

СИНТЕЗ 4-АРИЛИДЕН-2-АРИЛ-5(4H)-ОКСАЗОЛОНОВ  
С ПРИМЕНЕНИЕМ СИСТЕМЫ  $\text{Woc}_2\text{O}$ /ПИРИДИН

А.А.ОГАНЕСЯН<sup>1\*</sup>, А.Т. МАКИЧЯН<sup>1,2</sup>, Е.Р. АЛЕКСАНИЯН<sup>1</sup>, В.О.ТОПУЗЯН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

\*E-mail: armenarami@gmail.com

<sup>2</sup>Российско-Армянский Университет,  
0051, РА, г. Ереван, ул. ОвсепяЭмина, 123

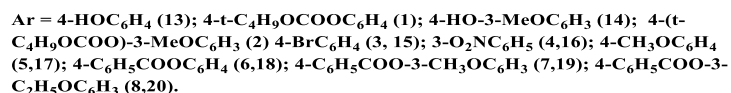
Поступило 16.03.2022

Исследована возможность применения системы *трет*-бутилдикарбонат/ пиридин ( $\text{Woc}_2\text{O}/\text{Py}$ ) для синтеза 4-арилиден-2-фенил-5(4H)-оксазолонов. Варьировалось соотношение  $\text{Woc}_2\text{O}/$  пиридина по отношению к гиппуровой кислоте, а также условия проведения реакции. Установлено, что лучшие результаты получаются в случае смешивания всех реагентов, кроме альдегида, при комнатной температуре и кипячения реакционной смеси 1 ч после добавления альдегида. Вос-О-защищенные оксазолы применялись для синтеза производных хромофора зеленого флуоресцентного белка.

Табл. 1. Библ. ссылок 40.

4-Арилиден-2-арил-5(4H)-оксазолы (ААО) являются доступными синтонами для синтеза различных гетероциклических [1-4], алициклических [5], спироциклических [6] систем,  $\alpha$ -аминокислот [7], производных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот [8,9] и пептидов [10,11]. Представители этого ряда соединений имеют широкий спектр биологической активности. В частности, они обладают антибактериальным [12], противогрибковым [12], антипролиферативным [12], противотуберкулезным [13], антиоксидантным [14] действием, противовоспалительной [15] активностью, также ингибируют моноацилглицеринлипазу [16], тирозиназу [13] и т.д. В связи с этим синтез ААО представляет особый интерес. Обычно синтез ААО осуществляется с

Известно, что система *трет*-бутилдикарбонат (**10**) – пиридин ( $\text{Voc}_2\text{O} / \text{Py}$ ) была использована для активации карбоксильных групп при синтезе производных аминокислот и пептидов [34–36]. С целью расширения возможностей синтеза ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов, настоящая работа посвящается синтезу 4-арилиден-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонов (**1-8**), с применением системы  $\text{Voc}_2\text{O} / \text{Py}$ . Основываясь на литературных данных [34–36], ожидалось, что с гиппуровой кислотой (**9**) система  $\text{Voc}_2\text{O} / \text{Py}$  приведет к образованию смешанного ангидрида **11**, который может трансформироваться в 2-фенил-5(4*H*)-оксазолон **12**, а последний легко может конденсироваться с ароматическим альдегидом с образованием целевого ненасыщенного оксазолона **1-8**.



204

дуктов. Кипячение в течение 3 ч смеси гиппуровой кислоты (**9**),  $\text{VOC}_2\text{O}$  (**10**) и пиридина должно было увеличить возможность образования промежуточного соединения **12** и после добавления 4-гидроксibenзальдегида (**13**) образование соответствующего оксазолонa. Однако в этом случае также получена смесь продуктов. Увеличение доли реагента **10** и пиридина и кипячение реакционной смеси 2 ч привело к образованию 4-(4-третбутоксикарбонилокси)-2-фенил-5(4*H*)-оксазолонa (**1**) с выходом 44%. Выход целевого оксазолонa **1** уменьшается (34%) при перемешивании кислоты **9**,  $\text{VOC}_2\text{O}$  и пиридина при комнатной температуре 24 ч и нагревания 0.5 ч после добавления альдегида **13**. В последнем случае увеличение времени кипячения до 1 ч приводит к возрастанию выхода оксазолонa до 46%. Надо отметить, что при этом протекают две параллельные реакции: образование азлактона и О-ацилирование альдегида **13**. Последний подход к синтезу с применением соотношений кислоты **9**,  $\text{VOC}_2\text{O}$  и пиридина 1:1.2:2 применялся для синтеза оксазолонов **2-8**. При этом выходы колеблются в пределах 38-79%.

**Таблица 1.**

**Влияние молярных соотношений гиппуровой кислоты (ГК),  $\text{VOC}_2\text{O}$  и пиридина (Py), а также условий проведения реакции на выход оксазолонов 1-8.**

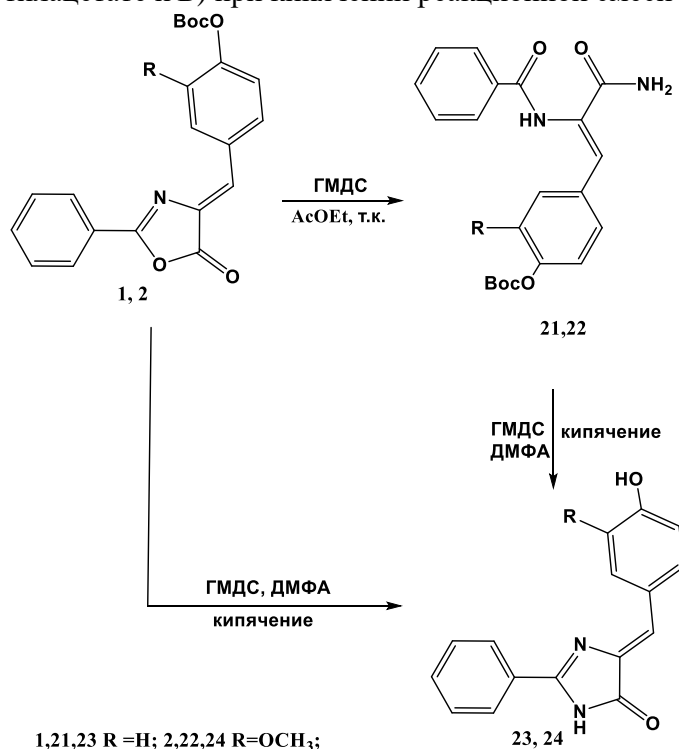
№ Соединения	Соотношение ГК: $\text{VOC}_2\text{O}$ О:Py*	Условия синтеза*	Выход, %
<b>1</b>	1:1.1:1.1	ГК+ Py+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +ArCH=O( <b>13</b> ), 2 ч кипяч.	Следы**
<b>1</b>	1:1.1:1.1	ГК+ Py+ $\text{VOC}_2\text{O}$ 3 ч кипяч., +ArCH=O( <b>13</b> ) 4 ч кипяч.	Следы**
<b>1</b>	1:2:3	ГК+Py+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +ArCH=O( <b>13</b> ), 2 ч кипяч.	44.93
<b>1</b>	1:2:3	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т. <sup>***</sup> , +ArCH=O ( <b>13</b> ), 0.5 ч кипяч.	34.7
<b>1</b>	1:2:3	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., +ArCH=O ( <b>13</b> ), 1 ч кипяч.	46.7
<b>2</b>	1:2:3	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., +ArCH=O ( <b>14</b> ), 1 ч кипяч.	38.7
<b>3</b>	1:1.2:2	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., +ArCH=O ( <b>15</b> ), 1 ч кипяч.	70.4
<b>4</b>	1:1.2:2	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., +ArCH=O( <b>16</b> ), 1 ч кипяч.	79.3
<b>5</b>	1:1.2:2	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., +ArCH=O( <b>17</b> ), 1 ч кипяч.	43.9
<b>6</b>	1:1.2:2	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., +ArCH=O ( <b>18</b> ), 1 ч кипяч.	46.7
<b>7</b>	1:1.2:2	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., ГК., +ArCH=O ( <b>19</b> ), 1 ч кипяч.	49.8
<b>8</b>	1:1.2:2	ГК+ $\text{VOC}_2\text{O}$ +Py 24 ч, к.т., ГК., +ArCH=O ( <b>20</b> ), 1 ч кипяч.	45.0

\*Во всех опытах соотношение ГК : альдегид = 1:1.1.

\*\*Обнаруживается методом ТСХ.

\*\*\*к.т. — комнатная температура.

Ненасыщенные оксазолонны **1** и **2** применяли для синтеза аналогов хромофора зеленого флуоресцентного белка **23** и **24**. Взаимодействие оксазолонов **1** и **2** с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС) в соотношении 1:3 осуществляли двумя способами: *А*) при комнатной температуре в этилацетате и *Б*) при кипячении реакционной смеси в ДМФА.



В случае метода *А*. получены первичные амиды *N*-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-*O*-*трет*-бутилоксикарбонилтирозина (**21**, **22**) с выходами 62-69%. В случае метода *Б*. получены 5-имидазолонны **23**, **24**, то есть в этом случае протекают две параллельные реакции – рециклизация и удаление *O*-защитной группы с выходами 38-49%. Аналогичная реакция с участием амида **21** тоже приводит к 5-имидазолону **23** с выходом 88 %.

Соединение **21** было рассмотрено на предмет антихолинэстеразной активности как по отношению ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и бутирилхолинэстеразе (БухЭ). На основании полученных данных можно заключить, что данное соединение является ингибитором как для БухЭ (85.9 %), так и АХЭ (62.4 %).

Таким образом, установлено, что система  $\text{Boc}_2\text{O}$ /пиридин может применяться при синтезе 4-арилиден-5(4*H*)-оксазолонов и в случае *n*-гидроксibenзальдегида приводит к образованию *O*-*Boc* защищенному *n*-гидроксibenзилиден-5(4*H*)-оксазолону, который может найти при-

менение при синтезе аналогов хромофора зеленого флуоресцентного белка.

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на спектрометре “NicoletAvatar 330” в вазелиновом масле, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – на приборе “Varian Mercury-300” с рабочей чистотой 300 МГц в ДМСО- $d_6$ /CCl $_4$  в соотношении 1/3, внутренний стандарт – TMS. ТСХ проведена на пластинках “TLC Silicagel 60 F $_{254}$ ”, элюэнт: C $_6$ H $_6$  : MeOH 5:2 (А), C $_6$ H $_6$  : MeOH : AcOH 5:2:1 (Б) проявитель УФ-лучи и пары йода. Данные элементного анализа соответствуют численным значениям. Вос $_2$ O и ГМДС производства “Sigma-Aldrich”.

#### Общая методика синтеза 2-фенил-4-арилиден-5(4H)-оксазолонов 1-8.

- А. Смесь 1.79 г (0.01 моля) гиппуровой кислоты, 0.87 г (0.85 мл, 0.011 моля) пиридина, 2.4 г (0.011 моля) трет-бутилдикарбоната и 1.34 г (0.011 моля) *n*-гидроксibenзальдегида в 30 мл бензола кипятили на водяной бане 2 ч.
- В. Смесь 1.79 г (0.01 моля) гиппуровой кислоты, 0.87 г (0.85 мл, 0.011 моля) пиридина, 2.4 г (0.011 моля) трет-бутилдикарбоната в 30 мл бензола кипятили на водяной бане 3 ч, добавили 3.4 г (0.011 моля) *n*-гидроксibenзальдегида и продолжили кипятить на водяной бане 4 ч.
- С. Смесь 1.79 г (0.01 моля) гиппуровой кислоты, 2.37 г (2.33 мл, 0.03 моля) пиридина, 4.36 г (0.02 моля) трет-бутилдикарбоната и 1.34 г (0.011 моля) *n*-гидроксibenзальдегида в 30 мл бензола кипятили на водяной бане 2 ч.
- Д. Смесь 1.79 г (0.01 моля) гиппуровой кислоты, 2.37 г (2.33 мл, 0.03 моля) пиридина, 4.36 г (0.02 моля) трет-бутилдикарбоната в 30 мл бензола перемешивали при комнатной температуре 24 ч, добавили 1.34 г (0.011 моля) *n*-гидроксibenзальдегида и кипятили на водяной бане 0.5 или 1 ч.
- Е. К суспензии 1.79 г (0.01 моля) гиппуровой кислоты в 30 мл бензола добавляли 1.58 г (1.55 мл, 0.02 моля) пиридина и 2.6 г (0.012 моля) трет-бутилдикарбоната. Смесь перемешивали при комнатной температуре до полной гомогенизации 24 ч. После этого добавляли 0.011 моля соответствующего альдегида и реакционную смесь кипятили 1 ч. Растворитель удаляли на роторной установке, к остатку добавляли 50 мл разбавленного раствора соляной кислоты, осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола.

**4-(4-трет-бутилоксикарбонилоксибензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон (1).** Выход 44.9% (метод С), 34.7% (метод D, 0.5 ч) и 46.7% (метод D, 1 ч). Т. пл. 182-185°C.  $R_f$  0.88 (А). ИК – спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1764 (СО-карбонат.), 1792 (СО-цикл.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\psi$ : 1,58 с (9H, CMe<sub>3</sub>); 7,25-7,29 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,30 с (1H, CH=C); 7,55-7,69 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,15-8,20 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8,28-8,34 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.7, 83.2, 121.7, 125.7, 128.4, 129.2, 130.4, 131.1, 133.0, 133.5, 133.9, 150.8, 153.8, 163.5, 166.6.

**4-(4-трет-бутилоксикарбонилокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон (2).** Выход 38.7% (метод D, 1 ч). Т. пл. 161-164°C.  $R_f$  0.88 (А). ИК–спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1749 (СО-карбонат.), 1791 (СО-цикл.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\psi$ : 1.55с (9H, CMe<sub>3</sub>); 3.97 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 7.14-7.17 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.29 с (1H, CH=C); 7.53-7.69 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.76-7.81 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 8.12-8.16 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.0, 55.3, 82.2, 87.2, 115.5, 122.1, 125.3, 127.6, 128.5, 130.2, 131.6, 132.8, 150.7.

**4-(4-бромбензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон(3)** Выход 70.4% (метод Е). Т. пл. 191-193 °С. В [37] т. пл 196°C.  $R_f$  0.87 (А). ИК–спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1794 (СО-цикл.).

**4-(3-нитробензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон(4)** Выход 79.3% (метод Е). Т. пл. 178-180 °С; в [38] т. пл 169-171°C.  $R_f$  0.85 (А). ИК – спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1790 (СО-цикл.).

**4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон(5)** Выход 40.5% (метод Е). Т. пл. 155-157 °С; в [38] т. пл. 154-156 °С.  $R_f$  0.88 (А). ИК–спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1788 (СО-цикл.).

**4-(4-бензоилоксибензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон (6).** Выход 46.7% (метод Е). Т. пл. 199-201°C; в [39] т. пл. 203-205°C.  $R_f$  0.88 (А). ИК–спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1741(СО-эфирн.), 1798 (СО-цикл.).

**4-(3-метокси-4-бензоилоксибензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон (7).** Выход 45.9% (метод Е). Т. пл. 225-228°C [39]. ИК–спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1736 (СО-эфирн.); 1797 (СО-цикл.). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\psi$ : 3.95 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 7.22-7.27 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.33 с (1H, CH=C); 7.51-7.72 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.82-8.22 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 55.3, 115.5, 122.8, 124.9, 125.3, 127.6, 128.1, 128.5, 129.6, 130.3, 130.3, 131.9, 132.4, 132.9, 133.1, 141.7, 150.8, 162.8, 162.9, 165.

**4-(3-Этокси-4-бензоилоксибензилиден)-2-фенил-5(4H)-оксазолон (8).** Выход 45.0% (метод Е). Т. пл. 171-173 °С.  $R_f$  0.87 (А). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\psi$ : 1.39 т (3H, J=7.18, CH<sub>3</sub>); 4.21 к (2H, J=6.63, OCH<sub>2</sub>); 7.22-7.27 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.31 с (1H, CH=C); 7.51-7.72 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.82-7.89 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 8.11-8.20 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.2, 63.7, 116.6, 122.7, 125.0, 125.2, 127.6, 128.1, 128.6, 128.7, 129.5, 130.4, 131.8, 132.3, 132.9, 133.0, 142.1, 150.1, 162.9, 165.9.

### Общий метод получения соединений 21,22.

Раствор 0.0014 моля оксазолонa **1,2** и 0.68 г (0.88 мл, 0.0042 моля) ГМДС в 30 мл этилацетата оставили при комнатной температуре на 24 ч. При этом образовался осадок, который отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе.

**Амид N-Бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-трет-бутиоксикарбонилокси-тирозина (21).** Выход 0.340 г (62.9 %). Т. пл. 171-173 °С.  $R_f$  0.79. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1760 (СО-эфирн.); 3247(NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.52с (9H, CMe<sub>3</sub>); 6.95 ш. с (1H, NH<sub>2</sub>); 7.04-7.13 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7.23 с (1H, CH=C); 7.30 ш. с (1H, NH<sub>2</sub>); 7.40-7.62 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7.96-8.07м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 9.71с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.0, 54.9, 81.8, 104.5, 112.9, 121.6, 122.1, 127.5, 127.7, 128.4, 129.8, 130.8, 132.8, 133.5, 139.6, 150.2, 150.3, 166.5. Найдено %, C 65.46; H 6.3; N 6.83. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 65.96; H 5.80; N 7.33.

**Амид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидро-O-трет-бутиоксикарбонилокси-3-метокситирозина (22).** Выход 0.361 г (69.4 %). Т. пл. 99-101°С.  $R_f$  0.63 (Б). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1762 (СО-эфирн.); 3249 (NH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 1.48 с (9H, CMe<sub>3</sub>); 3.61 с (3H, OCH<sub>3</sub>); 6.93-7.01 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>); 7.06-7.13 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 7.26 с (1H, CH=C); 7.29-7.56 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>); 8.00-8.09 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9.77с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 27.1; 82.1; 120.6; 127.6; 127.7; 129.8; 130.1; 130.7; 131.7; 133.5; 150.2; 150.6; 166.5. Найдено %, C 63.57; H 6.37; N 7.29. C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. C<sub>64</sub>.07; H 5.87; N 6.79.

### Общий метод получения соединений 23,24.

**А.** Раствор 0.0015 моля оксазолонa **1,2** и 0.73 г (0.94 мл, 0.0045 моля) ГМДС в 10 мл ДМФА кипятили 1 ч. После чего к реакционной смеси добавляли 70 мл воды и подкисляли соляной кислотой до pH=6. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

**Б.** Раствор 0.240 г (0.0006 моля) амида **21** и 0.4 мл (0.31 г, 0.0019 моля) ГМДС в 10 мл ДМФА кипятили 1 ч. После чего к реакционной смеси добавляли 70 мл воды и подкисляли соляной кислотой до pH=6. Выделившийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

**(Z)-4-(4-гидроксibenзилиден)-2-фенил-5-имидазolon (23).** Выход по методу А. 0.199 г (49.8%), по методу Б. 0.141 г (88.1%). Т. пл. 296-298°С,  $R_f$  0.74 (Б). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1762 (СО-эфирн.); 3249 NH. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma$ : 6.80-6.85 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 6.87 с (1H, CH=C); 7.45-7.52 м (3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 8.08-8.12 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8.13-8.18 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 9.67 с (1H, OH); 11.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д.: 115.4, 125.5,

125.8, 125.8, 126.9, 128.0, 128.5, 130.8, 133.8, 158.2, 159.4, 171.7. Найдено %, C 73.22; H 5.08; N 10.1.  $C_{16}H_{12}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 72.72; H 4.58; N 10.6.

**(Z)-5-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-5-имидазолон (24).** Выход по методу А. 0.147 г (38.7%). Т. пл. 221-224°C,  $R_f$  0.78 Б. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1702 (СО-цикл.); 3372 (NH). ЯМР  $H^1$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\Gamma\gamma$ : 3.95 с (3H,  $CH_3O$ ), 6.79-6.85 м (1H,  $C_6H_3$ ), 6.88 с (1H,  $CH=C$ ), 7.43-7.55 м (4H,  $C_6H_3$ ,  $C_6H_5$ ), 8.10-8.18 м (3H,  $C_6H_3$ ,  $C_6H_5$ ), 9.00 ш. с. (1H, OH). ЯМР  $C^{13}\delta$ , м. д.: 44.9; 55.1; 114.9; 115.2; 125.9; 126.0; 126.8; 127.0; 128.1; 128.4; 130.9; 137.8; 147.3; 149.2; 158.2; 171.6. Найдено %, C 69.88; H 5.29; N 9.02.  $C_{17}H_{14}N_2O_3$ . Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.52.

**Определение антихолинэстеразных свойств.** Антихолинэстеразные свойства определяли по методу, описанному в работе [40].

#### 4-ԱՐԻԼԻԴԵՆ-2-ԱՐԻԼ-5(4H)-ՕՔՍԱԶՈԼՈՆՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԸ $Boc_2O$ / ՊԻՐԻԴԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ԿԻՐԱՌՄԱՄԲ

Ա.Ա.ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Ա.Տ.ՄԱԿԻՉՅԱՆ, Ե.Ռ.ԱԼԵՔՍԱՆՅԱՆ, Վ.Օ.ԹՈՓՈՒՋՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է 4-արիլիդեն-2-ֆենիլ-5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզի համար երրբուլիլ դիկարբոնատ/պիրիդին ( $Boc_2O/Py$ ) համակարգի օգտագործման հնարավորությունը: Փոփոխվել են  $Boc_2O$ /պիրիդին համակարգի հարաբերակցությունը հիպուրաթթվի նկատմամբ, ինչպես նաև ռեակցիայի պայմանները: Պարզվել է, որ լավագույն արդյունքը ստացվում է, երբ բոլոր ռեակտիվները, բացառությամբ ալդեհիդի, խառնվում են սենյակային ջերմաստիճանում, և ալդեհիդի ավելացումից հետո ռեակցիայի խառնուրդը 1 ժամ պետք է եռացնել:

$Boc_2O$ -պաշտպանված օքսազոլոններն օգտագործվել են կանաչ ֆլուորեսցենցող սպիտակուցի քրոմոֆորի ածանցյալների սինթեզման համար:

#### SYNTHESIS OF 4-ARYLIDENE-2-ARYL-5(4H)-OXAZOLONES USING THE $Boc_2O$ /PYRIDINE SYSTEM

A.A. HOVHANNISYAN<sup>1\*</sup>, A.T. MAKICHYAN<sup>1,2</sup>, E.R. ALEKSANYAN<sup>1</sup> AND V.O. TOPUZYAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

\*E-mail: armenarami@gmail.com

<sup>2</sup> Russian-Armenian University  
123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

The possibility of using the *tert*-butyl dicarbonate/pyridine ( $Boc_2O/Py$ ) system for the synthesis of 4-arylidene-2-phenyl-5(4H)-oxazolones was studied. The ratio of  $Boc_2O$ /pyridine varied concerning hippuric acid, as well as the reaction conditions. It has been found that the best results are obtained when all the reagents, except for the



aldehyde, are stirred at room temperature and the reaction mixture is refluxed for 1 h after the addition of the aldehyde.

Boc-O-protected oxazolones have been used to synthesize derivatives of the green fluorescent protein chromophore.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ahluwalia V.K., Sharma M.K., Sharma R. // Org.Prep.Proced. Int., 1992, v.24, p.698.
- [2] Muselli M., Colombeau L., Hedouin J., Hoarau C., Bischoff L. // Synlett, 2016, v.27, p.2819.
- [3] Madkour H.M.F. // Heterocycl. Commun., 2002, v.8, p.501.
- [4] Prokopenko V.M., Pil'ko S.G., Brovarets V.S., Vasilenko A.N., Drach B.S. // Rus. J. Gen. Chem., 2010, v.80, p.121.
- [5] Avenoza A., Busto J.H., Cativiela C., Peregrino J.M. // Aminoacids, 2000, v.18, p.117.
- [6] Zhou M.Q., Zuo J., Cui B.D., Zhao J.Q., You Y., Bai M., Chen Y.Z., Zhang X.M., Yuan W.C. // Tetrahedron, 2014, v.70, p.5787.
- [7] Ali M., Khan N.H., Siddiqui A.A. // Synth. Commun., 1976, v.6, No3, p.227.
- [8] Roiban G.D., Soler T., Contel M., Grosu I., Cativiela C., Urriolabeitia E.P. // Synth. Commun., 2012, v.42, p.195.
- [9] Топузян В.О., Тосунян С.Р., Чимаритян С.Г., Пароникян Р.В. // Хим.Фарм. Ж., 2017, т.51, No10, с.26.
- [10] Топузян В.О., Несунц Н.С., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Р.В., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Мнджоян О.Л. // Хим. Фарм. Ж., 1992, т.26, No7-8, с.31.
- [11] Топузян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Р.В., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. // Хим.Фарм.Ж., 1995, т.29, No3, с.42.
- [12] Voosala C., Kilarua P.S., Dasari U.K. // J. Chin. Chem. Soc., 2016, v.63, p.909.
- [13] Granchi C., Rizzolio F., Bordoni V., Caligiuri I., Manera C., Macchia M., Minutolo F., Martinelli A., Giordano A., Tuccinardi T. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem, 2016, v.31, p.137.
- [14] Suhasini K.P., Chintakindi P.K., Chaguruswamy K., Murthy Y.N.L. // J. Chin. Chem. Soc., 2015, v.62, p.455.
- [15] Parveen M., Ali A., Ahmed S., Malla A.M., Alam M., Silva P.S.P., Silva M.R., Lee D.U. // Spectrochim. Acta A, 2013, v.104, p.538.
- [16] Goksen U.S., Kelekci N.G., Goktas O., Koysal Y., Kilic E., Isik S., Aktay G., Ozalp M. // Bioorg. Med. Chem., 2007, v.15, p.5738.
- [17] Hamidian H., Tagizadeh R., Fozooni S., Abbasalipour V., Taheri A., Namjou M. // Bioorg. Med. Chem, 2013, v.21, p.2088.
- [18] Rao P.S., Venkataratnam R.V. // Indian J. Chem., 1994, v.33, p.984.
- [19] Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Арм., 2012, т.65, No3, с.369.
- [20] Pasha M.A., Jayashankar V.P., Venugopala K.N., Rao G.K. // J. Pharmacol. Toxicol., 2007, v.2, p.264.
- [21] Monk K.A., Sarapa D., Mohan R.S. // Synth. Commun., 2000, v.30, p.3167.
- [22] Paul S., Nanda P., Gupta R., Loupy A. // Tetrahedron Lett., 2004, v.45, p.425.
- [23] Ahmadi S.J., Sadjadi S., Hosseinpour M. // Ultrason. Sonochem., 2013, v.20, p.408.
- [24] Kashyap J., Chetry A.B., Das J. // Synth. Commun., 1998, v.28, p.4187.
- [25] Rostamizadeh N., Khajeh-Amiri A., Moghanian H. // Synth. Inorg., Met.-Org., Nano-Met.Chem., 2016, v.46, p.631.
- [26] Khosropour A.R., Khodaei M.M., Hoseini Jomor S.J. // J. Heterocycl. Chem., 2008, v.45, p.683.
- [27] Pattarawarapan M., Jaita S., Phakhodee W. // Tetrahedron Lett., 2016, v.57, p.3171.

- [28] *Siddaiah V., Basha, G. M., Sudhakar, D., Srinivasarao, R., Kumar Y. S.* // *Synth. Commun.* 2013, v.43, p.2191.
- [29] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю.* // *ЖОрХ*, 1993, т.29, вып.1, с.212.
- [30] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю.* // *Хим. ж. Арм.*, 2000, т.53, No 1-2, с.81.
- [31] *Топузян В.О., Хачванкян Г.Ю.* // *Хим. ж. Арм.*, 1996, т.49, No1-3, с.138.
- [32] *Kurane R., Khanapure S., Kale D., Salunkhe R., Rashinkar G.* // *RSC Adv.*, 2016, v.6, p.44135.
- [33] *Parveen M., Ahmad F., Malla A.M., Azaz S., Silva M.R., Silva P.S.P.* // *RSC Adv.*, 2015, v.5, p.52330.
- [34] *Позднеев В.Ф.* // *Биоорг. Химия*, 1984, т.10, с.912.
- [35] *Топузян В.О., Эдилян А.С., Мнджоян О.Л.* // *Хим.Фарм. Ж.*, 1990, т.24, No4, с.17.
- [36] *Patterson D. E., Powers J.D., LeBlanc M., Sharkey T., Boehler E., Irdam E., Osterhout M.H.* // *Org. Proc. Res. Dev.*, 2009, v.13, p. 900.
- [37] *Heravi M.R.* // *J. Univ. Chem. Technol. Metallurgy*, 2009, v.44, p.86.
- [38] *Kiyani H., Aslanpour Sh.* // *Heterocycles*, 2017, v.94, p.1314.
- [39] *Metwally N.H., Mohamed M.S.* // *Bioorg. Chem.*, 2020, v.99, art. no.103438.
- [40] *Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х.* // *ЖОрХ*, 2018, т.54, No 9, с.1355.