

# سنتز تک ظرف اکسازولها به روش واکنش اسیدهای کربوکسیلیک، بنزوئین و آمونیوم استات

نجمه نوروزی\*

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس بوشهر، بوشهر، ایران

صغری فرهی

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء (ص) بهبهان، بهبهان، ایران

مریم ایرج زاده

گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج فارس بوشهر، بوشهر، ایران

**چکیده:** یک روش مؤثر و سازگار با محیط زیست برای تهیه ۵،۴-دی فنیل-۲(R)-اکسازولها با واکنش بنزوئین، اسیدهای کربوکسیلیک و آمونیوم استات توصیف می‌شود. این فرایند بدون استفاده از حلال و کاتالیز انجام شد. در این روش، اسیدهای آروماتیکی که حامل گروه کشنده الکترون هستند سریع‌تر واکنش داده و فرآورده‌ی مربوطه را با بازده بیش‌تری تولید کردند. این واکنش برای آن دسته از اسیدهایی که حامل گروه دهنده الکترون هستند یا در موقعیت اورتو استخلاف دارند، نیز عمومیت داشت. حتی اسیدهای کربوکسیلیک آلیفاتیک هم اکسازول‌های مربوطه را با بازده مناسبی فراهم آوردند. با توجه به این‌که فرآورده‌های واکنش جامد بودند، استخراج فرآورده‌ها به سادگی به وسیله افزودن آب به مخلوط واکنش و صاف کردن انجام شد.

**واژگان کلیدی:** اکسازول، اسید کربوکسیلیک، بنزوئین، آمونیوم استات، بدون حلال.

**KEYWORDS:** Oxazole, Carboxylic Acid, Benzoin, Ammonium Acetate, Solvent-free.

## مقدمه

کاربردهای پزشکی شامل دیازونامیدها<sup>۱</sup>، اینتومایسین<sup>۲</sup>، کلی کولین‌ها<sup>۳</sup>، ورباکسازول‌ها<sup>۴</sup> و اکسپروزین<sup>۵</sup> وجود دارند [۳-۵]. به خاطر کاربردهای جذاب آن‌ها، طراحی و توسعه روش‌های سنتزی برای دستیابی به

اکسازول‌ها ترکیب‌های هتروسیکلی مهمی هستند که به‌عنوان مواد فعال بیولوژیکی و حدواسط‌های سنتزی متنوع کاربرد دارند [۱، ۲]. اکسازول‌ها در بسیاری از زیرساخت‌های ترکیب‌های طبیعی با

\* عهده‌دار مکاتبات

+Email: nowrouzi@pgu.ac.ir

(۱) Diazonamides

(۳) Calyculins

(۵) Oxaprozoin

(۲) Inthomycins

(۴) Phorboxazoles

نامیده‌ها<sup>۸</sup> نیز به‌عنوان ماده اولیه در تهیه اکسازول‌ها به کار رفته اند [۲۶-۲۰]. نامیده‌هایی که حامل پیوند  $\beta$ -وینیلی کربن-هترواتم هستند به‌صورت درون مولکولی به‌سادگی از اکسیژن آمیدی وینیل‌دار شده و گستره‌ی وسیعی از اکسازول‌ها را در شرایط ملایم فراهم می‌آورند [۲۴-۲۰]. اگرچه این روش مؤثر است، عامل‌دار کردن C-H وینیلی آمیده‌ها به یک روش ساده‌تر و مستقیم‌تر نیاز دارد. بدین ترتیب، حلقوی شدن اکسایشی مستقیم نامیده‌ها به اکسازول‌ها که به‌وسیله Cu تسهیل شده، به‌عنوان یک روش آسان‌تر و مستقیم‌تر گزارش شده است [۲۵، ۲۶]. به‌تازگی، سنتز اکسازول‌ها از نامیده‌ها با استفاده از معرف کیم-کوری<sup>۹</sup> (NBS-Me<sub>2</sub>S) در حضور یک باز ملایم مانند K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> نیز گزارش شده است [۲۷]. افزون بر این، استفاده از NBS برای سنتز اکسازول‌ها از مشتق‌های آمینواسیدی N-آسیل‌دار شده از طریق فرایند برم‌دار کردن و برم‌زدایی گزارش شده است [۲۸].

واکنش بنزیل آمین‌ها با ترکیب‌های ۳،۱-دی کربونیل با استفاده از اکسید کننده و کاتالیست از طریق اکسید شدن و به دنبال آن حلقوی شدن، مشتق‌های اکسازول را می‌دهند. نمک‌های مس [۲۹] و کاتالیست‌های آلی مانند [۳۰] Bu<sub>4</sub>NI این فرایند را تسهیل می‌کنند.

از جمله پژوهش‌های دیگری که در زمینه سنتز اکسازول‌ها منتشر شده می‌توان واکنش حلقه‌افزایی [۳+۲] بنامیده‌ها<sup>۱۰</sup> و آمینیدها<sup>۱۱</sup> با استفاده از کاتالیست طلا [۳۱]، حلقوی شدن اکسایشی بنزیل آمین‌ها و آلدئیدها در حضور نمک مس (II)، لیگاند و باز [۳۲]، حلقوی شدن اکسایشی بنزیل آمین‌ها و بنزیل در حضور نمک مس (I) [۳۳]، واکنش الکتروسیکلی حدواسط آزومتین یلید<sup>۱۲</sup> به‌دست آمده از واکنش کتوآزیریدین‌ها<sup>۱۳</sup> با DCC [۳۴] یا NBS [۳۵]، واکنش کتوآزیرین‌ها با باز [۳۶]، جفت شدن  $\alpha$ -دیازوکتون‌ها<sup>۱۴</sup> و آمیده‌ها در حضور کاتالیست Cu(OTf)<sub>2</sub> [۳۷]، واکنش آلکن‌ها با آزیدها در حضور کاتالیست مس [۳۸]، جفت شدن اکسایشی بنزیل‌ها با آمین‌های آلیفاتیک در حضور نمک تفره [۳۹]، واکنش  $\alpha$ -برموکتون‌ها و بنزیل آمین‌ها به وسیله‌ی کاتالیست نوری [Ru(bpy)<sub>3</sub>]Cl<sub>2</sub> [۴۰]، واکنش حلقه‌افزایی [۳+۲] بین N-(پیوالوئوکسی) آمیده‌ها<sup>۱۵</sup> با بنامیده‌ها در حضور کاتالیست ارزان Co(III) [۴۱]، واکنش حلقه‌افزایی [۳+۲] بین بنامیده‌ها و دی اکسازول‌ها

مشتق‌های اکسازول از اهمیت بسیاری برای شیمیدان‌های آلی برخوردارند به همین دلیل، روش‌های بسیاری برای تهیه و عامل‌دار کردن اکسازول‌ها در نوشتارهای علمی به چاپ رسیده است [۶، ۷].

یک روش معمول برای تهیه حلقه اکسازول تراکم رابینسون-گابریل<sup>۱</sup> از طریق حلقه‌زایی همراه با آبگیری<sup>۲</sup> N-آسیل- $\alpha$ -آمینوکتون‌ها با استفاده از ترکیب‌های آبگیر مانند سولفوریک اسید، فسفر پنتا کلرید، پلی فسفریک اسید، تری فلوروآستیک انیدرید و تری فلوروآکسولان سولفونیک انیدرید است [۸]. به هر حال، با توجه به ماهیت دشوار واکنش برای مولکول‌های دارای گروه‌های عاملی حساس به اسید کاربردی نیست [۹]. البته این واکنش با راهبرد به‌کارگیری ایزوسیانیدها بهبود یافته است. تهیه تک مرحله‌ای اکسازول‌های ۵،۲-دو استخلافی با استفاده از آسیل کلریدها و آلکیل ایزوسیانیدها<sup>۳</sup> در حضور ۶،۲-لوتیدین<sup>۴</sup> به‌عنوان باز گزارش شده است [۱۰، ۱۱]. آلکیل ایزوسیانیدها از طریق واکنش آلکیل هالیدها با سیانیدهای سمی فلزی KCN و AgCN به دست می‌آیند. گزارش‌های مربوط به سنتز مستقیم اکسازول‌ها از کتون‌ها و نیتریل‌ها شامل استفاده از مس(II) تری فلوروآکسولان سولفونات [۱۲]، تالیپ (III) تری فلوروآکسولان سولفونات [۱۳]، جیوه (II) پاراتولون سولفونات [۱۴]، همچنین، سیستم‌هایی که با کمک ArI در حضور واکنشگرهایی مانند TfOH [۱۵]، MCPBA [۱۶]، و اکسون [۱۷] یا یدوسو بنزن<sup>۵</sup> (PhI=O) در حضور TfOH یا Tf<sub>2</sub>NH [۱۸] انجام می‌شوند، می‌باشد. این واکنش‌ها مستلزم یلید نیتریل<sup>۶</sup> یا یون نیتریلیوم به‌عنوان حدواسط هستند که با استفاده از واکنشگرهایی بر پایه فلزهای واسطه یا ید با ظرفیت بالا به‌دست می‌آیند. همچنین، ترانس ۲-آریل-۳-نیتروسیکلوپروپان-۱،۱-دی کربوکسیلات‌ها با نیتریل‌ها در حضور SnCl<sub>4</sub> مشتق‌های اکسازول را تولید می‌کنند [۱۹]. در این روش نیز واکنش از طریق حلقوی شدن حد واسط یون نیتریلیوم پیش می‌رود که در طول واکنش همراه با افزایش مزدوج نیتریل‌ها به آرویل متیلیدین مالونات‌هایی<sup>۷</sup> که از سیکلوپروپان‌ها به‌دست آمده‌اند، تولید می‌شود.

(۱) Robinson-Gabriel condensation

(۳) Alkyl isocyanides

(۵) Iodosobenzene

(۷) Aroylmethylidenemalonates

(۹) Kim-Corey reagent

(۱۱) Aminides

(۱۳) Keto aziridines

(۱۵) N-(Pivaloyloxy)amides

(۲) Cyclodehydration

(۴) 2,6-Lutidine

(۶) Nitrile ylide

(۸) Enamides

(۱۰) Ynamides

(۱۲) Azomethine ylide

(۱۴)  $\alpha$ -Diazoketones

(m, 13H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 159.1, 144.5, 135.7, 131.5, 129.3, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 127.1, 126.3, 125.5, 125.4.

۵،۴-دی فنیل-۲-پارا-تولیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۳) [۳۳]

**4,5-diphenyl-2-p-tolylloxazole:** m.p. = 130-132 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7.79-7.68 (m, 6H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 5H), 2.39 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 160.5, 145.7, 141.4, 137.1, 130.0, 129.7, 129.5, 129.2, 128.7, 128.4, 127.1, 126.8, 126.1, 124.4, 122.8, 21.4.

۲-(۴-نیتروفنیل)-۵،۴-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۳) [۴۵]

**2-(4-nitrophenyl)-4,5-diphenyloxazole:** m.p. = 173-174 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8.53-8.49 (m, 2H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 4H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.39-7.32 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 163.9, 150.8, 145.7, 137.1, 130.0, 129.7, 129.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.2, 127.1, 126.8, 126.1, 124.3.

۲-(۴-متوکسی فنیل)-۵،۴-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۴) [۳۳]

**2-(4-methoxyphenyl)-4,5-diphenyloxazole:** m.p. = 110-112 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8.11-8.09 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 4H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 2H), 3.90 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 161.1, 160.7, 145.7, 137.1, 130.0, 129.7, 129.2, 128.7, 128.4, 127.1, 126.8, 126.1, 124.6, 118.8, 114.3, 59.3.

۲-(۴-کلروفنیل)-۵،۴-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۵) [۳۳]

**2-(4-chlorophenyl)-4,5-diphenyloxazole:** m.p. = 134-136 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8.00-7.96 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 4H), 7.58-7.51 (m, 5H), 7.39-7.32 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 161.2, 145.7, 137.1, 136.6, 130.0, 129.7, 129.5, 129.2, 128.7, 128.4, 127.1, 126.8, 126.1, 124.2, 123.9.

۲-(۲-برومو فنیل)-۵،۴-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۶) [۴۶]

**2-(2-bromophenyl)-4,5-diphenyloxazole:** m.p. = 129-131 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7.94-7.91 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 171.1, 146.2, 137.6, 132.2, 131.8, 130.0, 129.7, 129.5, 129.0, 128.7, 128.4, 127.3, 126.8, 126.1, 125.6, 122.8, 122.3.

۲-(نفتالن-۱-یل)-۵،۴-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۷) [۳۳]

**2-(naphthalen-1-yl)-4,5-diphenyloxazole:** m.p. = 126-127 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8.26-8.24 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.75-7.46 (m, 10H), 7.40-7.32 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 162.9, 147.0, 138.4, 134.9, 132.7, 132.3, 130.0, 129.7, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.8, 127.3, 126.8, 126.6, 126.1, 125.5, 124.5, 124.1.

۵،۴-دی فنیل ۲-(تیوفن-۲-یل متیل) اکسازول (جدول ۲، ردیف ۸) [۴۷]

**4,5-diphenyl-2-(thiophen-2-ylmethyl)oxazole:** m.p. = 119-122 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7.98-7.96 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 5H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.12 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.98 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 157.8, 146.4, 145.7, 141.0, 137.1, 130.9, 130.0, 129.7, 129.2, 128.7, 128.5, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 126.2, 126.1, 125.1, 124.3, 34.0.

کاتالیست شده با  $\text{Ti}_2\text{NH}$  [۴۲]، حلقوی شدن  $[2+2+1]$  آلکین‌های انتهایی با نیتریل‌ها و اکسیژن اتمی با استفاده از کاتالیست ناهمگن بر پایه طلا [۴۳] و واکنش بنزیل آمین‌ها، آلکین‌ها و اکسیژن مولکولی در حضور  $\text{CuBr}_2$ ، پیریدین و NIS [۴۴] را ذکر نمود.

گرچه روش‌های بسیاری برای سنتز اکسازول‌های آریل دار ارایه شده است، ولی به کارگیری مقدارهای زیاد اکسید کننده‌ها و شرایط دشوار واکنش کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند و همچنان نیاز به ارایه روش‌های کارآمدتر و اقتصادی‌تر در این زمینه است. در این پژوهش، سنتز مستقیم اکسازول‌ها از کربوکسیلیک اسیدها به‌عنوان مواد اولیه تجاری و ارزان معرفی می‌شود. اکسازول‌های ۵،۴،۲ سه استخلافی با واکنش اسیدهای کربوکسیلیک با بنزوئین و آمونیوم استات بدون استفاده از حلال و کاتالیست به‌دست می‌آیند.

## بخش تجربی

### مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

مواد شیمیایی موردنیاز از شرکت‌های مرک، فلوکا و آلدريج خریداری شد. پیشرفت واکنش‌ها با کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) با استفاده از صفحه‌های سیلیکاژلی G60-GF254 دنبال شد. طیف رزونانس مغناطیس هسته‌ای هیدروژن و کربن با دستگاه اسپکترومتر بروکر-آوانس ۴۰۰ مگاهرتز و با استفاده از تترامتیل سیلان به‌عنوان استاندارد درونی گزارش شد. دماهای ذوب با استفاده از دستگاه تعیین نقطه ذوب الکترو ترمال برنستد ۹۱۰۰ اندازه گیری شد.

### روش عمومی تهیه ۲-آریل-۵،۴-دی فنیل اکسازول‌ها از واکنش

#### بنزوئین، کربوکسیلیک اسید و آمونیوم استات

در یک بالن ته گرد ۲۵ میلی لیتری، بنزوئین (۱ میلی‌مول، ۰/۲۱۲ گرم)، کربوکسیلیک اسید (۱/۵ میلی‌مول) و آمونیوم استات (۴ میلی‌مول، ۰/۳ گرم) به ترتیب افزوده شدند. واکنش در حمام روغن در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس هم‌زده شد. پیشرفت واکنش با TLC دنبال گردید. پس از اتمام واکنش مخلوط واکنش سرد شد. سپس، ۱۰ میلی لیتر آب به مخلوط واکنش افزوده شد و در دمای ۴۰ درجه سلسیوس به مدت ۴ ساعت هم‌زده شد و سپس صاف شد. رسوب به‌دست آمده ۲-آریل-۵،۴-دی فنیل اکسازول مربوطه است که پس از خشک کردن با بازده ۷۵-۹۷٪ به دست آمد (جدول ۲).

#### داده‌های طیفی اکسازول‌های سنتز شده

۵،۴،۲-تری فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۱) [۳۳]

**2,4,5-triphenyl-oxazole:** m.p. = 114-116 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8.19-8.16 (m, 2H), 7.76-7.32

جدول ۱ - سنتز ۲،۴،۵-تری فنیل فنیل اکسازول طی واکنش بنزوئین، بنزوئیک اسید و آمونیوم استات

ردیف	بنزوئین (میلی مول)	بنزوئیک اسید (میلی مول)	آمونیوم استات (میلی مول)	دما (درجه سلسیوس)	زمان (دقیقه)	بازده %
۱	۱	۱	۴	۱۲۰	۸۰	۸۵
۲	۱	۱/۵	۴	۱۲۰	۶۰	۹۵
۳	۱	۲	۴	۱۲۰	۶۰	۹۳
۴	۱	۱/۵	۳	۱۲۰	۷۰	۹۲
۵	۱	۱/۵	۲	۱۲۰	۹۰	۸۰
۶	۱	۱/۵	۴	۸۰	۳۰۰	۵۶
۷	۱	۱/۵	۴	۱۰۰	۱۵۰	۷۰
۸	۱	۱/۵	۴	۱۴۰	۶۰	۹۲

۱ فرآورده جداسازی شده

پیش می‌رود. انجام واکنش در دماهای پایین‌تر باعث کاهش چشمگیری در بازده فرآورده می‌شود. نتایج در جدول (۱) نشان داده شده‌اند. بدین ترتیب اسیدهای کربوکسیلیک گوناگون در شرایط واکنش قرار گرفتند و نتایج به دست آمده در جدول (۲) نشان داده شده است. همان‌گونه که انتظار می‌رود کربوکسیلیک اسیدهایی که حامل گروه کشنده الکترون هستند سریع‌تر واکنش داده و فرآورده با بالاتری می‌دهند (جدول (۲)، ردیف ۳). به بیانی دیگر، واکنش کربوکسیلیک اسیدهایی که حامل گروه دهنده الکترون هستند، آهسته است (جدول (۲)، ردیف ۴). واکنش اسید کربوکسیلیکی که در موقعیت اورتو استخلاف‌دار است آهسته بود و با بازده پایین همراه بود؛ این امر نشان دهنده اثر ازدحام فضایی بر سرعت و بازده واکنش است (جدول (۲)، ردیف ۶). اگرچه واکنش کربوکسیلیک اسیدهای آلیفاتیک آهسته بود، ولی فرآورده مربوطه با بازده مناسبی به دست آمد (جدول (۲)، ردیف‌های ۱۰-۸). بر این اساس و با توجه به مکانیسم پیشنهادی مرحله استری شدن بر سرعت واکنش مؤثر است. در این مرحله کربوکسیلیک اسیدهای حامل استخلاف‌های کشنده الکترون باعث افزایش سرعت واکنش می‌شوند. مکانیسم احتمالی برای تشکیل اکسازول‌ها از اسیدهای کربوکسیلیک، بنزوئین و آمونیوم استات در شکل ۱ نشان داده شده است. پیشنهاد می‌شود که بنزوئین و کربوکسیلیک اسید تحت تأثیر آمونیوم استات با واکنش ساده استری شدن اسید و الکل، بنزوئین کربوکسیلات را تولید می‌کند. گروه کربونیل در بنزوئین کربوکسیلات مورد حمله آمونیاک قرار گرفته و سپس حدواسطی تشکیل می‌شود که با یک واکنش درون مولکولی دی‌هیدروکسی اکسازول را تولید می‌کند.

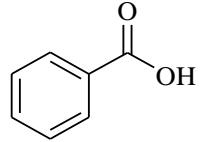
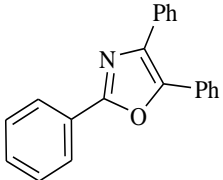
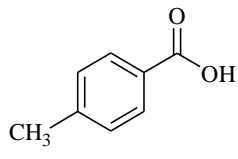
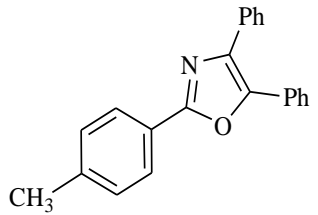
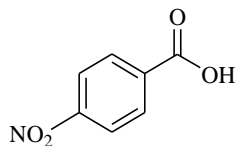
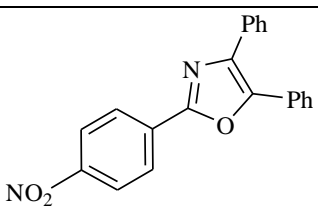
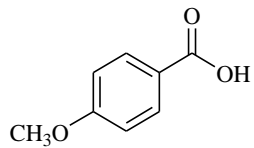
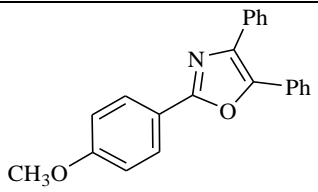
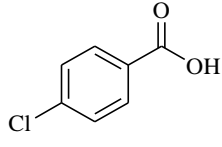
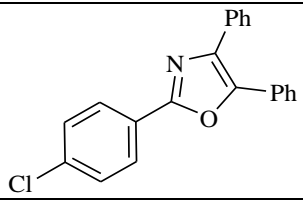
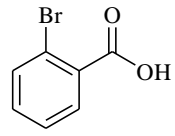
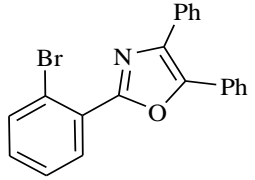
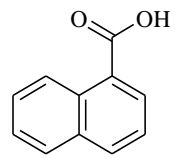
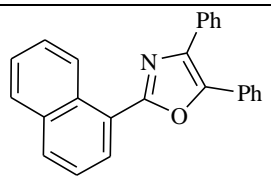
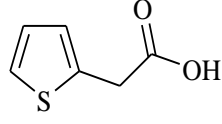
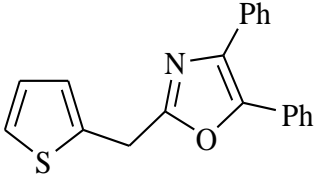
۲-بنزهیدریل-۴،۵-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۹) [۲۵]  
**2-benzhydryl-4,5-diphenyloxazole**: m.p. = 47-48 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 7.88-7.85 (m, 2H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 5H), 7.35-7.23 (m, 10H), 7.18-7.16 (m, 3H), 5.73 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 159.7, 145.7, 144.7, 143.8, 137.1, 130.0, 129.7, 129.4, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.1, 126.8, 126.4, 126.1, 124.6, 122.5, 58.3.

۲-فنیل اتیل-۴،۵-دی فنیل اکسازول (جدول ۲، ردیف ۱۰) [۴۸]  
**2-phenethyl-4,5-diphenyloxazole**: m.p. = 90-92 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 7.70-7.66 (m, 6H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 3H), 3.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm: 172.2, 146.9, 141.9, 140.7, 130.0, 129.7, 129.3, 129.1, 128.6, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6, 126.9, 126.1, 31.1, 31.0.

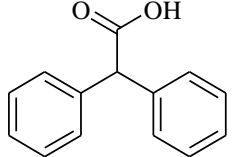
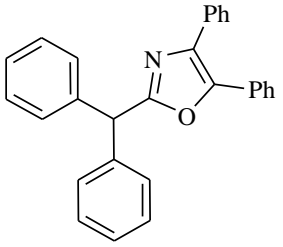
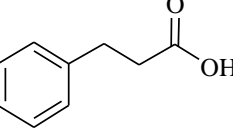
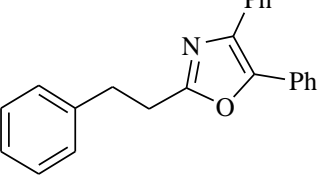
## نتیجه‌ها و بحث

در مطالعه‌های اولیه ما، دیده شد که افزایش بنزوئین به مخلوطی از بنزوئیک اسید و آمونیوم استات اکسازول مربوطه را تولید می‌کند. واکنش بدون نیاز به حلال آلی و کاتالیست انجام شد. به‌منظور بهینه کردن شرایط واکنش، واکنش بنزوئین به‌عنوان واکنشگر محدود کننده با مقدارهای مولی متفاوت بنزوئیک اسید و آمونیوم استات در دماهای گوناگون بررسی شد. انجام واکنش با استفاده از مقدارهای اضافی بنزوئیک اسید و آمونیوم استات باعث تسریع واکنش و بهبود بازده می‌شود. بهترین نسبت مولی واکنش‌دهنده‌ها ۱:۱/۵:۴ به ترتیب مربوط به بنزوئین، بنزوئیک اسید و آمونیوم استت بود. اثر دما روی این واکنش نیز بررسی شد. واکنش در ۱۲۰ درجه سلسیوس به‌خوبی

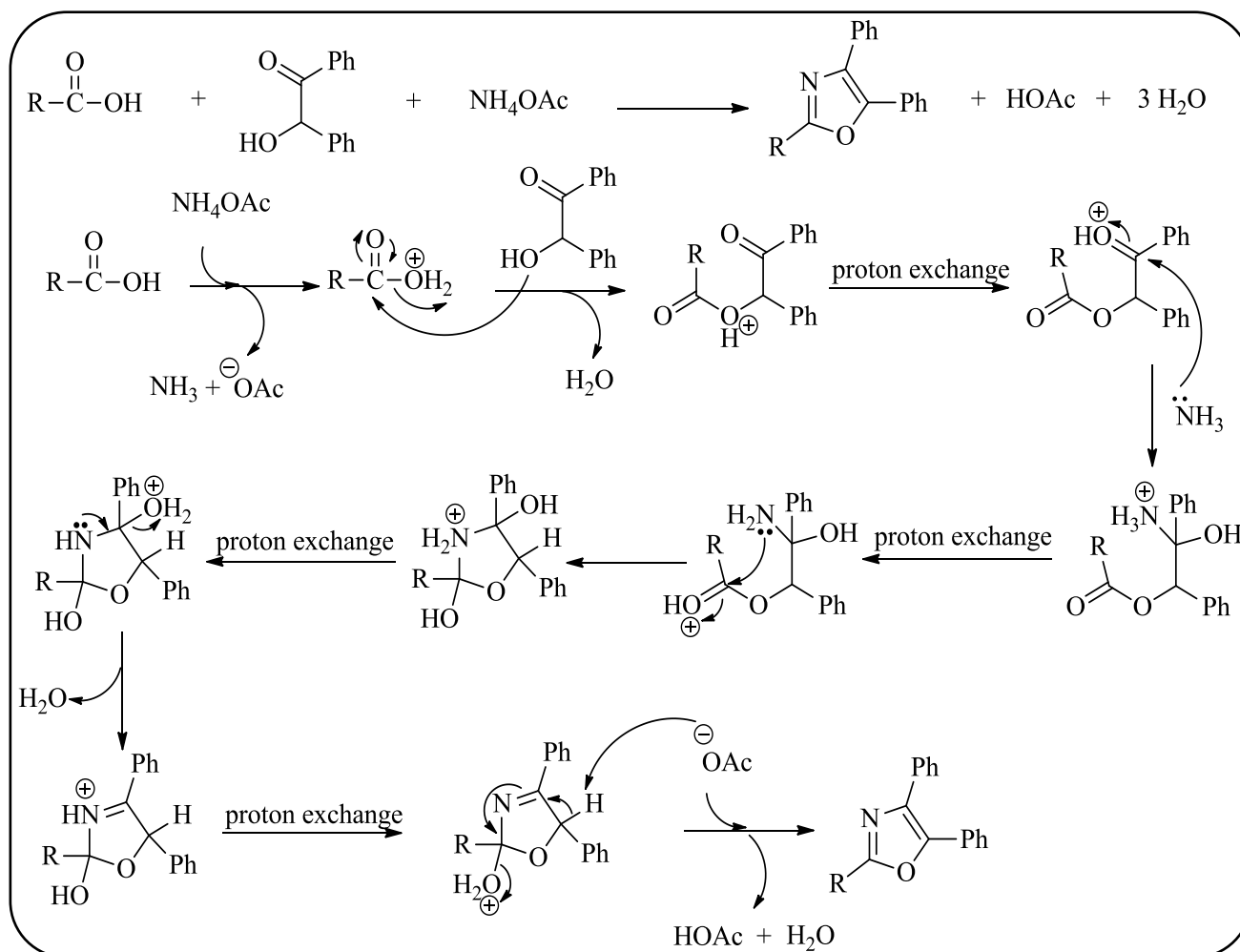
جدول ۲ - تهیه ۵،۴-دی فیل-۲(R)-اکسازولها از واکنش بنزوئین، کربوکسیلیک اسید و آمونیوم استات در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس<sup>۱</sup>

ردیف	کربوکسیلیک اسید	۵،۴-دی فیل-۲(R)-اکسازول	زمان (دقیقه)	بازده %	دمای ذوب تجربی °C دمای ذوب گزارش شده [منبع]
۱			۶۰	۹۵	۱۱۶-۱۱۴ ۱۱۵-۱۱۴ [۳۳]
۲			۷۰	۹۵	۱۳۲-۱۳۰ ۱۳۱-۱۳۰ [۳۳]
۳			۵۵	۹۷	۱۷۴-۱۷۳ ۱۷۵-۱۷۳ [۴۵]
۴			۸۵	۸۶	۱۱۴-۱۱۰ ۱۱۲-۱۱۱ [۳۳]
۵			۶۵	۸۸	۱۳۶-۱۳۴ ۱۳۶-۱۳۵ [۳۳]
۶			۹۰	۸۰	۱۳۱-۱۲۹
۷			۹۰	۹۳	۱۲۷-۱۲۶
۸			۱۶۵	۷۸	۱۲۲-۱۱۹

جدول ۲ - تهیه ۵،۴-دی فنیل-۲-(R)-اکسازولها از واکنش بنزوتین، کربوکسیلیک اسید و آمونیوم استات در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس<sup>۱</sup> (ادامه)

ردیف	کربوکسیلیک اسید	۵،۴-دی فنیل-۲-(R)-اکسازول	زمان (دقیقه)	بازده %	دمای ذوب تجربی °C دمای ذوب گزارش شده [منبع]
۹			۱۷۰	۷۵	۴۸-۴۷ ۴۸-۴۷ [۲۵]
۱۰			۱۸۰	۸۸	۹۲-۹۰

۱ شرایط واکنش: بنزوتین (۱ میلی مول)، کربوکسیلیک اسید (۱/۵ میلی مول)، آمونیوم استات (۴ میلی مول)  
۲ بازده واکنش مربوط به فراورده‌های خالص سازی شده می‌باشد.



شکل ۱ - مکانیسم پیشنهادی تهیه اکسازولها از کربوکسیلیک اسیدها

فراورده‌ها به‌سادگی با افزودن آب به مخلوط واکنش جدا شده و به صورت خالص تهیه شدند.

این حدواسط در حضور آمونیوم استات اضافی به‌عنوان آبگیر فراورده اکسازول مربوطه را می‌دهد [۴۹].

### قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه خلیج فارس بوشهر صمیمانه تشکر می‌نمایند.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۶/۱۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۰۲

### نتیجه‌گیری

یک روش آسان و کارآمد برای سنتز اکسازولها از اسیدهای کربوکسیلیک به‌عنوان ماده اولیه ارابه شد. در این روش اسیدهای کربوکسیلیک گوناگون با بنزوئین و آمونیوم استات واکنش داده و اکسازولهای مربوطه را با بازده‌های بالا تا درخشان تولید کردند. واکنش‌ها بدون استفاده از حلال و کاتالیست انجام شدند. این روش همچنین، برتری جداسازی آسان فراورده‌ها را به همراه داشت؛

### مراجع

- [1] Turchi I.J., Dewar M.J.S., *Chemistry of Oxazoles*, *Chem. Rev.*, **75(4)**: 389-437 (1975).
- [2] Palmer D.C., Venkatraman S., Lowe D., Levin J.L., Laakso L.M., Gribble G.W., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part A", John Wiley & Sons Inc., N.J. Hoboken (2004).
- [3] Pattenden G., *Synthetic Studies with Natural Oxazoles and Thiazoles*, *J. Heterocycl. Chem.*, **29(3)**: 607-618 (1992).
- [4] Yeh V.S.C., *Recent Advances in the Total Syntheses of Oxazole-Containing Natural Products*, *Tetrahedron*, **60(52)**: 11995-12042 (2004).
- [5] Zhang H.-Zh., Zhao Zh.-L., Zhou Ch.-H., *Recent Advance in Oxazole-Based Medicinal Chemistry*, *Eur. J. Med. Chem.*, **144**: 444-492 (2018).
- [6] Turner C.D., Liang H.S., *Recent Advances in the Assembly of Tri-substituted Oxazoles*, *Curr. Org. Chem.*, **15(16)**: 2846-2870 (2011).
- [7] Ibrar A., Khan I., Abbas N., Farooq U., Khan A., *Transition-Metal-Free Synthesis of Oxazoles: Valuable Structural Fragments in Drug Discovery*, *RSC Adv.*, **6(95)**: 93016-93047 (2016).
- [8] Wang Z., "Robinson-Gabriel Oxazole Synthesis" in *Comprehensive Organic Name Reactions*, John Wiley & Sons Inc., N.J. Hoboken (2010).
- [9] Wipf P., Aoyama Y., Benedum T.E., *A Practical Method for Oxazole Synthesis by Cycloisomerization of Propargyl Amides*, *Org. Lett.*, **6(20)**: 3593-3595 (2004).
- [10] Dos Santos A., El Kaim L., Grimaud L., Ronsseray C., *Unconventional Oxazole Formation from Isocyanides*, *Chem. Commun.*, **2009(26)**: 3907-3909 (2009).
- [11] El Kaim L., Grimaud L., Schiltz A., *One-Pot Synthesis of Oxazoles Using Isocyanide Surrogates*, *Tetrahedron Lett.*, **50(37)**: 5235-5237 (2009).
- [12] Nagayoshi K., Sato T., *One-Step Synthesis of Oxazoles from Ketones and Nitriles Using Copper (II) Trifluoromethanesulfonate as a Key Reagent*, *Chem. Lett.*, **12(9)**: 1355-1356 (1983).

- [13] Lee J.C., Hong T., [A Novel and Direct Synthesis of 2-Alkyl-5-aryl Disubstituted Oxazoles](#), *Tetrahedron Lett.*, **38(52)**: 8959-8960 (1997).
- [14] Lee J.C., Song I.G., [Mercury\(II\) p-Toluenesulfonate Mediated Synthesis of Oxazoles under Microwave Irradiation](#), *Tetrahedron Lett.*, **41(31)**: 5891-5894 (2000).
- [15] Kawano Y., Togo H., [Iodoarene-Mediated One-Pot Preparation of 2,4,5-Trisubstituted Oxazoles from Ketones](#), *Synlett* **19(2)**: 217-220 (2008).
- [16] Kawano Y., Togo H., [Iodoarene-Catalyzed One-Pot Preparation of 2,4,5-Trisubstituted Oxazoles from Alkyl Aryl Ketones with mCPBA in Nitriles](#), *Tetrahedron* **65(31)**: 6251-6256 (2009).
- [17] Ishiwata Y., Togo H., [Iodoarene-Mediated One-Pot Preparation of 2,5-Disubstituted and 2,4,5-Trisubstituted Oxazoles from Alkyl Aryl Ketones with Oxone in Nitriles](#), *Tetrahedron* **65(51)**: 10720-10724 (2009).
- [18] Saito A., Hyodo N., Hanzawa, Y., [Synthesis of Highly Substituted Oxazoles Through Iodine\(III\)-Mediated Reactions of Ketones with Nitriles](#), *Molecules*, **17(9)**: 11046-11055 (2012).
- [19] Selvi T., Srinivasan K., [Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted Oxazoles Through Tin\(IV\) Chloride-Mediated Reaction of trans-2-Aryl-3-nitro-cyclopropane-1,1-dicarboxylates with Nitriles](#), *Chem. Commun.*, **50(74)**: 10845-10848 (2014).
- [20] Das J., Reid J.A., Kronenthal D.R., Singh J., Pansegrau P.D., Mueller R.H., [Novel Methods for Syntheses of Substituted Oxazoles by Cyclization of Vinyl Bromides](#), *Tetrahedron Lett.*, **33(51)**: 7835-7838 (1992).
- [21] Schuh K., Glorius F., [A Domino Copper-Catalyzed C-N and C-O Cross-Coupling for the Conversion of Primary Amides into Oxazoles](#), *Synthesis* **2007(15)**: 2297-2306 (2007).
- [22] Ferreira P.M.T., Monteiro, L.S., Pereira G., [Synthesis of Substituted Oxazoles from N-Acyl- \$\beta\$ -hydroxyamino Acid Derivatives](#), *Eur. J. Org. Chem.*, **2008(27)**: 4676-4683 (2008).
- [23] Ferreira P.M.T., Castanheira E.M.S., Monteiro L.S., Pereira G., Vilaca H., [A Mild High Yielding Synthesis of Oxazole-4-carboxylate Derivatives](#), *Tetrahedron* **66(45)**: 8672-8680 (2010).
- [24] Misra N.C., Ila H., [4-Bis\(methylthio\)methylene-2-phenyloxazol-5-one: Versatile Template for Synthesis of 2-Phenyl-4,5-functionalized Oxazoles](#), *J. Org. Chem.*, **75(15)**: 5195-5202 (2010).
- [25] Martin R., Cuenca A., Buchwald, S.L., [Sequential Copper-Catalyzed Vinylation/Cyclization: An Efficient Synthesis of Functionalized Oxazoles](#), *Org. Lett.*, **9(26)**: 5521-5524 (2007).
- [26] Cheung C.W., Buchwald S.L., [Room Temperature Copper\(II\)-Catalyzed Oxidative Cyclization of Enamides to 2,5-Disubstituted Oxazoles via Vinylic C-H Functionalization](#), *J. Org. Chem.*, **77(17)**: 7526-7537 (2012).
- [27] Panda N., Mothkuri R., [Synthesis of Substituted Oxazoles from Enamides](#), *New J. Chem.*, **38(12)**: 5727-5735 (2014).



- [28] Bathula S.R., Reddy M.P., Rao Viswanadham K.K.D., Sathyanarayana P., Reddy M.S., [Access to Di- and Trisubstituted Oxazoles by NBS-Mediated Oxidative Cyclisation of N-Acyl Amino Acid Derivatives](#), *Eur. J. Org. Chem.*, **2013(21)**: 4552-4557 (2013).
- [29] Wan Ch., Zhang J., Wang S., Fan J., Wang, Z., [Facile Synthesis of Polysubstituted Oxazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Oxidative Cyclization](#), *Org. Lett.*, **12(10)**: 2338-2341 (2010).
- [30] Xie J., Jiang H., Chenga Y., Zhu C., [Metal-Free, Organocatalytic Cascade Formation of C–N and C–O Bonds Through Dual sp<sup>3</sup> C–H Activation: Oxidative Synthesis of Oxazole Derivatives](#), *Chem. Commun.*, **48(7)**: 979-981 (2012).
- [31] Davies P.W., Cremonesi A., Dumitrescu L., [Intermolecular and Selective Synthesis of 2, 4,5-Trisubstituted Oxazoles by a Gold-Catalyzed Formal \[3+ 2\] Cycloaddition](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50(38)**: 8931-8935 (2011).
- [32] Xu Z., Zhang C., Jiao N., [Synthesis of Oxazoles through Copper-Mediated Aerobic Oxidative Dehydrogenative Annulation and Oxygenation of Aldehydes and Amines](#), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51(45)**: 11367-11370 (2012).
- [33] Hu P., Wang Q., Yan Y., Zhang S., Zhang B., Wang Z., [CuI-catalyzed and air promoted oxidative cyclization for one-pot synthesis of polyarylated oxazoles](#), *Org. Biomol. Chem.*, **11(26)**: 4304-4307 (2013).
- [34] Samimi H.A., Mohammadi S., [A New Approach to Ring Expansion of Keto Aziridines to 2,5-Diaryloxazoles](#), *Synlett*, **24(2)**: 223-225 (2013).
- [35] Samimi H.A., Dadvar F., [N-Bromosuccinimide as a Brominating Agent for the Transformation of NH \(or N-Benzyl\) Ketoaziridines into Oxazoles](#), *Synthesis*, **47(13)**: 1899-1904 (2015).
- [36] Ning Y., Otani Y., Ohwada T., [Base-Induced Transformation of 2-Acyl-3-alkyl-2 H-azirines to Oxazoles: Involvement of Deprotonation-Initiated Pathways](#), *J. Org. Chem.*, **82(12)**: 6313-6326 (2017).
- [37] Reddy M.R., Reddy G.N., Mehmood U., Hussein I.A., Rahman S.U., Harrabi K., Reddy B.V.S., [Copper \(II\) Triflate Catalyzed Synthesis of 2,4-Disubstituted Oxazoles from  \$\alpha\$ -Diazoketones](#), *Synthesis*, **47(21)**: 3315-3320 (2015).
- [38] Li J.L., Wang Y.C., Li W.Z., Wang H.S., Mo D.L., Pan Y.M., [A Facile Synthesis of 2,5-Disubstituted Oxazoles via a Copper-Catalyzed Cascade Reaction of Alkenes with Azides](#), *Chem. Commun.*, **51(100)**: 17772-17774 (2015).
- [39] Sarkar R., Mukhopadhyay Ch., [A Convenient Strategy to 2,4,5-Triaryl and 2-Alkyl-4,5-Diaryl Oxazole Derivatives through Silver-Mediated Oxidative C-O Cross Coupling/Cyclization](#), *Tetrahedron Lett.*, **56(25)**: 3872-3876 (2015).
- [40] Chatterjee T., Cho J.Y., Cho E.J., [Synthesis of Substituted Oxazoles by Visible-light Photocatalysis](#), *J. Org. Chem.*, **81(16)**: 6995-7000 (2016).
- [41] Han X.L., Zhou C.J., Liu X.G., Zhang S.S., Wang H., Li Q., [Regioselective Synthesis of 5-Aminooxazoles via Cp\\* Co\(III\)-Catalyzed Formal \[3+2\] Cycloaddition of N-\(Pivaloyloxy\) Amides with Ynamides](#), *Org. Lett.*, **19(22)**: 6108-6111 (2017).

- [42] Zhao Y., Hu Y., Wang C., Li X., Wan B., [Tf<sub>2</sub>NH-Catalyzed Formal \[3+2\] Cycloaddition of Ynamides with Dioxazoles: A Metal-Free Approach to Polysubstituted 4-Aminooxazoles](#), *J. Org. Chem.*, **82(7)**: 3935-3942 (2017).
- [43] Yang W., Zhang R., Yi F., Cai M., [A Heterogeneous Gold \(I\)-Catalyzed \[2+ 2+1\] Annulation of Terminal Alkynes, Nitriles, and Oxygen Atoms Leading to 2,5-Disubstituted Oxazoles](#), *J. Org. Chem.*, **82(10)**: 5204-5211 (2017).
- [44] Pan J., Li X., Qiu X., Luo X., Jiao N., [Copper-Catalyzed Oxygenation Approach to Oxazoles from Amines, Alkynes, and Molecular Oxygen](#), *Org. Lett.*, **20(9)**: 2762-2765 (2018).
- [45] Buttke K., Baumgärtel H., Niclas H.J., Schneider M., [Synthese, Struktur und Photophysikalische Eigenschaften von Polyarylierten Imidazolen und Oxazolen](#), *Adv. Synth. Catal.*, **339(1)**: 721-728 (1997).
- [46] Tanaka A., Hattori K., Taniguchi K., Okitsu O., Tabuchi S., Nishio M., Nagakura Y., Maeda N., Murai H., Seki J., [Replacing the Cyclohexene-linker of FR181157 Leading to Novel IP Receptor Agonists: Orally Active Prostacyclin Mimetics. Part 6](#), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16(18)**: 4861-4864 (2006).
- [47] Meanwell N.A., Rosenfeld M.J., Wright J.J.K., Brassard C.L., Buchanan J.O., Federici M.E., Fleming J.S., Gamberdella M., Hartl K.S., Zavoico G.B., Seilerf S.M., [Nonprostanoid Prostacyclin Mimetics. 4. Derivatives of 2-\[3-\[2-\(4,5-Diphenyl-2-oxazolyl\)ethyl\] phenoxy\]acetic Acid Substituted  \$\alpha\$  to the Oxazole Ring](#), *J. Med. Chem.*, **36(24)**: 3871-3883 (1993).
- [48] Shibata K., Hanafi M., Fujii J., Sakanaka O., Inuma K., Ueki M., Taniguchi M., [UK-2A, B, C and D, Novel Antifungal Antibiotics from Streptomyces sp. 517-02 III. Absolute Configuration of an Antifungal Antibiotic, UK-2A, and Consideration of Its Conformation](#), *J. Antibiot.*, **51(12)**: 1113-1116 (1998).
- [49] Keni M., Tepe J.J., [One-Pot Friedel– Crafts/Robinson– Gabriel Synthesis of Oxazoles Using Oxazolone Templates](#), *J. Org. Chem.*, **70(10)**: 4211-4213 (2005).