

Жак Кукле, Мишель Мадесклер, Фернанд Леаль,  
В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПАРАФОРМАЛЬДЕГИДА  
С (1S,2S)-2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)МЕТИЛАМИНО-1-  
(4-НИТРОФЕНИЛ)-1,3-ПРОПАНДИОЛАМИ

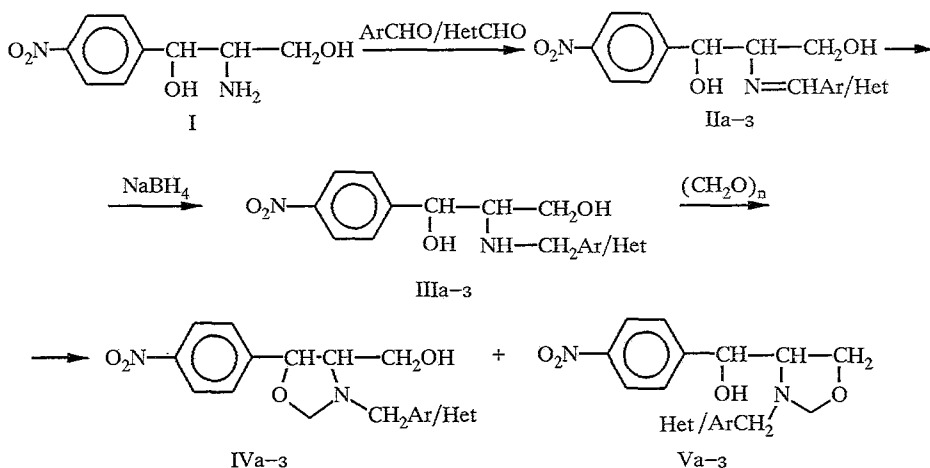
Показано, что реакция параформальдегида с (1S,2S)-2-арил(гетарил)метил-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолами, приводящая к образованию смеси изомерных 3-арил(гетарил)метил-4-гидрокси-5-(4-нитрофенил)- и 3-арил(гетарил)метил-4-гидрокси(4-нитрофенил)метилоксазолидинов, является обратимой.

Использование энантимерно чистых соединений в качестве лекарственных средств, инсектицидных препаратов и материалов для новых технологий является перспективным [1, 2], поэтому разработка методов асимметрического синтеза и просто синтез оптически активных соединений представляют интересную самостоятельную проблему.

Известно, что (+)-(1S,2S)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (I), являющийся побочным продуктом производства антибиотика левомецитина, широко используется в качестве расщепляющего агента, различного вида присадок, а также материала для нелинейной оптики [2]. На его основе синтезированы новые биологически активные соединения [2, 3]. Нами описано получение из аминокдиола I соответствующих оснований Шиффа [4,5], 4-(4-нитрофенил)-1-аза-3,7-диоксабицикло [3,3,0]октана и четвертичных солей [6].

В настоящей работе исходя из соединения I, путем его взаимодействия с рядом ароматических и гетероциклических альдегидов, восстановления образующихся оснований Шиффа II борогидридом натрия и реакции полученных замещенных аминокдиолов III с параформальдегидом, получены новые оксазолидины IV (см. схему 1 и табл. 1, 2).

Схема 1



## Характеристики соединений IV

Соединение	Ag/Net	Брутто-формула	Найдено, %			Вычислено, %			Содержание IV в продукте реакции,* %	T <sub>пл.</sub> , °C	[α] <sub>D</sub> , град. (в ацетоне)	Выход <sup>+2</sup> , %
			C	H	N	C	H	N				
IVa	Фенил	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	64,88	5,63	8,85	64,97	5,77	8,91	98	75...76	+19,6	90
IVб	3,4-Метилendioксифенил	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	60,17	4,97	7,91	60,34	5,06	7,82	100	115...116	-0,6	94
IVв	4-Метоксифенил	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	62,93	5,76	8,01	62,79	5,85	8,14	88	65...66	+7,3	92
IVг	3,4-Дихлорфенил	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	53,45	4,12	7,18	53,29	4,21	7,31	84	58...62	+13,2	88
IVд	3,4-Диметоксифенил	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	60,81	5,73	7,25	60,97	5,92	7,48	86	163...164	-3,3	86
IVe	2-Тиенил	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	56,41	5,13	8,63	56,25	5,04	8,74	88	84...85	+5,9	88
IVж	2-Фурил	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	59,02	5,19	9,35	59,22	5,30	9,21	89	55...56	+34,6	90
IVз	2-Пиридил	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	60,76	5,56	13,18	60,95	5,44	13,33	87	жидкость (смола)	+22,6	85

\* По данным ПМР.

<sup>+2</sup> Указаны выходы смесей продуктов IV и V.

Таблица 2

## Данные спектров ПМР замещенных оксазолидинов IV

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д., КССВ (J), Гц							Ag/Net
	CHN, 1H, м	CH <sub>2</sub> O	2H, м	CH <sub>2</sub> Ag, 2H, κ	OCH <sub>2</sub> N, 2H, κ	CHO, 1H, д	OH, 1H, τ	
IVв	2,87...2,92	3,46...3,58	3,73 (J = 13,4)	4,54 (J = 6,1)	4,84 (J = 4,8)	4,97 (J = 5,6)	3,72 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ) 6,84...7,17 (4H, κ, J = 8,9, H <sub>Ag</sub> )	7,69...8,24 (J = 8,9)
IVг	2,90...2,95	3,52...3,63	3,85 (J = 14,0)	4,57 (J = 6,1)	4,84 (J = 4,6)	5,05 (J = 4,8)	7,29...7,58 (3H, м, H <sub>Ag</sub> )	7,69...8,24 (J = 8,9)
IVд	2,87...2,92	3,46...3,58	3,74 (J = 13,3)	4,56 (J = 6,2)	4,83 (J = 4,9)	4,97 (J = 5,5)	3,70 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ) 3,71 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ) 6,69...6,87 (3H, м, H <sub>Ag</sub> )	7,69...8,24 (J = 8,9)
IVe	2,96...3,00	3,49...3,66	4,02 (J = 14,1)	4,60 (J = 6,1)	4,88 (J = 4,8)	5,05 (J = 4,7)	6,87...7,43 (3H, м, H <sub>Net</sub> )	7,69...8,25 (J = 8,8)

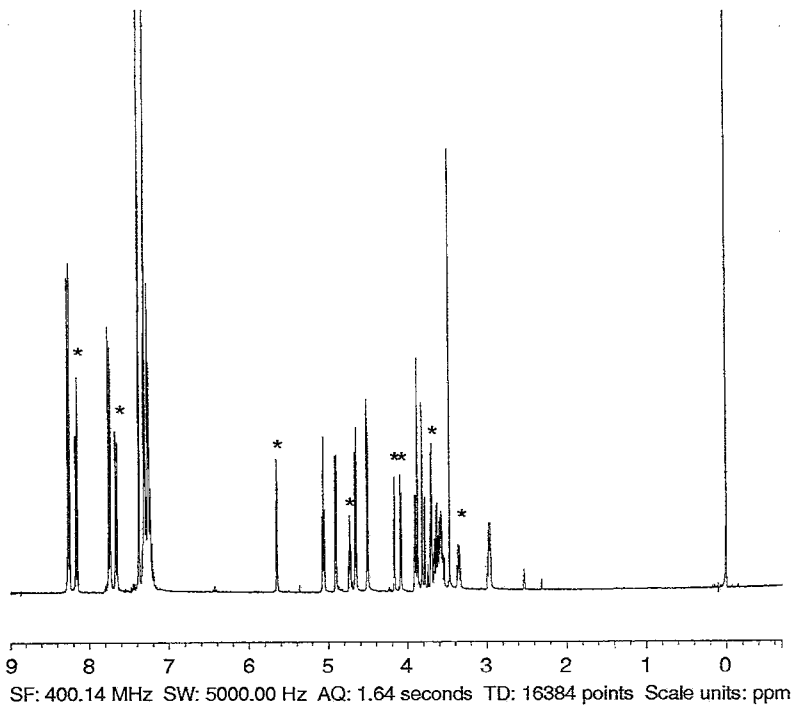


Рис. 1. Спектр смеси (63 : 37) соединений IVa и Va, образующейся при реакции диола Ша с параформальдегидом. Сигналы соединения Va помечены звездочкой

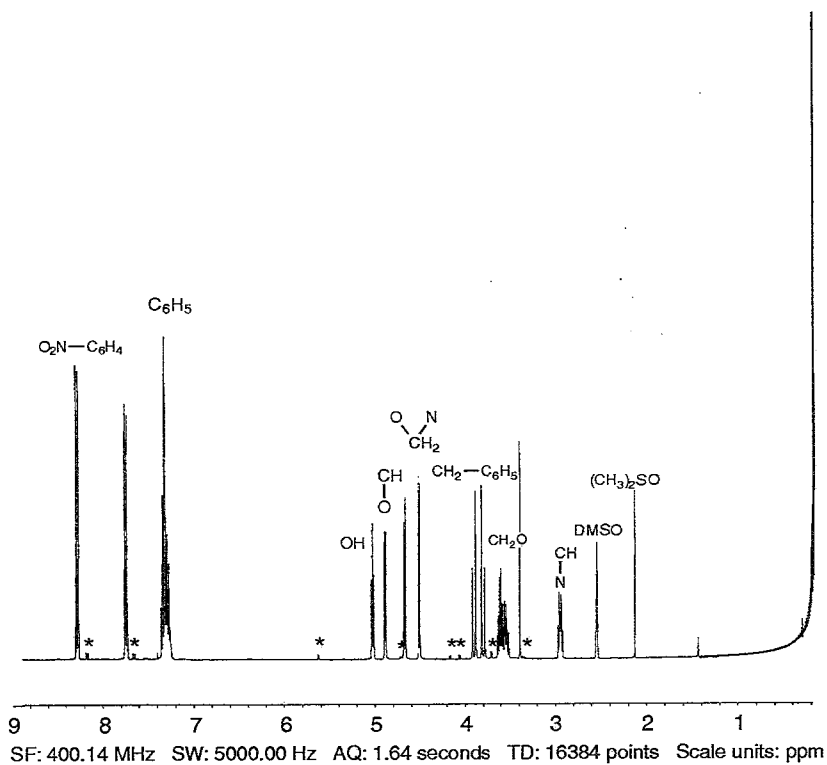


Рис. 2. Спектр соединения IVa (чистота 98%). Сигналы соединения Va помечены звездочкой

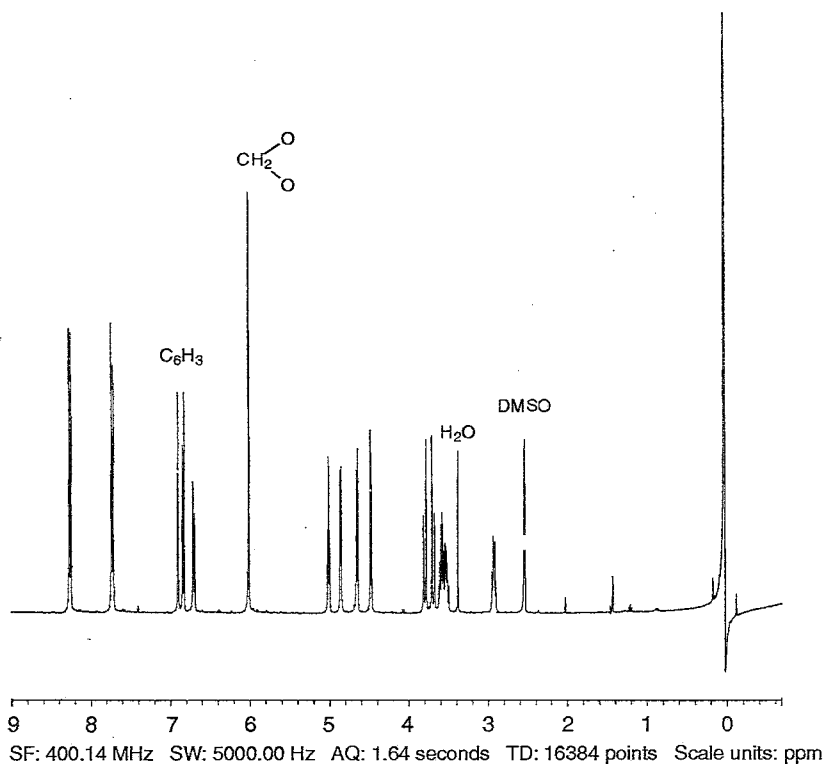


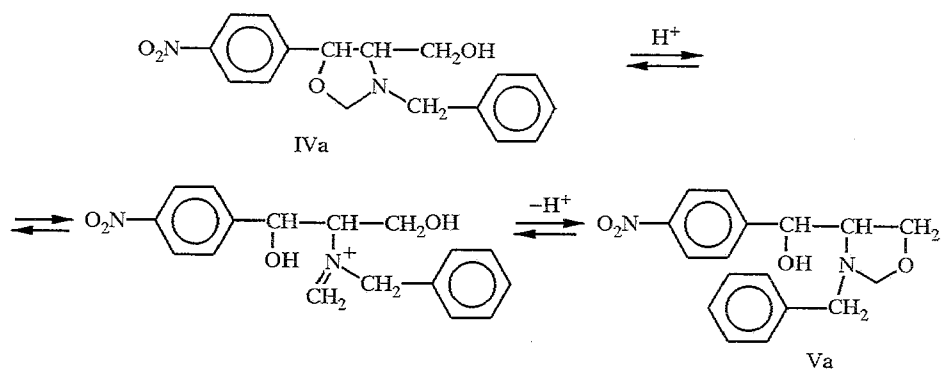
Рис. 3. Спектр соединения IVб (чистота 100%)

Последние, как показывает анализ спектров ПМР продуктов реакции, в большинстве случаев образуются наряду с изомерными оксазолидинами V (см., например, представленный на рис. 1 спектр продукта реакции диола IIIа с параформальдегидом, снятый сразу же после отгонки бензола). При кипячении реагентов в бензоле из диола IIIб получается практически чистый оксазолидин IVб (рис. 3). В тех же условиях в случае других изученных диолов содержание соответствующего соединения IV в продукте реакции колеблется от 84 до 98%. Наличие оксазолидина V легко устанавливается по сигналам протонов фрагментов  $C_6H_4NO_2$ ,  $CHOH$ ,  $CH_2Ar$ ,  $CH_2O$  и  $CHN$  (рис. 1).

В спектрах ПМР соединений IVа,б (см. рис. 2 и 3) отчетливо проявляется диастереотопный характер метиленовых групп. Так, сигналы протонов фрагментов  $OCH_2N$  и  $NCH_2C_6H_5$  имеют вид квартетов, а фрагмент  $CH_2O$  представлен более сложным мультиплетом из-за наличия спин-спинового взаимодействия с протонами гидроксильной и метиновой групп.

На примере взаимодействия с параформом диола IIIа показано, что соотношение продуктов IV и V в образце, подвергнутом анализу сразу после выделения, зависит от условий реакции. Так, при кипячении реагентов в толуоле в течение 15 мин или в бензоле в течение 15, 30 и 90 мин образующийся продукт содержит соответственно 92, 43, 54 и 63% соединения IVа. Кристаллизация первоначально жидкой смеси (45 : 57) продуктов IVа и Va, полученной после отгонки бензола, протекающая в течение двух-трех дней, также способствует сдвигу равновесия в сторону тризамещенного оксазолидина IVа и приводит к увеличению его содержания до 97...98%. В результате выдерживания раствора указанной смеси в дейтерированном диметилсульфоксиде в течение 16 дней содержание соединения IVа возрастает только до 69%.

Схема 2



Таким образом, рассматриваемая реакция обратима и соединение Va является продуктом кинетического, а соединение IVa — термодинамического контроля (схема 2).

Характеристики синтезированных оксазолидинов IVa—з представлены в табл. 1, а данные их спектров ПМР — в табл. 2.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Bruker AC-400, растворитель ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Обработка спектров ПМР проводилась с помощью компьютерной программы MESTREC. Величины удельного вращения измерены на поляриметре Jasco DIP-370, растворитель ацетон. Температуры плавления определены на установке Reichert (system Kofler). ТСХ осуществлялась на пластинках с силикагелем марки SDS (производство Франция). Колоночная хроматография проводилась на колонке (3 × 70 см), заполненной силикагелем 35...70 мк (производство Франции). Элюент этилацетат—гексан, 3 : 7.

Синтез оснований Шиффа II проводили по методике [5] в этаноле или метаноле (в случае соединений IIг,д). Выпавшие из раствора продукты IIа—в,е—з, отфильтровывали, промывали на фильтре этанолом, сушили и использовали на следующей стадии. Соединения IIг,д из реакционных смесей не выделяли.

(1S,2S)-2-Арил(гетарил)амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолы (IIа—з).

(1S,2S)-2-Бензиламино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (IIа). К 12,6 г (0,042 моль) соединения IIа в 50 мл метанола порциями добавляют 0,8 г (0,21 моль) NaBH<sub>4</sub>, далее кипятят реакционную смесь 15 мин. На роторном испарителе отгоняют половину метанола, остаток заливают водой. Выделившийся продукт IIа через некоторое время закристаллизовывается. Его отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и используют на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 12,3 г (97%).

Аналогично, исходя из соединений IIб—з, синтезируют соответствующие аминоклиды IIб—з.

Соединения IIг,д выделяют в виде масла, с них декантируют воду, аккуратно с помощью фильтровальной бумаги удаляют следы воды и используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-Арил(гетарил)метил-4-гидрокси-5-(4-нитрофенил)оксазолидины (IVа—з).

(+)-(4S,5S)-3-Бензил-4-гидрокси-5-(4-нитрофенил)оксазолидин (IVа). Смесь 6,04 г (0,02 моль) соединения IIа и 0,63 г (0,021 моль) параформальдегида кипятят в бензоле в аппарате Дина—Старка до полной отгонки воды. Реакционную смесь отфильтровывают через бумажный фильтр от избытка параформальдегида, бензол отгоняют, остаток через некоторое время закристаллизовывается. Получают 5,65 г продукта IVа, который перекристаллизовывают из гексана. Аналогично, исходя из диолов IIб—з, синтезируют соответствующие оксазолидины IVб—з.

Соединение IVб очищают перекристаллизацией из гексана, соединения IVг,д,з выделяют хроматографированием на колонке, соединения IVв,е,ж выделяют хроматографированием на колонке и далее перекристаллизовывают из гексана.

*Работа выполнена на фармацевтическом факультете Университета г. Клермон-Ферран (Франция).*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Княшев В. А., Леонидов Н. Б., Успенская С. И., Гацура В. В. // Рос. хим. журн. — 1997. — Т. 41. № 5. — С. 5.
2. Зайцев В. П., Шарипова С. Х., Журавлева И. И. // Хим.-фарм. журн. — 1998. — Т. 32, — С. 44.
3. Шарипова С. Х., Зайцев В. П. // Хим.-фарм. журн. — 1986. — Т. 20. — С. 858.
4. Потапов В. М., Демьянович В. М., Зайцев В. П., Шарипова С. Х. // ЖОрХ. — 1987. — Т. 23. — С. 510.
5. Потапов В. М., Демьянович В. М., Зайцев В. П., Шарипова С. Х. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26. — С. 2574.
6. Зайцев В. П., Пурьгин П. П., Шарипова С. Х. // ХГС. — 1990. — № 10. — С. 1394.

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

*Поступило в редакцию 11.06.98  
После переработки 19.11.98*

*Самарский государственный университет,  
Самара 443011, Россия  
e-mail: vzaitsev@ssu.samara.ru*

---