

НЕКАТАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С ЦИАНОПРОПАРГИЛОВЫМИ СПИРТАМИ: СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 1,3-ОКСАЗОЛИДИНОВ¹

© 2023 г. Л. А. Опарина, Л. А. Грищенко, Н. А. Колыванов,
И. А. Ушаков, Б. А. Трофимов*

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Поступила в редакцию 08.12.2022 г.
После доработки 20.12.2022 г.
Принята к публикации 23.12.2022 г.

Основания Шиффа реагируют с цианопропаргиловыми спиртами (80°C, 10–12 ч) в отсутствие катализаторов и растворителей с образованием функционализированных 1,3-оксазолидинов с выходом до 82%. Реакция протекает через каскад превращений, включающих образование 1,3-диполярного интермедиата в результате присоединения нейтрального *N*-нуклеофила по активированной тройной связи, перенос протона от гидроксильной группы на карбанионный центр интермедиата и внутримолекулярную атаку углеродного атома карбонильной компоненты основания Шиффа *O*-центрированным анионом с замыканием 1,3-оксазолидинового цикла.

Ключевые слова: основания Шиффа, *N*-нуклеофилы, электронодефицитные третичные пропаргиловые спирты, 1,3-диполи, 1,3-оксазолидины

DOI: 10.31857/S0514749223030047, **EDN:** SRCIQM

ВВЕДЕНИЕ

Основания Шиффа – соединения, содержащие иминную ($\text{C}=\text{N}-$) функциональную группу – известны более 150 лет [1], но их значимость в органическом синтезе только возрастает. Они нашли применение в медицине и фармацевтике [2]. Из-за гибкой и многогранной реакционной способности связи $\text{C}=\text{N}$, действующей как электрофил (аналог карбонильного соединения), нуклеофил (атом азота с неподеленной электронной парой) и диенофил, основания Шиффа служат платформой для молекулярного дизайна структурно разнообразных соединений. Они используются в качестве синтонов при получении ряда биологически активных соединений посредством реакций замыкания

кольца, циклоприсоединения и замещения [3–6]. Широко в литературе представлены реакции присоединения *O*-, *C*- и *P*-нуклеофилов к $\text{C}=\text{N}$ -связи [7–10]. Гораздо менее изучены реакции оснований Шиффа с алкинами. Недавно было обнаружено катализируемое супероснованием ($\text{KOBu}^t/\text{DMSO}$) этинилирование связи $\text{C}=\text{N}$ (гет)арилацетиленами или газообразным ацетиленом, открывшее прямой подход к интернальным [11] и терминальным [12] пропаргиламинам. Использование медного комплекса с хиральным пиридин-2,6-бис(оксазолиновым) (Pybox) лигандом в подобной реакции позволило получить продукты в энантиомерной форме [13]. Ароматические основания Шиффа (бензилиденанилины) могут взаимодействовать с этоксиацетиленом как диены с образованием 4-этокси-2-фенилхинолина (реакция Поварова) [14]. С активированными ацетиленами (эфирами

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

пропиоловой и ацетилендикарбоновой кислот) бензилиденанилины реагируют в жестких условиях (кипячение в толуоле или ксилоле, 10–16 ч) как нейтральные *N*-нуклеофилы с образованием дигидропиридинов (выход 7–12%) [15, 16]. Реакция этил фенилпропиолата с кетиминами, катализируемая AlCl_3 (толуол, 60°C, 60 ч), дает 4-оксодигидропиридины с выходом 50–65% [17].

В рамках успешно развиваемой нами синтетической концепции, основанной на использовании 1,3-диполярных интермедиатов, генерируемых нуклеофильной атакой нейтрального азотсодержащего основания на электронодефицитные ацетилены [18], мы показали, что циклические имины (амидины [19], 1-пирролины [20], 3*H*-пирролы [21] и 3*H*-индолы [22] реагируют с электронодефицитными пропаргиловыми спиртами с образованием аннелированных 1,3-оксазолидинов. Оксазолидиновый цикл входит в состав соединений, представляющих фармацевтический (ингибитор транспортного белка холестерина эфиров анацетрапиб Anacetrapib) и агрохимический интерес (фунгицид фамоксадон Famoxadone). Также оксазолидиновые соединения хорошо известны своей активностью против больничных инфекций (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* и *Streptococcus pneumonia*) [23].

В настоящей работе впервые в качестве нейтральных *N*-нуклеофилов в реакцию с активированными пропаргиловыми спиртами вовлечены ароматические основания Шиффа – бензилиденанилины. Предсказать результат реакции заранее было невозможно, поскольку ациклические имины примерно в 10 раз менее нуклеофильны, чем их циклические аналоги [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначальные эксперименты были проведены с таким доступным основанием Шиффа как

бензилиденанилин **1a** и 4-гидрокси-4-метилпентин-2-нитрилом (**2a**) как модельными субстратами (схема 1). Реакция проводилась при эквимольном соотношении реагентов (по 1 ммоль). Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ИК спектроскопии по изменению интенсивности полос нитрильной группы исходного пропаргилового спирта (2295 см^{-1}) и продукта **3a** (2199 см^{-1}). В ходе оптимизации условий реакции было показано, что при комнатной температуре в растворе независимо от полярности растворителя (0.5 мл MeCN или CH_2Cl_2) она протекала медленно: в течение 7 дней наблюдался слабый рост интенсивности полосы 2199 см^{-1} . В отсутствие растворителей скорость реакции, хоть и незначительно, но увеличивалась: через 48 ч в спектре ЯМР ^1H были зафиксированы сигналы целевого продукта на уровне 4–5%, а через 30 дней оксазолидин **3a** был получен с препаративным выходом 62% в виде *Z*-изомера относительно образовавшейся двойной связи (с учетом конверсии исходного основания **1a** выход близок к количественному).

Использование AlCl_3 (50 мол %, CH_2Cl_2 , 20–25°C, 90 ч), хотя и способствовало повышению скорости реакции, но привело к нарушению ее хемо- и стереоселективности. Аддукт **3a** был получен с препаративным выходом 31% (при конверсии исходного основания **1a** 74%) преимущественно в виде *E*-изомера (*Z/E*, 1:9). Кроме того, в реакционной смеси были зафиксированы продукты гидролиза основания **1a** и полимеры (соолигомеры) пропаргилового спирта **2a**. В присутствии Et_3N (10 мол %, 20–25°C, 66 ч) скорость образования оксазолидина **3a** была сопоставима с некаталитической реакцией (5–6%, 66 ч). Однако, Et_3N катализирует образование димера пропаргилового спирта **2a** – продукта нуклеофильного присоединения гидроксильной группы к активированной тройной связи (его строение установлено по спектрам ЯМР

Схема 1

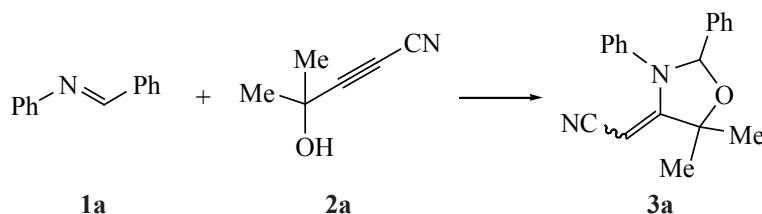
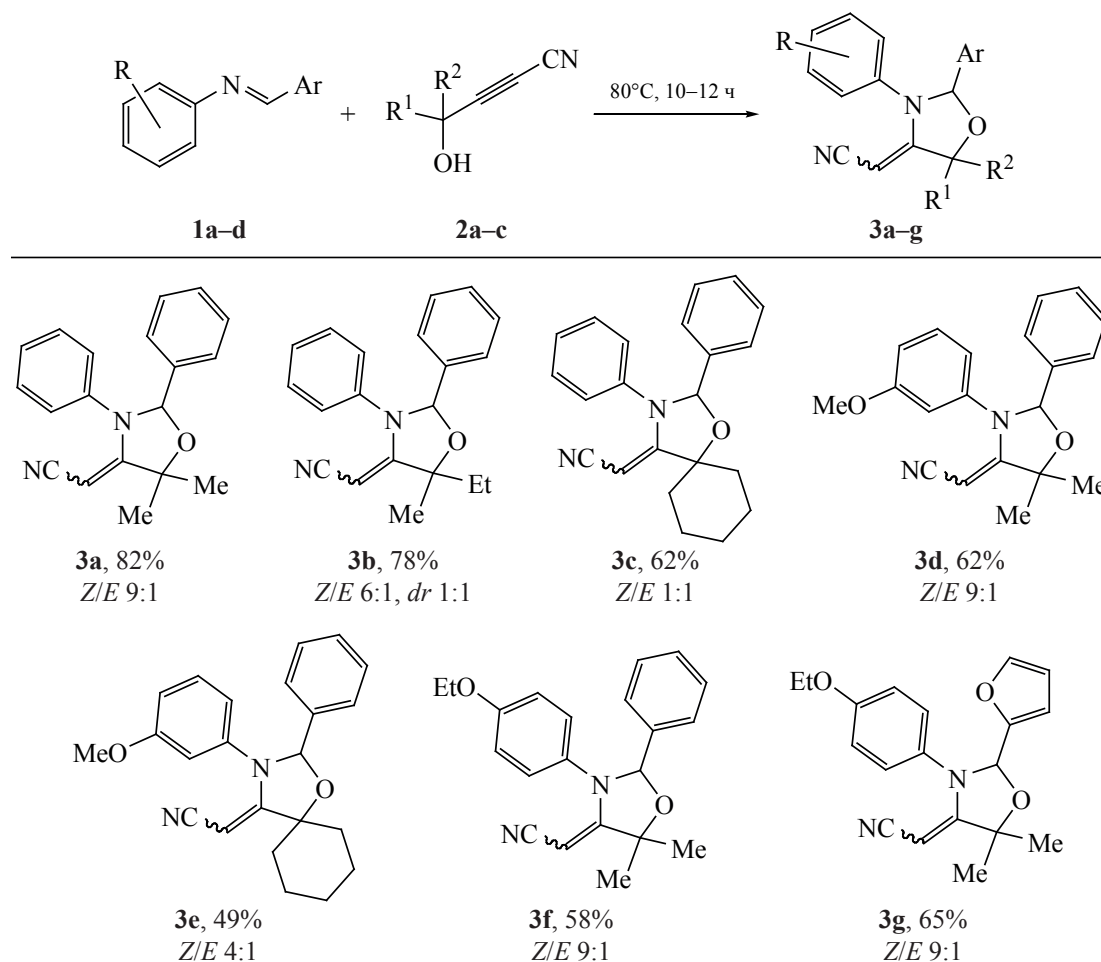


Схема 2

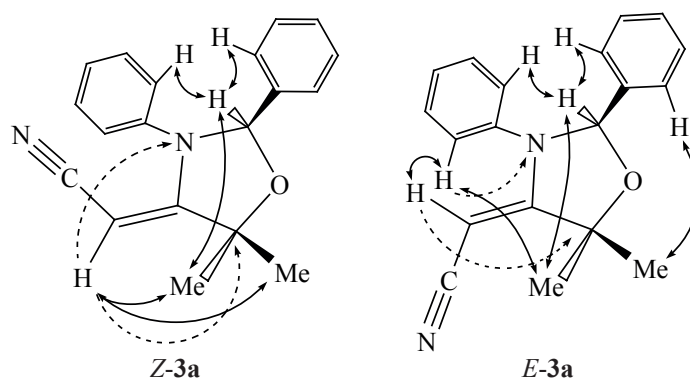


^1H и ^{13}C реакционной смеси в сравнении со структурой ди(цианометилен)-1,4-диоксана, описанной в работе [25]. Повышение температуры реакции до 80°C позволило сократить ее продолжительность до 10–12 ч и получить оксазолидин **3a** с выходом 82%, хотя и с некоторым нарушением *Z*-селективности (*Z/E*, 9:1). Дальнейшие попытки ускорить реакцию с помощью микроволновой активации (Anton Paar «Monowave 300», MeCN, 600 W, 80°C , 4 ч) и использования $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ в качестве катализатора (10 мол %, 80°C , 10 ч) не увенчались успехом.

В ходе исследования было установлено, что выход продуктов зависит от легкости замыкания 1,3-оксалидинового цикла, т.е. от стерических эффектов заместителей у третичного углеродного атома цианопропаргильного спирта **2**. Замена пропаргильного спирта **2a** с компактными метильными заместителями на пропаргильный спирт **2c**

с объемным циклогексильным заместителем привела к снижению выхода целевого продукта с 82 до 62% и углублению *Z/E*-изомеризации в сторону *E*-изомера (схема 2). Реакция оказалась пригодной для получения оксазолидинов **3d–f**, содержащих *meta*- и *para*-алкокси-заместители в *N*-фенильном цикле (выход целевых продуктов 49–62%). Аналогичный результат получен при замене бензильного радикала в основании Шиффа **1d** на фурильный: оксазолидин **3g** получен с выходом 65% (*Z/E*, 9:1).

С бензоил- и карбоксиметилпропаргильными спиртами основания Шиффа **1** в аналогичных условиях не реагируют очевидно вследствие пониженной электрофильности тройной связи и неблагоприятных стерических факторов, обусловленных более объемными заместителями таких ацетиленов.



Основные ^1H - ^1H NOESY ($\leftrightarrow$) и ^1H - ^{13}C , ^1H - ^{15}N HMBC ($-\cdot-\cdot-$) корреляции на примере 1,3-оксазолидина **3a**

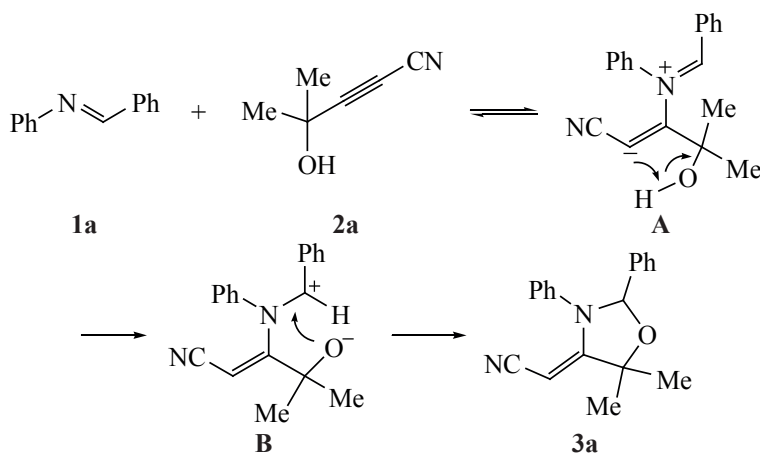
Структура синтезированных оксазолидинов **3** однозначно доказана с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N . В спектрах ЯМР ^1H реакционной смеси наблюдаются два сигнала олефинового протона, что указывает на присутствие *Z*- и *E*-изомеров **3**. Конфигурация расположения заместителей относительно двойной связи определена по наблюдаемым NOESY корреляциям между олефиновым протоном $=\text{C}-\text{H}$ и протонами алкильных групп в положении 5, а также по значению вицинальной КССВ между олефиновым протоном и углеродом C^5 (см. рисунок, на примере соединения **3a**). Значения вицинальных констант $^3J_{\text{C}^5,\text{H}}$ 3.4 и $^3J_{\text{N},\text{H}}$ 3.6 Гц соответствуют *цис*-положению олефинового протона по отношению к C^5 , то есть *Z*-конфигурации аддукта **3**. Для *E*-изомеров константы взаимодействия $^3J_{\text{C}^5,\text{H}}$ и $^3J_{\text{N},\text{H}}$ составляют 8.3 и ~ 1 Гц соответственно.

Последовательность превращений, приводящих к целевым оксазолидинам **3**, включает на пер-

вой стадии обратимое образование 1,3-дипольного интермедиата **A** из нейтрального нуклеофила **1** и цианопропаргилового спирта **2**. Невысокая равновесная концентрация этих интермедиатов объясняет низкую скорость последующих стадий, включающих перенос протона от гидроксильной группы с образованием термодинамически более стабильных 1,5-диполей **B** и внутримолекулярную атаку углеродного атома карбонильной компоненты основания Шиффа *O*-центрированным анионом с замыканием 1,3-оксазолидинового цикла (схема 3).

Z-селективность реакции согласуется с предположением о нуклеофильном характере присоединения основания Шиффа **1** к $\text{C}\equiv\text{C}$ -связи пропаргилового спирта **2** на первой стадии. Такие процессы, как правило, протекают через карбанионы *транс*-конфигурации [26], что, в конечном счете, приводит к *Z*-аддуктам. При повышенной температуре *Z*-изомеры **3** подвергаются частичной изо-

Схема 3



меризации в *E*-изомеры. Подобная конверсия в *E*-изомеры отмечалась также в растворах CDCl_3 .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 и AV-400 (400.1 МГц для ^1H , 100.6 МГц для ^{13}C и 40.5 МГц для ^{15}N) в CDCl_3 . Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H выполнено с использованием экспериментов COSY и NOESY. Резонансные сигналы атомов углерода были отнесены на основании экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC. ИК спектры получали на спектрометре Varian 3100 FT-IR. Микроанализы выполнены на элементном анализаторе FlashEA 1112 Series. Температуры плавления (без поправок) измеряли на приборе SGW-X-4. ТСХ выполняли с использованием коммерческих пластин с силикагелем толщиной 0.25 мм (силикагель 60, F_{254} , EMD Chemical) и визуализировали с помощью УФ-лампы. Для препаративной колоночной хроматографии использовали силикагель (63–200 меш) фирмы Merck. Исходные основания Шиффа **1** [27] и цианопропаргильные спирты **2** [28] получены по опубликованным методикам.

Реакция оснований Шиффа **1 с цианопропаргильными спиртами **2** (общая методика).** К раствору основания Шиффа **1** (1 ммоль) в 0.3 мл MeCN добавляли цианопропаргильный спирт **2** (1 ммоль), перемешивали ~ 5 мин до полного растворения. Затем растворитель отгоняли в вакууме на роторном испарителе. Полученную вязкую массу помещали в нагретую до 80°C глицериновую баню и перемешивали в течение 10–12 ч. Продукт очищали с помощью флеш-хроматографии (элюент гексан– Et_2O , 9:1 для выделения непрореагировавшего основания **1**, гексан– Et_2O , 1:1 → 0:1 для *E*- и *Z*-изомеров оксазолидина **3**, далее CHCl_3 –MeOH, 20:1 для непрореагировавшего цианопропаргильного спирта **2**). Для выделения индивидуального *Z*-изомера **3** продукт растирали в охлажденной смеси гексан– Et_2O , 1:1 до образования осадка, выдерживали несколько часов в холодильнике и отфильтровывали.

2-(5,5-Диметил-2,3-дифенилоксазолидин-4-илиден)ацетонитрил (3a**).** Выход 238 мг (82%), светло-желтый воск, *Z/E*, 9:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2198 о.с (CN), 1624 о.с (C=C). *Z*-изомер: R_f 0.21

(гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтые кристаллы, т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.57 с (3H, CH_3), 1.63 с (3H, CH_3), 3.78 с (1H, =CH), 5.95 с (1H, H^2), 6.96–6.98 м (2H, H^o , Ph-3), 7.29–7.35 м (8H, Ph-2, Ph-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.0 (CH_3), 27.1 (CH_3), 54.7 (=CH), 85.0 (C^5), 95.9 (C^2), 117.3 (CN), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.4 (C^o , Ph-3), 128.7 (C^n , Ph-3), 129.2 (C^m , Ph-3), 129.2 (C^m , Ph-2), 130.0 (C^n , Ph-2), 136.4 (C^u , Ph-3), 136.7 (C^u , Ph-2), 165.3 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: –122.7 (CN), –254.4 (N^3). *E*-изомер: R_f 0.30 (гексан– Et_2O , 1:1), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.75 с (3H, CH_3), 1.93 с (3H, CH_3), 3.81 с (1H, =CH), 6.05 с (1H, H^2), 6.93 д (2H, H^o , Ph-3, J 8.0 Гц), 7.20 д (2H, H^m , Ph-3, J 8.0 Гц), 7.29 уз.м (5H, Ph-2), 7.39 т (1H, H^n , Ph-3, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.4 (CH_3), 26.5 (CH_3), 55.5 (=CH), 85.4 (C^5), 94.3 (C^2), 119.7 (CN), 126.9 (C^o , Ph-3), 127.9 (C^o , Ph-2), 128.0 (C^n , Ph-3), 128.5 (C^m , Ph-2), 129.8 (C^m , Ph-3), 130.0 (C^n , Ph-2), 136.3 (C^u , Ph-3), 136.9 (C^u , Ph-2), 167.8 (C^4). Спектр ЯМР ^{15}N (CDCl_3), δ , м.д.: –122.7 (CN), –254.4 (N^3). Найдено, %: C 78.51; H 6.34; N 9.72. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.59; H 6.25; N 9.65.

2-(5-Метил-5-этил-2,3-дифенилоксазолидин-4-илиден)ацетонитрил (3b**).** Выход 237 мг (78%), светло-желтое вязкое масло, *Z/E*, 6:1, *dr* 1:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2197 о.с (CN), 1624 о.с (C=C). *Z*-изомер: R_f 0.17 (гексан– Et_2O , 1:1), белый порошок, т.пл. 106–109°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12, 1.13 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.52, 1.60 с (3H, CH_3), 1.83–1.98 м (2H, CH_3CH_2), 3.71, 3.75 с (1H, =CH), 5.95, 6.00 с (1H, H^2), 6.98–7.03 м (2H, H^o , Ph-3), 7.29–7.38 м (8H, Ph-2, Ph-3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 8.0, 8.3 (CH_3CH_2), 24.6, 25.8 (CH_3), 32.3, 33.3 (CH_2CH_3), 54.8, 55.0 (=CH), 87.6, 88.4 (C^5), 95.8, 97.5 (C^2), 117.5 (CN), 127.9, 128.3 (C^o , Ph-2), 129.5 (C^o , Ph-3, C^m , Ph-2), 128.7, 128.8 (C^n , Ph-3), 129.2 (C^m , Ph-3), 130.0, 130.1 (C^n , Ph-2), 136.3, 136.7 (C^u , Ph-3), 137.1, 137.2 (C^u , Ph-2), 164.3, 164.5 (C^4). *E*-изомер: R_f 0.33 (гексан– Et_2O , 1:1), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13, 1.17 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.5 Гц), 1.70, 1.90 с (3H, CH_3), 2.05–2.27 м (2H, MeCH_2), 3.82, 3.89 с (1H, =CH), 6.07, 6.10 с (1H, CH^2), 6.94–7.01 м (2H, H^o , Ph-3), 7.29–7.31 м (6H, $\text{H}^{m,n}$, Ph-2, Ph-3), 7.33–7.38 м (2H, H^o , Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 8.0, 8.3 (CH_3CH_2), 24.5, 25.7 (CH_3), 32.2, 33.2

(CH_2CH_3), 54.7, 54.9 ($=\text{CH}$), 87.5, 88.3 (C^5), 95.7, 97.4 (C^2), 119.5, 119.8 (CN), 126.8, 127.1 (C^o , Ph-3), 127.7, 127.9 (C^o , Ph-2), 128.2 (C^n , Ph-3), 128.5, 128.6 (C^m , Ph-2), 129.8, 129.9 (C^m , Ph-3), 129.9, 130.0 (C^n , Ph-2), 135.9, 136.7 (C^u , Ph-3), 137.0, 137.1 (C^u , Ph-2), 166.6, 166.9 (C^4). Найдено, %: С 78.76; Н 6.42; N 9.09. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.92; Н 6.62; N 9.20.

Удвоение сигналов ЯМР обусловлено наличием двух диастереомеров.

2-(2,3-Дифенил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-4-илиден)ацетонитрил (3с). Выход 205 мг (62%), желтый порошок, *Z/E*, 1:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2196 о.с (CN), 1616 о.с ($\text{C}=\text{C}$). *Z*-изомер: R_f 0.23 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтые кристаллы, т.пл. 123–125°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27–1.32 м (1H, Cy), 1.45–1.53 м (2H, Cy), 1.73–1.77 м (4H, Cy), 2.07 уз.м (2H, Cy), 2.14 д (1H, Cy, J 14.8 Гц), 3.78 с (1H, $=\text{CH}$), 5.96 с (1H, CH^2), 6.92 д.д (2H, H^u , Ph-3, J 8.0, 7.3 Гц), 7.24–7.26 м (3H, $\text{H}^{o,n}$, Ph-3), 7.28–7.35 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 21.9, 24.9, 33.9, 36.0 (5C, Cy), 54.8 ($=\text{CH}$), 86.4 (C^5), 96.0 (C^2), 117.8 (CN), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 128.6 (C^o , Ph-3), 128.7 (C^n , Ph-3), 129.1 (C^m , Ph-3), 130.0 (C^n , Ph-2), 136.7 (C^u , Ph-2), 136.9 (C^u , Ph-3), 165.3 (C^4). *E*-изомер: R_f 0.34 (гексан– Et_2O , 1:1), белые кристаллы, т.пл. 156–158°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45–1.49 м (1H, Cy), 1.77 уз.м (5H, Cy), 2.10 уз.м (3H, Cy), 2.56–2.64 м (1H, Cy), 3.80 с (1H, $=\text{CH}$), 6.06 с (1H, CH^2), 6.92 д (2H, H^u , Ph-3, J 7.3 Гц), 7.17 т (1H, H^u , Ph-3, J 7.3 Гц), 7.24–7.27 м (2H, H^u , Ph-3), 7.30 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8, 21.9, 24.6, 31.7, 34.5 (5C, Cy), 55.8 ($=\text{CH}$), 87.2 (C^5), 94.6 (C^2), 119.9 (CN), 127.2 (C^o , Ph-3), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.1 (C^n , Ph-3), 128.5 (C^m , Ph-2), 129.8 (C^m , Ph-3), 129.9 (C^n , Ph-2), 136.6 (C^u , Ph-2), 136.9 (C^u , Ph-3), 167.5 (C^4). Найдено, %: С 79.76; Н 6.62; N 8.59. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 79.97; Н 6.71; N 8.48.

2-[3-(3-Метоксифенил)-5,5-диметил-2-фенилоксазолидин-4-илиден]-ацетонитрил (3d). Выход 199 мг (62%), светло-желтое масло, *Z/E*, 9:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2196 о.с (CN), 1619 о.с ($\text{C}=\text{C}$). *Z*-изомер: R_f 0.18 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтые кристаллы, т.пл. 130–134°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.57 с (3H, CH_3), 1.63 с (3H, CH_3), 3.62 с (3H, CH_3O), 3.80 с (1H, $=\text{CH}$), 5.93 с (1H,

H^2), 6.42 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.62 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.3 Гц), 6.81 д (1H, H^4 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.20 т (1H, H^5 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.33–7.35 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.7 (CH_3), 27.4 (CH_3), 54.6 ($=\text{CH}$), 54.7 (MeO), 86.4 (C^5), 92.5 (C^2), 114.3 (C^2 , Ph-3), 114.4 (C^4 , Ph-3), 117.4 (CN), 128.2 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 130.0 (C^n , Ph-2), 130.3 (C^5 , Ph-3), 136.7 (C^u , Ph-2), 138.1 (C^1 , Ph-3), 159.9 (C^3 , Ph-3), 167.6 (C^4). *E*-изомер: R_f 0.28 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.73 с (3H, CH_3), 1.92 с (3H, CH_3), 3.65 с (3H, CH_3O), 3.90 с (1H, $=\text{CH}$), 6.04 с (1H, H^2), 6.42 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.57 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.4 Гц), 6.75 д (1H, H^4 , Ph-3, J 8.4 Гц), 7.20 т (1H, H^5 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.33 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.3 (CH_3), 26.4 (CH_3), 55.3 ($=\text{CH}$), 55.5 (CH_3O), 85.4 (C^5), 94.1 (C^2), 112.5 (C^2 , Ph-3), 113.5 (C^4 , Ph-3), 119.8 (CN), 127.9 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 130.0 (C^n , Ph-2), 130.5 (C^5 , Ph-3), 136.2 (C^u , Ph-2), 137.9 (C^1 , Ph-3), 160.4 (C^3 , Ph-3), 167.5 (C^4). Найдено, %: С 74.76; Н 6.49; N 8.69. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.98; Н 6.29; N 8.74.

2-{3-(3-Метоксифенил)-2-фенил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-4-илиден}ацетонитрил (3е). Выход 177 мг (49%), светло-желтое густое масло, *Z/E*, 4:1. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2196 о.с (CN), 1619 о.с ($\text{C}=\text{C}$). *Z*-изомер: R_f 0.18 (гексан– Et_2O , 1:1), светло-желтый порошок, т.пл. 127–130°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27–1.33 м (1H, Cy), 1.44–1.52 м (1H, Cy), 1.66–1.72 м (5H, Cy), 2.09–2.17 м (3H, Cy), 3.64 с (3H, CH_3O), 3.79 с (1H, $=\text{CH}$), 5.94 с (1H, H^2), 6.39 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.59 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.3 Гц), 6.81 д (1H, H^4 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.19 т (1H, H^5 , Ph-3, J 8.3 Гц), 7.34–7.37 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.8 (2C, Cy), 24.6, 31.7, 34.5 (3C, Cy), 55.3 ($=\text{CH}$), 55.9 (CH_3O), 87.2 (C^5), 94.5 (C^2), 112.9 (C^2 , Ph-3), 113.6 (C^4 , Ph-3), 117.7 (CN), 120.5 (C^6 , Ph-3), 128.0 (C^o , Ph-2), 128.5 (C^m , Ph-2), 129.9 (C^n , Ph-2), 130.5 (C^4 , Ph-3), 136.8 (C^u , Ph-2), 138.1 (C^1 , Ph-3), 160.5 (C^3 , Ph-3), 164.9 (C^4). *E*-изомер: R_f 0.32 (гексан– Et_2O , 1:1), бесцветное вязкое масло, твердеющее при хранении. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45–1.69 м (4H, Cy), 1.73 уз.м (5H, Cy), 1.91–1.98 (1H, Cy), 2.09–2.13 м (2H, Cy), 2.55–2.67 м (1H, Cy), 3.63 с (3H, CH_3O), 3.85 с (1H, $=\text{CH}$), 6.02 с (1H, H^2), 6.39 уз.м (1H, H^2 , Ph-3), 6.51 д (1H, H^6 , Ph-3, J 8.3 Гц), 6.71 д (1H, H^4 , Ph-3,

J 8.3 Гц), 7.16 т (1H, H⁵, Ph-3, J 8.3 Гц), 7.32 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.8 (2C, Cy), 25.0, 34.0, 36.1 (3C, Cy), 55.3 (=CH, CH₃O), 86.7 (C⁵), 96.1 (C²), 114.2 (C², Ph-3), 114.4 (C⁴, Ph-3), 119.1 (CN), 120.5 (C⁶, Ph-3), 128.0 (C^o, Ph-2), 128.5 (C^m, Ph-2), 130.0 (Cⁿ, Ph-2), 130.3 (C⁵, Ph-3), 137.0 (C^u, Ph-2), 138.0 (C¹, Ph-3), 160.0 (C³, Ph-3), 164.9 (C⁴). Найдено, %: C 76.72; H 6.82; N 8.01. C₂₃H₂₄N₂O₂. Вычислено, %: C 76.64; H 6.71; N 7.77.

2-[5,5-Диметил-2-фенил-3-(4-этоксифенил)-оксазолидин-4-илиден]ацетонитрил (3f). Выход 193 мг (58%), бесцветный воск, Z/E , 9:1. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2194 о.с (CN), 1611 о.с (C=C). Z -изомер: R_f 0.17 (гексан–Et₂O, 1:1), бесцветные кристаллы, т.пл. 95–97°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.36 т (3H, CH₃CH₂, J 7.0 Гц), 1.56 с (3H, CH₃), 1.76 с (3H, CH₃), 3.68 с (1H, =CH), 3.93 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 5.88 с (1H, H²), 6.75 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, J 8.9 Гц), 6.79 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, J 8.9 Гц), 7.28–7.29 м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 26.5 (CH₃), 27.2 (CH₃), 54.1 (=CH), 63.5 (OCH₂), 85.3 (C⁵), 89.8 (C²), 114.8 (C^{3,5}, Ph-3), 117.4 (CN), 128.0 (C^{2,6}, Ph-3), 129.1 (C^{o,m}, Ph-2), 129.7 (C¹, Ph-3), 135.9 (C^u, Ph-2), 160.0 (C⁴, Ph-2), 165.9 (C⁴). E -изомер: R_f 0.26 (гексан–Et₂O, 1:1), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.36 т (3H, CH₃CH₂, J 7.0 Гц), 1.74 с (3H, CH₃), 1.93 с (3H, CH₃), 3.69 с (1H, =CH), 3.93 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 5.96 с (1H, H²), 6.77 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, J 8.9 Гц), 6.82 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, J 8.9 Гц), 7.30 уз.м (5H, Ph-2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 24.5 (CH₃), 26.5 (CH₃), 55.0 (=CH), 63.7 (OCH₂), 85.3 (C⁵), 94.5 (C²), 115.6 (C^{3,5}, Ph-3), 120.0 (CN), 127.9 (C^{2,6}, Ph-3), 128.6 (C^{o,m}, Ph-2), 129.7 (C¹, Ph-3), 136.6 (C^u, Ph-2), 158.5 (C⁴, Ph-2), 168.8 (C⁴). Найдено, %: C 75.76; H 6.49; N 8.09. C₂₁H₂₂N₂O₂. Вычислено, %: C 75.42; H 6.63; N 8.38.

2-[5,5-Диметил-3-фенил-2-(2-фуран-2-ил)]-оксазолидин-4-илиденацетонитрил (3g). Выход 210 мг (65%), светло-желтый воск, Z/E , 9:1. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2196 о.с (CN), 1619 о.с (C=C). Z -изомер: R_f 0.16 (гексан–Et₂O, 1:1), бесцветные кристаллы, т.пл. 83–85°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.39 т (3H, CH₃CH₂, J 7.0 Гц), 1.57 с (3H, CH₃), 1.65 с (3H, CH₃), 3.75 с (1H, =CH), 4.00 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 6.03 с (1H, H²), 6.32 д.д (1H, H⁴_{furyl},

J 3.2, 1.8 Гц), 6.37 д.д (1H, H³_{furyl}, J 3.2, 0.7 Гц), 6.84 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, J 8.7 Гц), 6.98 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, J 8.7 Гц), 7.48 уш.с (1H, H⁵_{furyl}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 26.9 (CH₃), 27.5 (CH₃), 54.1 (=CH), 63.6 (OCH₂), 85.5 (C⁵), 89.6 (C²), 110.5 (C⁴_{furyl}), 112.1 (C³_{furyl}), 114.9 (C^{3,5}, Ph-3), 117.6 (CN), 128.7 (C¹, Ph), 129.4 (C^{2,6}, Ph), 144.0 (C⁵_{furyl}), 149.2 (C²_{furyl}), 159.2 (C⁴, Ph), 165.1 (C⁴). E -изомер: R_f 0.32 (гексан–Et₂O, 1:1), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.39 т (3H, CH₃CH₂, J 7.0 Гц), 1.77 с (3H, CH₃), 1.92 с (3H, CH₃), 3.80 с (1H, =CH), 3.97 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 6.07 с (1H, H²), 6.32 д.д (1H, H⁴_{furyl}, J 3.2, 1.8 Гц), 6.37 д.д (1H, H³_{furyl}, J 3.2, 0.7 Гц), 6.65 д (2H, H^{2,6}, Ph-3, J 8.7 Гц), 6.76 д (2H, H^{3,5}, Ph-3, J 8.7 Гц), 7.45 уш.с (1H, H⁵_{furyl}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.7 (CH₃CH₂), 25.4 (CH₃), 26.4 (CH₃), 54.9 (=CH), 63.7 (OCH₂), 85.8 (C⁵), 88.3 (C²), 110.5 (C⁴_{furyl}), 111.9 (C³_{furyl}), 115.6 (C^{3,5}, Ph-3), 119.9 (CN), 128.4 (C^{2,6}, Ph), 128.5 (C¹, Ph), 143.9 (C⁵_{furyl}), 149.3 (C²_{furyl}), 158.8 (C⁴, Ph), 167.7 (C⁴). Найдено, %: C 70.56; H 6.32; N 8.59. C₁₉H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 70.35; H 6.21; N 8.64.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена новая фундаментальная информация о реакционной способности оснований Шиффа и доступных третичных электронодефицитных пропаргиловых спиртов. Осуществлен прямой некаталитический синтез функционализированных 1,3-оксазолидинов. Реакции протекают через внутримолекулярную циклизацию диполей, образующихся в результате нуклеофильной атаки иминного атома азота на электронодефицитную тройную связь. Введение в оксазолидиновый цикл экзоциклической акрилонитрильной группы повышает потенциал синтезированных соединений как прекурсоров лекарственных препаратов и средств для сельского хозяйства.

БЛАГОДАРНОСТИ

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУН Иркутский

институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН
(Регистрационный номер: 121021000199-6).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Опарина Людмила Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1286-2866>

Грищенко Людмила Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5951-6376>

Колыванов Никита Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2548-123X>

Ушаков Игорь Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0176-1699>

Трофимов Борис Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0430-3215>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schiff H. *Lieb. Ann.* **1864**, 131, 118–119. doi 10.1002/jlac.18641310113
- Kajal A., Bala S., Kamboj S., Sharma N., Saini V. *J. Catalysts.* **2013**, 2013, 893512. doi 10.1155/2013/893512
- Jarrahpour A., Khalili D., De Clercq E., Salmi C., Brunel J.M. *Molecules.* **2007**, 12, 1720–1730. doi 10.3390/12081720
- Yu B., Zheng Y.-C., Shi X.-J., Qi P.-P., Liu H.-M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2016**, 16, 1315–1324. doi 10.2174/1871520615666151102093825
- Timur M., Nur Y., Sikar H. *J. Appl. Polymer Sci.* **2019**, 136, 47908. doi 10.1002/app.47908
- Nashaan F.A., Al-Rawi M.S. *Chem. Methodologies.* **2023**, 7, 106–111. doi 10.22034/chemm.2023.362512.1610
- Li G., Fronczek F.R., Antilla J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12216–12217. doi 10.1021/ja8033334
- Arbuzova S.N., Gusarova N.K., Kazantseva T.I., Verkhoturova S.I., Zinchenko S.V., Kolyvanov N.A., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2020**, 52, 1531–1540. doi 10.1055/s-0039-1691599
- Arbuzova S.N., Verkhoturova S.I., Zinchenko S.V., Kolyvanov N.A., Chernysheva N.A., Bishimbaeva G.K., Trofimov B.A. *ChemistrySelect.* **2022**, 7, e202202757. doi 10.1002/slct.202202757
- Egorov I.N., Santra S., Kopchuk D.S., Kovalev I.S., Zyryanov G.V., Majee A., Ranu B.C., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4293–4324. doi 10.1002/adsc.202000548
- Bidusenko I.A., Schmidt E.Yu., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4845–4849. doi 10.1002/ejoc.201800850
- Schmidt E.Yu., Bidusenko I.A., Protsuk N.I., Demyanov Y.V., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5875–5881. doi 10.1002/ejoc.201900932
- Tarasenko E.A., Beletskaya I.P. *Mendeleev Commun.* **2016**, 26, 477–479. doi 10.1016/j.mencom.2016.11.005
- Поваров Л.С., Михайлов Б.М. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1963**, 12, 1353. [Povarov L.S., Mikhailov B.M. *Russ. Chem. Bull.* **1963**, 12, 1229.] doi 10.1007/BF00847790
- Простаков Н.С., Гайворонская Л.А., Захаров В.Ф., Кузнецов В.В., Дас С.К., Алиев А.Э. *ХТС.* **1984**, 366–371. [Prostakov N.S., Gaivoronskaya L.A., Zakharov V.F., Kuznetsov V.V., Das S.K., Aliev A.É. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 295–300.] doi 10.1007/BF00515643
- Murphy S.T., Taylor W.C., Vadasz A. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 1215–1225. doi 10.1071/CH9821215
- Barluenga J., Lopez Ortiz F., Palcacions F., Gotor V. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 411–417. doi 10.1080/00397918308066997
- Trofimov B.A., Belyaeva K.V. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 151991. doi 10.1016/j.tetlet.2020.151991
- Трофимов Б.А., Шемякина О.А., Степанов А.В., Волостных О.Г., Малькина А.Г. *ЖОрХ.* **2017**, 53, 1859–1861. [Trofimov B.A., Shemyakina O.A., Stepanov A.V., Volostnykh O.G., Mal'kina A.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1893–1895.] doi 10.1134/S1070428017120211
- Oparina L.A., Shabalin D.A., Mal'kina A.G., Kolyvanov N.A., Grishchenko L.A., Ushakov I.A., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4181–4191. doi 10.1002/ejoc.202000582
- Опарина Л.А., Шабалин Д.А., Колыванов Н.А., Ушаков И.А., Трофимов Б.А. *ЖОрХ.* **2018**, 54, 1833–1835. [Oparina L.A., Shabalin D.A., Kolyvanov N.A., Ushakov I.A., Trofimov B.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1848–1850.] doi 10.1134/S1070428018120217
- Oparina L.A., Kolyvanov N.A., Ushakov I.A., Mal'kina A.G., Vashchenko A.V., Trofimov B.A. *Synthesis.* **2019**, 51, 1445–1454. doi 10.1055/s-0037-1610319
- Selvam T.P., Kumar P.V., Ramu P., Kumar A.S. *Der Pharma Chem.* **2010**, 2, 60–66.
- Maji B., Mayr H.Z. *Naturforschung B.* **2013**, 68, 693–699. doi 10.5560/znb.2013-3085
- Скворцов Ю.М., Малькина А.Г., Трофимов Б.А. *ХТС.* **1983**, 996. [Skvortsov Y.M., Mal'kina A.G.,

- Trofimov B.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, 19, 806.] doi 10.1007/BF00506117
26. Dickstein J.I., Miller S.I. *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond. Part 2*. Ed. S. Patai. New York: Wiley, **1978**.
27. Texier-Boullet F. *Synthesis*. **1985**, 679–681. doi 10.1055/s-1985-31308
28. Landor S.R., Demetriou B., Grzeskowiak R., Pavey D. *J. Organometal. Chem.* **1975**, 93, 129–137. doi 10.1016/S0022-328X(00)94152-4

Catalyst-free Reactions of Schiff Bases with Cyanopropargyl Alcohols: Synthesis of Functionalized 1,3-Oxazolidines

L. A. Oparina, L. A. Grishchenko, N. A. Kolyvanov, I. A. Ushakov, and B. A. Trofimov*

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia
e-mail: boris_trofimov@irioch.irk.ru

Received December 8, 2022; revised December 20, 2022; accepted December 23, 2022

Schiff bases react with cyanopropargylic alcohols (80°C, 10–12 h) in the absence of catalysts and solvents to afford functionalized 1,3-oxazolidines in up to 82% yield. The reaction proceeds through a cascade of transformations including the formation of a 1,3-dipolar intermediate via the addition of a neutral *N*-nucleophile to the activated triple bond, the proton transfer from the hydroxyl group to the carbanionic center of the intermediate, and the intramolecular attack of the carbonyl carbon of the Schiff base by the *O*-centered anion to close 1,3-oxazolidine cycle.

Keywords: Schiff bases, *N*-nucleophiles, electron-deficient tertiary propargyl alcohols, 1,3-dipoles, 1,3-oxazolidines