihidro-1*H*-benz[*e*]indolui reaguojant su atitinkamais benzaldehido oksimais susidaro 3'-fenil-1,3-dihidro-4'*H*-spiro[benz[*e*]indolo]-2,5'-[1,2]oksazolo] dariniai.
4. 1,3-Dipolinio cikloprijungimo reakcijos su 2,3,3-trimetil-5-(3-tienil)-3*H*-indolio metilene baze metu tikslinis oksazolo darinys nesusidaro.
5. Susintetinti 6 nauji junginiai. Gautų junginių struktūros patvirtintos <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C BMR, MS, HRMS, IR spektroskopijos, elementinės analizės duomenimis bei ištirtos jų optinės savybės.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zhao T., Zhang H. ir kt. A  $ZnCl_2$ -catalyzed Knoevenagel condensation/1,5-hydride shift/cyclization sequence: synthesis of novel spiroisoxazol-5-one tetrahydroquinolines. *Chemistry Select*, 2016, vol. 1, p. 3713 – 3717.
2. Aerophobin. (n.d.) *PUBCHEM Open Chemistry Database*. [žiūrėta 2017-05-29]. Prieiga per internetą [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aerophobin\\_2#section=Top](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aerophobin_2#section=Top).
3. Adamo M. F. A., Donati D. ir kt. Multicomponent synthesis of spiroisoxazolines. *The journal of organic chemistry*, 2005, vol. 70, p. 8395-8399.
4. Kiss L., Nonn M. ir kt. Synthesis of Isoxazoline-Based Amino Acids by Cycloaddition of Nitrile Oxides and Their Conversion into Highly Functionalized Bioactive Amino Acid Derivatives. *Synthesis*, 2012, vol. 44, p. 1951–1963.
5. Bano S., Alam S. M. ir kt. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of some substituted pyrazolines and isoxazolines as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 95 p. 96-103.
6. Kissane M., Lawrence S. E. ir kt. 1,3-Dipolar cycloadditions of 2-thio-3-chloroacrylamides with nitrile oxides and nitrones. *Tetrahedron*, 2010, vol. 66, p. 4564-4572.
7. Minakata S., Okumura S. ir kt. Generation of Nitrile Oxides from Oximes Using t-BuOI and Their Cycloaddition. *Organic Letters*, 2011, vol. 13, nr. 11, p. 2966-2969.
8. Martin W. B., Kateley L. J., Wisner D. C. Ir Brummond C. A. Microscale Synthesis of a diphenylisoxazoline by a 1,3-dipolar Cycloaddition. *Journal of Chemical Education*, 2002, vol. 79, p. 225-227.
9. Yoshimura A., Middleton K. R. ir kt. Hypervalent iodine catalyzed generation of nitrile oxides from oximes and their cycloaddition with alkenes or alkynes. *Organic letters*, 2013.
10. Han L., Zhang B. ir kt. One-pot synthesis of isoxazolines from aldehydes catalyzed by iodobenzene. *Synthesis*, 2014, vol. 46, p. 503–509.
11. Cecchi L., De Sarlo F. ir kt. 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, p. 4852–4860.
12. Zeng Y., Liu F. 1,3-Dipolar cycloaddition in the synthesis of novel isoxazoline/pyrazole derivatives bearing 1,2,3-triazoles moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2013.
13. Maurya R., Ahmad A. ir kt. Synthesis of novel isoxazolines via 1,3-dipolar cycloaddition and evaluation of anti-stress activity. *Medicinal chemistry research*, 2001, vol. 21, p. 139-145.

14. Cank G., Heville M. ir kt. Thiourea derivatives of 2-aminoxazoles showing antibacterial and antifungal activity. *Journal of medicinal chemistry*, 1973, vol. 16, nr. 12, p. 1402-1406.
15. Yao J. ir kt. Design, synthesis and antiproliferative activities of diaryl thiourea derivatives as anticancer agents. *Chinese journal of chemistry*, 2012, vol. 30, p. 2423—2430.
16. Nitronė. *Wikipedia The Free Encyclopedia*. [žiūrėta 2017-05-29]. Prieiga per internetą <https://en.wikipedia.org/wiki/Nitronė>.
17. E-Z Notation For Geometric Isomerism. *Chemguide*. [žiūrėta 2017-05-29]. Prieiga per internetą <http://chemguide.co.uk/basicorg/isomerism/ez.html>.
18. Chakraborty B., Luitel G. P. Synthesis of some novel fluoro isoxazolidine and isoxazoline derivatives using N-benzyl fluoro nitronė via cycloaddition reaction in ionic liquid. *Journal of chemistry science*, 2013, vol. 125, nr. 5, p. 1071–1077.
19. Silva A. F., Barata J. F. B. ir kt. Reactivity of tetrapyrrolyl nitrones towards dipolarophiles bearing electron-withdrawing groups. *Tetrahedron Letters*, 2015, vol. 56, p. 2878–2881.
20. Lopes S. M. M., Nunes C. M. ir kt. 4-Isoxazolines and pyrroles from allenates. *Tetrahedron Letters*, 2010, vol. 66, p. 6078–6084.
21. Zhang P., Wei C. ir kt. Synthesis and biological activities of novel isoxazoline-linked pseudodisaccharide derivatives. *Carbohydrate Reserach*, 2012, vol. 351, p. 7-16.
22. Benlifita M., Vidal S. ir kt. 1,3-Dipolar cycloaddition reactions on carbohydrate-based templates: synthesis of spiro-isoxazolines and 1,2,4-oxadiazoles as glycogen phosphorylase inhibitors. *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, p. 6143-6147.
23. Dawson I. M., Johnson T. ir kt. Synthesis of C-disaccharides using nitrile oxide cycloaddition chemistry. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1988, vol. 21, p. 1399-1400.
24. Waldo J. P., Larock R. C. Synthesis of isoxazoles via electrophilic cyclization. *Organic letters*, 2005, vol. 7, nr. 23, p. 5203-5205.
25. Bode J. A., Carreira E. M. A mild and chemoselective method for the reduction of conjugated isoxazolines to  $\beta$ -hydroxy ketones. *Organic letters*, 2001, vol. 3, nr. 10, p. 1587-1590.
26. Jiang D., Chen Y. Reduction of  $\Delta^2$ -isoxazolines to  $\beta$ -hydroxy ketones with iron and ammonium chloride as reducing agent. *Journal of organic chemistry*, 2008, vol. 73, p. 9181-9183.
27. Curran D. P., Fenk J. C. Reductive cleavage of highly substituted az-isoxazolines. synthesis of crispatic acid. *Tetrahedron Letters*, 1986, vol. 27, nr. 40, p. 4865-4868.

28. Tang S., He J. ir kt. Efficient and Regioselective Synthesis of 5-Hydroxy-2-isoxazolines: Versatile Synthons for Isoxazoles,  $\beta$ -Lactams, and  $\gamma$ -Amino Alcohols. *Journal of organic chemistry*, 2010, vol. 75, p. 1961-1966.
29. Ikeda R., Kuwano R. Asymmetric hydrogenation of isoxazolium triflates with a chiral iridium catalyst. *Chemistry – a European Journal*, 2016, vol 22, p. 8610 – 8618.
30. Kadera S. M. A., Ghorabc M. M. Design, synthesis, and anticancer evaluation of some novel thiourea, carbamimidothioic acid, oxazole, oxazolidine, and 2-amino-1-phenylpropyl-2-chloroacetate derived from 1-norephedrine. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2016, vol. 42, nr. 4, p. 434-440.
31. Mishra A. D. Microwave-Assisted Solvent Free Synthesis of Spiro-Indole Derivative. *J. Nepal Chem. Soc.*, 2009, vol. 24, p. 49-52.
32. Mana S., Phari N., Sharma N. K. ir kt. Synthesis and characterization of novel thiazoloisoxazole fused isatin as analgesic and anti-inflammatory agent. *The Pharma Research*, 2010, vol. 3, p. 51-59.
33. Sihna D., Tiwari A. K., Singh S. ir kt. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 43, p. 160-165.
34. Shrestha B. R. ir Pradhananga R. R. Spectrophotometric Method for the Determination of Paracetamol. *Journal of Nepal Chemical Society*, 2009, vol. 24, p. 39-44.
35. Abele E., Abele R., Dzenitis O., Lukevics E. Indole and Isatin Oximes: Synthesis, Reactions, and Biological Activity. (Review). *Chemistry of Hererocyclic Compounds*, 2003, vol. 39, p.3-35.
36. Dagilienė M., Martynaitis V., Vengris M. ir kt. Synthesis of 10,3,30,4-tetrahydrospiro[chromene-2,20-indoles] as a new class of ultrafast light-driven molecular switch. *Tetrahedron*, 2013, vol. 69, p. 9309-9315.
37. Martin W. B., Kateley L. J., Wiser D. C. Ir Brummond C. A. Microscale Synthesis of a diphenylisoxazoline by a 1,3-dipolar Cycloaddition. *Journal of Chemical Education*, 2002, vol. 79, p. 225-227.
38. Kotha S., Kakali Lahiri K. ir kt. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. *Tetrahedron*, 2002, vol. 58, p. 9633-9695.
39. Hongqi Gao H., Guo T. ir kt. Reversible negative photochromic sulfo-substituted spiropyrans. *Journal of Molecular Structure*, 2016, vol. 1123, p. 426-432.
40. Ultraviolet – visible spectroscopy. *Wikipedia The Free Encyclopedia*. [žiūrėta 2017-05-29]. Prieiga per internetą <https://en.wikipedia.org/wiki/Ultraviolet>

41. Fluorescence. *Wikipedia The Free Encyclopedia*. [žiūrėta 2017-05-29]. Prieiga per internetą <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluorescence>.