

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

AIZVIETOTU IZOKSAZOLU SINTĒZE

BAKALaura DARBS

Autors: **Ksenia Deniššik**

Studenta apliecības Nr.: kd10018

Darba vadītājs: Dr.chem. Vita Ozola

RĪGA

2013

ANOTĀCIJA

Aizvietotu izoksazolu sintēze. Deniššik K., zinātniskā darba vadītāja Dr.ķīm. Ozola V. Bakalaura darbs, 62 lappuses, 30 attēli, 14 tabulas, 13 shēmas, 41 literatūras avots. Latviešu valodā.

Darbā veikta noteiktu izoksazolu atvasinājumu sintēze, kas kalpotu kā nepeptīdiskie inhibitori malārijas ārstēšanai. Pierādīta iegūto savienojumu struktūra un noteikta to aktivitāte uz plazmepsīnu II. Literatūras apskatā apkopota informācija par izoksazolu sintēzes metodēm.

IZOKSAZOLI, 1,3-CIKLOPIEVĪENOSANA, MALĀRIJA, NEPEPTIDISKIE INHIBITORI, TRIAZOLI

ABSTRACT

Synthesis of Substituted Isoxazoles. Deniščik K., supervisor Dr.chem. Ozola V. Bachelor's thesis, 62 pages, 30 figures, 14 tables, 13 shemes, 41 literature references. In Latvian.

Thesis is dedicated to the synthesis of isoxazoles, which can serve as nonpeptidic inhibitors in treatment of malaria. The structures of synthesized compounds are proved. Activities of synthesized compounds on plasmepsin II are determined. The preparation methods of isoxazoles are reviewed.

ISOXAZOLES, 1,3-CYCLOADITION, MALARIA, NONPEPTIDIC INHIBITORS, TRIAZOLES

SATURS

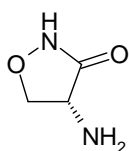
APZĪMĒJUMU SARAKSTS	5
IEVADS	6
1. LITERATŪRAS APSKATS	7
1. Izoksazolu iegūšana nitrila oksīdu un alkīnu ciklopievienošanās reakcijā.....	7
1.1. Nekatalizētas 1,3-ciklopievienošanās reakcijas.....	7
1.2. Vara katalizētas 1,3-ciklopievienošanās reakcijas.....	11
1.3. Rutēnija katalizētas 1,3-ciklopievienošanās reakcijas.....	14
2. Izoksazolu iegūšana no 1,3-dikarbonilsavienojumiem un hidroksilamīniem	18
3. Izoksazolu iegūšana no α,β - nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem un hidroksilamīniem.....	20
4. Citas izoksazolu iegūšanas metodes	24
2. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS.....	26
2.1. Alkīna fragmenta un benzonitrila <i>N</i> -oksīda iegūšana	27
2.2. Izoksazolu iegūšana ciklopievienošanās reakcijā un aminofunkcijas - C daļā modificētu izoksazolu sintēze.....	29
2.3. Izoksazola atvasinājumu sintēze modificēšanai arilfunkcijas B daļā.....	35
2.5. Rezultātu salīdzinājums.....	38
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	42
SECINĀJUMI	58
LITERATŪRAS SARAKSTS	59

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

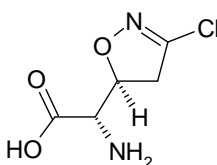
Bu- butil
COD- Ciklookta-1,5-diēn
DABCO- 1,4-Diazabīciklo[2,2,2]-oktāns
DCE- 1,2-Dihloretāns
DME- 1,2-Dimetoksietāns
DMF- Dimetilformamīds
DMSO - Dimetilsulfoksīds
Dod-SH- 1-Dodecilmerkaptāns
EDC – 1- Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimīds
Et- Etil-
EtOAc- Etileacetāts
GH-MS – Gāzes hromatogrāfija-masspektrometrija
HATU- (*O*-(7-azabenzol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronija heksafluorfosfāts
HOBt – 1-Hidroksibenzotriazols
KMR – Kodolu magnētiskā rezonanse
MeCN - Acetonitrils
NBD- 4-Hloro-7-nitrobenz-2-oksa-1,3-diazols
n-BuLi- *n*-butilītijs
NCS - *N*-hlorsukcinimīds
PĒ - Petrolēteris
PivOH- Dimetilpropionskābe
ŠH-MS – Šķīduma hromatogrāfija-masspektrometrija
TEA- Trietilamīns
Tf- Trifluormetālsulfonil-
THF- Tetrahidrofurāns
TMS- Trimetilsilil-
TMSN₃- Trimetilsililazīds

IEVADS

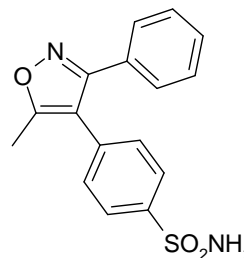
Izoksazoli pieder pie pieclocēkļu heterocikliskiem savienojumiem, kas satur blakus esošus skābekļa un slāpekļa atomus. Tie tiek uzskatīti par svarīgu vielu klasi medicīnas ķīmijā, pateicoties daudzveidīgajām bioloģiskajām īpašībām. Izoksazoli kalpo par pamatu dažādiem farmakoloģiski svarīgiem savienojumiem, tiem piemīt hipoglikēmiskas, antibakteriālas, pretiekaisuma, antibiotiskas, pretaudzēju, pretvēža, prettuberkulozes un pretvēža īpašības. Izoksazolu atvasinājums *Cycloserine* ir izmantots lepras ārstēšanai, *Acivicine* ir pretaudzēju līdzeklis, savukārt *Valdecoxib* ir selektīvs ciklooksigenāzes (COX-2) inhibitors, kuru izmanto iekaisuma slimību un artrīta ārstēšanai [1].



Cycloserine



Acivicine



Valdecoxib

Izoksazolu atvasinājumi ir pazīstami arī agroķīmijā kā herbicīdi un fungicīdi [1].

Izoksazoli ir ērti starpsavienojumi organiskajā sintēzē, tos izmanto arī kā hirālus ligandus [1].

Latvijas Organiskās Sintēzes institūta Organiskās sintēzes perspektīvo tehnoloģiju laboratorija nodarbojas ar potenciālu pretmalārijas savienojumu izpēti. Lielākā daļa pašreizējo pretmalārijas līdzekļu zaudē savu efektivitāti, tādēļ ir nepieciešami jauni ārstniecības līdzekļi, lai ierobežotu slimību [2].

Bakalaura darba mērķis ir sintezēt izoksazola ciklu saturošus nepeptīdiskus inhibitorus, kas būtu pielietojami kā malārijas pretlīdzekļi.

Bakalaura darba uzdevumi:

- 1) apkopot un izanalizēt literatūru par izoksazolu sintēzi;
- 2) izstrādāt noteiktu izoksazolu atvasinājumu sintēzes metodes;
- 3) pierādīt iegūto produktu struktūras.

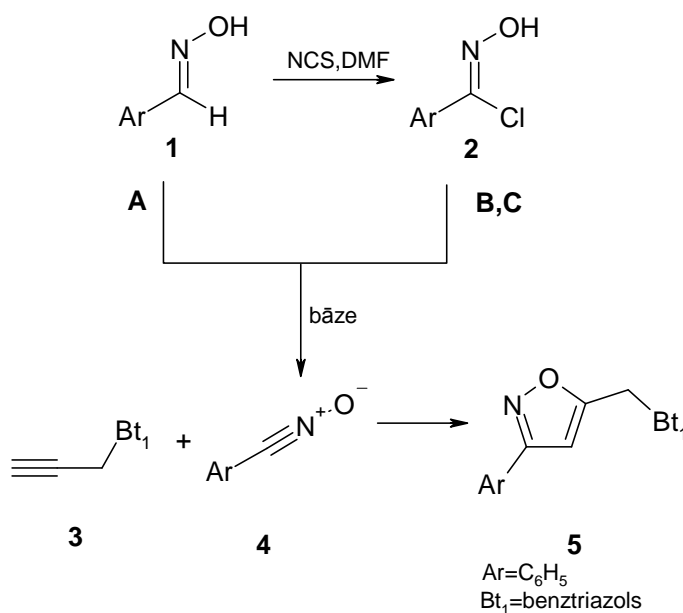
1. LITERATŪRAS APSKATS

1. Izoksazolu iegūšana nitrila oksīdu un alkīnu ciklopievienošanās reakcijā

1.1. Nekatalizētas 1,3-ciklopievienošanās reakcijas

Dipolāras ciklopievienošanas reakcijas ir populārākās reakcijas pieclocekļu heterociklu iegūšanā. Kā izejvielas tiek izmantoti alkēni, alkīni un molekulas, kas satur heterocikliskas funkcionālās grupas (nitrilu oksīdi, azīdi, diazoalkāni). Nekatalizētas reakcijas tiek veiktas paaugstinātā temperatūrā [3, 4], kā arī mikroviļņu apstākļos [5, 6]. Ar šādam metodēm ir iespējams iegūt gan 3,5-diaizvietotus, gan 3,4,5-trīsazivietotus izoksazola atvasinājumus. Var iegūt arī tādus funkcionalizētus izoksazolus, kurus tālāk var izmantot alkilēšanas, litijēšanas, Suzuki-Mijauras sametināšanas reakcijās un citās [3].

Ir aprakstīta metode 3,5-funkcionalizētu izoksazola atvasinājumu **5** iegūšanai no 1-propargilbenztriazola (**3**) un nitrilu oksīdiem **4**. Izoksazolu **5** iegūst ar 3 dažādām metodēm, kuras atšķiras ar veidu, kā tiek ģenerēts reakcijā nepieciešamais nitrila oksīds [3].



A metode: oksīms+ NCS, KHCO₃, EtOAc, Δ

B metode: TEA, THF vai DCM, vai EtOAc, Δ

C metode: KHCO₃, EtOAc, Δ

1.1.att. 3,5-Funkcionalizētu izoksazola atvasinājumu **5** iegūšana no 1-propargilbenztriazola **3**

A Variants ir daudzkomponentu sintēze, kurā nitrila oksīds **4** veidojas *in situ* reakcijas apstākļos no oksīma hlorīda **2**, kurš savukārt arī tiek ģenerēts reakcijas gaitā no oksīma **1**, pievienojot tam NCS un KHCO₃. Ciklopievienošanās reakcija notiek reakcijas maisījumā

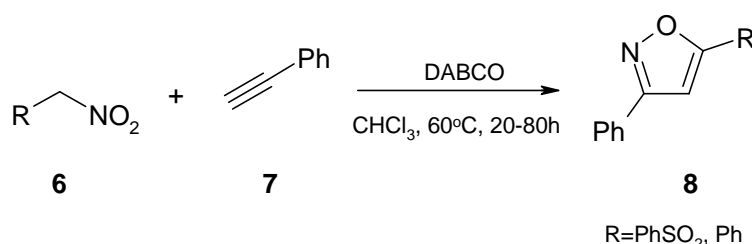
vārot etilacetātā 18-36 stundas. Reakcijas iznākumi ir ļoti atšķirīgi (13-100%), un tos, galvenokārt, ietekmē aizvietotāji benzonitrila oksīda **4** molekulā. **B** Un **C** metodēs nitrila oksīdu **4** iegūst *in situ* no oksīma hlorīda **2**, bet tam tiek izmantotas atšķirīgas bāzes. Kopumā augstākus iznākumus dod metode **C**, kurā kā bāzi nitrila oksīda **4** ģenerēšanai izmanto neorganisku bāzi – KHCO₃ [3]. Kā redzams no tabulas 1.1. **A** sintēzes ceļš pārsvarā dod augstus rezultātus, bet, ja nitrila oksīda **4** molekulā ir tāda elektronu atvelkoša grupa kā NO₂, tad ciklopievienošanās iznākums ir zems (13%). Šajā gadījumā labāk izmantot **C** metodi, kas dod produktu ar viduvēju iznākumu – 52%. Elektronodonoru aizvietotāju gadījumā reakcijas iznākumi uzlabojas (1.1. tabula 6.aile) [3].

1.1. tabula

3,5-Funkcionalizētu izoksazolu sintēzes metožu salīdzinājums

Nr.p.k.	Ar	Šķīdinātājs	Bāze	Laiks, h	Iznākums, %
1.	C ₆ H ₅	EtOAc	KHCO ₃	24	100 (A)
2.	C ₆ H ₅	THF	TEA	18	45 (B)
3.	C ₆ H ₅	EtOAc	TEA	18	27 (B)
4.	3-NO ₂ C ₆ H ₄	EtOAc	KHCO ₃	14	52 (C)
5.	3-NO ₂ C ₆ H ₄	EtOAc	KHCO ₃	20	13 (A)
6.	4-CH ₃ C ₆ H ₄	EtOAc	KHCO ₃	21	100 (A)

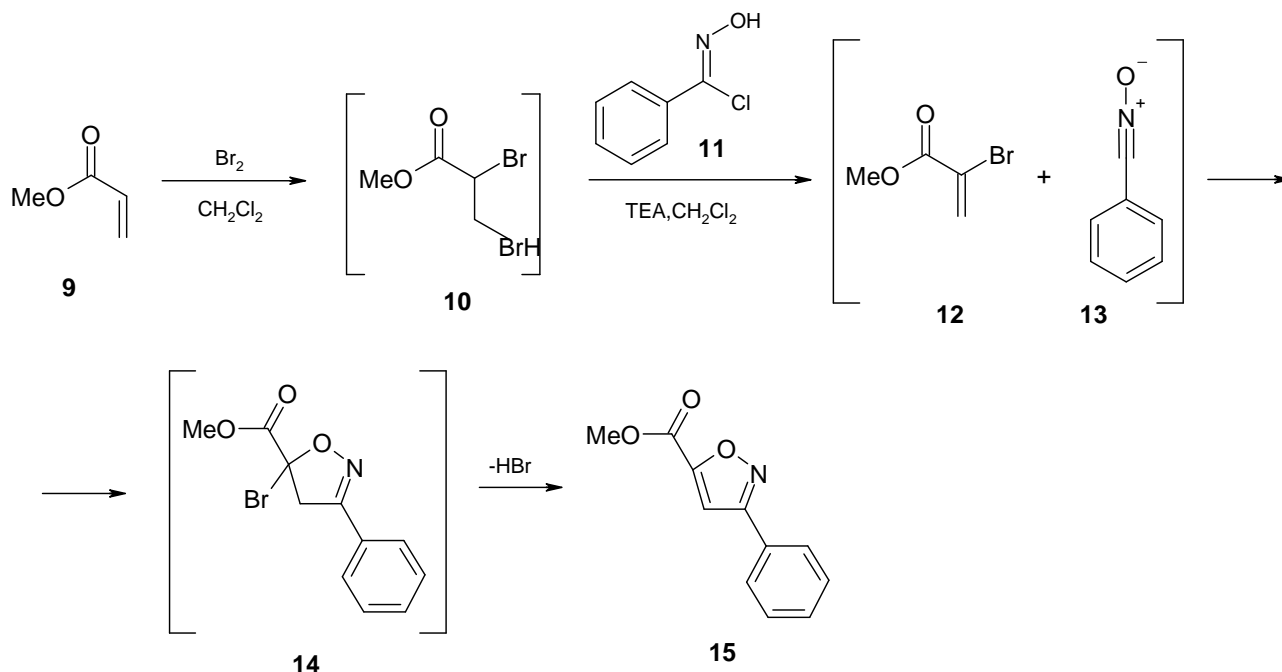
Reakcijai nepieciešamos benzonitrila oksīdus iespējams ģenerēt arī no nitrosavienojumiem. Tā, *Machetti* ir izmantojis DABCO nitrilu oksīdu ģenerēšanai no fenilnitrometāna un citiem aktivētiem nitrosavienojumiem *in situ*. Šī pieeja ļauj iegūt izoksazolus **8** ar augstiem iznākumiem. Jāpiebilst gan, ka reakcijā nevar izmantot vienkāršus nitroalkānus [7].



1.2. att. 3,5-Funkcionalizētu izoksazola atvasinājumu iegūšana no nitrosavienojumiem **6**

Vēl viens nekatalizētas 3,5-diaizvietotu izoksazolu **15** iegūšanas piemērs ir daudzkomponentu metode, kurā izoksazolu iegūšanai alkīna vietā izmanto bromalkēnu. Tā kā bromalkēni nav stabili, tos iegūst reakcijas vidē [4]. Bromējot alkēnu **9**, iegūst 2-bromakrilskābes metilesteri **10**. Tad reakcijas maisījumam pievieno oksīma hlorīdu **11** un

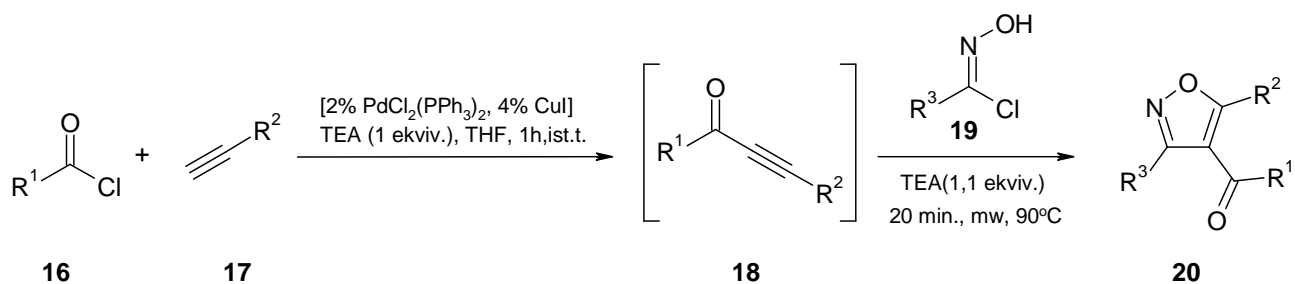
TEA nitrila oksīda **13** veidošanai. Tad ciklopievienošanas rezultātā veidojas starpsavienojums - 5,5-diaizvietotais bromizoksazolīns **14**, kurš zaudējot HBr dod vajadzīgo produktu **15** [4]. Reakcija norisinās istabas temperatūrā.



1.3.att. Iespējamais reakcijas mehānisms daudzkomponentu izoksazolu sintēzei no akrilāta **9**

Salīdzinājumā ar citām nekatalizētām metodēm, šī metode ir reģioselektīva. Reģioselektivitāte tiek panākta ciklopievienošanas laikā, kad nitrila oksīds **13** tuvojas 1,1-diaizvietotam alkēnam **12**. Broma atoma stērisko faktoru dēļ veidojas tikai viens reģioizomērs **14** [4]. Reakcijas iznākumi parasti ir augsti (67-91 %). Reakcijā var izmantot arī sulfonu un sulfoksīdu saturošus alkēnus [4].

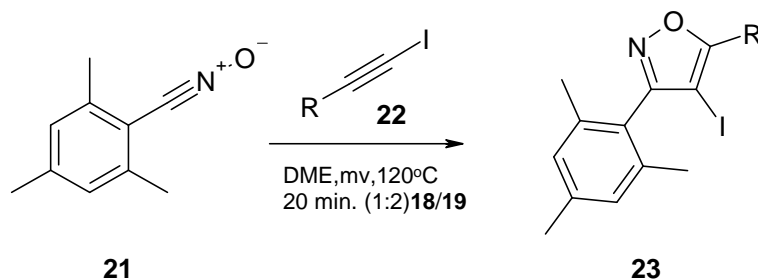
3,4,5-Trīsaizvietoti izoksazoli ir sintezēti arī izmantojot karsēšanu mikroviļņu apstākļos [5,6]. Tā kā nekatalizētu reakciju norisei parasti nepieciešama ilgstoša karsēšana, kas saistīta ar blakusproduktu veidošanos, reakciju veikšana mikroviļņu apstākļos ļauj šo procesu padarīt efektīvāku un samazināt reakcijas laikus [5,6]. Viens no tādiem piemēriem ir daudzkomponentu sintēze, kur skābes hlorīds **16** un terminālais alkīns **17** *Sonogashira* sametināšanas reakcijas rezultātā dod alkīnonu **18**, kurš tālāk reaģē ar oksīma hlorīdu **19** bāzes klātbūtnē 90°C temperatūrā mikroviļņu apstākļos, veidojot izoksazola produktu **20** [5]:



1.4.att. Trīskomponentu izoksazolu sintēze mikroviļņu apstākļos

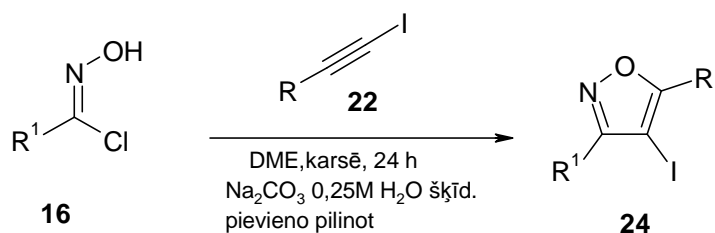
Minētajā reakcijā var izmantot gan alifātiskus alkīnus, gan aromātiskus alkīnus ar elektronu atvelkošām un donorām grupām. Vienīgais ierobežojums ir saistīts ar skābes hlorīdiem - var izmantot tikai aromātiskus vai heteroaromātiskus hloranhidrīdus, kā arī savienojumus, kuri nesatur β -udeņrāžus. Kopumā reakciju iznākumi ir vidēji labi (42-78 %). Lielāka ietekmē uz iznākumiem ir aizvietotājiem skābes hlorīdu molekulā [5].

3,4,5-Funkcionalizētus izoksazolus var iegūt no nitrilu oksīdiem un alkiniljodīdiem, kas paver iespēju tālākām modifikācijām [6]. Ir divi varianti, kā ir iespējams veikt šo reakciju. Pirmajā variantā kā izejvielu izmanto nitrila oksīdu **21** un alkiniljodīdu **22** attiecībā - 1:2. Reakciju veic 20 minūtes karsējot mikroviļņu apstākļos 120°C temperatūrā, iegūstot tikai vienu produktu. Alkiniljodīda **22** pārākumam reakcijā ir svarīga nozīme. Reakcijas iznākumi ir 55-91%. Šo pašu reakciju karsējot eļļas vannā reakcijas laiks palielinās līdz pat 18 stundām [6].



1.5.att. Nitrila oksīda 18 reakcija ar alkiniljodīdu 19

Otrajā variantā nitrila oksīds tiek ģenerēts *in situ* un reakciju veic karsējot DME šķīdumā. Lai izvairītos no nitrila oksīda dimerizācijas termālajos apstākļos, bāze (TEA vai Na_2CO_3) tiek pievienota pakāpeniski. Rezultātā veidojas tikai viens produkts **24** ar vidēji augstiem iznākumiem 48-79 % [6]:



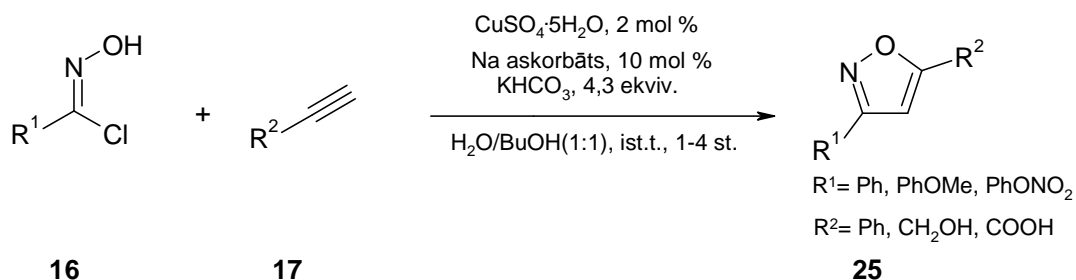
1.6.att. Nitrila oksīda reakcija ar alkiniljodīdu 22

Ciklopievienošanas reakcijā var izmantot gan pirmējos, gan otrējos alkīnus ar dažādām funkcionālām grupām: halogenīdi, esteri, amīni, spirti un sililatvasinājumi [6].

1,3-Dipolāras ciklopievienošanās reakcijas pēdējos gados ir daudz modificētas, piemeklējot specifiskus reakciju apstākļus vai dažādus katalizatorus, kas ļauj reakciju veikt ātrāk un efektīvāk, iegūstot tikai attiecīgi vienu vai otru izomēru, kuri būtu viegli izolējami no reakcijas maisījuma.

1.2. Vara katalizētas 1,3-ciklopievienošanās reakcijas

Tā kā nekatalizētas 1,3-dipolārās ciklopievienošanās reakcijas bieži dod izoksazolu reģioizomēru maisījumu, pēdējā laikā populāra kļuvusi vara (I) sāļu katalizēta reakcija. Tā ļauj iegūt 3,5-diaizvietotus izoksazolus no termināliem alkīniem un imidoilhlorīdiem bez blakusproduktu veidošanās, tādējādi paaugstinot reakcijas iznākumu un atvieglojot vielas izdalīšanu [1,8]. Attiecīgi, izoksazolu **25** iegūst no nitrila oksīda, kuru ģenerē *in situ* no oksīma hlorīda **16**, un alkīna **17** vara (I) katalizatora klātienē [8]:



1.7.att. Cu (I) katalizēta 3,5-diaizvietotu izoksazolu sintēze

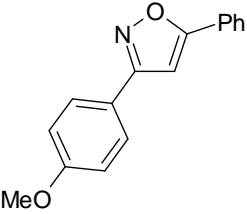
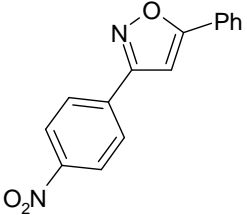
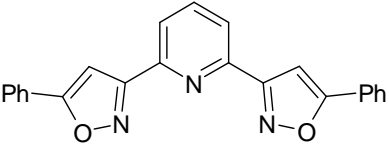
Arī vara katalizatoru šajā reakcijā parasti pagatavo *in situ* reakcijas maisījumā, reducējot vara (II) sulfātu (1-2 mol%) ar nātrija askorbāta pārākumu (10 mol%) [1,8].

Vara katalizatora ietekmi var redzēt, salīdzinot ar nekatalizētām ciklopievienošanās reakcijām, piemēram, nekatalizētā reakcijā fenilacetilēnam pievienojot 4-metoksibenzonitrila

oksīdu un maisot 8 stundas 60°C temperatūrā, iegūst reģioizomēru maisījumu attiecībā - 4:1 (pārākumā 3,5-izomērs) ar kopējo iznākumu 62%. To pašu reakciju veicot vara katalizatora klātbūtnē, reakcija norisinās 1 stundas laikā ar ļoti augstu iznākumu- 92% un selektīvi (1.2. tabula 1.aile) [8]:

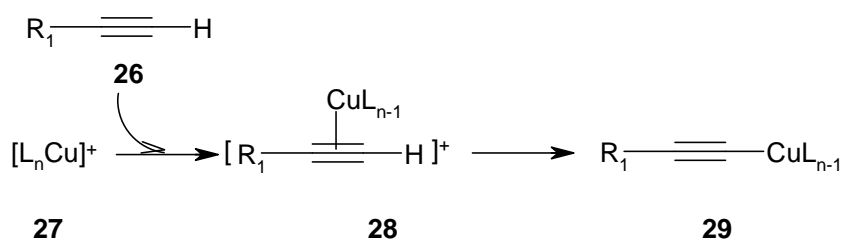
1.2.tabula

3,5-Diaizvietoti izoksazoli pagatavoti pēc vara (I) katalizētas sintēzes

Nr.p.k.	Produkts	Iznākums, %
1		92
2		74
3		83

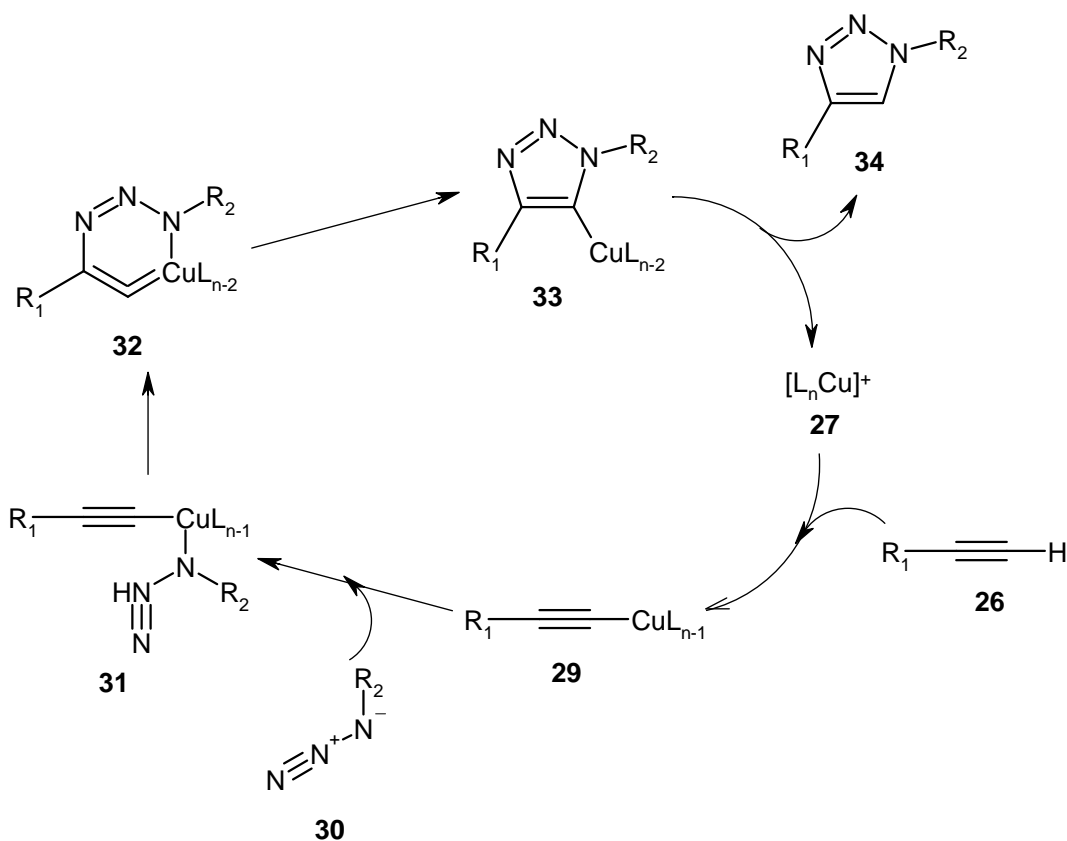
Tabulā 1.2. ir attēloti daži savienojumi, kuri iegūti vara (I) katalizētā reakcijā iepriekš minētajos reakcijas apstākļos. Aizvietotājiem nitrila oksīda molekulā ir zināma ietekme uz reakcijas iznākumu: ja aizvietotājs ir elektronu donora grupa (metoksi-), tad iznākums ir augsts (92%), savukārt elektronu atvelkoša aizvietotāja gadījumā (nitro-) iznākums ir zemāks (74%) [8].

Tā kā vara (I) katalizēta ciklopievienošanas reakcija notiek vienādi labi gan ar azīdiem, gan ar nitrilu oksīdiem, reakcijas mehānismu var apskatīt uz azīda piemēra [8]. Vara (I) katalizētā azīdu/alkīnu ciklopievienošanas reakcijas mehānisms ietver vairākas stadijas (1.8.att.). Reakcija sākas ar alkīna **26** koordinēšanos pie vara (I) liganda **27**, aizvietojojt vienu ligandu caur starpsavienojumu **28** veidojas acetilīds **29** (1.8. attēls). Šis solis ir nedaudz endotermisks, ja ligands ir, piemēram, MeCN, un eksotermisks, ja lieto ūdeni. Tas izskaidro, kāpēc ūdens veicina šo reakciju norisi [8].



1.8.att. Vara (I) acetilīda veidošanās

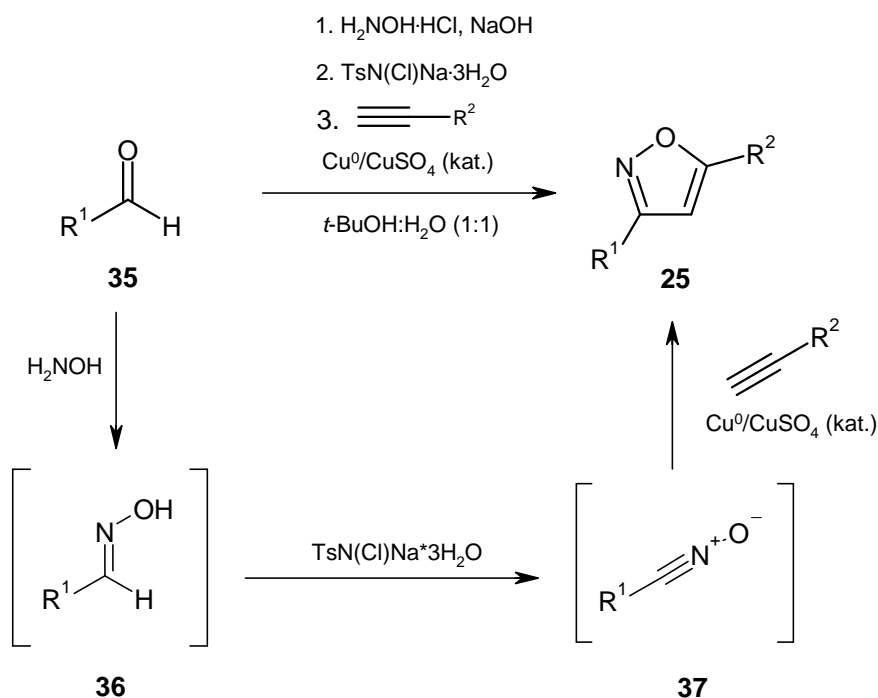
Nākamajā solī azīds **30** aizvieto vienu no ligandiem, lai pievienotos vara atomam caur slāpekli, kas atrodas tuvāk oglekļa atomam, un tiek iegūts intermediāts **31**. Tad, tālākais azīda slāpekļa atoms savienojumā **31** uzbrūk acetilīda C-2 ogleklim veidojot neparastu sešlocekļu vara (III) metalociklu **32**. Tālāk savienojuma **32** aromatiskā gredzena saraušanas rezultātā veidojas triazolil-vara atvasinājums **33**. Tad molekulai **33** sabrūkot proteolīzes ceļā, izveidojas triazola produkts **34**, noslēdzot katalītisko ciklu [8].



1.9.att. Vara (I) katalizētas (CuAAC) reakcijas mehānisms

Interesantu viena trauka (*one-pot*) 3,5-diaizvietotu izoksazolu **25** iegūšanas metodi ir aprakstījis *Fokin*. Tāpat kā iepriekš nitrila oksīds **37** tiek ģenerēts *in situ* reakcijas laikā, bet šeit kā izejvielas tam kalpo aldehīdi vai ketoni [9]. Sākumā aldehīds **35**, reaģējot ar hidroksilamīnu, dod attiecīgo aldoksīmu **36**. Tad aldoksīma **36** reakcijā ar hloramīn-T

trihidrātu (kas reakcijā kalpo gan kā halogenējošais reaģents, gan bāze) tiek iegūts nitrila oksīds **37**. Tālāk, pakāpeniski pievienojot vara (I) acetelīdu, tiek iegūts 3,5-izoksazols **25** [9]:



1.10.att. Daudzkomponentu 3,5-diaizvietotu izoksazolu sintēze

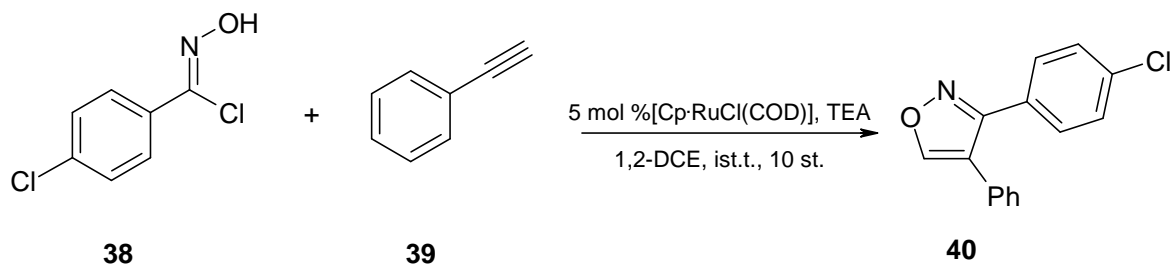
Reakcijas vienlīdz labi norisinās gan ar alifātiskiem aldehīdiem, gan ar aromātiskiem aldehīdiem. Reakcija ir savietojama ar dažādiem aizvietotājiem gan aldehīda, gan nitrila oksīda, gan acetilēnu molekulās. Sintēzi veic *tert*-butanola/ūdens šķīdumā, tātad tā nav jutīga pret mitrumu un arī gaisa klātbūtni. Reakcijā visi komponenti ir izmantoti stehiometriskos daudzumos, kas samazina blakusproduktu veidošanās iespējamību un atvieglo produktu izdalīšanu [9].

1.3. Rutēnija katalizētas 1,3-ciklopievienošanās reakcijas

Izmantojot vara (I) katalizēto metodi nav iespējams iegūt 3,4-diaizvietotus izoksazolus. Lai gan tas ir iespējams nekatalizētas, termālas ciklopievienošanas rezultātā, tomēr, pat rodoties reģioizomēru maisījumam, 3,4-diaizvietots produkts ir mazākumā [10].

Rutēnija katalizēta ciklopievienošanas reakcija ir efektīva metode 3,4-di- un 3,4,5-trīsaizvietotu izoksazolu sintēzes metode. Reakcijai ir laba reģioselektivitāte un nitrila oksīds, kas veidojas no oksīma hlorīda, reaģē gan ar termināliem, gan aizvietotiem alkīniem. Fenilacetilēnam **27** reaģējot ar 4-hloro-*N*-hidroksibenzimidohlorīdu **38** rutēnija katalizatora -

[Cp_xRuCl(COD)] un bāzes - TEA klātienē dihloretānā, veidojas 3,4-diaizvietots izoksazols **40** [10]:



1.11.att. Rutēnija (II) katalizētas reakcijas piemērs

Reakcijas optimizēšanas rezultātā ir atrasti apstākļi, kad produkta iznākums ir maksimāls, un blakusprodukts gandrīz neveidojas. Ir noskaidrots, ka tieši katalizators ietekmē 3,4-aizvietota produkta veidošanos. Savukārt, izmantojot dažādus šķīdinātājus, piemēram, CHCl₃, THF vai DMF, reakciju iznākumi ir līdzīgi (78-82%), bet dihloretāna izmantošana ļauj iegūt iznākumus līdz 95%. Palielinot katalizatora daudzumu, būtiska iznākuma uzlabošanās nenotika, taču, samazinot katalizatora daudzumu līdz 2 mol %, konversija samazinājās līdz 53%. 5 mol% Katalizatora izmantošana ir optimāla. Temperatūras atšķirības nedaudz ietekmē reakcijas konversiju, istabas temperatūrā - 95%, bet 0°C temperatūrā - tā ir - 80%. Cita rutēnija katalizatora (CpRuCl(PPh₃)₂) izmantošana nelabvēlīgi ietekmē reakcijas konversiju - tā samazinās vai rodas tikai 3,5-aizvietots produkts [10].

1.3.tabula

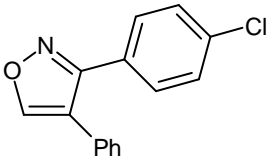
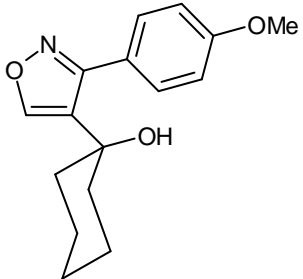
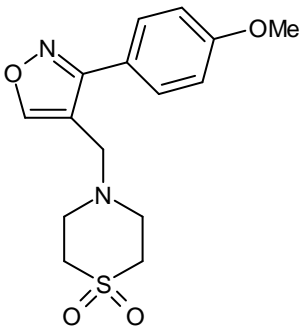
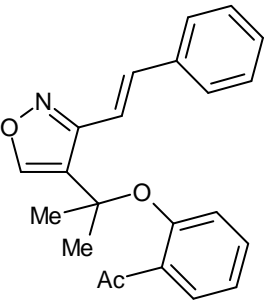
Reakciju apstākļu optimizēšana

Nr.p.k.	Apstākļi	3,4 ^{-a}	3,5 ^{-a}
1	bez katalizatora, 1,2-DCE	0	72
2	5 mol % [Cp [*] RuCl(COD)], CHCl ₃	78	6
3	5 mol % [Cp [*] RuCl(COD)], 1,2-DCE	95	3
4	5 mol % [Cp [*] RuCl(COD)], 1,2-DCE, 0°C	80	6
5	10 mol % [Cp [*] RuCl(COD)], 1,2-DCE	97	3
6	2 mol % [Cp [*] RuCl(COD)], 1,2-DCE	53	30
	5 mol % [CpRuCl(PPh ₃) ₂], 1,2-DCE	1	74

^a konversija, %

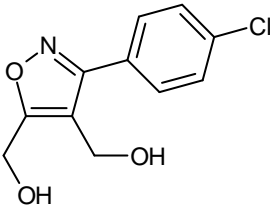
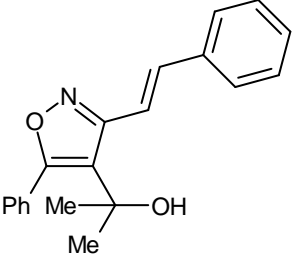
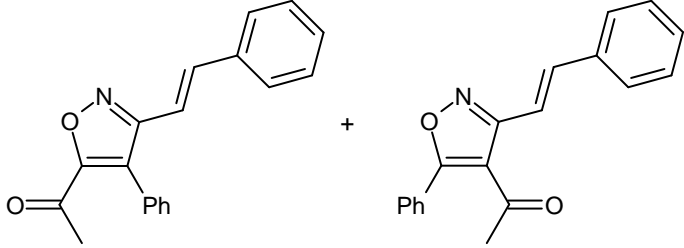
Izmantojot optimizētos reakcijas apstākļus (5 mol % [Cp_xRuCl(COD)], DCE), no termināliem alkīniem, kas satur dažādas funkcionālas grupas, kā arī stēriski apgrūtinātiem substrātiem var iegūt 3,4-diaizvietotus izoksazolus ar augstiem iznākumiem (1.4.tabula) [10]:

Reakcijas produkti un to iznākumi, termināliem alkīniem reaģējot ar nitrilu oksīdiem

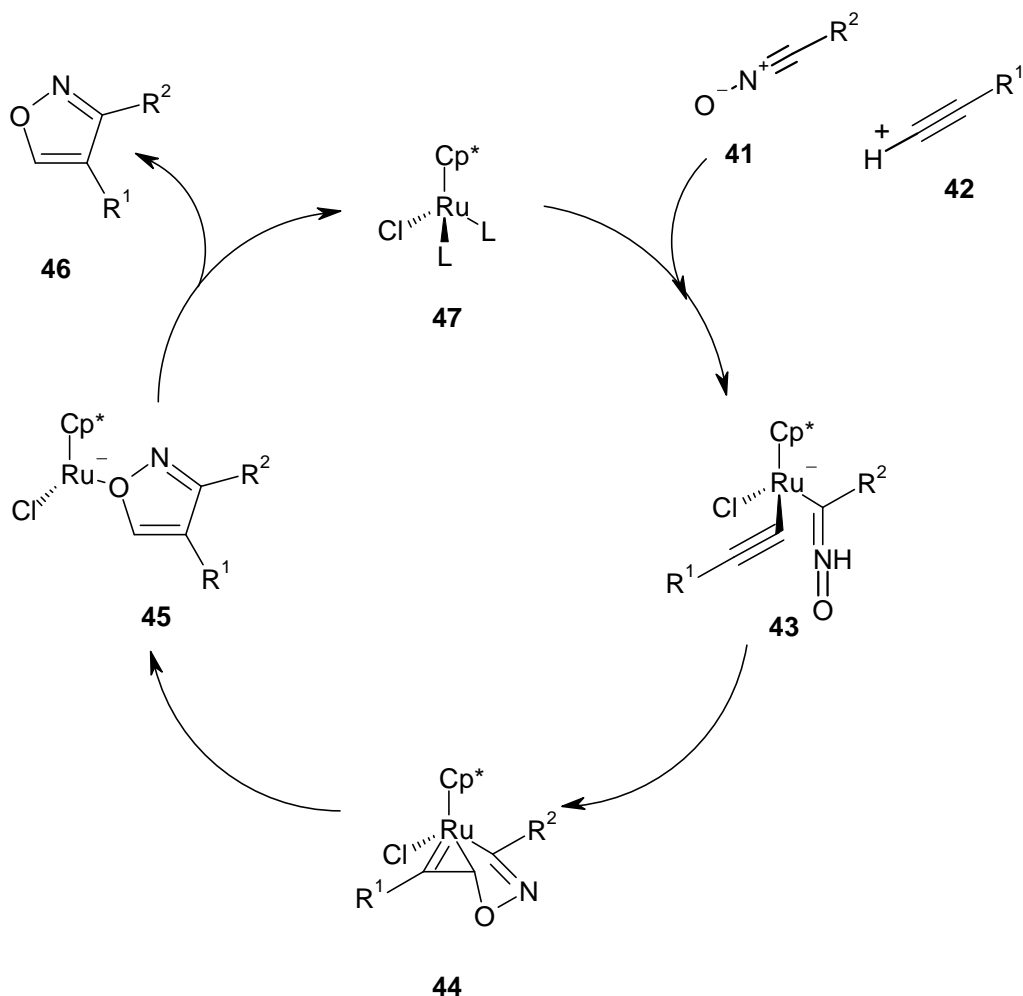
Nr.p.k.	Produkts	Iznākums, %
1		86
2		67
3		77
4		93

Nemainot minētās reakcijas apstākļus var iegūt arī 3,4,5-triaizvietotus izoksazolus. Reakcijā var veidoties vairāku savienojumu izomēri, tomēr izmantojot aizvietotus alkīnus, kuri satur ūdeņraža saites donoras grupas, rodas pārsvarā tikai viens izomērs. Reģioselektivitātes procesu var skaidrot šādi: alkīna elektronegatīvākais oglekļa atoms kļūst par C-4 izoksazola gredzenā, ja vien tas nesatur ūdeņraža saites donoru (-OH; -NH un citi), kas vienmēr būs C-4 vietā (1.5.tabula) [10]:

Izoksazoli, kas veidojas no aizvietotu alkīnu reakcijās [10]

Nr.p.k.	Produkts	Iznākums, %
1		78
2		99
3		68:16

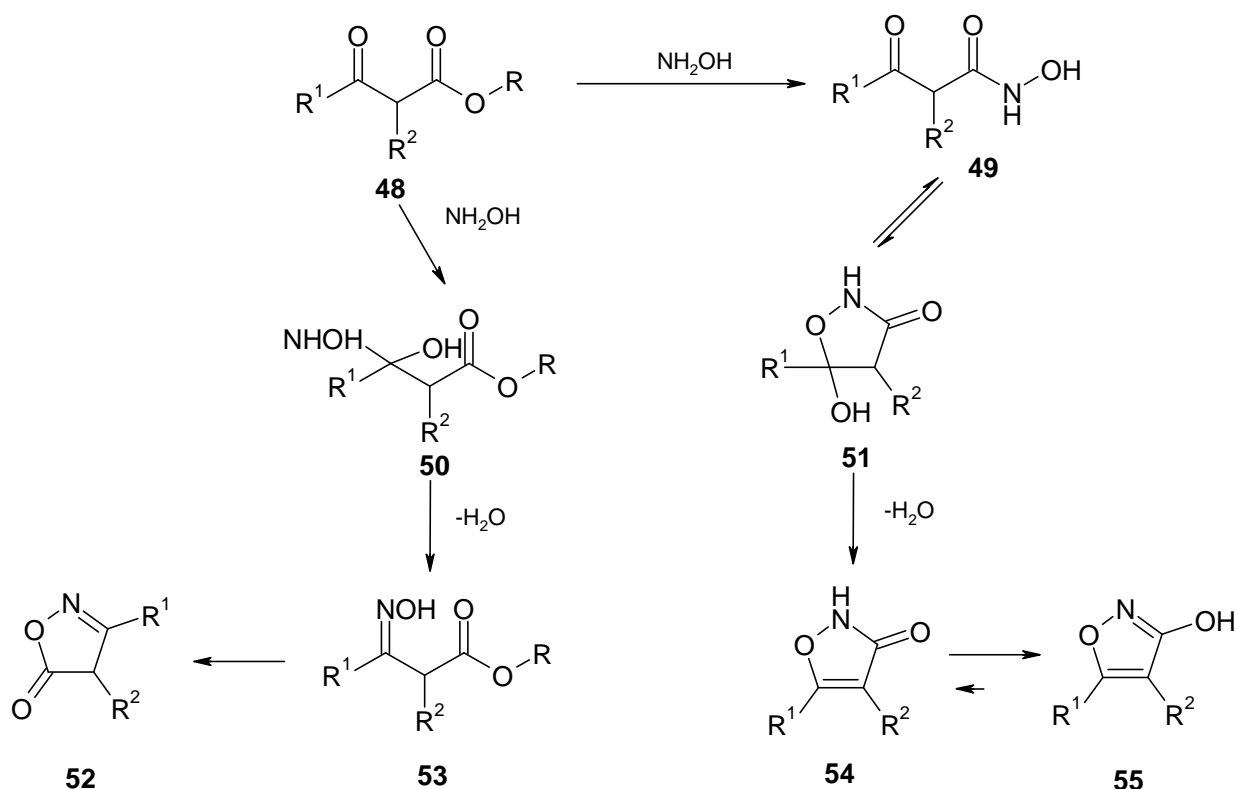
Rutēnija katalizētas nitrila oksīda/alkīnu ciklopievienošanās reakcijas mehānisms sākas ar savienojuma **47** liganda aizvietošanu, izmantojot attiecīgo nitrila oksīdu **41** un alkīnu **42** - tiek iegūts aktīviētais komplekss **43**, no kura oksidatīvas alkīna un nitrila oksīda savienošanas rezultātā veidojas sešlocekļu rutēnija cikls **44**. Šis solis kontrolē visa procesa reģioselektivitāti. Jaunā C-O saite veidojas starp vairāk elektronegatīvu, mazāk strēriski traucēto alkīna oglekļa atomu un nitrila oksīda skābekļa atomu. Nākamajā solī notiek metalocikla **45** reducējošā eliminēšana, un tiek iegūts **45**, kam seko aromatiskā izoksazola produkta **46** veidošanās un katalizatora **47** vai arī aktīvētā kompleksa **43** reģenerēšana (1.8. attēls) [10].



1.12. att. Rutēnija katalizētas nitrila oksīda/alkīnu ciklopievienošanas reakcijas mehānisms

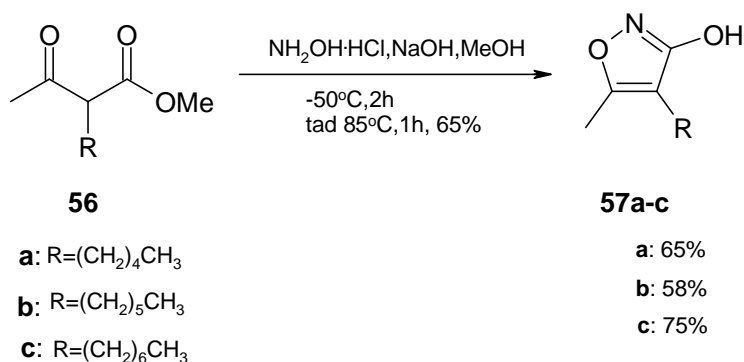
2. Izoksazolu iegūšana no 1,3-dikarbonilsavienojumiem un hidroksilamīniem

Visvecāko izoksazolu iegūšanas metodi, kurā β -ketoesteri un hidroksilamīni iesaistās ciklopievienošanās reakcijā veidojot 3-hidroksiizoksazolus, ir aprakstījis *Claisen* vēl 19.gs. beigās. Reakcija var notikt divos virzienos: veidojot izoksazolīn-5-onus (53) un izoksazolīn-3-onus 54, kuri parasti pastāv kā 3-hidroksiizoksazoli 55 [11,12]:



1.13.att. Claisen izoksazolu sintēzes mehānisms

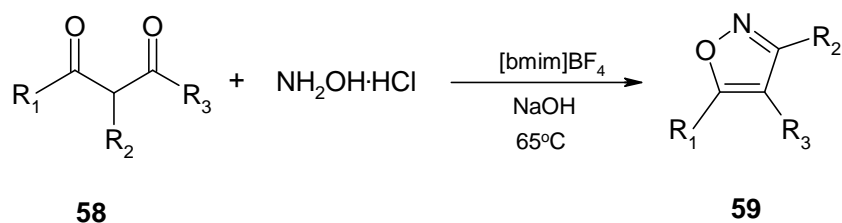
Tiek uzskatīts, ka produkta veidošanos ietekmē reakcijas pH. Veicot pētījumus, tika atklāts, ka savienojums **55** veidojas pie pH 10,0, savukārt produkts **53** pie pH 6,5-8,5. Bet, pēdējos gados reakcija ir daudz pētīta un modificēta [11]. Klasisks Claisen ciklopievienošanās reakcijas piemērs ir attēlots 1.14. attēlā. Diketonam **56** reaģējot ar hidroksilamīnu, veidojas izoksazoli **57a-c** ar vidēji augstiem iznākumiem (58-75%) [12, 13]:



1.14.att. Claisen izoksazolu sintēzes piemērs

3,5-Diaizvietoti izoksazoli ir iegūti no β -diketonu reakcijā ar hidroksilamīnu, kā reakcijas vidi izmantojot jonu šķīdumus [14]. Šī metode ir videi draudzīga, jo jonu šķīdumi ir viegli pārstrādājami, arī reakcijas iznākumi ir ļoti labi. Metodes galvenais trūkums ir samērā

ilgais reakcijas norises laiks. Savienojumu **59** iegūst β-diketonam **58** pievienojot hidroksilamīnu 65°C butilmetilimidazolijsāļī [bmim]BF₄ [14].



1.15.att. Izoksazolu iegūšana jonu šķīdumos

Reakcijā var izmantot dažādus β-diketonus, un iznākumi ir augsti (73-83 % pēc attīrīšanas) [14]:

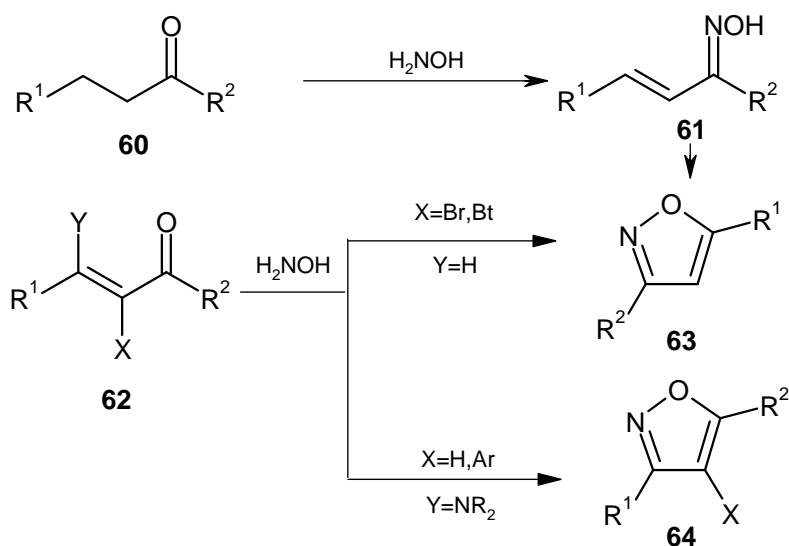
1.6.tabula

3,5-Diaizvietotu izoksazolu iegūšana [bmim]BF₄

Nr.p.k.	Izejviela	Laiks (stundas)	Iznākums, %
1	R ¹ =Ph, R ² =Ph, R ³ =H	5	83
2	R ¹ =Ph, R ² =Me, R ³ =H	6,2	78
3	R ¹ =Ph, R ² =4-NO ₂ C ₆ H ₄ , R ³ =H	6	78
4	R ¹ =4-MeOC ₆ H ₄ , R ² =4-ClC ₆ H ₄ , R ³ =H	5,5	73

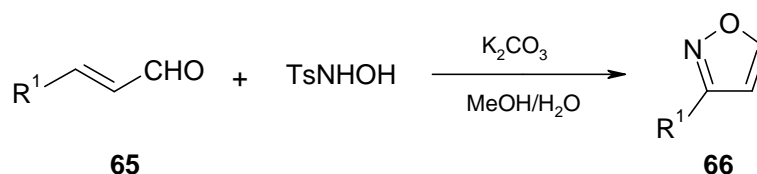
3. Izoksazolu iegūšana no α,β- nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem un hidroksilamīniem

α,β-Nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem **60** reaģējot ar hidroksilamīnu veidojas attiecīgi α,β-nepiesātināti oksīmi **61**, kurus tālāk apstrādājot ar oksidējošiem reaģentiem, iegūst izoksazola atvasinājumus **63**. Savukārt, izmantojot α,β-nepiesātinātus karbonilsavienojumus **62**, kuri satur piemērotu aizejošo grupu **Y**, reakcijā var uzreiz iegūt izoksazola atvasinājumus **63**. Reakcijā ir iespējama divu reģioizomēru **63** un **64** veidošanās, tādēļ minētās metodes ir modificētas, lai reģioselektīvi iegūtu vajadzīgo izoksazola produktu **63** vai **64** [15]:



1.16.att. Izoksazolu sintēze no α,β -nepiesātināti karbonilsavienojumiem

Viena no metodēm reģioselektīvai 3-aizvietotu vai 3,5- diaizvietotu izoksazolu iegūšanai ir viena trauka sintēze, kurā *N*-hidroksil-4-toluolsulfonamīda reaģē ar α,β -nepiesātinātiem aldehīdiem/ketoniem. Aldehīdiem **65** reaģējot ar *N*-hidroksil-4-toluensulfonamīdu K_2CO_3 klātbūtnē, MeOH/ H_2O šķīdumā iegūst 3-aizvietotus isoksazolus **66** ar samērā labiem iznākumiem [13]:



1.17.att. Viena trauka izoksazolu sintēze izmantojot α,β -nepiesātinātus aldehīdus

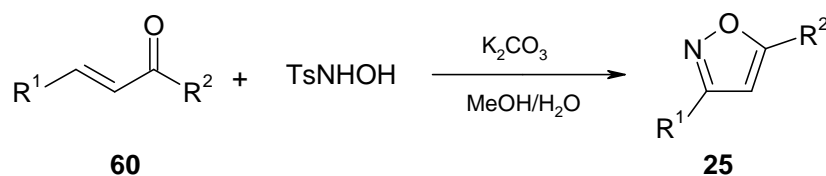
Atkarībā no aizvietotājiem reakcijas temperatūra variē no istabas līdz $60\text{ }^\circ\text{C}$, no tā ir atkarīgi arī reakcijas iznākumi. Substrāti, kas satur elektronatvelkošu grupu ir aktīvāki un attiecīgi dod augstākus iznākumus. *Orto*-aizvietotu substrātu gadījumā izoksazolus iegūst ar zemāku iznākumu (1.7.tabula, 5.aile) [15].

1.7.tabula

Ēnālu aizvietotāji

Nr.p.k.	R^1	Iznākums, %
1	Ph	79
2	4-Cl-C ₆ H ₄	85
4	4-Me-C ₆ H ₄	71
5	2-Me-C ₆ H ₄	57
7	2-Br-C ₆ H ₄	70

3,5-Diaizvietoti izoksazoli **25** iegūti no ēnoniem **60** ar 42-92 % iznākumiem. Salīdzinājumā ar aldehīdiem, ketoniem ir vājāka aktivitāte, tāpēc reakciju norisei ir nepieciešama paaugstināta temperatūra (40-60°C) un ilgāks reakcijas laiks [15]:



1.18.att. Viena trauka izoksazolu sintēze izmantojot α,β -nepiesātinātus ketonus

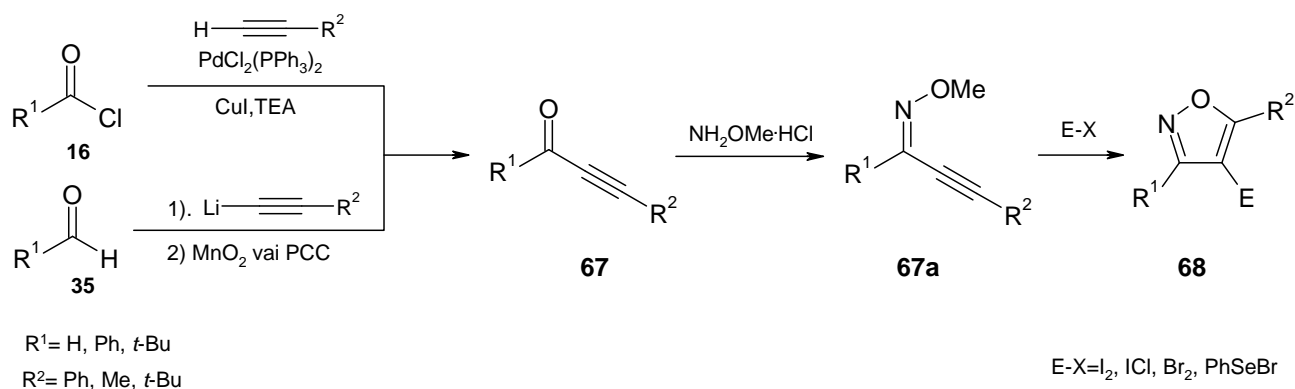
Tabulā 1.8. apskatīti dažādu 3,5- diaizvietotu izoksazolu reakcijas iznākumi atkarībā no aizvietotājiem. Arī šeit elektronu akceptoru grupu saturošs substrāts (1.8. tabula 4.aile) dod augstāku iznākumu [15]:

1.8.tabula

Ēnonu aizvietotāji

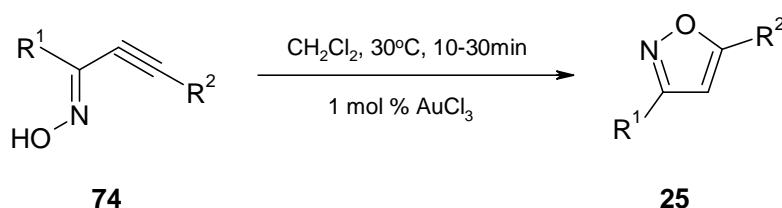
Nr.p.k.	R ¹	R ²	iznākums, %
1	Ph	Me	75
2	4-Cl-C ₆ H ₄	Me	72
3	Ph	Ph	63
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	91

Izoksazolu atvasinājumu iegūšanai ir aprakstīta trīs stadiju sintēze, kurā sākumā tiek iegūts alkīnons **67** [16]. Šo savienojumu var sintezēt pallādijs/vara *Sonogashira* reakcijā vai litija acetilīda reakcijā ar aldehīdu. *O*-Metiloksīmu **67a** iegūst savienojuma **67** reakcijā ar metoksilamīna hidrohlorīdu, Na₂SO₄ un bāzes – piridīna klātienē. Iegūtais oksīms **67a** istabas temperatūrā elektrofilās ciklizācijas reakcijā veido izoksazola atvasinājumus **68** ar labiem iznākumiem (55-100%). Kā šķīdinātāji reakcijā tiek izmantoti: CH₂Cl₂ vai CH₃CN. Aizvietotājs R¹ nedaudz ietekmē reakcijas norisi: liela stēriska aizvietotāja gadījumā reakcijas iznākums samazinās [16]:



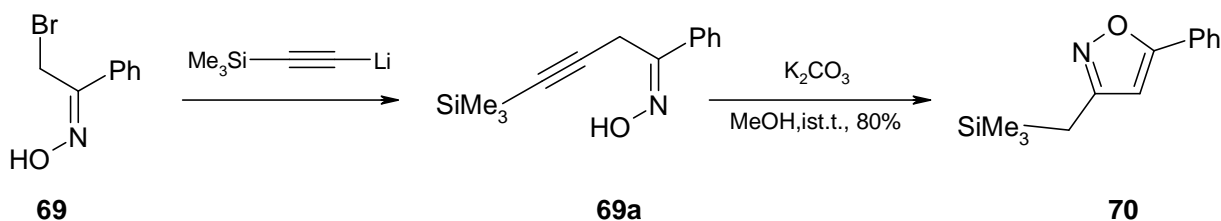
1.19.att. Izoksazolu iegūšana elektrofilās ciklizācijas ceļā

Līdzīga acetilēnoksimu ciklizācija, sintezējot 3-aizvietotus, 5-aizvietotus un 3,5-diaizvietotus izoksazolus veikta AuCl_3 katalizatora klātbūtnē [17]. Savienojumam **74** pievienojot 1 mol% AuCl_3 , metilēnchlorīdā reakcija notiek ātri – 10-30 minūšu laikā 30°C temperatūrā, iegūstot attiecīgo izoksazola atvasinājumu **25**. Reakcijas apstākļi ir savietojami ar dažādiem aizvietotājiem -R vietā var būt -Ph, -Me, -H un R': -Ar, -alkil, - SiMe_3 , -H. Produktu iznākumi ir samērā augsti (78-95%) [17].



1.20.att. α,β -Acetilēnoksimu ciklizācijas rezultātā sintezēti izoksazoli

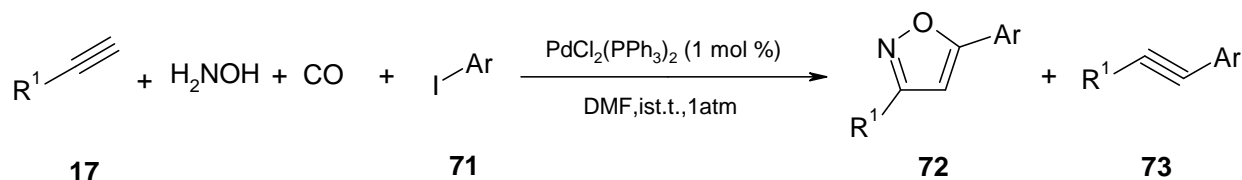
Izoksazoli ir sintezēti arī no keto-oksīmiem. Attiecīgi, α -bromketona oksīma **69** reakcijā ar litija acetilīdu iegūst oksīmu **69a**, kuru tālāk ciklizējot bāzes klātienē, iegūst izoksazolu **70** [18]:



1.21.att. Izoksazolu sintēze no keto-oksīmiem

4. Citas izoksazolu iegūšanas metodes

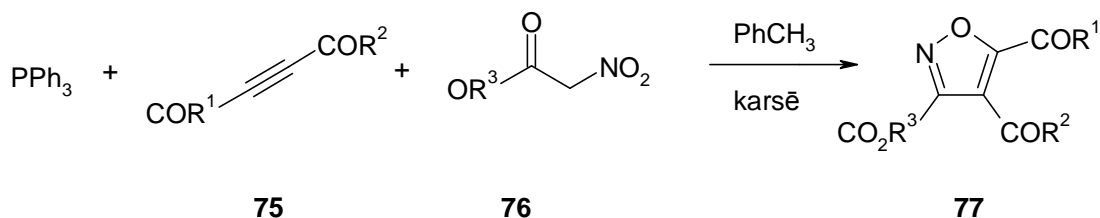
Izoksazola 3,5-diaizvietotus atvasinājumus **72** var iegūt sekojošā 4-komponentu viena trauka sintēzē - termināla alkīna **17**, oglekļa monoksīda (1 atm) un ariljodīda (**71**) reakcijā ar hidroksilamīnu dimetiformamīdā [19]:



1.22.att. Viena trauka izoksazolu sintēze

Ja R=fenilgrupa un Ar=4-MeOC₆H₄, tad produkta **72** iznākums ir 66 % un kā blakusprodukts veidojas savienojums **73** (9%). Ja aizvietotāji ir mainīti vietām, un R=4-MeOC₆H₄ un Ar=fenilgrupa, tad iegūst tikai produktu **72** un savienojums **73** neveidojas [19].

Izoksazolus **77** var iegūt izmantojot aktivētus acetilēnus un alkil-2-nitroetanoātu *viena trauka* sintēzē trifenilfosfīna klātienē. Reakcijas iznākumi ir no 70-90%. Acetilēna **75** reakcijas ar savienojumu **76** trifenilfosfīna klātienē notiek karsējot toluolā dažu stundu laikā: [20]



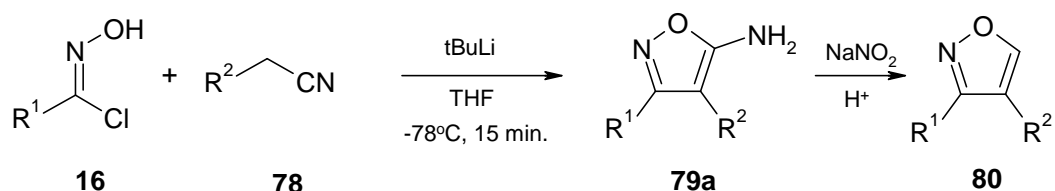
1.23.att. Izoksazolu iegūšana, izmantojot aktivētus acetilēnus un alkil-2-nitroetanoātus

1.9.tabula

Iespējamie aizvietotāji izoksazolu sintēzē, izmantojot PPh₃

Nr.p.k.	R ^{1,2}	R ³	Iznākums, %
1	OMe	Me	90
3	OEt	Et	78
4	OBu	Et	73

4-Alkil-5-aminoizoksazoli **79a** ir sintezēti litijēta alkilnitrila **78** nukleofilās pievienošanās reakcijā (α)-hloroksīmiem **16**. Iegūtos aminoizoksazolus **79a** var pārvērst izoksazolus **80** ar NaNO₂ diazotēšanas reakcijas rezultātā [21]:



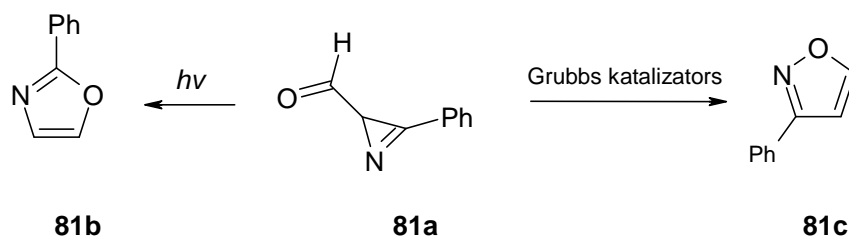
R¹=Ar, heteroAr, alkil

R²=alkil, benzil, Ar

1.24.att. 3-Fenilizoksazola un 2-fenilizoksazola sintēze no aziridīna

Aizvietotājs R² ietekmē reakcijas iznākumu - palielinoties alkilķēdes garumam, iznākumi samazinās (R²=Me-89%, R²=*i*-Pr-64%), savukārt aizvietotājs R¹ gandrīz neietekmē reakcijas iznākumu [21].

Neparastu izoksazolu iegūšanas metodi no ļoti reaģētspējīga trīslocekļu aziridīna ir aprakstījis *Stengel* [22]. Ar šo metodi var iegūt mono-aizvietotus izoksazolus kā savienojumus **81b** un **81c**. Izejvielu **81a** apstrādājot ar *Grubbs* katalizatoru (rutēnija 4,5-dihidroimidazo-2-ilidēna komplekss), iegūst 3-fenilizoksazolu **81c** ar 90 % iznākumu. Savukārt fotoķīmisko apstākļu rezultātā no tās pašas izejvielas **81a** tiek iegūts 2-fenilizoksazols - savienojuma **81c** reģioizomērs [22]:

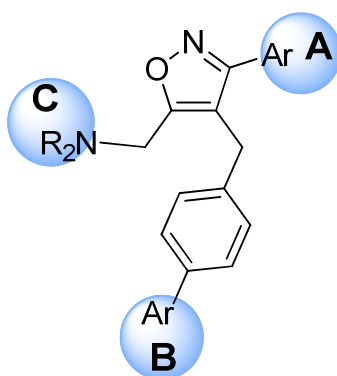


1.25.att. 3-Fenilizoksazola un 2-fenilizoksazola sintēze no aziridīna

2. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS

Bakalaura darba eksperimentālajai daļai tika izvirzīti sekojoši uzdevumi:

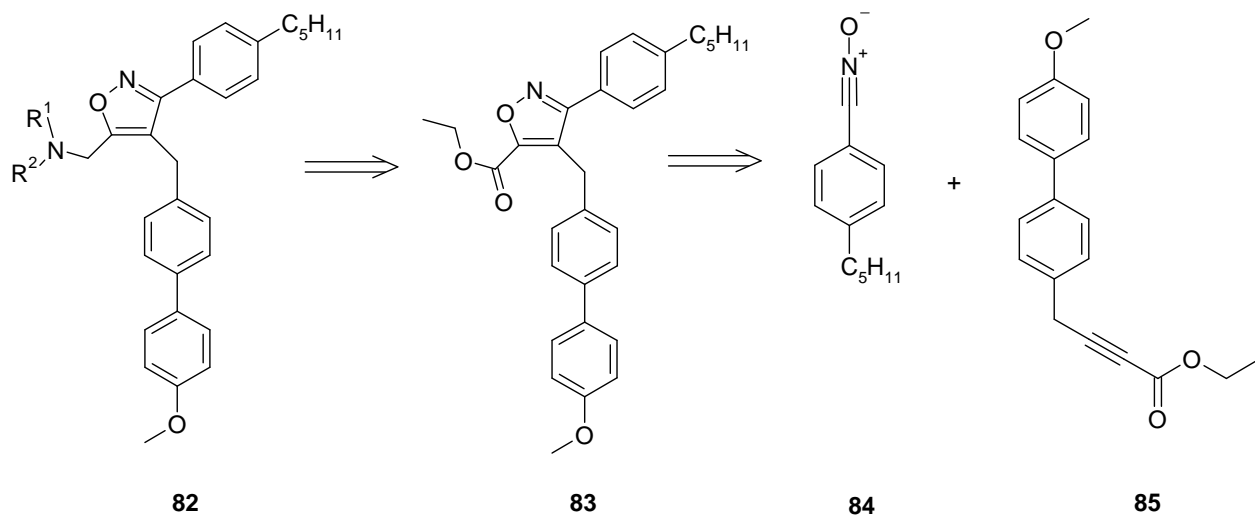
- 1) atrast piemērotu izoksazolu sintēzes metodi, lai iegūtais savienojums saturētu nepieciešamos aizvietotājus molekulas A, B un C daļā, kuri noderētu molekulas tālākai modificēšanai;
- 2) sintezēt aminofunkcijas C daļā modificētus izoksazolu atvasinājumus;
- 3) iegūt rindu izoksazola atvasinājumus ar dažādiem arilaizvietotājiem izoksazola B daļā;



2.1.att. Izoksazola atvasinājums

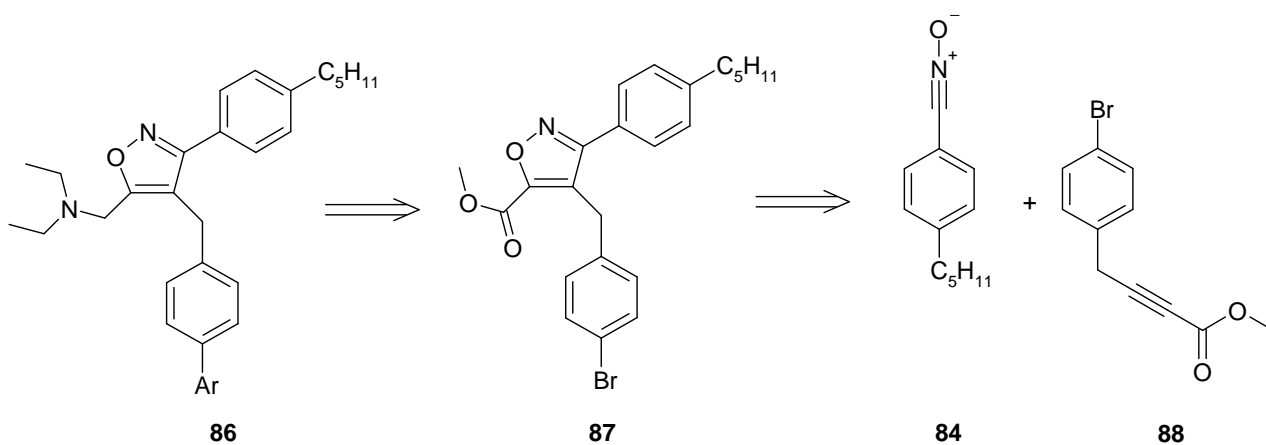
- 4) pierādīt iegūto produktu struktūru, izmantojot nepieciešamās analītiskās metodes.

Veicot literatūras izpēti, secinājām, ka ērtākā metode izoksazola cikla konstruēšanai ir attiecīgi aizvietota benzonitrila *N*-oksīda ciklopievienošanās reakcija ar alkīna fragmentu saturošu savienojumu. Tādējādi, izoksazolus **82** aminofunkcijas modificēšanai molekulas C daļā plānojām iegūt no nitrila *N*-oksīda **84** un alkīna **85** (2.1. shēma).



2.1. shēma. Mērķsavienojumu **82** retrosintēzes shēma

Savukārt, izoksazola atvasinājumus **86** modificēšanai arilfunkcijas **B** daļā plānojām iegūt no benzonitrila *N*-oksīda **84** un bromu saturoša fenilatvasinājuma **88** (2.2. shēma).

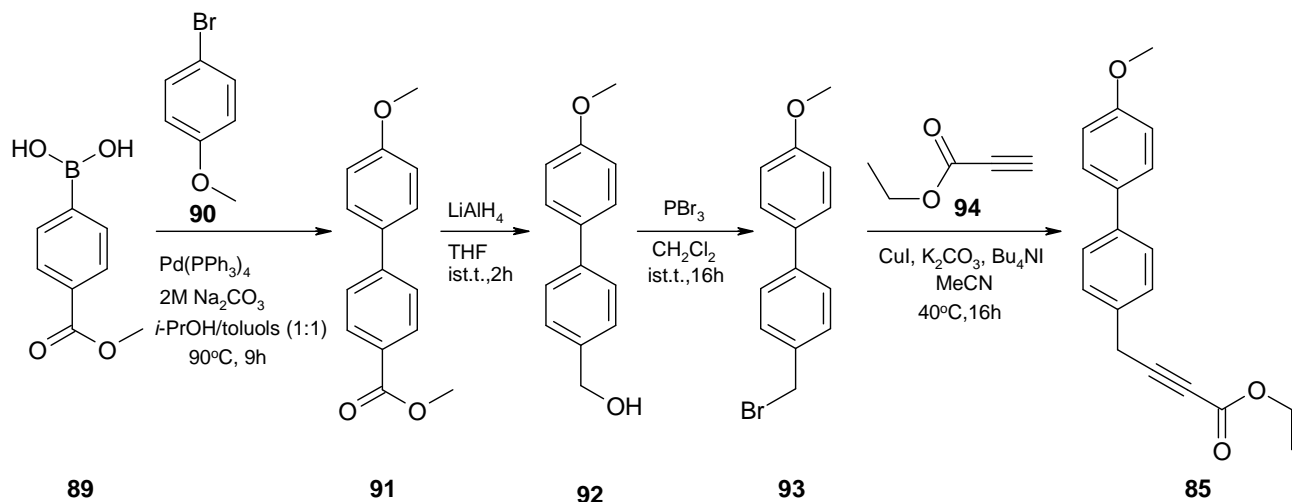


2.2. shēma. Mērķsavienojumu **86** retrosintēzes shēma

2.1. Alkīna fragmenta un benzonitrila *N*-oksīda iegūšana

Alkīna fragmentu saturošo diarilatvasinājumu **85** ieguvām četru stadiju sintēzē. Sākotnēji Suzuki-Mijauras sametināšanas reakcijā no (4-metoksikarbonil)fenilborskābes (**89**) un 4-bromanisola (**90**) palādija katalizatora ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) un Na_2CO_3 klātienē ieguvām metoksibifenil-4-karbonskābes metilesteri (**91**) ar 72 % iznākumu (pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas) [23]. Tālāk, estera funkcijas reducēšanai savienojumā **91** izmantojām LiAlH_4

(tetrahidrofurānā, istabas temperatūrā). Produkta izdalīšanu veicām ar 3-soļu metodi, secīgi apstrādājot reakcijas maisījumu ar destilētu ūdeni, 4N NaOH šķīdumu, destilētu ūdeni [24] un ieguvām benzilspirtu **92** ar 86% iznākumu, kuru tālāk izmantojām bez papildus attīrīšanas.

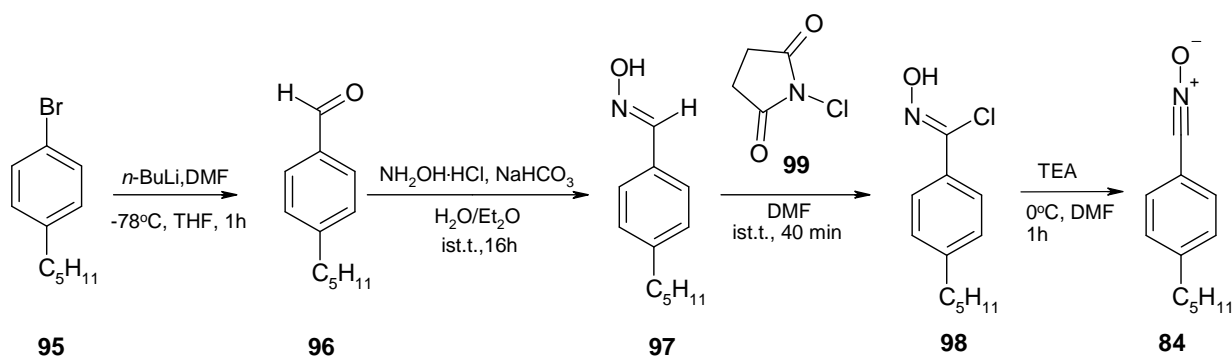


2.3.shēma. 4-(4'-Metoksibifenil-4-il)-but-2-īnskābes etilestera (**85**) iegūšana

Tālākajā sintēzes gaitā veicām hidroksilgrupas nomaiņu savienojumā **92** pret labāku aizejošo grupu - bromu. Benzilspirtam **92** reaģējot ar fosfora tribromīdu (metilēnhlorīdā, istabas temperatūrā) 16 stundu laikā ieguvām 4'-brommetil-4-metoksibifenilu (**93**) ar kvantitatīvu iznākumu [25]. Tālāk sekoja alkīna fragmenta ievadīšanai bifenila atvasinājumā **93**, kam izmantojām vara (I) katalizētu nukleofilās aizvietošanas reakciju. Tā 4'-brommetil-4-metoksibifenila (**93**) reakcijā ar propionskābes etilesteri (**94**) K_2CO_3 un Bu_4NI klātienē (acetonitrilā, 40°C , 16 stundas) ieguvām 4-(4'-metoksibifenil-4-il)-but-2-īnskābes etilesteri (**85**) ar augstu iznākumu (94%) [26].

Benzonitrila *N*-oksīda fragmenta sintēzi veicām četru stadiju sintēzē saskaņā ar 2.4. shēmu. Benzaldehīdu **96** ieguvām, litijējot arilbromīdu **95** ar *n*-BuLi un sekojošu DMF pievienošanu.

4-Pentilbenzaldehīdu (**96**) ieguvām ar 99% iznākumu [27]. 4-Pentilbenzaldehīda (**96**) kondensācijā ar hidroksilamīna hidrohlorīdu ieguvām 4-pentilbenzaldehīda oksīmu (**97**) ar 85% iznākumu pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas [28]. Jāpiebilst, ka iegūtais oksīms **97** nav stabils istabas temperatūrā, tādēļ to nepieciešams uzglabāt ledusskapī.



2.4. shēma. Nitrila oksīda **84** sintēze

N-Hidroksibenzimidoilhlorīdu (**98**) ieguvām, oksīmam **97** pievienojot NCS (**99**) šķīdumu dimetilformamīdā (0°C temperatūrā, lēni pilinot, tālāk maisījām istabas temperatūrā 30 minūtes) [29]. No literatūras [8] ir zināms, ka vairumā gadījumu oksīma hlorkāba atvasinājumi ir nestabili, tādēļ to sintezējam tieši pirms tālākās reakcijas veikšanas un izmantojam bez papildus attīrīšanas. Produktu **98** ieguvām ar kvantitatīvu iznākumu. Ņemot vērā literatūras [3] piemērus, sākotnēji izoksazola cikla sintēzei plānojam izmantot nitrila *N*-oksīdu **84**, kuru sintezējam oksīmam **97** pievienojot TEA un NCS (10 minūtes, 0°C) [30]. Produktu **84** ieguvām ar kvantitatīvu iznākumu, tomēr izrādījās, ka tas ir nestabils un sadalās pat uzglabājot ledusskapī (+4°C temperatūrā). Tādēļ nolēmām ciklopievienošanās reakcijā nitrila oksīdu **84** ģenerēt *in situ* reakcijas gaitā.

2.2. Izoksazolu iegūšana ciklopievienošanās reakcijā un aminofunkcijas - C daļā modificētu izoksazolu sintēze

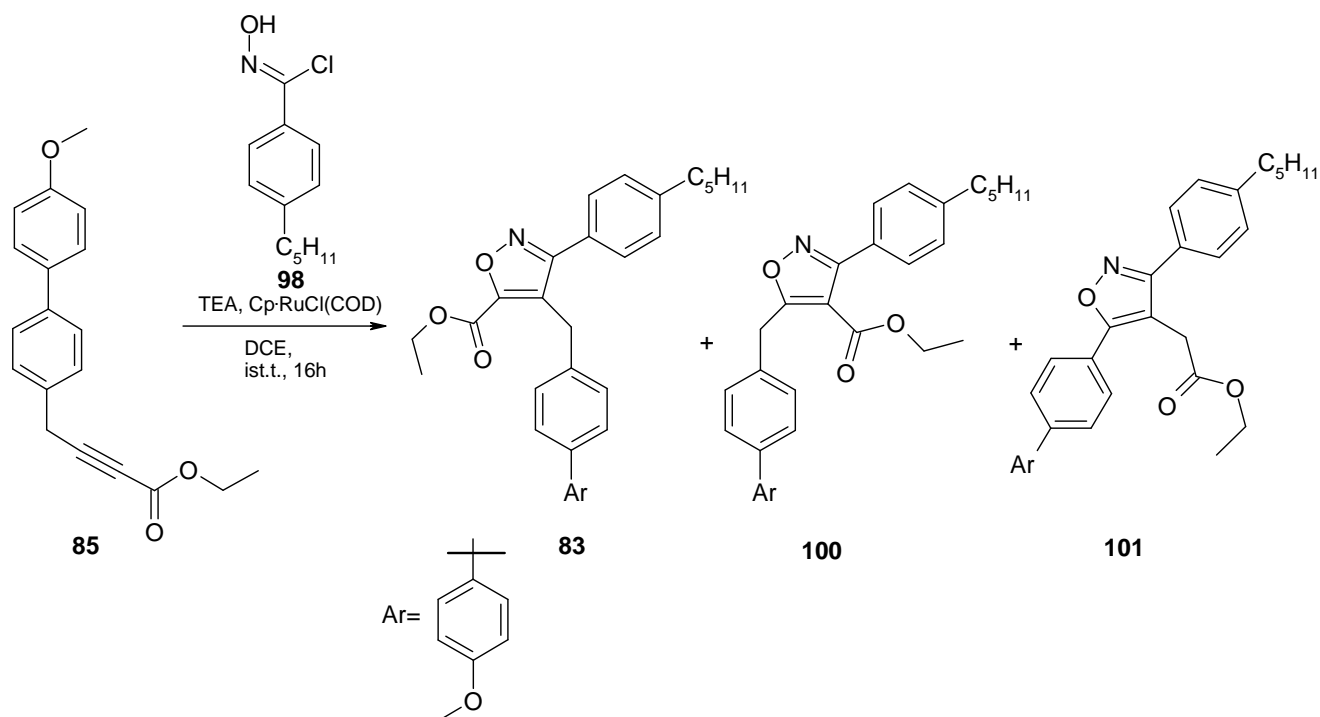
Sākumā izoksazolu sintēzei nolēmām pārbaudīt nekatalizētas ciklopievienošanās reakcijas apstākļus. HCl eliminēšanai *N*-hidroksibenzimidoilhlorkāba (**98**) molekulā un nitrila oksīda **84** veidošanai reakcijas apstākļos izmantojam dažādas bāzes. 2.1. Tabulā attēloti iegūtie rezultāti. Redzams, ka, izmantojot TEA ne pazeminātā, ne istabas temperatūrā [31] vēlamais produkts **83** neveidojās (2.1. tabula 1,2 aile) un tika iegūts sarežģīts reakcijas maisījums, kas saturēja alkīnu **85**. Rezultātu nedeva arī neorganisko bāzu (Na₂CO₃ [6], KHCO₃ [32]) un mikroviļņu apstarošanas [33] izmantošana, tika iegūts sarežģīts produktu maisījums (2.1. tabula 3,4 aile).

Reakcijas apstākļu piemeklēšana ciklopievienošanās reakcijai

Nr.p.k.	Bāze	Šķīdinātājs	Reakcijas apstākļi	Iznākums ^d
1.	TEA	DCE	ist. temp., 16 h ^a	-
Nr.p.k.	Bāze	Šķīdinātājs	Reakcijas apstākļi	Iznākums ^d
2.	TEA	CH ₂ Cl ₂	0°C, 3 h ^b	-
3.	Na ₂ CO ₃	DME	100°C, 5 h	-
4.	KHCO ₃	1,4-dioksāns	100°C, 3 h ^c	-
5.	-	toluols	160°C, 10 min, MW	-

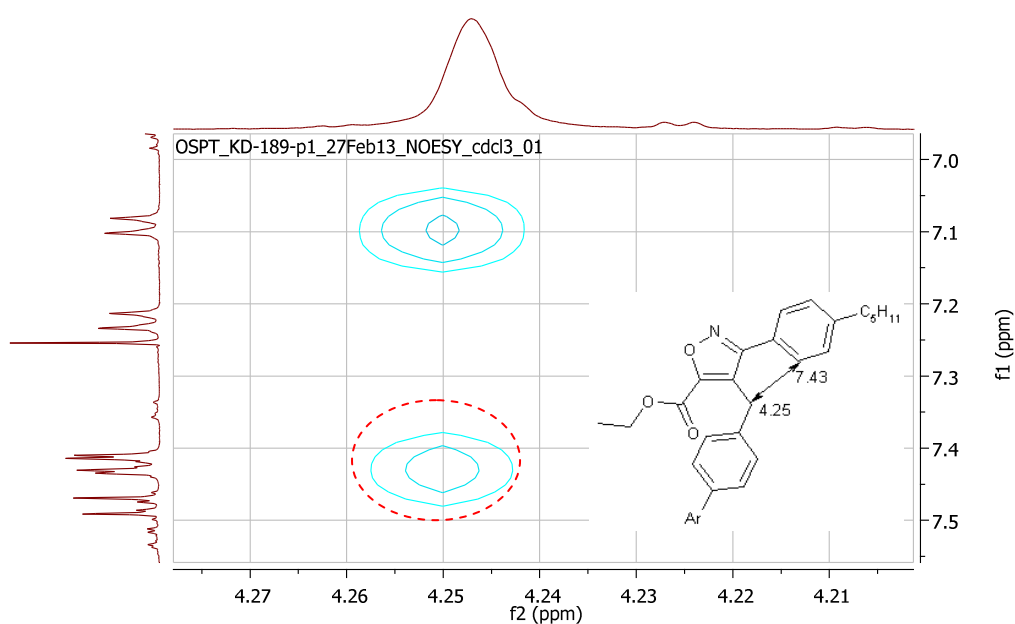
^a TEA pievienošana 1 stundas laikā; ^b maisīja 10 minūtes 0°C, tad dzesēja un pievienoja TEA 3 stundu laikā 1-4°C temperatūrā; ^c karsēja Ar atmosfērā un 3 stundu laikā pa porcijām pievienoja izejvielu un KHCO₃; ^dŠH-MS metode

Tā kā, izmantojot nekatalizētus reakciju apstākļus, izoksazola cikls neveidojās, nolēmām reakciju veikt katalizatora klātbūtnē, izmantojot rutēnija katalizatoru - Cp-RuCl(COD) [9]. Sākotnēji alkīna **85** un *N*-hidroksibenzimidoihlorīda **98** šķīdumam dihloretānā pievienojām TEA un Cp-RuCl(COD) un iegūto šķīdumu maisījām istabas temperatūrā 16 stundas. No ŠH-MS analīzes bija redzams, ka reakcijā rodas trīs produktu **83**, **100** un **101** maisījums attiecībā 1:1:1 ar vienādām masas lādiņa attiecībām (m/z=484) (2.5. shēma). Iegūtos produktus atdalījām ar tiešās fāzes augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju, izmantojot izokrātisku sistēmu heksāns/EtOAc=98:2.



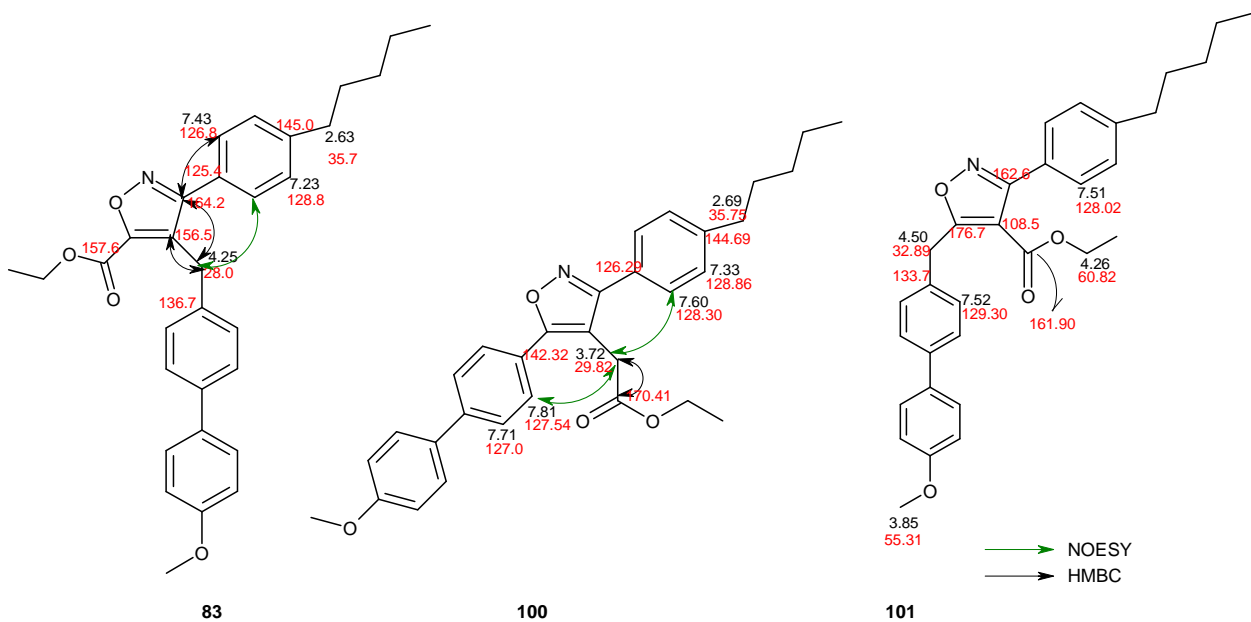
2.5.shēma. Produkti, kas veidojas ciklopievienošanās reakcijas rezultātā

Izmantojot protonu magnētiskās rezonanses spektrus, nebija iespējams iegūt viennozīmīgu pierādījumu savienojumu struktūrām. Tādēļ savienojumu struktūru pierādīšanai izmantojām arī divdimensionālo spektru - HSQC, COSY, HMBC, NOESY analīzes. Savienojuma **83** struktūru pierādījām ar NOESY spektru, kurā redzama metilēngrupas protonu ($\delta=4,25$ ppm) sadarbība caur telpu ar benzola gredzena protoniem ($\delta=7,43$ ppm) (2.2. attēls). Savienojuma HMBC spektrā var redzēt divas būtiskas sadarbības: 1) metilēngrupas protonu ($\delta=4,25$ ppm) sadarbību ar izoksazola gredzena oglekļa atomiem ($\delta=164,2$ ppm un $156,5$ ppm) un 2) aromatiskā gredzena protonu ($\delta=7,43$ ppm) sadarbību ar izoksazola gredzena oglekļa atomu ($\delta=164,2$ ppm).



2.2.att. Savienojuma **83** NOESY spektrs

Savukārt, savienojuma **100** HMBC spektrā redzama sadarbība starp karbonilgrupas oglekļa atomu ($\delta=170,4$ ppm) un blakusesošajiem ūdeņraža atomiem ($\delta=3,72$ ppm). NOESY spektrā redzama metilēngrupas protonu ($\delta=3,72$ ppm) sadarbība caur telpu ar aromātisko gredzenu protoniem ($\delta=7,81$ ppm un $\delta=7,60$ ppm). Arī savienojuma **101** struktūru pierādījām izmantojot NOESY un HMBC spektrus. HMBC spektrā nav redzama sadarbība starp metilēngrupas protoniem ($\delta=4,50$ ppm) un izoksazola gredzena oglekļa atomu ($\delta=162,6$ ppm) un NOESY spektrā nav redzama sadarbība starp metilēngrupas protoniem ($\delta=4,50$ ppm) un aromatiskā gredzena protoniem ($\delta=7,51$ ppm) (2.3. attēls)

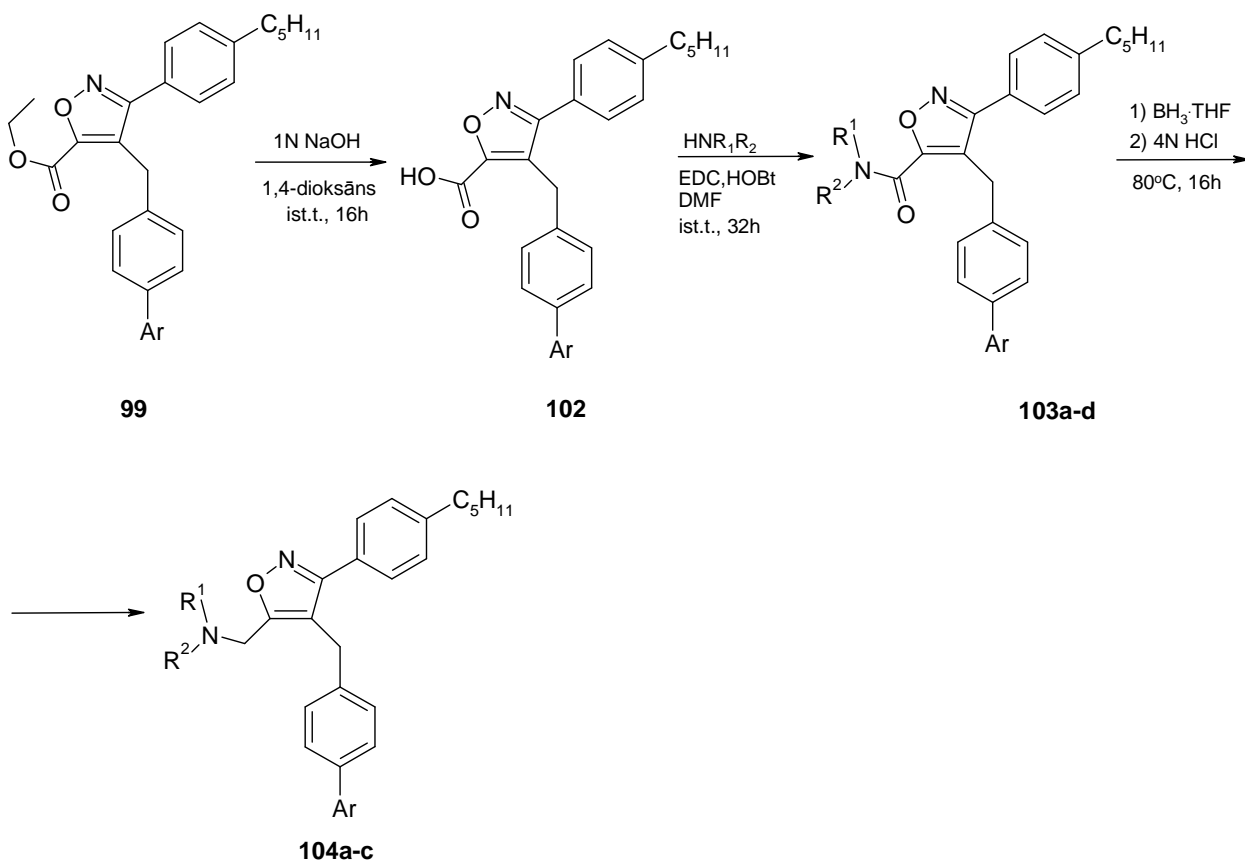


2.3.att. Savienojumu **83**, **100** un **101** HMBC un NOESY spektru analīze

Lai izvairītos no produktu maisījuma veidošanās ciklopievienošanās reakcijā, nolēmām TEA reakcijas maisījumam pievienot pakāpeniski, tādējādi reakcijā nepieciešamais nitrila oksīds **84** veidots pakāpeniski un reakcijas vidē atrastos nelielā daudzumā. ŠH-MS analīzes rezultāti uzrādīja, ka reakcijas maisījumā rodas tikai viens produkts - izoksazols **83**. Pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas izoksazola esteri **83** ieguvām ar 37% iznākumu. Savienojuma **83** struktūru pierādījām izmantojot kodolmagnētiskās rezonanses spektrus.

Secinājām, ka TEA šķīduma pievienošanas ātrums ir ļoti svarīgs nosacījums selektīvai reakcijas norisei. Tomēr, jāņem vērā, ka oksīma hlorīds **98** nav stabils istabas temperatūrā, tātad pilināšanas process nedrīkstētu ieilgt.

Tālāk veicām iegūtā 4-(4'-metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes etilestera hidrolīzi (**83**) (1N NaOH, istabas temperatūrā 16 stundas) [34], kā rezultātā ieguvām attiecīgo karbonskābi **102** ar 80 % iznākumu. Skābi **102** izmantojām tālākajās reakcijās amīdu **103a-d** iegūšanai bez papildus attīrīšanas (2.6. shēma).



2.6.shēma. Dažādu aminofunkciju saturošu izoksazolu atvasinājumu **104a-c** sintēze

Amīdu **103a-d** iegūšanai no karbonskābes **102** kā kondensējošo aģentu izvēlējāmies HOBt/ EDC. Sākumā karbonskābei **102** dimetilformamīdā pievienojām HOBt/EDC un iegūto šķīdumu maisījām 0°C temperatūrā 1 stundu, tad pievienojām attiecīgos amīnus un turpinājām maisīt istabas temperatūrā vēl 32 stundas [35]. Pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas amīdus **103a-d** ieguvām ar viduvējiem iznākumiem (21-48%) (2.2. tabula). Viszemākais iznākums (21 %) bija neaizvietota amīda **103d** gadījumā.

2.2.tabula

Amīdfunkciju saturošo izoksazolu atvasinājumu **103a-d** iznākumi

Produkts	NR ¹ R ²	Iznākums, %
103a		48
103b		31
103c		39
103d		21

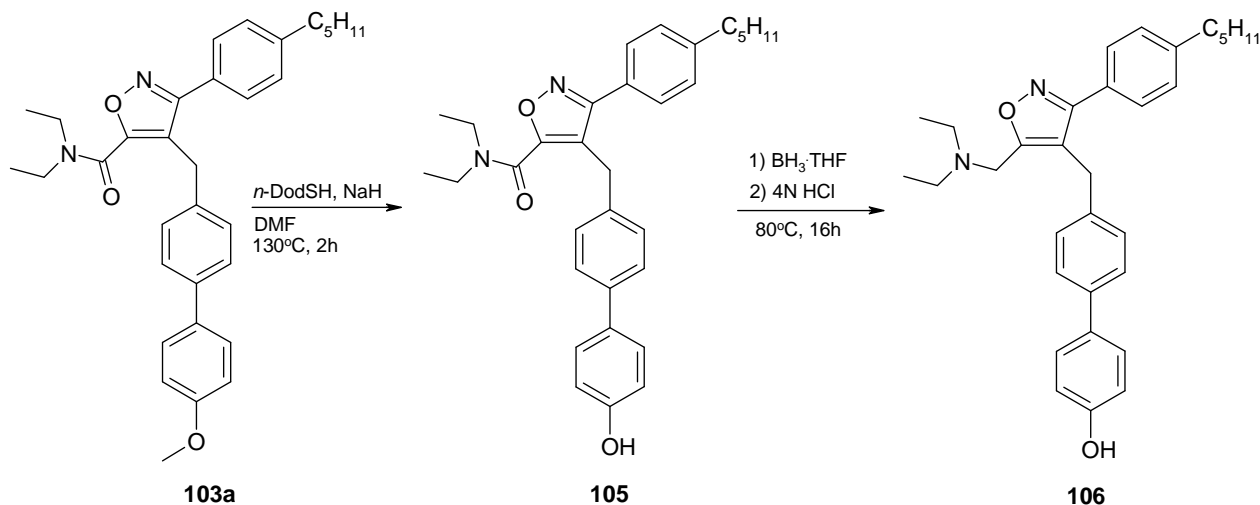
Lai iegūtu nepieciešamos amīnus, veicām iegūto amīdu **103a-d** reducēšanu, izmantojot $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ kompleksu paaugstinātā temperatūrā (80°C , 16 stundas). Lai sašķeltu reducēšanas procesā radušos amīna-borāna kompleksu, reakcijas maisījumam pievienojām 4N HCl šķīdumu un turpinājām sildīšanu 80°C temperatūrā vēl 1 stundu [36]. Produktus **104a-d** attīrījām, izmantojot kolonnas hromatogrāfiju un vajadzīgos izoksazola aminoatvasinājumus **104a-c** ieguvām ar samērā zemu iznākumu (23-32%) (2.3.tabula). Amīnu **104d** neizdevās izdalīt, kaut gan ŠH-MS analīze uzrādīja produkta **104d** klātbūtni reakcijas maisījumā. Iespējams, ka produkts **104d** labi adsorbējās uz silikagēla un tādēļ to neizdodas izdalīt.

2.3.tabula

Amīnfunkciju saturošo izoksazolu atvasinājumu **104a-c** iznākumi

Produkts	NR^1R^2	Iznākums, %
104a		32
104b		23
104c		33

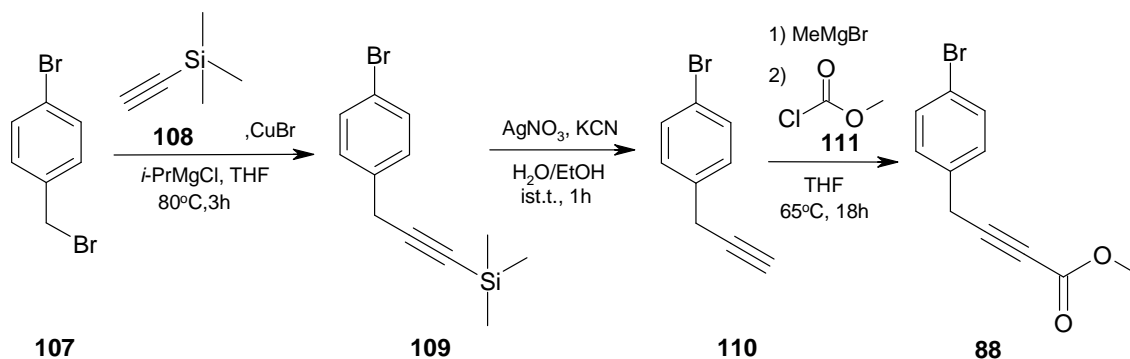
Tā kā pētījumiem bija nepieciešams izoksazola atvasinājums **106** ar brīvu hidroksilgrupu, savienojumā **103a** veicām metilgrupas nošķelšanu ar *n*-dodeciltiolu, NaH klātienē dimetilformamīdā (130°C , 2 stundas) un ieguvām attiecīgo hidroksilatvasinājumu **105** ar 28% iznākumu (2.7. shēma). Pēc amīdfunkcijas reducēšanas ar $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ kompleksu ieguvām arī dietilaminoatvasinājumu **106** ar 35% iznākumu.



2.7.shēma. Savienojuma **106** iegūšana

2.3. Izoksazola atvasinājumu sintēze modificēšanai arilfunkcijas B daļā

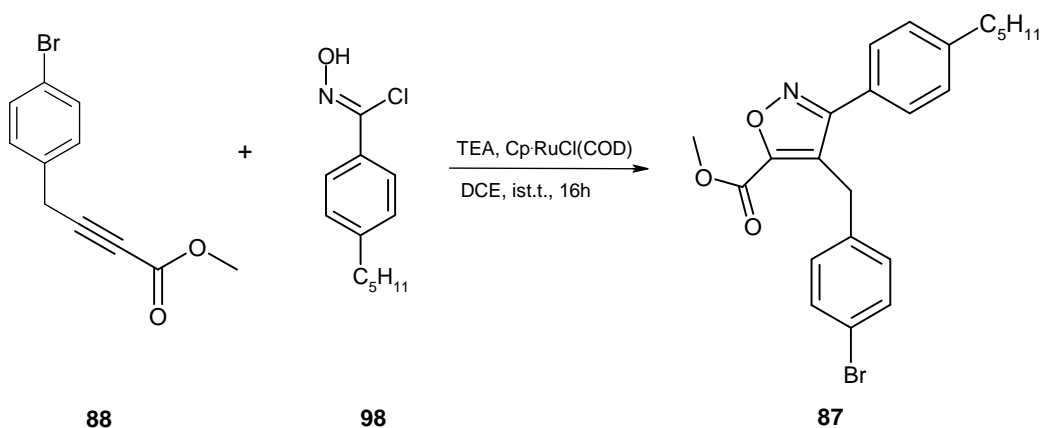
Lai iegūtu rindu izoksazola atvasinājumu ar modificētu arilfunkcijas **B** daļu, mums bija nepieciešams bromfenilgrupu saturošs alkīns **88**, kuru ieguvām trīs stadiju sintēzē pēc 2.8. shēmas.



2.8.shēma. 4-(4-Bromfenil)-but-2-īnskābes metilestera (**88**) sintēze

Vajadzīgā savienojuma sintēzei izmantojām 4-brombenzilbromīdu (**107**), kurā alkīna fragmentu ievadījām nukleofīlās aizvietošanas ceļā, izmantojot trimetilsililacetilēnu (**108**) $i\text{-PrMgCl}$ klātienē tetrahidrofurānā (80°C , 3 stundas) [37]. Pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas ieguvām trimetilsililgrupu saturošo alkīnu **109** ar 81% iznākumu. Tālāk, lai izvairītos no allēna veidošanās alkīna desililēšanas stadijā, trimetilsililgrupas nošķelšanu veicām ar AgNO_3/KCN etanola/ H_2O maisījumā (1:3) [38] un ieguvām alkīnu **110** ar kvantitatīvu iznākumu. Estera funkciju alkīna **110** molekulā ievadījām, izmantojot MeMgBr un metilhlorformātu (**111**) tetrahidrofurānā (65°C , 18 stundas) un ieguvām esteri **88** ar 71% iznākumu [39].

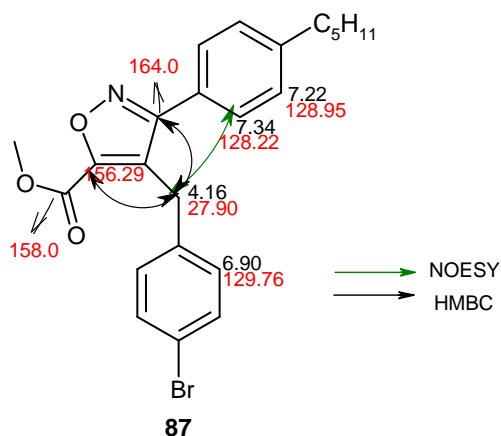
4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes metilesteri (**87**) sintezējām, izmantojot iepriekš optimizētos ciklopievienošanās reakcijas apstākļus (2.9. shēma) [9].



2.9.shēma. 4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes metilestera (**87**) iegūšana

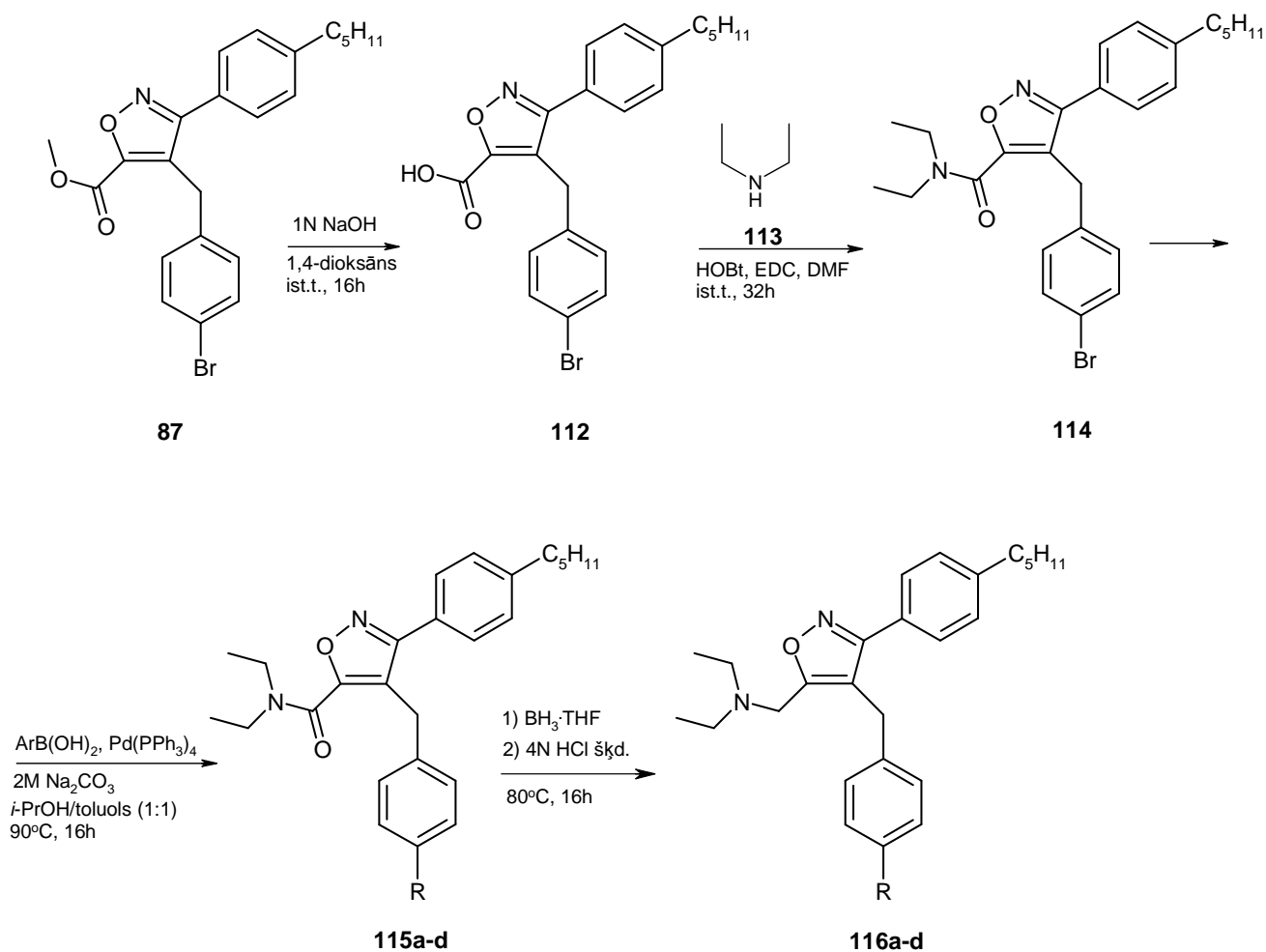
Tādējādi, alkīnu **88** un *N*-hidroksibenzimidoihlorīdu **98** izšķīdinājām dihloretānā, pievienojām katalizatoru – Cp·RuCl(COD) un 1 stundas laikā pilinot pievienojām TEA šķīdumu dihloretānā. Iegūto produktu **87** attīrījām izmantojot kolonnas hromatogrāfiju, un vajadzīgo izoksazolu **87** ieguvām ar 59% iznākumu. Vielas **87** struktūru pierādījām ar ¹H, ¹³C, HSQC, COSY, HMBC, NOESY analizēm.

4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes metilestera (**87**) HMBC spektrā var redzēt izoksazola gredzena oglekļa atomu ($\delta=156,29$ ppm un 164,0 ppm) un metilēngrupas protonu sadarbību ($\delta=4,16$ ppm). Arī NOESY spektrā redzama metilēngrupas protonu ($\delta=4,16$ ppm) sadarbība caur telpu ar aromātiskā gredzena protoniem ($\delta=7,34$ ppm) (2.4. attēls).



2.4.att. Savienojuma **87** HMBC un NOESY analīze

4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes metilestera (**87**) hidrolīzē (1N NaOH, istabas temperatūrā 16 stundas) ieguvām karbonskābi **112** ar 93% iznākumu [34]. Tālāk sintezējām dietilamīdu **114**, kā kondensējošo aģentu izmantojot HOBt/EDC un produktu **114** ieguvām ar 58 % iznākumu (2.10. shēma) [35].



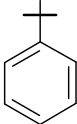
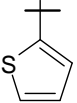
2.10.shēma. Arilaizvietotu izoksazolu atvasinājumu 116a-d sintēze

Iegūto amīdu **114** tālāk izmantojām arilfunkcijas modificēšanai. Suzuki-Mijauras sametināšanas reakcijā ar arilborskābēm palādijs katalizatora ($Pd(PPh_3)_4$) un Na_2CO_3 klātienē ieguvām rindu diarilsavienojumu **115a-d** ar vidēji augstiem (56-61%) iznākumiem pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas (2.4. tabula) [23].

2.4.tabula

Arilaizvietotu izoksazolu amidoatvasinājumu 115a-d iznākumi

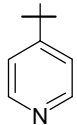
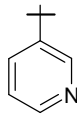
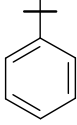
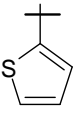
Produkts	Ar-	Iznākums, %
115a		61
115b		56

115c		56
115d		57

Iegūto savienojumu **115a-d** amīdfunkcijas reducēšanai izmantojām $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ kompleksu (80°C temperatūrā, 16 stundas) ar sekojošu reakcijas maisījuma apstrādi ar 4N HCl šķīdumu (80°C , 1 stunda) [36]. Produktus **116a-d** attīrījām izmantojot kolonnas hromatogrāfiju, un ieguvām attiecīgos izoksazola dietilaminoatvasinājumus **116a-b** ar viduvējiem iznākumiem (17-28%) (2.5. tabula). Savienojumus **116c** un **116d** ieguvām ar augstāku iznākumu - attiecīgi 46% un 48%.

2.5.tabula

Arilaizvietotu izoksazolu aminoatvasinājumu **116a-d** iznākumi

Produkts	Ar-	Iznākums, %
116a		28
116b		17
116c		46
116d		48

2.5. Rezultātu salīdzinājums

Iegūtajiem izoksazola atvasinājumiem tika noteiktas IC_{50} vērtības uz plazmepsīnu II. Plazmepsīns II ir viena no 10 malārijas parazīta *P. Falciparum* organismā sastopamajām aspartilproteāzēm, kas veicina cilvēka organisma hemoglobīna noārdīšanos, tādējādi iegūstot barības vielas. Inhibējot šo enzīmu, hemoglobīna noārdīšana nenotiek, un parazīts aiziet bojā [37, 38, 39]. IC_{50} tā ir inhibēšanas koncentrācija, kas ir vajadzīga 50% bioloģiskā procesa inhibēšanai. Rādītāju izmanto kā indikatoru vielu aktivitāšu pētījumos [40].

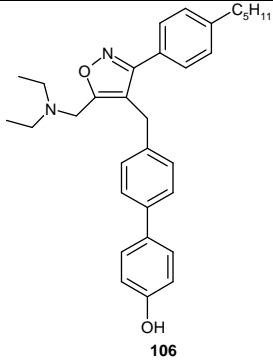
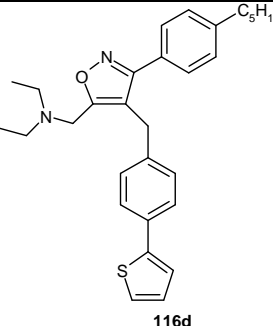
Dažādu amīnfunkciju saturošo izoksazolu atvasinājumu IC_{50}

Nr.p.k.	Produkts	IC_{50} , μM
1.	 103b	50
2.	 104a	10
3.	 104b	11
4.	 104c	48

No iegūtajiem rezultātiem redzams, ka amīdfunkciju saturošie izoksazola atvasinājumi **103a,c,d** inhibitoro aktivitāti uz plazmepsīnu II neuzrāda. Vienīgi *N*-metilpiperazīna funkciju saturošais izoksazola atvasinājums **103b** uzrāda $IC_{50}=50 \mu M$ (2.6. tabula 1.aile). Savukārt, dažādu aminofunkciju gadījumā līdzvērtīgu inhibitoro aktivitāti uzrāda savienojumi ar dietil- un *N*-metilpiperazīna aizvietotājiem - attiecīgi $10\mu M$ un $11\mu M$ (2.6. tabula 2,3 aile). Nedaudz zemāka aktivitāte novērojama, ja aizvietotājs ir *N*-benzilamīns ($IC_{50}= 48\mu M$) (2.6. tabula 4. aile).

Arilaizvietotāja B ietekme uz izoksazola atvasinājumu aktivitāti

Nr.p.k.	Produkts	IC ₅₀ , μM
1.	 115a	30
2.	 115b	100
3.	 116a	11
4.	 116c	8,3

5.	 <p style="text-align: center;">106</p>	9,2
6.	 <p style="text-align: center;">116d</p>	13,2

Dažādu arilaizvietotāju gadījumā inhibitoro aktivitāti uzrāda tikai piridīna gredzenu saturoši izoksazola amidoatvasinājumi **115a,b**. Atbilstošo amīnu gadījumā arilaizvietotājiem nav būtiska nozīme aktivitātes nodrošināšanā, jo uzrādītās IC_{50} vērtības ir līdzvērtīgas (8,3-13,2 μ M) (2.7.tabula).

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

Sintēzēm, kurām bija nepieciešama sausa vide, trauki žāvēti žāvskapī 120°C temperatūrā un atdzesēti Ar plūsmā. Reakcijas veiktas Ar atmosfērā. THF, toluols, Et₂O, CH₂Cl₂ žāvēti MBRAUN MB SPS-800 šķīdinātāju iekārtā.

Reaģenti un šķīdinātāji iegādāti no Acros Organics, Sigma Aldrich vai AlfaAesar izplatītājiem.

Reakciju gaita kontrolēta ar plānslāņa hromatogrāfiju uz Merck Silica gel 60 F₂₅₄ plāksnēm, produktu detektēšanai izmantojot UV gaismu (365/254 nm). Reakciju gaitas kontrolei tika izmantota arī ŠH-MS analīze, veikta ar Waters ACQUITY UAŠH iekārtu, izmantojot dC18 1,7 μm, 2,1 x 50 mm kolonnu un UV 220-320 nm detektoru. Eluenti MeCN/0,01% trifluoretiķskābe, gradients no 10:90 līdz 95:5, plūsmas ātrums 0,5 mL/min. GH-MS analīzes veiktas, izmantojot Agilent 7890A iekārtu, HP-5MS 30m x 0,25 mm x 0,25 μm kolonnu un Agilent 5975C massektīvo detektoru. Temperatūras gradients: 50°C (1 min), 50 - 80°C (5°C/min), 80 - 250°C (15°C/min), 250°C (10 min).

Kolonnu hromatogrāfijai izmantots Acros silikagels (0,060-0,200 nm). Vielu svēršanai izmantoti analītiskie svāri Sartorius BP 211D (līdz 80 mg d=0,01 mg, līdz 210 mg d=0,1 mg) un Boeco Germany svāri (d=0,01 g).

Kolonnu hromatogrāfija ir veikta ar *Armen Spot Flash* iekārtu, izmantojot *Biotage KP-Sil* 10g un 100g kolonnas. Kā eluenti izmantoti petrolētera/EtOAc un CH₂Cl₂/MeOH maisījumi. Detektēšanai izmantota UV gaismas adsorbciija pie 254 nm.

¹H, ¹³C KMR spektri uzņemti, izmantojot Varian Mercury-400 spektrometrus. ¹H KMR spektri uzņemti CDCl₃, DMSO-d₆, CD₃OD-d₄ šķīdumā. Ķīmiskās nobīdes pierakstītas δ skalā un konstantes *J* mērītas hercos.

4-Pentilbenzaldehīds (96)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 50 mL apaļkolbā iesvēra 1-brom-4-pentilbenzolu (95) (2,0 g; 8,80 mmol) un pievienoja 10 mL sausu THF. Iegūto šķīdumu atdzesēja līdz -78°C temperatūrai, izmantojot sausā ledus - acetona vannu. Lēni pilinot, pievienoja *n*-BuLi (3,9 mL; 9,70 mmol). Maisīja -78°C 1 stundu. Tad pilinot pievienoja sausu DMF (1,0 mL; 13,2 mmol) un reakcijas maisījumu atsildīja līdz istabas temperatūrai. Reakcijas maisījumam pievienoja piesātinātu NH₄Cl šķīdumu. H₂O slāni ekstrahēja ar EtOAc (3x30 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu (70 mL). Žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja un šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu uznesa uz silikagela

kolonnas, produktu eluēja ar sistēmu PĒ/EtOAc (95:5). Ieguva 1,55 g (99%) vielas kā bezkrāsainu eļļu.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.95 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.32 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.62 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.34-1.27 (m, 4H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 192.0, 150.4, 134.4, 129.8, 129.0, 36.1, 31.4, 30.7, 22.4, 13.9

GH-MS (m/z): 176

IS (v_{max} , cm^{-1}): 2929(C-H), 1705 (C=O)

$R_f=0,52$ (PĒ/EtOAc, 9:1)

4-Pentilbenzaldehīda oksīms (97)

Apaļkolbā ar 4-pentilbenzaldehīdu (**96**) (1,56 g; 8,85 mmol) pievienoja 14 mL destilētu H_2O un 14 mL Et_2O , tad pievienoja $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,53 g; 22,1 mmol) un NaHCO_3 (2,23 g; 26,6 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu pārnesa dalāmajā piltuvē un nodalīja Et_2O slāni. H_2O slāni mazgāja ar CH_2Cl_2 (2x30 mL). Organiskos slāņus apvienoja, žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , nofiltrēja un šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā (vannas temperatūra 26°C). Atlikumu uznesa uz silikagela kolonnas, produktu **97** eluēja ar sistēmu PĒ/EtOAc (no 98:2 līdz 90:10). Ieguva 1,43 g (85%) vielas kā bezkrāsainu eļļu.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.59 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.37-1.26 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 150.3, 145.3, 129.4, 128.9, 126.9, 35.8, 31.4, 30.7, 22.4, 13.9

ŠH-MS (m/z): 192 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$R_f=0,21$ (PĒ/EtOAc, 9:1)

4-Pentilbenzaldehīda oksīma hlorīds (98)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 100 mL apaļkolbā iesvēra 4-pentilbenzaldehīda oksīmu (**97**) (1,30 g; 6,80 mmol), izšķīdināja 13 mL sausā DMF, tad, lēni pilinot, pievienoja NCS (**99**) (908 mg; 6,80 mmol) šķīdumu 3 mL DMF. Maisīja istabas temperatūrā 40 minūtes. Reakcijas maisījumam pievienoja destilētu H_2O un Et_2O , pārnesa dalāmajā piltuvē un nodalīja organisko slāni. H_2O slāni ekstrahēja ar Et_2O (3x20 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu H_2O un piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , nofiltrēja un šķīdinātāju notvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,53 g (99%) vielas kā iedzeltenu eļļu. Tālākajās reakcijās izmantoja bez papildus attīrīšanas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, *J*=7.9 Hz), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.38-1.26 (m; 4H), 0.88 (t, 3H, *J*=7.0 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 146.0, 139.9, 129.9, 128.5, 127.1, 35.7, 31.4, 30.8, 22.5, 13.9

ŠH-MS (m/z + MeCN): 267 [M+H]⁺

IS (ν_{max}, cm⁻¹): 3308 (O-H), 1653 (C=N)

R_f=0,44 (PĒ/EtOAc, 9:1)

4'-Metoksibifenil-4-karbonskābes metilesteris (91)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena ampulā iesvēra (4-metoksikarbonil)fenilborskābi (**89**) (4,00 g; 22,2 mmol), 4-bromanisolu (**90**) (4,16 g; 22,2 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (80 mg; 0,035 mmol). Pievienoja 10 mL sausu *i*-PrOH un 10 mL sausu toluolu, 25 mL 2M Na₂CO₃ šķīdumu. Sildīja 90°C 9 stundas. Reakcijas maisījumu pārnesa dalāmajā piltuvē un nodalīja H₂O slāni. H₂O slāni mazgāja ar CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Organiskos slāņus apvienoja, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja ar kolonnas hromatogrāfiju, produktu eleuēja ar sistēmu PĒ/EtOAc (no 97:3 līdz 95:5). Ieguva 3,88 g (72%) baltas kristāliskas vielas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08-8.04 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 167.0, 159.8, 145.2, 132.4, 130.1, 128.3, 128.2, 126.4, 114.3, 55.3, 52.0

IS (ν_{max}, cm⁻¹): 1717 (C=O)

R_f=0,58 (PĒ/EtOAc, 9:1)

(4'-Metoksibifenil-4-il)-metanols (92)

Apalkolbā ar 4'-metoksibifenil-4-karbonskābes metilesteri (**91**) (3,88 g; 16,0 mmol) pievienoja 20 mL THF. Dzesējot ledus/H₂O/NaCl vannā, piepilināja LiAlH₄ šķīdumu THF (c=1M; 21 mL; 20,8 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 2 stundas. Tad, dzesējot ledus/H₂O vannā, pievienoja 0,8 mL H₂O, maisīja 5 minūtes, tad 1,6 mL 4N NaOH šķīdumu un maisīja 10 minūtes. Tālāk pievienoja 2,4 mL destilētu H₂O un maisīja 10 minūtes. Izveidojušās nogulsnes nofiltrēja, nogulsnes uz filtra mazgāja ar EtOAc. Filtrātu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 2,95 g (86%) kristāliskas vielas.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.58-7.50 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.00-6.95 (m, 2H), 5.17 (t, 1H, *J*=5.7 Hz), 4.49 (d, 2H, *J*=5.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)

¹³C KMR (100 Hz, DMSO) δ: 159.2, 141.4, 138.6, 132.9, 128.0, 127.4, 126.3, 114.7, 63.03, 55.6

GH-MS (m/z): 214

$R_f=0,20$ (PĒ/EtOAc, 3:1)

4'-Brommetil-4-metoksibifenils (93)

Apalkolbā ar (4'-metoksibifenil-4-il)-metanolu (**92**) (2,92 g; 13,6 mmol) pievienoja CH_2Cl_2 , tad PBr_3 (7,00 g; 2,45 mL; 25,9 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja 24 mL destilētu H_2O , maisīja istabas temperatūrā 20 minūtes. Reakcijas maisījumu pārnesa dalāmajā piltuvē un mazgāja ar destilētu H_2O (2x50 mL). Organisko slāni žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , nofiltrēja, šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 3,64 g (96%) kristāliskas vielas.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 159.3, 140.9, 136.1, 132.9, 129.4, 128.1, 127.0, 114.2, 55.3, 33.5

GH-MS (m/z): 276, 278

$R_f=0,38$ (PĒ/EtOAc, 9:1)

IS (ν_{max} , cm^{-1}): 815 (C-Br)

4-(4'-Metoksibifenil-4-il)-but-2-īnskābes etilesteris (85)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena ampulā iesvēra 4'-bromometil-4-metoksibifenilu (**93**) (1,81 g; 6,53 mmol), CuI (1,24 g; 6,53 mmol), K_2CO_3 (0,90 g; 6,53 mmol) un Bu_4NI (2,41 g; 6,53 mmol), pievienoja 20 mL MeCN. Reakcijas maisījumam pilinot pievienoja etilpropiolātu (**94**) (1,28 g; 1,3 mL; 13,06 mmol). Maisīja 40°C 16 stundas. Iegūtajam reakcijas maisījumam pievienoja piesātinātu NH_4Cl šķīdumu, tad ekstrahēja ar Et_2O (3x20 mL). Organiskos slāņus apvienoja, žāvēja virs b/ū Na_2SO_4 , nofiltrēja, šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu uznesa uz silikagela un attīrīja izmantojot kolonnas hromatogrāfiju. Produktu eluēja ar sistēmu PĒ/EtOAc (no 99:1 līdz 85:15). Ieguva 1,81 g (94%) kristāliskas vielas.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55-7.49 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.25 (kvartets, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.32 (t, 3H, $J=7.2$ Hz)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 159.2, 153.7, 139.8, 133.1, 132.4, 128.4, 128.0, 127.0, 114.2, 86.2, 74.8, 61.9, 55.3, 24.7, 14.0

GH-MS (m/z): 294

IS (ν_{max} , cm^{-1}): 1710 (C=O), 1263 (C-O), 2994 ($\equiv\text{C-H}$), 2238 (C \equiv C)

$R_f=0,46$ (PĒ/EtOAc, 9:1)

4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes etilesteris (83)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 50 mL apaļkolbā iesvēra 4-pentilbenzaldehīda oksīma hlorīdu (**98**) (530 mg; 2,35 mmol), 4-(4'-metoksibifenil-4-il)-but-2-īnskābes etilesteri (**85**) (628 mg; 2,13 mmol), Cp·RuCl(COD) (80 mg; 0,21 mmol) un izšķīdināja 4 mL sausā DCE. Lēni pilinot, 1 stundas laikā pievienoja TEA (431 mg; 592 μL; 4,26 mmol) šķīdumu 1 mL DCE. Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā un attīrīja izmantojot ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Plūsmas ātrums 18 mL/min, gradients PĒ/EtOAc no 90:10 līdz 75:25, 25 g silikagela kolonna. Šķīdinātāju ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 427 mg (37%) eļļveidīgas vielas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53-7.46 (m, 3H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.43 (kvartets, 2H, *J*=7.1 Hz), 4.25 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2.63 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz), 1.62 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.40-1.36 (m, 3H), 1.35-1.30 (m, 4H), 0.89 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 164.2, 159.0, 157.6, 156.6, 145.1, 138.9, 136.7, 133.2, 128.9, 128.3, 127.9, 126.8, 125.4, 122.4, 114.2, 61.9, 55.3, 35.7, 31.4, 30.9, 28.1, 22.5, 14.1, 13.9

ŠH-MS (m/z): 483 [M+H]⁺

R_f=0,63 (PĒ/EtOAc, 3:1)

4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābe (102)

Apaļkolbā ar 4-(4'-metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes etilesteri (**83**) (0,43 g; 0,88 mmol) pievienoja 9 mL 1,4-dioksānu, 5 mL 1N NaOH šķīdumu. Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu paskābināja ar 1N HCl šķīdumu līdz pH=1. Ekstrahēja ar EtOAc (3x15 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 320 mg (80%) dzeltenas eļļas. Tālākajās reakcijās izmantoja bez papildus attīrīšanas.

ŠH-MS (m/z): 456

4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes benzilamīds (103c)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu stobriņā iesvēra 4-(4'-metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābi (**102**) (75 mg; 0,16 mmol), HOBt (28 mg; 0,21 mmol), EDC (40 mg; 0,21 mmol), pievienoja 1 mL sausu DMF. Maisīja

ledus/NaCl/H₂O vannā 1 stundu, tad pievienoja benzilamīnu (29 mg; 30 μL; 0,25 mmol) un turpināja maisīt istabas temperatūrā 32 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja destilētu H₂O un EtOAc. Ekstrahēja ar EtOAc (3x3 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar destilētu H₂O (2x3 mL), piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja, izmantojot ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 80:20 līdz 0:100), tad EtOAc/MeOH (no 100:0 līdz 95:5), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 13 mL/min. Ieguva 30 mg (39%) iedzeltenas kristāliskas vielas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48-7.44 (m, 2H), 7.41- 7.37 (m, 4H), 7.23- 7.20 (m, 2H), 7.14- 7.10 (m, 2H), 4.64 (d, 2H, *J*=5.8 Hz), 4.31 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz), 1.61 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.36-1.25 (m, 4H), 0.87 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

ŠH-MS (m/z): 545 [M+H]⁺

R_f=0,75 (PĒ/EtOAc, 1:1)

4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes dietilamīds (103a)

Dietilamīdu **103a** ieguva analogiski savienojumam **103c** no karbonskābes **102** (75 mg; 0,16 mmol) un dietilamīna (18 mg; 25μL; 0,25 mmol). Produktu **103a** attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 80:20 līdz 0:100), tad EtOAc/MeOH (95:5), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 13 mL/min. Ieguva 36 mg (48%) vielas kā iedzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41-7.38 (m, 4H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.25 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.57 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 1.56 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.28-1.22 (m, 4H), 1.17 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz), 1.07 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz), 0.84-0.80 (m, 3H)

ŠH-MS (m/z): 511 [M+H]⁺

R_f=0,48 (PĒ/EtOAc, 3:1)

[4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-il]-(4-metil-piperazīn-1-il)-metanons (103b)

Savienojumu **103b** ieguva analogiski savienojumam **103c** no karbonskābes **102** (75 mg; 0,16 mmol) un 1-metilpiperazīna (25 mg; 28μL; 0,25 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 80:20 līdz 0:100), tad EtOAc/MeOH (no 95:5 līdz 90:10), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Ieguva 27 mg (31%) vielas kā iedzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47-7.43 (m, 4H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.35-1.27 (m, 4H), 0.87 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

ŠH-MS (m/z): 538 [M+H]⁺

R_f=0,38 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes amīds (103d)

Amīdu **103d** ieguva analogiski savienojumam **103c** no karbonskābes **102** (75 mg; 0,16 mmol) un 0,5M NH₃ šķīduma THF (c=0,5M; 500 μL; 0,25 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 100:0 līdz 0:100), tad EtOAc/MeOH (no 80:20 līdz 50:50), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Ieguva 15 mg (21%) bezkrāsainas eļļas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.57 (t, 2H, *J*=7.8 Hz), 1.56 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.48 (s, 2H), 1.30-1.21 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 164.5, 158.9, 158.3, 157.4, 145.2, 138.8, 136.9, 133.4, 128.9, 128.6, 128.4, 127.9, 126.7, 125.3, 121.4, 114.1, 55.3, 35.7, 31.4, 30.9, 27.7, 22.5, 14.0

ŠH-MS (m/z): 455 [M+H]⁺

R_f=0,72 (PĒ/EtOAc, 1:1)

Dietil-[4-(4'-metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-ilmetil]-amīns (104a)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā mikroviļņu stobriņā ievēra amīdu **103a** (27 mg; 0,06 mmol) un izšķīdināja 1 mL sausā THF. Pievienoja 250 μL 1M BH₃ šķīdumu THF un karsēja 80°C 16 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja 1 mL 4N HCl šķīdumu un sildīja 80°C 1 stundu. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai un neitralizēja ar piesātinātu NaHCO₃ šķīdumu, ekstrahēja ar EtOAc (3x2 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja izmantojot ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 90:10 līdz 0:100), 10 g silikagela kolonna, plūsmas atrums 13 mL/min. Pagatavoja amīna **104a** hidrohlorīda sāli, izmantojot 2M HCl šķīdumu Et₂O (22 μL; 0,040 mmol) un 1 mL Et₂O. Ieguva 9,00 mg (32%) vielas **104a** sāli kā iedzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 13.05 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 6H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.62 (t, 2H,

$J=7.7$ Hz), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.46 (t, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.34-1.27 (m, 4H), 0.87 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 163.9, 159.2, 158.0, 145.4, 139.5, 136.0, 132.8, 129.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.1, 125.1, 119.8, 114.2, 55.3, 47.9, 43.7, 35.7, 31.4, 30.8, 27.5, 22.5, 14.0, 9.3

ŠH-MS (m/z): 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$R_f=0,77$ (EtOAc)

1-[4-(4'-Metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-ilmetil]-4-metilpiperazīns (104b)

Amīnu **104b** ieguva analogiski savienojumam **103a** no amīda **103b** (27 mg; 0,05 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (no 90:10 līdz 40:60), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Pagatavoja amīna **104b** hidrohlorīda sāli, izmantojot 2M HCl šķīdumu Et_2O . Ieguva 6,00 mg (23%) vielas **104b** sāli kā iedzeltenu eļļu.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 13.47 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.46-3.32 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.55 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.30-1.19 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 163.8, 159.3, 145.2, 139.4, 136.1, 132.6, 128.9, 128.8, 128.2, 127.9, 127.1, 125.5, 114.3, 55.3, 50.6, 49.6, 48.8, 43.1, 35.7, 31.4, 30.8, 27.9, 22.5, 14.0

ŠH-MS (m/z): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$R_f=0,44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

Benzil-[4-(4'-metoksi-bifenil-4-ilmetil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-ilmetil]-amīns (104c)

Amīnu **104c** ieguva analogiski savienojumam **104a** no amīda **103c** (27 mg; 0,05 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PE/EtOAc (no 90:10 līdz 0:100), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 14 mL/min. Pagatavoja amīna **104c** hidrohlorīda sāli, izmantojot 2M HCl šķīdumu Et_2O . Ieguva 11,0 mg (33%) vielas **104c** sāli kā iedzeltenu eļļu.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.6 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.58 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.55 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.35-1.23 (m, 5H), 0.86 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 163.5, 159.5, 159.1, 144.9, 139.1, 136.3, 132.9, 130.5, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 128.5, 128.2, 127.9, 127.0, 125.5, 117.9, 114.4, 55.3, 49.9, 37.8, 35.7, 31.4, 31.0, 27.8, 22.5, 14.0
ŠH-MS (m/z): 531 [M+H]⁺
 $R_f=0,40$ (PĒ/EtOAc, 3:1)

[3-(4-Bromfenil)-prop-1-īnil]-trimetilsilāns (109)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena ampulā ielēja 15 mL THF, tad trimetilsililacetilēnu (**108**) (3,14 g; 4,5 mL; 32,0 mmol). Šķīdumu atdzesēja ledus vannā līdz 0°C un pilinot pievienoja *i*-PrMgCl šķīdumu THF (2M; 12,0 mL; 24,0 mmol). Maisīja 0°C 30 minūtes, tad istabas temperatūrā 1 stundu. Pievienoja CuBr (0,69 g; 4,80 mmol), maisīja istabas temperatūrā 30 minūtes, tad pievienoja 4-brombenzilbromīda (**107**) (2,00 g; 8,00 mmol) šķīdumu 5 mL THF. Vārīja 3 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Pārpalikumam pievienoja 7 mL destilētu H₂O un 7 mL EtOAc, izveidojās oranžas nogulsnes. Tās nofiltrēja caur celīta slāni. Celīta slāni mazgāja ar destilētu H₂O un EtOAc. Filtrātu pārnesa dalāmajā piltuvē un nodalīja EtOAc slāni. H₂O slāni ekstrahēja ar EtOAc (2x40 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc no 90: 10 līdz 40:60, 100 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 30 mL/min. Ieguva 1,74 g (81%) vielas kā dzeltenu eļļu.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.28-7.23 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 0.00 (s, 9H)

^{13}C KMR (100 Hz, CDCl_3) δ : 135.4, 131.5, 129.6, 120.4, 103.5, 87.4, 25.7, 0.02

GH-MS (m/z): 267

$R_f=0,72$ (PĒ/EtOAc, 9:1)

1-Brom-4-prop-2-īnilbenzols (110)

[3-(4-Bromfenil)-prop-1-īnil]-trimetilsilānu (**109**) (1,74 g; 6,51 mmol) izšķīdināja 10 mL etanola, tad pilinot pievienoja AgNO₃ (1,66 g; 9,77 mmol) šķīdumu 4 mL H₂O/EtOH maisījumā attiecībā 1:3. Maisīja istabas temperatūrā 30 minūtes. Pievienoja KCN (4,20 g; 64,5 mmol) šķīdumu H₂O. Maisīja istabas temperatūrā 1 stundu. Reakcijas maisījumam pievienoja EtOAc un H₂O. Organisko slāni mazgāja ar destilētu H₂O (1x20 mL), tad ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, filtrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 1,24 g (98%) kristāliskas vielas, ko tālākajās reakcijās izmantoja bez papildus attīrīšanas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.26 (m, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 3.39 (d, *J*=2.8 Hz), 2.04 (t, 1H, *J*=2.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 135.1, 131.6, 129.5, 120.1, 81.2, 70.9, 24.3

R_f=0,72 (PĒ/EtOAc, 9:1)

4-(4-Bromfenil)-but-2-īnskābes metilesteris (88)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena ampulā iesvēra 1-brom-4-prop-2-īnilbenzolu (**110**) (1,24 g; 6,36 mmol), pievienoja 7 mL sausu THF. Tad pilinot pievienoja MeMgBr šķīdumu THF (1M; 7,60 mL; 7,63 mmol). Sildīja 65°C 3 stundas, atdzesēja līdz istabas temperatūrai un ātri pievienoja metilhlorformiātu (2,40 g; 2,0 mL; 25,4 mmol). Sildīja 65°C 18 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesēja līdz istabas temperatūrai un pievienoja EtOAc. Tad to mazgāja ar 1N HCl šķīdumu, tad ar destilētu H₂O un piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 98:2 līdz 90:10), 25 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 18 mL/min. Ieguva 1,14 g (71%) dzeltenas eļļas.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.42 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 153.9, 133.0, 131.8, 129.7, 121.2, 85.8, 74.9, 52.7, 24.5

GH-MS (m/z): 252, 254

R_f=0,44 (PĒ/EtOAc, 9:1)

4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes metilesteris (87)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 250 mL apaļkolbā iesvēra 4-pentilbenzaldehīda oksīma hlorīdu (**98**) (0,47 g; 2,07 mmol), 4-(4-bromfenil)-but-2-īnskābes metilesteri (**88**) (0,48 g; 1,88 mmol), Cp·RuCl(COD) (0,07 g; 0,18 mmol) un izšķīdināja 5 mL sausā DCE. Tad uzmanīgi, lēni pilinot pievienoja TEA (381 mg; 0,52 mL; 3,76 mmol) šķīdumu 0,5 mL sausā DCE 1 stundas laikā. Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu **87** attīrīja izmantojot ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 90:10 līdz 75:25), 25 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 18 mL/min. Ieguva 487 mg (59%) vielas kā brūnu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.31 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 3H), 3.97-3.93 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 3H)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ 164.0, 157.9, 156.2, 145.2, 137.1, 131.6, 129.7, 128.9, 128.2, 125.1, 122.3, 120.1, 52.7, 35.7, 31.1, 30.8, 27.9, 22.5, 13.9

ŠH-MS (m/z): 442, 444 [M+H]⁺

R_f=0,42 (PĒ/EtOAc, 9:1)

4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābe (112)

Apaļkolbā ar 4-(4-brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-karbonskābes metilesteri (**87**) (0,77 g; 1,74 mmol) pievienoja 15 mL 1,4-dioksānu un 10 mL 1N NaOH šķīdumu. Maisīja istabas temperatūrā 16 stundas. Reakcijas maisījumu paskābināja ar 1N HCl šķīdumu līdz pH=1. Ekstrahēja ar EtOAc (3x25 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 0,70 g (93%) vielas kā brūnu eļļu. Produktu tālāk izmantoja bez papildus attīrīšanas.

ŠH-MS (m/z): 428, 430 [M+H]⁺

4-(4-Brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-karbonskābes dietilamīds (114)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā 100 mL apaļkolbā iesvēra 4-(4-brombenzil)-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-karbonskābi (**112**) (0,70 g; 1,62 mmol), HOBt (0,30 g; 2,11 mmol), EDC (0,40 g; 2,11 mmol). Pievienoja 10 mL sausu DMF. Maisīja ledus/H₂O/NaCl vannā 1 stundu. Tad pievienoja dietilamīnu (**113**) (178 mg; 0,25 mL; 2,11 mmol) un turpināja maisīt istabas temperatūrā 16 stundas. Papildus pievienoja HOBt (0,15 g; 1,06 mmol), EDC (0,20 g; 1,06 mmol) un dietilamīnu (9,1 mg; 0,13 mL; 1,06 mmol), maisīja 50°C temperatūrā 3 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja H₂O un EtOAc. Ekstrahēja ar EtOAc (3x10 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Produktu **114** attīrīja izmantojot ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc no 90:10 līdz 50:50, 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 13 mL/min. Ieguva 0,45 g (58%) vielas kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.35 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.47 (kvartets, 2H, J=7.2 Hz), 3.34 (kvartets, 2H, J=7.2 Hz), 2.62 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.15 (s, 1H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 4H), 1.24 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.15 (t, 3H, J=7.1 Hz), 0.88 (t, 3H, J=6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 163.0, 161.4, 158.7, 144.9, 137.9, 131.5, 130.1, 128.8, 128.2, 125.5, 120.2, 118.4, 43.0, 40.4, 35.7, 31.4, 30.9, 27.8, 22.4, 14.6, 13.9, 12.5

ŠH-MS (m/z): 483, 485 [M+H]⁺

R_f=0,44 (PĒ/EtOAc, 9:1)

3-(4-Pentilfenil)-4-(4-piridīn-4-il-benzil)-izoksazol-5-karbonskābes dietilamīds (115a)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena stobriņā iesvēra amīdu **114** (84 mg; 0,17 mmol), piridīn-4-borskābes (22 mg; 0,18 mmol) un Pd(PPh₃)₄ (6 mg; 0,0051 mmol). Pievienoja 2 mL *i*-PrOH un toluola maisījumu attiecībā 1:1, 2M Na₂CO₃ šķīdumu (255 μL; 0,51 mmol) un sildīja 90°C 16 stundas. Reakcijas maisījumu pārnesa dalāmajā piltuvē, pievienoja destilētu H₂O un EtOAc. Ekstrahēja ar EtOAc (3x2 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc (no 50:50 līdz 0:100), 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 13 mL/min. Ieguva 50 mg (61%) produkta kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.62-8.59 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 3.48 (kvartets, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.37 (kvartets, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.62 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.55 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.34-1.28 (m, 4H), 1.28-1.22 (m, 4H), 1.14 (t, 3H, *J*=7.1 Hz), 0.87 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 163.1, 161.4, 158.7, 150.2, 147.9, 144.9, 140.2, 136.0, 129.1, 128.9, 128.2, 126.9, 125.6, 121.3, 118.5, 43.0, 40.5, 35.7, 31.4, 31.0, 28.1, 22.5, 14.6, 14.0, 12.5

ŠH-MS (m/z): 482 [M+H]⁺

R_F=0,63 (EtOAc)

3-(4-Pentilfenil)-4-(4-piridīn-3-il-benzil)-izoksazola-5-karbonskābes dietilamīds (115b)

Savienojumu **115b** ieguva analogiski savienojumam **115a** no amīda **114** (80 mg; 0,17 mmol) un piridīn-3-borskābes (21 mg; 0,17 mmol). Ieguva 46 mg (56 %) vielas kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.78-8.75 (m, 1H), 8.55-8.52 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 3.47 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.35 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.61 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 1.55 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.34-1.28 (m, 4H), 1.24 (t, 3H, *J*=7.1 Hz), 1.13 (t, 3H, *J*=7.1 Hz), 0.86 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 163.0, 161.5, 158.8, 148.3, 148.1, 144.9, 139.1, 136.2, 135.8, 134.1, 129.1, 128.9, 128.3, 127.1, 125.6, 123.5, 118.6, 43.0, 40.4, 35.7, 31.4, 30.9, 28.0, 22.5, 14.6, 13.9, 12.5

ŠH-MS (m/z): 482 [M+H]⁺

R_F=0,54 (EtOAc)

4-Bifenil-4-ilmetil-3-(4-pentilfenil)-izoksazol-5-karbonskābes dietilamīds (115c)

Savienojumu **115c** ieguva analogiski savienojumam **115a** no amīda **114** (80 mg; 0,17 mmol) un fenilborskābes (21 mg; 0,17 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc no 100:0 līdz 0:100, 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Ieguva 46 mg (56 %) produkta kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48-7.44 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 6H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.40 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.25 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.57 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 1.55 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.29-1.22 (m, 4H), 1.17 (t, 3H, *J*=7.0 Hz), 1.07 (t, 3H, *J*=7.0 Hz), 0.82 (t, 3H, *J*=6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 263.1, 161.5, 158.9, 144.9, 140.8, 139.2, 138.1, 128.8, 128.75, 128.68, 128.3, 127.1, 126.9, 125.7, 118.7, 43.0, 40.3, 35.7, 31.4, 30.9, 27.9, 22.5, 14.5, 14.0, 12.5

ŠH-MS (m/z): 481 [M+H]⁺

R_f=0,58 (PĒ/EtOAc, 3:1)

3-(4-Pentilfenil)-4-(4-tiofēn-2-il-benzil)-izoksazola-5-karbonskābes dietilamīds (115d)

Savienojumu **115d** ieguva analogiski savienojumam **115a** no amīda **114** (84 mg; 0,17 mmol) un tiofēn-2-borskābes (23 mg; 0,17 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc no 100:0 līdz 0:100, 10 g silikag3la kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Ieguva 46 mg (57 %) vielas kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.41 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.37-3.28 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 1.60 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.37-1.27 (m, 4H), 1.26-1.20 (m, 3H), 1.17-1.10 (m, 3H), 0.88 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 163.0, 161.4, 158.9, 144.9, 144.0, 138.3, 132.4, 131.4, 130.1, 128.9, 128.3, 127.9, 125.9, 125.6, 124.5, 122.8, 118.5, 43.0, 40.4, 35.7, 31.4, 30.9, 28.0, 22.5, 14.6, 14.0, 12.5

ŠH-MS (m/z): 487 [M+H]⁺

R_f=0,86 (EtOAc)

4-(4'-Hidroksi-bifenil-4-ilmetil-3-(4-pentilfenil)-izoksazola-5-karbonskābes dietilamīds (105)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena stobriņā iesvēra NaH (23 mg; 0,56 mmol), to mazgāja ar Et₂O (3x3 mL). Pievienoja sausu DMF, tad, dzesējot ledus vannā, pievienoja *n*-DodSH (113 mg; 183 μL; 0,56 mmol). Maisīja istabas temperatūrā 10 minūtes,

tad pievienoja **103a** (71 mg; 0,14 mmol) šķīdumu sausā DMF. Reakcijas maisījumu karsēja 130°C 2 stundas. Tad ietvaicēja pazeminātā spiedienā un pārpalikumam pievienoja piesātinātu NH₄Cl šķīdumu, destilētu H₂O un EtOAc. Ekstrahēja ar EtOAc (3x4 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja un ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma PĒ/EtOAc no 90:10 līdz 0:100, tad MeOH/EtOAc 90:10, 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 13 mL/min. Ieguva 20 mg (28%) vielas kā dzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41-7.36 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 4H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.43 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 3.29 (kvartets, 2H, *J*=7.2 Hz), 2.55 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 1.55 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.28-1.16 (m, 7H), 1.09 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 0.81 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz)

¹³C KMR (100 Hz, CDCl₃) δ: 163.1, 161.2, 159.0, 155.7, 144.9, 138.8, 137.0, 132.8, 128.9, 128.6, 128.3, 127.9, 126.6, 125.5, 118.8, 115.6, 43.2, 40.6, 35.7, 31.4, 30.8, 27.9, 22.5, 14.5, 14.0, 12.5

ŠH-MS (m/z): 497 [M+H]⁺

R_f=0,65 (PĒ/EtOAc, 1:1)

4-Bifenil-4-ilmetil-3-pentilizoksazol-5-ilmetil)-dietilamīns (116c)

Izkarsētā un argona plūsmā atdzesētā augstspiediena stobriņā iesvēra amīdu **115c** (46 mg; 0,09 mmol), izšķīdināja 1 mL sausa THF. Pievienoja 500 μL 1M BH₃ šķīdumu THF un karsēja 80°C 16 stundas. Reakcijas maisījumam pievienoja 1 mL 4N HCl šķīdumu un sildīja 80°C 1 stundu. Reakcijas maisījumu neutralizēja ar piesātinātu NaHCO₃ šķīdumu līdz pH=8, tad ekstrahēja ar EtOAc (3x2 mL). Organiskos slāņus apvienoja, mazgāja ar piesātinātu NaCl šķīdumu, žāvēja virs b/ū Na₂SO₄, nofiltrēja, ietvaicēja pazeminātā spiedienā. Ieguva 21 mg (46%) vielas kā iedzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54-7.44 (m, 4H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 4H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.15-3.06z (kvartets, 4H, *J*=7.2 Hz), 2.61 (t, 2H, *J*=7.6 Hz), 1.60 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.43 (t, 6H, *J*=7.2 Hz), 1.34-1.25 (m, 4H), 0.86 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz)

ŠH-MS (m/z): 467 [M+H]⁺

R_f=0,74 (EtOAc)

Dietil-[3-(4-pentilfenil)-4-(4-piridīn-3-il-benzil)-izoksazol-5-ilmetil]-amīns (116b)

Amīnu **116b** ieguva analogiski savienojumam **116c** no **115b** (46 mg; 0,09 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma CH₂Cl₂/MeOH no 100:0 līdz

85:15, 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Ieguva 8 mg (17%) vielas kā iedzeltenu eļļu.

$^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.81-8.79 (m, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 6H), 1.58 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.32-1.26 (m, 4H), 1.01 (t, 6H, $J=7.1$ Hz), 0.85 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

ŠH-MS (m/z): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$R_f=0,43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1)

Dietil-[3-pentil-4-(4-piridīn-4-il-benzil)-izoksazol-5-ilmetil]-amīns (116a)

Amīnu **116a** ieguva analogiski savienojumam **116c** no **115a** (37 mg; 0,08 mmol). Ieguva 10 mg (28%) vielas kā iedzeltenu eļļu.

$^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ : 8.86-8.79 (m, 2H), 8.34-8.30 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.58 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 1.56 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.38 (t, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.23 (m, 6H), 0.84 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

ŠH-MS (m/z): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$R_f=0,80$ ($\text{P}\bar{\text{E}}/\text{EtOAc}$, 1:1)

Dietil-[3-pentil-4-(4-tiofēn-2-il-benzil)-izoksazol-5-ilmetil]-amīns (116d)

Amīnu **116d** ieguva analogiski savienojumam **116c** no **115d** (48 mg; 0,10 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ no 95:5 līdz 85:15, tad MeOH/EtOAc 90:10, 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 16 mL/min. Ieguva 20 mg (48%) vielas kā iedzeltenu eļļu.

$^1\text{H-KMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.57-2.44 (m, 6H), 1.54 (kvintets, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.29-1.21 (m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 6H), 0.81 (t, 3H, $J=6.8$ Hz)

ŠH-MS (m/z): 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$R_f=0,54$ ($\text{P}\bar{\text{E}}/\text{EtOAc}$, 3:1)

4'-(5-Dietilaminometil-3-pentil-izoksazol-4-ilmetil)-bifenil-4-ols (106)

Amīnu **106** ieguva analogiski savienojumam **116c** no **105** (20 mg; 0,04 mmol). Atlikumu attīrīja ar ARMEN tiešās fāzes hromatogrāfu. Sistēma $\text{P}\bar{\text{E}}/\text{EtOAc}$ no 80:20 līdz 0:100, 10 g silikagela kolonna, plūsmas ātrums 13 mL/min. Pagatavoja amīna **106**

hidrohlorīda sāli, izmantojot 2M HCl šķīdumu Et₂O (24 μL; 0,087 mmol) un 1 mL Et₂O.
Ieguva 7 mg (35%) vielas **106** sāli kā iedzeltenu eļļu.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.60 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.18-3.08 (m, 4H), 2.61 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.58 (kvintets, 2H, *J*=7.7 Hz), 1.46 (t, 6H, *J*=7.2 Hz), 1.33-1.27 (m, 4H), 0.86 (t, 3H, *J*=6.8 Hz),

ŠH-MS (m/z): 483 [M+H]⁺

R_f=0,50 (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)

SECINĀJUMI

1. Veicot literatūras pētījumus, noskaidrots, ka piemērotākā metode vajadzīgo izoksazolu atvasinājumu iegūšanai ir nitrila oksīda 1,3-ciklopievienošanās reakcija alkīnam rutēnija katalizatora klātbūtnē.
2. Noskaidrots, ka veiksmīgai 1,3-ciklopievienošanās reakcijas norisei nepieciešams nitrila oksīdu ģenerēt *in situ* reakcijas vidē.
3. Lai izvairītos no produktu maisījuma veidošanās 1,3-ciklopievienošanās reakcijā, TEA reakcijas maisījumam jāpievieno pakāpeniski, kas ļauj reakcijā nepieciešamo nitrila oksīdu ģenerēt tikai nepieciešamajā daudzumā.
4. Bioloģiskajos pētījumos aminofunkciju saturošie izoksazola atvasinājumi uzrāda labāku inhibitoro aktivitāti uz plazmepsīnu II kā atbilstošie amīdi. Savukārt modifikācijām izoksazola arilaizvietotāja daļā nav būtiskas ietekmes uz savienojumu aktivitāti.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Vorobyeva D.V.; Karimova N.M.; Odintes I.L.; Roschenthaler G.V.; Osipov S.N. Click-chemistry approach to isoxazole-containing α -CF₂-substituted α -aminocarboxylates and α -aminophosphonates. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 7335-7342.
2. Corminboeuf O.; Dunet G.; Hafsic M.; Grimont J.; Grisostomia C.; Meyera S.; Binkert C.; Bura D.; Jonesa A.; Pradea L.; Brund R.; Bossa C. Inhibitors of plasmepsin II – potential antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6194–6199.
3. Katrizky A.R.; Button M.A.C.; Denisenko S.N. Efficient Synthesis of 3,5-Functionalized Isoxazoles and Isoxazolines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of 1-Propargyl- and 1-Allylbenzotriazoles. *J.Heterocyclic Chem.*, **2000**, *37*, 1505-1510.
4. Xu J.; Hamme A.T. Efficient Access to Isoxazoles from Alkenes. *Synlett*, **2008**, *6*, 919-923.
5. Willy B.; Rominger F.; Muller T.J.J. Novel Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of Isoxazoles by a Three-Component Coupling-Cycloaddition Sequence. *Synthesis*, **2008**, *2*, 293-303.
6. Crossley J.A.; Browne D.L. An Alkynyliodide Cycloaddition Strategy for the Construction of Iodoisoxazoles. *J.Org.Chem.*, **2010**, *75*, 5414-5416.
7. Cecchi L.; De Sarlo F.; Machetti F. 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as an Efficient Reagent for the Synthesis of Isoxazole Derivatives from Primary Nitro Compounds and Dipolarophiles: The Role of the Base. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852-4860.
8. Himo F.; Lovell T.; Hilgraf R.; Rostovtsev V. V.; Noodleman L.; Sharpless K. B.; Fokin V. V. Copper (I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J.Am.Chem.Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
9. Hansen T. V.; Wu P.; Fokin V.V. One-Pot Copper (I)-Catalyzed Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. *J.Org.Chem.*, **2005**, *70*, 7761-7764.
10. Grecian S.; Fokin V. V. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Nitrile Oxides and Alkynes: Practical Synthesis of Isoxazoles. *Angew.Chem.Int.Ed.*, **2008**, *47*, 8285-8287.
11. Li J. *J. Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*. 3rd. expanded ed. Springer: Heidelberg, 2002, p. 129-130.
12. Li J. *J. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*. Wiley: New Jersey, 2005, p.220-222.
13. Madsen U.; Brauner-Osborne H.; Frydenvang K.; Hvene L.; Johansen T.N.; Ntelsen B., Sanchez C.; Stensbol T.B.; Bischoff F.; Krosgaard-Larsen P. Synthesis and Pharmacology of 3-Isoxazolol Amino Acids as Selective Antagonists at Group I Metabotropic Glutamic Acid Receptors. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1051-1059.

14. Valizadch H.; Amiri M.; Gholipur H. Efficient and convenient method for the synthesis of isoxazoles in ionic liquid. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2009**, *46*, 108-110.
15. Tang S.; He J.; Sun Y.; He L.; She X.. Efficient and regioselective one-pot synthesis of 3-substituted and 3,5-disubstituted isoxazoles. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3982-3985.
16. Waldo J.P.; Larock R.C. Synthesis of isoxazoles via electrophilic cyclization. *Org.Lett.*, **2005**, *7*, 5203-5205.
17. Praveen C.; Kalyanasundaram A.; Perumal P.T. Gold(III)-catalyzed synthesis of isoxazoles by cycloisomerization of α,β -acetylenic oximes. *Synlett*, **2010**, 777-781.
18. Joule J.A.; Mills K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley:New York., 443
19. Ahmed M. S. M.; Kobayashi K.; Mori A. One-pot construction of pyrazoles and isoxazoles with palladium-catalyzed four-component coupling. *Org.Lett.*, **2005**, *7*, 4487-4489.
20. Yavari I.; Moradi L. A synthesis of isoxazoles through the reaction of activated acetylenes and alkyl 2-nitroethanoates in the presence of triphenylphosphine. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1627-1629.
21. Bourbeau M.P.; Rider J.T. A Convenient Synthesis of 4-Alkyl-5-aminoisoxazoles. *Org.Lett.*, **2006**, *8*, 3679-3680.
22. Padwa A.; Stengel T. Transition metal catalyzed ring opening reactions of 2-phenyl-3-vinyl substituted 2 H-aziridines. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5991-5993.
23. Standaert R. F.; Park S. B. *ABC Amino Acids: Design, Synthesis, and Properties of New Photoelastic Amino Acids*. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7952-7966.
24. Ogura T.; Usuki T. Total synthesis of acerogenins E, G and K, and centrolobol. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 2807-2815.
25. Frey L. F.; Marcantonio K. M.; Chen C.; Wallace D. J.; Murry J. A.; Tan L.; Chen W., Dolling U. H.; Grabowski E. J. J. Practical synthesis of a highly functionalized thiazole ketone. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6363-6373.
26. Lua C.; Guoa Y.; Lia J.; Yaoa M.; Liaob G.; Xiea Z.; Li X. Design, synthesis, and evaluation of resveratrol derivatives as $A\beta_{1-42}$ aggregation inhibitors, antioxidants, and neuroprotective agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2012**, *22*, 7683-7687.
27. Davies K. A.; R. C. Abel; J. E. Wulff. Operationally Simple Copper-Promoted Coupling of Terminal Alkynes with Benzyl Halides *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3997-4000.
28. Chun J.; Yin E. I.; Yang G.; Tarassishin L.; Li Y-M. Stereoselective Synthesis of Photoreactive Peptidomimetic γ -Secretase Inhibitors. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7344-7347
29. Simoni D.; Riccardo Rondanin, Riccardo Baruchello, Michele Rizzi, Giuseppina Grisolia. Novel Terphenyls and 3,5-Diaryl Isoxazole Derivatives Endowed with Growth Supporting and Antiapoptotic Properties. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4796-4803

30. Pirali T.; Mossetti R.; Galli S. ; Tron G. C. Stereospecific Synthesis of *syn*- α -Oximinoamides by a Three-Component Reaction of Isocyanides, *syn*-Chlorooximes, and Carboxylic Acids. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3734–3737.
31. Yonekawa M.; Koyama Y.; Kuwata S.; Takata T. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile N-Oxide Accompanied by Dearomatization. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1164–1167.
32. Parhi A.K.; Franck R. W. A Weinreb Nitrile Oxide and Nitron for Cycloaddition. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3063–3065.
33. Denmark S. E.; Kallemeyn J. M. Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted Isoxazoles via Sequential [3 + 2] Cycloaddition/Silicon-Based Cross-Coupling Reactions. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2839–2842.
34. Brian W. Budzik, Karen A. Evans, David D. Wisnoski, Jian Jin, Ralph A. Rivero, George R. Szewczyk, Channa Jayawickreme, David L. Moncol, Hongshi Yu. Synthesis and structure–activity relationships of a series of 3-aryl-4-isoxazolecarboxamides as a new class of TGR5 agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 1363-1367.
35. Lepage, F.; Tombret, F.; Cuvier, G.; Marivain, A.; Gillardin, JM. New N-aryl isoxazolecarboxamides and N-isoxazolylbenzamides as anticonvulsant agents. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 581 – 593.
36. Morales, M. R.; Mellem, K. T.; Myers, A. G. Pseudoephedrine: A Practical Chiral Auxiliary for Asymmetric Synthesis. *Angewandte Chemie, International Edition*, **2012**, *51*, 4568 – 4571.
37. Yardley, P.; Husbands, G. E.; Stack, G.; Butch, J.; Bicksler, J. 2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine derivatives: synthesis and antidepressant activity. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2899 – 2905.
38. Gupta D.; Ravikiran S.; Varghese S.; Ladislau C.; Woster P. Mechanism-Based Inhibitors of the Aspartyl Protease Plasmeprin II as Potential Antimalarial Agents. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 4234-4247
39. Nicesola D, Perduca M, Capaldi S, Carrizo ME, Righetti PG, Monaco HL. Crystal structure of chicken liver basic fatty acid-binding protein complexed with cholic acid. *Biochemistry*, **2004**, *43*, 10472-10479.
40. Ersmark K.; Feierberg S.; Bjelic S.; Hamelink E. Potent Inhibitors of the *Plasmodium falciparum* Enzymes Plasmeprin I and II Devoid of Cathepsin D Inhibitory Activity. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 110-122
41. G.L. Patrick. An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford university press: Hampshire. 2005. 63-64.

Dokumentārā lapa

Bakalaura darbs „Aizvietotu izoksazolu sintēze” izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: Ksenia Denistsik _____ 2013. gada 30. maijā

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: Dr. chem. Vita Ozola: _____ 2013. gada 30. maijā

Recenzents: Prof. Andris Zicmanis: _____

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: 2013. gada 30. maijā

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: _____ Vija Gutāne

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

_____ protokols Nr. _____

Komisijas sekretāre: _____