

М. Мадесклер, В. П. Зайцев<sup>а</sup>, Ю. В. Зайцева<sup>а</sup>, С. Х. Шарипова<sup>а</sup>

**СИНТЕЗ ИЗОМЕРНЫХ 2-ОКСАЗОЛИДИНОНОВ  
ИЗ (1*R*,2*R*)- И (1*S*,2*S*)-2-АМИНО-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)-  
1,3-ПРОПАНДИОЛОВ**

Осуществлен синтез изомерных (4*R*,5*R*)- и (4*S*,5*S*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-оксазолидин-2-онов и (1'*R*,4*R*)- и (1'*S*,4*S*)-4-[гидрокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-онов из (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолов. Исследовано влияние экспериментальных условий на образование данных соединений.

**Ключевые слова:** (1*R*,2*R*)-, (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолы, (4*R*,5*R*)-, (4*S*,5*S*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-оны, (1'*R*,4*R*)-, (1'*S*,4*S*)-4-[гидрокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-оны.

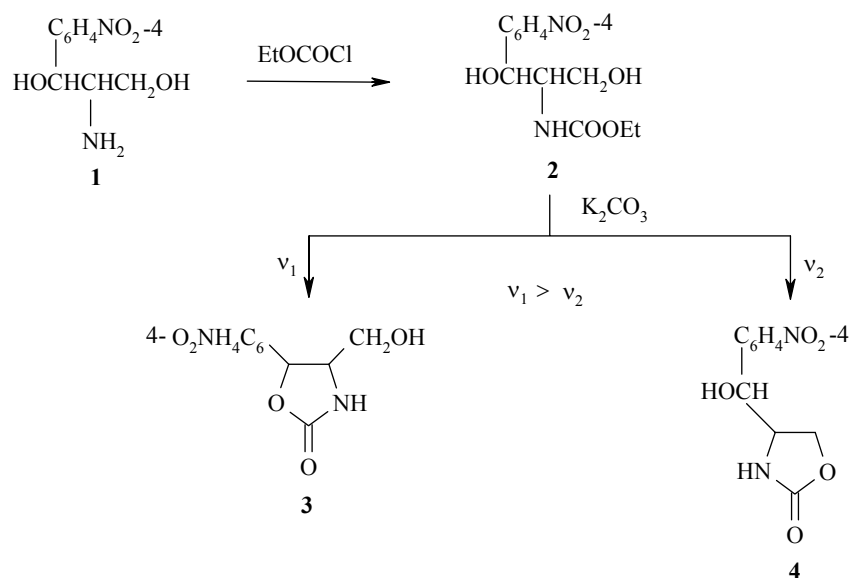
2-Оксазолидиноны привлекают пристальное внимание химиков. Эти соединения проявляют разнообразные виды биологической активности [1–4] и применяются в асимметрическом синтезе [5]. Формирование 2-оксазолидинонового кольца используют при необходимости одновременной защиты соседних amino- и гидроксигрупп [6–8].

Ранее нами [9] из (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола (**1**) был осуществлен синтез (1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиола (**2**) с дальнейшим превращением в изомерные 2-оксазолидиноны: (1'*S*,4*S*)-4-[гидрокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (**4**) и (4*S*,5*S*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (**3**) по схеме 1.

Известно, что замыкание оксазолидинонового кольца при обработке соответствующего метилкарбамата даже при комнатной температуре и в слабощелочной среде (pH 9.5) происходит достаточно быстро, в течение 20 мин [8]. Мы же в аналогичных условиях выдерживали реакционную смесь ~5 сут [9], при этом незначительное количество соединения **4** выделялось в виде осадка.

В связи с этим, целью настоящей работы является поиск условий, которые будут в большей степени способствовать образованию одного из изомерных 2-оксазолидинонов и позволят сократить продолжительность реакции.

Основание является катализатором в процессе образования 2-оксазолидинонов, оно же может приводить к нежелательной рацемизации. Соединение **2** чувствительно к значению pH, и при pH >10 раствор приобретает красноватый цвет, а выделяемый продукт получается менее чистым. Поэтому первоначально [9] соединение **2** обрабатывали смесью вода–насыщенный раствор карбоната калия в метаноле, 1:1, имеющей pH ~9.5.



С целью поиска оптимальных условий проведения реакции рН реакционной смеси повысили до 10, добавив к ней твердый гидроксид калия. Кроме того разные количества соединения **2** обрабатывали равными объемами указанного раствора. В опыте 5 к 50 мл используемого раствора добавляли 20 мл воды, чтобы понизить растворимость соединения **4** (таблица).

При незначительном повышении рН (от 9.5 до 10) скорость реакции значительно возрастает, выпадение осадка соединения **4** в опытах 2–5 начинается в течение первых суток. В опыте 1 к моменту завершения реакции осадок соединения **4** не выделился, а в опыте 5 через 29 ч произошла быстрая кристаллизация соединений **3** и **4** во всем объеме реакционной смеси, в связи с чем реакция была прекращена. Необходимо отметить, что во всех случаях (опыты 1–5) после завершения реакции реакционная смесь, по данным ТСХ, содержала незначительное количество соединения **2**.

Было установлено, что растворимость соединения **4** выше в щелочной среде, поэтому далее реакционные смеси обработали следующим образом.

#### Данные опытов по превращению соединения **2** в смесь соединений **3** и **4** при рН 10

Опыт	Кол-во вещества <b>2</b> , г	Объем, мл	Масса осадка, г	Продолжительность реакции, ч	<b>3</b> : <b>4</b> , %
1	2	50	0.14	8	69 : 31
2	4	50	0.50	20	68 : 32
3	8	50	2.25	28	57 : 43
4	10	50	4.37	33	35 : 65
5	10	70	5.50	29	55 : 45

В опытах 1–4 к реакционной смеси при перемешивании добавили по

каплям концентрированную соляную кислоту, довели pH раствора до 7–8 и оставили на ночь для полной кристаллизации соединения **4**. На следующий день осадок соединения **4** выпал и в реакционной смеси **1** (таблица). При интенсивном перемешивании, обеспечивающем однородность, пипеткой отобрали пробу реакционной смеси. На роторном испарителе при комнатной температуре упарили метанол и воду, остаток высушили и определили соотношение соединений **3** и **4** на основании спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , снятых в  $\text{DMCO-d}_6$  (таблица). В опытах 1–4 осадок соединения **4** отфильтровали, промыли небольшим количеством водного метанола, 1:1, высушили и взвесили (таблица).

В опыте 5 реакционную смесь обработали следующим образом: шпателем отобрали и высушили часть реакционной смеси, после чего в ней на основании данных ЯМР  $^1\text{H}$  определили соотношение продуктов **3** и **4**. Затем реакционную смесь **5** отфильтровали под вакуумом, осадок промыли водным метанолом, 1:1, высушили и взвесили. Маточник подкислили и объединили с маточниками опытов 1–4, после чего на роторном испарителе при комнатной температуре отогнали метиловый спирт. Выделившийся осадок, представляющий собой в основном смесь соединений **3** и **4**, отфильтровали и высушили. Эту смесь непосредственно использовали для синтеза эфиров или хроматографированием на колонке, заполненной силикагелем, элюент этилацетат–метанол, 15:1, или этилацетат, получали дополнительное количество соединений **4** и **3**.

За ходом реакции осуществляли контроль с помощью ТСХ. Из данных ТСХ, как и из данных таблицы, следует, что соединение **3** является продуктом кинетического контроля ( $v_1 > v_2$ ). После начала выпадения в осадок соединения **4** в растворе уменьшается концентрация соединений **2–4**. По-видимому, на первом этапе образуется пересыщенный раствор соединения **4**. Соответственно, после начала кристаллизации его содержание в растворе уменьшается. Уменьшение концентрации соединения **2** связано с его превращением в соединения **3** и **4**, а уменьшение концентрации соединения **3** – с его превращением в соединение **4**, которое имеет низкую растворимость и выпадает в осадок. Для того чтобы выяснить существует ли в реакционной смеси равновесие между соединениями **3** и **4** и какое соединение является продуктом термодинамического контроля, их растворы в указанной реакционной смеси выдерживали в течение 1 сут. На вторые сутки в растворах, содержащих первоначально индивидуальные соединения **3** и **4**, наблюдались оба соединения с преобладанием соединения **3**. Таким образом, последнее является продуктом и кинетического, и термодинамического контроля в реакции превращения соединения **2** в соединения **3** и **4**. Равновесие между ними наступает также при обработке соединения **4** гидразин-гидратом в кипящем этаноле в течение 1–2 ч, но соединение **2** в указанных условиях в смесь соединений **3** и **4** не превращается. Это можно объяснить большей кислотностью 2-оксазолидинонов и карбаматов по сравнению со спиртами и позволяет сделать вывод о механизме образования соединений **3** и **4**.

Превращение соединения **2** в соединения **3** и **4** происходит как внутри-молекулярное нуклеофильное замещение этоксигруппы.

Альтернативный механизм предусматривает образование изоцианата

в результате отщепления в условиях основного катализа этоксигруппы от аниона карбамата. Алкоксигруппа не считается хорошей уходящей группой и такой механизм обсуждается в случае, когда уходящей группой является арилоксигруппа [10].

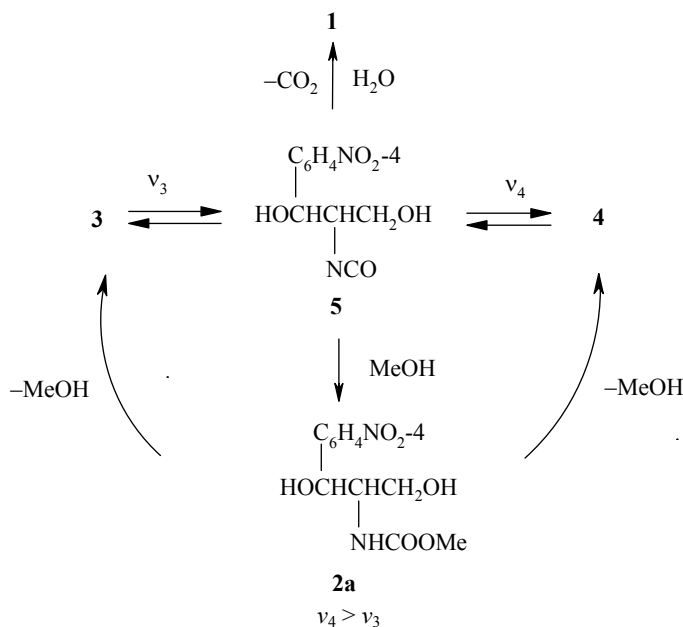
Тем не менее, наличие равновесия между соединениями **3** и **4** и образование в итоге в большем количестве последнего (таблица) свидетельствуют об образовании в условиях реакции (1*S*,2*S*)-1,3-дигидрокси-1-(4-нитрофенил)-2-изопропилизотиоцианата (изоцианата **5**) (схема 2) из соединений **3** и **4**. На этапе превращения соединения **5** в смесь оксазолидинонов **3** и **4** продуктом кинетического контроля становится малорастворимое соединение **4** ( $v_4 > v_3$ ), которое выделяется в виде осадка и, таким образом, становится основным продуктом рассматриваемого процесса.

Представляло также интерес выяснить, может ли образующийся изоцианат **5** взаимодействовать с водой и метиловым спиртом – компонентами реакционной смеси с образованием соединений **1** и **2а**, т. е., являются ли возможными все процессы, представленные в схеме 2.

Образование соединения **2а**, хроматографическая подвижность которого должна быть практически идентична хроматографической подвижности соединения **2**, могло бы объяснить тот факт, что первоначально не удавалось довести реакцию до конца.

Как уже отмечалось, каждое из соединений **3** и **4** при соответствующей обработке дает смесь только этих продуктов. Был проведен эксперимент, в котором соединение **2** обрабатывалось указанной водно-метанольной смесью 103 ч. Этот эксперимент закончился полным превращением соединения **2** и образованием только двух продуктов **3** и **4**.

Схема 2



Сказанное позволяет сделать вывод о невозможности в условиях реакции образования соединений **1** и **2а**.

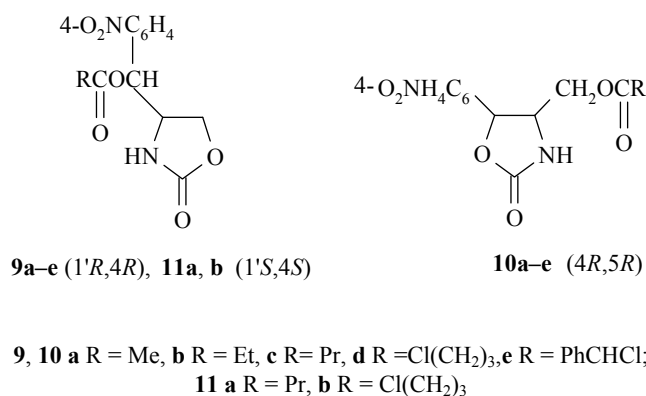
На основании экспериментов, осуществленных как в настоящей работе,

так и ранее [9], можно сделать вывод, что высокий выход соединения **4** обуславливают: 1) более высокое значение pH (~10); 2) длительная обработка реакционной смеси, способствующая превращению соединения **3** в соединение **4**; 3) минимальный объем реакционной смеси (таблица, опыт 4), способствующий более полному выделению в виде осадка соединения **4**. Соблюдение всех этих условий позволяет получить его в чистом виде и с высоким выходом. Напротив, для образования соединения **3** благоприятными являются меньшее значение pH (9.5) и больший объем реакционной смеси (таблица, опыт 1). Быстрое, в течение 1 сут, выделение в осадок соединения **4**, на наш взгляд, является нежелательным процессом и говорит о том, что значение pH выше оптимального для получения соединения **3**. По-видимому, повышение значения pH в большей степени ускоряет процесс превращения соединения **3** в соединение **4**, чем превращение соединения **2** в смесь соединений **3** и **4**.

К сожалению, в отличие от соединения **4**, соединение **3** не может быть выделено из реакционной смеси в чистом виде.

По-видимому, исследованный интервал значений pH 9.5–10 близок к тому, ниже которого реакция уже не идет. Снижение значения pH в процессе эксперимента может быть связано как с поглощением атмосферного углекислого газа, так и с наличием примесей.

На основании полученных данных по реакционной способности соединения **2**, (1*R*,2*R*)-1-(4-нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиол (**6**) был превращен в (1'*R*,4*R*)-4-[гидрокси(4-нитрофенил)-метил]оксазолидин-2-он (**7**) и (4*R*,5*R*)-4-гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)-оксазолидин-2-он (**8**). Стереизомеры проявляют разную биологическую активность, в связи с чем представляют интерес для биологических испытаний. Из соединений **7** и **8** был получен ряд сложных эфиров **9** и **10**, являющихся энантиомерами ранее описанных [9], из соединения **4** – два новых эфира **11**.



Ранее было отмечено, что на ацилирование соединений **3** и **4**, очищенных хроматографически, требуется до 2 экв. хлорангидрида [9]. В настоящей работе осуществлялось ацилирование соединений **4**, **7** и **8**,

выделенных из реакционных смесей и высушенных на воздухе. В этом случае на их ацилирование уходило 3–4 экв. хлорангидрида. Все полученные сложные эфиры являются твердыми веществами, большинство из них легко кристаллизуется, особенно после очистки колоночной хроматографией.

При обработке оксазолидинонов **7** и **8** рацемическим хлорангидридом фенилхлоруксусной кислоты образуется смесь диастереомеров. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в ацетоне- $\text{d}_6$  видны сигналы протонов групп  $\text{CHCl}$ ,  $\text{CHAr}$ ,  $\text{NH}$  обоих диастереомеров **9e**, а в спектре диастереомеров **10e** дублируются сигналы только протонов групп  $\text{CHCl}$  и  $\text{CHAr}$ . Диастереомеры **10e** образуются в соотношении 1:1, а диастереомеры **9e** – в неравном количестве. Разный стереохимический результат легко объясняется тем, что при ацилировании вторичной спиртовой группы (соединение **7**) возникают большие стерические различия, способствующие образованию диастереомеров в неравных количествах, чем при ацилировании первичной спиртовой группы в соединении **8**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker Avance 200 (200 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  или ацетоне- $\text{d}_6$ , внутренний стандарт ТМС и обработаны с помощью программы MESTREC. Температуры плавления определены на установке Кофлера. В работе использованы хроматографические пластинки с  $\text{SiO}_2$  фирмы Merck, порошок  $\text{SiO}_2$  марки SDS, хлорангидриды кислот фирмы Acros, (1*R*,2*R*)- и (1*S*,2*S*)-2-амино-4-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолы, предоставленные заводом Акрехин. Хроматографическое разделение всех продуктов проведено на колонке, заполненной  $\text{SiO}_2$  (3 × 40 см), элюент приведен в каждом конкретном случае.

**(1*S*,2*S*)-1-(4-Нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиол (2).** В круглодонную колбу на 1 л, снабженную обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещают 106 г (0.5 моль) соединения **1**, 106 г (1 моль) карбоната натрия, 600 мл хлористого метилена, охлаждают льдом до 5–10 °С и при перемешивании добавляют по каплям 52.5 мл (0.53 моль) этилового эфира хлоругольной кислоты с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 15 °С. Реакционную смесь при перемешивании оставляют на ночь, фильтруют на воронке Бюхнера, промывают на фильтре осадок хлористым метиленом. Хлористый метилен отгоняют на водяной бане до объема 100–150 мл, выпавшие кристаллы соединения **2** отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают хлористым метиленом. Полученный ранее осадок соединения **2** и неорганических веществ помещают в стакан и обрабатывают горячим этилацетатом, отфильтровывают и повторяют данную обработку 2–3 раза. Органические фракции содержат в данном случае чистое соединение **2**, их объединяют и практически полностью отгоняют этилацетат. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством хлористого метилена и сушат. Обе порции соединения **2** объединяют. Выход сырого продукта 112 г (79%). Т. пл. 118 °С (т. пл. 118 °С [9]).

**(1*R*,2*R*)-1-(4-Нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиол (6)** получают по аналогичной методике взаимодействием 98 г (0.46 моль) (1*R*,2*R*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола с 45.5 мл (0.46 моль) этилового эфира хлоругольной кислоты в присутствии 98 г (0.92 моль) карбоната натрия. Выход 114 г (87%). Т. пл. 118 °С (для (1*S*,2*S*)-стереоизомера т. пл. 118 °С [9]).

**(1'*S*,4*S*)-4-[Гидрокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (4).** В круглодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 10 г (35 ммоль) соединения **2**, 50 мл воды и 50 мл насыщенного раствора карбоната калия в метаноле. Колбу закрывают пробкой и реакционную смесь перемешивают магнитной мешалкой. Через 67 ч

реакционную смесь подкисляют конц. HCl до pH 7–8, оставляют на ночь, отфильтровывают осадок, который является практически чистым соединением **4**. Выход сырого продукта 5.67 г (68%). Т. пл. 205–206 °С (т. пл. 206–207 °С [9]).

**(4*S*,5*S*)-4-Гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (3)**. Из маточника, полученного в предыдущем опыте, упаривают метанол на роторном испарителе, после чего в нем выпадает кристаллический осадок. Его отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выделенный продукт является смесью соединений **3** и **4** с преобладанием первого. Выход 2.07 г (25.7%). Соединение **3** очищают хроматографированием на колонке, заполненной SiO<sub>2</sub>, элюент этилацетат–метанол, 15:1, и перекристаллизовывают из этилацетата. Т. пл. 136–137 °С (т. пл. 137–138 °С [9]).

**(1*R*,4*R*)-4-[Гидрокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (7)** получают по аналогичной методике обработкой 12 г (42 ммоль) соединения **6** и 90 мл указанного водно-метанольного раствора карбоната натрия в течение 54 ч. Выход 4.4 г (44%). Т. пл. 206–207 (для (1*S*,2*S*)-стереоизомера т. пл. 206–207 °С [9]).

**(4*R*,5*R*)-4-Гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (8)**. Из маточника, полученного в предыдущем опыте, аналогичным образом выделяют смесь соединений **7** и **8**. Выход 3.27 г (33%). Соединение **8** очищают хроматографированием на колонке, элюент этилацетат–метанол, 15:1, и затем перекристаллизовывают из этилацетата. Т. пл. 136–137 (для (4*S*,5*S*)-стереоизомера т. пл. 137–138 °С [9]).

**(1*R*,4*R*)-4-[Бутаноилокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (9с)**. В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 1.5 г (6.3 ммоль) соединения **7**, 25 мл хлороформа, 5.5 мл (68 ммоль) пиридина и медленно при перемешивании добавляют по каплям 2.68 г (25.2 ммоль) хлорангидрида бутановой кислоты, перемешивают 1 ч, добавляют 15 мл воды и перемешивают еще 1 ч. Реакционную смесь переносят в делительную воронку, добавляют 30 мл хлороформа, органический слой отделяют, промывают разбавленным раствором соляной кислоты, затем раствором бикарбоната натрия, водой, сушат сульфатом натрия, отгоняют хлороформ, сырой продукт очищают хроматографированием на колонке, заполненной SiO<sub>2</sub>, элюент этилацетат–циклогексан, 7:3. Отгоняют растворитель на роторном испарителе, кристаллы промывают на фильтре смесью этилацетат–циклогексан, 5:5. Выход 1.50 г (77%). Т. пл. 118–119 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.73–8.30 (4H, H аром); 7.09 (1H, уш. с. NH); 5.97 (1H, д, *J* = 5.4, CH–O); 4.22–4.45 (3H, м, CH–N и CH<sub>2</sub>–O); 2.47 (2H, т, *J* = 6.5, CH<sub>2</sub>–CO); 1.65 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 0.92 (3H, т, *J* = 7.3, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: C 55.03; H 5.26; N 9.30. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 54.54; H 5.23; N 9.09.

**(1*S*,4*S*)-4-[Бутаноилокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (11а)** получают по аналогичной методике взаимодействием 3 г (12.6 ммоль) соединения **4** и 4.02 г (37.8 ммоль) хлорангидрида бутановой кислоты. Выход 2.8 г (72%). Т. пл. 118–119 °С.

**(1*R*,4*R*)-4-[(4-Нитрофенил)-4-хлорбутаноилоксиметил]оксазолидин-2-он (9d)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1.5 г (6.3 ммоль) соединения **7** и 3.55 г (25.2 ммоль) хлорангидрида 4-хлорбутановой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:2. Выход 1.84 г (77%). Т. пл. 122–123 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.76–8.30 (4H, H аром); 7.14 (1H, уш. с. NH); 5.98 (1H, д, *J* = 5.8, CH–O); 4.23–4.44 (3H, м, CH–N и CH<sub>2</sub>–O); 3.66 (2H, т, *J* = 6.4, CH<sub>2</sub>Cl); 2.66–2.74 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.04–2.16 (2H, CH<sub>2</sub>CO, перекрывается с сигналом ацетона-d<sub>6</sub>). Найдено, %: C 49.54; H 4.47; Cl 10.34; N 8.21. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 49.06; H 4.41; Cl 10.34, N 8.17.

**(1*S*,4*S*)-4-[(4-Нитрофенил)-4-хлорбутаноилоксиметил]оксазолидин-2-он (11b)** получают по аналогичной методике взаимодействием 3 г (12.6 ммоль) соединения **4** и 5.33 г (37.8 ммоль) хлорангидрида 4-хлорбутановой кислоты. Выход 2.77 г (64%). Т. пл. 122–123 °С.

**(1*R*,4*R*)-4-[Ацетокси(4-нитрофенил)метил]оксазолидин-2-он (9а)** получают по аналогичной методике взаимодействием 2 г (8.4 ммоль) соединения **7** и 2.64 г (33.6 ммоль) хлорангидрида уксусной кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:2. Выход 1.92 г (82%). Т. пл. 175–176 °С (для (1*S*,4*S*)-стереоизомера т. пл. 156 °С [9]).

**(1*R*,4*R*)-4-[(4-Нитрофенил)пропионилоксиметил]оксазолидин-2-он (9b)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1.5 г (6.3 ммоль) соединения **7** и 2.33 г (25.2 ммоль) хлорангидрида пропионовой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:2. Выход 1.47 г (79%). Т. пл. 147–148 °С (для (1*S*,4*S*)-стереоизомера т. пл. 149–150 °С [9]).

**(1'R,4R)-4-[(4-Нитрофенил)-(R,S)-фенилхлорацетоксиметил]оксазолидин-2-он (9e)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1.5 г (6.3 ммоль) соединения **7** и 2.33 г (25.2 ммоль) хлорангидрида пропионовой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:2. Выход 1.43 г (58%). Т. пл. 72–73 °С (для (1'S,4S)-стереоизомера т. пл. 72–73 °С [9]).

**(4R,5R)-4-Ацетоксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (10a)** получают по аналогичной методике взаимодействием 2.1 г (8.8 ммоль) смеси соединений **7**, **8** и 2.08 г (26.5 ммоль) хлорангидрида уксусной кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:2. Выход 1.45 г (59%). Т. пл. 68 °С (для (4S,5S)-стереоизомера т. пл. 68 °С [9]).

**(4R,5R)-5-(4-Нитрофенил)-4-пропионилоксиметил-оксазолидин-2-он (10b)** получают по аналогичной методике взаимодействием 2 г (8.4 ммоль) смеси соединений **7**, **8** и 2.33 г (25.2 ммоль) хлорангидрида пропионовой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 7:3. Выход 1.47 г (60%). Т. пл. 105 °С (для (4S,5S)-стереоизомера т. пл. 105 °С [9]).

**(4R,5R)-4-Бутаноилоксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (10c)** получают по аналогичной методике взаимодействием 2 г (8.4 ммоль) смеси соединений **7**, **8** и 2.68 г (25.2 ммоль) хлорангидрида бутановой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 6:4. Выход 1.65 г (57%). Т. пл. 101–102 °С (для (4S,5S)-стереоизомера т. пл. 100–101 °С [9]).

**(4R,5R)-5-(4-Нитрофенил)-4-(4-хлорбутаноилоксиметил)оксазолидин-2-он (10d)** получают по аналогичной методике взаимодействием 2 г (8.4 ммоль) смеси соединений **7**, **8** и 3.55 г (25.2 ммоль) хлорангидрида 4-хлорбутановой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 6:4. Выход 0.91 г (57.1%). Т. пл. 128–129 °С (для (4S,5S)-стереоизомера т. пл. 129–130 °С [9]).

**(4R,5R)-5-(4-Нитрофенил)-(R,S)-4-(фенилхлорацетоксиметил)оксазолидин-2-он (10e)** получают по аналогичной методике взаимодействием 2 г (8.4 ммоль) смеси соединений **7**, **8** и 4.76 г (25.2 ммоль) хлорангидрида рацемической фенилхлоруксусной кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:5. Выход 1.88 г (57%). Т. пл. 132–133 °С (для (4S,5S)-стереоизомера т. пл. 132–133 °С [9]).

#### **Опыты по изомеризации соединений **3** и **4**.**

1. В круглодонную колбу на 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 0.15 г хроматографически чистого соединения **4** и 15 мл смеси дистиллированная вода – насыщенный раствор карбоната калия в метаноле, 1:1. Колбу закрывают и оставляют на ночь. На следующий день ТСХ анализ (элюент этилацетат) показывает присутствие веществ **3** и **4**. Вещество **3** преобладает.

2. В круглодонную колбу на 50 мл помещают 0.238 г (0.1 ммоль) хроматографически чистого соединения **4**, 0.5 г (10 ммоль) гидразингидрата и 15 мл этилового спирта. Смесь кипятят 2 ч. ТСХ анализ, элюент этилацетат, показывает присутствие веществ **3** и **4**. Вещество **3** преобладает.

Аналогичные результаты получены при изомеризации соединения **3**.

*Авторы выражают благодарность господину Леаль Фернану (Leal Fernand) за помощь в работе и участие в обсуждении результатов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. C. Thomas, Toni-Jo. Poel, M. R. Barbachyn, US Pat. 5968962; *РЖХим*, 190.129П (2001).
2. S. Bartel, S. Raddatz, M. Hanter, U. Rosentreter, H. Wild, R. Endermann, H. P. Kroll, Заявка ЕПВ № 1029854; *РЖХим*, 190.132П (2001).
3. A. Straub, T. Lampe, J. Pernstorfer, E. Perzborn, J. Pohlmann, S. Rohrig, K.-H. Schlemmer, Заявка Германии № 10105989, *РЖХим*, 190.141П (2003).
4. Z. Chimonczyk, J. Cybulski, J. Krzywda, W. Szelejewski, M. Bogdal, J. Iskra-Jopa, U. Duczmalewska, Poland Pat. 178729; *РЖХим*, 190.137П (2001).
5. G. S. Coumbarides, J. Eames, S. Chilagaber, M. J. Suggate, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 9469



- (2004).
6. M. C. Di Giovanni, D. Misiti, G. Zappia, *Tetrahedron*, **49**, 11321 (1993).
  7. M. C. Di Giovanni, D. Misiti, C. Villani, G. Zappia, *Tetrahedron Asymm.*, **7**, 2277 (1996).
  8. А. А. Бредихин, З. А. Бредихина, *ЖОрХ*, **33**, 591 (1997).
  9. М. Мадесклер, П. Кудер, В. П. Зайцев, Ю. В. Зайцева, *ХГС*, 579 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 506 (2006)].
  10. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1983, т. 4, с. 558.

*Universite d'Auvergne, Faculte de Pharmacie,  
Clermont-Ferrand, France  
e-mail: michel.madesclaire@u-clermont1.fr*

*Поступило 02.03.2007*

<sup>a</sup>*Самарский государственный университет,  
Самара 443011, Россия  
e-mail: vzaitsev@ssu.samara.ru*

---