



**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**

**Roberta Ramanauskaitė**

**4*H*,7*H*-PIRAZOL[4',3':5,6]PIRANO[4,3-*c*][1,2]OKSAZOLŲ  
SINTEZĖS TYRIMAS**

Baigiamasis magistro darbas

**Vadovas**

dr. Joana Solovjova

**Kaunas, 2017**

**KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS**  
**CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS**  
**ORGANINĖS CHEMIJOS KATEDRA**

**4*H*,7*H*-PIRAZOL[4',3':5,6]PIRANO[4,3-*c*][1,2]OKSAZOLŲ**  
**SINTEZĖS TYRIMAS**

Baigiamasis magistro darbas

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

**Vadovas**

dr. Joana Solovjova

**Recenzentas**

dr. Kazimieras Anusevičius

**Darbą atliko**

Roberta Ramanauskaitė

KAUNAS, 2017



KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
CHEMINĖS TECHNOLOGIJOS FAKULTETAS

Roberta Ramanauskaitė

Studijų programa Taikomoji chemija (kodas 621F10003)

**4H,7H-PIRAZOL[4',3':5,6]PIRANO[4,3-c][1,2]OKSAZOLŲ SINTEZĖS  
TYRIMAS**

**AKADEMINIO SAŽININGUMO DEKLARACIJA**

**2017m. gegužės mėn. 26d.**

Kaunas

Patvirtinu, kad mano **Robertos Ramanauskaitės** baigiamasis darbas tema „4H,7H-pirazol[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolų sintezės tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai, o visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų 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.

---

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

---

(parašas)

## TURINYS

SANTRAUKA .....	6
SUMMARY .....	7
SANTRUMPOS .....	8
ĮVADAS.....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
1.1. Izoksazolų ir funkcionalizuotų izoksazolinų sintezė.....	12
1.2. Pirolotriazepino darinių su nitrilo oksidais ciklo prijungimo reakcijų tyrimas .....	12
1.3. 1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija vandenyje.....	14
1.3. 5-Chlorpirazol-4-karbaldehido intramolekulinė 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija...	16
1.4. Kumarino darinių sintezė vykdant 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją .....	17
1.5. Naujų pirano[2,3-b] chinolinų sintezė.....	19
2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI .....	21
2.1. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido Sonogashira reakcijų bendrasis sintezės aprašymas .....	21
1-Fenil-3-((3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-il)oksi)- 1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5a) .....	21
1-Fenil-3-((3-fenilprop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5b) [24] .....	22
1-Fenil-3-((3-(piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5c) .....	23
1-Fenil-3-((3-(naftalen-1-il)prop-2-in-1-il)oksi)- 1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5d).....	23
1-Fenil-3-((3-(2-metoksi-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)oksi)- 1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5e) ..	24
1-Fenil-3-((3-(3-(trifluormetil)fenil)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5f) .....	25
1-Fenil-3-((3-(piridin-3-il)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5g).....	26
3-Butoksi-1-fenil-1H-pirazolo-4-karbaldehidai (5h) .....	26
2.2. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido oksimo darinių sintezė.....	27
2.3. 7-Fenil -4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolo darinių sintezė.....	27
7-Fenil-4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7a) .....	27
3,7-Difenil-4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7b) .....	28
7-Fenil-3-(piridin-2-il)-4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7c) .....	29

7-Fenil-3-(naftalen-1-il)- 4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7d) .....	30
7-Fenil-3-(2-metoksi-4-nitrofenil)-4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7e)...	31
3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS.....	32
3.1. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido sintezė .....	33
3.2. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido Sonogashira reakcijos .....	34
3.3. 7-Fenil -4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolo darinių sintezė.....	39
IŠVADOS.....	45
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	46

Ramanauskaitė, Roberta. *4H,7H-Pirazol[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolų sintezės tyrimas. Chemijos magistro baigiamasis darbas / vadovas dr. Joana Solovjova; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.*

Mokslo kryptis ir sritis: fiziniai mokslai, chemija

Reikšminiai žodžiai: *pirazolas, oksazolas, 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija.*

Kaunas, 2017. 48 p.

## SANTRAUKA

Pirazolai ir oksazolai yra svarbūs farmakoforai keliose farmakologiškai svarbiose molekulėse. Izoksazolai taip pat yra naudojami kaip tarpiniai junginiai biologiškai aktyvių natūralių produktų sintezėje. Izoksazolo bei pirazolo dariniai pasižymi plačiu biologiniu aktyvumu, pavyzdžiui, priešūždegiminiu, antikonvulsiniu, antibakteriniu, priešgrybeliniu, imunoreguliaciniu, priešvėžiniu, herbicidiniu, neuroleptiniu, antileukeminiu, antidepresantiniu poveikiu. Izoksazolo fragmentą turinčių junginių sintezėje dažniausiai naudojama 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija.

Šiame magistro darbe tiriamos organinių junginių, turinčių pirazolo fragmentą, 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos. Pirmiausia buvo vykdoma žinomo junginio 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido sintezė. Toliau buvo atliekamos pastarojo junginio kryžminio jungimosi Sonogashira reakcijos su skirtingais aromatiniais halogenidais, susidarant naujiems 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido dariniams. Taip pat buvo tirtos 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido reakcijos su alifatiniais halogenidais, tačiau tiksliniai produktai nesusidarė. Sintezė tęsiama vykdant susidariusių junginių ciklo prijungimo reakcijas, susidarant atitinkamiems oksazolams. Naujų junginių struktūros įrodytos naudojant BMR, IR ir HRMS spektroskopijos metodus.

Ramanauskaitė, Roberta. *Investigation Of The Synthesis Of 4H,7H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrano[4,3-c][1,2]oxazoles: Master's thesis in Chemistry / supervisor assoc. Joana Solovjova. The Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.*

Research area and field: Physical Sciences, Chemistry.

Key words: *pyrazole, oxazole, 1,3-dipolar cycloaddition reaction.*

Kaunas, 2017. 48 p.

## SUMMARY

Pyrazoles and oxazoles are important pharmacophores in several pharmacologically important molecules. Isoxazoles are also useful intermediates for the synthesis of a wide variety of bioactive natural products. Isoxazole as well as pyrazole derivatives have many biological activities such as anti-inflammatory, anticonvulsant, antibacterial, antifungal, immunoregulatory, anti-cancer, herbicidal, neuroleptic, anti-leukaemia, and antidepressant activity. 1,3-Dipolar cycloaddition is the reaction most commonly used in the synthesis of compounds with isoxazole moiety.

This master thesis investigates the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of organic compounds with pyrazole moiety. First of all, synthesis of known compound 1-phenyl-3-(prop-2-yn-1-yloxi)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde is performed. Sonogashira cross-coupling reactions between the latter compound and various aryl halides produced new 1-phenyl-3-(prop-2-yn-1-yloxi)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde derivatives. The reactions between 1-phenyl-3-(prop-2-yn-1-yloxi)-1*H*-pyrazole-4-carbaldehyde and alkyl halides were performed, but target products could not be obtained. The synthesis was continued by performing cycloaddition reactions of the obtained compounds with formation of appropriate oxazoles. NMR, HRMS and IR spectroscopy methods were used to verify the structures of newly produced compounds.

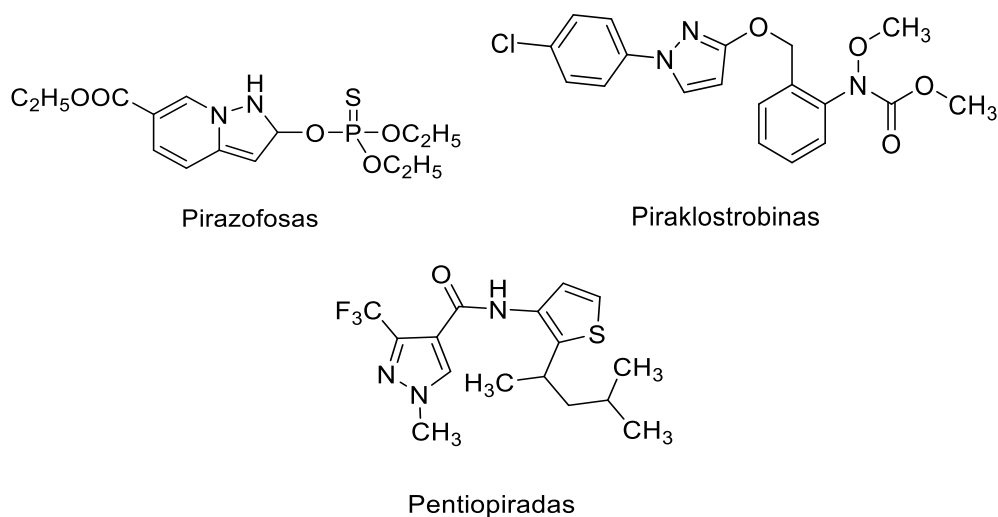
## SANTRUMPOS

abs	absoliutus
Ar	aromatinė grupė
aq	vandeninis
BMR	branduolių magnetinis rezonansas
CDCl <sub>3</sub>	deuteriuotas chloroformas
d	dubletas
DCM	dichlormetanas
DMF	dimetilformamidas
Et <sub>3</sub> N	triethylaminas
EtNO <sub>2</sub>	nitroetanas
EtOAc	etilacetatas
EtOH	etanolis
Heks	heksanas
HRMS	aukštos rezoliucijos masių spektroskopija
i-Pr	izopropilo grupė
IR	infraraudonoji spektroskopija
<i>J</i>	protonų tarpsukininės sąveikos konstanta
m	multipletas
mmol	milimolis
Me	metilgrupė
MeOH	metanolis
MHz	megahercas
MS	masių spektroskopija
NaOCl	natrio hipochloritas
POCl <sub>3</sub>	fosforo oksichloridas
Ph	fenilgrupė
s	singletas
TBAB	tetrabutylamonio bromidas
<i>t</i> <sub>kamb.</sub>	kambario temperatūra
<i>t</i> <sub>lyd.</sub>	lydymosi temperatūra
<i>t</i> <sub>v</sub>	virimo temperatūra
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



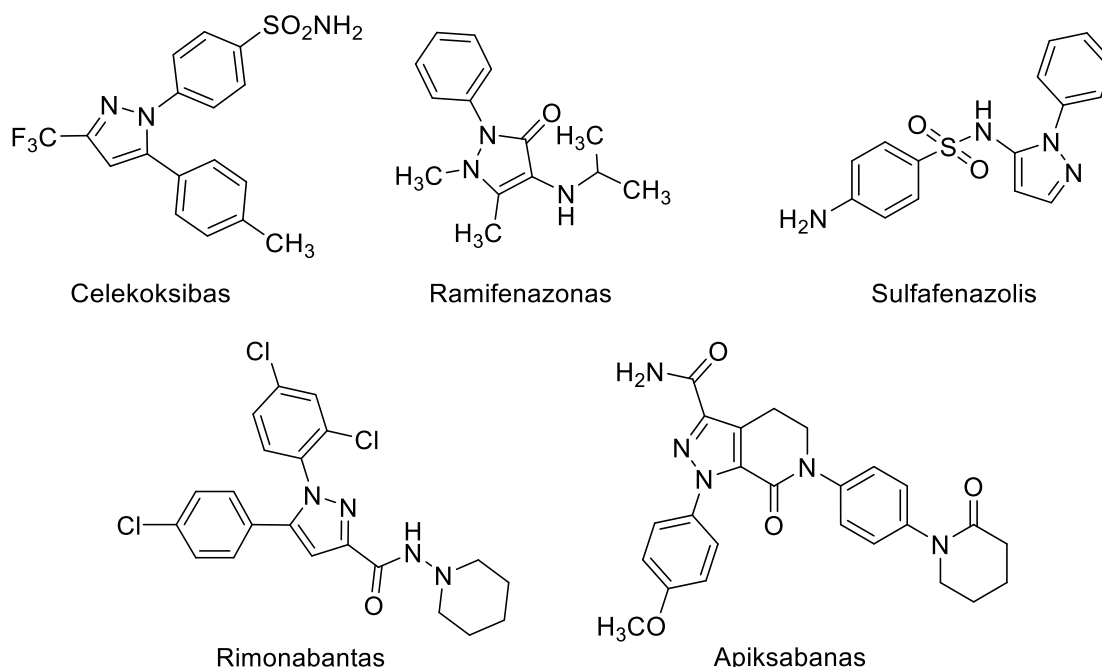
## IVADAS

Pastaruoju metu daug dėmesio yra skiriama heterociklinių junginių, turinčių vieną ar kelis azoto atomus, sintezės ir savybių tyrimams. Pirazolo darinių tyrimas yra reikšmingas pesticidų chemijoje, nes šie junginiai pasižymi fungicidiniu, insekticidiniu, akaricidiniu, herbicidiniu aktyvumu [1]. Pavyzdžiui, pirazofosas – pirmasis komercinis fungicidas, kuris 1974 metais buvo pateiktas į rinką, kad kontroliuotų miltligę daržovėse, o piraklostrobinas ir pentiopiradas pasižymi potencialiu priešgrybeliniu aktyvumu ir kontroliuoja augalų ligas, tokias kaip kviečių ir miežių dryžligė (žr. 1 pav.) [2].



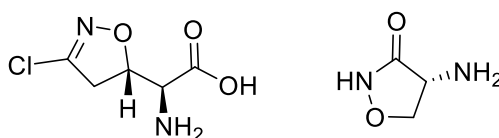
**1 pav.** Pirazolo žiedą turintys junginiai naudojami kaip pesticidai

Svarbu paminėti, kad heterocikliniai junginiai, savo sudėtyje turintys pirazolo fragmentą, turi platų biologinį aktyvumą ir pasižymi antivirusinėmis, antibakterinėmis, priešuždegiminėmis, priešvėžinėmis, antioksidacinėmis savybėmis. Pavyzdžiui, celekoksibas [3] ir ramifenazonas [4] yra priešuždegiminiai ir karščiavimą mažinantys vaistai, sulfafenazolis [3] – antibakterinis preparatas, rimonabantas – vaistas nuo nutukimo, o apiksabanas – kraujo krešėjimą mažinantis vaistas (žr. 2 pav.) [4].



**2 pav.** Vaistai, savo sudėtyje turintys pirazolo fragmentą

Izoksazolas – tai penkianaris heterociklas, savo sudėtyje turintis azoto ir deguonies atomus. Jo dariniai taip pat pasižymi biologiniu aktyvumu. Keletas izoksazolo darinių yra naudojami kaip ciklooksigenazės-2 inhibitoriai, kiti – kaip priešuždegiminiai vaistai. Acivicinas pasižymi priešvėžinėmis savybėmis, o cikloserinas yra žinomas kaip antibiotinis vaistas, kadangi pasižymi antituberkuliozinėmis, antibakterinėmis savybėmis ir naudojamas sergant leproze (žr. 3 pav.) [5].



**3 pav.** Acivicinas ir cikloserinas

Taigi, naujų pirazolo ir izoksazolo darinių sintezės būdų ieškojimas ir funkcionalizavimas yra aktualus dėl plataus junginių biologinio aktyvumo spektro.

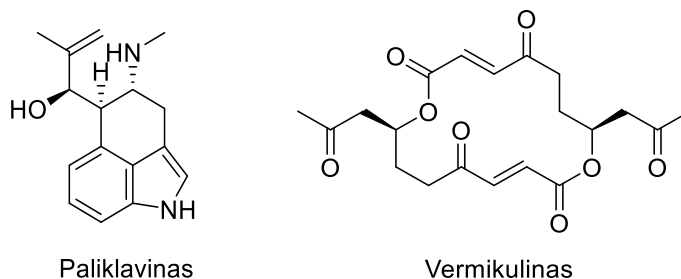
**Darbo tikslas** – susintetinti naujus 4*H*,7*H*-pirazol[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolų darinius.

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

- susintetinti 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidą;
- atlikti jo Sonogashira tipo reakcijas su skirtingais halogenidais;
- atlikti gautų junginių ciklizacijos reakcijas;
- įrodyti susintetintų junginių struktūras remiantis spektrinės analizės duomenimis.

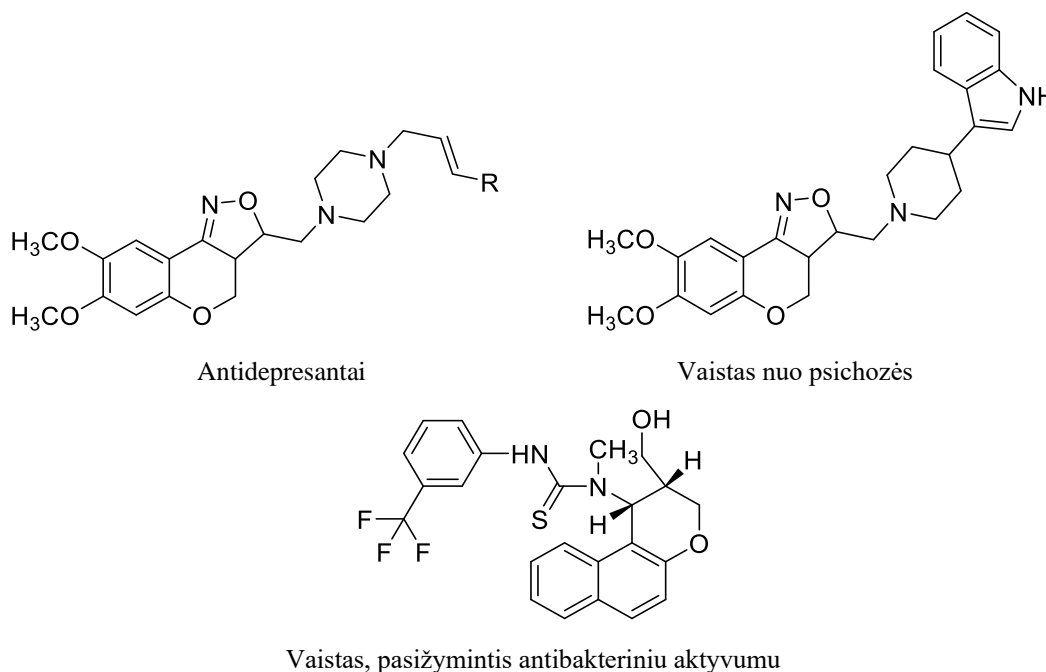
# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

Izoksazolai ir izoksazolinai – tai dvi pagrindinės penkianarių heterociklų, sudėtyje turinčių vieną ar kelis azoto atomus, klasės [6]. Jie yra potencialūs pirmtakai įvairių sintetinių ir natūralios kilmės heterociklų sintezėje, nes pasižymi biologiniu aktyvumu [7]. Pavyzdžiui, paliklavinai ir vermikulinas naudojami kaip antibiotikai (žr. 1.1 pav.).



1.1 pav. Paliklavinas ir vermikulinas

Tam tikri tricikliniai junginiai, turintys izoksazolų, izoksazolinų, benzopiranių ar naftopiranių fragmentą, yra žinomi kaip daugiafunkciniai vaistai (žr. 1.2 pav.). Vienas dažniausiai naudojamų metodų tokiems junginiams gauti yra intramolekulinė ciklo prijungimo reakcija [6].

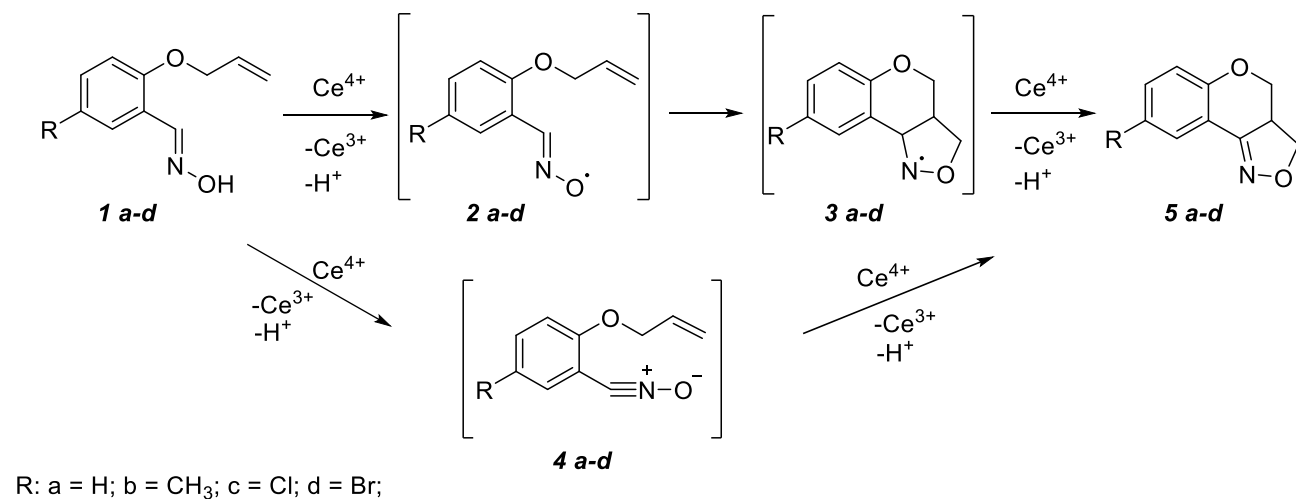


1.2 pav. Heterocikliniai junginiai gauti vykdant ciklo prijungimo reakciją

## 1.1. Izoksazolų ir funkcionalizuotų izoksazolinų sintezė

1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija, naudojant nitrilo oksidus, yra vienas iš universalių metodų, naudojamų tarpinių junginių, tokių kaip izoksazolai ir izoksazolainai, sintezėje [7].

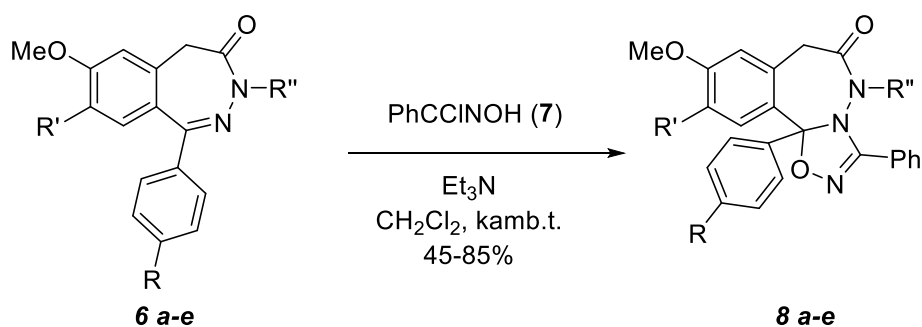
Biswanath'as, Gurram'as ir kiti publikacijoje [8] aprašė natūralių ir nenatūralių junginių – 3a,4-dihidro-3*H*-chromeno[4,3-*c*]izoksazolų – sintezės būdus. Chromano sistema yra randama įvairiuose biologiškai aktyviuose junginiuose, todėl manoma, kad chromano-izoksazolainai taip pat gali būti biologiškai aktyvūs. Mokslininkai pastebėjo, kad 2-aliloksibenzaldoksimai, veikiami amonio cerio (IV) nitrato, gali būti lengvai paverčiami 3a,4-dihidro-3*H*-chromeno[4,3-*c*]izoksazolais. 1.1 Schemoje pavaizduotas alternatyvus reakcijos mechanizmas, apimantis 1,3-dipolinę intramolekulinę nitrilo oksido ciklo prijungimo reakciją, formuojamą kartu su alilinės grupės dvigubą jungtimi (žr. 1.1 schema). Oksimai **1 a-d** ištirpinami acetone nitrile ir į gautą tirpalą pridedama amonio cerio (IV) nitrato. Reakcija vykdoma 0,5 – 3h kambario temperatūroje. Produktai **5 a-d** gaunami susidarant tarpiniams junginiams **2-4 a-d** ir gryninami kolonėlinės chromatografijos metodu [8].



1.1 schema

## 1.2. Pirolotriazepino darinių su nitrilo oksidais ciklo prijungimo reakcijų tyrimas

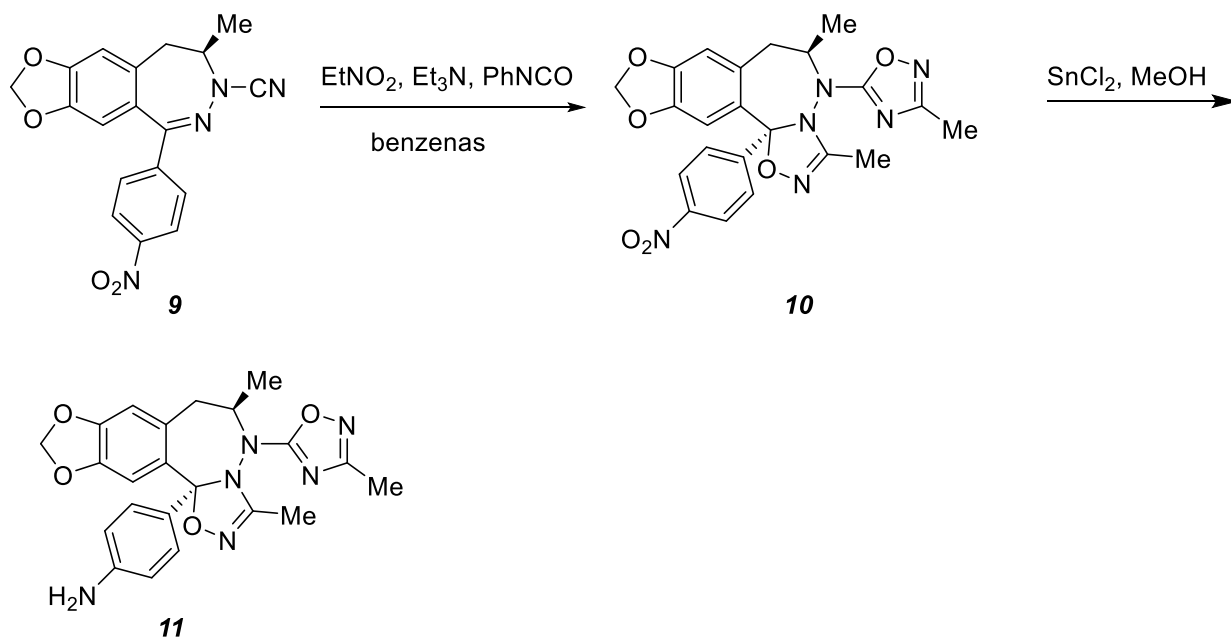
1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija yra naudojama sintetinant junginių, turinčių nesočiuosius ryšius, kondensuotas sistemas. Dvigubasis ryšys tarp anglies ir azoto yra tinkamas pagrindas šiose reakcijose siekiant gauti įvairius heterociklus, pavyzdžiui, oksadiazolus, triazolus ir tetrazolus [9]. Sarro'as publikacijoje [10] aprašė naują triciklinio žiedo sistemą, kurios pagrindas yra 2,3-benzodiazepin-4-onas. Pradinės medžiagos **6 a-e** buvo veikiamos nitrilo oksidu, kuris reakcijos metu susiformavo iš *N*-hidroksibenzenkarboksimidochlorido **7**, susidarant kondensuotiems tricikliniams produktams **8 a-e** (žr. 1.2 schema) [9].



6a, 8a: R = H; R' = H; R'' = H;  
 6b, 8b: R = Cl; R' = H; R'' = H;  
 6c, 8c: R = Cl; R' = OCH<sub>3</sub>; R'' = CH<sub>3</sub>;  
 6d, 8d: R = H; R' = H; R'' = CH<sub>3</sub>;  
 6e, 8e: R = H; R' = OCH<sub>3</sub>; R'' = H;

### 1.2 schema

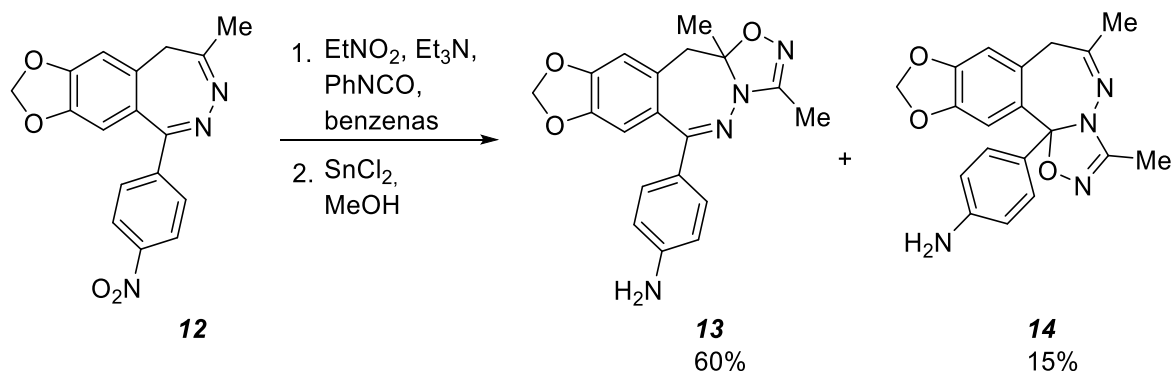
M. Kertesz'as nagrinėjo 3+2 dipolines ciklo prijungimo reakcijas, kurios atliekamos su 2,3-benzodiazepino dariniais [11]. Veikiant junginį **9** acetonitrilo oksidu, kuris susiformuoja reakcijos metu, diazepino žiedo C=N jungtis bei ciano grupės C≡N jungtis yra įtraukiamos į reakciją, kurios metu susidaro kondensuotas nitro junginys **10**. Vėliau šis junginys redukuojamas siekiant gauti amino junginį **11** (žr. 1.3 schema).



### 1.3 schema

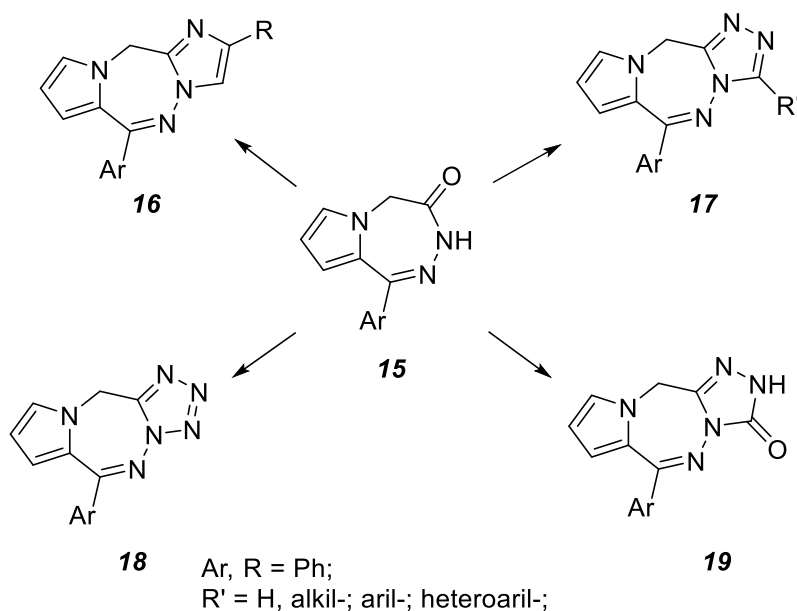
Pagal anksčiau minėtas reakcijos sąlygas, buvo atlikta ciklo prijungimo reakcija su 3,4-nesočiaisiais benzodiazepino dariniais **12**, siekiant ištirti gautų junginių regioselektyvumą. Kadangi gauti regioizomeriniai nitrodariniai negali būti išgryninti, tai reakcijos mišinys redukuojamas iki amino junginių **13** ir **14**. Pagrindinis produktas **13** gautas ciklui jungiantis prie

$N(3) = C(4)$  jungties, o šalutinis produktas **14** - kai ciklas susiformuoja prie  $C(1) = N(2)$  jungties (žr. 1.4 schema) [9].



1.4 schema

2,3-Benzodiazepine esančio benzeno žiedo pakeitimo metu naudojant panašios struktūros junginius, tokius kaip pirolas, gaunami biologiškai aktyvūs junginiai. Tyrimų metu iš 1-aril-3*H*-pirol[2,1-*d*][1,2,5]triazepin-4(5*H*)-no **15** susintetintos įvairios triciklinės sistemos **16-19**, kondensuotos su imidazolu, triazolu, tetrazolu ir triazolonu (žr. 1.5 schema).

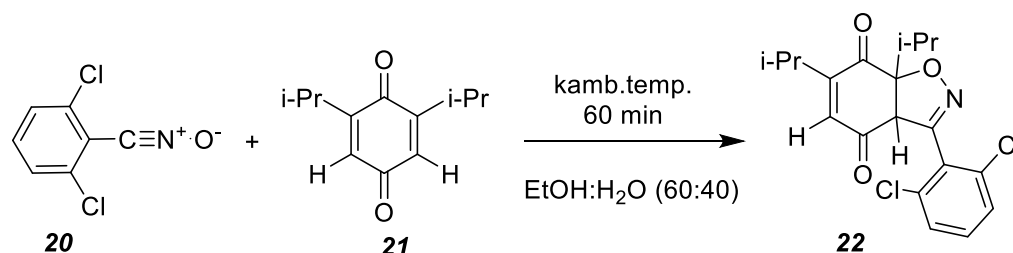


1.5 schema

### 1.3. 1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija vandenyje

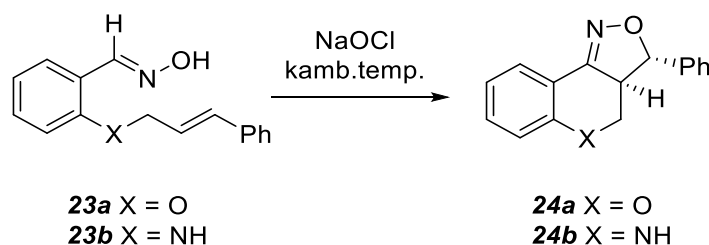
Vanduo kaip tirpiklis, naudojamas organinėse reakcijose, turi nemažai potencialių privalumų palyginus su kitais tirpikliais, įskaitant saugumą ir savikainą. 1980-ųjų metų pradžioje Breslow'as ir Rideout'as pabrėžė kitus vandens naudojimo privalumus Diels-Alder reakcijose, kuriose buvo pastebėtas skirtingas stereoselektyvumas. Tai buvo aiškinta hidrofobiniu efektu ir nuo tada vanduo buvo naudojamas įvairiose organinėse transformacijose: vandenilinio ryšio sąveikos svarbumas taip pat buvo pripažintas. 1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija nebuvo

plačiau iširta vandeninėje terpėje. Apie pakeistų benzonitrilo oksidų formavimąsi ir reakingumą vandeninėje fazėje pirmą kartą pranešė Hegarty'as, kuris teigė, kad benzohidroksamoilchloridas gali būti paverčiamas atitinkamu 1,3-dipoliu vandenyje, kuris vėliau naudojamas kaip tarpininkas ciklo prijungimo reakcijose. Vėliau Lee'as pristatė nitrilo oksidų ciklizaciją su dipolarofilais vandeninėje-organinėje dvifazėje sistemoje, kurioje vyksta nitrilo oksido generavimas iš atitinkamo oksido: kelioms ciklo prijungimo reakcijoms reikėjo organinės bazės katalizinio kiekio, dažniausiai trietilamino, papildymo. Taip pat buvo iširtos benzonitrilo *N*-oksido ir dipolarofilo periciklinės reakcijos tiek vandeninėje, tiek organinėje terpėse [12]. Pavyzdžiui, 2,6-dichlorbenzonitrilo *N*-oksido **20** reakcija su 2,6-diizopropil-*p*-benzochinonu **21** buvo atlikta ir vandeniniame etanolio mišinyje, ir chloroforme (žr. 1.6 schema). Tyrimų rezultatai parodė, kad didesnė produkto **22** išeiga gauta reakciją vykdant vandeniniame etanolio mišinyje, nei chloroforme [13]. Be to, naudojant vandenį kaip tirpiklį privalumas yra tas, kad galima lengvai atskirti produktus, blogai tirpstančius vandenyje.



1.6 schema

K. Bala atliko benzaldoksimų **23 a, b** ciklo prijungimo reakcijas su natrio hipochloritu, kaip tirpiklį naudojant vandenį ar vandenines-organines sistemas (žr. 1.7 schema). Reakcijų sąlygos ir rezultatai pateikti 1.1 lentelėje.



1.7 schema

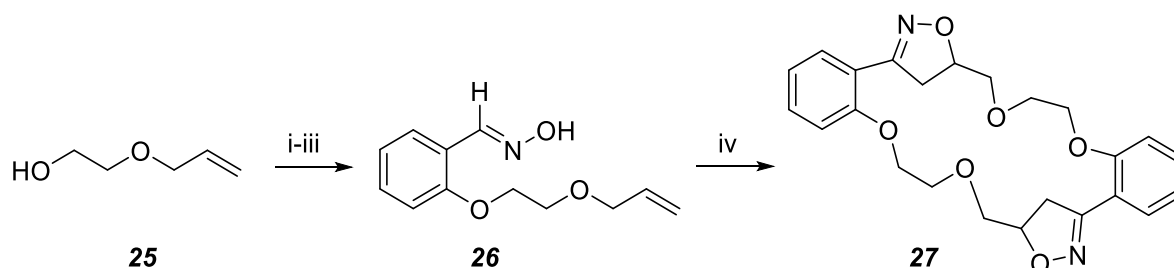
1.1 lentelė. 1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos sąlygos ir rezultatai

Sąlygos	Laikas, val.	Produktas	Išeiga, %
H <sub>2</sub> O-THF (3:7)	18	<b>24a</b>	90
H <sub>2</sub> O	18	<b>24a</b>	25

**2.1 lentelė.** 1,3-Dipolinės ciklo prijungimo reakcijos sąlygos ir rezultatai

H <sub>2</sub> O	72	<b>24a</b>	90
H <sub>2</sub> O-THF (9:1)	18	<b>24a</b>	33
H <sub>2</sub> O-THF (1:1)	18	<b>24a</b>	60
H <sub>2</sub> O-THF (1:9)	18	<b>24a</b>	91
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O (95:5)	72	–	–
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O (9:1)	18	<b>24b</b>	90
H <sub>2</sub> O	18	<b>24b</b>	40
H <sub>2</sub> O	48	<b>24b</b>	92

Taigi, buvo sukurtas tiesioginis izoksazolinų sintezės metodas, vykstantis vandeninėje terpėje. Taip pat šis metodas buvo naudojamas ir naujų ciklofanų sintezėje. Tikėtasi, jog vandenyje vykstanti ciklo prijungimo reakcija turės privalumų. Vykdamas ciklofanų sintezę, pirmiausia buvo atlikta benzaldoksimo sintezė: 2-aliloksietanolis **25** aktyvuotas su metansulfonilchloridu, kuris sujungtas su salicilo aldehidu. Toliau vykdoma reakcija su hidroksilamino hidrokloridu siekiant gauti benzaldoksimą **26**, kuris vėliau naudojamas kaip pradinė medžiaga reakcijai su natrio hipochloritu. Reakcijai įvykus buvo nustatyta, kad gautas junginys **27** egzistuoja kaip dviejų diastereoizomerų mišinys (žr. 1.8 schema) [12].



Reagentai: i) MeSO<sub>2</sub>Cl; ii) salicilo aldehidas, NaH, DMF; iii) NH<sub>2</sub>OH·HCl, NaOH, EtOH-H<sub>2</sub>O (4:1); iv) NaOCl;

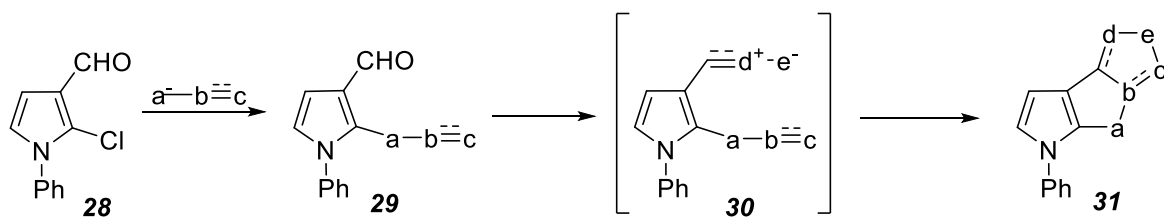
**1.8 schema**

### 1.3. 5-Chlorpirazol-4-karbaldehido intramolekulinė 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija

Intramolekulinis 1,3-dipolinis ciklo prijungimas yra efektyvus metodas kondensuotų heterociklų sintezėje ir plačiai pritaikomas orto-pakeistiems benzeno žiedams su 1,3 dipolinėmis ir dipolarofilinėmis funkcijomis. Šio tipo reakcijose, kaip pradinė medžiaga, gan dažnai naudojamas chlorformilazolas **28** dėl dviejų priežasčių: pirma, chloro atomas gali būti lengvai

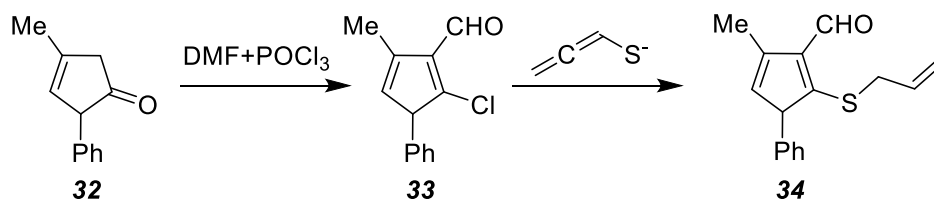


pakeistas nukleofilais ( $a-b\equiv c$ ), antra – aldehido grupė gali būti pakeista 1,3-dipoliu ( $d^+-e^-$ ) (žr. 1.9 schema). Tuomet paskutinis žingsnis yra dipolio ir dipolarofilo intramolekulinė ciklizacija **30**, susidarant kondensuotai sistemai **31**. Tai trumpiausias ir lengviausias kelias poliheterociklinių struktūrų gavimui [14].



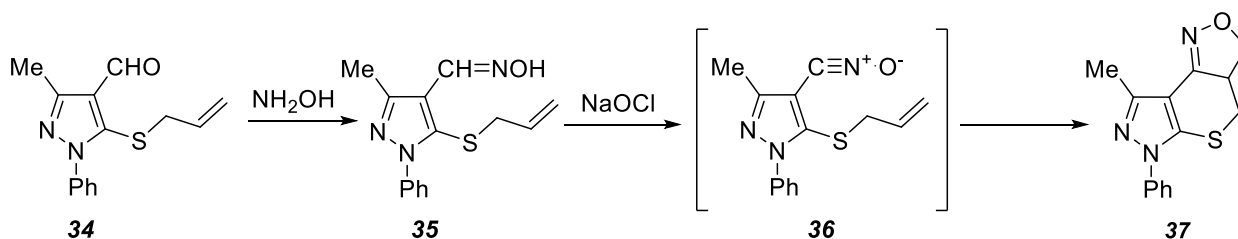
1.9 schema

G. Labbe'as savo darbe kaip pradinę medžiagą naudojo 5-chlor-3-metil-1-fenilpirazol-3-karbaldehidą **33**, kuris gautas vykdant pirazolono **32** chloro formilinimo reakciją (žr. 1.10 schema).



1.10 schema

Vykstant pakeitimo reakcijai su alentiolatu, susidariusios aliliziotiokarbamido druskos bazinės dekompozicijos metu, susiformavo 5-(alilsulfanil)pirazolo-4-karbaldehidas **34**. Pastarasis junginys naudojamas triciklinio heterociklo **37** sintezėje, pakeičiant aldehido grupę 1,3-dipoliu. Visų pirma, aldehidas **34** buvo paverstas oksimu **35**, tada oksiduotas natrio hipochloritu, gaunant nitrilo oksidą **36**, kuris savaime ciklizuojasi į dihidroizoksazolą **37** (žr. 1.11 schema) [14].



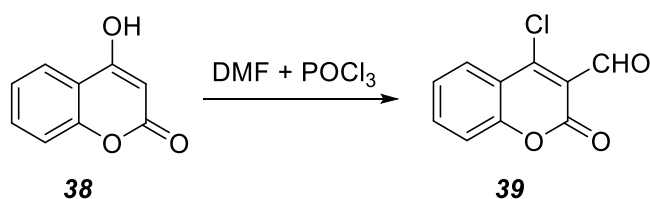
1.11 schema

#### 1.4. Kumarino darinių sintezė vykdant 1,3-dipolinę ciklo prijungimo reakciją

Kumarinai – svarbi junginių klasė, kurie išgaunami gamtinės ir sintetinės kilmės. Jie pasižymi farmaciniu ir biologiniu aktyvumu, kuris dažnai priklauso nuo jų turimų pakaitų

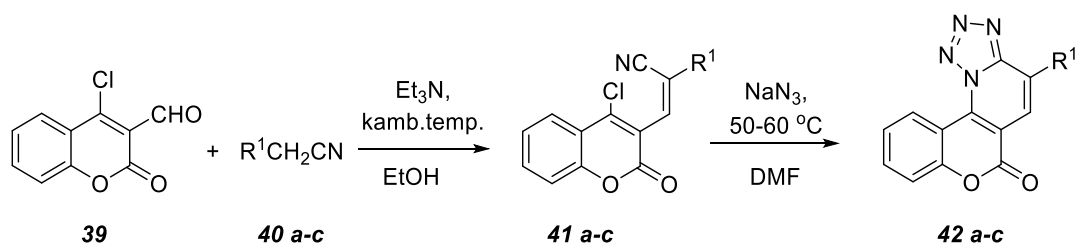
benzopirano junginyje. Šie junginiai pasižymi antibakteriniu, priešvėžiniu, anticholinerginiu ir antimikrobiniu poveikiu. Piridino cikliniai kumarinai taip pat pasižymi antialerginėmis, antikoagulantinėmis, antidiabetinėmis ir skausmą malšinančiomis savybėmis. Imidazolo-kumarinai veikia kaip centrinės nervų sistemos slopintojai, žinduolių vėžio augimo inhibitoriai ir taip pat kaip fosforo-diasterazės VII inhibitoriai, su imunine sistema susijusių ligų gydymui. Ypač daug šių biologiškai aktyvių junginių yra kondensuoti 3,4-heterocikliniai kumarino dariniai. Dėl šių priežasčių daug tyrimų buvo atlikta, siekiant susintetinti naujus, dar efektyvesnius kumarino junginius. Gauti cikliniai kumarino dariniai pasižymėjo skirtingu biologiniu aktyvumu [15].

P. Borah'as ištyrė ir savo publikacijoje [15] aprašė ciklinių kumarino junginių sintezės etapus. Kaip pradinė medžiaga buvo naudojamas 4-hidroksikumarinas **38**, kuris reaguodamas su Vilsmeier'io reagentu virto į 4-chlor-3-formilkumariną **39** (žr. 1.12 schema).



**1.12 schema**

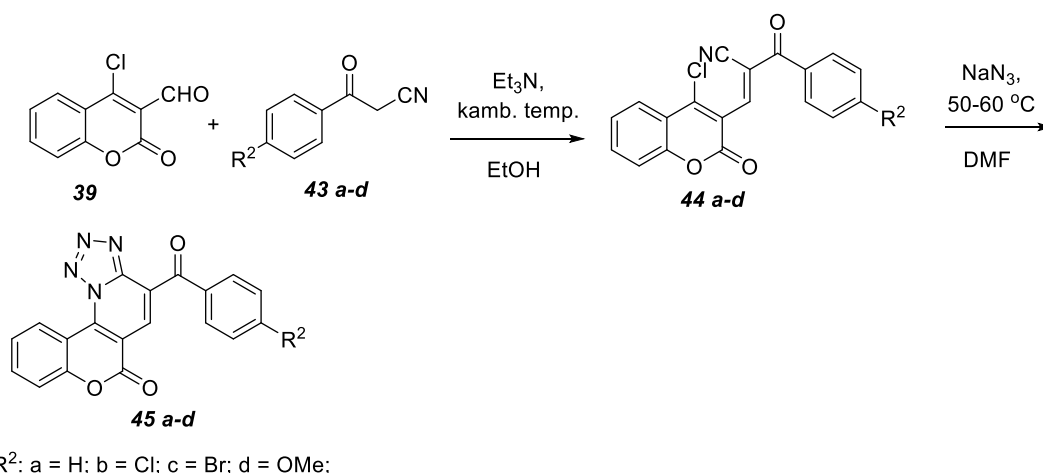
Vėliau buvo vykdomos pastarojo junginio **39** kondensacijos reakcijos su skirtingais reagentais **40 a-c**, susidarant tarpiniams produktams **41 a-c**. Reakcijos vyksta dalyvaujant katalitiniam trietilamino kiekiui kambario temperatūroje, kaip tirpiklį naudojant etanolį. Tarpiniai produktai **41 a-c** reaguodami su natrio azidu dimetilformamide, esant 50 – 60°C temperatūrai, sudaro ciklinius kumarino darinius **42 a-c** (žr. 1.13 schema).



R<sup>1</sup>: a = CONH<sub>2</sub>; b = CO<sub>2</sub>Et; c = CN;

**1.13 schema**

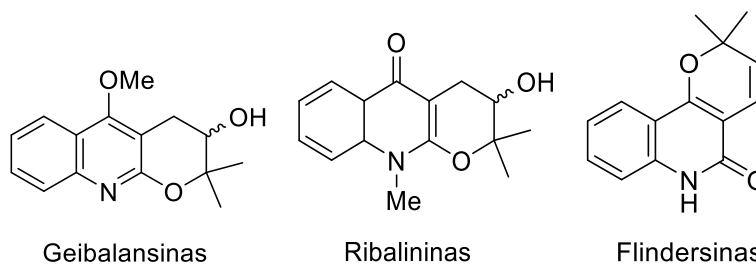
Tokiu pačiu metodu buvo susintetinti ir kiti cikliniai kumarino junginiai **45 a-d** (žr. 1.14 schema). Visi produktai buvo lengvai atskirti filtruojant ir išgryninti chromatografijos metodu.



### 1.14 Schema

## 1.5. Naujų pirano[2,3-*b*] chinolinų sintezė

Chinolinų ir jų ciklinių darinių svarba yra pripažinta su sintetinėmis ir biologinės kilmės medžiagomis dirbančių chemikų. Junginiai, turintys žiedo sistemą, turi platų pritaikymą vaistų ir medikamentų gamyboje. Piranochinolinai yra svarbi klasė junginių, sudarančių daugelio biologiškai reikšmingų alkaloidų tokių kaip: geibalansinas, ribalininas, flindersinas pagrindus (žr. 1.3 pav.). Dėl šių priežasčių, daug pastangų buvo dėta ieškant šių junginių sintezės būdų [16].

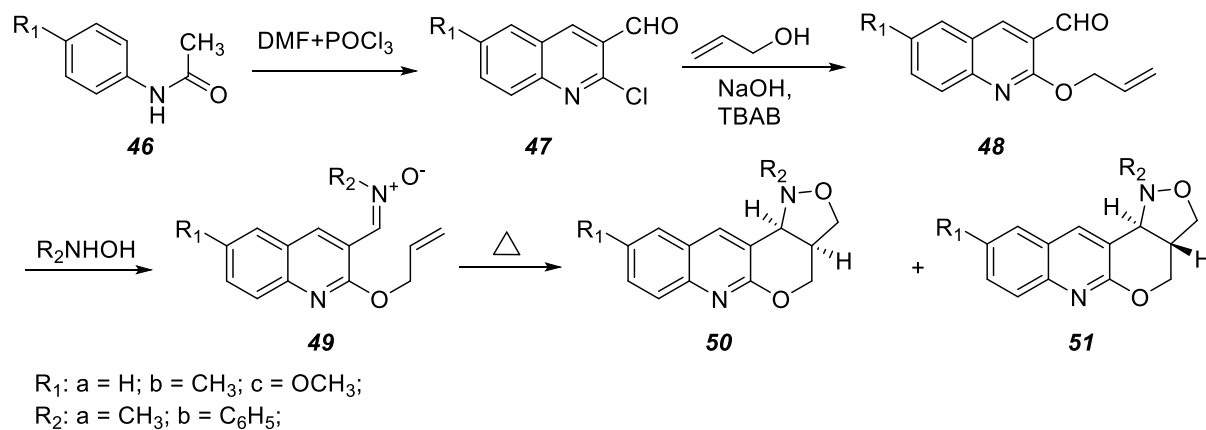


**1.3 pav.** Alkaloidai, sudėtyje turintys piranochinolino fragmentą

Ciklo prijungimo reakcija yra viena iš naudingiausių reakcijų sintetinėje organinėje chemijoje. Vykdamas šią reakciją galima tiesiogiai prijungti žiedą su įvairiais pakaitais, pridėjus du ar daugiau reagentų. Šioje klasėje, intermolekulinės ir intramolekulinės 1,3-dipolinės ciklo prijungimo reakcijos plačiai naudojamos kaip efektyvūs regio- ir stereoselektyvūs metodai įvairių natūralių junginių bei kitų biologiškai svarbių heterociklinių junginių sintezėje.

P. K. Kalita su bendramoksliais aprašė naujų pirano[2,3-*b*]chinolino darinių sintezės būdus [16]. Pradine medžiaga buvo pasirinktas acetanilidas **46**, kuris veikiamas Vilsmeier'io reagentu (DMF + POCl<sub>3</sub>) sudarė 2-chlor-3-formilchinoliną **47**. Pastarasis junginys veikiamas alilalkoholiu natrio hidroksido vandeniniame tirpale, dalyvaujant fazių pernešimo katalizatoriui, virto eterio dariniu **48**. Toliau vykdoma **48** junginio kondensacijos reakcija su

*N*-metilhidroksiamino hidrochloridu dalyvaujant trietanolaminui. Reakcijai įvykus susidarė baltos spalvos kristalinė medžiaga **49**. Pastarąjį junginį kaitinant toluene virimo temperatūroje, susidarė du tetrahydroizoksazol[3'4':4,5]piran[2,3-*b*]chinolino izomerai **50** ir **51** (žr. 1.15 schema).



1.15 schema

Apibendrinant, intramolekulinė 1,3-dipolinė ciklo prijungimo reakcija yra lengvai atliekama ir gali būti toliau naudojama daugelio kitų, biologiškai svarbių, heterociklinių junginių sintezėje [15].

## 2. MEDŽIAGOS IR TYRIMŲ METODAI

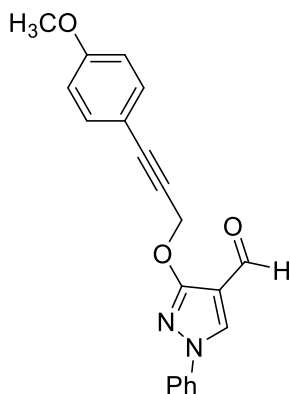
**Analizės atlikimo metodika.**  $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR spektrai užrašyti BrukerAvance III ( $^1\text{H}$  ir  $^{13}\text{C}$  BMR –700 ir 176 MHz atitinkamai) spektrometrais. Spektro skalė sugraduota milijoninėmis dalimis (m.d.). Vidiniu standartu naudotas tetrametilsilanas (TMS, 0 m.d.). Spektrinė analizė atlikta deuteriuoto chloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) tirpaluose. Infraraudonieji spektrai (IR) užrašyti BrukerTensor 27 spektrometru, mėginiai supresuoti į KBr tabletes. Banginė skalė v sugraduota  $\text{cm}^{-1}$ . Masės spektrai (MS) užrašyti Agilent 1100 ( $\text{ESI}^+$ , 4000) spektrometru. Aukštos skiriamosios gebos ( $\text{ESI}^+$ -TOF) masės spektrai užrašyti BrukerMicrOTOF-QIII spektrometru. Medžiagos gryninamos greitosios chromatografijos būdu, sorbentu naudojant silikagelį (0,035 – 0,070 nm, porų skersmuo ca. 6 nm), reakcijų eiga stebima plonasluoksnės chromatografijos metodu, naudojant Merk silikagelį (SilicaGel 60F-254) padengtas aliuminio plokštes. Lydymosi taškai nustatyti atviruose kapiliaruose BüchiMeltingPoint M-565 prietaisu ir yra nekoreguotos.

### 2.1.1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido Sonogashira reakcijų bendrasis sintezės aprašymas

226 mg (1 mmol) 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido **4** ištirpinama 2 ml absoliutaus dimetilformamido, esant argono atmosferai. Į reakcijos mišinį sulašinama 0,21 ml (1,5 mmol) trietilamino ir aromatinio ar alifatinio halogenido (1,1 mmol), suberiama 190 mg (0,1 mmol) CuI ir 35 mg (0,05 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$  argono atmosferoje. Reakcija vykdoma argono atmosferoje 60 °C temperatūroje 15 min. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 30 ml vandens ir ekstrahuojamas EtOAc (3×25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu.

### 1-Fenil-3-((3-(4-metoksifenil)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (5a)

( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ),  $M = 332,36 \text{ g/mol}$



Junginio **5a** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 257 mg (1,1 mmol) 4-jodanizolo. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį (4:1 → 1:1). Išeiga: 169 mg (51 %),  $t_{lyd} = 124\text{--}127\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 3,73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,19 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,76–6,78 (m, 2H, Ar-H); 7,25–7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,33–7,35 (m, 2H, Ar-H); 7,39–7,41 (m, 2H, Ar-H); 7,58–7,60 (m, 2H, Ar-H); 8,20 (s, 1H, 5-H); 9,83 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 55,3 ( $\text{CH}_3$ ); 58,1 ( $\text{CH}_2$ ); 81,9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 87,3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 111,6; 114,0 ( $2\times\text{CH}$ ); 114,3; 118,9 ( $2\times\text{CH}$ ); 127,4; 129,5 (C-3); 129,6 ( $2\times\text{CH}$ ); 133,5 ( $2\times\text{CH}$ ); 139,0; 160,0; 162,8; 183,3 (CHO).

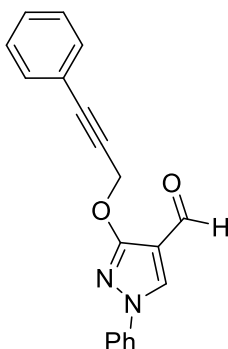
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2850 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 2220 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1669 (CHO), 1559, 1511, 1499, 1354 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 1248, 1225, 1033, 965, 831, 685 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 333 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) apskaičiuota 355,1055; nustatyta 355,1053.

### **1-Fenil-3-((3-fenilprop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (5b) [24]**

( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ),  $M = 302,33\text{ g/mol}$



Junginio **5b** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 224 mg (1,1 mmol) jodbenzeno. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 4:1. Išeiga: 199 mg (66 %),  $t_{lyd} = 113\text{--}116\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,30–7,35 (m, 4H, Ar-H); 7,46–7,49 (m, 4H, Ar-H); 7,66–7,68 (m, 2H, Ar-H); 8,28 (s, 1H, 5-H); 9,91 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  BMR (175 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 57,9 ( $\text{CH}_2$ ); 83,4 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 87,3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 111,6; 118,9 ( $2\times\text{CH}$ ); 122,3; 127,5; 128,4 ( $2\times\text{CH}$ ); 128,9; 129,7 ( $2\times\text{CH}$ ), 129,8; 132,0 ( $2\times\text{CH}$ ), 139,0; 162,7; 183,4 (CHO).

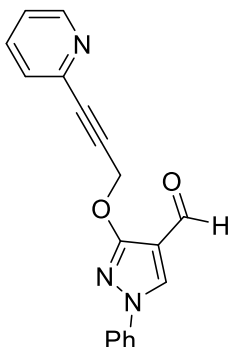
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3127, 3100 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2921, 2827 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 2250 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1672 (CHO), 1563, 1501, 1352 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 1052, 1009 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 755, 685 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 303 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) apskaičiuota 325,0949; nustatyta 325,0947.

**1-Fenil-3-((3-(piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehydas (5c)**

( $C_{18}H_{13}N_3O_2$ ),  $M = 303,32$  g/mol



Junginio **5c** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 174 mg (1,1 mmol) 2-brompiridino. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 2:1. Išeiga: 212 mg (70 %),  $t_{lyd} = 110-113$  °C.

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,28 (s, 2H,  $CH_2$ ); 7,23–7,25 (m, 1H, Ar-H); 7,30–7,32 (m, 1H, Ar-H); 7,44–7,47 (m, 3H, Ar-H); 7,63 – 7,65 (m, 3H, Ar-H); 8,27 (s, 1H, Ar-H); 8,58 (s, 1H, 5-H); 9,88 (s, 1H, CHO).

$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 57,5 ( $CH_2$ ); 83,4 ( $C\equiv C$ ); 86,3 ( $C\equiv C$ ); 111,5; 118,9 ( $2\times CH$ ); 123,5; 127,5 ( $2\times CH$ ); 129,7 ( $2\times CH$ ); 136,3( $2\times CH$ ); 138,9; 142,5; 150,1 (C-3); 162,6 (C-O); 183,3 (CHO).

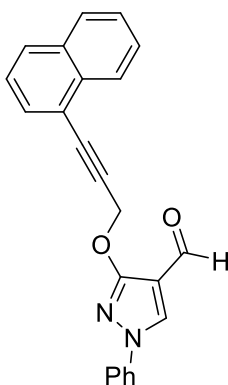
IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3100 ( $CH_{arom}$ ), 2917, 2850 ( $CH_{alif}$ ), 2300 ( $C\equiv C$ ), 1674 (CHO), 1561, 1501, 1466, 1357 ( $C=C$ ,  $C-N$ ), 1209, 1020, 757, 688 ( $CH=CH$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 304 ( $[M+H]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $C_{18}H_{13}N_3NaO_2$  ( $[M+Na]^+$ ) apskaičiuota 326,0901; nustatyta 326,0900.

**1-Fenil-3-((3-(naftalen-1-il)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehydas (5d)**

( $C_{23}H_{16}N_2O_2$ ),  $M = 352,39$  g/mol



Junginio **5d** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 279 mg (1,1 mmol) 1-jodnaftaleno. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 4:1. Išeiga: 225 mg (64 %),  $t_{\text{lyd}} = 142\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,42 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,34–7,36 (m, 1H, Ar-H); 7,38–7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,47–7,49 (m, 3H, Ar-H); 7,70–7,72 (m, 3H, Ar-H); 7,82–7,84 (m, 2H, Ar-H); 8,30 (s, 1H, 5-H); 8,35 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H, Ar-H); 9,93 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 58,1 ( $\text{CH}_2$ ); 85,5 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 88,3 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 111,8; 118,9; 119,9 ( $2\times\text{CH}$ ); 125,2; 126,2; 126,6; 126,9; 127,5; 128,4; 129,4; 129,7 ( $2\times\text{CH}$ ); 129,8 (C-3); 131,0; 133,2; 133,6; 139,1; 162,7 (C-O); 183,3 (CHO).

IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3127, 3096 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2917, 2826 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 2250 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1671 (CHO), 1598, 1508, 1496, 1343, 1231, 986, 770, 687 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

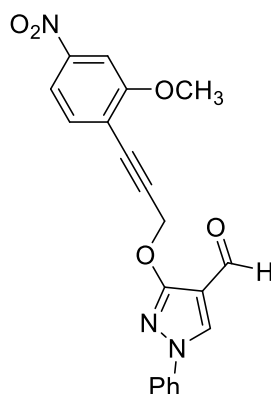
MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 353 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) apskaičiuota 375,1103; nustatyta 375,1104.

### **1-Fenil-3-((3-(2-metoksi-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidas (5e)**

[24]

( $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ ),  $M = 377,36$  g/mol



Junginio **5e** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 307 mg (1,1 mmol) 1-jod-2-metoksi-4-nitrobenzeno. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 4:1. Išeiga: 234 mg (62 %),  $t_{\text{lyd}} = 107\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 3,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5,33 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,34 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, Ar-H); 7,45–7,47 (m, 2H, Ar-H); 7,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, Ar-H); 7,66–7,68 (m, 2H, Ar-H); 7,72 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, Ar-H); 7,77–7,89 (m, 1H, Ar-H); 8,29 (s, 1H, 5-H); 9,90 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 56,5 ( $\text{CH}_3$ ); 57,8 ( $\text{CH}_2$ ); 81,9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 84,0 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 92,3; 105,7; 111,6; 115,7; 118,9 ( $2\times\text{CH}$ ); 123,8; 127,6; 129,8 ( $2\times\text{CH}$ ); 134,2; 139,1; 148,7; 160,7; 162,5; 183,3 (CHO).



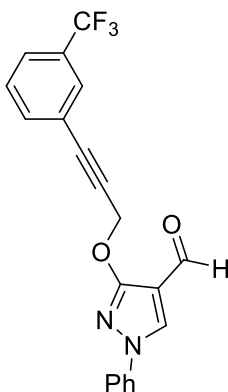
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3128, 3096 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2925, 2818 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 1679 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1561, 1525, 1508, 1495, 1343 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 1256, 1222 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 803, 856, 682 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 378 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_5$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) apskaičiuota 400,0904; nustatyta 400,0904.

**1-Fenil-3-((3-(3-(trifluormetil)fenil)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidą (5f)**

( $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ),  $M = 370,33 \text{ g/mol}$



Junginio **5f** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 299 mg (1,1 mmol) 1-jod-3-(trifluormetil)-benzeno. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 4:1. Išeią: 248 mg (67 %),  $t_{\text{yd}} = 108\text{--}111 \text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,33–7,35 (m, 1H, Ar-H); 7,45 (t,  $J = 15,7 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H); 7,47–7,49 (m, 2H, Ar-H); 7,58 (d,  $J = 7,9 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H); 7,64 (d,  $J = 7,8 \text{ Hz}$ , 1H, Ar-H); 7,66–7,68 (m, 2H, Ar-H); 7,74 (s, 1H, Ar-H); 8,29 (s, 1H, 5-H); 9,91 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 57,5 ( $\text{CH}_2$ ); 85,0 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 85,6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ); 111,5; 118,9 ( $2\times\text{CH}$ ); 123,2; 125,4; 127,4 (C-3); 128,9 ( $2\times\text{CH}$ ); 129,7; 129,8 ( $2\times\text{CH}$ ); 130,9; 131,1; 134,9; 138,9; 162,5 (C-O); 183,1 (CHO);

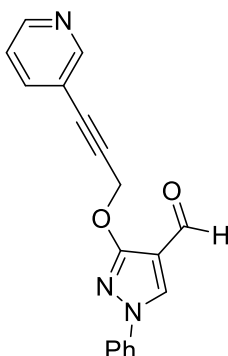
IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 2950, 2800 ( $\text{CH}_{\text{alif}}$ ), 2350 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 1676 (CHO), 1563, 1502, 1486, 1355 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{N}$ ), 1331, 1225, 1172, 1052, 754, 679 ( $\text{CH}=\text{CH}$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 371 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_2$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) apskaičiuota 393,0818; nustatyta 393,0821.

**1-Fenil-3-((3-(piridin-3-il)prop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehydas (5g)**

( $C_{18}H_{13}N_3O_2$ ),  $M = 303,32$  g/mol



Junginio **5g** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 226 mg (1,1 mmol) 3-jodpiridino. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 2:1. Išeiga: 197 mg (65 %),  $t_{lyd} = 126-129$  °C.

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,30 (s, 2H,  $CH_2$ ); 7,25–7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,36 (t,  $J = 14,8$  Hz, 1H, Ar-H); 7,47–7,49 (m, 2H, Ar-H); 7,67–7,69 (m, 2H, Ar-H); 7,77 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar-H); 8,30 (s, 1H, Ar-H); 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H, Ar-H); 8,73 (s, 1H, 5-H); 9,92 (s, 1H, CHO).

$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 57,5 ( $CH_2$ ); 83,9 ( $C\equiv C$ ); 86,8 ( $C\equiv C$ ); 111,5; 118,9 ( $2\times CH$ ); 123,0; 127,5 ( $2\times CH$ ); 129,7 ( $2\times CH$ ); 129,9 ( $2\times CH$ ); 138,9; 149,2; 152,6 (C-3); 162,5 (C-O); 183,1 (CHO).

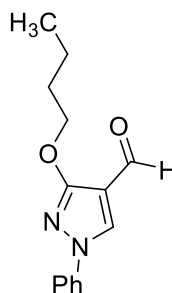
IR (KBr,  $v$ ,  $cm^{-1}$ ): 3050 ( $CH_{arom}$ ), 2825 ( $CH_{alif}$ ), 2250 ( $C\equiv C$ ), 1684 (CHO), 1564, 1510, 1500, 1350 ( $C=C$ ,  $C-N$ ), 1227, 1000 ( $C-O$ ), 766, 680 ( $CH=CH$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 304 ( $[M+H]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $C_{18}H_{13}N_3NaO_2$  ( $[M+Na]^+$ ) apskaičiuota 326,0900; nustatyta 326,0900.

**3-Butoksi-1-fenil-1H-pirazolo-4-karbaldehydas (5h)**

( $C_{14}H_{16}N_2O_2$ ),  $M = 244,29$  g/mol



Junginio **5h** sintezė atlikta pagal bendrą sintezės aprašymą, naudojant 202 mg (1,1 mmol) 1-jodbutano. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 4:1. Išeiga: 142 mg (58 %).

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 0,99 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,81–1,85 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,39 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H, O- $\text{CH}_2$ ); 7,29–7,31 (m, 1H, Ar-H); 7,42–7,44 (m, 2H, Ar-H); 7,61–7,64 (m, 2H, Ar-H); 8,23 (s, 1H, 5-H); 9,85 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  m.d.: 13,9 ( $\text{CH}_3$ ); 19,2 ( $\text{CH}_2$ ); 31,1 ( $\text{CH}_2$ ), 69,5 (O- $\text{CH}_2$ ); 111,6; 118,9 (2 $\times$ CH); 127,2; 129,3; 129,7 (2 $\times$ CH); 139,2; 164,1 (C-30); 183,5 (CHO).

MS (APCI $^+$ )  $m/z$  (%): 245 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

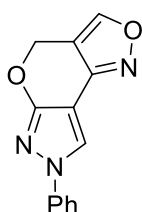
## 2.2. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido oksimo darinių sintezė

1 mmol 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido **4** ar jo darinių **5 -e** ištirpinama 2 ml EtOH. Į reakcijos mišinį sulašinamas 104 mg (1,5 mmol) hidroksilamino hidrochlorido, 123 mg (1,5 mmol) natrio acetato ir 1 ml vandens mišinys. Reakcija vykdoma 50 °C temperatūroje 20 min. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 30 ml vandens ir ekstrahuojamas EtOAc (3 $\times$ 25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Gauti atitinkami tarpiniai junginiai **6 a-e** papildomai negryninami ir naudojami kitoje sintezės stadijoje.

## 2.3. 7-Fenil -4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolo darinių sintezė

### 7-Fenil-4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7a)

( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ ),  $M = 239,23$  g/mol



227 mg (1 mmol) 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido oksimo **6a** ištirpinama 2 ml dichlormetano. Į reakcijos mišinį sulašinama 2,35 ml (2 mmol) NaOCl (5,25 %). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1h. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens ir ekstrahuojamas DCM (3 $\times$ 20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant DCM:MeOH mišinį 100:1. Išeiga: 189 mg (79 %),  $t_{\text{lyd}} = 205\text{--}208$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  m.d.: 5,44 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,31–7,33 (m, 1H, Ph 4-H); 7,48–7,52 (m, 2H, Ph 3,5-H); 7,82–7,84 (m, 2H, Ph 2,6-H); 8,77 (t,  $J = 1,2$  Hz, 1H, 3-H); 8,88 (s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  m.d.: 63,3 (CH<sub>2</sub>); 96,1; 109,8; 118,1 (2 $\times$ CH); 124,2; 126,5; 129,7 (2 $\times$ CH); 139,2; 150,5; 152,9; 162,1;

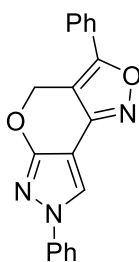
IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3100 (CH<sub>arom</sub>), 1642, 1594, 1521, 1468, 1396, 1252, 1040, 944, 801, 769, 684 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 240 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (ESI) C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 240,0768; nustatyta 240,0768.

### **3,7-Difenil-4H,7H-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-c][1,2]oksazolas (7b)**

(C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>),  $M = 315,33$  g/mol



317 mg (1 mmol) 1-fenil-3-((3-fenilprop-2-in-1-il)oksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido oksimo **6b** ištirpinama 2 ml dichlormetano. Į reakcijos mišinį sulašinama 2,35 ml (2 mmol) NaOCl (5,25 %). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1h. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens ir ekstrahuojamas EtOAc (3 $\times$ 25 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant Heks:EtOAc mišinį 4:1. Išeiga: 239 mg (76 %),  $t_{\text{lyd}} = 209\text{--}212$  °C.

$^1\text{H}$  BMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  m.d.: 6,17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,70–7,73 (m, 3H, Ar-H); 7,72–7,75 (m, 3H, Ar-H); 7,76–7,68 (m, 2H, Ar-H); 7,78–7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,77 (s, 1H, 8-H);

$^{13}\text{C}$  BMR (700 MHz, TFA)  $\delta$  m.d.: 71,1 (CH<sub>2</sub>); 98,7; 105,8; 125,2 (2 $\times$ CH); 127,8; 129,4 (2 $\times$ CH); 132,4 (2 $\times$ CH); 133,5 (2 $\times$ CH); 133,9; 134,6; 135,1; 137,4; 151,2; 161,5; 168,1;

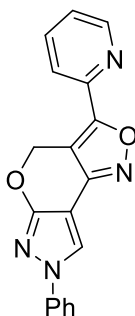
IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3050 (CH<sub>arom</sub>), 1640, 1602, 1526, 1453, 1405, 1375, 1340, 1048, 956, 750, 725, 682 (CH=CH monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 316 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

HRMS (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) apskaičiuota 316,1084; nustatyta 316,1081.

**7-Fenil-3-(piridin-2-il)-4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolas (7c)**

( $C_{18}H_{12}N_4O_2$ ),  $M = 316,32$  g/mol



318 mg (1 mmol) 1-fenil-3-((3-(piridin-2-il)prop-2-in-1-il)oksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimo **6c** ištirpinama 2 ml dichlormetano. Į reakcijos mišinį sulašinama 2,35 ml (2 mmol) NaOCl (5,25 %). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1h. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens ir ekstrahuojamas  $CHCl_3$  (3×20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $Na_2SO_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu eliuentu naudojant DCM:MeOH mišinį 100:1. Išeiga: 234 mg (74 %),  $t_{lyd} = 241-244$  °C.

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,84 (s, 2H,  $CH_2$ ); 7,29–7,31 (m, 1H, Ar-H); 7,32–7,35 (m, 1H, Ar-H); 7,45–7,48 (m, 2H, Ar-H); 7,69 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H, Ar-H); 7,85 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H, Ar-H); 7,95 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar-H); 8,22 (s, 1H, 8-H); 8,70 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1H, Ar-H);

$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 65,6 ( $CH_2$ ); 96,5; 108,8; 118,7 (2×CH); 121,3; 122,6; 124,2; 126,8; 129,8 (2×CH); 137,1; 139,7; 147,2; 150,2; 152,7; 160,6; 162,7;

$^{15}N$  BMR (71 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: -179,3 (N-7); -116,3(N-6); -71,3(piridino N);

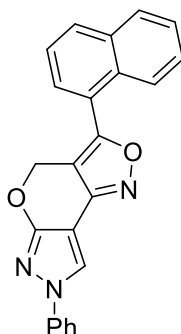
IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3100 ( $CH_{arom}$ ), 1638, 1600, 1529, 1466, 1410, 1380, 1344, 1052, 958, 753, 729, 685 ( $CH=CH$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 317 ( $[M+H]^+$ , 100).

HRMS (ESI)  $C_{18}H_{12}N_4NaO_2$  ( $[M+Na]^+$ ) apskaičiuota 339,0853; nustatyta 339,0852.

**7-Fenil-3-(naftalen-1-il)- 4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolas (7d)**

( $C_{23}H_{15}N_3O_2$ ),  $M = 365,39$  g/mol



367 mg (1 mmol) 1-fenil-3-((3-(naftalen-1-il)prop-2-in-1-il)oksi)- 1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimo **6d** ištirpinama 2 ml dichlormetano. Į reakcijos mišinį sulašinama 2,35 ml (2 mmol) NaOCl (5,25 %). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1h. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens ir ekstrahuojamas  $CHCl_3$  (3×20 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $Na_2SO_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Produktas gryninamas greitosios chromatografijos būdu elientu naudojant DCM:MeOH mišinį 100:1. Išeiga: 281 mg (77 %),  $t_{lyd} = 202-205$  °C.

$^1H$  BMR (700 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 5,39 (s, 2H,  $CH_2$ ); 7,31–7,33 (m, 2H, Ar-H); 7,47–7,50 (m, 3H, Ar-H); 7,59 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2H, Ar-H); 7,61 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H, Ar-H); 7,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H, Ar-H); 7,96 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar-H); 8,08 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H, Ar-H); 8,28 (s, 1H, 8-H);

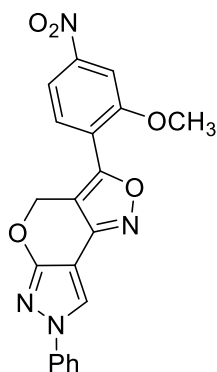
$^{13}C$  BMR (176 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  m.d.: 64,4 ( $CH_2$ ); 97,1; 107,7; 118,6 (2×CH); 122,6; 124,3; 124,9; 125,1; 126,7; 126,8; 127,6; 127,9; 128,7; 129,6 (2×CH); 130,6; 131,2; 133,8; 139,5; 152,2; 162,5; 162,6;

IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3057 ( $CH_{arom}$ ), 1646, 1598, 1530, 1472, 1395 (C=C, C–N), 1256, 1047, 947, 802, 772, 684 ( $CH=CH$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 366 ( $[M+H]^+$ , 100).

**7-Fenil-3-(2-metoksi-4-nitrofenil)-4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolas (7e)**

( $C_{20}H_{14}N_4O_5$ ),  $M = 390,36$  g/mol



392 mg (1 mmol) 1-fenil-3-((3-(2-metoksi-4-nitrofenil)prop-2-in-1-il)oksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimo **6e** ištirpinama 2 ml dichlormetano. Į reakcijos mišinį sulašinama 2,35 ml (2 mmol) NaOCl (5,25 %). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1h. Pasibaigus reakcijai mišinys praskiedžiamas 25 ml vandens ir ekstrahuojamas  $CHCl_3$  ( $3 \times 20$  ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas bevandeniu  $Na_2SO_4$ , filtruojamas ir tirpiklis nudistiliuojamas vakuume. Produktas perkristalinamas iš tetrahidrofurano. Išeiga: 324 mg (83 %),  $t_{lyd} = 244-247$  °C.

$^1H$  BMR (700 MHz, TFA-D)  $\delta$  m.d.: 4,14 (s, 3H,  $CH_3$ ); 5,96 (s, 2H,  $CH_2$ ); 7,62–7,67 (m, 5H, Ar-H); 8,04 (s, 1H, Ar-H); 8,08–8,09 (m, 2H, Ar-H); 8,69 (s, 1H, 8-H);

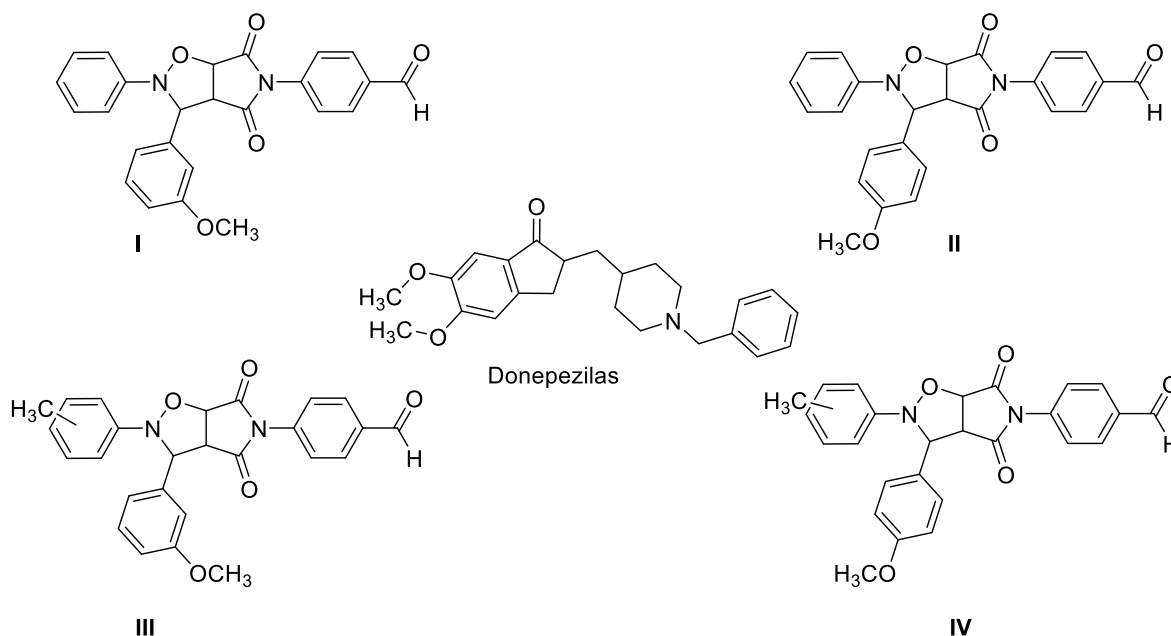
$^{13}C$  BMR (176 MHz, TFA-D)  $\delta$  m.d.: 58,5 ( $CH_3$ ); 77,5 ( $CH_2$ ); 98,8; 109,7; 109,8; 119,3; 125,2 ( $2 \times CH$ ); 132,9; 133,4; 133,5 ( $2 \times CH$ ); 134,1; 134,7; 136,4; 137,2; 153,6; 160,0; 161,5; 163,1;

IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3100 ( $CH_{arom}$ ), 2956, 2917, 2850, 1731, 1562, 1503, 1464, 1345, 1257, 1181, 1095, 1022, 804, 757 ( $CH=CH$  monopakeistų benzenų).

MS (APCI $^+$ )  $m/z$  (%): 391 ( $[M+H]^+$ , 100).

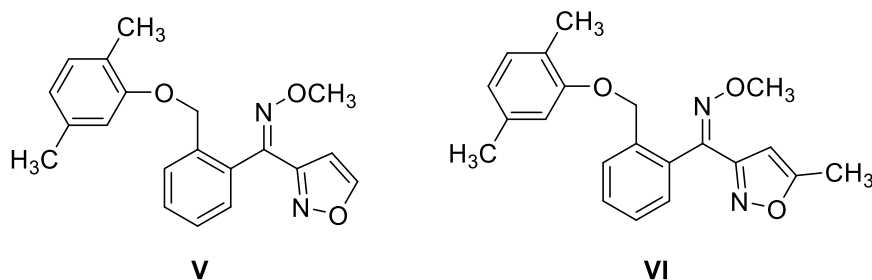
### 3. TYRIMŲ REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Atlikus išsamią literatūros šaltinių analizę pastebėta, kad yra išsamiai ištirtos ir aprašytos heterociklinių junginių ciklo prijungimo reakcijos bei gautų kondensuotų junginių panaudojimo sritys. Dauguma molekulių, turinčių pirazolo ar izoksazolo fragmentą, pasižymi antibakteriniu aktyvumu ir veikia kaip acetilcholinesterazės inhibitoriai [17]. Pavyzdžiui, benzoinės rūgšties dariniai, sudėtyje turintys pirolo ir izoksazolo fragmentus, yra potencialūs acetilcholinesterazės inhibitoriai, skirti Alzheimerio ligos gydymui [18]. 3.1 Paveiksle pavaizduoti keturi benzoinės rūgšties dariniai **I-IV**, pasižymintys didesniu inhibiciniu poveikiu nei donepezilas [19], kuris yra žinomas kaip vaistas Alzheimerio ligai gydyti (žr. 3.1 pav).



3.1 pav. Acetilcholinesterazės inhibitoriai

Reikia paminėti, kad izoksazolo žiedą turintys junginiai taip pat pasižymi ir fungicidinėmis savybėmis. 3.2 Paveiksle pavaizduoti junginiai pasižymi stipriu fungicidiniu aktyvumu prieš kviečių ir agurkų mitligę, taip pat kontroliuoja pilkojo kekerinio (*Botrytis cinerea*) atsiradimą agurkuose [20].



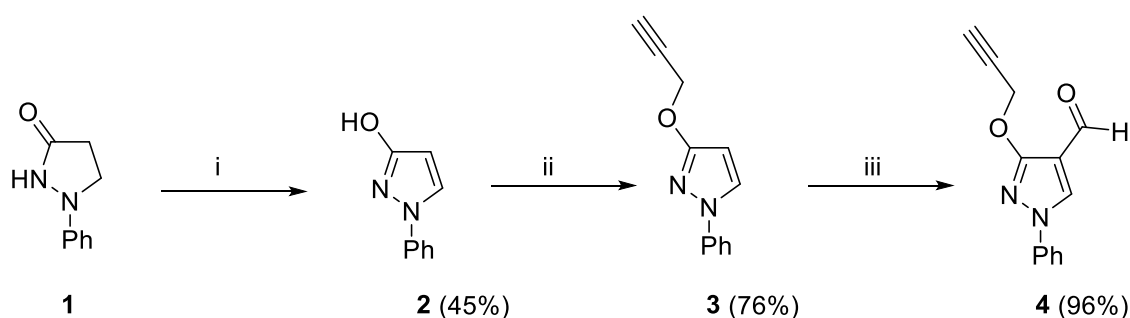
3.2 pav. Junginiai pasižymintys fungicidiniu aktyvumu



Todėl darbo metu siekta susintetinti potencialiai biologiškai aktyvias kondensuotas heterociklines sistemas, turinčias pirazolo ir izoksazolo žiedus.

### 3.1.1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido sintezė

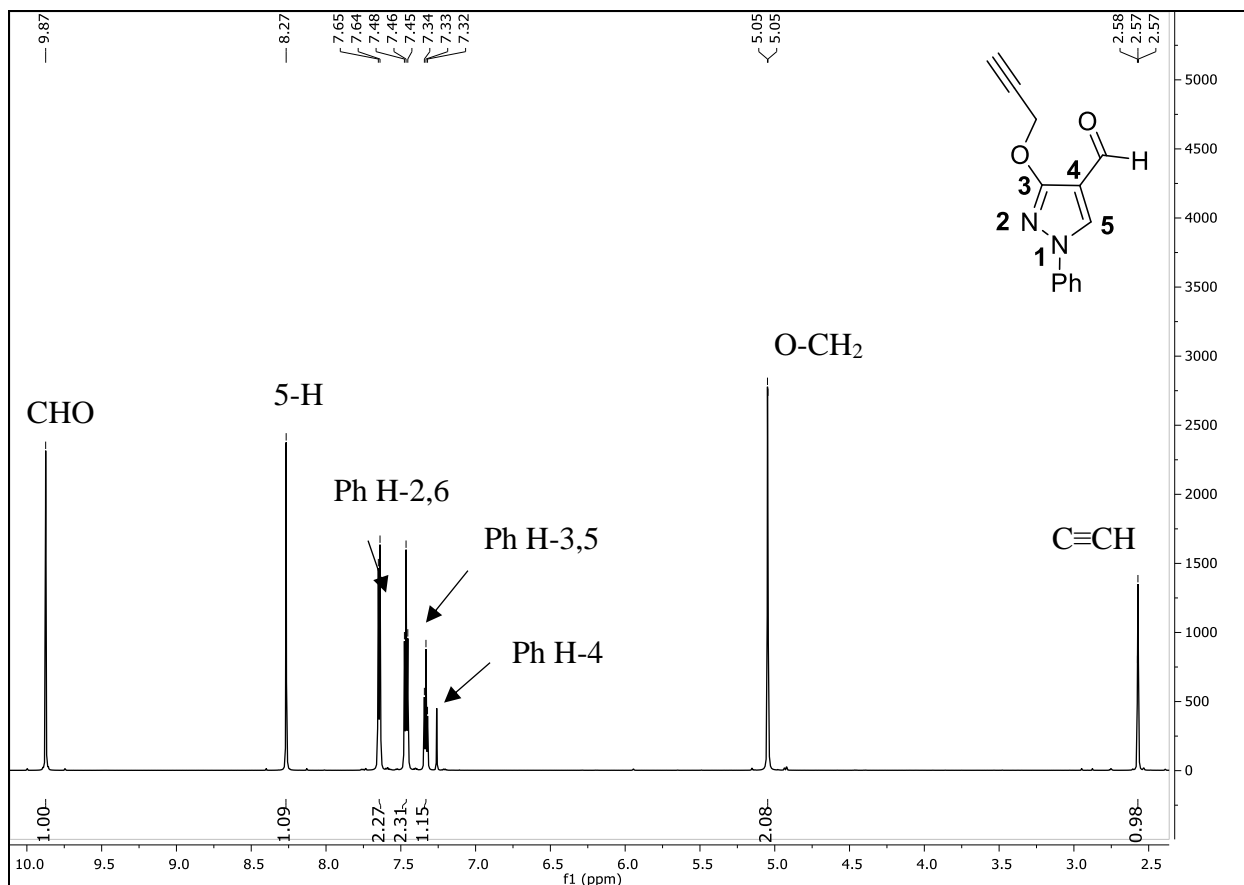
Siekiant susintetinti naujus 4*H*,7*H*-pirazol[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolo darinius, pirmiausia buvo vykdoma pradinio junginio **4** sintezė. Pagal literatūroje aprašytą sintezės metodiką [21], 1-fenil-3-pirazolidinonui **1** etanolyje reaguojant su nedideliu pertekliumi geležies (III) chlorido rūgštiniame tirpale, buvo gautas oksidacijos produktas 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolas **2** (žr. 3.1 schema). Pastarasis junginys, kaip pradinė medžiaga, naudojamas sekančioje reakcijoje, kurioje -OH grupė pakeičiama propargiloksigrupe. Ištirpinus 1-fenil-3-hidroksi-1*H*-pirazolą **2** absoliučiam dimetilformamide, esant argono atmosferai, porcijomis beriamas NaH, kuris naudojamas kaip bazė, kad atplėštų -OH grupės protoną. Tuomet į reakcijos mišinį sulašinamas propargilbromidas, ir reakcija vykdoma 45 min., esant 60 °C temperatūrai [22]. Įvykus reakcijai susidarė 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolas **3**.



*Reakcijų sąlygos:* i: FeCl<sub>3</sub>, HCl(aq), EtOH, t<sub>v</sub>, 1,5 val.; ii: NaH, propargilbromidas, DMF (abs.), argonas, 60 °C, 1 val.; iii: POCl<sub>3</sub>, DMF, 70 °C, 35 min.

#### 3.1 schema

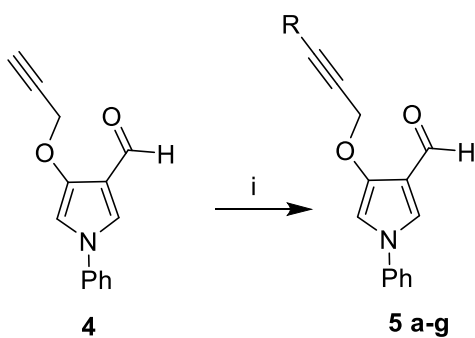
Toliau buvo vykdoma žinoma Vilsmeier-Haack reakcija [23]. POCl<sub>3</sub> reaguojant su DMF minusinėje temperatūroje (-10 °C) susidarė aktyvus Vilsmeier-Haack kompleksas. Pastarąjį veikiant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolu **3**, esant 60 °C temperatūrai, susidaro 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas **4** (žr. 16 schema). Šio junginio **4** <sup>1</sup>H BMR spektre (žr. 3.3 pav.) ties 9,87 m.d. matomas aldehido grupės protono singletas. Taip pat spektre matomi kiti signalai, kurie patvirtina gauto junginio struktūrą: ties 8,27 m.d. matomas singletas priklauso 5-oje pirazolo žiedo padėtyje esančiam protonui, ties 5,05 m.d. (*J* = 2,4 Hz) esantis dubletas – propargiloksigrupės dviems protonams, o tripletas, esantis ties 2,57 m.d. (*J* = 2,3 Hz), priklauso prie trigubojo ryšio esančiam protonui. Nuo 7,32 m.d. iki 7,66 m.d. yra fenilpakaito protonų signalai.



3.3 pav. Junginio 4  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

### 3.2. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido Sonogashira reakcijos

Yra žinoma [24], kad vykdamant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido **4** Sonogashira kryžminio jungimo reakcijas su jodbenzenu ir 1-jod-2-metoksi-4-nitrobenzenu susidaro atitinkami alkinų dariniai. Analogiškomis sąlygomis buvo vykdomos junginio **4** Sonogashira reakcijos su pasirinktais aromatiniais halogenidais. Reaguojant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehidui **4** su aromatiniais halogenidais absoliučiaje dimetilformamide, dalyvaujant trietilaminui, vario (I) jodidui ir paladžio katalizatoriui bei esant argono atmosferai, susidaro atitinkami alkinų dariniai **5 a-g** (žr. 3.2 schema). Reakcijų rezultatai pateikti 3.1 lentelėje.



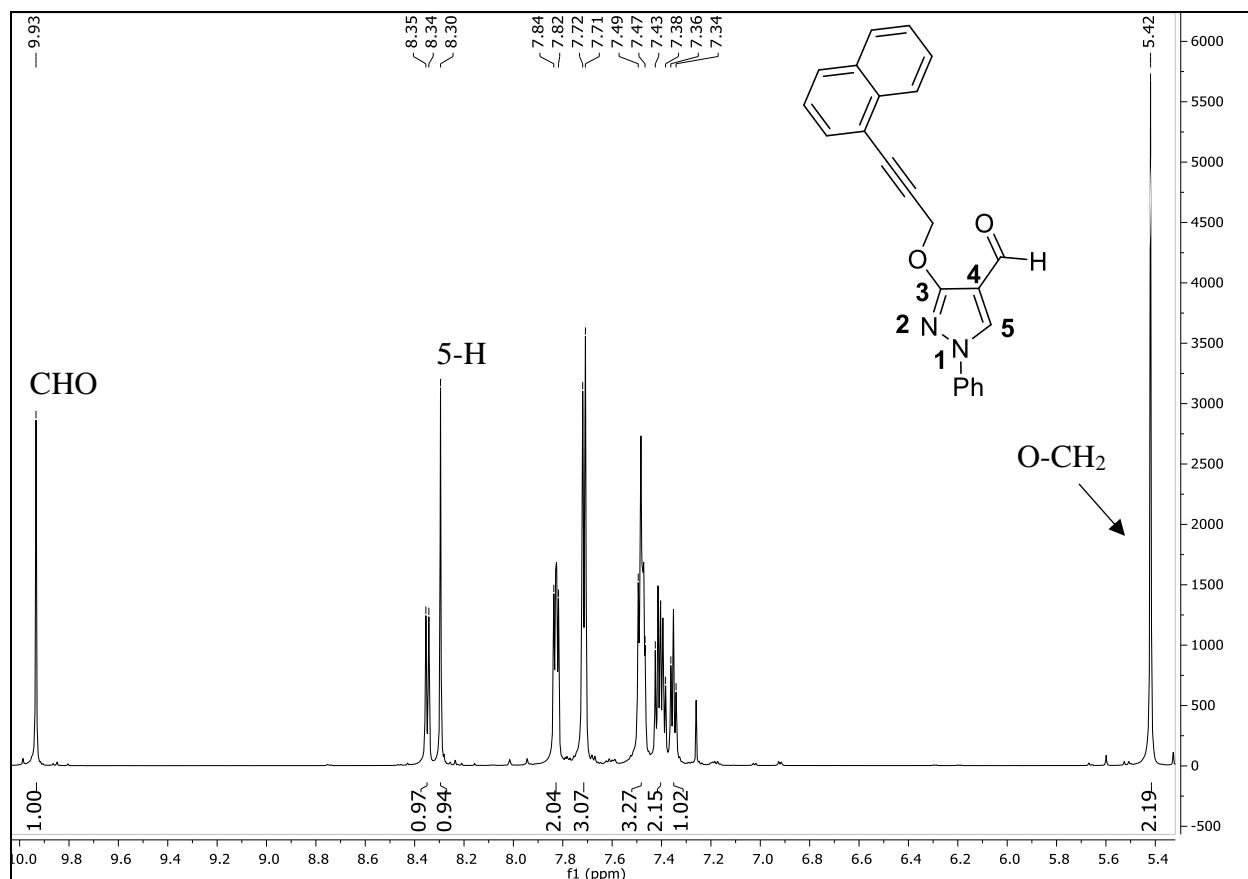
*Reakcijų sąlygos:* i: Et<sub>3</sub>N, aromatinis halogenidas, CuI, Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>, DMF (abs.), argonas,  
60 °C, 15 min.

### 3.2 schema

**3.1 lentelė.** 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1H-pirazolo-4-karbaldehido darinių sintezės rezultatai

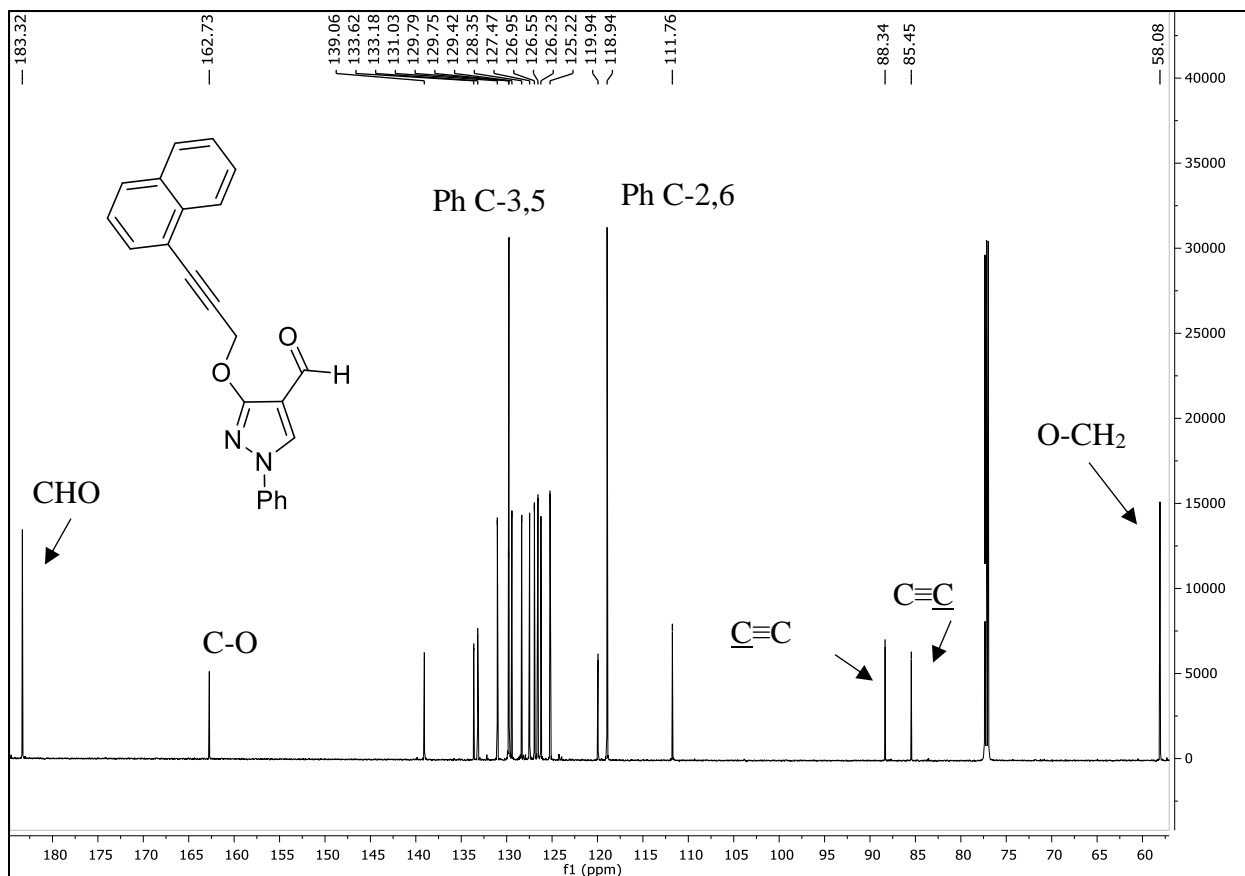
Eilės Nr.	Produktas	R	Išėja, %
1	5a		51
2	5b		66
3	5c		70
4	5d		64
5	5e		62
6	5f		67
7	5g		65

Susidariusių junginių struktūros buvo įrodytos spektrinės analizės duomenimis. Junginio **5e**  $^1\text{H}$  BMR spektre (žr. 3.4 pav.) ties 9,93 m.d. matomas formilgrupės protono singletas, ties 8,30 m.d. esantis singletas priklauso 5-oje pirazolo žiedo padėtyje esančiam protonui, o ties 5,42 m.d. yra prie deguonies esančios metilengrupės singletas. Nuo 7,34 m.d. iki 7,84 m.d. esantys signalai priklauso aromatinės dalies protonams.



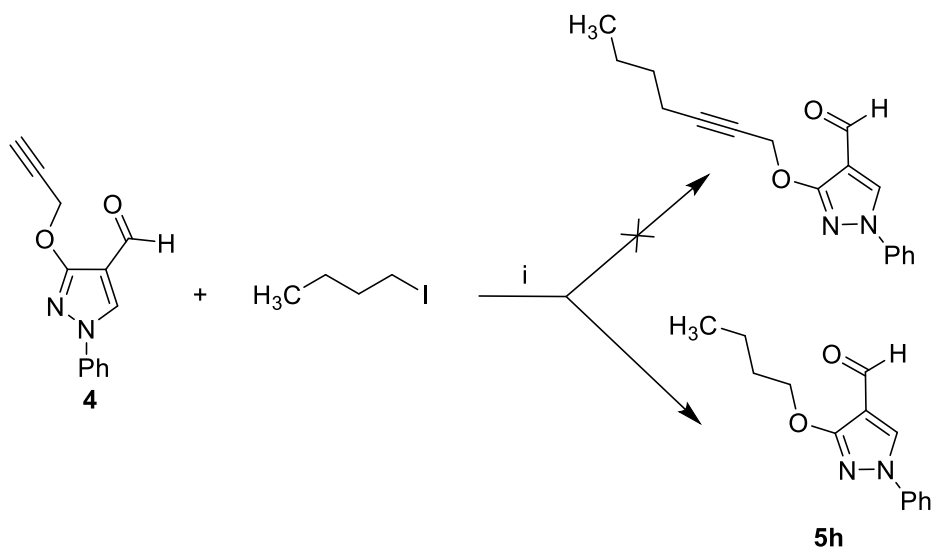
**3.4 pav.** Junginio **5e**  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

Junginio **5e**  $^{13}\text{C}$  BMR spektre taip pat matomi charakteringi anglių signalai (žr. 3.5 pav.). Ties 183,3 m.d. matomas aldehido grupės anglies signalas, ties 162,7 m.d. – anglies, esančios pirazolo žiedo 3-oje padėtyje signalas. Ties 129,7 m.d. ir 119,9 m.d. matomi signalai priklauso fenilpakaite 2-oje ir 6-oje bei 3-oje ir 5-oje padėtyse esančioms anglims, o ties 88,3 m.d. ir 85,5 m.d. matomi signalai priklauso anglims, esančioms prie trigubojo ryšio. Taip pat spektre ties 58,1 m.d. matomas signalas priklauso prie deguonies esančiai metilengrupei.



3.5 pav. Junginio 5e  $^{13}\text{C}$  BMR (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

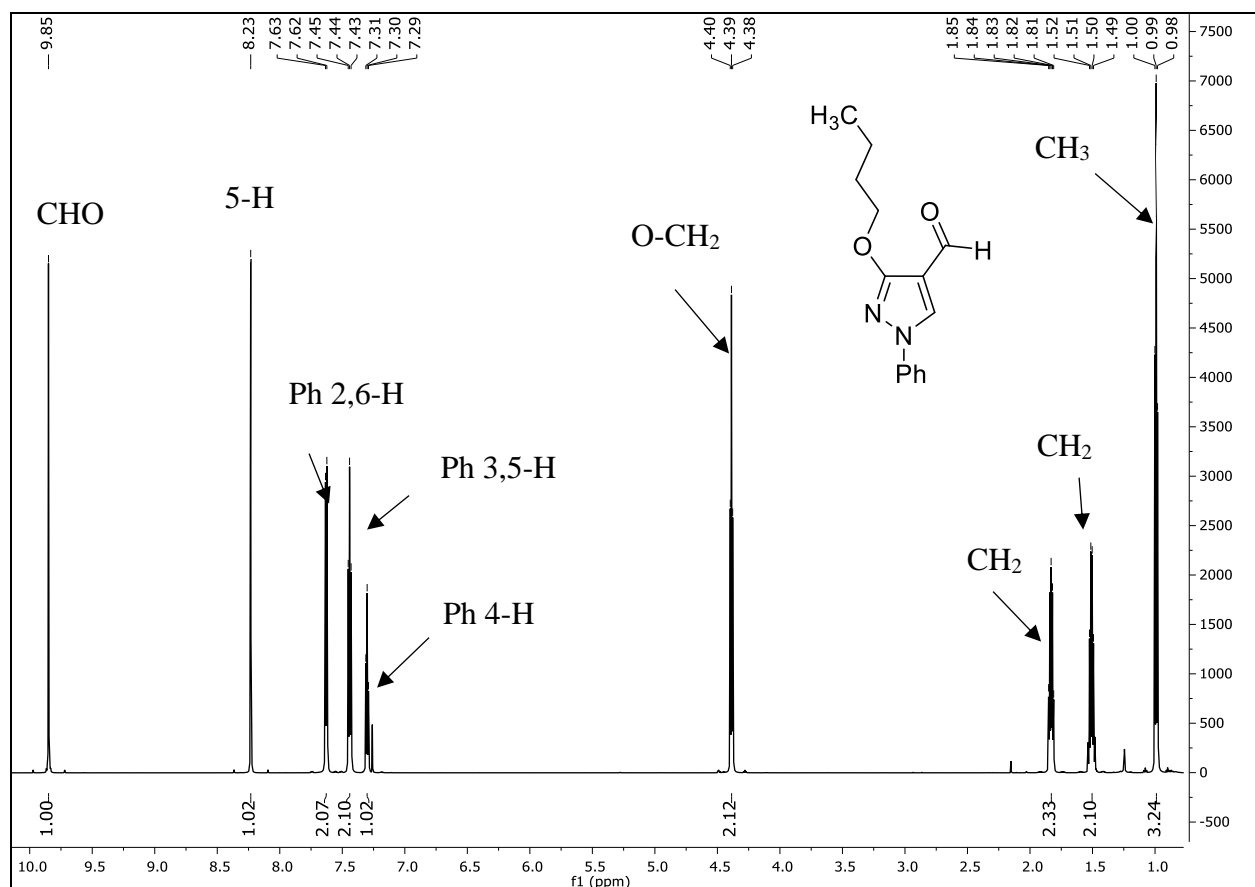
Toliau darbe buvo tirtos junginio **4** Sonogashira reakcijos su alifatiniais halogenidais. Vykdamt 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido **4** reakciją su butiljodidu, analogiškėmis sąlygomis kaip su aromatiniais halogenidais, tikslinio produkto gauti nepavyko. Gauto junginio BMR spektroskopijos tyrimai parodė, kad susidaro 3-butoksi-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas **5h** (žr. 3.3 schema).



Reakcijų sąlygos: i:  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ , DMF (abs.), argonas,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ , 15 min.

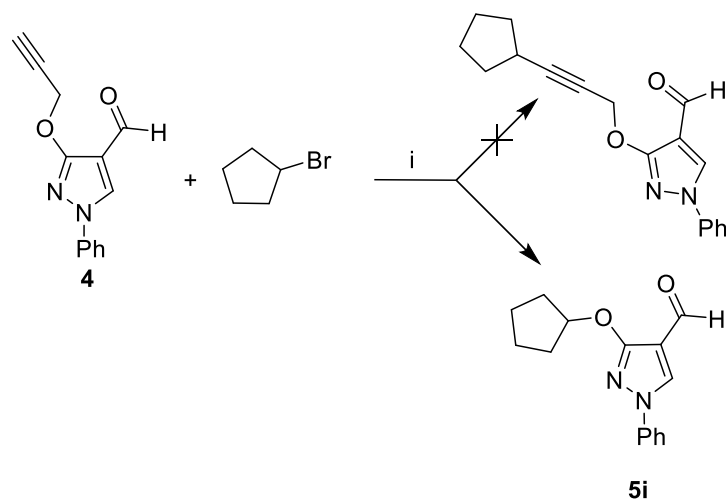
3.3 schema

$^1\text{H}$  BMR spektre (žr. 3.6 pav.) matomi charakteringi junginio **5h** struktūrą patvirtinantys signalai. Ties 9,85 m.d. matomas singletas priklauso formilgrupės protonui, ties 8,23 m.d. – 5-oje pirazolo žiedo padėtyje esančio protono signalas. Toliau seka fenilpakaito protonų signalai: ties 7,63 m.d. esantis multiplėtas priklauso 2-oje ir 6-oje padėtyse esantiems protonams, ties 7,44 m.d. esantis multiplėtas– 3-oje ir 5-oje padėtyse esantiems protonams, o ties 7,30 m.d. 4-oje padėtyje esančiam protonui. Po aromatinės dalies signalų seka trijų metilengrupių signalai, o ties 0,99 m.d. ( $J = 7,4$  Hz) esantis triplėtas priklauso metilgrupei.



3.6 pav. Junginio **5h**  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

Kryžminio jungimo Sonogashira reakcija taip pat buvo atlikta ir su kitu alifatiniu halogenidu – bromciklopentanu, tačiau tikslinis junginys taip pat nesusidarė. Manoma, kad šios reakcijos metu gaunamas 3-(ciklopentiloksi)-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehidas **5i**, kurio molekulinę masę patvirtino masių spektrometrijos analizė (žr. 3.4 schema).



*Reakcijų sąlygos:* i: Et<sub>3</sub>N, CuI, Pd(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>, DMF (abs.), argonas, 60 °C, 15 min.

### 3.4 schema

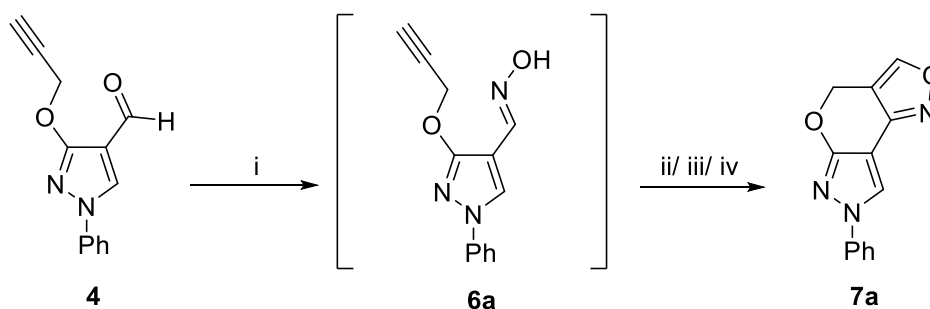
### 3.3. 7-Fenil -4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolo darinių sintezė

1,3-Dipolinė ciklo prijungimo reakcija – vienas iš dažniausiai naudojamų metodų kondensuotų sistemų sintezėje. Literatūroje galima rasti informacijos apie įvairias šios reakcijos atlikimo sąlygas:

1. ciklo prijungimo reakcija panaudojant chloraminą T [25];
2. ciklo prijungimo reakcija panaudojant natrio hipochloritą ir trietilaminą [26];
3. ciklo prijungimo reakcija panaudojant tik natrio hipochloritą [27];
4. ciklo prijungimo reakcija panaudojant cerio amonio nitrata (CAN) [8];
5. ciklo prijungimo reakcija panaudojant *N*-chloro sukcinimidą [28] ir kt.

Atsižvelgus į šias sąlygas, sintezė buvo tęsiama siekiant gauti naujus, pirazolo fragmentą turinčius, piranooksazolus.

Sintezė pradedama vykdant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido **4** kondensacijos reakciją, kurios metu gaunamas oksimas **6a** (žr. 3.5 schema). Pradinis junginys **4** ištirpinamas etanolyje ir veikiamas hidroksilamino hidrokloridu. Hidroklorido neutralizavimui į reakcijos mišinį beriamas natrio acetatas [29]. Reakcija vykdoma 50 °C temperatūroje, 20 min. Pasibaigus reakcijai, susiformuoja 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimas **6a**, kurio išeiga siekia 90 %. Toliau vykdoma pastarojo junginio **6a** ciklo prijungimo reakcija trimis skirtingais metodais.



*Reakcijų sąlygos:* i:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , EtOH, 50 °C, 20 min.; ii: chloraminas T, EtOH, 50 °C, 2 val.; iii: NaOCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM,  $t_{\text{kamb.}}$ , 2,5 val.; iv: NaOCl, DCM,  $t_{\text{kamb.}}$ , 50 min.

### 3.5 schema

Pirmiausia 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimas **6a** ištirpinamas etanolyje ir veikiamas chloraminu T, siekiant gauti tikslinį sintezės produktą **7a** (žr. 20 schema). Tačiau reakcija neįvyko iki galo, o susidariusio produkto gryninimas kolonėlinės chromatografijos metodu yra sudėtingas – sudėtinga susidariusį produktą atskirti nuo chloramino T. Dėl šių priežasčių reakcija atliekama panaudojant kitus metodus.

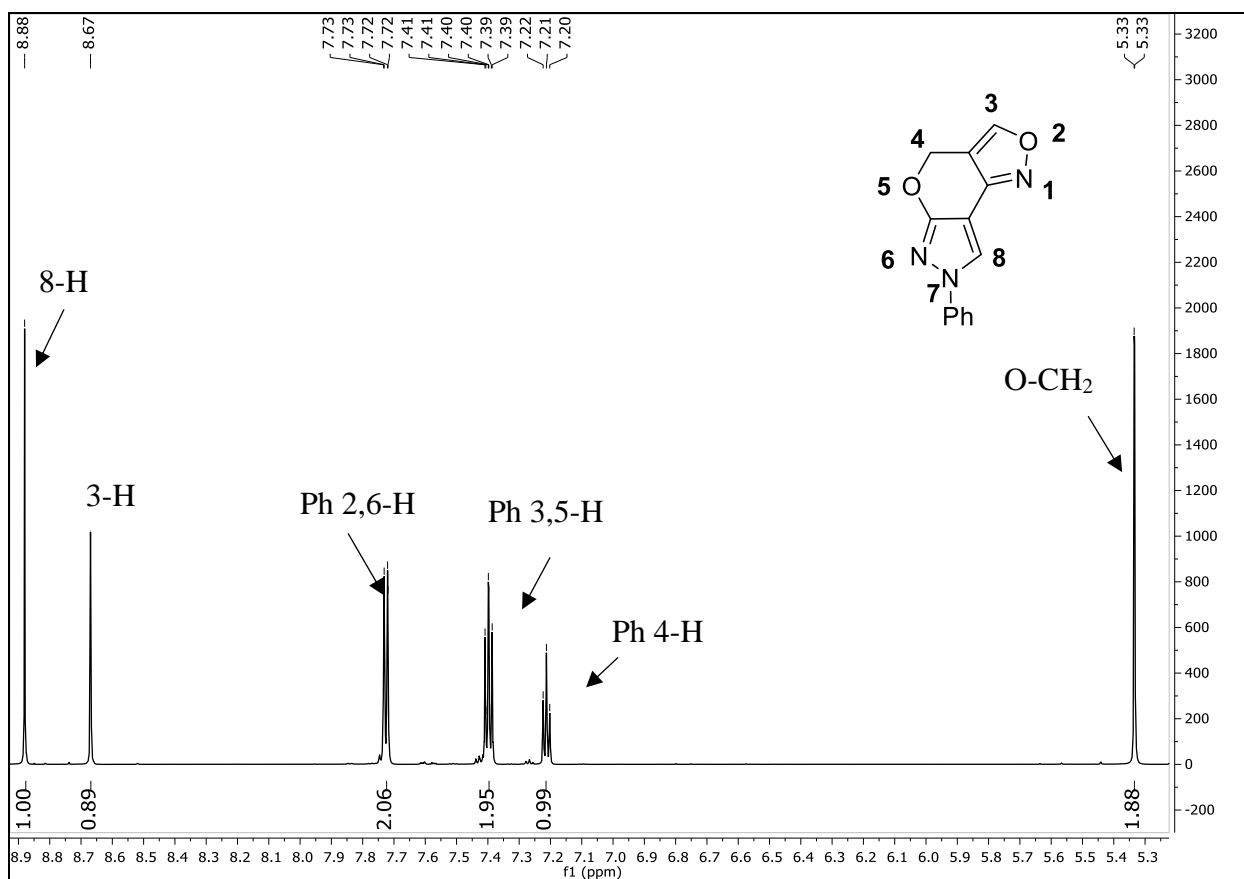
Vykdamas ciklo prijungimo reakciją kitu metodu, junginys **6a**, ištirpintas dichlormetane, veikiamas 2 ekvivalentais NaOCl, kurio koncentracija 5,25 %. Taip pat į reakcijos mišinį sulašinta 1,5 ekvivalento trietilamino. Reakcija vykdoma kambario temperatūroje. Po 2,5 valandų patikrinus reakcijos mišinį plonasluoksnės chromatografijos būdu paaiškėjo, kad reakcija įvyko, o susidariusio junginio **7a** išeiga siekia 57 %.

Vykdamas tą pačią reakciją trečiuoju metodu, į dichlormetane ištirpintą 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimą **6a** sulašinamas 5,25 % koncentracijos natrio hipochloritas (2 ekvivalentai). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje, maždaug 50 min. Susidariusio produkto **7a** išeiga siekia 79 %.

Taigi, atlikus ciklo prijungimo reakciją 3 skirtingais metodais nustatyta, kad tikslinis junginys **7a** efektyviausiai gaunamas vykdamas reakciją su NaOCl dichlormetane, esant kambario temperatūrai.

Junginio **7a**  $^1\text{H}$  BMR spektre (žr. 3.7 pav.) ties 8,88 m.d. matomas singletas priklauso 8-oje pirazolo žiedo padėtyje esančiam protonui, o ties 8,67 m.d. esantis singletas – oksazolo žiedo protono signalas. Toliau seka fenilpakaito protonų signalai: ties 7,22 m.d. matomas multipletas priklauso 2-oje ir 6-oje padėtyse esantiems protonams, ties 7,39 m.d. esantis multipletas – 3-oje ir 5-oje padėtyse esantiems protonams, o multipletas esantis ties 7,21 m.d. priklauso 4-oje padėtyje esančiam protonui. Toliau ties 5,33 m.d. ( $J = 1,2$  Hz) esantis dubletas priklauso metilengrupei.

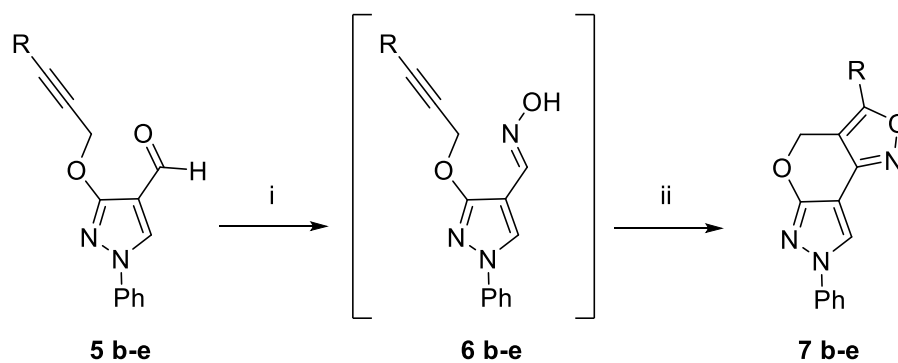




3.7 pav. Junginio 7a <sup>1</sup>H BMR (700 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) spektras

Atradus optimaliausias sąlygas, toliau tęsiama oksazolų sintezė vykdant 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido darinių **5 b-e** ciklo prijungimo reakcijas. Pirmiausia buvo vykdomos junginių **5 b-e** kondensacijos reakcijos paverčiant juos atitinkamais oksimais **6 b-e**. Analogiškomis sąlygomis, junginiai **5 b-e** ištirpinami etanolyje ir veikiami hidroksilamino hidrochloridu. Taip pat į reakcijos mišinį beriamas natrio acetatas. Reakcijos vykdomos 50 °C temperatūroje, 20 min. Reakcijoms įvykus, susiformuoja 1-fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido darinių oksimai **6 b-e**, kurie papildomai negrūdinami ir toliau naudojami sintezėje (žr. 3.6 schema).

Toliau vykdomos pastarųjų junginių ciklo prijungimo reakcijos naudojant NaOCl. Oksimai **6 b-e** ištirpinami dichlormetane ir kambario temperatūroje veikiami 5,25% koncentracijos natrio hipochloritu. Reakcijų trukmė – 1 val. Pasibaigus reakcijoms susiformuoja nauji 7-fenil-4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolo dariniai **7 b-e** (žr. 21 schema). Reakcijų rezultatai pateikti 3.2 lentelėje.

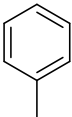

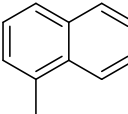
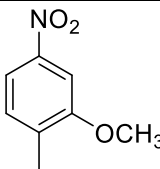


*Reakcijų sąlygos:* i:  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$ , EtOH, 50 °C, 15 min; ii:  $\text{NaOCl}$ , DCM,  $t_{\text{kamb.}}$ ,

1 val.

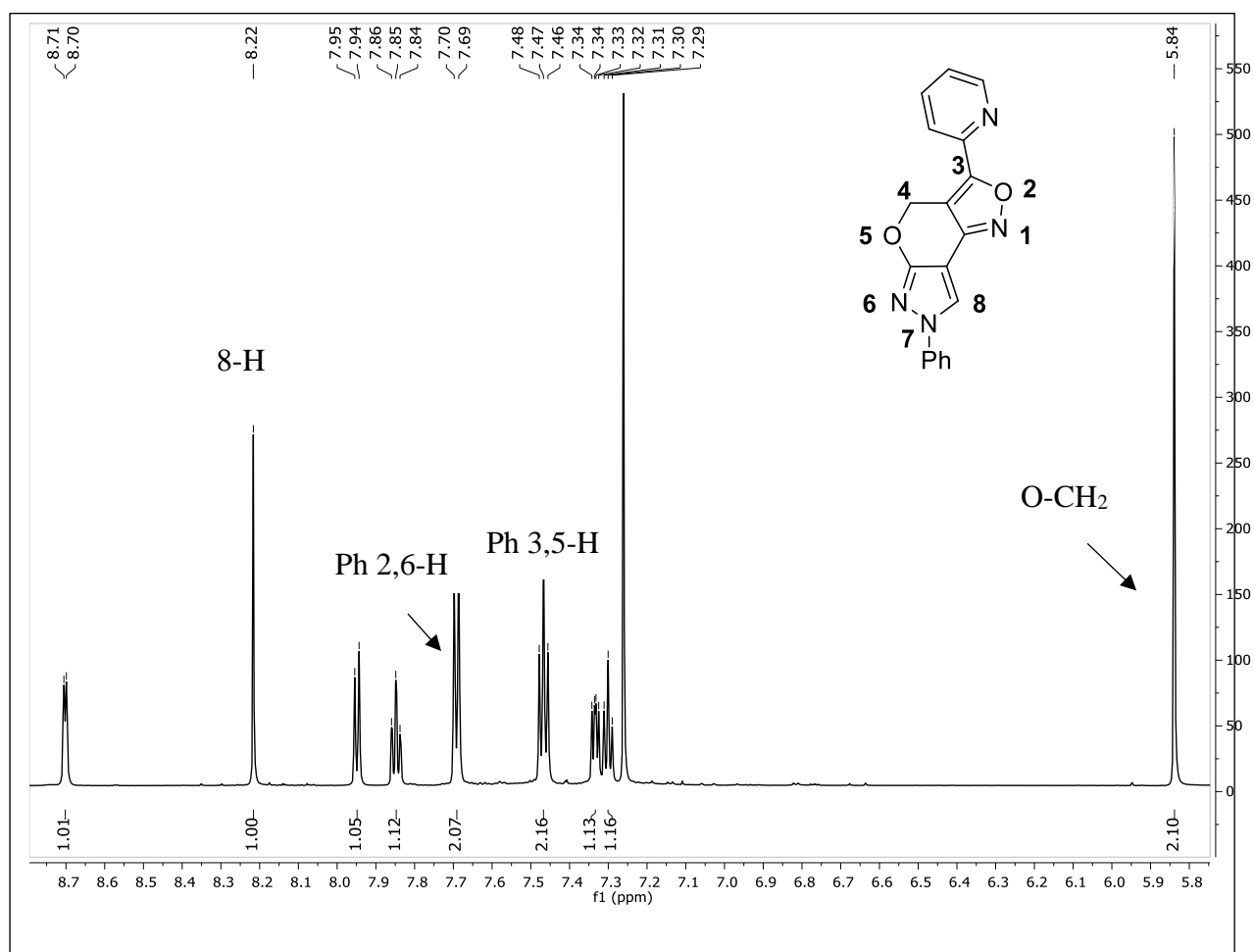
### 3.6 schema

**3.2 lentelė.** 7-fenil -4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolo darinių sintezės rezultatai

Eil. Nr.	Produktas	R	Išeiga, %
1	<b>7a</b>	H	79
2	<b>7b</b>		76
3	<b>7c</b>		74
4	<b>7d</b>		78
5	<b>7e</b>		80

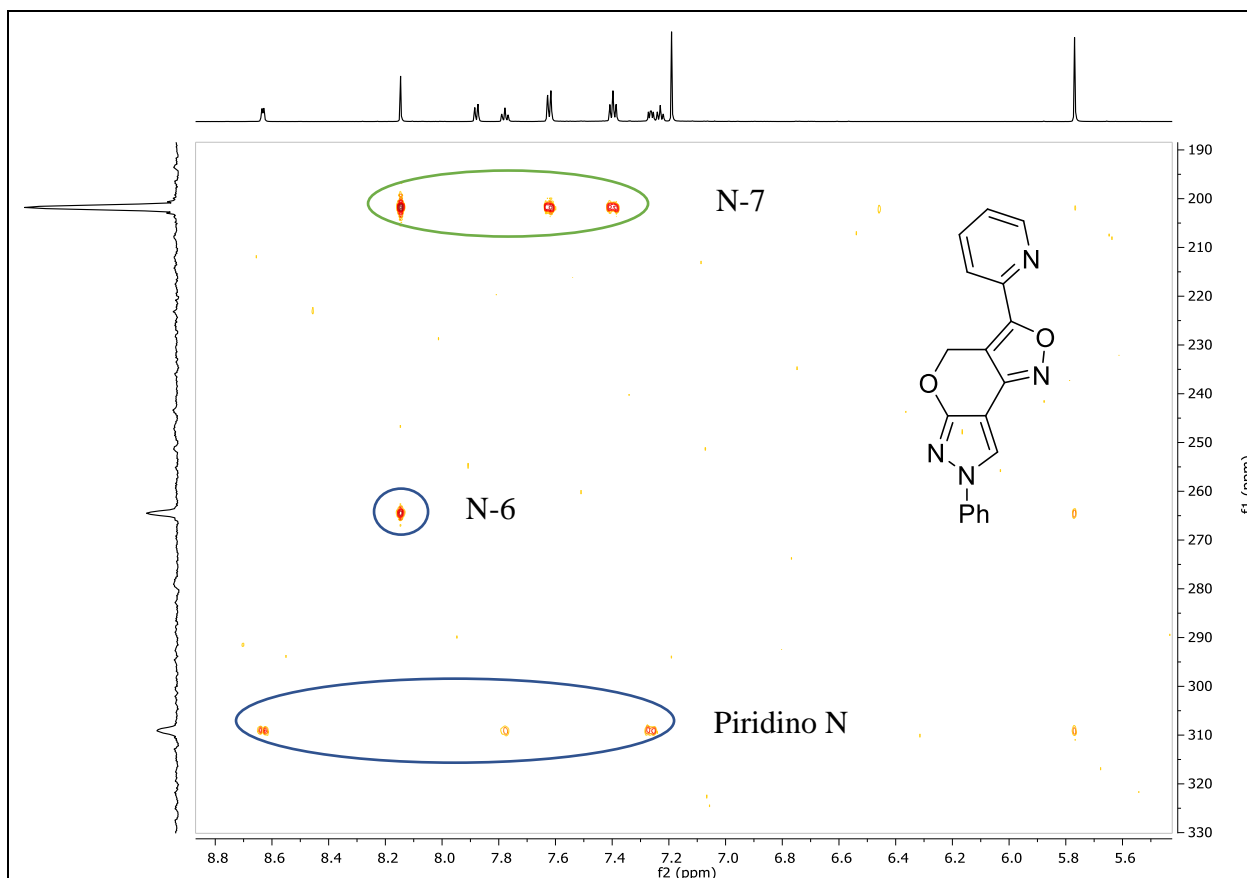
Išskirtų junginių **7b-e** struktūrą patvirtina išsami BMR analizė. Pavyzdžiui, junginio **7c**  $^1\text{H}$  BMR spektre (žr. 3.8 pav.) ties 8,70 m.d. matomas dubletas priklauso piridino žiede prie azoto atomo esančiam protonui, o ties 8,22 m.d. esantis singletas priklauso 8-oje padėtyje esančiam protonui. Signalai, esantys nuo 7,29 m.d. iki 7,95 m.d. priklauso aromatinės dalies protonams. Multipletas, esantis ties 7,70 m.d. priklauso fenilpakaito 2-oje ir 6-oje padėtyse esantiems protonams, o ties 7,47 m.d. esantis multipletas – fenilpakaito 3-oje ir 5-oje padėtyse

esantiems protonams. Taip pat spektre matomas charakteringas metilengrupės signalas, kuris yra ties 5,84 m.d.



3.8 pav. Junginio 7c  $^1\text{H}$  BMR (700 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

Dvidimensiniame junginio **7c** spektre matomi charakteringi azotų signalai. Ties -179,3 m.d. matomas signalas priklauso N-7azotui, ties -116,3 m.d. – N-6, o ties -71,3 m.d. – piridino žiedo azotui (žr. 3.9 pav.).



3.9 pav. Junginio 7c  $^{15}\text{N}$  BMR (71 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektras

## IŠVADOS

1. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido Sonogashira kryžminio jungimo reakcija su aromatiniais halogenidais gali būti naudojama atitinkamiems alkinų dariniams gauti.
2. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido Sonogashira kryžminio jungimo reakcijos su alifatiniais halogenidais metu alkinų tiksliniai junginiai nesusidaro, o gaunami atitinkami 3-alkiloksi-1-fenil-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido dariniai.
3. 1-Fenil-3-(prop-2-in-1-iloksi)-1*H*-pirazolo-4-karbaldehido oksimų darinių ciklo prijungimo reakcijos gali būti naudojamos atitinkamiems 7-fenil-4*H*,7*H*-pirazolo[4',3':5,6]pirano[4,3-*c*][1,2]oksazolo dariniams gauti.
4. Greičiausiai ir efektyviausiai ciklo prijungimo reakcija vyksta naudojant natrio hipochloritą, tuo tarpu ciklizacijai naudojant chloraminą T reakcija vyksta lėtai, o susidariusį produktą sudėtinga išgryninti.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Wang S. L., Shi Y. J. ir kt. Synthesis and bioactivity of novel pyrazole oxime derivatives containing oxazole ring. *Chinese Chemical Letters*, 2015, vol. 26, p. 672-674.
2. Ouyang G., Cai X. J. ir kt. Synthesis and antiviral activities of pyrazole derivatives containing an oxime moiety. *J. Agric. Food Chem.*, 2008, vol. 56, p. 10160-10167.
3. Abrigach F. and Touzani R. Pyrazole derivatives with NCN junction and their biological activity: a review. *Med Chem (Los Angeles)*, 2016, vol 6(5), p. 292-298. ISSN 2161-0444.
4. Küçükgülzel S. G. ir Senkardes S. Recent advances in bioactive pyrazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015, vol. 97, p .786-815.
5. Archana C., Akila E. ir Priya J. Pharmacological effects produced by the modifications in isoxazole moieties. 2016, vol. 4(1), p. 29-32. ISSN: 2321-0915.
6. Raihan M. J., Kavala V., Kuo Ch. W. ir kt. 'On water' synthesis of chromeno-isoxazoles mediated by [hydroxy(tosyloxy)iodo]benzene (HTIB). *Green chem.*, 2010, vol. 12, p. 1090-1096.
7. Vaidya V. V., Wankhede K. S. ir kt. Synthesis of functionalized benzopyrans via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides. *Synthetic Communications*, 2008, vol. 38, p. 2392-2403. ISSN: 0039-7911.
8. Das B., Mahender G. ir kt. An easy access to 3a,4-dihydro-3H-chromeno[4,3-c]isoxazoles and functionalized isoxazolines. *ARKIVOC*, 2005, p. 27-35. ISSN: 1424-6376.
9. Földesi T., Volk B. ir kt. Study on the cycloaddition reactions of pyrrolotriazepine derivatives with nitrile oxides. Synthesis of new fused tricyclic rings systems. *Tetrahedron*, 2017, p. 1711-1717.
10. De Sarro A., Chimirri A. ir kt. 1-Aryl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ones: Novel AMPA Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1997, vol. 40, p. 1258-1269.
11. Kertész M., Pallagi I. ir Sólyom S. Cycloaddition reactions with 2,3-benzodiazepine derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 2007, vol. 44, p. 431-435.
12. Bala K. ir Hailes H. C. Nitrile oxide 1,3-dipolar cycloadditions in water: novel isoxazoline and cyclophane synthesis. *Synthesis*, 2005, vol. 19, p. 3423-3427.
13. Inoue Y., Araki K. ir Shiraishi Sh. Unusual solvent effect on the cycloadditions of aromatic nitrile N-oxide with alkyl substituted *p*-benzoquinones in ethanol-water systems. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, vol. 64, p. 3079-3083.

14. L'abbè G., Emmers S. ir kt. 5-Chloropyrazole-4-carbaldehydes as synthons for intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1994, p. 2553-2558.
15. Borah P., Naidu P. S. ir Bhuyan P. J. Synthesis of some tetrazole fused pyrido[2,3-*c*]coumarin derivatives from a one-pot three-component reaction via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azide to nitriles. *Tetrahedron Letters*, 2012, vol. 53, p. 5034-5037.
16. Kalita, P. K., Baruah B. ir Bhuyan P. J. Synthesis of novel pyrano[2,3-*b*]quinolines from simple acetanilides via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Letters*, 2006, vol. 47, p. 7779-7782.
17. Gutierrez M., Matus M. F. ir kt. Isoxazoles: synthesis, evaluation and bioinformatic design as acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2013, vol. 65, p. 1796-1804.
18. Anand P., Singh B. Synthesis and evaluation of novel 4-[(3H,3aH,6aH)-3-phenyl]-4,6-dioxo-2-phenyldihydro-2H-pyrrolo[3,4-*d*]isoxazol-5(3H,6H,6aH)-yl]benzoic acid derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors and anti-amnestic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, p. 521-530.
19. Atukeren P., Cengiz M. ir kt. The efficacy of donepezil administration on acetylcholinesterase activity and altered redox homeostasis in Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, vol. 90, p. 786-795.
20. Kai H., Ichiba T. ir kt. Synthesis and fungicidal activities of [2-(2,5-dimethylphenoxyethyl)- $\alpha$ -methoxyiminobenzyl] isoxazole derivatives. *Journal of Pesticide Sciences*, 1999, vol. 24, p. 130-137.
21. Li Y., Liu R. ir kt. Synthesis, Crystal Structure and Fungicidal Activities of New Type Oxazolidinone-Based Strobilurin Analogues. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2010, vol. 31, p. 3341-3347.
22. Can O. D., Osmany D. ir kt. MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 131, p. 92-106.
23. Quiroga J., Trilleras J. ir kt. Regioselective formylation of pyrazolo[3,4-*b*]pyridine and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine systems using Vilsmeier-Haack conditions. *Tetrahedron Letters*, 2008, vol. 49, p. 2689-2691.
24. Arbačiauskienė E., Šačkus A. ir kt. Metal-free intramolecular alkyne-azide cycloaddition to construct the pyrazolo[4,3-*f*][1,2,3]triazolo[5,1-*c*][1,4]oxazepane ring system. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, p. 5663-5670.

25. Wang W., Deng L. ir kt. Synthesis of Isoxazole-Linked Norcantharidin Analogues of Substituted Chromones. *J. Heterocyclic Chem.*, 2016, p. 1-6.
26. Nayak M., Rastogi N., Batra S. Synthesis of pyrazole-fused polycyclic systems via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron*, 2013, vol 69, p. 5029-5043.
27. Efremova M. M., Molchanov A. P. ir kt. A highly efficient [3+2] cycloaddition of nitrile oxides and azomethine imines to N-vinylpyrroles. *Tetrahedron*, 2015, vol 71, p. 2071-2078.
28. Martin N., Altable M. ir kt. Higly efficient retro-cycloaddition reaction of isoxazolino[4,5:1,2][60]-and-[70]fullerenes. *J. Org. Chem.*, 2007, vol. 72, p. 3840-3846.
29. Zang H., Wang M. ir kt. Ultrasound-promoted synthesis of oximes catalyzed by a basic ionic liquid [bmIm]OH. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2009, vol. 16, p. 301-303.