

М. Мадесклер, П. Кудер, В. П. Зайцев^а, Ю. В. Зайцева^а

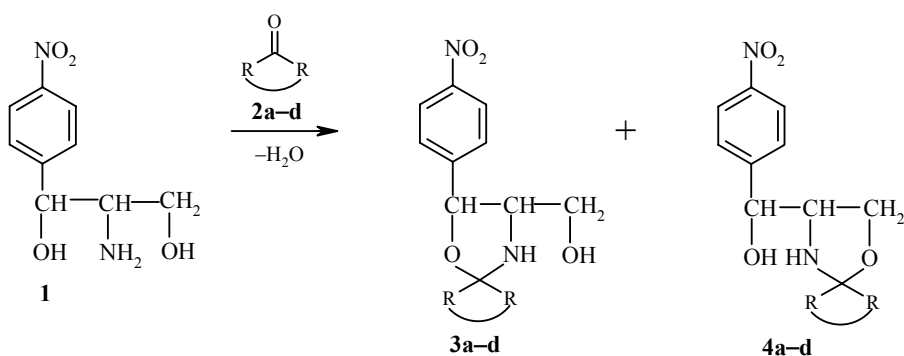
РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
(1*S*,2*S*)-2-АМИНО-1-(4-НИТРОФЕНИЛ)-1,3-ПРОПАНДИОЛА
С НЕКОТОРЫМИ СИММЕТРИЧНЫМИ КЕТОНАМИ

Изучено взаимодействие (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола с рядом симметричных кетонов, в результате которого образуются изомерные оксазолидины в соотношении 85:15. Показано, что данные оксазолидины легко распадаются под действием гидразина.

Ключевые слова: (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол, ацетон, оксазолидин, циклогексанон, циклопентанон, симметричные кетоны, региоселективность.

Изучение региоселективности органических реакций представляет большой интерес. Ранее нами было показано, что (1*S*,2*S*)-2-арилметил-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиолы региоселективно взаимодействуют с параформальдегидом [1]. На региоселективности взаимодействия (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-метилтиофенил)-1,3-пропандиола с ацетоном основан первый этап предложенного метода утилизации побочного продукта производства аналога левомицетина – тиамфеникола [2].

При взаимодействии (1*S*,2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиола (**1**) с симметричными кетонами **2a–d** возможно образование двух изомерных оксазолидинов **3** и **4**.



2–4 a R+R = (CH₂)₅, **b** R+R = (CH₂)₄, **c** R+R = (CH₂)₆, **d** R = Me

Использование данной реакции [2] предполагает высокую степень ее региоселективности с предпочтительным образованием изомера **3**, но в приведенной работе данные по региоселективности этой реакции отсутствуют. Между тем для 1,2-диолов известно, что вторичные спиртовые группы более склонны к образованию циклических ацеталей, чем первичные [3].

Симметричные кетоны часто используются для образования *O*-алкилиденовой защиты, обладающей различной устойчивостью в зависимости от строения используемого кетона [3]. В настоящей работе мы исследовали условия взаимодействия ряда симметричных кетонов **2a–d** с 2-амино-1,3-пропандиолом **1**, региоселективность указанной реакции и устойчивость полученных оксазолидинов к гидразинолизу [4].

Взаимодействие соединения **1** с кетонами проводилось в кипящем бензоле с азеотропной отгонкой воды. Критерием завершения реакции являлось растворение осадка и прекращение отгонки воды, после чего реакционную смесь кипятили еще 30 мин. Затем бензол отгоняли на роторном испарителе и избыток кетона – на вакуумной установке до постоянной массы, что соответствовало количественному превращению 2-амино-1,3-пропандиола. Полученные соединения были спектрально чистыми и дополнительной очистке перед оценкой региоселективности не подвергались. Как видно из таблицы, реакционная способность кетонов падает в ряду: циклогексанон > циклопентанон >> циклогептанон. Циклические кетоны для реакции брались с 30% избытком в случае циклогексанона и циклопентанона и 80% избытком в случае циклогептанона. Поскольку температура кипения ацетона ниже температуры кипения бензола и он накапливается в насадке Дина–Старка, ацетон в реакцию вводился в большом избытке. В указанных условиях он проявлял большую реакционную способность, чем циклогептанон, но меньшую, чем циклопентанон.

В последнее время для предсказания результатов реакций и строения образующихся продуктов широко используются полуэмпирические квантово-механические методы расчета, в частности, AM1 и PM3 [5, 6]. В качестве модельных соединений нами были выбраны изомеры **3a** и **4a** – продукты взаимодействия соединения **1** с циклогексаноном. Для каждого из изомеров были рассмотрены четыре оптимальных конформера – по два с *R*- и *S*-конфигурацией атома азота, и для рассмотренных конформеров получены следующие значения энергий (ккал/моль):

AM1 (**3a**): –4144.1; –4146.2; –4146.5; –4147.8; PM3 (**3a**): –4152.5; –4153.8; –4155.1; –4158.2;

AM1 (**4a**): –4146.7; –4147.7; –4147.7; –4147.8; PM3 (**4a**): –4155.6; –4156.5; –4157.2; –4157.4.

Очевидно, что для других пар соединений **3** и **4** разница в значениях энергий будет иметь тот же порядок.

Несмотря на то, что полученные значения энергий указывают на некоторую предпочтительность изомера **4a**, исходя из этих данных нельзя сделать вывод о предпочтительности образования одного из изомеров, так как разница в полученных значениях меньше допустимой ошибки расчета, которая может достигать 5 ккал/моль [7]. Однако из этих данных можно заключить, что региоселективность данной реакции не может быть высокой [8].

Данные о взаимодействии 2.1 г (0.01 моль) соединения **1** с кетонами **2a–d**

Кетон 2	Количество кетона, г (моль)	Продолжительность реакции, мин*	Соотношение изомеров 3 и 4 , % (данные ЯМР ^1H)
Циклогексанон (a)	1.3 г (0.013)	15/45	84 : 16
Циклопентанон (b)	1.1 г (0.013)	45/75	85 : 15
Циклопептанон (c)	2.1 г (0.018)	180/210	83 : 17
Ацетон (d)	10 мл (0.14)	60/90	83 : 17

* В числителе время, необходимое для полного растворения **1**, в знаменателе общее время проведения реакции.

Для экспериментальной оценки региоселективности реакции были сняты спектры ЯМР ^1H продуктов реакции. Оказалось, что спектры, снятые в CDCl_3 и DMCO-d_6 , сильно различаются (рис. 1). Сигналы метиновых протонов Ar-CH и N-CH изомеров **3** и **4** имеют различные химические сдвиги только в дейтерохлороформе, таким образом, по спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей в дейтерохлороформе можно оценить региоселективность исследуемой реакции. Независимо от природы взятого кетона соотношение изомеров составляло приблизительно 85 : 15 (рис. 1, таблица) и не изменялось ни со временем, ни после очистки на хроматографической колонке.

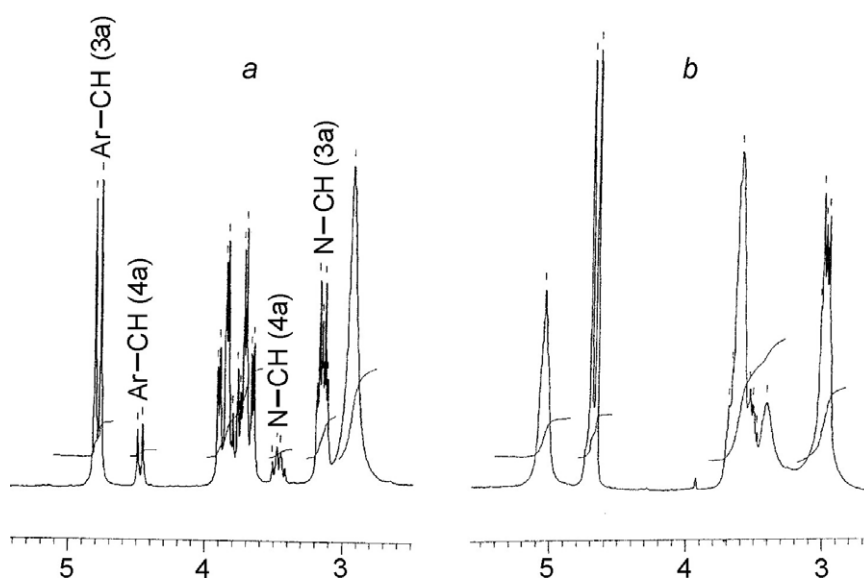


Рис. 1. Область спектра ЯМР ^1H , используемая для оценки региоселективности реакции, в CDCl_3 (a) и DMCO-d_6 (b). Спектр продуктов взаимодействия соединения **1** с циклогексаноном

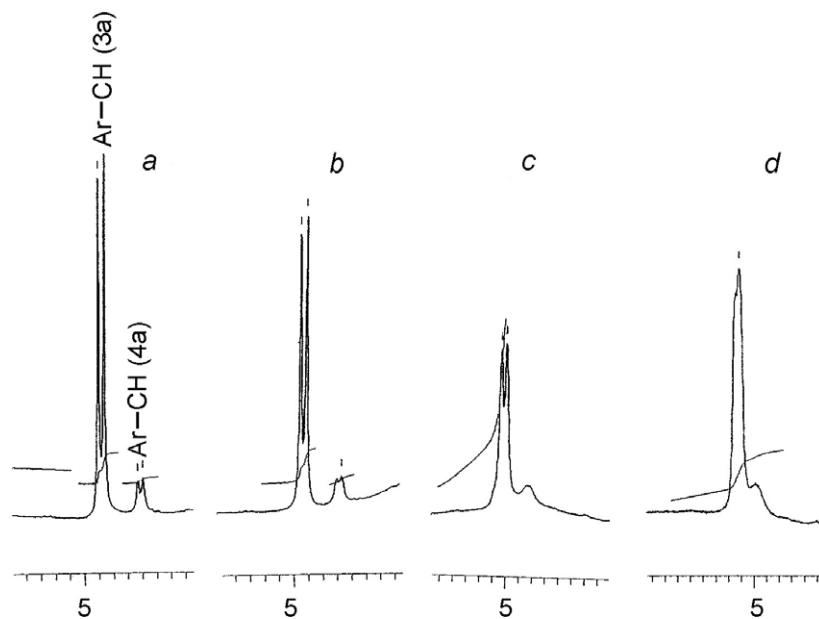
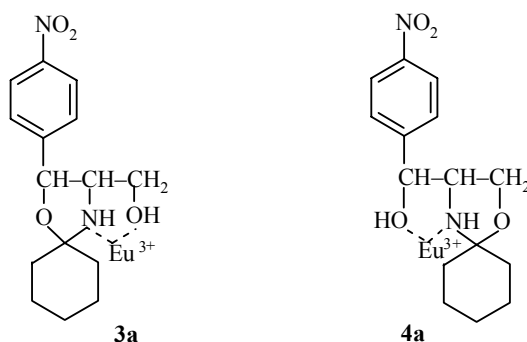


Рис. 2. Сигналы метинового протона Ar-CH изомеров **3a** и **4a** в присутствии $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Молярное соотношение $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{субстрат}$: 0.03 (a), 0.04 (b), 0.07 (c), 0.09 (d)

Для подтверждения строения основного продукта реакции были сняты в присутствии $\text{Eu}(\text{fod})_3$ спектры ЯМР ^1H реакционной смеси, образующейся при взаимодействии соединения **1** с циклогексаноном. Этот продукт реакции был выбран в связи с его лучшей растворимостью в дейтерохлороформе. Сигналы метинового протона, ближнего к ароматическому кольцу, в обоих изомерах легко различимы (рис. 1, a), при этом в изомере **4a** рассматриваемый протон находится ближе к сдвигающему реагенту и под влиянием последнего, соответственно, должен иметь больший сдвиг сигнала в спектре ЯМР ^1H , что и наблюдается в действительности (рис. 2).

Это позволяет однозначно приписать основному продукту реакции структуру **3a**.



Для защиты соседних гидроксильных групп широко используется ацетальная защита. Известно, что ацетали, образуемые 1,2-диолами, обладают различной устойчивостью в зависимости от природы используемого кетона. Так, наиболее устойчивыми к кислотному гидролизу являются метиленацетали, что и обуславливает их редкое использование [3]. Ранее нами было показано, что оксазолидины, образующиеся при взаимодействии 1,2-аминоспиртов с параформальдегидом, распадаются при их обработке спиртовым раствором гидразина [4].

В настоящей работе изучалась устойчивость различных оксазолидиновых систем. С этой целью смесь оксазолидинов, образующуюся при взаимодействии соединения **1** с циклогексаноном, циклопентаноном, циклогептаноном и ацетоном растворяли в этиловом спирте и добавляли гидразингидрат. Уже через 15–20 мин начиналось выпадение из реакционной смеси осадка исходного соединения **1**, что свидетельствует о низкой устойчивости в условиях гидразинолиза данных оксазолидинов. Во всех экспериментах выход соединения **1** составил ~80%. Описываемые оксазолидины практически сразу же начинают распадаться под действием гидразина, поэтому количественная оценка их относительной устойчивости не проводилась.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance DRX 200 (200 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Спектры обработаны с помощью компьютерной программы MESTREC. Температуры плавления определены на столике Кофлера. В работе использовались: перекристаллизованный из спирта (1*S*, 2*S*)-2-амино-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (**1**), предоставленный заводом "Акрихин" (г. Купавна, Московская область), кетоны **2a–c** – коммерческие препараты Aldrich, силикагель марки SDS (производство Франции). Колоночная хроматография проводилась на колонке (3 × 40 см), заполненной силикагелем 35–70 мк. Элюент этилацетат–циклогексан, 1 : 1.

Взаимодействие соединения 1 с кетонами 2a–d. В круглодонную колбу, снабженную насадкой Дина–Старка, помещают 2.1 г (0.01 моль) соединения **1**, 1.3 г (0.013 моль) циклогексанона **2a** и 50 мл бензола. Реакционную смесь кипятят 15 мин до полного растворения **1** и затем еще 30 мин, бензол отгоняют на роторном испарителе, а избыток циклогексанона – на вакуумной установке и получают 2.9 г сырого продукта (выход 100%). Для определения соотношения изомеров **3a** и **4a** снимают спектр ЯМР ^1H в дейтеро-хлороформе.

По аналогичной методике проводят реакцию с циклопентаноном **2b**, циклогептаноном **2c** и ацетоном **2d**. Выход сырого продукта **3b–d** 98–100%. Сырой продукт очищают хроматографированием.

(1*S*, 2*S*)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,2-О,Н-циклогексилиден-1,3-пропандиол (3a). Масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.53, 8.21 (4H, два д, *J* = 8, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4.80 (1H, д, *J* = 8, СНАг); 3.66–3.92 (2H, два д. д, *J* = 4, *J* = 12, диастереотопные CH_2); 3.14–3.20 (1H, м, СНН); 2.90 (2H, уш. с, ОН, NH); 1.49–1.87 (10H, м, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$). Найдено, %: С 61.87; Н 7.12. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.61; Н 6.90.

(1*S*, 2*S*)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,2-О,Н-циклопентилиден-1,3-пропандиол (3b). Масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.57, 8.24 (4H, два д, *J* = 8, $\text{H}_{\text{аром}}$); 4.78 (1H, д, *J* = 8, СНАг); 3.70–3.90 (2H, два д. д, *J* = 4, *J* = 12, диастереотопные CH_2); 3.16–3.22 (1H, м, СНН); 2.78 (2H, уш. с, ОН, NH); 1.70–1.93 (8H, м, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2$). Найдено, %: С 60.63; Н 6.71. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.40; Н 6.52.

(1S, 2S)-2-Амино-1-(4-нитрофенил)-1,2-О,N-циклогептилиден-1,3-пропандиол (3c).
Т. пл. 63–65 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.53, 8.23 (4H, два д, J = 8, H_{аром}); 4.74 (1H, д, J = 8, CHAr); 3.66–3.92 (2H, два д. д., J = 4, J = 12, диастереотопные CH₂); 3.03–3.09 (1H, м, CHN); 2.90 (2H, уш. с, OH, NH); 1.49–1.89 (12H, м, CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂–CH₂). Найдено, %: C 62.92; H 7.39. C₁₆H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 62.71; H 7.24.

(1S, 2S)-2-Амино-1,2-О,N-изопропилиден-1-(4-нитрофенил)-1,3-пропандиол (3d).
Т. пл. 41–43 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.53–8.23 (4H, два д, J = 8, H_{аром}); 4.82 (1H, д, J = 8, CHAr); 3.69–3.94 (2H, два д. д., J = 4, J = 12, диастереотопные CH₂); 3.16–3.21 (1H, м, CHN); 2.90 (2H, уш. с, OH, NH); 1.56 (6H, с, C(CH₃)₂). Найдено, %: C 56.91; H 7.23. C₁₂H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C 56.66; H 7.14.

Гидразинолиз продуктов взаимодействия соединения 1 с кетонами 2a–d. Смеси, полученные реакцией 5 г соединения 1 с соответствующим количеством кетонов 2a–d, растворяют в 10 мл спирта и добавляют 5 мл гидразингидрата. Смеси оставляют на ночь, выпавшие кристаллы 1 отфильтровывают, промывают небольшим количеством спирта и высушивают. Выход для 2a – 4.05 г (81%), для 2b–d (80–82%). Во всех случаях т. пл. 164–166 °С (163–165 °С [4]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ж. Кукле, М. Мадесклер, Ф. Леаль, В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова, *XTC*, 536 (1999).
2. C. Giordano, S. Cavicchioli, S. Levi, M. Villa, *J. Org. Chem.*, **56**, 6114 (1991).
3. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991, 473.
4. Ж. Кукле, М. Мадесклер, Ф. Леаль, В. П. Зайцев, С. Х. Шарипова, *XTC*, 78 (2002).
5. N. H. Morgon, Y. Takahata, A. C. Gaudio, *J. Mol. Struct. Theochem*, **498**, 93 (1999).
6. Yavari Issa, Dadgar Mohsen, *J. Mol. Struct. Theochem*, **467**, 156 (1999).
7. Н. Ф. Степанов, В. И. Пупышев, *Квантовая механика молекул и квантовая химия*, Изд-во МГУ, Москва, 1991, 383.
8. Э. Илиел, Н. Аллинжер, С. Энжиал, Г. Моррисон, *Конформационный анализ*, Мир, Москва, 1969, 592.

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

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

*Поступило в редакцию 18.06.2002
После доработки 20.12.2003*