

# PRIPRAVA IZOMERNIH 2-AMINOSUPSTITUIRANIH CIJANOFENOLA, KLJUČNIH PREKURSORA U SINTEZI CIJANOBENZOKSAZOLA

## PREPARATION OF ISOMERIC 2-AMINOSUBSTITUTED CYANOPHENOLS, KEY PRECURSORS IN THE SYNTHESIS OF CYANOBENZOXAZOLES

Katarina Ištef, Tea Vujičić, Lucija Ptiček, Livio Racané

Zavod za primijenjenu kemiju, Tekstilno-tehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Prilaz baruna Filipovića 28a, 10000 Zagreb

### UVOD

Benzoksazolni derivati pokazuju širok spektar biološke aktivnosti i ekstenzivno se istražuju zbog dobrih farmakoloških svojstava. Najraširenija metoda za pripremu derivata zasniva se na klasičnoj kondenzacijskoj reakciji supstituiranih 2-aminofenola s aldehidima, karboksilnim kiselinama ili derivatima karboksilnih kiselina pri čemu se dobivaju 2-supstituirani benzoksazoli.

Cilj ovog rada bila je priprema i izolacija izomernih cijano-supstituiranih 2-aminofenola reakcijama nitiranja te potom redukcije dobivenih nitro-derivata polazeći od komercijalno dostupnih 2-, 3- i 4-cijanofenola.

### REZULTATI I RASPRAVA

Reakcija nitiranja izomernih cijanofenola provedena je uz dimeću nitratnu kiselinu u ledenoj octenoj kiselini kao što je prikazano na Shemi 1.

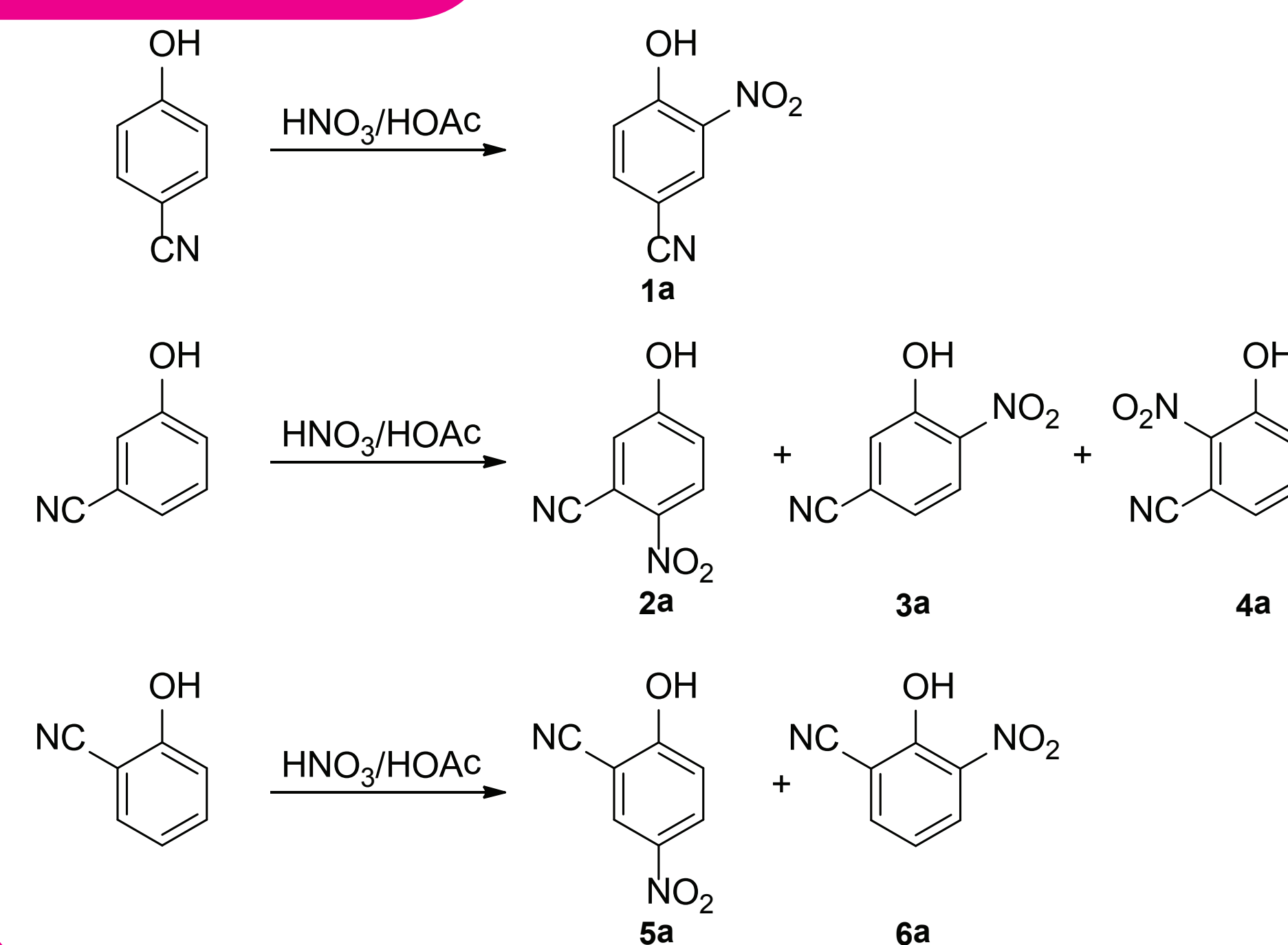
Nitiranje 3-cijanofenola primjenom reakcijskih uvjeta opisanih u literaturi za pripremu 4-cijano-2-nitrofenola<sup>1</sup> dala je očekivanu smjesu izomernih nitro produkata **2a**, **3a** i **4a** u osrednjem iskorištenju (Tablica 1). U cilju povećanja ukupnog iskorištenja provedeno je istraživanje utjecaja temperature i vremena trajanja reakcije na tijek reakcije. Pokazalo se da temperatura bitno utječe na iskorištenje na produktima te su pronađeni optimalni uvjeti za nitiranje 3-cijanofenola pri čemu se provođenjem reakcije na 30 – 35 °C kroz dva sata dobiju 3-cijano-4-nitrofenol u iskorištenju od 27%, 5-cijano-2-nitrofenol u iskorištenju od 28% i 3-cijano-2-nitrofenol u iskorištenju od 18%. Za nitiranje 2-cijanofenola nađeno je da se provođenjem reakcije na 15 – 20 °C kroz dva sata postižu najbolja iskorištenja: 2-cijano-4-nitrofenol 35% i 2-cijano-6-nitrofenol 36%. Čisti produkti nitiranja izolirani su prekristalizacijom i/ili kolonskom kromatografijom. Ciljani 2-aminosupstituirani cijanofenoli **1b**, **3b**, **4b**, **6b** dobiveni su redukcijom odgovarajućih nitro-derivata **1a**, **3a**, **4a**, **6a** kao što je prikazano na Shemi 2. Redukcija 4-cijano-2-nitrofenola (**1a**) provedena je elementarnim vodikom uz Pd/C kao katalizator prema opisanoj metodi<sup>1</sup> te je dobiven 2-amino-4-cijanofenol (**1b**) u iskorištenju od 72%. Prema opisanim metodama za aromatske nitro-derivate<sup>2-4</sup> provedene su reakcije redukcije nitro-derivata sa uobičajenim laboratorijskim reducensima: SnCl<sub>2</sub>, Fe i Zn. Rezultati naših istraživanja prikazani su u Tablici 2.

Reakcijski uvjeti redukcije optimirani su na lako dostupnom nitrofenolu **1a** s ciljem dobivanja 2-amino-derivata **1b**, ne samo u dobrom iskorištenju, nego i upotrebom vode kao zelenog otapala. Pokazalo se da se uz 4 ekvivalenta SnCl<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O u kloridno-kiselom vodenom mediju na temperaturi refluksa kroz 20 minuta dobiju ciljani 2-aminofenolni-derivati u odličnim iskorištenjima: 2-amino-4-cijanofenol (**1b**) 89%, 2-amino-5-cijanofenol (**3b**) 96% i 2-amino-3-cijanofenol (**4b**) 97%. Jedino je 6-amino-2-cijanofenol (**6b**) dobiven u osrednjem iskorištenju od 66%.

### LITERATURA

- R. Lok, R. E. Leone, A. J. Williams, Facile Rearrangements of Alkynylamino Heterocycles with Noble Metal Cations, *J. Org. Chem.* 61 (1996) 3289 – 3297.
- F. D. Bellamy, K. Ou, Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Stannous Chloride in Non Acidic and Non Aqueous Medium, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 839 – 842.
- V. Hrobáriková, P. Hrobárik, P. Gajdoš, I. Fitilís, M. Fakis, P. Persephonis, P. Zahradnik, Benzothiazole-Based Fluorophores of Donor-p-Acceptor-p-Donor Type Displaying High Two-Photon Absorption, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 3053 – 3068.
- B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* 5<sup>th</sup> Ed., Longman Group UK Limited, 1989, 888 – 905.

### Shema 1.

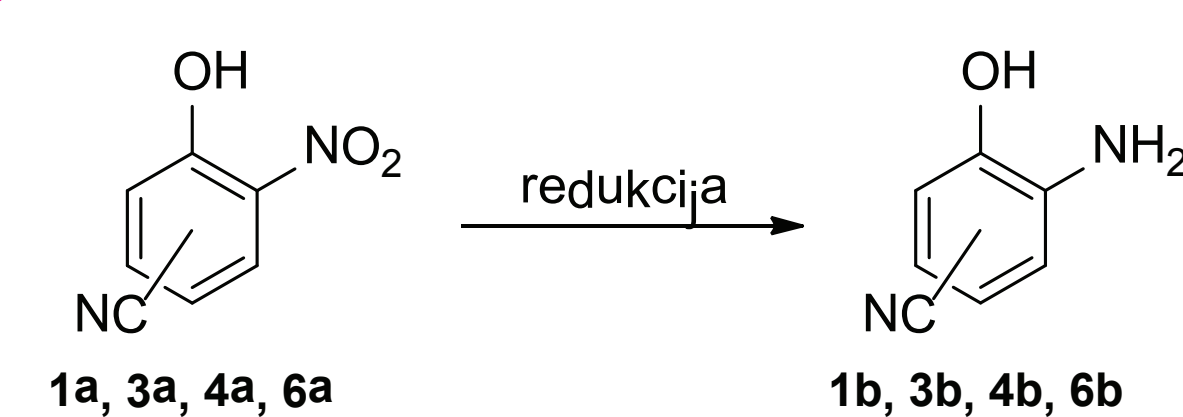


Tablica 1. Provedene reakcije nitiranja i iskorištenja na dobivenim produktima.

Supstrat	Temperatura/ °C	Vrijeme trajanja reakcije	Iskorištenje na sirovim produktima %	Iskorištenje na produktu %
4-cijanofenol	50 – 60	30 min	95	95
				23
				2a
3-cijanofenol	50 – 60	30 min	62	16
				12
				21
				3a
				12
				4a
3-cijanofenol	45 – 50	2 h + 24 h r.t.	74	27
				2a
				20
				3a
				19
				4a
3-cijanofenol	35 – 40	2 h + 24 h r.t.	82	23
				2a
				20
				3a
				13
				4a
2-cijanofenol	30 – 35	2 h + 48 h r.t.	73	27
				2a
				28
				3a
				18
				4a
2-cijanofenol	30 – 35	2 h + 48 h r.t.	-*	-
	20 – 25	2 h	78	27
				35
			5a	
2-cijanofenol	15 – 20	2 h	80	35
				36
			6a	

\*izolirana smjesa produkata i visokomolekularnih nusprodukata

### Shema 2.



Tablica 2. Provedene reakcije redukcije i iskorištenja na dobivenim produktima.

Supstrat	Reducens	Otapalo	Temperatura/ °C	Vrijeme trajanja reakcije/ min	Iskorištenje na produktu %
4-cijano-2-nitrofenol	H <sub>2</sub> (10% Pd/C)	EtOH/EtOAc	r.t.	120	72
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (5 eq)	aps. EtOH	refluks	30	79
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (5 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	30	62
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (5 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	15	73
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (6 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	15	72
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (4 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	15	89
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (3.3 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	30	81*
	Fe (4.5 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	60 – 70°	45	40*
	Fe (4.5 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	80 – 90°	45	40*
	Fe (4.5 eq)	80% EtOH/HCl	80 – 90°	45	43*
5-cijano-2-nitrofenol	Zn (5 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	90	30	/
	Zn (5 eq)	EtOH/NaOH	100	60	/
3-cijano-2-nitrofenol	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (5 eq)	EtOAc	refluks	60	98
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (4 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	20	96
2-cijanofenol	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (5 eq)	EtOAc	refluks	60	97
	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (4 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	20	97
2-cijanofenol	SnCl <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O (4 eq)	H <sub>2</sub> O/HCl	refluks	20	66

\* sirovi produkt

\* reakcija provedena u ultrazvučnoj kupelji