

На правах рукописи



Мухторов Лоик Гургович

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА НИТРОБЕНЗО[*d*]ОКСАЗОЛОВ И
3-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОВ, КОНДЕНСИРОВАННЫХ С ОКСАЗОЛОМ**

Специальность 02.00.03 Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена на кафедре химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный педагогический университет имени Л.Н. Толстого»

- Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО «Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого» **Атрощенко Юрий Михайлович**
- Официальные оппоненты:** **Чиркова Жанна Вячеславовна**, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры общей и физической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»
Кудрявцева Татьяна Николаевна, кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории органического синтеза ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»
- Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

Защита диссертации состоится «20» июня 2019 г. в «10⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, конференц-зал (ауд. 156).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <https://kosygin-rgu.ru/>.

Автореферат разослан «__» апреля 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144
кандидат химических наук, доцент



Кузнецов Дмитрий
Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность предложенной темы: производные оксазола, в том числе бензо[*d*]оксазола, нашли применение в качестве красителей (оксазоловый желтый, светло-желтый оксацианин), флуоресцентных отбеливающих агентов, гербицидов (феноксапроп), инсектицидов (золон), фунгицидов (винклозолин, дихлозолинат, оксадиксил, микафунгин), лекарственных препаратов, обладающих антимикробным (сульфоматоксазол, линезолид), противосудорожным (хлорзоксазон, оксозолам), нейролептическим (дисперидон, параметадион) действием. Структура бензоксазола присутствует в цитотоксических натуральных продуктах (УК-1, АЛП9561, сальвианен). С другой стороны, 3-азабицикло[3.3.1]нонан является ключевым фармакофором ряда растительных алкалоидов, нашедших широкое применение в медицинской практике (аконитин, хинидин, тропан, кокаин, гранатан и др.). Поэтому получение новых полициклических производных, содержащих одновременно оксазольный и азабициклононановый фрагменты, является актуальным направлением в органическом синтезе. Конструирование подобных гибридных молекул расширяет спектр их биологических свойств.

Цель данной работы заключалась в синтезе нитробензо[*d*]оксазолов, изучении их строения и свойств. Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие задачи:

- разработка эффективных подходов к получению нитробензо[*d*]оксазолов;
- изучение нуклеофильных реакций нитробензоксазолов;
- разработка методов синтеза насыщенных би- и трициклических соединений, содержащих фрагмент 3-азабицикло[3.3.1]нонана;
- исследование биологических свойств синтезированных соединений.

Научная новизна работы. Изучено химическое поведение нитробензоксазолов при взаимодействии с различными нуклеофильными агентами. Показано, что при взаимодействии 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с алкоксид-ионами образуются σ -аддукты по атому углерода С-2 гетероцикла с выходом до 98%. В тоже время, при проведении аналогичной реакции с 2-*R*-5-нитробензо[*d*]оксазолами, соответствующий анионный σ -комплекс был выделен только с 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолом, с другими же использованными моонитробензо[*d*]оксазолами реакция не идет ($R=Ph$), или образуются продукты рециклизации ($R=H$).

Исследованы реакции нуклеофильного присоединения аминов к 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолу. Выявлено, что 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазол в среде метанола при добавлении раствора аммиака в присутствии карбоната калия образует 2-метил-2-(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолид калия. При взаимодействии того же субстрата с пиперидином был выделен (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидинил)этилиденамино)фенолят пиперидиния, а при действии гидразингидрата в среде метанола был получен 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидро[*e*][1,2,4]триазин.

Впервые проведено экспериментальное и теоретическое исследование реакции нуклеофильного присоединения гидрид-иона к 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолам. При этом происходит селективное восстановление ароматического кольца субстрата под действием тетрагидридобората натрия, предположены вероятные пути образования гидридных σ -аддуктов, установлено их строение. Показано, что с *H*-нуклеофилом реакция

протекает по атомам углерода С-6 и С-4 ароматического кольца в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов, для которых центром атаки является атом углерода С-2 оксазольного цикла.

Гидридные аддукты 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов были впервые введены в реакцию конденсации по Манниху с формальдегидом и первичными аминами, а также аминокислотами, в результате чего синтезирован ряд новых 1,8-динитро-3-окса-5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов. Выявлено, что при повышении температуры реакции до 35–40°C образуются 1,8-динитро-3-окса-5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]-додеканы, содержащие в своей структуре восстановленный оксазольный цикл.

Предложена и реализована методика синтеза в мягких условиях (20-30°C, 30 мин) ряда (1,5-динитро-8-окси-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов реакцией Манниха гидридных аддуктов *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов. Показана возможность трансформации полученных производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана в производные 5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додекана в результате циклоконденсации под действием уксусного ангидрида.

Теоретическая и практическая значимость работы. Всего на базе исследуемых объектов синтезировано более 50 новых веществ, которые, согласно компьютерному прогнозу, можно рассматривать как потенциально биологически активные. Предложенные методики синтеза являются удобными для использования, благодаря относительной простоте исполнения, мягким условиям и доступности субстратов и реагентов.

При изучении реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина установлено, что для селективного *N*-ацилирования субстрата необходимо применять разные реагенты: систему муравьиная кислота/формиат натрия для *N*-формил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина; уксусный ангидрид для *N*-метил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида; бензоилхлорид для *N*-фенил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида. Показано, что при взаимодействии 2-гидрокси-3,5-динитроанилина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в пропаноне в присутствии NaHCO₃ образуется *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилид, тогда как при кипячении в 4-метилпентаноне-2 с выходом 75% получен 6,8-динитробензоксазинон-3.

Разработана методика циклизации 2-гидрокси-3,5-динитроанилина под действием триэтоксиформиата в не описанный в литературе 5,7-динитробензо[*d*]оксазол.

Полученные результаты расширяют теоретические представления об особенностях химического поведения нитробензо[*d*]оксазолов при взаимодействии с различными *O*-, *N*- и *H*-нуклеофилами, а также раскрывают синтетический потенциал полученных гидридных σ -аддуктов в формировании би- и трициклических насыщенных азот- и кислородсодержащих систем. Проведенные квантово-химические расчеты позволяют предложить вероятный механизм протекающих процессов. Систематизированный набор и анализ спектральных данных, данных РСА и масс-спектрометрии вносят вклад в изучение строения полученных анионных σ -аддуктов, а также новых функционально замещенных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов и 5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканов.

Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений по отношению к распространенным возбудителям болезней сельскохозяйственных растений *in vitro* показало, что отдельные представители проявляют активность, сопоставимую или даже большую по сравнению с коммерческими препаратами. Показано, что тестируемые соединения не токсичны к растениям, и более того, в ряде случаев обладают ростостимулирующим действием.

Положения, выносимые на защиту:

- особенности ацилирования и циклодегидратации нитро-*o*-аминофенолов;
- общие закономерности образования анионных σ -аддуктов нитробензоксазолов с *H*-, *O*- и *N*-нуклеофилами;
- методы синтеза ряда 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов, 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканов, 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов;
- результаты исследований фунгистатической и росторегулирующей активности полученных соединений.

Методы исследования: при выполнении диссертационной работы были использованы методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК, ¹H и ¹³C ЯМР, НМВС, HSQC), масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. Квантово-химические расчеты проводили методом DFT/B3LYP (def2-SVPD).

Степень достоверности результатов проведенных исследований обеспечивается сходимостью результатов, полученных с помощью практических и теоретических методов, использованием современных методов молекулярной спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Сформулированные в работе выводы подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация работы. Основные результаты работы были освещены на конференциях: Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии» (Курск, 2015), III и IV Международных научных конференциях «Моделирование структур, строение вещества, нанотехнологии» (Тула, 2016, 2017), VIII Всероссийской молодежной школы-конференции «Квантово-химические расчеты: структура и реакционная способность органических и неорганических молекул» (Иваново, 2017), Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной празднованию 100-летия образования Республики Башкортостан «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017), I Молодёжной научно-практической конференции с международным участием «Естественнонаучные, инженерные и экономические исследования в технике, промышленности, медицине и сельском хозяйстве» (Белгород, 2017), II и III Всероссийских молодежных конференциях «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017, 2018), 14th International Academic Conference «Applied and Fundamental Studies» (St. Louis, Missouri, USA, 2018).

Публикации: результаты диссертации опубликованы в 21 работе, в том числе в 8-ми статьях в журналах, рекомендованных ВАК, из которых в международных системах цитирования – Web of Science – 1, Scopus - 1.

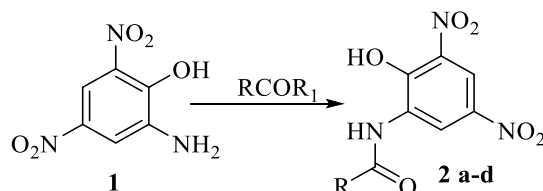
Объем и структура работы: диссертация изложена на 138 страницах печатного текста и включает введение, 3 главы, заключение, список литературы, содержит 18 схем, 21 таблицу и 42 рисунка. В литературном обзоре (глава 1) рассмотрены различные способы получения производных бензоксазола и дана оценка биологической активности их представителей. Далее в главах 2 и 3 представлены результаты собственных экспериментов и их обсуждение. Список литературы включает 110 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез нитробенз[*d*]оксазолов

В качестве исходных соединений для синтеза целевых динитробензо[*d*]оксазолов были использованы *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилины (**2a-d**), полученные по схеме 1 из 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (**1**).

Схема 1



R=H, R₁=OH (**a**); R=Me, R₁=Ac (**b**); R=Ph, R₁=Cl (**c**); R=CH₂Cl, R₁=Cl (**d**)

В таблице 1 приведены оптимизированные условия проведения реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина. В отличие от литературных данных (Pearl I.A., Dehn W. M. // J. Am. Chem. Soc., 1938. V. 60. N 4. P. 925-927) продуктов *O*-ацилирования или *O,N*-диацилирования обнаружено не было.

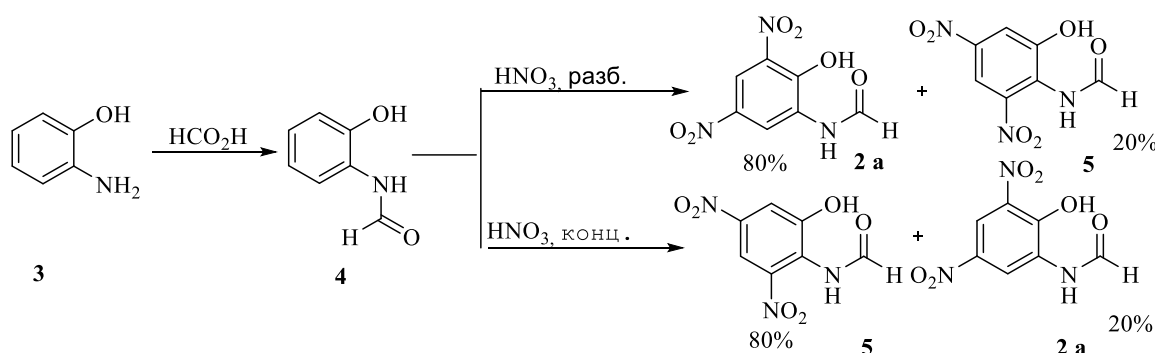
Таблица 1

Оптимизированные условия проведения реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина

Продукт реакции	Условия синтеза	Выход, %
2a	HCOOH/HCOONa, 90-95 °C, 6 час	98
2b	Ac ₂ O, H ₂ SO ₄ , T=80-85 °C, 2 час	97
2c	PhCOCl, C ₆ H ₆ , T=80 °C, 15 мин	90
2d	ClCH ₂ COCl/MeCOMe, NaHCO ₃ , 56 °C, 6 час	89
6	ClCH ₂ COCl/MeCOBu- <i>i</i> , NaHCO ₃ , 116 °C, 4 час	75

Следует отметить, что попытки осуществить встречный синтез соединения **2a** путем нитрования 2-гидроксибензилформамида (**4**), полученного из 2-гидроксианилина (**3**), сопровождались образованием смеси 3,5- и 2,4-динитропроизводных (**2a** и **5**), соотношение между которыми зависит от концентрации азотной кислоты (схема 2).

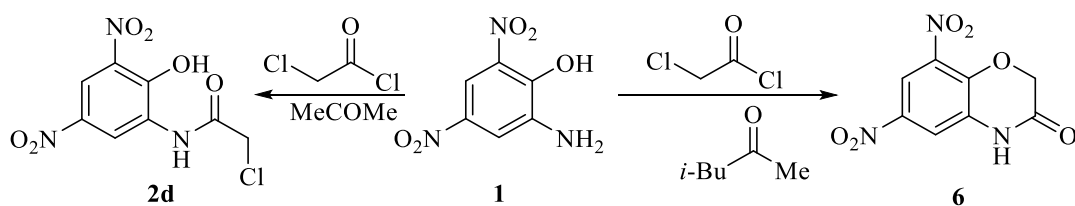
Схема 2



При получении соединения **2d** было обнаружено, что ацилирование под действием хлорангидрида хлоруксусной кислоты в зависимости от условий реакции сопровождается образованием разных продуктов. Так, при проведении реакции в ацетоне в присутствии гидрокарбоната натрия в течение 6 час и при температуре 56⁰C образуется продукт ацилирования **2d** (схема 3). Проведение же реакции в среде метилизобутилкетона при температуре 116⁰C в течение 4 час сопровождается образованием 6,8-динитробензоксазин-

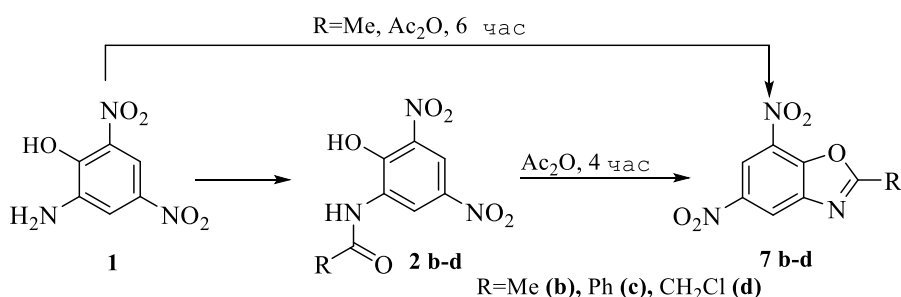
3-она (**6**) с выходом 75% (схема 3). Образование оксазинонового цикла происходит в результате внутримолекулярной реакции *O*-алкилирования под действием хлорметильной группы.

Схема 3



Целевые динитробензоксазолы **7b-d** были получены кипячением соединений **2b-d** в уксусном ангидриде в присутствии концентрированной серной кислоты (схема 4). При использовании данной методики были получены 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолы (**7b-d**) с выходом 75-95%. Следует отметить, что соединение **7b** было получено также исходя из 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (**1**) при действии уксусного ангидрида.

Схема 4



Однако не описанный в литературе незамещенный 5,7-динитробензо[*d*]оксазол (**7a**) по этой методике синтезировать не удалось. Для получения соединения **7a** была разработана методика, в которой для циклизации пикраминовой кислоты (**1**) использовали триэтоксиортоформат. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 5.

Схема 5

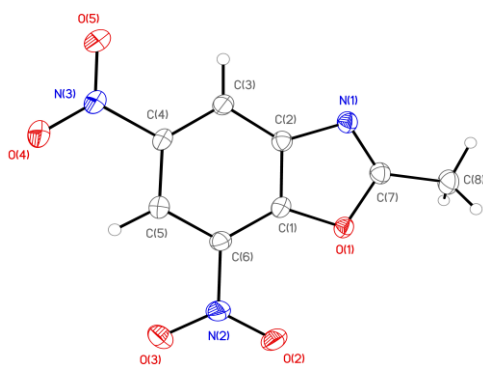
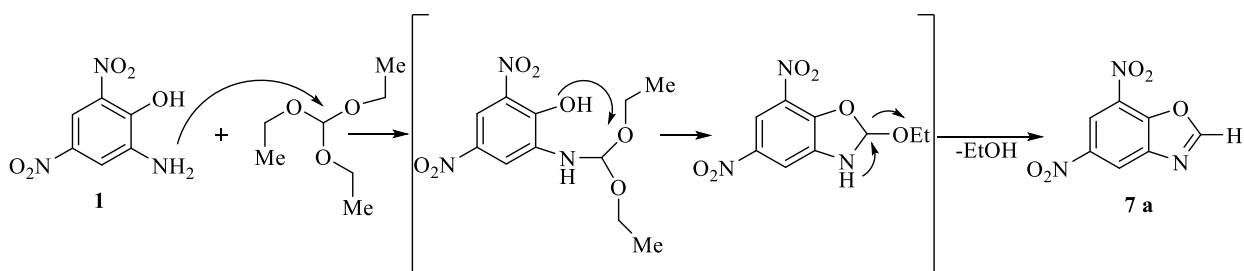


Рис. 1 Молекулярная структура 2-метил-3,5-динитробензоксазола (**7b**)

Строение полученных соединений **7a-d** доказано спектральными методами, в частности, ИК-Фурье, одно- (^1H и ^{13}C) и двумерной корреляционной (HSQC, HMBC) ЯМР спектроскопии, а также методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

Мононитробенз[*d*]оксазолы (**9a-c**) были получены с выходом 60-90% при действии различных циклизующих агентов на 2-гидрокси-5-нитроанилин (**8**) (схема 6, табл. 2).

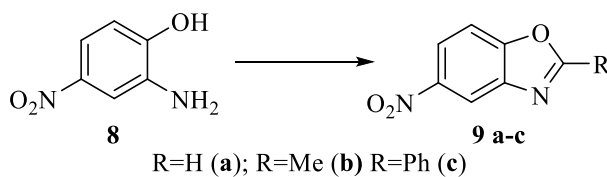


Таблица 2

Условия синтеза 2-R-5-нитробенз[d]оксазолов (9a-c)

Соединение	R	Условия синтеза	Выход, %
9a	H	HC(OEt) ₃ , 100°C, 6 час	92
9b	Me	Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ , 115-120°C, 6 час	81
9c	Ph	PhCOOH/ПФК, 150°C, 3 час	60

2. Взаимодействие нитробензо[d]оксазолов с нуклеофильными агентами

С целью изучения реакционной способности синтезированных моно- и динитробензоксазолов в реакциях нуклеофильного присоединения было исследовано взаимодействие последних с *O*- и *N*-нуклеофилами, а также гидрид-ионом.

2.1 Взаимодействие нитробензоксазолов с алкоксид-ионами

При обработке 2-R-5,7-динитробензоксазолов (7a-c) карбонатом цезия в различных спиртах при температуре -5 – 0 °С вместо ожидаемых продуктов присоединения алкоксид-ионов по незамещенным атомам углерода С-4 и С-6 нитроароматического кольца (комплексов Мейзенгеймера) были выделены в индивидуальном виде продукты присоединения нуклеофила в положение 2 оксазольного цикла 10a-g с высокими выходами (схема 7, табл. 3). В ходе проведенных исследований было показано, что реакция протекает также и при использовании алкоголятов натрия в соответствующих спиртах, однако выход конечных продуктов при этом снижается на 10-15%.

Схема 7

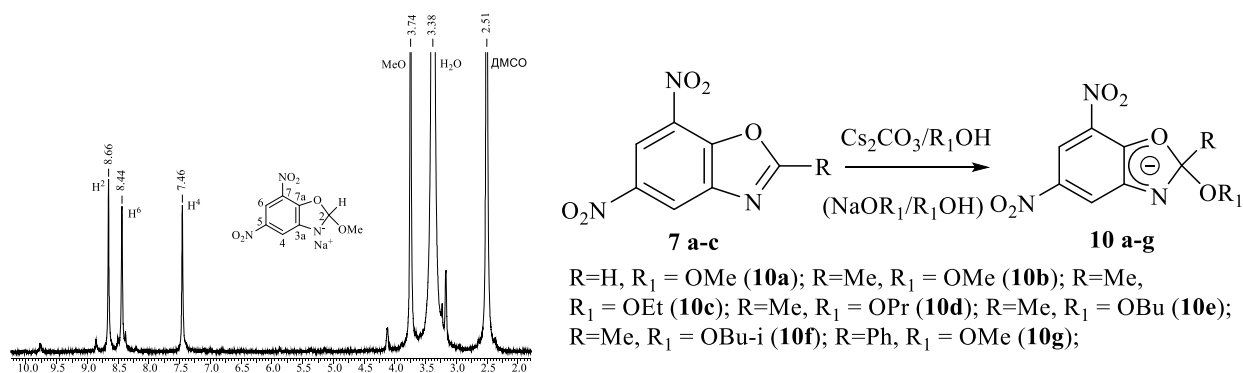


Рис. 2 Спектр ЯМР ¹H натриевой соли аддукта 10a

Строение полученных аддутов 10a-g было доказано методами ЯМР (¹H и ¹³C ЯМР, HSQC, HMBC) и ИК спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹H натриевой соли аддукта 10a (рис. 2) наблюдается 4 сигнала: три узких дублета (*J*=0,1 Гц) протонов Н-2, Н-6 и Н-4, соответственно при δ 8.66, 8.44 и 7.46 м.д., и синглет при δ 3.74 м.д. (ОСН₃). Обращает на себя внимание смещение в сильное поле сигналов протонов Н-4 (Δδ 1.64 м.д.) и Н-6 (Δδ 0.52 м.д.) аддукта по сравнению с сигналами аналогичных протонов субстрата 7a, что указывает

на участие динитробензольного фрагмента в делокализации заряда аниона аддукта. В ИК спектрах аддуктов поглощение ν (COC) проявляется в области 1228-1246 см^{-1} .

Таблица 3

Выход продуктов реакции присоединения алкоксид-ионов к 2-R-5,7-динитробензоксазолам (7a-c)

Продукт реакции	Выход ^a , %	Продукт реакции	Выход ^a , %	Продукт реакции	Выход ^a , %
10a	92/80	10d	83/73	10f	75/62
10b	98/82	10e	79/66	10g	94/83
10c	88/73				

^a Cs₂CO₃, ROH/NaOR, ROH

Полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с результатами квантовохимических расчетов методом DFT/B3LYP NBO зарядов на атомах 2-R-5,7-динитробензоксазолов (7a-c) в газовой фазе и в метаноле (табл. 4), согласно которым наибольший положительный заряд сосредоточен на атоме C2, а определяющую роль в направлении нуклеофильной атаки играет зарядовый фактор.

Таблица 4

Заряды на атомах 2-R-5,7-динитробензо[d]оксазолов (7a-c), рассчитанные методом DFT/B3LYP (def2-SVPD) в газовой фазе и метаноле

Атом	7a		7b		7c	
	газ	метанол	газ	метанол	газ	метанол
O-1	-0,461	-0,467	-0,468	-0,473	-0,468	-0,470
C-2	0,441	0,461	0,615	0,637	0,610	0,623
N-3	-0,498	-0,520	-0,512	-0,531	-0,508	-0,523
C-3a	0,103	0,110	0,112	0,119	0,117	0,122
C-4	-0,157	-0,139	-0,163	-0,147	-0,165	-0,150
C-5	0,061	0,066	0,061	0,062	0,061	0,064
C-6	-0,179	-0,163	-0,181	-0,170	-0,184	-0,171
C-7	0,040	0,046	0,039	0,044	0,037	0,042
C-7a	0,324	0,341	0,326	0,344	0,333	0,350

Изучение взаимодействия с O-нуклеофилами 2-R-5-нитробензо[d]оксазолов 9a-c показало, что состав и строение конечных продуктов зависит от строения субстрата. Так, при взаимодействии соединения 9a с метоксидом натрия образуется продукт раскрытия цикла 12a; с соединением 9b - получается анионный аддукт 11b, а с соединением 9c реакция не идет (схема 8, табл. 5). Полученные результаты можно объяснить, с одной стороны, уменьшением электрофильных свойств нитробензоксазолов по сравнению с динитропроизводными, а с другой – ростом стерических препятствий нуклеофильной атаке при введении фенильной группы в положение 2 субстрата.

Схема 8

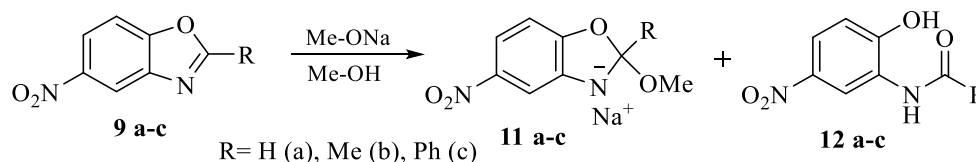


Таблица 5

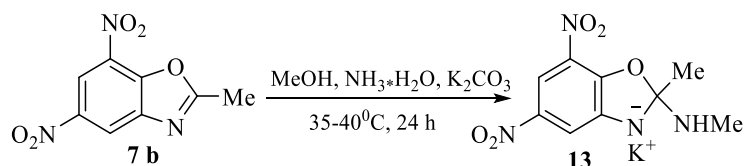
Выход продуктов взаимодействия метоксид-иона с 2-R-5-нитробензо[d]оксазолами (9a-c)

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
11a	-	12a	100
11b	100	12b	-
11c	-	12c	-

2.2 Реакции нуклеофильного присоединения аминов к нитробензоксазолам

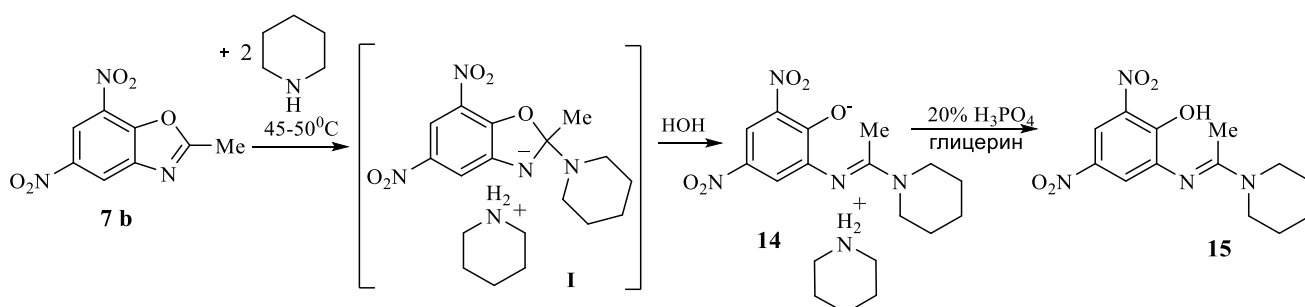
В ходе проведенных исследований взаимодействия динитробензоксазолов с *N*-нуклеофилами, в качестве которых были использованы аммиак в метаноле, пиперидин и гидразингидрат, установлено, что в зависимости от природы нуклеофила реакция имеет свои особенности. Так, при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола (**7b**) с аммиаком в среде метанола в присутствии карбоната калия при 35-40° С в течение 24 час с выходом 88% был получен продукт С-2 нуклеофильного присоединения к субстрату метиламина - 2-метил-2-(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолид калия (**13**) (схема 9).

Схема 9



При взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола (**7b**) с безводным пиперидином при 45-50°С в среде ацетона наблюдается интенсивное ярко красное окрашивание, характерное для анионного σ -аддукта типа **I** (схема 10). После выливания реакционной массы в воду был получен (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния (**14**). При обработке 20%-ным водным раствором ортофосфорной кислоты фенолят **14** образует (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенол (**15**) с выходом 94% (схема 10).

Схема 10



Строение соединений **14** и **15** доказано методами ЯМР (¹H и ¹³C ЯМР, HSQC, HMBC), ИК спектроскопии, а также данными рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

Интересно отметить, что при взаимодействии гидразингидрата с 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолом (**7b**) при 25-30°С в течение 3 час образуется 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[*e*][1,2,4]триазин (**16**) с выходом 81% (схема 11). На схеме представлен возможный механизм перегруппировки.

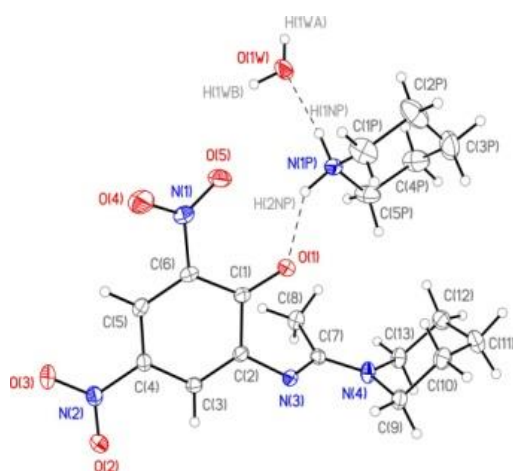
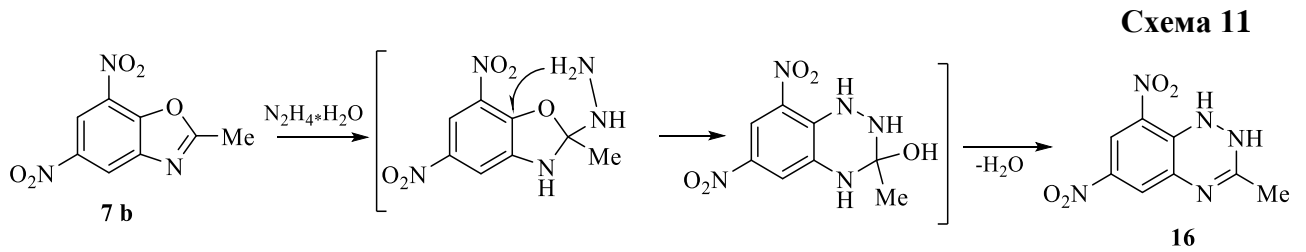


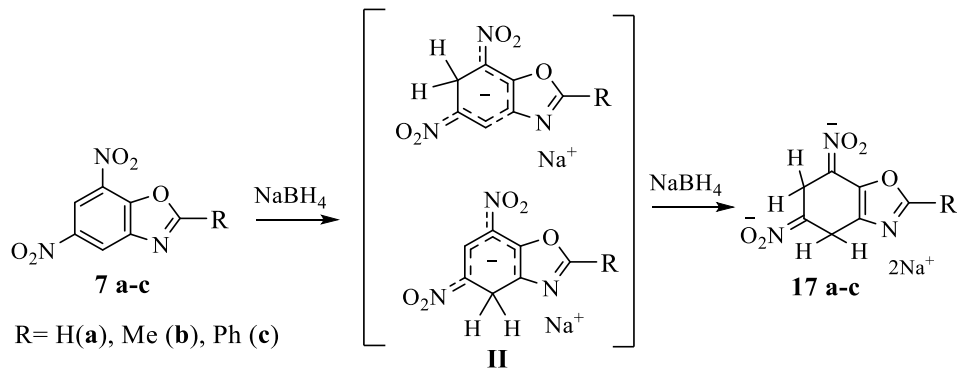
Рис. 3 Общий вид молекулы (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолята пиперидиния (**14**)



2.3 Получение гидридных аддуктов Мейзенгеймера динитробензоксазолов

Исследование взаимодействия динитробензоксазолов с гидрид-ионом показало, что в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов присоединение осуществляется по С-4 и С-6 атомам углерода динитробензольного кольца с образованием аддуктов Мейзенгеймера. Реакцию проводили при действии двухкратного избытка тетрагидридобората натрия на субстрат (**7a-c**), в результате которого происходила деароматизация бензольного кольца с образованием анионных аддуктов **17a-c** в виде динатриевых солей (схема 12). При добавлении NaBH_4 к раствору субстрата в смеси ДМАА с водой (4:1) цвет реакционной массы первоначально приобретает ярко-фиолетовую окраску (λ 355 и 580 нм), характерную для анионных аддуктов Мейзенгеймера *m*-динитробензолов типа **II**, которая с течением времени исчезает (λ 309 нм), что указывает на образование двухзарядных диаддуктов **17**.

Схема 12



Выход продуктов **17a-c** составил 80-90%. Их строение доказано методами ЯМР (^1H и ^{13}C ЯМР, HSQC, HMBC) и элементного анализа. Сигналы ароматических протонов Н-4 и Н-6 субстратов **7** в спектре ^1H ЯМР при образовании диаддуктов **17** претерпевают сильное смещение в сильное поле и наблюдаются в виде двух узких дублетов в области δ 2.82-3.68 и 2.97-3.74 м.д.

3. Синтез оксазолсодержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонанов

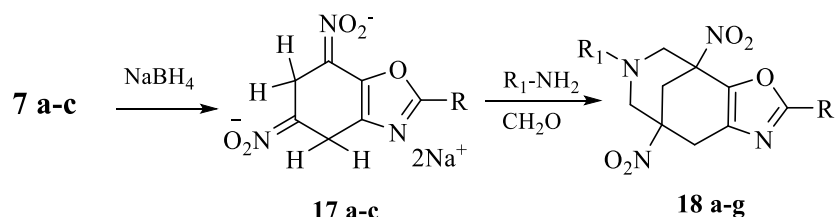
N-Ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилины (**2a-d**) и 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолы (**7a-c**) были использованы в качестве исходных соединений для синтеза полициклических соединений. Интерес к последним был обусловлен комбинацией в их структуре двух фармакофорных фрагментов, а именно, оксазола и 3-азабицикло[3.3.1]нонана, что может привести к появлению новых биологических свойств.

3.1 Синтез 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов

Синтез соединений **18a-g** осуществляли в две стадии (схема 13). На первой стадии при действии NaBH_4 на раствор 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов (**7a-c**) образуются гидридные диаддукты (**17a-c**). Полученные диаддукты вводили в электрофильное

аминометилирование по Манниху при действии формальдегида и гидрохлорида соответствующего первичного амина или аминокислоты. Температурный режим реакции в интервале 15-20⁰С выдерживали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь подкисляли разбавленной ортофосфорной кислотой до pH 4, в результате чего целевые 2-R-10-R₁-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диены (**18a-g**) выделялись из реакционного раствора в виде кристаллических осадков. Выход трициклических продуктов в зависимости от заместителя R₁ при атоме азота гетероцикла составил 50-90%. Строение полученных соединений доказано методами ИК и ЯМР (¹H, ¹³C, 2D) спектроскопии (рис. 4), а также данными рентгеноструктурного анализа (рис. 5).

Схема 13



R = H, R₁= Me (**18a**), CH₂COOH (**18b**); R = Me, R₁= Me (**18c**), CH₂COOH (**18d**), (CH₂)₂COOH (**18e**); R = Ph, R₁= Me (**18f**), (CH₂)₂COOH (**18g**)

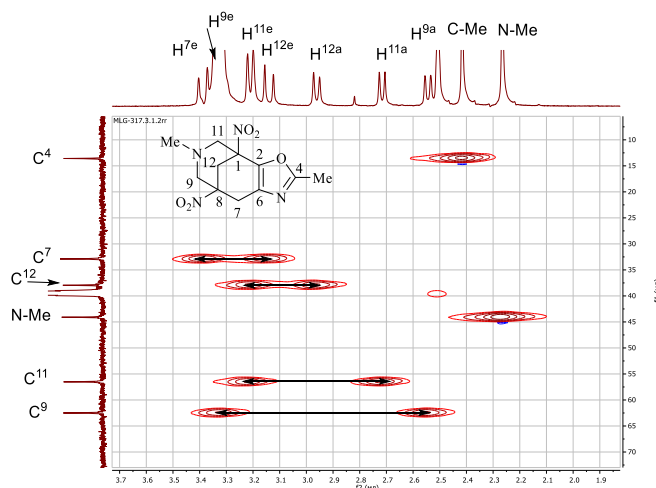


Рис. 4 Двумерный ¹H-¹³C спектр ЯМР (HSQC) соединения **18c**

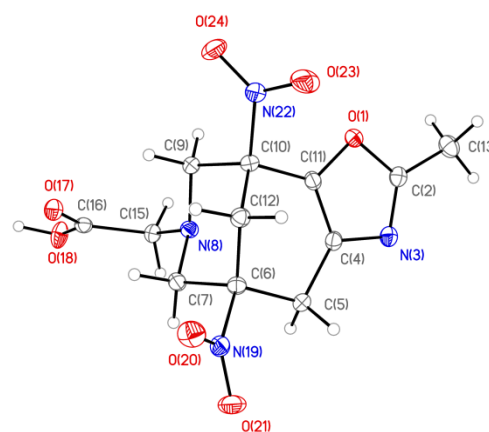
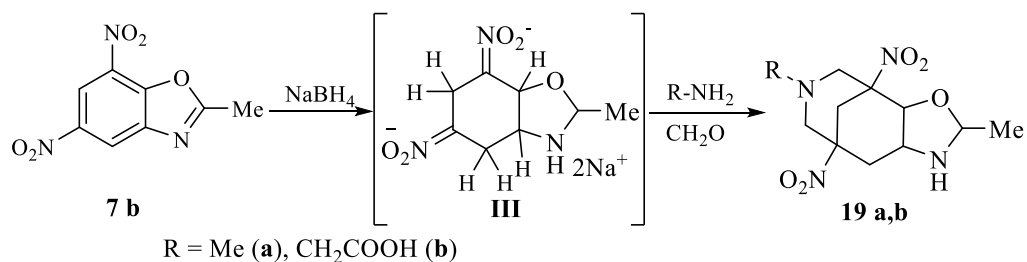


Рис. 5 Данные PCA кристалла соединения **18d**

Интересно отметить, что при проведении реакции Манниха при температуре 35-40⁰С из реакционной смеси были выделены полностью насыщенные соединения - 10-R-2-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додеканы (**19a,b**). Таким образом, при повышении температуры NaBH₄ дополнительно восстанавливает и оксазольный цикл с образованием аддуктов типа **III** (схема 14).

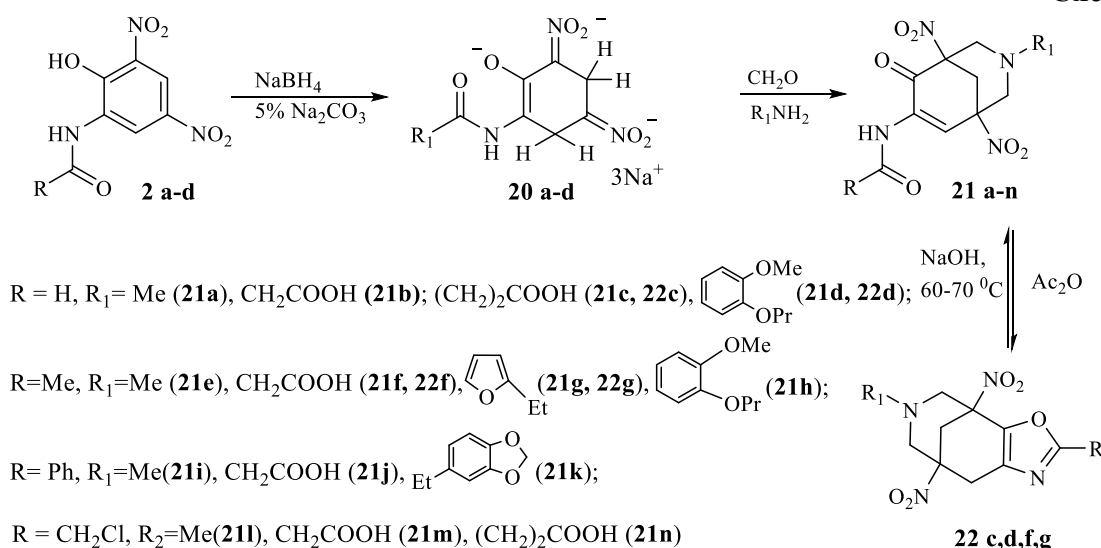
Схема 14



3.2 Синтез (1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов

Синтез 3-*R*-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов (**21**) на основе *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов (**2a-d**) также является двухстадийным (схема 15). Выход конечных продуктов **21a-n** в зависимости от заместителя при атоме азота гетероцикла составил 60-80%. На примере ряда соединений **21** была апробирована методика обратимой внутримолекулярной циклизации под действием уксусного ангидрида с образованием оксазолсодержащих продуктов **22c,d,f,g** (схема 15). Соединения **22**, в свою очередь, при нагревании с раствором гидроксида натрия до 60-70 °С обратно переходят в амидную форму **21**. Строение полученных соединений **21a-n** и **22c,d,f,g** доказано методами ЯМР (¹H, ¹³C, 2D) и ИК спектроскопии.

Схема 15



4. Изучение биологической активности синтезированных соединений

Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений по отношению к распространенным возбудителям болезней сельскохозяйственных растений (*V. inaequalis*, *S. sclerotiorum*, *R. solani*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *B. sorokiniana*) *in vitro* показало, что некоторые из веществ проявляют активность, сопоставимую или даже большую по сравнению с коммерческими препаратами (табл. б).

Таблица 6

Процент подавления роста мицелия грибов-фитопатогенов на 3-и сутки после посева

Соединение / Коммерческий препарат	<i>F.m.</i>	<i>F.o.</i>	<i>S.s.</i>	<i>V.i.</i>	<i>R.s.</i>	<i>B.s.</i>
2a	-	-	-	-	44	90
2b	-	-	20	80	67	80
2c	-	11	21	16	-	80
3	80	82	63	-	91	86
9a	11	16	13	72	87	94
9b	40	49	8	80	-	81
10g	32	25	23	48	100	28
18d	100	40	-	44	-	54
18e	100	41	-	19	-	-
Флудиоксонил / «Максим»	60	56	-	-	100	100
Дифеноконазол / «Раек»	-	-	-	96	-	-
Фамоксадон / «Профит Голд»	-	-	20	-	-	-

С целью оценки токсичности синтезированных соединений было изучено их влияние на рост и развитие овощных (кресс-салат, морковь, томаты, лук) и зерновых (пшеница, овес) растений. Показано, что тестируемые соединения не токсичны, и более того, в ряде случаев обладают ростостимулирующим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При изучении реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина установлено, что для селективного *N*-ацилирования субстрата необходимо применять разные реагенты: систему муравьиная кислота/формиат натрия для *N*-формил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина; уксусный ангидрид для *N*-метил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида; бензоилхлорид для *N*-фенил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида. Показано, что при взаимодействии 2-гидрокси-3,5-динитроанилина с хлорангидридом хлоруксусной кислоты в пропаноне в присутствии NaHCO_3 образуется *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилид, тогда как при кипячении в 4-метилпентаноне-2 с выходом 75% получен 6,8-динитробензоксазинон-3.
2. Выявлена специфика взаимодействия 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с рядом нуклеофильных агентов. Установлено, что в реакции субстратов с алкоксид-ионами и метиламином образуются исключительно продукты нуклеофильного присоединения по атому С-2 оксазольного цикла - 2-*R*-2-алкокси(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолиды щелочных металлов (Na, K, Cs). Показано, что при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с безводным пиперидином при 45-50°C в среде ацетона первоначально образуется (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния, который при обработке 20%-ным водным раствором ортофосфорной кислоты переходит в кислую форму.
3. Обнаружено, что при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с гидразингидратом при 25-30°C образуется 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[*e*][1,2,4]триазин с выходом 81%. Предложен возможный механизм перегруппировки промежуточного С-2 аддукта.
4. Исследование взаимодействия 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с NaNH_4 показало, что в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов присоединение гидрид-иона осуществляется по С-4 и С-6 атомам углерода динитробензольного кольца с образованием анионных моно- и диаддуктов Мейзенгеймера.
5. Разработаны эффективные 2-х стадийные методы синтеза 2-*R*¹-10-*R*²-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диенов, 10-*R*-2-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додеканов и 3-*R*-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов, содержащих по два фармакофорных фрагмента - 3-азабицикло[3.3.1]нонановый и оксазольный.
6. С помощью квантовохимических расчетов методом DFT/B3LYP исходных, промежуточных и конечных продуктов нуклеофильных реакций 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, влияющие на региоселективность процессов, представлены вероятные механизмы протекания реакций.
7. Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений по отношению к распространенным возбудителям болезней сельскохозяйственных растений *in vitro* показало, что некоторые из веществ проявляют активность, сопоставимую или даже

большую по сравнению с коммерческими препаратами. Показано, что тестируемые соединения не токсичны к растениям, и более того, в ряде случаев обладают ростостимулирующим действием.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Мухторов Л.Г., Иванова Е.В., Блохин И.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез новых производных 10-R-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов // Журнал органической химии. 2018. Т. 54. № 9. С. 1408-1409 (*Web of Science*).
2. Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Иванова Е.В., Шумский А.Н., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М. Синтез новых производных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов на основе σ -аддукта *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил) ацетамида // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2018. Т. 61. Вып. 12. С. 30-36 (*Scopus*).
3. Мухторов Л.Г., Пешкова А.М., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. / Исследование биологической активности 2-метил-5-нитробензоксазола и его динитропроизводных // Бутлеровские сообщения. 2019. – Т. 57, № 2. – С. 85-89.
4. Мухторов Л.Г., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Песцов Г.В., Кобраков К.И. Сравнительный анализ фунгицидной активности 2-метил-5-нитробензоксазола и его производных // Бутлеровские сообщения. 2018. Т. 54. № 4. С. 149-155.
5. Мухторов Л.Г., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Песцов Г.В., Кобраков К.И. Влияние нитрогрупп на фунгицидную активность бензоксазола // Бутлеровские сообщения. 2018. Т. 54. № 4. С. 156-161.
6. Мухторов Л.Г., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Песцов Г.В., Кобраков К.И. Фунгицидная активность 2-амино-4,6-динитрофенола и его производных // Бутлеровские сообщения. 2018. Т. 55. № 7. С. 155-160.
7. Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Страшнов П.В., Рябов М.А., Кобраков К.И., Шумский А.Н. Теоретическое моделирование взаимодействия 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с метоксид-ионом методом теории функционала плотности // Бутлеровские сообщения. 2017. Т. 49. № 3. С. 84-91.
8. Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Арляпов В.А., Кобраков К.И., Шумский А.Н. Квантово-химическое моделирование и экспериментальное изучение анионных σ -аддуктов 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с метоксид-ионом // Бутлеровские сообщения. 2015. Т. 44. № 12. С. 164-169.

Публикации в других изданиях:

1. Блохин И.В., Мухторов Л.Г., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Методы синтеза бензоксазолов (обзор) // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2018. № 3. С. 3-18.
2. И.В. Блохин, Л.Г. Мухторов, Ю.М. Атрощенко, И.В. Шахкельдян. Биологическая активность производных бензоксазола (обзор) // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2018. № 4. С. 3-20.
3. Мухторов Л.Г., Песцов Г.В., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Блохин И.В. Исследование фунгицидной активности *o*-фенилендиамин // ТулГУ. Естественные науки. 2018. № 3. С. 34-38.

4. Мухторов Л.Г., Песцов Г.В., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Блохин И.В. Исследование фунгицидной активности 2-амино-4-нитрофенола и 5-нитробензоксазона // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2018. № 3. С. 45-50.
5. Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Шумский А.Н. Синтез 3-замещенных *N*-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)формамидов // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2017. № 1. С. 33-43.
6. Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Кванто-химическое моделирование реакции 2-(*N*-формиламино)-4,6-динитрофенола с тетрагидридоборатионом // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2017. № 2. С. 11-24.
7. Блохин И.В., Мухторов Л.Г., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Индексы электрофильности некоторых ароматических и гетероароматических полинитросоединений, рассчитанные методом DFT // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2017. № 3. С. 23-32.
8. Мухторов Л.Г., Песцов Г.В., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Каримов М.Б. Сравнительный анализ фунгицидной активности *o*-аминофенола и его нитропроизводных // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. 2017. № 1-4. С. 151-154.
9. Арляпов В.А., Атрощенко Ю.М., Блохин И.В., Мухторов Л.Г., Шумский А.Н. Кванто-химическое моделирование взаимодействия 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с метоксид-ионом // Известия ТулГУ. Естественные науки. 2015. № 4. С. 184-193.
10. Мухторов Л.Г., Гудзь Я.А., Никишина М.Б., Иванова Е.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Аминометилирование гидридного аддукта 2-хлор-*N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил) ацетамида // Уральский научный вестник. 2018. Т. 2. № 3. С. 051-053.
11. Мухторов Л.Г., Есипова Е.В., Иванова Е.В., Никишина М.Б., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Компьютерный прогноз биологической активности новых производных *N*-(3-метил-1,5-динитро-8-окса-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил) ацетамидов // News of Science and Education. 2018. Т. 11. № 5. С. 011-013.
12. Мухторов Л.Г., Данилова Е.А., Иванова Е.В., Никишина М.Б., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В. Синтез новых производных 10-*R*-4-фенил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.10^{2.6}]додека-2(6),4-диенов // Приднепровский научный вестник. 2018. Т. 6. № 4. С. 079-081.
13. Mukhtorov L.G., Kuznetsova E.I., Ivanova E.V., Blokhin I.V., Nikishina M.B., Atroshchenko Yu.M., Shakhkeldyan I.V. Interaction of 2-methyl-5,7-dinitrobenzo[*d*]oxazole with piperidine // Проблемы научной мысли. 2018. Т. 4. № 3. С. 080-082.