

М. Мадесклер, Ф. Леаль, В. Вебер, К. Декомбат, В. П. Зайцев*^а,
Ю. В. Зайцева^а

**НЕОЖИДАННЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ГИДРОКСИМЕТИЛ-2-ОКСАЗОЛИДИНОВ С ИЗОЦИАНАТАМИ**

Изучено взаимодействие гидроксиметил-2-оксазолидинонов с 4-хлорфенилизоцианатом и фенилизоцианатом. Установлено, что исследуемые гидроксиметил-2-оксазолидиноны могут реагировать с изоцианатами или только по группе NH, или по группам NH и OH.

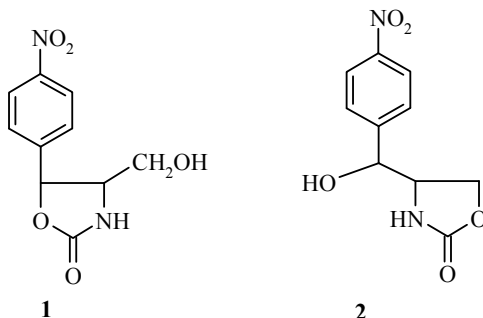
Ключевые слова: гидроксиметил-2-оксазолидинон, фенилизоцианат, 4-хлорфенилизоцианат.

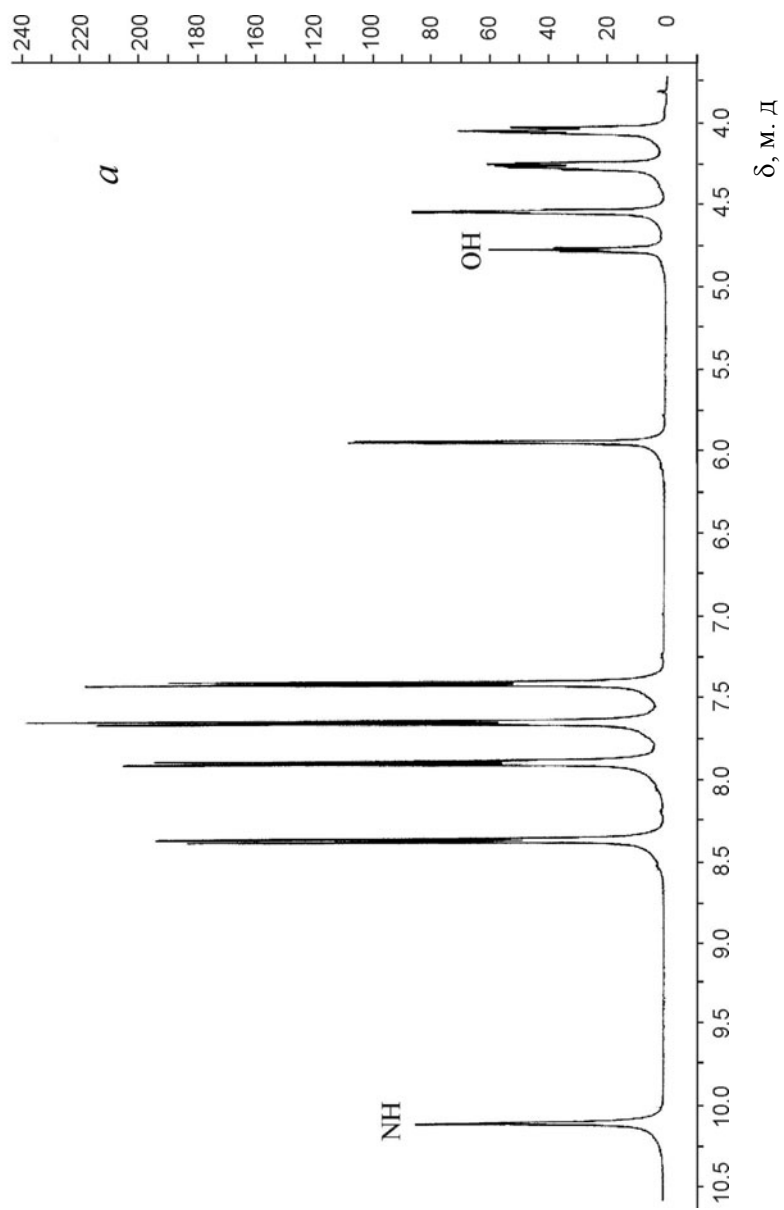
Уретаны находят применение в качестве лекарственных средств, например Карбахолин и Прозерин [1], гербицидов – Карбарил, Карбофуран и другие [2]. Полиуретановые волокна, клеи, лаки и каучуки широко применяются в строительстве и легкой промышленности.

В то же время широко известны своей биологической активностью соединения, содержащие оксазолидиноновое кольцо [3, 4].

Ранее из (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола нами были получены изомерные (4*S*,5*S*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-1,3-оксазолидин-2-он (**1**) и (1'*S*,4*S*)-4-[гидрокси(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (**2**) [3, 4].

С целью получения уретанов на основе соединений **1** и **2** в настоящей работе изучено их взаимодействие с 4-хлорфенилизоцианатом (**3**) и фенилизоцианатом (**4**).





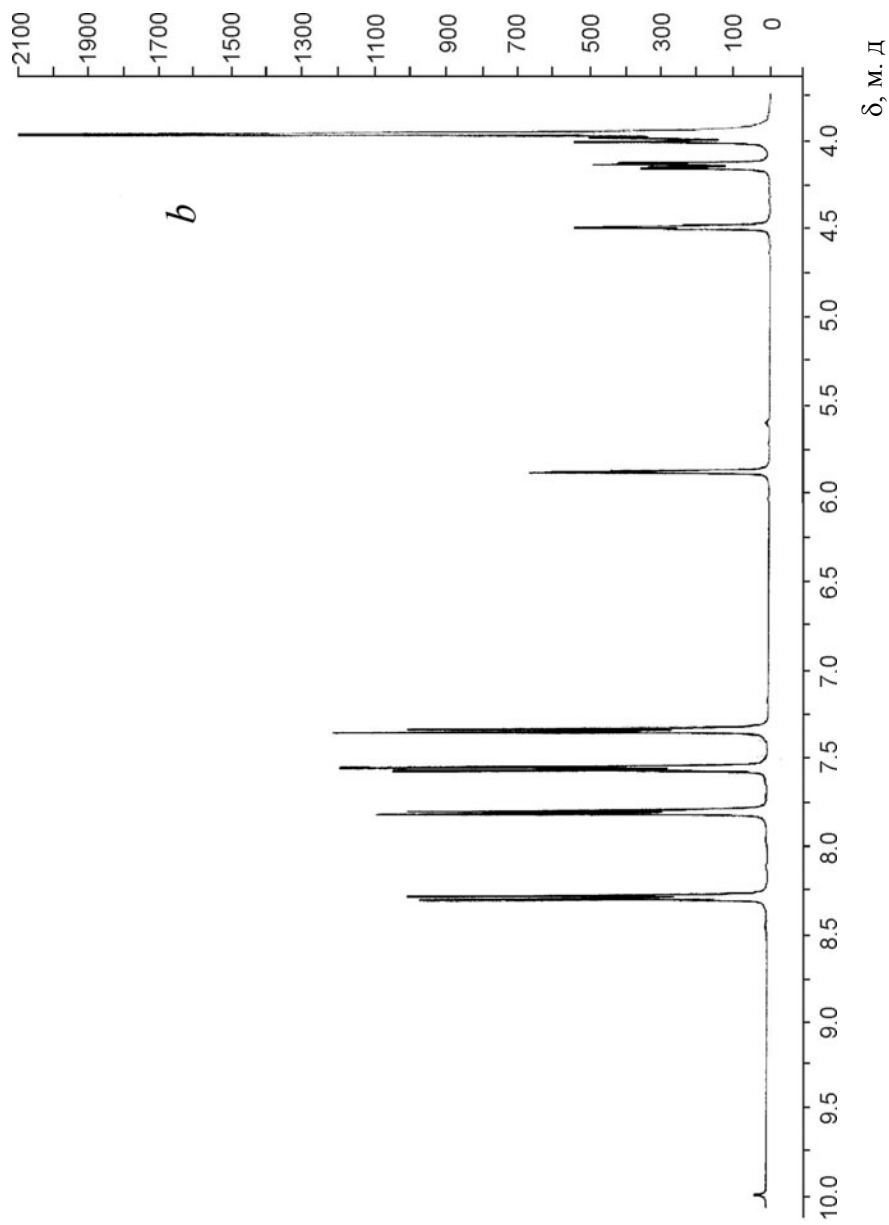


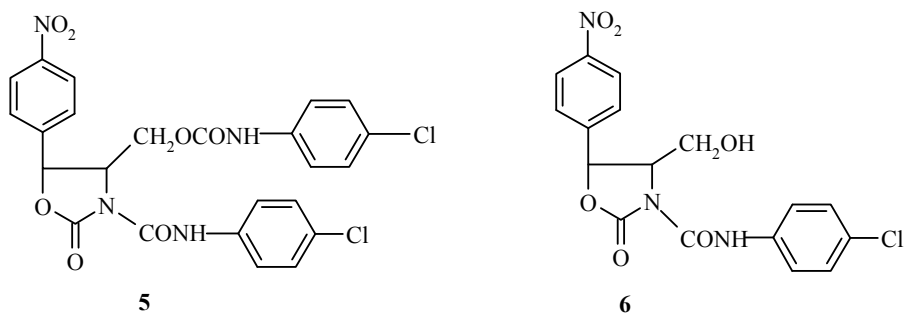
Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H соединения 6, *a* – в ацетоне- d_6 , *b* – в ацетоне- d_6 в присутствии D_2O

При обработке (1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиола смесью вода – насыщенный раствор карбоната калия в мета-ноле (1 : 1) образуется смесь соединений **1** и **2**, из которой в чистом виде достаточно легко может быть получено соединение **2**. Соединение **1** является труднодоступным и выделяется колоночной хроматографией с последующей перекристаллизацией [3, 4].

В связи с этим первые опыты проводили между смесью соединений **1** и **2**, содержащей около 75% соединения **1**, и изоцианатом **3**. При использовании изоцианата **3** в количестве, эквимольном оксазолидин-2-ону, предполагалось получить уретан только из соединения **1**, исходя из различия в реакционной способности первичной и вторичной групп ОН. Реакцию проводили в кипящем бензоле в течение 1 сут. После охлаждения реакцию смесь отфильтровали от осадка, который оказался, по данным ТСХ, в основном смесью исходных веществ **1** и **2**. В бензольном растворе с помощью ТСХ обнаруживается до шести веществ, из них четыре в следовых количествах.

Хроматографированием на колонке с выходами 25% каждое были выделены два основных вещества, которые, по данным ЯМР ¹Н и судя по количеству каждого, являются производными соединения **1**: (4*S*,5*S*)-5-(4-нитрофенил)-3-[(4-хлорфенил)карбамоил]-4-[[4-(4-хлорфенил)карбамоил]-оксиметил]оксазолидин-2-оном (**5**) и (4*S*,5*S*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-3-[(4-хлорфенил)карбамоил]оксазолидин-2-оном (**6**).

В спектре ЯМР ¹Н соединения **5** присутствуют характерные синглеты двух групп NH в области 9.25 и 10.04 м. д. В спектре ЯМР ¹Н соединения **6** присутствует лишь один синглет группы NH в области 10.10 и сигнал группы ОН в области 4.77 м. д., которые исчезают после добавления к образцу капли D₂O. То, что рассматриваемое соединение является монозамещенным производным соединения **1**, помимо его количественного содержания подтверждается также наличием сигнала ОН, исчезающего при добавлении D₂O (рис. 1).

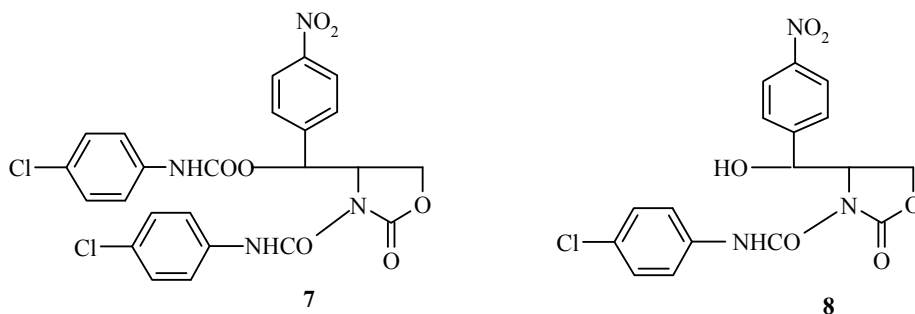


Для получения уретанов и мочевины рекомендуют использовать в качестве растворителей безводные углеводороды, например, бензол или толуол [5]. Проведение реакции в ТГФ дало соединения **5** и **6** приблизительно в том же соотношении, что и при использовании бензола. Недостатком ТГФ является то, что избыточное количество исходных соединений **1** и **2** растворяется в реакционной смеси и не может быть отделено перед хроматографическим разделением веществ **5** и **6**.

Полученные результаты, на наш взгляд, являются неожиданными. Они свидетельствуют о более высокой в данном случае реакционной способности группы NH по сравнению с таковой группы OH. В то же время при взаимодействии 4-гидроксиметил-оксазолидин-2-онов с хлорангидридами кислот более реакционноспособной является группа OH. Ранее нами был получен целый ряд сложных эфиров на основе соединений **1** и **2** [3, 4].

При использовании в качестве исходного оксазолидин-2-она чистого соединения **2** не удалось провести реакцию ни в бензоле, ни в тетрагидрофуране, в том числе, при использовании избытка изоцианата **3**. В то же время, при проведении реакции со смесью, обогащенной соединением **2**, реакция идёт и основным веществом, выделенным из реакционной смеси, является (1*S*,4*S*)-4-[(4-нитрофенил)[(4-хлорфенил)карбамоилокси]метил]-3-[(4-хлорфенил)карбамоил]оксазолидин-2-он (**7**).

Исходя из этого, в дальнейшем при проведении реакции с целью получения соединения **5** использовались смеси, обогащённые соединением **1**, а для получения вещества **7** – смеси, обогащённые соединением **2**.



Таким образом, при взаимодействии соединений **1** и **2** с изоцианатом **3** в зависимости от условий реакции могут быть получены соединения **5–8**.

Аналогичные результаты получены при проведении реакции с изоцианатом **4**.

Необходимо отметить, что ни (4*S*,5*S*)-5-(4-нитрофенил)-4-[(пропаноил)-оксиметил]оксазолидин-2-он, ни (1*S*,4*S*)-4-(4-нитрофенил)пропаноил-оксиметил]оксазолидин-2-он – соответствующие сложные эфиры соединений **1** и **2** – не взаимодействуют с изоцианатами **3** и **4** ни в бензоле, ни в ТГФ, ни в ТГФ в присутствии пиридина и не ацилируются хлорангидридом дихлоруксусной кислоты в хлороформе в присутствии пиридина.

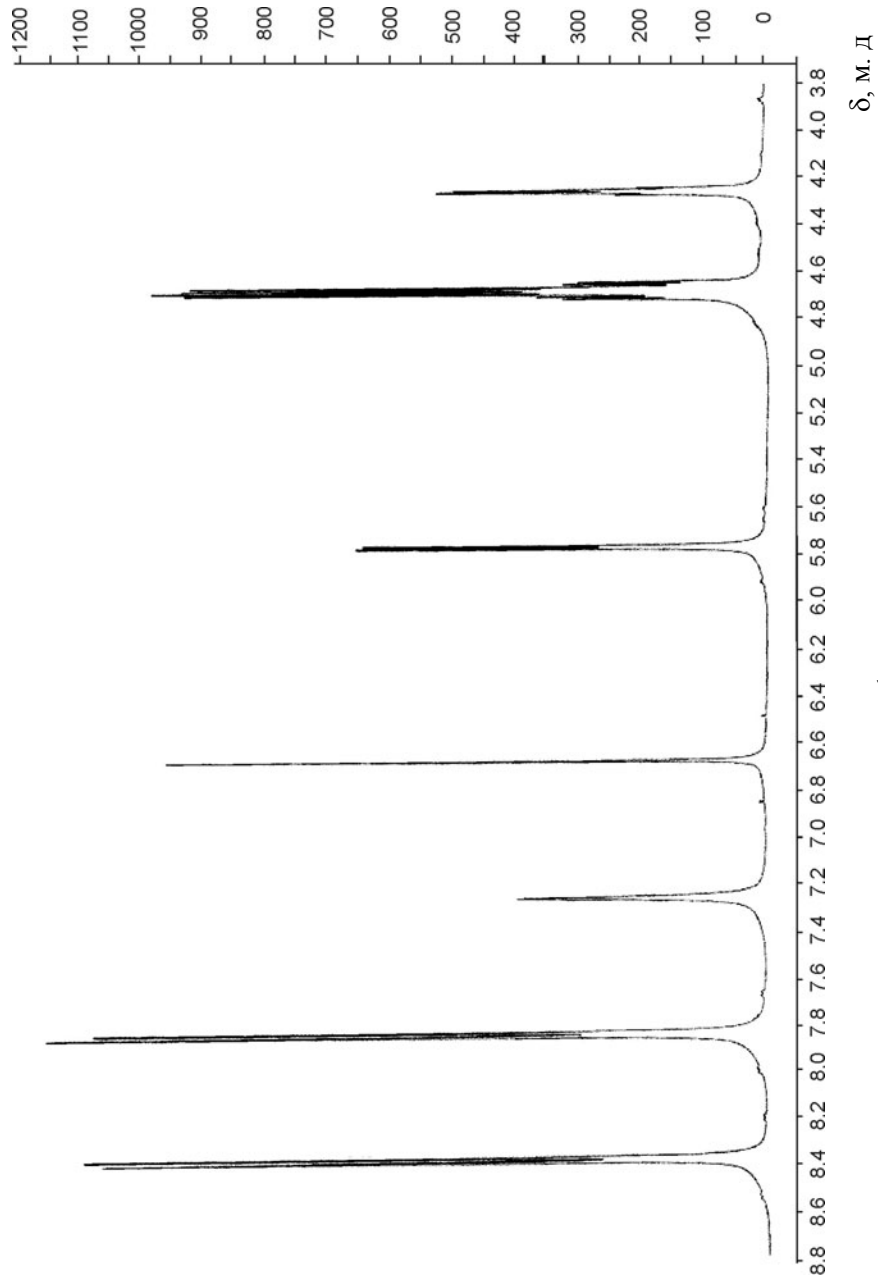


Рис. 2. Спектр ЯМР ^1H соединения 9 в ацетоне- d_6

Отдельная часть настоящей работы посвящена анализу спектров ЯМР ^1H полученных соединений. Чтобы проанализировать влияние сильной электроноакцепторной группы на положение сигналов остальных групп, был получен сложный эфир **9**, строение которого как (4*S*,5*S*)-5-(4-нитрофенил)-4-[(дихлорацетокси)метил]оксазолидин-2-она подтверждено методом РСА [6].

Наличие группы COCHCl_2 в молекуле соединения **9** практически не влияет на положение сигнала группы NH , но сильно смещает в слабое поле сигнал протонов группы CH_2 . В спектре ЯМР ^1H (рис. 2) видно, что протоны группы CH_2 не являются эквивалентными. Их диастереотопный характер в наибольшей степени проявляется в соединении **6**. В этом соединении сигналы протонов группы CH_2 не испытывают влияния сильных электроноакцепторных групп и находятся в более сильном поле по сравнению с сигналом протона CH-N (рис. 1). В соединении **5** сигналы протонов CH_2 и CH-N расположены близко, в связи с чем не идентифицированы отдельно.

В соединениях **7**, **10** – продуктах реакции соединения **2** с 4-хлорфенил- и фенилизоцианатом, соответственно – протоны группы CH_2 не находятся под влиянием электроноакцепторных групп, их сигнал располагается в более сильном поле по отношению к сигналу протона группы CH-N , диастереотопный характер проявляется в незначительной степени, вследствие чего сигнал наблюдается в виде одного сложного мультиплета.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker Avance 500 (500 МГц) в ацетоне- d_6 с калибровкой по растворителю. Температуры плавления определяли на столике Кофлера.

Для проведения реакций использовали бензол марки Merck GR dried с содержанием воды 0.0075%, ТГФ Acros extra dry с содержанием воды менее 50 м. д., хлороформ Acros extra dry с содержанием воды 0.005%, хлорангидрид дихлоруксусной кислоты Acros. В работе использовали хроматографические пластинки с SiO_2 фирмы Merck, порошок SiO_2 марки SDS, хроматографическое выделение всех продуктов проводили на колонке, заполненной SiO_2 (3.5 × 40 см), элюент этилацетат–циклогексан, 4 : 6.

(4*S*,5*S*)-5-(4-Нитрофенил)-3-[(4-хлорфенил)карбамоил]-4-[(4-хлорфенил)карбамоил]оксиметил}оксазолидин-2-он (5) и (4*S*,5*S*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-3-[(4-хлорфенил)карбамоил]оксазолидин-2-он (6). А. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещают 3 г (12.6 ммоль) смеси соединений **1** и **2**, содержащей 75% соединения **1**, 1.4 г (9.1 ммоль) изоцианата **3**, 50 мл бензола и кипятят в течение 1 сут при перемешивании. После охлаждения реакционной смеси отфильтровывают осадок (1.6 г), который в основном является смесью соединений **1** и **2**. Бензол отгоняют на роторном испарителе. Остаток растворяют в элюенте и хроматографируют.

Первым получают соединение **5** (R_f 0.56). Выход 1.3 г (25% в пересчете на соединение **1**). Т. пл. 106–107 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.04 (1H, уш. с, NH); 9.25 (1H, уш. с, NH); 7.94–8.38 (4H, м, H аром.); 7.35–7.66 (8H, м, H аром.); 6.02 (1H, д, $J = 3.7$, CH–O); 4.74–4.88 (3H, м, $\text{CH}_2 + \text{CH-N}$). Найдено, %: C 53.07; H 3.22; Cl 12.91; N 10.14. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, %: C 52.86; H 3.33; Cl 13.00; N 10.27.

Затем получают соединение **6** (R_f 0.31). Выход 0.95 г (25.7% в пересчёте на соединение **1**). Т. пл. 177–178 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.10 (1H, уш. с, NH); 7.89–8.38 (4H, м, H аром.); 7.41–7.67 (4H, м, H аром.); 5.95 (1H, д, $J = 4.2$, CH–O); 4.78 (1H, т, $J = 5.8$, OH); 4.55 (1H, м, CH–N); 4.02–4.07 и 4.24–4.28 (2H, 2 м, CH₂, H-а и H-б). Найдено, %: C 52.27; H 3.41; Cl 9.17; N 10.51. C₁₇H₁₄ClN₃O₆. Вычислено, %: C 52.12; H 3.60; Cl 9.05; N 10.73.

Б. В колбу, снабжённую магнитной мешалкой, помещают 2.38 г (10 ммоль) смеси соединений **1** и **2**, содержащей 75% соединения **1**, 3.84 г (25 ммоль) изоцианата **3**, 50 мл бензола и кипятят при перемешивании 5–6 ч. Завершение реакции контролируют по ТСХ. Затем к реакционной смеси добавляют 10 мл воды и кипятят 1 ч. После охлаждения реакционную смесь переносят в делительную воронку, добавляют 50 мл этилацетата, промывают водой, сушат Na₂SO₄, отгоняют растворитель. Хроматографированием на колонке выделяют соединение **5**, которое является основным продуктом данной реакции. Выход 3.3 г (80% в пересчёте на соединение **1**). Т. пл. 106–107 °С.

(1'S,4S)-4-[(4-Нитрофенил)(4-хлорфенил)карбамоилокси]метил-3-[(4-хлорфенил)карбамоил]оксазолидин-2-он (7). В колбу, снабжённую магнитной мешалкой, помещают 2.38 г (10 ммоль) смеси соединений **1** и **2**, содержащей 75% соединения **2**, 3.84 г (25 ммоль) изоцианата **3**, 50 мл бензола и обрабатывают, как описано в предыдущем опыте (метод Б). Хроматографированием на колонке выделяют соединение **7**, которое является основным продуктом данной реакции. Выход 3.5 г (85% в пересчёте на соединение **2**). Т. пл. 143–145 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.91 (1H, уш. с, NH); 9.45 (1H, уш. с, NH); 7.78–8.32 (4H, м, H аром.); 7.36–7.60 (8H, м, H аром.); 6.49 (1H, д, $J = 4.0$, CH–O); 5.25–5.30 (1H, м, CH–N); 4.72–4.78 (2H, м, CH₂). Найдено, %: C 53.11; H 3.45; Cl 13.09; N 10.14. C₂₄H₁₈Cl₂N₄O₇. Вычислено, %: C 52.86; H 3.33; Cl 13.00; N 10.27.

(4S,5S)-4-(Дихлорацетокси)метил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (9). В круглодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой, помещают 4.76 г (20 ммоль) смеси соединений **1** и **2**, содержащей 75% соединения **1**, 50 мл хлороформа, 4.7 г (60 ммоль) пиридина. При охлаждении до 0–5 °С и перемешивании по каплям прибавляют 4.5 г (40 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты. По мере прибавления хлорангидрида исходное соединение растворяется. Контроль за ходом реакции осуществляют с помощью ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь добавляют 20 мл воды и перемешивают 2–3 ч, при этом соединение **9** выделяется в виде кристаллов, которые отфильтровывают, промывают на фильтре 1 н. раствором соляной кислоты, водой, сушат Na₂SO₄. Выход 4.5 г, 95% в пересчёте на соединение **1**. Т. пл. 159–160 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.83–8.38 (4H, м, H аром); 7.25 (1H, уш. с, NH); 6.67 (1H, с, CHCl₂); 5.75 (1H, д, $J = 4.9$, CH–O); 4.62–4.69 (2H, м, CH₂); 4.22–4.24 (1H, м, CH–N). Найдено, %: C 41.54; H 2.93; Cl 20.41; N 8.11. C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₆. Вычислено, %: C 41.28; H 2.89; Cl 20.31; N 8.02.

(1'S,4S)-4-[(4-Нитрофенил)(фенилкарбамоилокси)метил]-3-(фенилкарбамоил)оксазолидин-2-он (10). Из 2.38 г (10 ммоль) смеси соединений **1** и **2**, содержащей 75% соединения **2**, 3.84 г (25 ммоль) изоцианата **4** с 50 мл бензола получают в условиях предыдущего опыта соединение **10**, которое является основным продуктом данной реакции. Выход 2.9 г (82% в пересчёте на соединение **2**). Т. пл. 135–137 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 9.86 (1H, уш. с, NH); 9.30 (1H, уш. с, NH); 7.77–8.33 (4H, м, H аром.); 7.07–7.80 (10H, м, H аром.); 6.51 (1H, д, $J = 4.1$, CH–O); 5.25–5.28 (1H, м, CH–N); 4.73–4.78 (2H, м, CH₂). Найдено, %: C 60.72; H 4.15; N 11.58. C₂₄H₂₀N₄O₇. Вычислено, %: C 60.50; H 4.23; N 11.76.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993, т. 1, с. 240.
2. Н. Н. Мельников, *Успехи химии*, **61**, 1932 (1992).
3. М. Мадесклер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, С. Х. Шарипова, *ХГС*, 1562 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1325 (2007)].
4. М. Мадесклер, П. Кудер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, *ХГС*, 579 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 506 (2006)].
5. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, с. 377.
6. M. Madesclaire, V. Gaumet, V. Weber, J. Metin, V. P. Zaitsev, J. V. Zaitseva, *ХГС*, 894 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 721 (2010)].

*University of Auvergne,
Pharmacy Department, 28 Place Henri Dunant,
Clermont-Ferrand, France
e-mail: michel.madesclaire@u-clermont1.fr.*

Поступило 23.06.2010

^a*Самарский государственный университет,
ул. Академика Павлова, 1, Самара 443011, Россия
e-mail: yuzaitseva@mail.ru*
