

УДК 547.333.4

## ПРЯМОЙ СИНТЕЗ ХЛОРИДА *N,N*-ДИМЕТИЛОКСАЗОЛИДИНИЯ ХЛОРМЕТИЛИРОВАНИЕМ *N,N*-ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА

© 2021 г. А. В. Куткин\*, В. А. Кондратьев, Н. В. Головина, М. Е. Жидков,  
О. В. Чубарова, Ю. М. Литвинов

ГНЦ РФ ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»  
(ФГУП «ГосНИИОХТ»), Россия, 111024 Москва, ш. Энтузиастов, 23  
\*e-mail: kutkin@gosniokht.ru

Поступила в редакцию 25.01.2021 г.

После доработки 10.02.2021 г.

Принята к публикации 12.02.2021 г.

Разработан метод прямого синтеза солей *N,N*-диметилноксазолидиния, заключающийся в хлорметилировании *N,N*-диметиламиноэтанола в присутствии карбоната калия с последующей внутримолекулярной перегруппировкой полученного кватерната. Получение целевого продукта возможно как через выделение промежуточного кватерната, так и в одну стадию.

**Ключевые слова:** оксазолидиний, кватернат, хлорметилирование, циклизация, прямой синтез, ионные жидкости

**DOI:** 10.31857/S0514749221070132

Разработка препаративных методов синтеза солей *N*-алкилоксазолидиния представляет большой практический интерес. На протяжении последних лет кватернаты *N*-алкилоксазолидинов – предмет пристального внимания химиков, так как используются в качестве ионных жидкостей [1–4]. Основные полезные свойства различных солей оксазолидиния заключаются в низких температурах плавления, высокой термической стабильности и низкой вязкости. Указанные соединения могут представлять большой интерес для создания принципиально новых аккумуляторов электроэнергии. Кроме того, соли оксазолидиния обладают антибактериальной [5], противоопухолевой [5] активностью; также известна их поверхностная активность, обуславливающая применение в качестве детергентов, эмульгаторов, флотореагентов,

средств для обработки тканей. Целью нашей работы была разработка эффективных способов получения солей *N*-алкилоксазолидиния.

Единственный метод прямого синтеза хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния заключается во взаимодействии *N,N*-диметиламиноэтанола с этиленхлоргидрином [6].

Алкилирование третичных аминов дихлорметаном, хлороформом и диодэтаном подробно изучено, например, на основе хинуклидинола [7] или типичного трициклического антидепрессанта – имипрамина [8, 9]. Несмотря на это, алкилирование третичных аминов дигалогеналканами с последующей циклизацией в соли оксазолидиния изучено мало, в литературе нами не найдены сведения о препаративных методах прямого синтеза

указанных солей *in situ* из диметиламиноэтанола.

В ходе исследования алкилирования *N,N*-диметиламиноэтанола (**1**) дихлорметаном был получен продукт кватернизации – хлорид (2-гидрокси)-этилдиметилхлорметиламмония (**2**). При продолжительном нагревании в среде ацетонитрила продукт кватернизации циклизуется с образованием хлорида 3,3-диметилноксазолидиния (**3**) (схема 1, метод *a*). Постадийный синтез хлорида 3,3-диметилноксазолидиния – первый из разработанных способов его получения.

Второй способ заключается в получении хлорида 3,3-диметилноксазолидиния без выделения промежуточно образующегося продукта кватернизации **2** (схема 1, метод *b*).

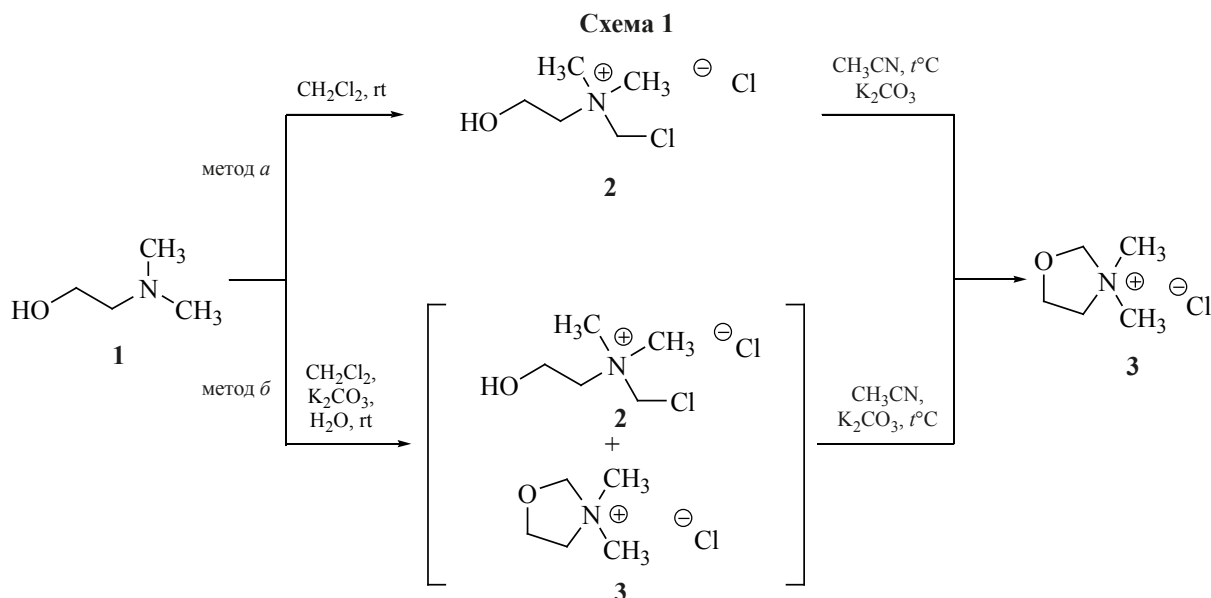
Характерная особенность второго способа заключается в получении продукта **3** без выделения кватернизованного *N,N*-диметиламиноэтанола **2** в индивидуальном состоянии; вместо этого техническую смесь полупродукта **2** и продукта **3** выделяют из реакционной массы фильтрованием осадка и удалением дихлорметана в вакууме, далее добавляют ацетонитрил и завершают циклизацию до полной конверсии кватернизованного *N,N*-диметиламиноэтанола **2**.

Таким образом, в настоящей работе предложен новый метод прямого синтеза хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния, заключающийся в

хлорметилировании *N,N*-диметиламиноэтанола в присутствии карбоната калия с последующей внутримолекулярной циклизацией, который может быть реализован двумя способами – с выделением промежуточного кватернизованного *N,N*-диметиламиноэтанола **2**, и без выделения полупродукта **2**.

**Хлорид (2-гидрокси)этилдиметилхлорметиламмония (2).** К 20.0 г (0.225 моль) диметиламиноэтанола (**1**) прибавляли 140 мл дихлорметана. Полученную реакционную массу встряхивали и оставляли на 7 сут при температуре 25°C. Растворитель и непрореагировавший диметиламиноэтанол отгоняли в вакууме. Выход 29.2 г (75.1%), очень гигроскопичная кристаллическая масса. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.26 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.58–3.60 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.86 уш.с (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.60 уш.с (2H, NCH<sub>2</sub>Cl), 5.80 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 49.89 (CH<sub>3</sub>N), 55.07 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.37 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 69.63 (CH<sub>2</sub>Cl). Масс-спектр ВЭЖХ-МС,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 175 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 34.66; Н 7.55; Cl 40.58; N 8.09. C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>NO. Вычислено, %: С 34.50; Н 7.53; Cl 40.73; N 8.05.

**Хлорид *N,N*-диметилноксазолидиния (3).** *a.* К раствору 10.0 г хлорида *N*-хлорметил-*N,N*-диметиламиноэтанола (**2**) в 100 мл ацетонитрила прибавляли 3.0 г карбоната калия. Полученную реакционную массу кипятили при перемешивании



в течение 46 ч. Далее осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 50 мл горячего метилового спирта (50°C). Фильтрат объединяли, растворитель отгоняли в вакууме. Выход 7.53 г (97.8%), очень гигроскопичная кристаллическая масса. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.25 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.77 т (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,  $J$  7.4 Гц), 4.25 т (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O,  $J$  7.2 Гц), 4.93 с (2H, NCH<sub>2</sub>Hlg). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 49.48 (CH<sub>3</sub>N), 66.40 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 66.44 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 92.81 (NCH<sub>2</sub>O). Масс-спектр (ВЭЖХ-МС),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 138 [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 43.75; Н 8.90; Cl 25.62; N 10.28. С<sub>5</sub>H<sub>12</sub>ClNO. Вычислено, %: С 43.64; Н 8.79; Cl 25.76; N 10.18.

б. К раствору 20.0 г (0.225 моль) диметиламиноэтанола (**1**) в 140 мл дихлорметана прибавляли 6.0 г карбоната калия, увлажненного 1 мл дистиллированной воды. Полученную реакционную массу встряхивали и оставляли на 7 сут при температуре 25°C. В ходе процесса продукт выделяли в виде тяжелой жидкости, не смешивающейся с дихлорметаном. Реакционную массу энергично перемешивали до образования эмульсии и отфильтровывали, остаток на фильтре дважды промывали 50 мл горячего метилового спирта (50°C). Фильтрат объединяли, растворитель и непрореагировавший диметиламиноэтанол отгоняли в вакууме. Получали 27.3 г смеси хлорида *N*-хлорметил-*N,N*-диметиламиноэтанола (**2**) и хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) в соотношении 1:1 в виде вязкой маслообразной жидкости. К 10.0 г полученной смеси хлорида *N*-хлорметил-*N,N*-диметиламиноэтанола (**2**) и хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) в 100 мл ацетонитрила прибавляли 3,0 г карбоната калия. Полученную реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 46 ч. Далее неорганический осадок отфильтровывали, остаток на фильтре промывали 50 мл горячего метилового спирта (50°C). Фильтрат объединяли, растворитель отгоняли в вакууме. Выход 8.78 г (77.4%) хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) в расчете на диметиламиноэтанол (**1**).

Спектральные характеристики хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**), полученного методами *a* и *б*, идентичны.

В работе использованы *N,N*-диметиламиноэтанол и ацетонитрил фирмы Aldrich. Дихлорметан

очищали по известным методикам [10], карбонат калия марки х.ч. использовали без дополнительной очистки.

Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.) получены на спектрометре Bruker DRX-400 (США) с рабочими частотами 400.13 ( $^1\text{H}$ ) и 125.76 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц, растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Температуру плавления измеряли на приборе Stuart BioCote SMP10 (Великобритания). Масс-спектры получены методом ВЭЖХ-МС, колонка Hypersil Gold (200 мм×2.1 мм×1.9 мкм) (США), подвижные фазы – 0.1% раствор муравьиной кислоты в воде, ацетонитрил, скорость потока 70 мкл/мин, масс-селективный детектор Thermo Fischer scientific LTQ XL (США), ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов, температура 290°C, напряжение на капилляре 4 кВ, напряжение на проводящем капилляре 30 В.

## ВЫВОДЫ

Предложен новый метод прямого синтеза хлорида *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**), заключающийся в хлорметилировании *N,N*-диметиламиноэтанола в присутствии карбоната калия с последующей внутримолекулярной циклизацией. Хлорид *N,N*-диметилноксазолидиния (**3**) может быть получен как с выделением промежуточного хлорида (2-гидрокси)этилдиметилхлорметиламмония (**2**) (метод *a*), так и напрямую (метод *б*). Данный подход может быть использован для количественного получения разнообразных *N*-алкилированных солей оксазолидиния.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou Z.-B., Matsumoto H., Tatsumi K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2196–2212. doi 10.1002/chem.200500930
2. Xue H., Verma R., Shreeve J.M. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 159–176.
3. Bohme H., Wagner P. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2651–2662.
4. Kim J., Singh R.P., Shreeve J. M. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2960–2966.
5. Мирскова А.Н., Дьячкова С.Г., Лебедева И.П., Воронков М.Г. *Докл. АН. Биол.* **2005**, *400*, 416–418.

6. Ewins A.J. *Biochem. J.* **1914**, 8, 366.
7. Кондрат'ев В.А., Юдина И.А., Куткин А.В., Новикова И.В., Новиков Р.И., Смирнова Ж.В. *ЖОХ*, **2016**, 86, 1573–1575. [Kondrat'ev V.A., Yudina I.A., Kutkin A.V., Novikova I.V., Novikov R.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 2135–2137.] doi 10.1134/S1070363216090280
8. Beckett A.H., Ali H.M. *J. Chromatogr.* **1979**, 177, 255. doi 10.1016/s0021-9673(01)96321-6
9. Hansen S.H., Nordholm L. *J. Chromatogr.* **1981**, 204, 97. doi 10.1016/s0021-9673(00)81643-x
10. Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э. *Органикум*. М.: Мир, **1992**, 2.

## Direct Synthesis of *N,N*-Dimethyloxazolidinium Chloride by Chloromethylation of *N,N*-Dimethylaminoethanol

A. V. Kutkin\*, V. A. Kondrat'ev, N. V. Golovina, M. E. Zhidkov,  
O. V. Chubarova, and Yu. M. Litvinov

*State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, sh. Entuziastov, 23, Moscow, 111024 Russia*  
\*e-mail: kutkin@gosniokht.ru

Received January 25, 2021; revised February 10, 2021; accepted February 12, 2021

A direct synthesis of *N,N*-dimethyloxazolidinium salts has been developed, which consists in the chloromethylation of *N,N*-dimethylaminoethanol in the presence of potassium carbonate and subsequent intramolecular rearrangement of the resulting quaternate.

**Keywords:** oxazolidinium, quaternate, chloromethylation, cyclisation, direct synthesis, ionic liquids