

М. Мадесклер¹, П. Кудер¹, Ф. Леаль¹, С. Таррит¹,
Ю. В. Зайцева², В. П. Зайцев^{2*}

РЕАКЦИИ (S)-(4-НИТРОФЕНИЛ)[(4S)-2-ОКСО-1,3-ОКСАЗОЛИДИН-4-ИЛ]МЕТИЛМЕТАНСУЛЬФОНАТА С ГАЛОГЕНИДАМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ И ГИДРОКСИДОМ ЛИТИЯ. СИНТЕЗ [(2R,3R)-3-(4-НИТРОФЕНИЛ)АЗИРИДИН-2-ИЛ]МЕТАНОЛА

При взаимодействии (S)-(4-нитрофенил)[(4S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метилметансульфоната с гидроксидом лития в водно-диоксановой среде или в условиях межфазного катализа происходит раскрытие 2-оксазолидинонового цикла и образование [(2R,3R)-3-(4-нитрофенил)азирин-2-ил]метанола.

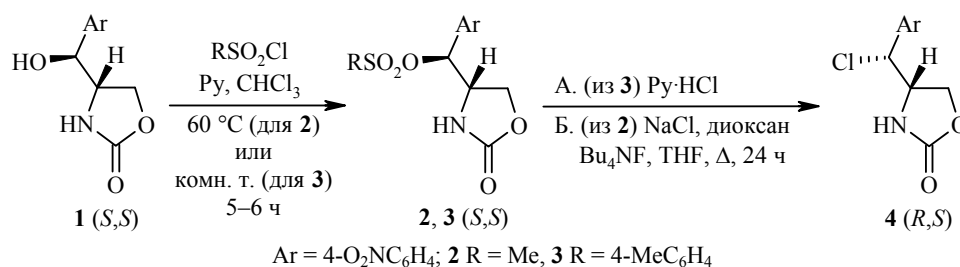
Ключевые слова: азиридин, оксазолидин-2-он, рециклизация.

Соединения, содержащие оксазолидин-2-оновый фрагмент, проявляют широкий спектр биологической активности [1–3]. К ним, в частности, относится антибиотик Зивокс (Линезолид) [4].

Ранее нами из (1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола был получен с высоким выходом (4S)-4-[(S)-гидрокси(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (**1**), существующий в таутомерном равновесии с (4S,5S)-4-(гидроксиметил)-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-оном [5, 6] и представляющий собой важный синтетический блок для дальнейшей модификации с целью поиска соединений, обладающих биологической активностью.

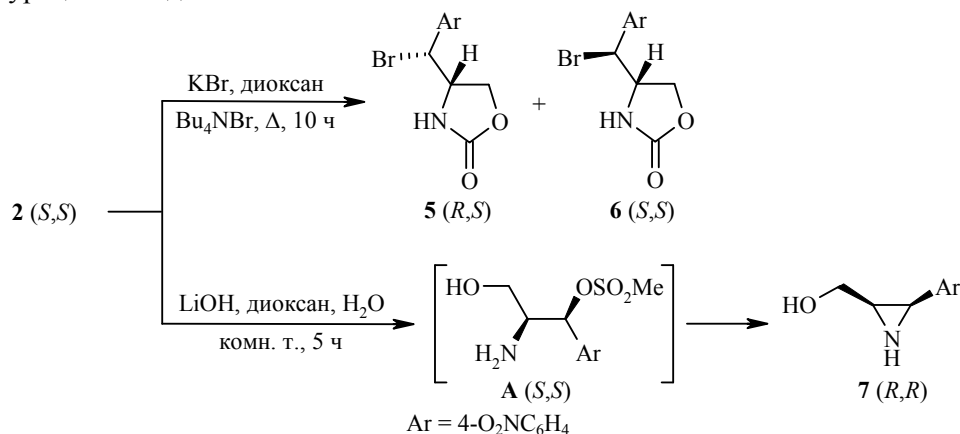
Одним из направлений такой модификации является превращение гидроксигруппы в легко уходящую мезильную или тозилльную группу с последующим замещением их подходящим нуклеофилом. При этом также следует учитывать и возможность раскрытия соответствующими нуклеофилами оксазолидинонового кольца, как это наблюдается в циклических карбонатах [7].

Найдено, что взаимодействие соединения **1** с мезилхлоридом в хлороформе при комнатной температуре или с тозилхлоридом при 60 °С в присутствии пиридина приводит к образованию (S)-(4-нитрофенил)[(4S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метилметансульфоната (**2**) и (S)-(4-нитрофенил)[(4S)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метил(*n*-толуол)сульфоната (**3**). Методом ТСХ в каждой реакционной смеси кроме основного продукта отмечено образование минорного соединения (выход 16% в случае оксазолидинона **3**), выделенного методом колоночной хроматографии. На основании данных элементного анализа, спектров ЯМР ¹H и РСА [8] оно является (4S)-4-[(R)-(4-нитрофенил)-



хлорметил]-1,3-оксазолидин-2-оном (**4**) и образуется в соответствии с приведённой схемой за счёт взаимодействия соединений **2** и **3** с образующимся в процессе их получения хлоридом пиридиния. Следует отметить, что такая реакция сопровождается изменением конфигурации стереогенного атома углерода.

Выполненный эксперимент подтвердил, что соединения **2** и **3** могут подвергаться нуклеофильному замещению. На примере соединения **2** нами исследованы его реакции с NaCl, KBr и LiOH. Обнаружено, что взаимодействие с NaCl приводит к образованию α -хлорбензильного производного **4**. Анализ реакционной смеси при использовании KBr методом ТСХ показал, что первоначально образуется одно соединение, которое затем примерно наполовину превращается в другое. Оба соединения были выделены колоночной хроматографией и на основании данных элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H было установлено, что первое из них является (4*S*)-4-[(*R*)-бром(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидинон-2-оном (**5**), а продукт его превращения – диастереомерным (4*S*)-4-[(*S*)-бром(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидин-2-оном (**6**). Наиболее вероятно, что соединение **6** образуется в результате замещения брома на бром с обращением конфигурации в соединении **5**.



Напротив, взаимодействие соединения **2** с LiOH при комнатной температуре в среде диоксан–вода в соотношении 10:1 [9] или же в условиях межфазного катализа приводит к раскрытию оксазолидинонового цикла и образованию промежуточного аминспирта **A**, который в результате внутримолекулярного циклоалкилирования превращается в [(2*R*,3*R*)-3-(4-нитрофенил)азиридин-2-ил]метанол (**7**). Строение соединения **7** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопией ЯМР ^1H и РСА [10].

В соответствии с данными РСА полученное в результате очистки колоночной хроматографией соединение **7** является кристаллогидратом и имеет температуру плавления 106–107 °С при быстром определении. При медленном нагревании образца он постепенно теряет влагу и плавится при температуре 116–117 °С. Такая же температура плавления и у образца, полученного перекристаллизацией из толуола и представляющего собой безводную форму соединения **7**.

Таким образом, показано, что при взаимодействии (*S*)-(4-нитрофенил)-[(4*S*)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метилметансульфоната с галогенидами щелочных металлов оксазолидиноновый цикл не затрагивается и образуются продукты замещения мезилоксигруппы на галоген, а при взаимодействии

с гидроксидом лития происходит раскрытие оксазолидинонового цикла с последующим образованием [(2*R*,3*R*)-3-(4-нитрофенил)азиридин-2-ил]метанола. Следует отметить, что хиральные гидроксиметилазиридины широко используются для получения антибиотиков, энгибиторов энзимов, противоопухолевых препаратов, а также катализаторов для асимметрического синтеза [11, 12]. Разработанный нами способ синтеза азиридин-2-карбинолов является препаративно более удобным по сравнению с описанными методами восстановления эфиров азиридинкарбоновых кислот [13] или обработкой их реактивами Гриньяра [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance 200 (200 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker Daltonics Esquire-LC, ионизация электрораспылением с детектированием положительных ионов. Исследуемые соединения использовали в виде метанольного раствора. Каждый спектр получен усреднением десяти спектров. Элементный анализ выполнен центральной службой анализа (Service central d'analyse, France). Температуры плавления определены на установке Кофлера. Для ТСХ использовали хроматографические пластины с силикагелем фирмы Merck. Хроматографическое разделение полученных соединений проведено на колонке 4×43 см, заполненной силикагелем марки SDS. В работе использованы хлорангидриды кислот фирмы Acros и (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диол, предоставленный заводом Акрихин. Синтез (4*S*)-4-[(*S*)-гидрокси(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидин-2-она (**1**) описан ранее [1, 2].

(*S*)-(4-Нитрофенил)[(4*S*)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метилметансульфонат (2**) и (*S*)-(4-нитрофенил)[(4*S*)-2-оксо-1,3-оксазолидин-4-ил]метил(*n*-толуол)сульфонат (**3**)** (общая методика). В круглодонную колбу с магнитной мешалкой помещают 4.8 г (20 ммоль) соединения **1**, 4.7 г (60 ммоль) пиридина, 30 мл CHCl_3 и при охлаждении реакционной смеси до $0-5^\circ\text{C}$ добавляют 50 ммоль мезил- или тозилхлорида. В случае соединения **2** реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5–6 ч, в случае соединения **3** – несколько часов при комнатной температуре и в течение 5–6 ч при температуре бани 60°C . Полноту конверсии соединения **1** контролируют методом ТСХ, элюент EtOAc-EtOH , 10:1. По окончании реакции к смеси добавляют 20 мл H_2O для разложения избытка мезил- или тозилхлорида, перемешивают 1–2 ч. Соединение **2** выпадает в осадок, который отфильтровывают, последовательно промывают на фильтре водой, разбавленной HCl , водой, разбавленным раствором NaHCO_3 , водой, после чего сушат на воздухе. В случае соединения **3** к смеси добавляют 30 мл CH_2Cl_2 и последовательно промывают в делительной воронке водой, разбавленным раствором HCl , водой, разбавленным раствором NaHCO_3 , водой. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют.

Соединение 2. Выход 4.8 г (75%). Бесцветный порошок. Т. пл $179-180^\circ\text{C}$ (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.25 (3H, с, CH_3); 4.03–4.32 (3H, м, 4-CH, 5- CH_2); 5.83 (1H, д, $J = 5.8$, CHOSO_2Me); 7.72 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.20 (1H, с, NH); 8.28 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Найдено, %: C 41.47; H 3.83; N 9.00; S 9.90. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 41.77; H 3.82; N 8.86; S 10.14.

Соединение 3 получают в виде смеси с соединением **4** (общий выход 5.5 г), небольшую часть которой (2.0 г) разделяют на колонке, элюент EtOAc –циклогексан, 1:1. Выход 1.1 г (39% в пересчёте на общий выход смеси соединений **3** и **4**). Бесцветный порошок. Т. пл. $209-210^\circ\text{C}$. R_f 0.45. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 4.08–4.46 (3H, м, 4-CH, 5- CH_2); 5.74 (1H, д, $J = 5.1$, CHOSO_2Tol); 7.13 (1H, с, NH); 7.30 (2H, д, $J = 8.3$, H Ar); 7.64 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 7.68 (2H, д, $J = 8.3$,

H Ar); 8.12 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Найдено, %: C 52.14; H 4.17; N 7.23; S 8.16. $C_{17}H_{16}N_2O_7S$. Вычислено, %: C 52.04; H 4.11; N 7.14; S 8.17.

(4S)-4-[(R)-(4-Нитрофенил)хлорметил]-1,3-оксазолидин-2-он (4). А. Соединение **4** получают при хроматографическом разделении 2.0 г смеси, полученной в синтезе тозилата **3** (см. выше). Выход 0.3 г (16% в пересчёте на общий выход смеси соединений **3** и **4**). Бесцветный порошок. Т. пл. 141–142 °С. R_f 0.25 (EtOAc–циклогексан, 1:1).

В незначительных количествах (до 2%) соединение **4** образуется также при получении соединения **2** по описанной выше общей методике.

Б. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 1.4 г (4.4 ммоль) соединения **2**, 1.0 г (17.0 ммоль) NaCl, 20 мл диоксана и 0.2 мл 1M раствора Bu_4NF в ТГФ. Реакционную смесь кипятят в течение 24 ч до полной конверсии соединения **2**, диоксан упаривают на роторном испарителе, остаток обрабатывают EtOAc. Органический экстракт промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают до минимального объёма и очищают колоночной хроматографией, элюент EtOAc–циклогексан, 1:1. Выход 0.5 г (52%). Бесцветный порошок. Т. пл. 142–143 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.17–4.28 (1H, м, 5- CH_A); 4.38–4.50 (2H, м, 4-CH, 5- CH_B); 5.38 (1H, д, $J = 5.8$, CHCl); 7.77 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.04 (1H, с, NH); 8.29 (2H, д, $J = 8.8$ H Ar). Масс-спектр (для изотопа ^{35}Cl), m/z : 257 $[M+H]^+$, 213 $[M+H-CO_2]^+$, 175 $[M-Cl-NO_2]^+$, 131 $[M-Cl-NO_2-CO_2]^+$. Найдено, %: C 46.63; H 3.57; Cl 13.91; N 10.92. $C_{10}H_9ClN_2O_4$. Вычислено, %: C 46.80; H 3.53; Cl 13.81; N 10.92.

(4S)-4-[(R)-Бром(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (5) и (4S)-4-[(S)-бром(4-нитрофенил)метил]-1,3-оксазолидин-2-он (6). В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 2.4 г (10 ммоль) соединения **2**, 1.8 г (15 ммоль) KBr, 0.1 г (0.3 ммоль) Bu_4NBr и 20 мл диоксана. Смесь кипятят в течение 10 ч до полной конверсии соединения **2**, диоксан отгоняют на роторном испарителе, остаток обрабатывают 50 мл EtOAc, органический экстракт промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , упаривают до минимального объёма и разделяют на колонке, элюент EtOAc–циклогексан, 1:1.

Соединение 5. Выход 0.5 г (22%). Бурые кристаллы. Т. пл. 112–113 °С. R_f 0.46. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.20–4.26 (1H, м, 5- CH_A); 4.47–4.65 (2H, м, 4-CH, 5- CH_B); 5.43 (1H, д, $J = 7.6$, CHBr); 7.76 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.05 (1H, с, NH); 8.26 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar). Масс-спектр (для изотопа ^{79}Br), m/z : 301 $[M+H]^+$, 257 $[M+H-CO_2]^+$, 175 $[M-Br-NO_2]^+$, 131 $[M-Br-NO_2-CO_2]^+$. Найдено, %: C 40.25; H 3.07; Br 26.61; N 9.46. $C_{10}H_9BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 39.89; H 3.01; Br 26.54; N 9.30.

Соединение 6. Выход 0.5 г (22%). Бурые кристаллы. Т. пл. 198–199 °С. R_f 0.25. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.86–3.93 (1H, м) и 4.22–4.31 (1H, м, 5- CH_2); 4.45–4.55 (1H, м, 4-CH); 5.48 (1H, д, $J = 6.6$, CHBr); 7.76 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.23 (2H, д, $J = 8.8$, H Ar); 8.34 (1H, с, NH). Найдено, %: C 40.02; H 3.06; Br 26.46; N 9.39. $C_{10}H_9BrN_2O_4$. Вычислено, %: C 39.89; H 3.01; Br 26.54; N 9.30.

[(2R,3R)-3-(4-Нитрофенил)азирин-2-ил]метанол (7). В круглодонную колбу с магнитной мешалкой помещают 2.2 г (7 ммоль) соединения **2**, 20 мл смеси диоксан– H_2O , 10:1, и постепенно небольшими порциями в течение 5 ч добавляя 0.6 г (14 ммоль) LiOH· H_2O . Затем реакционную смесь фильтруют под вакуумом, осадок промывают EtOAc, растворитель упаривают на роторном испарителе до минимального объёма и выделяют конечный продукт колоночной хроматографией, элюент EtOAc–MeOH, 10:1. Растворитель упаривают на роторном испарителе, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Выход 1.0 г (60%). Бесцветные кристаллы. Т. пл. 106–107 °С. После перекристаллизации из толуола т. пл. 116–117 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33–2.41 (1H, м, 2-CH); 2.82–2.93 (1H, м, CH_AOH); 3.11–3.42 (3H, м, 3-CH, CH_BOH); 4.42–4.52 (1H, м, NH); 7.53 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.12 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar). Масс-спектр, m/z : 195 $[M+H]^+$, 165 $[M+H-CH_2O]$, 132 $[M+H-OH-NO_2]$, 119 $[M+H-CH_2O-NO_2]$. Найдено, %: C 50.51; H 5.35; N 13.09. $C_9H_{10}N_2O_3 \cdot H_2O$. Вычислено, %: C 50.94; H 5.70; N 13.20.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. J. Brickner, *Curr. Pharm. Design*, **2**, 175 (1996).
2. S. Ritter, K. Hackeloer, H.-G. Schmalz, *Heterocycles*, **74**, 731 (2007).
3. F. Fujisaki, N. Abe, K. Sumoto, *Heterocycles*, **75**, 1681 (2008).
4. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2006, с. 616.
5. М. Мадесклер, П. Кудер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, *ХГС*, 579 (2006). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **42**, 506 (2006).]
6. М. Мадесклер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, С. Х. Шарипова, *ХГС*, 1562 (2007). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **43**, 1325 (2007).]
7. J. Rousseau, C. Rousseau, B. Lynikaite, A. Sackus, C. de Leon, P. Rollin, A. Tatibouet, *Tetrahedron*, **65**, 8571 (2009).
8. V. Gaumet, C. Denis, M. Madesclaire, V. P. Zaitsev, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E69**, o783 (2013).
9. D. Bo Li, J. A. Robinson, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 1233 (2005).
10. V. Gaumet, C. Denis, F. Leal, M. Madesclaire, V. P. Zaitsev, *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online*, **E69**, o927 (2013).
11. J. G. H. Willems, M. C. Hersmis, R. de Gelder, J. M. M. Smits, J. B. Hammink, F. J. Dommerholt, L. Thijs, B. Zwanenburg, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 963 (1997).
12. P. Righi, N. Scardovi, E. Marotta, P. ten Holte, B. Zwanenburg, *Org. Lett.*, **4**, 497 (2002).
13. П. Т. Трапенциер, И. Я. Калвиньш, Э. Э. Лиепиныш, Э. Лукевиц, *ХГС*, 1227 (1983). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **19**, 982 (1983).]

¹ Университет Оверни,
пл. Генри Дюнант, 28,
Клермонт Ферран 63001, Франция
e-mail: michel.madesclaire@udamail.fr

Поступило 5.02.2013
После доработки 24.05.2013

² Самарский государственный университет,
ул. Академика Павлова, 1, Самара 443011, Россия
e-mail: zvaleri.47@mail.ru