

**СИНТЕЗ 5(4Н)-ОКСАЗОЛОНОВ,
КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ АЦЕТАТОМ ЦИНКА**

В. О. ТОПУЗЯН и С. Р. ТОСУНЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

НАН Республики Армения

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна

Армения, 0014, Ереван, пр.Азатутян, 26

E-mail: vtop@web.am

Поступило 30 VII 2012

Установлено каталитическое влияние ацетата и сульфата цинка на реакцию образования ненасыщенных и насыщенных 5(4Н)-оксазолонов из N-бензоиламинокислот в присутствии уксусного ангидрида.

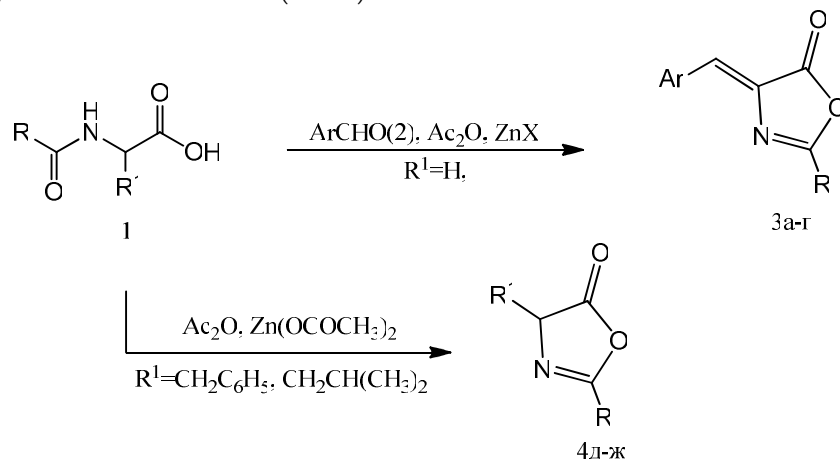
Табл. 1, библи. ссылок 20.

5(4Н)-Оксазолоны представляют большой интерес как в качестве физиологически активных соединений [1-3], так и синтонов в органическом синтезе [4-7]. В связи с этим исследованы различные методы синтеза 5(4Н)-оксазолонов [8-17] с применением в качестве катализаторов ацетатов натрия [8], кальция [15], висмута [16] или оксида [3], а также хлорида [17] цинка.

В настоящей работе изучено влияние как ацетата, так и сульфата цинка на ход реакции N-бензоиламинокислот (**1**) в присутствии уксусного ангидрида с ароматическими альдегидами (**2**), приводящей к образованию ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов. Реакция проводилась либо в этанольной среде при комнатной температуре, либо в отсутствие растворителя в условиях микроволнового излучения.

На примере синтеза 2-фенил-4-(3-нитробензилиден)-5-оксазолона (**3a**) исследовали влияние количества и природы катализатора, а также времени проведения реакции. Данные приведены в таблице, из которой видно, что варьирование количества ацетата цинка в пределах 0.6-0.05 эквивалента по отношению к гиппуровой кислоте мало влияет на выход оксазолона (**3a**) (оп. 1-3). Увеличение времени реакции от 1 до 24 ч также существенно не влияет на выход соединения **3a** (оп. 2 и 4). Однако

замена ацетата цинка на сульфат приводит к уменьшению выхода целевого продукта **3а** (оп. 1 и 5, 6) даже при увеличении времени проведения реакции до 24 ч. Тот же эффект наблюдается при получении продукта **3а** в условиях микроволнового излучения (оп. 13 и 14). Отметим, что с наилучшим выходом (73.0%) оксазолон **3а** получается при проведении реакции в условиях микроволнового излучения в течение 5 мин (оп. 13).



- а) R = C₆H₅; Ar = 3-O₂NC₆H₄; б) R = Ar = C₆H₅;
 в) R = C₆H₅; Ar = 4-CH₃OC₆H₄; г) R = C₆H₅; Ar = 4-ClC₆H₄;
 д) R = C₆H₅; R¹ = CH₂C₆H₅; е) R = 4-CH₃OC₆H₄; R¹ = CH₂C₆H₅;
 ж) R = C₆H₅; R¹ = CH₂CH(CH₃)₂;
 X = (AcO)₂, SO₄

Найдено также, что в отличие от 3-нитробензальдегида незамещенный бензальдегид в течение 24 ч образует всего 48% конечного продукта, в то время как 4-хлорбензальдегид или 4-метоксибензальдегид приводит к уменьшению выхода ненасыщенного 5(4Н)-оксазолона (оп. 8, 10, 11). Однако в условиях микроволнового излучения как бензальдегид, так и 4-метоксибензальдегид реагируют с гиппуровой кислотой с образованием соединений **3б** и **3в** (оп. 8, 10 и 15, 19) с выходами 56.2 и 57.3%, соответственно.

Нами исследована также возможность применения ацетата цинка в синтезе насыщенных 5(4Н)-оксазолонов (**4д-ж**). В этом случае реакцию N-бензоиламинокислот (**1**, R¹=CH₂C₆H₅ или CH₂CH(CH₃)₂) в присутствии уксусного ангидрида проводили также при комнатной температуре. Установлено, что 2-(4-метоксифенил)-4-бензил-5-оксазолон (**4е**) при соотношении кислоты **1е** и катализатора 1:0.16 (в течение 10 мин) получается с выходом 94.3%. Такая же картина наблюдается в случае **4д** и **4ж**.

Таким образом, ацетат цинка катализирует синтез как насыщенных, так и ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов из N-бензоиламинокислот.

Зависимость выходов ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов (За-г) от количества и природы катализатора, а также условий проведения реакции

Опыты	ZnX		Ком.тем., время, ч	Микров. излуч. 90 Вт, вре- мя, мин	Выход 3 , (			
	(AcO) ₂	SO ₄			а	б	в	г
1	0.6	–	1	–	68.0	–	–	–
2	0.3	–	1	–	68.0	–	–	–
3	0.05	–	1	–	64.6	–	–	–
4	0.3	–	24	–	73.1	–	–	–
5	–	0.6	1	–	25.5	–	–	–
6	–	0.6	24	–	44.2	–	–	–
7	0.3	–	1.5	–	–	44.1	–	–
8	0.3	–	24	–	–	48.1	–	–
9	–	0.3	24	–	–	6.4	–	–
10	0.3	–	24	–	–	–	34.8	–
11	0.3	–	24	–	–	–	–	42.3
12	0.3	–	–	3	69.7	–	–	–
13	0.3	–	–	5	73.4	–	–	–
14	–	0.6	–	5	51.0	–	–	–
15	0.3	–	–	5	–	56.2	–	–
16	0.3	–	–	7.5	–	60.2	–	–
17	–	0.3	–	5	–	22.06	–	–
18	0.3	–	–	3	–	–	43.0	–
19	0.3	–	–	5	–	–	57.3	–

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H (на “Varian Mercury-300” в растворе ДМСО-d₆. ТСХ проведено на пластинках “Силуфол UV-254”, элюент – толуол-гексан-спирт (1:1:1), проявитель (пары йода и УФ-лучи. Микроволновое излучение осуществлено в бытовой микроволновой печи “LG”.

Синтез соединений За-г. А) К смеси 0.01 моля гиппуровой кислоты, 0.01 моля альдегида и 0.03 моля уксусного ангидрида в 10 мл этанола добавляют 0.0005-0.006 моля ацетата или сульфата цинка. Смесь перемешивают при комнатной температуре, при этом выпадает осадок. Время проведения реакции приводится в таблице. К реакционной смеси добавляют 50 мл воды, осадок фильтруют и перекристаллизовывают из этанола.

Б) Смесь 0.01 моля гиппуровой кислоты, 0.01 моля альдегида, 0.02 моля уксусного ангидрида и ацетата цинка (0.003-0.006 моля) облучают при

90 ВЗ-7.5 мин в микроволновой печи. Обработку опыта осуществляют согласно методу А.

2-Фенил-4-(3-нитробензилиден)-5-оксазолон (3а). Выход 73%, т.пл. 177-179°C, в литературе 174-175°C [18], R_f 0.85. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1789 (СО-цикл.); 1658 (C=C). Найдено, %: С 65.08; Н 3.14; N 9.64. $C_{16}H_{10}N_2O_4$. Вычислено, %: С 65.31; Н 3.43; N 9.52.

2-Фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (3б). Выход 60%, т.пл. 165-167°C, в литературе 165°C [19], R_f 0.87. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1793 (СО-цикл.); 1651 (C=C). Найдено, %: С 77.21; Н 4.29; N 5.73. $C_{16}H_{11}NO_2$. Вычислено, %: С 77.09; Н 4.45; N 5.62.

2-Фенил-4-(4-метоксибензилиден)-5-оксазолон (3в). Выход 57%, т.пл. 158-160°C, в литературе 158-159°C [18], R_f 0.87. ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.89 (с, 3Н, $OSCH_3$); 7.00 и 8.22 (м, 2Н, C_6H_4); 7.22 (с, 1Н, =CH); 7.53-7.66 (м, 3Н, C_6H_5); 8.12-8.16 (м, 2Н, C_6H_5). ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1787 (СО-цикл.); 1648 (C=C). Найдено, %: С 73.04; Н 4.75; N 5.28. $C_{17}H_{13}NO_3$. Вычислено, %: С 73.12; Н 4.69; N 5.02.

2-Фенил-4-(4-хлорбензилиден)-5-оксазолон (3г). Выход 42%, т.пл. 202-204°C, в литературе 203-204°C [15], R_f 0.85. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1793 (СО-цикл.); 1654 (C=C). Найдено, %: С 67.53; Н 3.31; N 5.06. $C_{16}H_{10}ClNO_2$. Вычислено, %: С 67.74; Н 3.55; N 4.94.

Синтез соединений 4д-ж. К смеси 0.005 моля N-бензоиламинокислоты, 0.015 моля уксусного ангидрида в 10 мл этанола добавляют 0.0008 моля ацетата цинка. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляют 50 мл воды, образовавшийся при этом осадок фильтруют и сушат на воздухе.

2-Фенил-4-бензил-5-оксазолон (4д). Выход 92.8%, т.пл. 69-71°C, в литературе 68-69°C [20], R_f 0.8. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 2.39 (дд, 2Н, $J=10$, $J=6$, CH_2); 4.41 (дд, 1Н, $J=7.6$, $J=6$, CH); 7.30-7.21 (м, 5Н, C_6H_5); 7.43 (т, 2Н, $J=7.2$, C_6H_5); 7.51 (т, 1Н, $J=7.2$, C_6H_5); 8.02 (д, 2Н, $J=7.2$, C_6H_5). ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1824 (СО-цикл.). Найдено, %: С 76.22; Н 5.39; N 5.64. $C_{16}H_{13}NO_2$. Вычислено, %: С 76.48; Н 5.21; N 5.58.

2-(4-Метоксифенил)-4-бензил-5-оксазолон (4е). Выход 94.3%, т.пл. 110-112°C, R_f 0.85. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 3.08 (дд, 1Н, $J_1=13.9$, $J_2=6.9$); 3.27 (дд, 1Н, $J_1=13.9$, $J_2=4.9$); 3.86 (с, 3Н, $OSCH_3$); 4.73 (дд, 1Н, $J_1=6.9$, $J_2=4.9$); 6.96 и 7.81 (м, 2Н, C_6H_4); 7.12-7.25 (м, 5Н, C_6H_5). ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1798 (СО-цикл.). Найдено, %: С 72.41; Н 5.60; N 4.77. $C_{17}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: С 72.58; Н 5.38; N 4.98.

2-Фенил-4-изобутил-5-оксазолон (4ж). Выход 90.9%, т.пл. 49-51°C, в литературе 56-57°C [20], R_f 0.86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.02 (д, 6Н, $J=6.4$, CH_3); 1.67-1.72 (м, 1Н, CH); 1.82-1.87 (м, 1Н, CH_2); 2.01-2.10 (м, 1Н, CH_2); 4.41 (дд, 1Н, $J=9.2$, $J=6$, CH); 7.49 (т, 2Н, $J=8$, C_6H_5); 7.56 (т, 1Н, $J=7.6$, C_6H_5); 8.00 (д, 2Н, $J=7.2$, C_6H_5). ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 1818 (СО-цикл.). Найдено, %: С 71.59; Н 7.12; N 6.63. $C_{13}H_{15}NO_2$. Вычислено, %: С 71.86; Н 6.96; N 6.45.

Ուսումնասիրված է ցինկի որոշ աղերի (ացետատ, սուլֆատ) կատալիտիկ ազդեցությունը N-բենզոիլամինոթթթուների և քացախանիդրիդի փոխազդեցությամբ հազեցած և չհազեցած 5(4H)-օքսազոնների առաջացման ռեակցիայի վրա:

ZINC ACETATE CATALYZED SYNTHESIS OF 5(4H)-OXAZOLONES

V. O. TOPUZYAN and S. R. TOSUNYAN

The Scientific Technological Centre
of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

The effect of zinc acetate and sulfate on formation of both saturated and unsaturated 5(H)-oxazolones in interaction of N-benzoylamino acids with acetic anhydride has been studied. The investigations were carried out both at room temperature in ethanol medium and in the absence of a solvent under conditions of microwave radiation. It has been established that in both cases zinc acetate affords relatively high yields of target products.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Mesaik M.A., Rahat S., Khan K.M., Zia-Ullah, Choudhary M.I., Murad S., Ismail Z., Atta-ur- Rahman, Ahmad A. // Bioorg.Med.Chem., 2004, v. 12, p. 2049.
- [2] Cativiela C., Fraile J.M., Garcia J.J., Lopez M.P., Mayoral J.A., Pires E. // Tetrahedron: Asymmetry, 1996, v. 7, p. 2391.
- [3] Pasha M.A., Jayashankara V.P., Venugopala K.N., Rao G.K., // Journal of Pharmacology and Toxicology, 2007, v.2, p.264.
- [4] Della Croce P., Ferraccioli R., La Rosa C. // J.Chem.Soc.Perkin Trans., 1, 1994, p. 2499.
- [5] Cannella R., Clerici F., Gelmi M.L., Penso M., Pocar D. // J.Org.Chem., 1996, v. 61, p. 1854.
- [6] Cativiela C., Diaz-de-Villegas M.D., Garcia J.I., Jimenez A.I. // Tetrahedron, 1997, v. 53, 112, p. 4479.
- [7] Avenoza A., Busto J.H., Cativiela C., Peregrina J.M. // Tetrahedron Lett., 2002, v. 43, p. 4167.
- [8] Carter H.E. // In Organic Reactions; John Wiley: New York, 1947, v. 3, p. 198.
- [9] Shamsunder Rao Y. // Synthesis, 1975, p. 749.
- [10] Adolf S., Erust M., Wolfgang B., Walter M. // Ber., 1925, v. 58B, p. 1103.
- [11] Buck J.S., Ide W.S. // J. Am. Chem. Soc., 1932, v. 54, p. 3302.
- [12] Mitter P.C., Maitra, S.S. // J. Indian Chem. Soc., 1936, v. 13, p. 236.
- [13] Лурье С.И., Чаман Е.С., Равдель Г.А. // ЖОХ, 1953, т. 23, с. 1392.
- [14] Karrer P., Bussman G. // Helv. Chim. Acta, 1941, v. 24, p. 645.
- [15] Paul S., Nanda P., Gupta R., loup A. // Tetrahedron Lett., 2004, v. 45, p. 425.
- [16] Monk K.A., Sarapa D., Mohan R.S. // Synth. Commun., 2000, v. 30, p. 3167.
- [17] Shantham Rao P., Venkatratnam, R.V. // Indian J. Chem., 1994, v. 33B, p. 984.
- [18] Tikdari A.M., Fozooni S., Hooshang H. // Molecules, 2008, v. 13, p. 3246.
- [19] Khodaei M.M., Khosropour A.R., Jomor S.J.H. // J. Chem. Res.(S), 2003, p. 638.
- [20] Corntforth J.W. / Chemistry of penicilines Princeton Univ. Prees, 1949, p. 688.