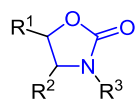


Методы синтеза 1,3-оксазолидин-2-онов (микрообзор)

Валерия А. Литвинова¹, Александр С. Тихомиров^{1*}

¹ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Большая Пироговская ул., 11, Москва 119021, Россия; e-mail: tikhomirov.chem@gmail.com

Поступило 3.08.2023
Принято после доработки 5.09.2023



Микрообзор посвящен новым и модифицированным методам формирования 1,3-оксазолидин-2-онового цикла. Материал охватывает ключевые работы, опубликованные с 2021 г.

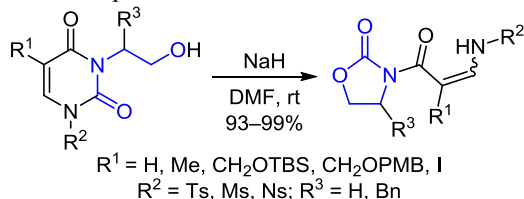
Введение

1,3-Оксазолидин-2-оновый фрагмент встречается во многих биологически активных соединениях.¹ Производные оксазолидинона представляют особый интерес при создании новых антибактериальных препаратов, к которым развивается низкая резистентность. К настоящему времени три соединения этого класса – линезолид, тедизолид и контезолид – применяются в клинической практике и около десятка производных находятся в

различных фазах клинических исследований.² Значимость и пристальное внимание к оксазолидинонам подтверждается большим числом публикаций и несколькими обзорными работами,³ посвященных разработке методов синтеза и исследованию свойств этих производных. В данном микрообзоре мы обобщили последние достижения в методологии формирования цикла 1,3-оксазолидин-2-она.

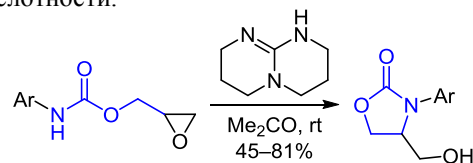
Внутримолекулярная гетероциклизация

Перециклизацией 3-(2-гидроксиэтил)-1-сульфонилацилов под действием NaN при комнатной температуре с высокими выходами получены 2-оксазолидиноны с β-енаминокарбонильной группой, однако для эффективного превращения необходимо наличие сильного электроноакцепторного заместителя в положении 1 исходного гетероцикла.⁴

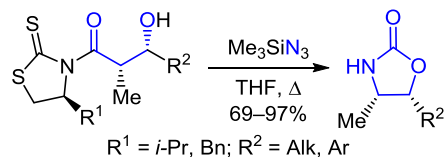


Синтез 4-гидроксиметил-1,3-оксазолидин-2-онов из *N*-замещенных глицидилкарбаматов проведен при катализе триазабициклодецемом.⁵ Электронодонорные группы в ароматическом заместителе глицидилкарбамата способствуют росту выхода продуктов. Замена аромати-

ческих заместителей на алифатические не приводит к формированию целевого фрагмента из-за пониженной NH-кислотности.



Обработка 4-бензил- или 4-изопропилзамещенных *N*-(3-гидрокси-1-оксопроп-1-ил)тиазазолидинтионов триметилсилилазидом позволила получить 4,5-дизамещенные оксазолидин-2-оны в результате модифицированной перегруппировки Курциуса.⁶



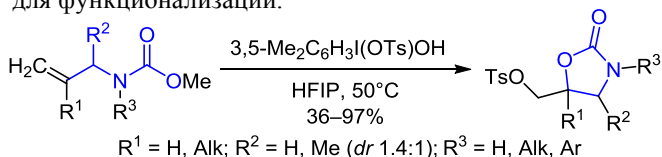
Литвинова Валерия Александровна защитила кандидатскую диссертацию в 2022 г. В настоящее время является научным сотрудником Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. Области научных интересов: антибиотики, биологически активные гетероциклические соединения.



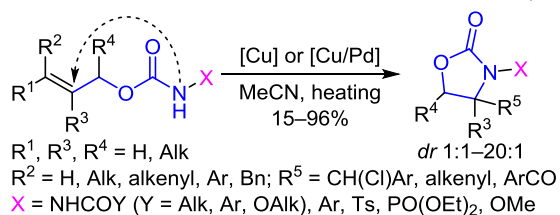
Тихомиров Александр Сергеевич защитил кандидатскую диссертацию в 2016 г. В настоящее время руководит молодежной лабораторией синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность, в Научно-исследовательском институте по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе. Области научных интересов: антибиотики, биологически активные гетероциклические соединения.

Внутримолекулярная гетероциклизация (окончание)

Для получения оксазолидинонов предложена внутримолекулярная циклизация *N*-аллилкарбаматов,⁷ основанная на применении соединений гипервалентного иода. В качестве реагента выступает модифицированный реагент Козера, а сам процесс протекает в среде гексафторизопропанола (HFIP). Активация алкенов действием $\text{AgI}(\text{OTs})\text{OH}$ способствует атаке атома кислорода карбонильной группы по двойной связи с последующим деметилированием и формированием оксазолидинона. Промежуточный иодониевый илид подвергается атаке тозилат-иона по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ с образованием производных оксазолидинона, удобных для функционализации.

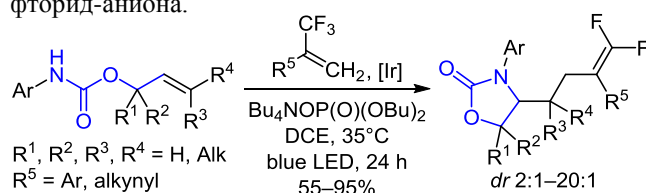


Двойная гетерофункционализация алкенов, катализируемая переходными металлами, представляет собой альтернативный вариант внутримолекулярной циклизации *O*-аллилкарбаматов.⁸ Ким и сотр. разработали азо-ен-циклизацию аллилоксикарбонилгидразинов с использованием каталитической системы $\text{CuI}/\text{DMAP}/\text{O}_2$.^{8a} В другой работе^{8b} реализована диастереоселективная циклизация аллилкарбаматов в 4-(хлорметил)оксазолидиноны при действии $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, CuCl_2 , LiCl и Bu_4NOAc . Недавние исследования показали, что

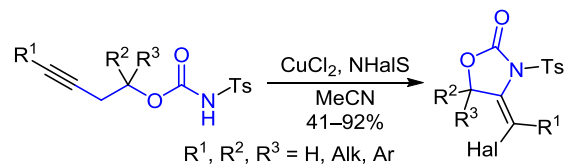


внутримолекулярное амингидроксилирование алкенов при использовании $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и лиганда на основе фенантролина^{8c} может протекать по радикальному механизму.

Разработана методика синтеза *гем*-дифторалкенсодержащих *N*-гетероциклов,⁹ пригодная для получения производных 1,3-оксазолидин-2-онов. Облучение синим светом *O*-аллил-*N*-арилкарбаматов в присутствии трифторметилалкенов, фоторедокс-катализатора $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{bpy})]\text{PF}_6$ и основания Бренстеда привело к полизамещенным оксазолидинонам, содержащим *гем*-дифторалкенный фрагмент. Механизм реакции реализуется через образование *N*-амидного радикала, 5-экзо-циклизацию, присоединение к трифторметилалкену и последующее β -элиминирование фторид-аниона.

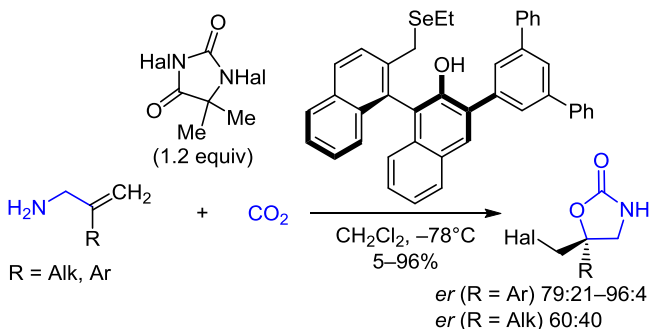


Циклизация в оксазолидиноны возможна также при замене аллильной части структуры карбамата на гомопропаргильную. Гетероциклизация *O*-гомопропаргилкарбаматов при действии катализатора CuCl_2 и галогенсукцинимидов (NHalS) в качестве источника галогена позволяет получить 2-оксазолидиноны с экзоциклическим галогеналкилиденовым фрагментом.¹⁰

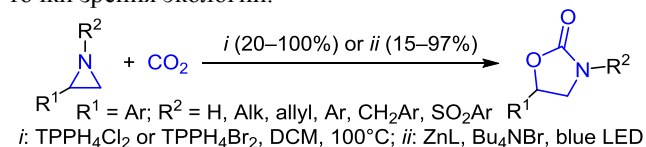
**Межмолекулярная гетероциклизация**

В процессе поиска способов утилизации CO_2 был разработан подход к синтезу хиральных оксазолидинонов,¹¹ основанный на асимметричной циклизации производных карбаминных кислот, которые генерируются из CO_2 и аллиламина. Хиральный катализ селеноорганическим производным 1,1'-динафтила обеспечивает высокую энантиоселективность. Введение в реакцию 1,3-дигалоген-5,5-диметилгидантоина приводит к формированию галогенметильного заместителя, который может быть в дальнейшем функционализирован. Возможности использования CO_2 для получения оксазолидинонов подробно рассмотрены в недавнем обзоре.^{3a}

Многочисленные модификации синтеза оксазолидинонов из азиридинов и CO_2 подтверждают перспективность этого направления. Предложены новые каталитические условия внедрения углекислого газа в азиридиновый цикл,¹² например с использованием протонированных порфиринов (TPPH_4Cl_2 и др., условия *i*). Другой метод с применением фотокатализатора на основе комплекса цинка с селеном (ZnL) и сокатали-

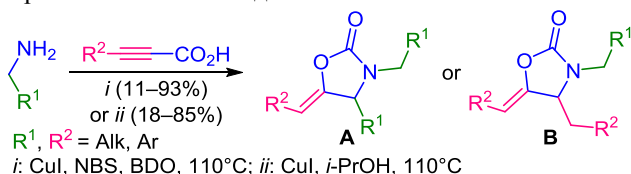


затора Bu_4NBr позволяет проводить реакцию между азиридины и CO_2 при облучении видимым светом (условия *ii*). Оба метода эффективны, но отсутствие переходных металлов обеспечивает преимущество с точки зрения экологии.

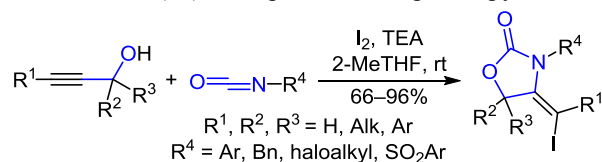


Межмолекулярная гетероциклизация (окончание)

Разработана хемодивергентная схема синтеза *N*-замещенных оксазолидин-2-онов из производных пропионовой кислоты и аминов,¹³ в которой, в зависимости от условий реакции, образуются два типа оксазолидин-2-онов **A** и **B**. Нагревание аминов с ацетиленкарбоновыми кислотами и *N*-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии CuI в 1,4-бутандиоле (BDO) приводит к образованию оксазолидин-2-она **A**, в то время как отсутствие NBS и изменение растворителя приводит к образованию оксазолидин-2-она **B**.

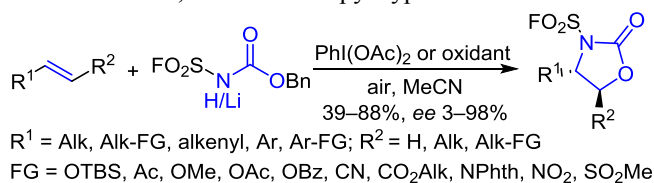


Построение оксазолидинового цикла можно осуществить взаимодействием пропаргильных спиртов и изоцианатов в мягких условиях.¹⁴ Гетероциклизация протекает через образование ионной пары карбамата иодида, который генерируется *in situ* из пропаргильного спирта и изоцианата под действием молекулярного иода в присутствии основания и дает ряд *N*-замещенных иодалкилиденоксазолидин-2-онов. Циклизация протекает с разнообразными заместителями (R^1 – R^3), однако не подходит для изоцианатов, содержащих в ароматическом цикле (R^4) электроноакцепторные группы.

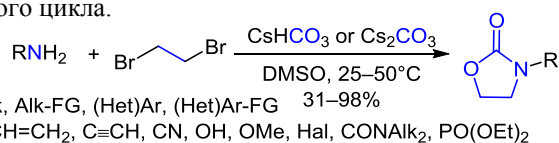


Поиск новых путей синтеза оксазолидинонов с высокой степенью селективности привел к катализируемому органоиодом(I/III) оксаминированию алкенов.¹⁵ Эффективным бифункциональным N,O-нуклеофилом выступает *N*-(фторсульфонил)карбамат в смеси с его литиевой солью, которая в присутствии катализатора атакует алкен. Применение хирального катализатора на

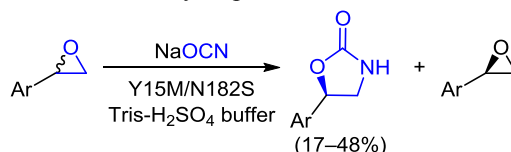
основе производного 2-идрезорцина обеспечивает высокую энантиоселективность реакции, а выбор окислителей, например монопероксифталата магния или Selectfluor, зависит от структуры алкенов.



Разработан метод синтеза *N*-замещенных оксазолидинонов из различных аминов и 1,2-дибромэтана.¹⁶ Примечательно, что Cs₂CO₃ используется для алифатических аминов, а CsHCO₃ в случае ароматических аминов, при этом карбонат является и основанием, и источником оксикарбонильного фрагмента оксазолидинового цикла.



Хиральные 4-арил-2-оксазолидиноны могут быть получены биокаталитическим раскрытием эпиксидного цикла цианатом натрия. Применение штамма *E. coli* с мутантным геном галогидриндегалогеназы AbHheG Y15M/N182S позволяет получать с высокой регио- и стереоселективностью (*R*)-оксазолидиноны и (*R*)-2-(арил)оксираны из рацемических 2-(арил)эпоксидов¹⁷ с апробированной загрузкой до 50 мМ субстрата.



Список литературы

- (a) Yuan, L.; Sheng, R.; Guan, M.; Wang, Y.; Chen, S. *Curr. Med. Chem.* **2023**, *30*, 2672. (b) Jadhavar, P. S.; Vaja, M. D.; Dhameliya, T. M.; Chakraborti, A. K. *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 4379.
- Yuan, S.; Shen, D.-D.; Bai, Y.-R.; Zhang, M.; Zhou, T.; Sun, C.; Zhou, L.; Wang, S.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *250*, 115239.
- (a) Wang, B.-L.; Guo, Z.-Q.; Wei, X.-H. *J. Fuel Chem. Technol.* **2023**, *51*, 85. (b) Sun, F.; Van der Eycken, E. V.; Feng, H. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 5168. (c) Okuno, K.; Nishiyori, R.; Abe, K.; Mori, T.; Shirakawa, S. *Chirality* **2022**, *34*, 915.
- Kitamura, Y.; Ohshima, Y.; Nagaya, Y. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *88*, 153554.
- Yoshida, Y.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *72*, 153086.
- Choi, H.; Jang, H.; Choi, J.; Lee, K. *Molecules* **2021**, *26*, 597.
- Das, M.; Rodríguez, A.; Lo, P. K. T.; Moran, W. J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1646.
- (a) Kim, J.; Lee, D. H.; Kim, J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4728. (b) Papa Spadafora, B.; Moreira Ribeiro, F. W.; Matsushima, J. E.; Miho Ariga, E.; Omari, I.; Machado Arruda Soares, P.; de Oliveira-Silva, D.; Vinhato, E.; McIndoe, J. S.; Carita Correira, T.; Rodrigues, A. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5595. (c) McNichol, C. P.; DeCicco, E. M.; Canfield, A. M.; Carstairs, D. P.; Paradine, S. M. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 6568.
- Tu, J.-L.; Yang, J.-W.; Xu, W.; Su, M.; Liu, F. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6405.
- Giofrè, S.; Loro, C.; Molteni, L.; Castellano, C.; Contini, A.; Nava, D.; Broggin G.; Beccalli, E. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1750.
- Nishiyori, R.; Mori, T.; Shirakawa, S. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4002.
- (a) Nayak, P.; Chandrasekar Murali, A.; Rao Velpuri, V.; Chandrasekar, V.; Venkatasubbaiah, K. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 230. (b) Cavalleri, M.; Damiano, C.; Manca, G.; Gallo, E. *Chem.–Eur. J.* **2023**, *29*, e202202729.
- Xie, Y.; Feng, H.; Qi, Y.; Huang, J.; Huang, L. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16940.
- Mandal, P. S.; Vijay Kumar, A. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100735.
- Wata, C.; Hashimoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1745.
- Fehr, L.; Sewald, L.; Huber, R.; Kaiser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300135.
- Zhou, C.; Chen, X.; Lv, T.; Han, X.; Feng, J.; Liu, W.; Wu Q.; Zhu, D. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 4768.