

М. Мадесклер, П. Кудер, В. Гоме, В. П. Зайцев<sup>а</sup>, Ю. В. Зайцева<sup>а</sup>

**ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
(1*S*,2*S*)-2-АМИНО-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)-1,3-ПРОПАНДИОЛА  
С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ.**

**СИНТЕЗ (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,8*S*)-2,8-ДИАРИЛ-4-(4-НИТРОФЕНИЛ)-1-АЗА-3,7-  
ДИОКСАБИЦИКЛО[3,3,0]ОКТАНОВ**

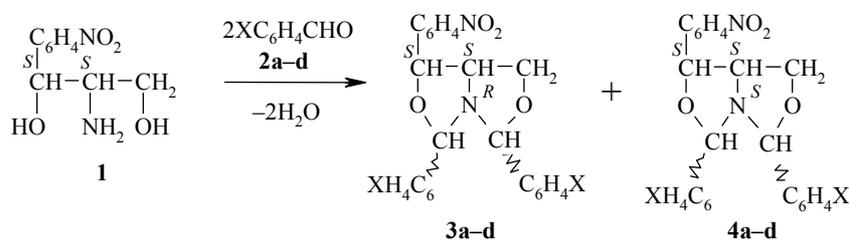
В результате взаимодействия (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола с ароматическими альдегидами осуществлен синтез ряда (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,8*S*)-2,8-диарил-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октанов. Строение полученных соединений установлено на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H.

**Ключевые слова:** (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол, (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,8*S*)-2,8-диарил-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан, оксазолидин, диастереоселективность, ЯМР <sup>1</sup>H.

В литературе описаны многочисленные случаи синтеза соединений, содержащих оксазолидиновое кольцо и представляющих практический интерес, обусловленный их биологической активностью [1]. В связи с этим изучается их пространственное строение [2, 3], проводятся корреляции, между строением и биологической активностью [4]. В то же время указанные соединения являются полезными в синтетическом плане и используются в асимметрическом синтезе [3, 5, 6].

В качестве исходного для синтеза соединений, содержащих оксазолидиновое кольцо, может быть использован (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (**1**), побочный продукт производства антибиотика левомецетина [7].

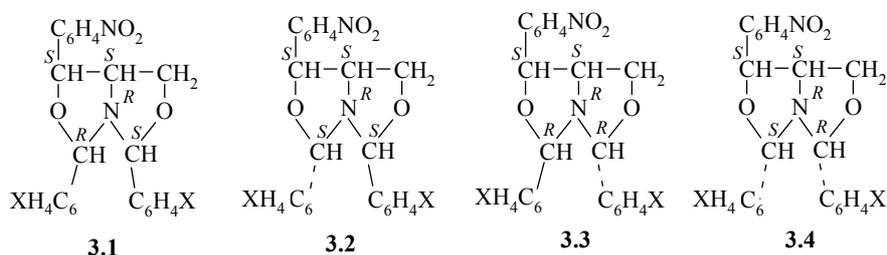
Целью настоящей работы явилось изучение возможности синтеза соединений, содержащих оксазолидиновое кольцо, из соединения **1** по следующей схеме:



2-4 а X = H, б X = 4-Me, в X = 4-MeO, д X = 4-Cl

При образовании стереоизомеров **3** и **4** появляются три новых

асимметрических атома: атом азота и два атома углерода. Таким образом, возможно образование восьми стереоизомерных соединений **3** и **4**. Представим стереоизомеры **3** следующим образом:



Стереизомеры **3.1–3.4** характеризуются одинаковым строением бициклической системы. В этих соединениях неподеленная электронная пара атома азота и "исходное" бензольное кольцо расположены с одной стороны бициклической системы.

В дальнейшем мы будем рассматривать такую ориентацию бициклической системы изомеров **3.1–3.4**, когда "исходное" бензольное кольцо и не поделенная электронная пара атома азота находятся над бициклической структурой (рис. 1). Ароматические кольца в положениях 2 и 8 стереоизомеров **3.2** и **3.3** занимают альтернативные положения.

Еще четыре стереоизомера **4** имеют *S*-конфигурацию атома азота.

Ранее нами было показано, что (1*S*,4*S*,5*S*)-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан (**5**) является неустойчивым и равновесие почти полностью, более чем на 99.9%, смещено в сторону соответствующего стереоизомера с *R*-конфигурацией атома азота [8].

Проведенная методом AM1, входящим в пакет программ Hyperchem Pro 7.0, оптимизация геометрии стереоизомеров **4** показала, что данные стереоизомеры, как и соединение **5**, являются неустойчивыми и в процессе оптимизации их геометрии переходят в более устойчивые, соответствующие им стереоизомеры **3.1–3.4**, с *R*-конфигурацией атома азота.

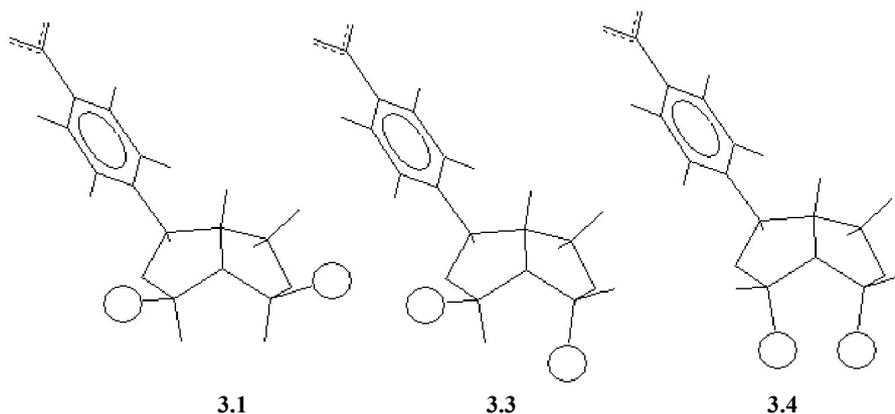


Рис. 1. Пространственные оптимизированные модели стереоизомеров **3.1**, **3.3** и **3.4**  
 ○ – ароматическое кольцо

#### Результаты оптимизации геометрии методом AM1 стереоизомеров **3.1–3.4**

Соединения	Энергия стереоизомеров, ккал/моль			
	3.1	3.2	3.3	3.4
3a	-5407.5	-5408.4	-5408.3	-5401.5
3d	-5375.3	-5376.2	-5376,0	-5369.4
3b	-5973.0	-5973.7	-5974.0	-5967.1
3c	-6152.8	-6153.9	-6153.9	-6146.8

Разница энергий между конформацией с плоской конфигурацией атома азота и соответствующей конформацией с *R*-конфигурацией атома азота равна приблизительно 25 ккал/моль независимо от природы заместителей в положениях 2 и 8 и, таким образом, определяется природой бицикла как и в случае соединения **5** [8]. Это позволяет считать образование стереоизомеров **4** практически невероятным [8, 9].

Результаты оптимизации геометрии стереоизомеров **3** представлены в таблице. Из них видно, что стереоизомер **3.4** с *цис*-расположением вводимых ароматических колец является энергетически невыгодным и практически не должен образовываться. Отсюда следует, что при проведении данной реакции следует ожидать образования максимально только трех стереоизомеров – **3.1**, **3.2** и **3.3** (рис. 1).

Из трех оставшихся стереоизомеров **3**, два – **3.2** и **3.3** имеют приблизительно равную устойчивость. Стереоизомер **3.1** менее устойчив. Различие в устойчивости стереоизомеров **3.1**, **3.2** и **3.3** незначительное, но достаточное для того, чтобы их содержание в реакционной смеси существенно различалось [9].

Взаимодействие соединения **1** с альдегидами проводили в кипящем бензоле в приборе, снабженном насадкой Дина–Старка. Критерием завершения реакции являлось прекращение отгонки воды. Это не всегда соответствовало 100% превращению вещества, но дальнейшее кипячение, замена бензола на толуол или увеличение избытка альдегида не приводили к дополнительной отгонке воды. Наиболее полно превращение происходило в случае бензальдегидов **2a** и **2b**, в остальных случаях добиться отгонки воды в количестве, близком к теоретическому, не удавалось. После завершения реакции бензол отгонялся на роторном испарителе и оставшаяся реакционная смесь через некоторое время самопроизвольно закристаллизовывалась.

Попытка очистить полученные продукты реакции колоночной хроматографией на оксиде алюминия или на силикагеле была безуспешной из-за их неустойчивости (соединение **3a** более устойчиво, чем **3b**).

В случае проведения реакции с *n*-метокси-**2c** и *n*-хлорбензальдегидом **2d** самопроизвольная кристаллизация реакционной смеси после отгонки бензола не происходила. Так как степень превращения в реакциях с этими альдегидами была невысокой и реакционные смеси содержали исходные вещества и, по-видимому, соответствующие основания Шиффа, для

очистки их реакционных смесей все же пришлось использовать хроматографию на короткой колонке с силикагелем под давлением. После отгонки растворителя остаток закристаллизовывался только после обработки его изопропиловым спиртом.

Полученные соединения хорошо удерживают и спирты, и гексан, поэтому их сушили в вакуум-эксикаторе в течение нескольких дней.

При проведении реакции с 3,4-диметоксибензальдегидом и 2-тиофенкарбальдегидом добиться кристаллизации реакционной смеси не удалось и соответствующие продукты в чистом виде получены не были.

По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , содержание основного стереоизомера в реакционной смеси составляет 85–93%.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси имеет характерный вид. Наиболее информативной является часть спектра в области 4.5–6.5 м. д. (рис. 2*a*).

По результатам оптимизации, рассматриваемые соединения представляют удобный объект для изучения с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . В данных стереоизомерах сигналы протонов в положениях 2, 4 и 8 должны быть синглетными, а из-за соседнего расположения бензольных колец они должны находиться в более слабом поле по сравнению с сигналами других алифатических протонов. Протон в положении 4 должен давать дублет.

При образовании указанной смеси стереоизомеров ее спектр ЯМР  $^1\text{H}$  должен в алифатической области содержать три дублета и шесть синглетов, что и наблюдается в действительности (рис. 2*a*).

По-видимому, приведенных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  достаточно, чтобы установить строение наиболее устойчивого стереоизомера. При этом возможны два подхода, что увеличивает достоверность сделанных выводов.

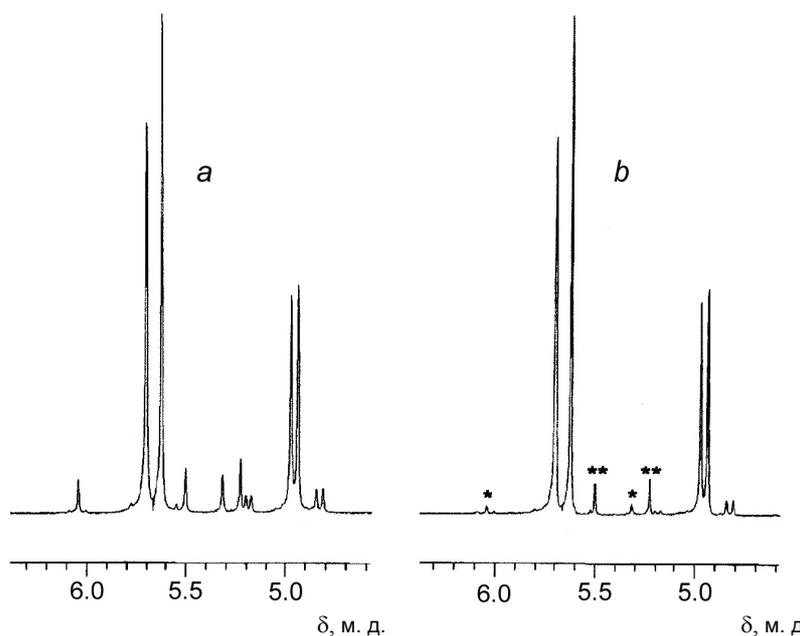


Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  продукта взаимодействия соединений **1** и **2d** *a* – сырой продукт, *b* – после перекристаллизации из гексана (в выделенной области присутствуют три группы сигналов стереоизомеров **3.1**, **3.2** и **3.3**)

1. Как видно (рис. 2*a*) стереоизомеры в реакционной смеси содержатся

в соотношении, которое приблизительно можно обозначить как 12:1:1. Это значительно упрощает задачу, так как необходимо отделить один стереоизомер от двух других, и последние должны быть близки по стерическим взаимодействиям и, следовательно, по устойчивости. Очевидно, что таковым является стереоизомер **3.1**. В нем отсутствуют имеющиеся в стереоизомерах **3.2** и **3.3** стерические взаимодействия между атомом водорода и бензольным кольцом, находящимися в положениях 2 и 8. Есть все основания считать, что это стерическое взаимодействие вносит решающий вклад в устойчивость рассматриваемых стереоизомеров. И эти стереоизомеры являются равными по устойчивости. Расстояние между атомом водорода в положении 2 и атомом водорода в *орто*-положении бензольного кольца в *транс*-положении (стереоизомер **3с**) равно 0.06 нм, если указанный атом расположить в плоскости бензольного кольца, а ковалентный радиус атома водорода равен 0.11 нм.

Рассмотрение стержневых моделей VUCNI (Швейцария) также показывает, что вращение бензольных колец в положениях 2 и 8 для стереоизомеров **3.2** и **3.3** невозможно из-за стерических препятствий, оказываемых атомами водорода, находящимися под плоскостью бициклической системы в *цис*-положениях к рассматриваемым ароматическим кольцам. Такие препятствия не возникают в стереоизомере **3.1**, где все бензольные кольца могут свободно вращаться.

2. После перекристаллизации сырого продукта из гексана или этилового спирта стереоизомерный состав реакционной смеси изменяется, что позволило распределить оставшиеся сигналы между двумя стереоизомерами (рис. 2).

Из рассмотрения пространственных моделей стереоизомеров **3** (рис. 1) видно, что протоны в положениях 2 и 8 одинаково расположены по отношению к соседним бензольным кольцам в стереоизомере **3.1** и должны иметь приблизительно одинаковые химические сдвиги вследствие одинакового дезэкранирования, оказываемого ароматическими кольцами, что и наблюдается в действительности ( $\Delta\delta$  0.08 м. д., рис. 2*b*). Эти сигналы являются максимальными, т. е. принадлежат главному стереоизомеру. В то же время в стереоизомерах **3.2** и **3.3** протоны в положениях 2 и 8 одинаково экранированы соседними ароматическими кольцами, и по-разному – ароматическими кольцами, находящимися в *транс*-положениях. Это приводит к тому, что химические сдвиги указанных протонов различаются в большей степени ( $\Delta\delta^*$  0.72 и  $\Delta\delta^{**}$  0.28 м. д., рис. 2*b*).

Таким образом, основным в реакционной смеси является стереоизомер **3.1**, что не соответствует значениям энергий стереоизомеров, полученным в результате оптимизации геометрии.

По-видимому, в данном случае можно сослаться на несовершенство метода и возможную ошибку при оптимизации геометрии [4]. Но можно назвать и другую причину несоответствия экспериментальных и расчетных данных. При оптимизации геометрии не учитывается, что в одном случае у стереоизомера может быть огромное число конформаций, близких по устойчивости к оптимальной, а в другом случае число этих конформаций ограничено. Другими словами, необходимо сравнивать или одинаково жесткие структуры, или одинаково подвижные, так как энтропийный вклад в устойчивость стереоизомеров при оптимизации

геометрии не учитывается. Очевидно, что устойчивость стереоизомеров и устойчивость их наиболее предпочтительных конформаций не одно и то же.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометре Bruker Avance 200 (200 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС, температуры плавления определены на установке Кофлера. В работе использовались хроматографические пластинки с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и  $\text{SiO}_2$  фирмы Merck, порошок  $\text{Al}_2\text{O}_3$  I ст. акт. по Брокману фирмы Fluka, порошок  $\text{SiO}_2$  фирмы SDS. Соединение **1** предоставлено заводом Акрихин, альдегиды – фирмами Janssen Chimika и Acros.

**(1R,2R,4S,5S,8S)-2,8-Дифенил-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан (3a)**. В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную насадкой Дина–Старка, помещают 2.12 г (10 ммоль) соединения **1**, 2.65 г (25 ммоль) бензальдегида и 50 мл бензола. Реакционную смесь кипятят 4 ч, отгоняют бензол на роторном испарителе, после самопроизвольной кристаллизации к реакционной смеси добавляют равное количество *i*-PrOH, отфильтровывают, сушат. Выход сырого продукта 3.6 г (92%), содержание **3a** 90%. Т. пл. 90–91 °С (из гексана). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.23–8.21 (14H, м,  $N_{\text{аром}}$ ); 5.74 и 5.66 (2H, 2 с, H-2 и H-8); 4.95 (1H, д, *J* = 6.8, H-4); 4.07 и 3.87 (2H, два д. д., *J* = 2.2, *J* = 8.9 и *J* = 8.8, *J* = 6.2, H-6); 3.72 (1H, д. т., *J* = 2.1, *J* = 6.4, H-5). Найдено, %: С 71.15; Н 5.16; N 7.23.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 71.12; Н 5.19; N 7.21.

**(1R,2R,4S,5S,8S)-2,8-Бис(4-метилфенил)-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан (3b)** получают по аналогичной методике. Выход сырого продукта 3.2 г (77%), содержание **3b** 89%. Т. пл. 115–116 °С (из гексана). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.08–8.21 (12H, м,  $N_{\text{аром}}$ ); 5.71 и 5.62 (2H, 2 с, H-2 и H-8); 4.94 (1H, д, *J* = 6.8, H-4); 4.05 и 3.88 (2H, два д. д., *J* = 2.3, *J* = 8.8 и *J* = 6.2, *J* = 8.8, H-6); 3.67 (1H, д. т., *J* = 2.2, *J* = 6.5, H-5); 2.36 и 2.29 (6H, 2с, две группы  $\text{CH}_3$ ). Найдено, %: С 72.23; Н 5.87; N 6.68.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 72.10; Н 5.81; N 6.73.

**(1R,2R,4S,5S,8S)-2,8-Бис(4-метоксифенил)-4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан (3c)**. В круглодонную колбу на 100 мл помещают 3.18 г (15 ммоль) соединения **1**, 4.69 г (34.5 ммоль) 4-метоксибензальдегида и 50 мл бензола. Реакционную смесь кипятят 5 ч и бензол отгоняют на роторном испарителе. Сырой продукт очищают хроматографированием под давлением в течение 1.5–2 ч на колонке 3.5 × 8 см, заполненной силикагелем (элюент циклогексан–этилацетат, 8:2). Выход 3.3 г (49%), содержание **3c** 93%. Т. пл. 85–86 °С (из гексана). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.81–8.22 (12H, м,  $N_{\text{аром}}$ ); 5.70 и 5.61 (2H, 2 с, H-2 и H-8); 4.95 (1H, д, *J* = 6.8, H-4); 3.70–4.09 (3H, м, H-5 и H-6); 3.82 и 3.77 (6H, 2с, две группы  $\text{CH}_3\text{O}$ ). Найдено, %: С 66.97; Н 5.37; N 6.28.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 66.95; Н 5.39; N 6.25.

**(1R,2R,4S,5S,8S)-4-(4-Нитрофенил)-2,8-бис(4-хлорфенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло[3,3,0]октан (3d)** получают по аналогичной методике. Выход 3.2 г (47%), содержание **3d** 85%. Т. пл. 91–92 °С (из гексана). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.26–8.24 (12H, м,  $N_{\text{аром}}$ ); 5.70 и 5.62 (2H, 2 с, H-2 и H-8); 4.96 (1H, д, *J* = 6.9, H-4); 4.09 и 3.85 (2H, два д. д., *J* = 2.1, *J* = 8.9 и *J* = 6.2, *J* = 8.9, H-6); 3.75 (1H, д. т., *J* = 2.1, *J* = 6.3, H-5). Найдено, %: С 60.40; Н 3.96; N 6.14.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 60.41; Н 3.97; N 6.13.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. Ф. Булатова, О. Б. Чалова, Д. Л. Рахманкулов, *ЖОрХ*, **37**, 1834 (2001).
2. M. Bolte, C. Strahinger, *J. Chem. Crystallogr.*, **29**, 777 (1999).
3. N. S. Khrusheva, N. M. Loim, V. I. Sokolov, V. D. Makhaev, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2425 (1997).
4. Т. Д. Хлебникова, Е. И. Покало, И. В. Пешкина, Л. А. Тюрина, Е. А. Кантор, *Изв. вузов*.

- Химия и хим. технол.*, **42**, № 5, 91 (1999).
5. S. L. Schreiber, H. V. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5198 (1988).
  6. A. Benardi, S. Cardani, T. Pilati, G. Poli, C. Scolasitico, R. Villa, *J. Org. Chem.*, **53**, 1600 (1988).
  7. В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова, И. И. Журавлева, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 44 (1988).
  8. Ж. Кукле, М. Мадесклер, Ф. Леаль, В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова., *ХГС*, 1424 (1999).
  9. Э. Илиел, Н. Аллинжер, С. Энжиал, Г. Моррисон, *Конформационный анализ*, Мир, Москва, 1969, с. 19.
  10. Н. Ф. Степанов, В. И. Пупышев, *Квантовая механика молекул и квантовая химия*, Изд-во МГУ, Москва, 1991, с. 324.

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

Поступило в редакцию 19.10.2004

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

---