

*А. М. ГАЗАЛИЕВ, А. С. СУЛТАНОВ,  
О. А. НУРКЕНОВ, С. К. КАБИЕВА, М. Ж. ЖУРИНОВ*

## **СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НОВЫХ 1,3-ОКСАЗОЛИДИНОВ – ПРОИЗВОДНЫХ ЭФЕДРИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ И САЛИЦИЛОВОГО АЛЬДЕГИДА**

Представлены результаты синтеза и исследования строения 1,3-оксазолидинов, полученных на основе эфедринových алкалоидов. Показано, что конденсация 1-эфедрина (d-псевдоэфедрина) с замещенными производными салицилового альдегида в среде неполярного растворителя приводит к стереоселективному протеканию процесса с образованием одного устойчивого стереоизомера.

1,3-Оксазолидины являются интересными объектами для изучения фундаментальных проблем органической химии, таких, как стерео- и региоселективность, конформационный анализ, таутомерия и т.д. Классическим вариантом 2-замещенных 1,3-оксазолидинов считается взаимодействие  $\alpha,\beta$ -аминоспиртов с альдегидами и кетонами в среде различных растворителей [1–3]. При замыкании 1,3-оксазолидинового цикла образуется новый оптический центр. Из литературных данных известно [1–4], что взаимодействие алифатических и ароматических альдегидов с  $\alpha,\beta$ -аминоспиртами в среде неполярного растворителя протекает по стереоспецифическому механизму с образованием единственного эпимера, имеющего S-конфигурацию C2 атома.

В целях расширения арсенала потенциально биологически активных веществ нами проведена конденсация эфедринových алкалоидов с производными салицилового альдегида.

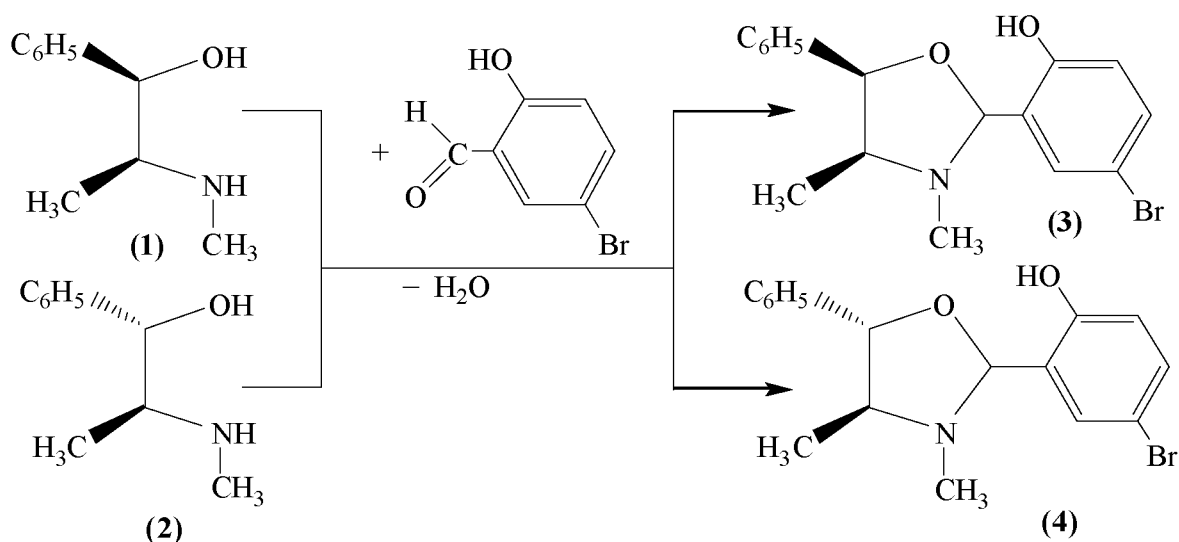
Конденсацию алкалоидов 1-эфедрина (1) и d-псевдоэфедрина (2) с 5-бром-2-гидроксibenзальде-

гидом осуществляли кипячением в среде бензола до прекращения азеотропной отгонки воды, собираемой в ловушке Дина–Старка.

Выходы оксазолидинов (3,4) составляют 84,5 и 92 % соответственно.

Механизм процесса образования 1,3-оксазолидина предполагает нуклеофильную атаку электронной парой атома азота по электронодефицитному карбонильному атому углерода с соответствующим образованием C–N-связи [1,3]. При этом образуется полуаминаль. Аминальный атом углерода имеет высокий частично положительный заряд вследствие –J влияния атомов азота и кислорода. Благоприятные электронные факторы, близкое расположение реакционных центров способствуют внутримолекулярной атаке гидроксильной группы аминального атома углерода с последующим образованием кольца.

Данные тонкослойной хроматографии показывают, что процесс образования 1,3-оксазолидинов протекает стереоселективно с образованием одного устойчивого стереоизомера.



Поскольку 1,3-оксазолидины (3,4) синтезированы на основе l-эфедрина и d-псевдоэфедрина с известной абсолютной конфигурацией асимметричных центров, то с учетом стереоселективного протекания реакции им можно приписать строение (2S,4S,5R)-2-(2-гидрокси-5-бромфенил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин для (3) и (2S,4S,5S)-2-(2-гидрокси-5-бромфенил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин для (4).

В ПМР-спектре оксазолидина (3) на основе l-эфедрина в  $C_6D_6$  в области слабого поля 6,95–7,50 м.д. расположена группа линий, представляющая собой сложный сигнал, соответствующий протонам двух ароматических колец. Дублет при 4,85 м.д. ( $J_{HH}$  9,3 Гц) принадлежит метиновому протону СНО-фрагмента. Сигнал другого метинового протона СН-Аг резонирует при 4,55 м.д. в виде синглета. Следующая группа линий, представляющая собой сложный сигнал (мультиплет) в области 2,20–2,45 м.д., соответствует метиновому протону СНN эфедринового фрагмента. Синглет при 1,75 м.д. относится к протонам N-метильной группы. Дублет при 0,35 м.д. относится к протонам другой метильной ( $CH_3-C$ ;  $J_{HH}$  6,9 Гц) группы.

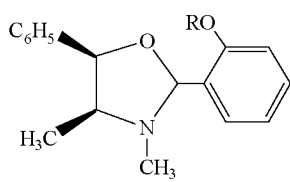
В ПМР-спектре оксазолидина (4) на основе d-псевдоэфедрина наряду с сигналами протонов, характерных для алкалоидной части, присутствуют в области слабого поля ароматические протоны салицилового фрагмента, а также синглет метинового протона (СН-Аг; d 4,84 м.д.).

Исходный салициловый альдегид является прекрасным синтоном для последующих химических превращений, так как содержит два реакционных

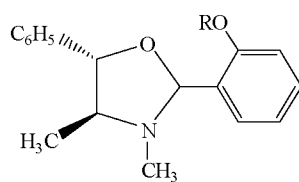
центра (альдегидный и гидроксильный). В связи с этим мы осуществили реакцию этерификации взаимодействием салицилового альдегида с хлорангидами карбоновых кислот (уксусной, бензойной, масляной) в присутствии триэтиламина. Образующиеся при этом производные салицилового альдегида содержат в молекуле группировку сложного эфира. Взаимодействие таких соединений с эфедринными алкалоидами открывает путь к синтезу биологически активных азотсодержащих гетероциклов с алкилкарбокислыми фрагментами в молекуле. Синтезированные сложноефирные альдегиды представляют собой высококипящие маслообразные жидкости, хорошо растворимые во многих органических растворителях.

Как указывалось выше [1–3], проведение реакции конденсации эфедринных алкалоидов с альдегидами именно в среде бензола способствует стереоселективному протеканию процесса. В связи с этим и в дальнейшем взаимодействие эфедринных алкалоидов с другими альдегидами осуществляли в среде абсолютного бензола с ловушкой Дина–Старка.

Показано, что процесс конденсации l-эфедрина (1) и d-псевдоэфедрина (2) с O-алкилированными салициловыми альдегидами протекает, как и в предыдущих опытах, стереоселективно, с образованием одного устойчивого стереоизомера (5–10). Оксазолидины (5,7,9), полученные на основе алкалоида l-эфедрина, представляют собой кристаллические вещества, а производные d-псевдоэфедрина (6,8,10) – маслообразные неподвижные вещества.



(5,7,9)



(6,8,10)

R=CH<sub>3</sub>C(O)-(5,6); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(O)-(7,8); CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>C(O)-(9,10)

Выходы оксазолидинов (5–10) составляют от 49,1 до 71,1%. Снижение выходов оксазолидинов (5–10) объясняется введением в *орто*-положение салицилового альдегида объемных заместителей.

Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (3–10) представлены в таблице.

В ПМР-спектре оксазолидина (6) на основе *d*-псевдоэфедрина метильные протоны (CH<sub>3</sub>-C; J<sub>HH</sub> 6,8 Гц) группы проявляются в виде дублета при 0,64 м.д., а синглет метильной группы *O*-ацетильного радикала резонирует в области 1,20 м.д. Синглет при 1,82 м.д. относится к протонам *N*-метильной группы. Сложный мультиплет в области 1,98–2,24 м.д. соответствует метиновому протону СН-группы эфедринового фрагмента. Метиновый протон СНО-группы прописывается в виде дублета при *d* 4,86 м.д. с КССВ 8,4 Гц. Сигнал другого метинового протона СН-Аг резонирует при 4,48 м.д. в виде синглета. Ароматические протоны, а их девять, проявляются в области 7,05–7,34 м.д. в виде сложного мультиплета.

В ИК-спектрах оксазолидинов (5–10) в области 1710–1715 см<sup>-1</sup> присутствует полоса поглощения, характерная для карбонильного фрагмента (C=O) сложноэфирной группы.

Следует отметить, что для окончания реакции конденсации *l*-эфедрина с производными салицило-

выми альдегидами требуется значительно более длительное время (до 5 ч), чем для аналогичной реакции с *d*-псевдоэфедрином (1–3 ч). Такое различие может быть объяснено неодинаковым пространственным строением этих алкалоидов, благодаря которому конденсация *l*-эфедрина встречает пространственные затруднения. Результаты этих исследований показывают, что алкалоид *d*-псевдоэфедрин более реакционноспособен, чем *l*-эфедрин. Эти данные подтверждают литературные данные [6] о различной реакционной способности эфедриновых алкалоидов.

Таким образом, осуществлен синтез 2-замещенных 1,3-оксазолидинов на основе эфедриновых алкалоидов и салицилового альдегида и его производных. Показано, что реакция циклизации протекает стереоселективно с образованием одного стереоизомера с *S*-конфигурацией у атома С2.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектр снимали на приборе UR-20 (KBr), спектр ПМР записывали на спектрометре Tesla BS-587 (80 МГц) в C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> относительно внутреннего стандарта – ГМДС. Температуру плавления определяли на приборе Voetius.

**(2*S*,4*S*,5*R*)-2-(2-гидрокси-5-бромфенил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин (3).** Смесь 2,25 г *l*-эфедрина и 2,73 г 5-бром-2-гидроксибензальдегида в 50 мл бензола кипятили 2 ч с азеотропной отгонкой, образующейся в ходе реакции воды. После окончания реакции отогнали растворитель и остаток хроматографировали через колонку с наполнителем Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюент – бензол. После отгонки растворителя, остаток закристаллизовался. Выход продукта (3) составляет 3,99 г 82,5%.

Выходы, физико-химические константы и данные элементного анализа соединений (3–10)

№ соед.	Выход, %	Т.пл., °С	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
				С	N		С	N
3	84,5	178-179	-	58,85	4,29	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> Br	58,63	4,02
4	92,0	Масло	-	58,91	4,22	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> Br	58,63	4,02
5	67,2	74-75	-	73,76	4,72	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	73,31	4,50
6	71,1	-	1,5623	73,85	4,69	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	73,31	4,50
7	56,0	87-88	-	77,43	3,96	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	77,21	3,75
8	61,5	-	1,5728	77,54	3,88	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	77,21	3,75
9	49,1	113-114	-	74,59	4,26	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	74,33	4,12
10	54,5	-	1,5815	74,62	4,31	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	74,33	4,12

**(2S,4S,5S)-2-(2-гидрокси-5-бромфенил)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин (4).** Из 1,5 г d-псевдоэфедрина и 1,82 г 5-бром-2-гидроксибензальдегида аналогичным способом получили 2,88 г (92,0% от теорет.) оксазолидина (4).

**2-[(4S,5R)-3,4-диметил-5-фенил-1,3-оксазолидин-2-ил]фенилацетат (5).**

Смесь 0,6 г l-эфедрина и 0,59 г O-ацетоксибензальдегида в 50 мл бензола кипятили в ловушке Дина–Старка с азеотропной отгонкой образующейся в ходе реакции воды. После окончания реакции отогнали растворитель и остаток закристаллизовался. Выход продукта (5) 0,75 г (67,2% от теор.) ( $R_f=0,6$ , бензол : ацетон = 1:1). Перекристаллизация из смеси петролейный эфир – бензол.

Аналогично получены и другие оксазолидины (6–10), физико-химические константы которых приведены в таблице.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Neelakantan L.* // J. Org. Chem. 1971. V. 36, N16. P.2253–2256.
2. *Нуркенов О.А., Газалиев А.М. и др.* // ЖОХ. 1999. Т. 69, вып. 4. С. 679–682.
3. *Agami C., Rizk T.* // J.Chem.Soc.Commun. 1983. P. 1485–1486.
4. *Хрущева Н.С., Лойм Н.М., Воронцов Е.В., Соколов Э.И.* // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1994. №12. С. 2250–2251.
5. *Neelakantan L.* // J.Org.Chem. 1971. V. 36, N16.P. 2261–2262.
6. *Мацова Л.Г., Лабенский А.С.* // ЖОХ. 1992.Т. 62, вып. 11. С. 2587–2592.

#### Резюме

Мақалада эфедринді алкалоидтардың негізінде алынған 1,3-оксазолидиндердің синтезін және құрылымын зерттеу нәтижелері көрсетілген. Полярлы емес еріткіштегі салицилді альдегид туындысымен l-эфедриннің (d-псевдо-эфедриннің) конденсациясы бір тұрақты стереоизомерді түзіп, үрдістің стереоселективті жүруіне әкелетіні байқалды.

*Институт органического*

*синтеза и углекислотной РК, г. Караганда Поступила 15.02.2006г.*