

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

**СИНТЕЗ 2-ОКСАЗОЛИДИНОВ  
ИЗ (1*S*,2*S*)-2-АМИНО-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)-1,3-ПРОПАНДИОЛА**

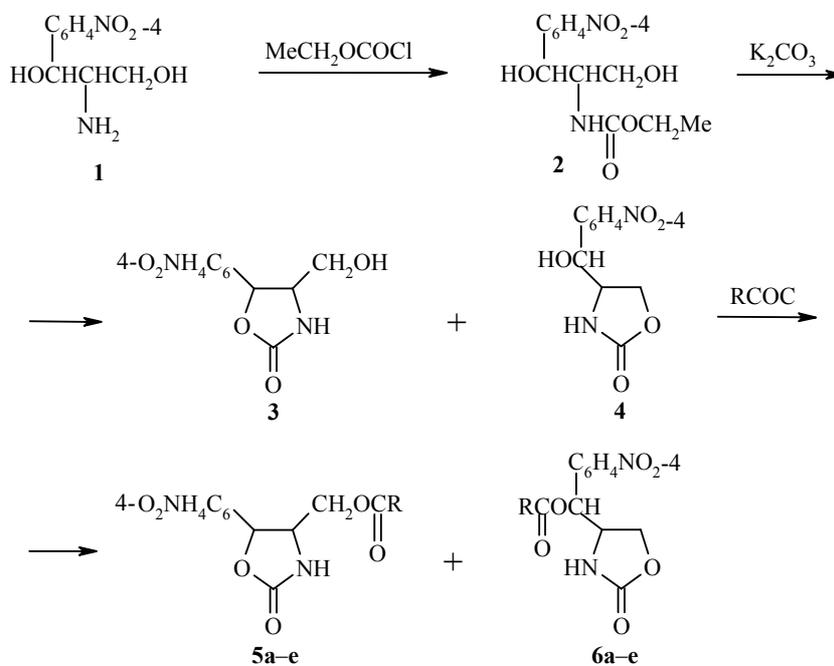
Исходя из (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола осуществлен синтез ряда изомерных 2-оксазолидинов.

**Ключевые слова:** (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол, 2-оксазолидинон.

В последние годы значительно возрос интерес к химии 2-оксазолидинонов. Это, в частности, можно объяснить их высокой биологической активностью. 2-Оксазолидиноны патентуются в качестве антибактериальных препаратов [1, 2], веществ эффективных при лечении атеросклероза, артрита, болезни Альцгеймера, Кребса [3], Паркинсона [4]. Кроме того, 2-оксазолидиноны используются в асимметрическом синтезе [5] и в качестве исходных веществ для дальнейших превращений [6, 7].

Описанные в литературе 2-оксазолидиноны в большинстве своем могут быть получены из соответствующих 3-амино-1,2-диолов [1–4]. Использование в этих целях 2-амино-1,3-диолов крайне редко.

(1*S*,2*S*)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (**1**) [8] является удобным и доступным реагентом для синтеза 2-оксазолидинонов. В настоящей работе получен ряд 2-оксазолидинонов по следующей схеме:



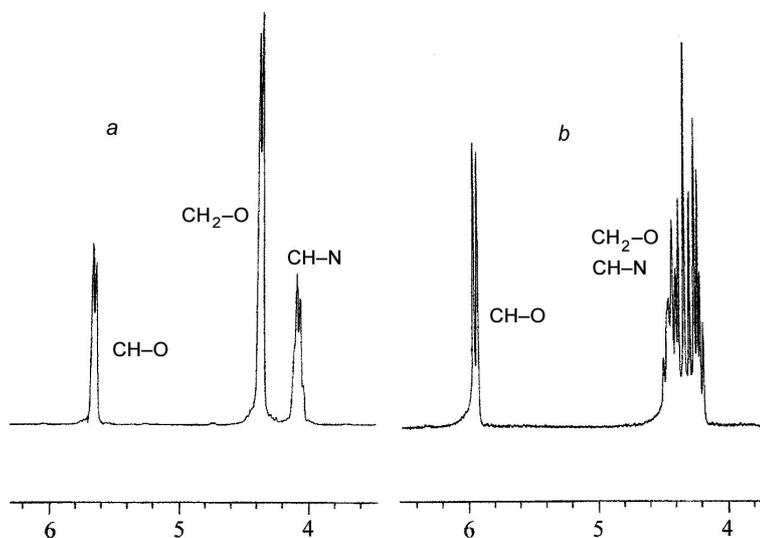
**5, 6 a R = Me, b R = Et, c R = Pr, d R = Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, e R = PhCHCl**

Взаимодействие соединения **1** с этиловым эфиром хлоругольной кислоты проводили в среде хлористого метилена. Полученный (1*S*,2*S*)-1-(4-нитрофенил)-2-этоксикарбониламино-1,3-пропандиол (**2**) обрабатывали при комнатной температуре в течение 5 дней смесью, 1:1, насыщенного раствора карбоната калия в метаноле и воды. При этом образуются оксазолидиноны **3** и **4**. Соединение, образующееся в большем количестве, обладает меньшей хроматографической подвижностью, на основании чего ему было приписано строение **3**. Этот вывод получил в дальнейшем дополнительное подтверждение.

Соединение **4** частично, практически в чистом виде, начинает кристаллизоваться из реакционной смеси на 4-й день и, таким образом, может быть выделено. Однако более целесообразно получать смесь соединений **3** и **4**, затем обрабатывать ее хлорангидридом соответствующей кислоты и получать смесь соединений **5** и **6**, которые легко разделяются колоночной хроматографией. Даже после проведения реакции в течение 5 дней соединение **2** присутствует в реакционной смеси и хорошо обнаруживается с помощью ТСХ. Поскольку его содержание в реакционной смеси в течение 4- и 5-го дней меняется незначительно, более длительное выдерживание реакционной смеси было признано нецелесообразным. После завершения реакции метиловый спирт отгоняют на роторном испарителе и остаток обрабатывают водой. Смесь соединений **3** и **4** отфильтровывают, сушат на воздухе и обрабатывают при комнатной температуре хлорангидридом соответствующей кислоты в хлороформе в присутствии пиридина. Взаимодействие между указанными соединениями происходит практически мгновенно, о чем свидетельствует быстрое исчезновение запаха хлорангидрида в реакционной смеси. Для ацилирования использовали смеси с различным содержанием соединений **3** и **4**, поэтому соотношение выходов соединений **5** и **6** в проведенных опытах не является одинаковым. Хлорангидрид кислоты прибавляют по каплям к реакционной смеси в два этапа: первоначально – эквивалентное количество, а затем порциями в количестве, достаточном для полного превращения соединений **3** и **4**. Необходимость прибавления значительного избытка хлорангидрида кислоты, по-видимому, связана с тем, что соединения **3** и **4** содержат кристаллизационную воду, от которой трудно избавиться. Методом ТСХ осуществляют контроль за ходом реакции первоначально после прибавления эквивалентного количества хлорангидрида кислоты и затем после каждого дополнительного прибавления с тем, чтобы избежать нежелательного избытка хлорангидрида кислоты и возможного в этом случае ацилирования атома азота.

Оксазолидиноны **3** и **4** реагируют с хлорангидридом кислоты с разной скоростью, что подтверждается данными хроматографического анализа, и быстрее реагирует основной продукт, которому было приписано строение **3**, так как в этом случае в реакцию вступает первичная спиртовая группа.

Соединения **5** и **6** разделяют колоночной хроматографией, после чего их, в случае необходимости, дополнительно очищают перекристаллизацией и выдерживают в вакуум-эксикаторе в течение нескольких дней. Аналогично, перед проведением элементного анализа, определением температуры плавления и снятием спектров ЯМР  $^1\text{H}$  очищали соединения **3** и **4**.



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **5a** (a) и **6a** (b) в ацетоне- $\text{d}_6$

Изомеры **5** и **6** имеют характерные спектры ЯМР  $^1\text{H}$  в области 4–5 м. д., по которым они могут быть надежно идентифицированы (рисунок). Это оказалось важным при идентификации соединений **5a** и **6a**, так как они были получены практически с равным выходом. Как отмечалось выше, хроматографическая подвижность соединения **3** ниже, чем соединения **4**. В то же время соединение **5a**, наоборот, обладает большей хроматографической подвижностью, чем **6a**.

Усложнение сигналов протонов метиленовой и соседней метиновой групп в соединении **6a** (рисунок) связано с тем, что в соединениях **6** неэквивалентность диастереотопных метиленовых протонов выше, чем в соединениях **5**, так как в соединениях **6** они занимают фиксированное положение в пространстве по разные стороны от циклической структуры.

Наблюдаемые химические сдвиги лишь частично коррелируют с величиной зарядов атомов водорода, полученных для структур, оптимизированных методом AM1, входящим в пакет программ HYPERCHEM (таблица). Так, сигнал метинового протона  $\text{CH-O}$  соединений **3** и **6** находится в более слабом поле по сравнению с сигналом соответствующего протона соединений **4** и **5**. Разница химических сдвигов метиленовых протонов  $\text{CH}_2\text{-O}$  и метинового протона  $\text{CH-N}$  больше для соединений **5**. В этом случае большая разница химических сдвигов согласуется с большей разницей зарядов указанных атомов водорода (рисунок, таблица).

В то же время для всех соединений сигнал метинового протона  $\text{CH-N}$  находится справа от сигнала метиленовых протонов  $\text{CH}_2\text{-O}$ . Отсутствие корреляции с величиной зарядов в данном случае, по-видимому, связано с различным дезэкранирующим влиянием ароматического кольца, которое и определяет величину химических сдвигов указанных протонов.

### Заряды атомов водорода

Соединение	Положительный заряд атома водорода		
	CH–O	CH–N	CH <sub>2</sub> –O
<b>3</b>	0.143	0.134	0.080
<b>4</b>	0.103	0.134	0.110
<b>5a</b>	0.139	0.143	0.107
<b>6a</b>	0.148	0.133	0.120
<b>5b</b>	0.139	0.142	0.105
<b>6b</b>	0.148	0.132	0.120
<b>5c</b>	0.134	0.142	0.106
<b>6c</b>	0.149	0.133	0.119
<b>5d</b>	0.139	0.142	0.107

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker Avance 200 (200 МГц), внутренний стандарт TMS, и обработаны с помощью программы MESTREC. Температуры плавления определены на установке Кофлера. В работе использовались хроматографические пластинки с SiO<sub>2</sub> фирмы Merck, порошок SiO<sub>2</sub> марки SDS, (1*S*,2*S*)-2-амино-4-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол, предоставленный заводом Акрихин, хлорангидриды кислот фирмы Acros. Хроматографическое разделение всех продуктов проведено на колонке, заполненной SiO<sub>2</sub> (3 × 45 см), элюент приведен в каждом конкретном случае. Полученные соединения названы с учетом рекомендаций программ ACD Labs и ChemOffice 2004.

**(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 42.4 г (200 ммоль) соединения **1**, 40 г (380 ммоль) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 300 мл хлористого метилена, охлаждают льдом до 5–10 °С и затем при перемешивании добавляют по каплям 22.8 г (210 ммоль) этилового эфира хлоругольной кислоты с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не поднималась выше 15 °С. Реакционную смесь при перемешивании оставляют на ночь, затем прибавляют этилацетат в количестве, необходимом для растворения соединения **2**, фильтруют на воронке Бюхнера, неорганический осадок промывают на фильтре несколько раз этилацетатом. Маточник упаривают на роторном испарителе, оставляя лишь небольшое количество растворителя. Соединение **2** при этом кристаллизуется, остаток в колбе помещают на ночь в холодильник, затем отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают небольшим количеством хлористого метилена, сушат. Выход сырого продукта 48.4 г (85%). Т. пл. 118 °С (из хлористого метилена). Найдено, %: С 50.79; Н 5.71; N 9.97. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 50.70; Н 5.67; N 9.86.

**(*S*)-4-(*S*)-Гидрокси(4-нитрофенил)метилоксазолидин-2-он (4).** В круглодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 17 г (60 ммоль) соединения **2**, 50 мл воды и 50 мл насыщенного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в метаноле. Колбу закрывают пробкой и реакционную смесь перемешивают, периодически проверяя pH, которое поддерживают равным 9.5, добавляя в случае необходимости твердый NaOH. Через 4 сут в колбе выпадает осадок, который отфильтровывают. Выделенное вещество является практически чистым соединением **4**. Выход сырого продукта 1.65 г (11.7%). Т. пл. 206–207 °С (из смеси этил-ацетат–ацетон). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.74–8.28 (4H, H<sub>аром</sub>); 6.76 (1H, с, NH); 5.29 (1H, д, *J* = 5.0, OH); 4.94–4.98 (1H, м, CH–O); 4.19–4.34 (3H, м, CH<sub>2</sub> и CH–N). Найдено, %: С 50.72; Н 4.17; N 11.80. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 50.42; Н 4.23; N 11.76.

**(4*S*,5*S*)-4-Гидроксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (3).** Маточник, полученный в предыдущем опыте, перемешивают еще 1 сут, затем упаривают метанол на роторном испарителе, после чего реакционная смесь разделяется на два слоя. Добавляют 100 мл воды, выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой и

сушат. Выделенный продукт является смесью соединений **3** и **4** с преобладанием соединения **3**. Выход 6.6 г (46.7%). Соединение **3** очищают хроматографированием на колонке, заполненной SiO<sub>2</sub>, элюент этилацетат–метанол, 15:1, и затем перекристаллизовывают из этилацетата. Т. пл. 137–138 °С (из этилацетата). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.72–8.36 (4H, H<sub>аром</sub>); 6.95 (1H, с, NH); 5.61 (1H, д, *J* = 3.8, CH–O); 4.44–4.49 (1H, м, OH); 3.80–3.82 (3H, м, CH<sub>2</sub> и CN–N). Найдено, %: С 50.44; Н 4.14; N 11.69. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 50.42; Н 4.23; N 11.76.

**((4S,5S)-5-(4-Нитрофенил)-4-пропионил оксиметил)оксазолидин-2-он (5b), (S)-4-(S)-(4-нитрофенилпропионил оксиметил)метилоксазолидин-2-он (6b)**. В круглодонную колбу на 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещают 1.1 г (4.6 ммоль) смеси соединений **3** и **4**, 25 мл хлороформа, 1.7 г (22 ммоль) пиридина и медленно при перемешивании добавляют по каплям 0.85 г (92 ммоль) хлорангидрида пропионовой 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, 6:4. Отбирают отдельно фракции, содержащие **5** и **6**, отгоняют растворитель на ротационном испарителе, кристаллы промывают на фильтре смесью этилацетат–циклогексан, 4:6.

**Соединение 5b**. Выход 0.63 г (46.7%). Т. пл. 149–150 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.53–8.36 (4H, H<sub>аром</sub>); 7.15 (1H, с, NH); 5.63 (1H, д, *J* = 4.8, CH–O); 4.36 (2H, д, *J* = 4.6, CH<sub>2</sub>–O); 4.07 (1H, т, *J* = 4.9, CH–N); 2.39 (2H, к, *J* = 7.5, CH<sub>2</sub>); 1.09 (3H, т, *J* = 7.5, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 53.09; Н 4.81; N 9.61. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 53.06; Н 4.80; N 9.52.

**Соединение 6b**. Выход 0.16 г (11.8%). Т. пл. 105 °С (из гексана). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.75–8.29 (4H, H<sub>аром</sub>); 7.10 (1H, с, NH); 5.96 (1H, д, *J* = 5.6, CH–O); 4.19–4.46 (3H, м, CH–N, CH<sub>2</sub>–O); 2.44–2.57 (2H, удвоенный к, *J* = 2.6, *J* = 7.6, CH<sub>2</sub>); 1.07–1.14 (3H, т, *J* = 7.6, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 53.21; Н 4.84; N 9.64. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 53.06; Н 4.80; N 9.52.

**(4S,5S)-4-Ацетоксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (5a), (S)-4-(S)-ацетоксиметил(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (6a)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1 г (4.2 ммоль) смеси соединений **3** и **4** и 0.63 г (8.0 ммоль) хлорангидрида уксусной кислоты. Сырой продукт очищают хроматографированием на колонке, заполненной SiO<sub>2</sub>, элюент этилацетат–циклогексан, 8:2.

**Соединение 5a**. Выход 0.38 г (32.2%). Т. пл. 68 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.57–8.29 (4H, H<sub>аром</sub>); 6.99 (1H, с, NH); 5.47 (1H, д, *J* = 5.4, CH–O); 4.25–4.43 (2H, м, CH<sub>2</sub>–O); 3.96–4.04 (1H, м, CH–N); 2.15 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 51.53; Н 4.55; N 9.68. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 51.43; Н 4.31; N 9.99.

**Соединение 6a**. Выход 0.41 г (34.8%). Т. пл. 156 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.56–8.29 (4H, H<sub>аром</sub>); 6.99 (1H, с, NH); 5.82 (1H, д, *J* = 6.6, CH–O); 4.07–4.36 (3H, м, CH–N, CH<sub>2</sub>–O); 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 51.59; Н 4.65; N 9.79. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 51.43; Н 4.31; N 9.99.

**(4S,5S)-4-Бутаноил оксиметил-5-(4-нитрофенил)оксазолидин-2-он (5c)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1.5 г (6.3 ммоль) смеси соединений **3** и **4** и 1.34 г (12.6 ммоль) хлорангидрида бутановой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 4:6. Выход соединения **5c** 1.11 г (57%). Т. пл. 100–101 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.75–8.36 (4H, H<sub>аром</sub>); 7.15 (1H, с, NH); 5.63 (1H, д, *J* = 5.0, CH–O); 4.35–4.38 (2H, м, CH<sub>2</sub>–O); 4.02–4.10 (1H, м, CH–N); 2.36 (2H, т, *J* = 7.3, CH<sub>2</sub>); 1.62 (2H, к, *J* = 7.3, CH<sub>2</sub>); 0.93 (3H, т, *J* = 7.3, CH<sub>3</sub>). Найдено, %: С 54.49; Н 5.32; N 9.26. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 54.54; Н 5.23; N 9.09.

**(4S,5S)-5-(4-Нитрофенил)-4-(4-хлорбутаноил оксиметил)оксазолидин-2-он (5d)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1.5 г (6.3 ммоль) смеси соединений **3** и **4** и 1.78 г (12.6 ммоль) хлорангидрида 4-хлорбутановой кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 5:5. Выход соединения **5d** 0.91 г (42.1%). Т. пл. 129–130 °С (из бензола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.75–8.37 (4H, H<sub>аром</sub>); 7.18 (1H, с, NH); 5.65 (1H, д, *J* = 5.0, CH–O); 4.38–4.41 (2H, д, д, *J* = 1.3, *J* = 5.1, CH<sub>2</sub>–O); 4.05–4.12 (1H, д, к, *J* = 1.0, *J* = 5.0, CH–N); 2.68 (2H, т, *J* = 6.5, CH<sub>2</sub>–Cl); 2.58 (2H, т, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>–CO); 2.01–2.08 (2H, CH<sub>2</sub>, перекрывается с сигналом воды). Найдено, %: С 48.76; Н 4.48; N 8.27. C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 49.06; Н 4.41; N 8.17.

**(4*S*,5*S*)-5-(4-Нитрофенил)-(R,S)-4-фенилхлорацетоксиметил)оксазолидин-2-он (5e), (S)-4-(S)-(4-нитрофенил)-(R,S)-фенилхлорацетоксиметил)оксазолидин-2-он (6e)** получают по аналогичной методике взаимодействием 1.5 г (6.3 ммоль) смеси соединений **3** и **4** и 2.38 г (12.6 ммоль) хлорангидрида рацемической 2-фенил-2-хлоруксусной кислоты. Сырой продукт очищают хроматографически, элюент этилацетат–циклогексан, 4:6.

**Соединение 5e.** Выход 1.25 г (50.8%). Т. пл. 132–133 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ацетон-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 7.41–8.31 (9H, H<sub>аром</sub>); 7.14 (1H, с, NH); 5.78 (1H, с, CH–Cl); 5.55 (1H, д, *J* = 4.9, CH–O); 4.46–4.51 (2H, м, CH<sub>2</sub>–O); 4.05–4.09 (1H, м, CH–N). Найдено, %: С 55.48; Н 3.95; Cl 9.19; N 7.40. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 55.32; Н 3.87; Cl 9.07; N 7.17.

**Соединение 6e.** Выход 0.55 г (22.4%). Т. пл. 72–73 °С (в капилляре). Найдено, %: С 55.54; Н 4.20; Cl 9.37; N 7.15. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 55.32; Н 3.87; Cl 9.07; N 7.17.

*Авторы выражают благодарность господину Леаль Фернанду (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. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1265 (2000).
6. M. Moreno-Manas, R. M. Sebastian, A. Vallribera, F. Carini, *Synthesis*, 157 (1999).
7. M. P. Sibi, H. Hasegawa, S. R. Ghorpade, *Org. Lett.*, **4**, 3343 (2002).
8. В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова, И. И. Журавлева, *Хим.-фарм. журн.*, № 3, 44 (1988).

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

*Поступило в редакцию 28.02.2005*

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