

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тульский государственный педагогический
университет имени Л.Н. Толстого»

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор Атрощенко Ю.М.

Тула -2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗОЛА	
1.1 Методы синтеза бензоксазолов.....	9
1.1.1 Синтез из карбоновых кислот и <i>o</i> -аминофенолов	9
1.1.2 Взаимодействие <i>o</i> -аминофенолов и карбонильных соединений	12
1.1.3 Синтез из <i>o</i> -хинонов и оксимов	14
1.1.4 Бекмановская перегруппировка оксимов <i>o</i> -гидроксифенилкетонов	15
1.1.5 Другие методы синтеза бензоксазолов	17
1.2 Биологическая активность производных бензоксазола	18
1.2.1 Антимикробная активность	19
1.2.2 Противовоспалительная активность	23
1.2.3 Противораковая активность	25
1.2.4 Гербицидная активность	26
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
2.1 Разработка методов циклодегидратации нитро- <i>o</i> -аминофенолов	27
2.1.1 Синтез <i>N</i> -ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов	27
2.1.2 Синтез нитробензо[<i>d</i>]оксазолов	34
2.2 Реакции нитробензоксазолов с нуклеофилами.....	42
2.2.1 Взаимодействие с алкоксид-ионами	42
2.2.2 Моделирование присоединения метоксид-иона к нитробензоксазолам	49
2.2.3 Нуклеофильное присоединение аминов	51
2.2.4 Получение гидридных аддуктов Мейзенгеймера.....	56

2.3 Синтез полициклических производных.....	62
2.3.1 Синтез 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0 ^{2,6}]-додека-2(6),4-диенов.....	62
2.3.2 Синтез N-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов.....	70
2.3.3 Моделирование взаимодействия N-формил-4,6-динитрофенола с гидрид-ионом	78
2.4 Биологическая активность синтезированных соединений.....	88
2.4.1 Сравнительный анализ фунгицидной активности веществ.....	88
2.4.2 Оценка токсичности синтезированных соединений.....	95
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
3.1 Синтез N-ацильных производных 2-гидрокси-3,5-динитроанилина и нитробензоксазолов	102
3.1.1 Синтез N-ацилированных 2-гидрокси-3,5-динитроанилинов	102
3.1.2 Синтез нитробензо[d]оксазолов	104
3.2 Взаимодействие нитробензо[d]оксазолов с нуклеофильными агентами	106
3.2.1 Синтез 5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазolidов цезия (натрия).	106
3.2.2 Реакции нуклеофильного присоединения аминов.....	109
3.2.3 Получение гидридных аддуктов Мейзенгеймера	111
3.3 Синтез оксазолсодержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонанов	119
3.3.1 Синтез 10-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0 ^{2,6}]-додека-2(6),4-диенов	119
3.3.2 Синтез 3-замещенных N-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамидов	117
3.4 Изучение биологической активности исследуемых препаратов	123

3.4.1 Методика проведения анализа на фунгицидную активность.....	123
3.4.2 Оценка токсичности синтезированных соединений	124
3.5 Физико-химические методы исследований.....	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность предложенной темы: производные бензо[*d*]оксазола нашли применение в качестве красителей (оксазоловый желтый, светло-желтый оксацанин). 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, АПІ9561, сальвианен). С другой стороны, 3-азабицикло[3.3.1]нонан является фармакофорным фрагментом алкалоидов, используемых в медицинской практике (тропан, аконитин, кокаин, хинидин, гранатан). Следовательно, получение 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 разработке эффективных подходов к получению нитробензо[*d*]оксазолов, изучении их строения и свойств, а также синтезе на их основе насыщенных би- и трициклических соединений, содержащих фрагмент 3-азабицикло[3.3.1]нонана.

Научная новизна работы. Изучено взаимодействие нитробензоксазолов с различными нуклеофильными агентами. Показано, что в реакции 2-*R*-5,7-динитробензоксазолов с алкоксид-ионами образуются с высоким выходом σ -аддукты по атому углерода С-2 гетероцикла. Однако 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

мононитробензо[*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. Установлено, что 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазол при взаимодействии с аммиаком в метаноле в присутствии поташа образует 2-метил-2-(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазол калия. В реакции этого субстрата с пиперидином был получен (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидинил)-этилиденамино)фенолят пиперидиния, а при обработке гидразингидратом образуется 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидро[*e*][1,2,4]триазин.

Впервые проведено теоретическое и экспериментальное исследование реакции нуклеофильного присоединения тетрагидридоборат-иона к 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолам. Показано, что в данном случае с *H*-нуклеофилом реакция протекает по атомам углерода C-6 и C-4 ароматического кольца, в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов, для которых центром атаки является атом углерода C-2 оксазольного цикла.

Впервые осуществлено аминометилирование гидридных аддуктов 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов, в результате чего синтезирован ряд новых 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов. При проведении данной реакции при 35–40°C образуются 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканы, содержащие в своей структуре восстановленный оксазольный цикл.

Разработана методика одnoreакторного синтеза ряда (1,5-динитро-8-окси-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов исходя из гидридных аддуктов *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов. Показана возможность трансформации полученных производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана в производные 5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додекана в результате циклоконденсации под действием уксусного ангидрида.

Теоретическая и практическая значимость работы. С помощью разработанных препаративно удобных методик получено более 50 новых соединений.

При изучении реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина установлено, что для селективного *N*-ацилирования субстрата необходимо применять разные реагенты: бензоилхлорид для *N*-фенил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида; систему муравьиная кислота/формиат натрия для *N*-формил-2-гидрокси-3,5-динитроанилина; уксусный ангидрид для *N*-метил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида. Показано, что в реакции хлорангидрида хлоруксусной кислоты с 2-гидрокси-3,5-динитроанилином в присутствии NaHCO_3 образуется 6,8-динитробензоксазинон-3 с выходом 75%.

Не описанный в литературе 5,7-динитробензо[*d*]оксазол был синтезирован циклизацией 2-гидрокси-3,5-динитроанилина с помощью триэтоксиформиата.

Полученные экспериментальные данные о взаимодействии нитробензо[*d*]оксазолов с различными *O*-, *N*- и *H*-нуклеофилами расширяют теоретические представления о химии оксазолов, аннелированных с нитробензольным кольцом, а также позволяют использовать анионные аддукты в синтезе насыщенных полициклических *N,O*-гетероциклов. Осуществлено моделирование механизмов исследуемых реакций методами квантовой химии.

Выявлены особенности молекулярной структуры синтезированных 3-азабицикло[3.3.1]нонанов и 5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканов.

Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений *in vitro* показало, что ряд 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.

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-дiazatriцикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов, 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazatriцикло[6.3.1.0^{2,6}]додеканов, 1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-ен-6-онов;
- анализ особенностей строения синтезированных соединений, установленных методами молекулярной спектроскопии, а также РСА и HRMS-ESI;
- результаты исследований фунгистатической активности и токсичности синтезированных веществ.

При проведении исследований были применены методы молекулярной спектроскопии (УФ, ИК-Фурье, ЯМР), масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного и элементного анализа. Квантово-химические расчеты проводили методом DFT/B3LYP (def2-SVPD).

Структура и объем диссертации: работа содержит 138 страниц, состоит из введения, 3-х глав, заключения и включает 18 схем, 21 таблицы и 42 рисунка. В главе 1 (литературном обзоре) рассмотрены современные данные о синтезе производных бензоксазола и приведен анализ их биологических свойств. В главах 2 и 3 представлены результаты собственных экспериментов и их обсуждение. Список литературы включает 110 источников.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

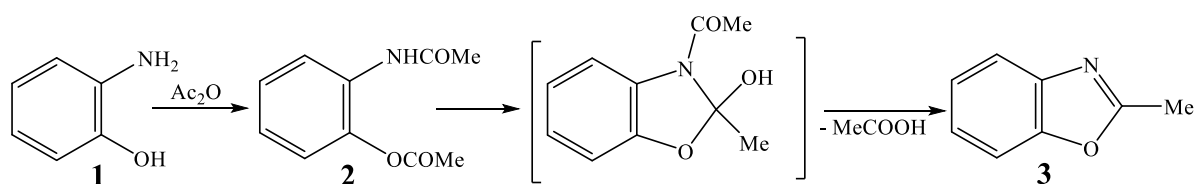
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗОЛА

1.1. Методы синтеза бензоксазолов

В литературе имеется описание различных подходов к синтезу бензоксазола и его производных, основными из которых являются конденсации с участием *o*-замещенных анилинов и карбоновых кислот, а также их производных, альдегидов, кетонов. Кроме того, описаны синтезы на основе *o*-хинонов, оксимов и некоторые другие методы [1-4]. В настоящем обзоре основное внимание уделено современным публикациям на эту тему.

*1.1.1 Использование *o*-гидроксианилинов, карбоновых кислот и их производных в синтезе бензоксазолов*

Синтез первого бензоксазола, а им был 2-метилбензоксазол **3**, осуществлен Ладенбургом [5] при использовании в качестве исходного субстрата *o*-гидроксианилина **1**. Результаты исследований [6] свидетельствуют о том, что диацетильное производное **2** является промежуточным продуктом, которое подвергается внутримолекулярной нуклеофильной циклизации.

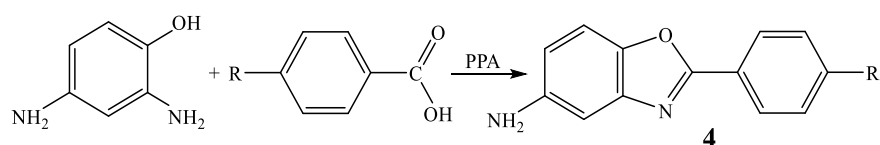


2-Метилбензоксазол был получен в реакции *o*-гидроксианилина с дифенилацетамидином [7]. 2-Фенилбензоксазол впервые был синтезирован при нагревании *o*-гидроксианилина с бензоилхлоридом [5].

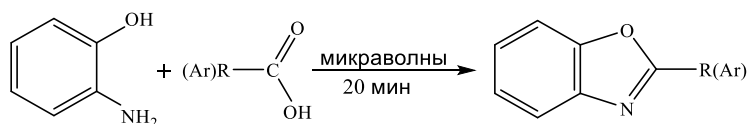
Авторами [8] было показано, что при взаимодействии *o*-гидроксианилина с бензойной кислотой при 200°C в токе CO_2 2-фенилбензоксазол образуется с выходом 75%.

Для получения динитропроизводных бензоксазола в работе [7] был использован 2-амино-4,6-динитрофенол, обработка которого бензоилхлоридом в кипящем нитробензоле сопровождается образованием 2-фенил-5,7-динитробензоксазола. Если данную реакцию проводить в ксилоле, то реакция останавливается на стадии образования N-бензоильного производного, для циклизации которого необходим уксусный ангидрид.

При конденсации 2,4-диаминофенола с бензойной кислотой, содержащей в п-положении различные заместители, в присутствии H_3PO_4 был получен 5-амино-2-фенилбензоксазол **4** [9].

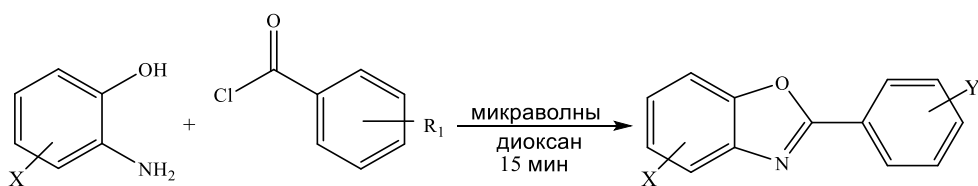


Авторами работы [10] описан способ прямого связывания карбоновых кислот с 2-аминофенолом в условиях микроволнового излучения для получения 2-замещенных бензоксазолов без растворителей.

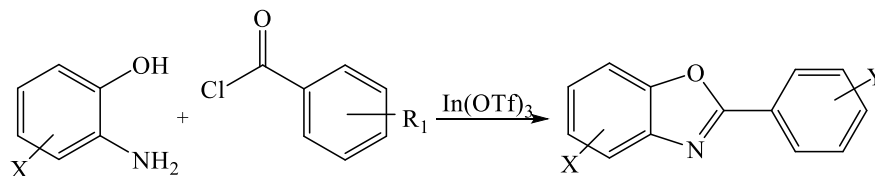


В продолжении исследований этой же группой индийских ученых [11] было установлено, что метансульфоновая кислота является высокоэффективным катализатором для удобного и однокомпонентного синтеза 2-замещенных бензоксазолов реакцией 2-аминофенола с хлорангидридами кислот.

Плаэр М.Р. [12] разработал метод для синтеза замещенных арилбензоксазолов с использованием диэлектрического нагрева при микроволновом излучении.

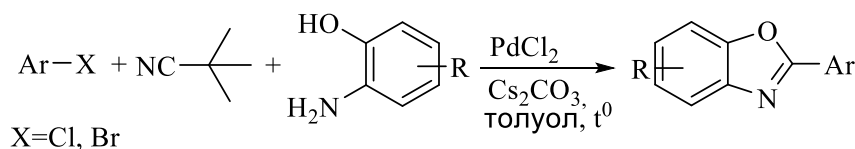


Ванг Б. [13] сообщал о синтезе производных бензоксазола в результате реакции замещенных 2-аминофенолов и ацилхлоридов в присутствии каталитического количества $\text{In}(\text{OTf})_3$ без растворителя.

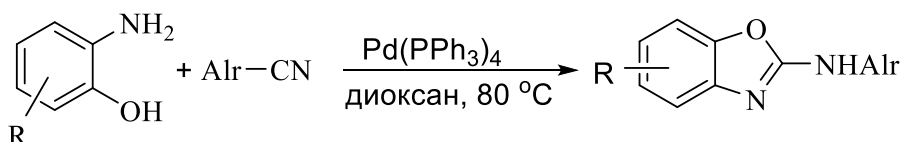


В работе [14] Шим С. представил результаты исследований, в ходе которых было показано, что 2-замещенные бензоксазолы образуются с высокими выходами при взаимодействии 2-аминофенола с серией карбоновых кислот в диоксане при 180°C в присутствии хлорида олова (II).

Производные бензоксазола с превосходными выходами могут быть получены, как показали авторы работы [15], при использовании высокоэффективных трехкомпонентных смесей, состоящих из *o*-аминоспиртов, арилгалогенидов и *трет.*-бутилизоцианида и катализируемых соединениями палладия.



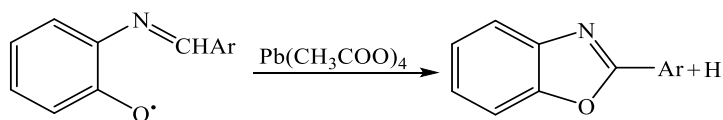
Аэробное окисление широкого спектра замещенных *o*-аминофенолов и изоцианидов дает 2-алкиламинобензоксазолы с хорошими выходами при катализе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [16].



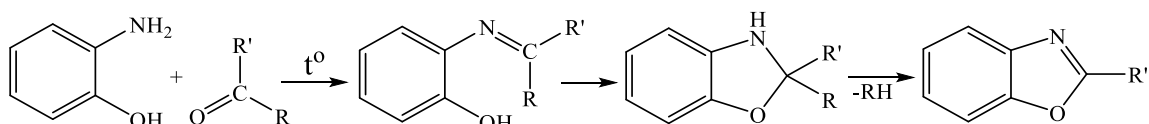
1.1.2 Взаимодействие *o*-аминофенолов с карбонильными соединениями

Для синтеза 2-арилбензоксазолов предложено использовать конденсацию *o*-аминофенолов с замещенными бензальдегидами в присутствии различных катализаторов, из которых наиболее эффективным

оказался этаноат свинца (IV). Однако этим методом были синтезированы только 2-арилбензоксазолы. Авторами работы [17] для данной реакции был предположен свободно-радикальный механизм, реализующийся через образование феноксильного радикала, циклизация которого сопровождается отщеплением атома водорода.



При изучении реакции конденсации кетонов с *o*-аминофенолом Крейза Ф. [18] установил, что высокотемпературная обработка промежуточно образующихся продуктов сопровождается образованием бензоксазолов.



Авторами работы [19] обнаружено, что в присутствии кристаллического иода и при действии микроволнового облучения конденсация 2-аминофенола с различными альдегидами сопровождается образованием 2-замещенных бензоксазолов с количественным выходом.

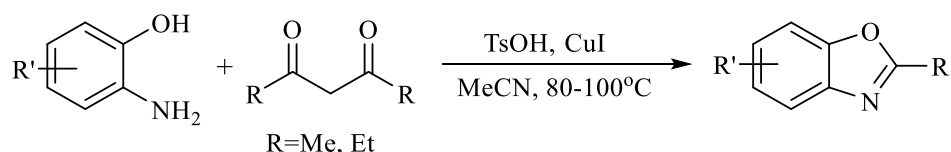
Секар Н. [20] разработал метод получения бензоксазолов реакцией альдегидов с *o*-замещенными аминафенолами в присутствии каталитического количества смолы Indion 190 в этаноле при 70°C, при этом были получены целевые продукты с хорошими выходами.

В работе [21] приведены результаты исследований по влиянию активированного угля марки Darco KB на эффективность протекания взаимодействия замещенных 2-аминофенолов с альдегидами. В результате было установлено, что 2-арилбензоксазолы образуются с хорошими выходами при проведении реакции в атмосфере кислорода и при использовании в качестве растворителя ксилола.

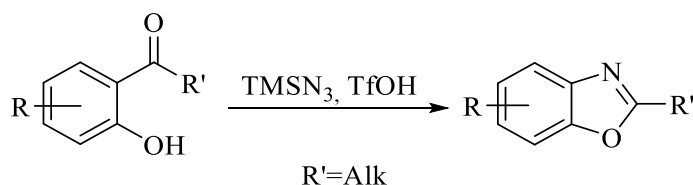
В работе [22] описана методика синтеза 2-арилбензоксазола, ключевой стадией которого является образованное в ходе конденсации *o*-аминофенола

с бензальдегидами основание Шиффа. Последнее подвергают окислительной циклизации в присутствии 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ). Образующиеся при этом 2-арилбензоксазолы отделяли от побочного продукта восстановления DDQ обработкой реакционной смеси сильноосновной ионообменной смолой.

Разнообразные 2-замещенные бензоксазолы были получены также авторами работы [23] конденсацией 2-аминофенолов с β -дикетонами при использовании в качестве катализатора смеси кислоты Бренстеда и CuI.

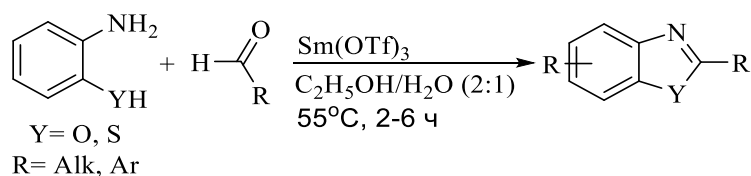


Реакция экструзии азота азиδοкомплексов, полученных *in situ* из соответствующих альдегидов или кетонов с TMSN_3 в присутствии ZrCl_4 или TfOH , позволяет синтезировать бензоксазолы с хорошими выходами [24].

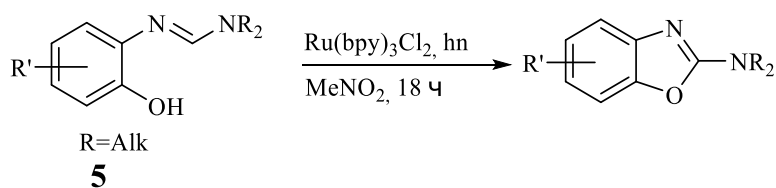


Авторами работы [25] было показано, что элементарная сера является превосходным окислителем для окислительной перегруппировки, сопровождающей взаимодействие *o*-аминофенолов с кетонами. В ходе исследуемой реакции, протекающей в присутствии *N*-метилпиперидина при 80 °С в течение 15 час был получен широкий спектр 2-алкил- и 2-арилбензоксазолов.

В работе [26] описан высокоэффективный экологически чистый метод синтеза бензоксазолов и бензотиазолов из *o*-амино(тио)фенолов и альдегидов с использованием трифлата самария в качестве повторно используемого катализатора.

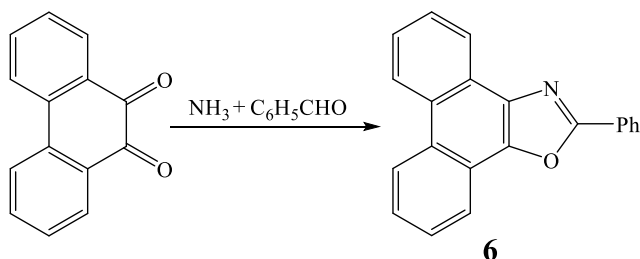


Авторами работы [27] установлено, что видимый свет эффективно инициирует внутримолекулярную окислительную циклизацию *o*-гидрокси-*N*-арил-*N,N*-диалкилформамидинов **5**, приводящую к производным 2-аминобензоксазола.

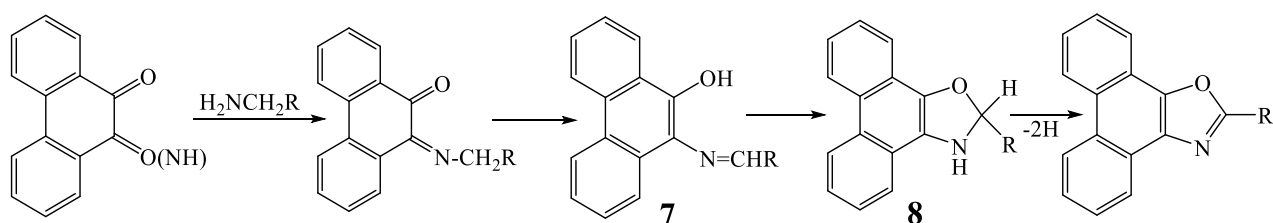


1.1.3 Синтез из *o*-хинонов и оксимов

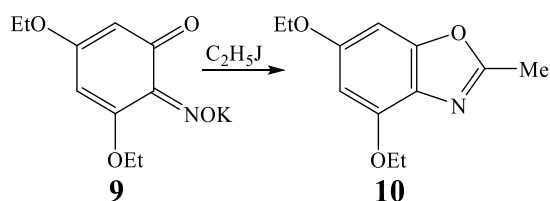
Уилкоки Е. и Джапп Ф. [28] получили 2-фенилфенантр[9,10]оксазол **6** при нагревании до 200°C фенантренхинона с избытком бензальдегида в водном растворе аммиака.



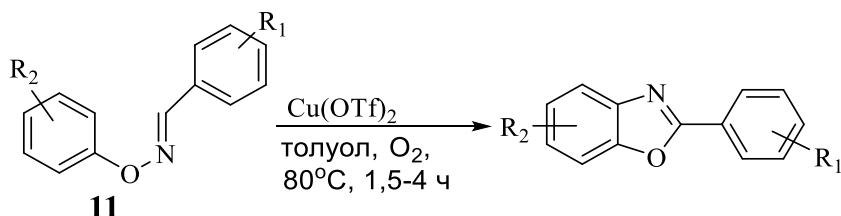
В работе [29] представлены результаты исследований, показывающие, что фенантроксазолы могут быть получены при термическом взаимодействии фенантренхинонов или иминов фенантренхинонов с первичными аминами различного состава. Реакция протекает через образование промежуточного соединения **7**, при циклизации которого формируется структура оксазолина **8**. В работе отмечается, что заключительное дегидрирование оксазолина **8** осуществляется под действием второй молекулы хинона, являющейся акцептором водорода.



Авторами работы [30] показано, что бензоксазолы могут быть получены также и при введении оксимов *o*-хинонов в реакцию алкилирования. Так, при действии йодистого этила на калиевую соль **9** был получен 2-метил-4,6-диэтоксibenзоксазол **10**.



Индийские ученые разработали каталитический способ превращения простых эфиров *бис*-арилоксима **11** в 2-арилбензоксазолы [31]. Реакция включает каскадную функционализацию связи *C-H* и образование связи *C-N* в атмосфере кислорода.



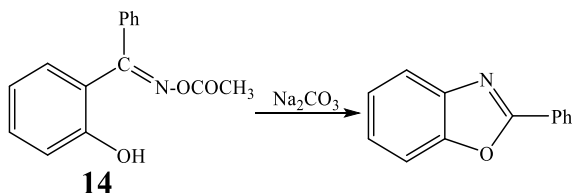
1.1.4 Бекмановская перегруппировка оксимов *o*-гидроксифенилкетонов

В работе [32] представлено детальное описание результатов исследования превращений оксима 2-гидрокси-5-метилбензофенона в 2-фенил-5-метилбензоксазол **13** при нагревании соединения **12** в присутствии P_2O_5 , PCl_5 , солей меди (II).

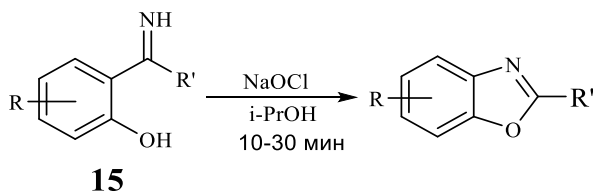


В работах [33,34] предложен аналогичный способ, заключающийся в обработке раствором карбоната натрия ацетилоксимов ряда *o*-

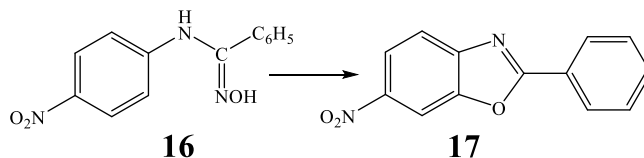
гидроксиарилкетонов **14**. В ходе проведенных исследований было обнаружено, что ацетат *син*-оксима фенил-*о*-оксифенилкетона легко превращается в 2-фенилбензоксазол при действии соды, в то время как его геометрический изомер в данных условиях перегруппировке не подвергается [33].



Дивергентный и региоселективный синтез 2-замещенных бензоксазолов из легкодоступных *о*-гидроксиарильных N-H-кетиминов **15** протекает с образованием бензизоксазола в безводных условиях и с помощью перегруппировки Бекмана [35].

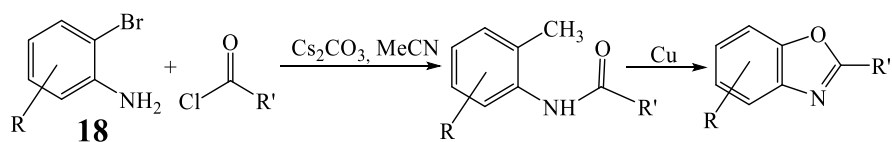


Интересные результаты исследований, посвященные разработке методов синтеза бензоксазола, опубликованы авторами работы [36], в которой показано, что 6-нитро-2-фенилбензоксазол **17** может быть получен в ходе окисления *N*-фенилбензамидоксима **16** при действии смеси оксида азота (II) и оксида азота (IV).

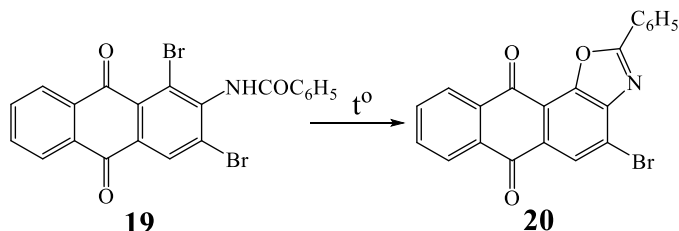


1.1.5 Другие методы синтеза бензоксазолов

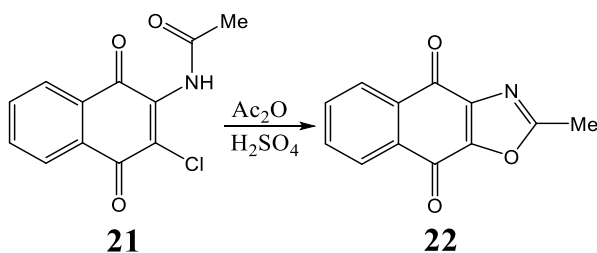
В работе [37] Бати С.Н. описал разработанный им одnoreакторный синтез различных производных бензоксазола при использовании в качестве субстрата замещенных *о*-броманилинов **18**, реагентов – ацилгалогенидов, а также медного катализатора в присутствии карбоната цезия.



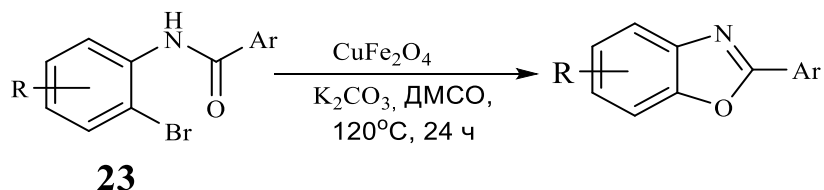
Антроксазол **20** был синтезирован при температурной обработке 1,3-дибром-2-бензамидоантрахинона **19** [38].



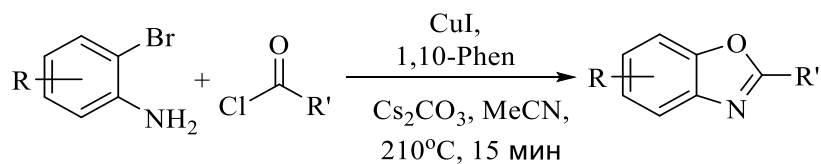
Авторами работы [39] предложен интересный метод синтеза нафтоксазола **22**, заключающийся в обработке **21** уксусным ангидридом в присутствии следовых количеств серной кислоты.



Интересными являются результаты исследований, описанные в работе [40]. Показано, что синтез бензоксазолов из замещенных N-(2-галогенфенил)бензамидов **23** эффективно катализируется легкодоступными, устойчивыми на воздухе наночастицами феррита меди (II).



Одностадийный процесс ацилирования 2-броманилина ацилхлоридами, протекающий в присутствии Cs_2CO_3 , каталитического количества CuI и 1,10-фенантролина в условиях микроволнового излучения, дополняет существующие способы синтеза бензоксазола, в которых обычно используется 2-аминофенол в качестве предшественника [41].



Следует отметить, что многие из описанных методов имеют определенные недостатки, такие как потребность в сильных кислотных условиях, длительное время реакции, низкие выходы, длительные процедуры обработки, потребность в избыточных количествах реагентов и использование токсичных реагентов, катализаторов или растворителей. В связи с чем существует высокая потребность в разработке высокоэффективного и экологически безопасного метода синтеза производных бензоксазола.

1.2. Биологическая активность производных бензоксазола

Бензоксазолы являются важным классом гетероциклических соединений, которые имеют широкое применение в медицинской химии. Например, производные бензоксазола были охарактеризованы как агонисты рецепторов мелатонина [42], ингибиторы амилоидогенеза [43], ингибиторы Rho-киназы [44] и противоопухолевые средства [45]. Имеются данные, что 2-замещенные бензоксазолы изучались в наибольшей степени, полагая, что это положение имеет решающее значение для биологической активности [46]. Из последних исследований, направленных на изучение биологической активности бензоксазолов следует отметить работы [47,48], в которых показано, что бензоксазолы проявляют свойства ингибитора катепсина S, селективного активированного рецептора-пероксисома, активирующего пролифератор JTP-426467.

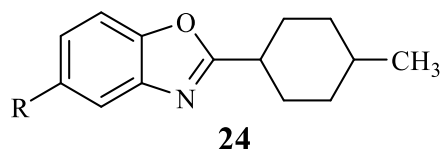
Бензоксазолы встречаются в природе и используются в других целях. Например, структура бензоксазола находится в различных цитотоксических натуральных продуктах, таких как UK-1 [49], AJI9561 [50] и сальвианен [51]. Другие применения бензоксазолов включают их использование в качестве гербицидов, таких как феноксапроп [52], и в качестве флуоресцентных

отбеливающих агентов [53]. Бензоксазолы используются в флуоресцентных зондах, таких как ионные датчики [54].

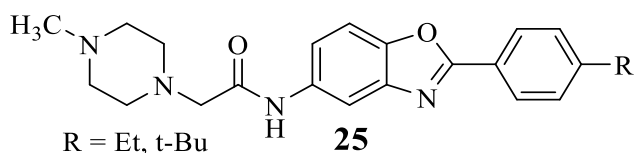
1.2.1 Антимикробная активность

Активное развитие лекарственно-устойчивых микробных штаммов является серьезной проблемой. Поскольку появление антирезистентных бактерий неизбежно, существует настоятельная необходимость для открытия новых активных агентов, в том числе, производных бензоксазола.

Исследование биологической активности 5-замещенных 2-(4-метилциклогексил)бензоксазолов **24** показало их умеренную и хорошую антибактериальную и противогрибковую активность по сравнению со стандартом [55].

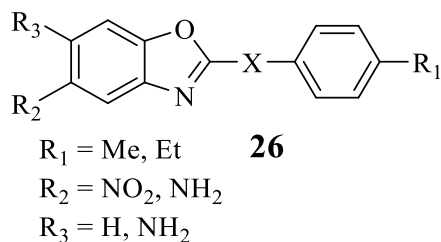


В работе [56] было протестировано двенадцать новых 5-[2-(морфолин-4-ил)ацетидами]- и 5-[2-(4-замещенных пиперазин-1-ил)ацетидами]-2-(n-замещенных фенил)бензоксазольных производных **25** на их активность *in vitro* против определенных штаммов грамположительных, грамотрицательных бактерий, а также дрожжей *Candida albicans*, *Candida krusei* и *Candida glabrata*. Микробиологические результаты показали, что данные соединения обладают широким спектром активности, показывающей значения MIC 3,12-50 мг/мл против видов *Candida*.

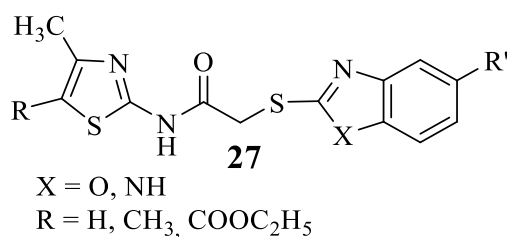


Уилдиз И. провел исследования антибактериальной и противогрибковой активности против *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans*, используя новую серию 5(6)-нитро- и 5(6)-амино-2-(замещенных фенил)бензоксазолов **26**. Было обнаружено, что

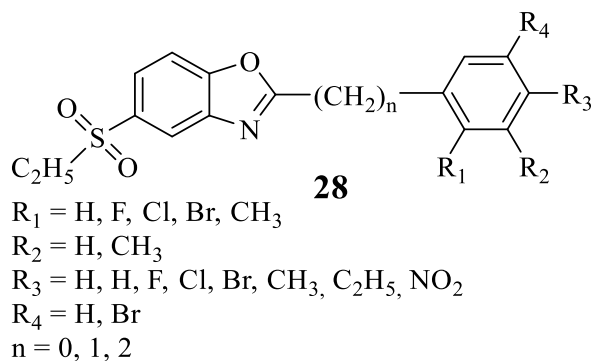
синтезированные соединения проявляют заметную антибактериальную активность [57].



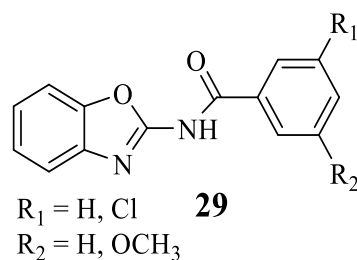
Группой турецких ученых было показано, что 2-[(бензоксазол-2-ил)тиоацетиламино]тиазолы **27** обладают значительной антимикробной активностью [58].



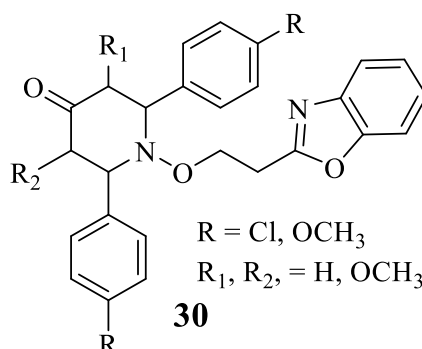
Этой же группой ученых в аналогичных условиях широкий спектр противомикробной активности выявлен для производных 5-этилсульфонил-2-(замещенного фенила /замещенного бензила и/или фенилэтил)бензоксазола **28** [59].



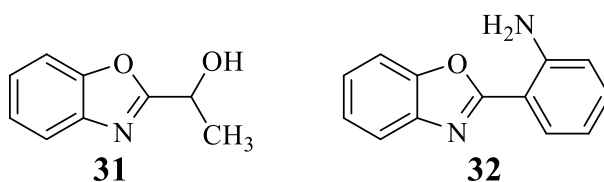
Ким Б., синтезировав бензоксазоламины **29**, изучил их противогрибковую активность против *Malassezia furfur*. Было установлено, среди полученных соединений немногие проявляли противогрибковую активность *in vitro* [60].



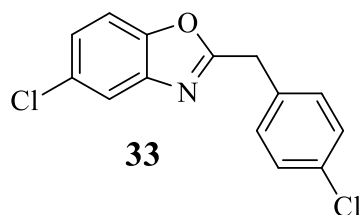
В работе [61] представлены результаты скрининга бензоксазолилэтоксиперидонов **30** на их антибактериальную активность против 5 наиболее распространенных штаммов бактерий и противогрибковую активность против *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Candida-51* и *Aspergillus flavus*. В ходе проведенных исследований было показано, что некоторые соединения проявляют активную антибактериальную активность *in vitro* против *Streptococcus faecalis*, тогда как остальные соединения проявляют высокую противогрибковую активность *in vitro* против *Candida-51*.



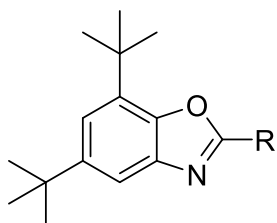
При использовании 2-замещенных производных бензоксазола **31** и **32** была изучена антибактериальная и противогрибковая активность *in vitro* против *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* и обнаружено, что среди пятидесяти девяти полученных производных только два являются эффективными против изолятов *S. aureus*. Установлено, что их минимальная ингибирующая концентрация составляет 25 и 50 мкг/мл [62].



Для ряда хлорзамещенных 2-анилинобензимидазолов, бензотиазолов и бензоксазолов **33** выявлена высокая антистафилококковая активность [63].



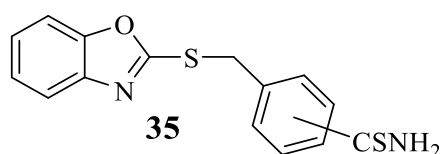
Обращают на себя внимание результаты исследований, проведенных с использованием новых 2-замещенных 5,7-ди-*tert*-бутилбензоксазолов **34**, в ходе которых была выявлена высокая противотуберкулезная активность против *Mycobacterium tuberculosis*, превышающая действие стандартного фармпрепарата - изониазида [64].



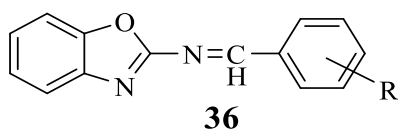
R = Styryl, Pyridin-2-yl, pyridin-4-yl

34

В работе [65] обсуждены результаты исследований, направленных на изучение антимикобактериальной активности по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, проведенных с использованием 2-арилсульфанилбензоксазола **35**. Исследования были проведены *in vitro* и показали достаточно хорошие результаты. Кроме того, было оценено действие соединений **35** на нетуберкулезные микобактерии, а также изучена их мультирезистентная *M. tuberculosis* активность.



Для 4-(бензоксазол-2-ил)-N-замещенных производных бензилиден-анилина **36** также была обнаружена их достаточно высокая антибактериальная активность против *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* [66].

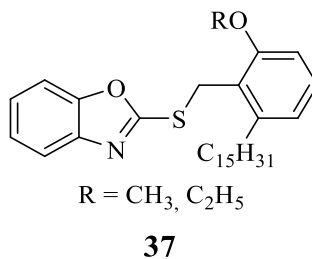


Производные 5,7-дихлор-1,3-бензоксазола, как показали исследования, результаты которых описаны в работе [67], обладают достаточно высокой цитотоксической, противомикробной, антиоксидантной и антилипазной активностями.

1.2.2 Противовоспалительная активность

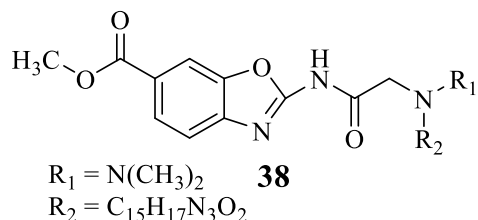
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основным средством при лечении заболеваний и они обязаны своим терапевтическим и побочным эффектам в значительной степени ингибированию циклооксигеназы (COX). Разделение терапевтических эффектов от побочных было серьезной проблемой при разработке и синтезе этих препаратов. Открытие второй изоформы циклооксигеназы, а именно COX-2, открыло новое направление исследований, основанное на предположении, что патологические простагландины продуцируются индуцируемой изоформой COX-2, тогда как физиологические простагландины продуцируются конститутивной изоформой COX-1 [68].

В работе [69] описаны результаты исследований при использовании 2-[[2-алкокси-6-пентадецилфенил(метил)]тио]-1H-бензоксазолов **37**, ходе которых была выявлена способность этих соединений ингибировать фермент циклооксигеназы-2 человека, который проявлял противовоспалительную активность.

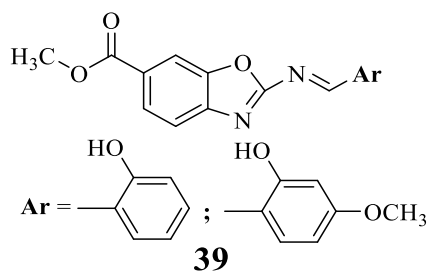


Исследованиями группы ученых, результаты которых представлены в работе [70], показано, что метил-2-(2-(диалкиламино)ацетамидо)-

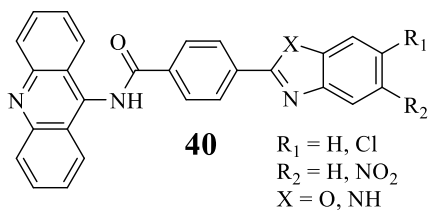
бензоксазол-5-карбоксилаты **38** способны ингибировать фермент циклооксигеназы-2 человека (COX-2). При этом было установлено, что значения IC₅₀ сравнимы со значениями стандарта. Таким образом, этот класс соединений служит отличным кандидатом на селективное ингибирование COX-2.



Еще более высокая ингибирующая активность COX-2 была обнаружена у производных метил-2-(арилиденамино)бензоксазол-5-карбоксилатов **39** [71].



Для производных N-(акридин-9-ил)-4-(бензо[d]имидазол/оксазол-2-ил)бензамидов **40**, описанных в работе [72], была обнаружена значительная противовоспалительная активность.

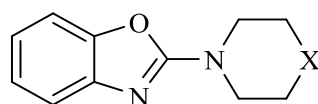


1.2.3 Противораковая активность

Многие из основных классов противоопухолевых препаратов при текущем применении должны обладать общей терапевтической эффективностью, но отсутствие селективности в отношении опухолевых клеток над нормальными клетками может привести к серьезным побочным эффектам. Разработка и синтез новых малых молекул, которые могут

специфически блокировать некоторые мишени в опухолевых клетках, являются перспективным направлением в современной медицине. Поэтому существует настоятельная необходимость в создании процессов для оценки противоопухолевого действия лекарственных средств (т.е. безопасности, эффективности и механизма действия). Сообщалось о том, что из разных групп гетероциклов можно синтезировать малые молекулы с цитотоксической активностью, а некоторые из них использовались для клинических испытаний [73].

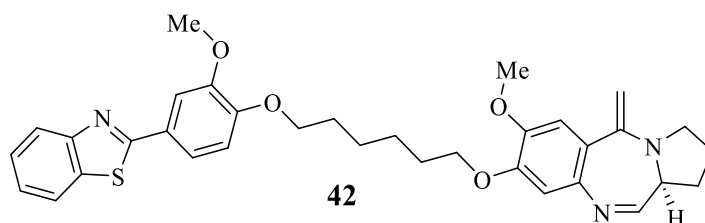
В работе [74] представлены данные по оценке цитотоксического действия на четыре линии клеток рака человека 2-замещенных 1,3-бензоксазолов **41**, содержащих циклические аминогруппы как во втором, так и в третьем положении оксазольного каркаса.



X = N-Me, N-Et, N-Ph, N-pyridyl, N-pyrimidyl,
N-benzyl, N-(3-chlorophenyl), CH₂O

41

Камалем А. в ходе проведенных исследований установлено, что соединение **42** обладает высокой противоопухолевой активностью со значительной связывающей ДНК способностью и апоптозом, который вызывает остановку фазы G₀/G₁ в минимальных концентрациях [75].

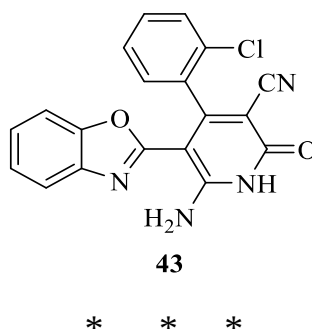


42

1.2.4 Гербицидная активность

В работе [76] представлены данные по изучению гербицидной активности 6-амино-5-(бензоксазол-2-ил)-4-арил-3-цианопиридин-2-(1H)-тионов **43** с использованием пшеницы. Соединения, которые показали явное ингибирование одного или нескольких исследуемых параметров, были

отмечены как перспективные для дальнейших исследований с точки зрения токсичности, оказываемой на почву и окружающую среду. Кроме того, в работе обсуждены перспективы создания еще более эффективного производного, которое может быть преобразовано в подходящую форму для применения в области борьбы с вредителями.



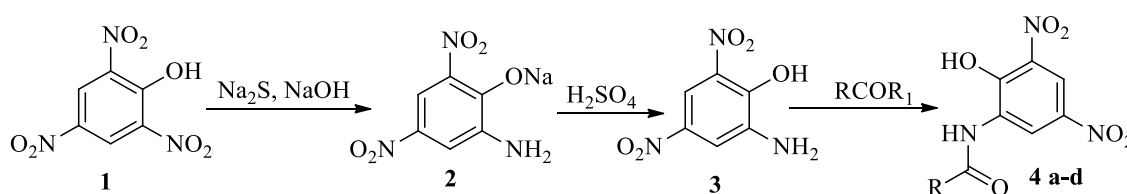
Таким образом, производные бензоксазола оказывают влияние на микробактериальную инфекцию, воспалительные расстройства и медиаторные реакции COX-2 и активность ДНК-топоизомеразы. Антибактериальная и противогрибковая активность широкого спектра этих соединений может привести к появлению новой серии противомикробных препаратов. Дальнейшее исследование этого класса гетероциклических соединений может привести к разработке новых лекарственных средств, которые будут использоваться против различных заболеваний.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1 Разработка методов циклодегидратации нитро-*o*-аминофенолов

Исходный 2,4,6-тринитрофенол (**1**) селективно восстанавливали сульфидом натрия в щелочной среде до соединения (**2**), затем подкисляли и ацилировали. Вследствие чего были получены *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилины (**4a-d**), послужившие в качестве исходных соединений для синтеза целевых динитробенз[*d*]оксазолов.

Схема 1



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

2.1.1 Синтез *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов

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 (**4a**); уксусный ангидрид для *N*-метил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида (**4b**); бензоилхлорид для *N*-фенил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида (**4c**). В таблице 1 приведены оптимизированные условия проведения реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (**3**). В отличие от литературных данных продуктов *O*-ацилирования, а также *N,O*-диацилирования обнаружено не было.

Как следует из данных таблицы 1, для синтеза *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**) была использована смесь формиата натрия и муравьиной кислоты. Анализ поисковых баз данных (Reaxys, SciFinder) показал, что соединение **4a** было получено нами впервые. Поэтому его строение было более подробно изучено спектральными методами, а структура доказана элементным анализом.

Таблица 1

Условия реакции ацилирования 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (3)

Соединение	Условия синтеза	Тпл., °C	Выход, %
4a	HCOOH/ <u>HCOONa</u> , 90-95 °C, 6 час	196-198	98
4b	Ac ₂ O, H ₂ SO ₄ , T=80-85 °C, 2 час	204-206 [77]	97
4c	<u>PhCOCl</u> , C ₆ H ₆ , T=80 °C, 15 мин	226-227 [77]	90
4d	ClCH ₂ COCl/ <u>MeCOMe</u> , NaHCO ₃ , 56 °C, 6 час	183-185	89
8	ClCH ₂ COCl/ <u>MeCOBu-i</u> , NaHCO ₃ , 116°C, 4 час	256-258 [78]	75

Для доказательства строения полученных соединений (**4a-d**) использовали методы ИК-Фурье спектроскопии и ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Так, например, в спектре ¹H ЯМР соединения **4a** наблюдаются 4 сигнала (рис. 1) в наиболее сильном поле присутствует узкий синглет C(O)H-протона формильной группы при δ 8.43 м.д. Сигналы протонов ароматического кольца Н-3 и Н-5 расщеплены в узкие дублеты с аллильной константой ³J = 2.8 Гц и фиксируются при δ 9.16 и 8.48 м.д., соответственно. Сигнал протона амидной группы проявляется в виде уширенного синглета в слабом поле при δ 10.21 м.д.

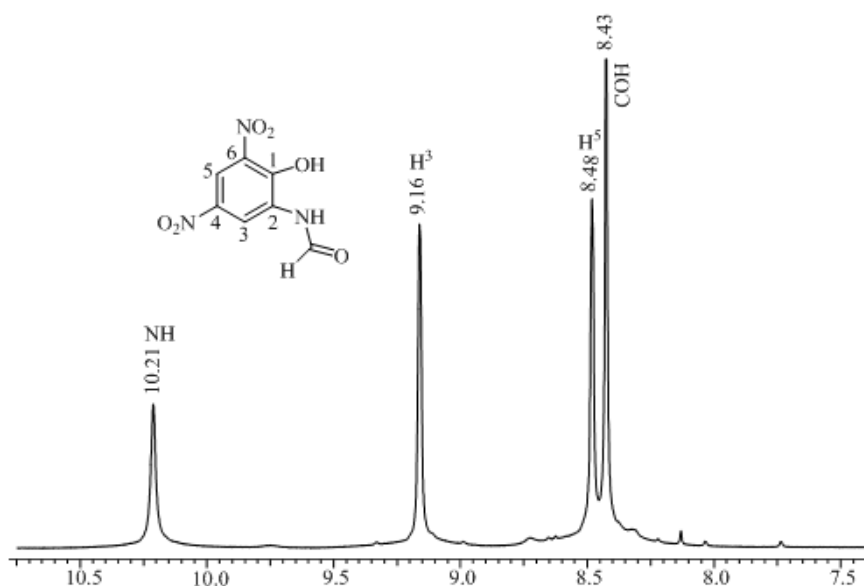


Рис.1 Спектр ЯМР ¹H (500.18 МГц, DMSO-d₆) N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**)

В спектре ^{13}C ЯМР (рис. 2) соединения **4a** фиксируется 7 сигналов неэквивалентных атомов углерода. В наиболее сильном поле находятся сигналы незамещенных атомов углерода ароматического кольца C-3 и C-5 при δ_{C} 117.8 и 116.1 м.д., соответственно. Сигнал C-2 атома углерода наблюдается при δ_{C} 132.0 м.д., а сигнал C-1 атома углерода - при δ_{C} 150.0 м.д. Сигналы атомов углерода C-4 и C-6 фиксируются при δ_{C} 137.3 и 134.8 м.д., соответственно, что обусловлено парамагнитным сдвигом под влиянием нитрогрупп, обладающих электронакцепторными свойствами. В наиболее слабом поле расположен сигнал при δ_{C} 161.7 м.д., который соответствует атому углерода C=O связи.

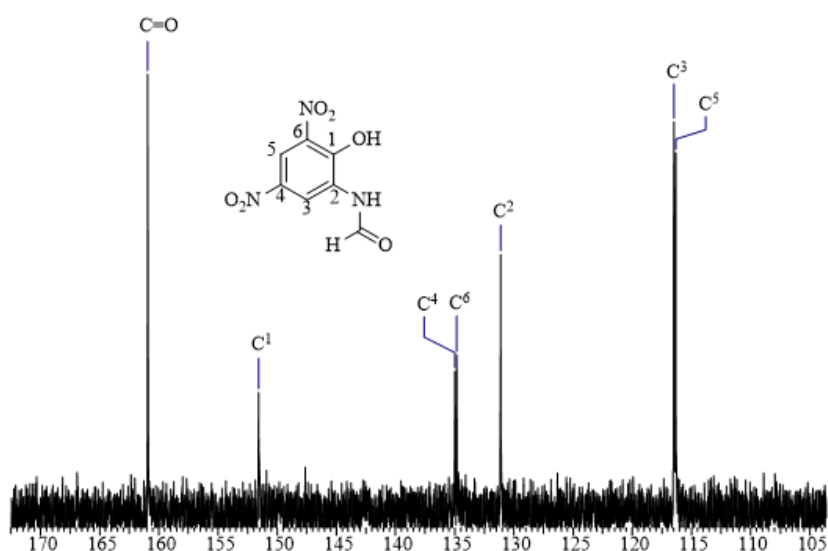


Рис. 2 Спектр ^{13}C ЯМР N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**)

Более надежным методом структурной идентификации органических соединений являются 2D спектры HSQC (рис. 3) и HMBC (рис. 4). Так, сигнал атома водорода формильной группы C(O)H при δ 8.43 м.д. идентифицируется по корреляционному пику с сигналом атома углерода C=O (δ_{C} 161.7 м.д.) (рис. 3). Различить близкие сигналы атомов углерода C-3 и C-5 при δ_{C} 117.8 и 116.1 м.д., соответственно, можно по КССВ через 4 связи NH/C-3 в спектре HMBC (рис. 4). Сигналы C-4 и C-6 атомов углерода при δ_{C} 138 и 135 м.д., соответственно, помогает отнести кросс-пик H-3/C-4 в спектре HMBC (рис. 4).

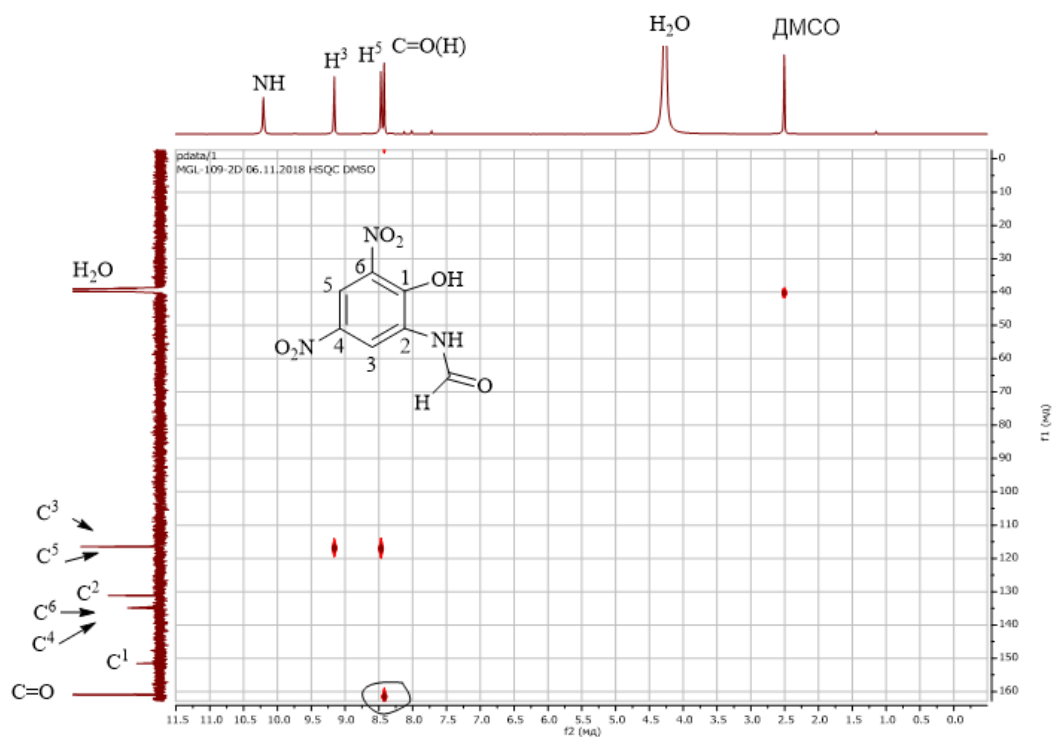


Рис. 3 Двумерный корреляционный ^1H - ^{13}C спектр ЯМР HSQC *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**)

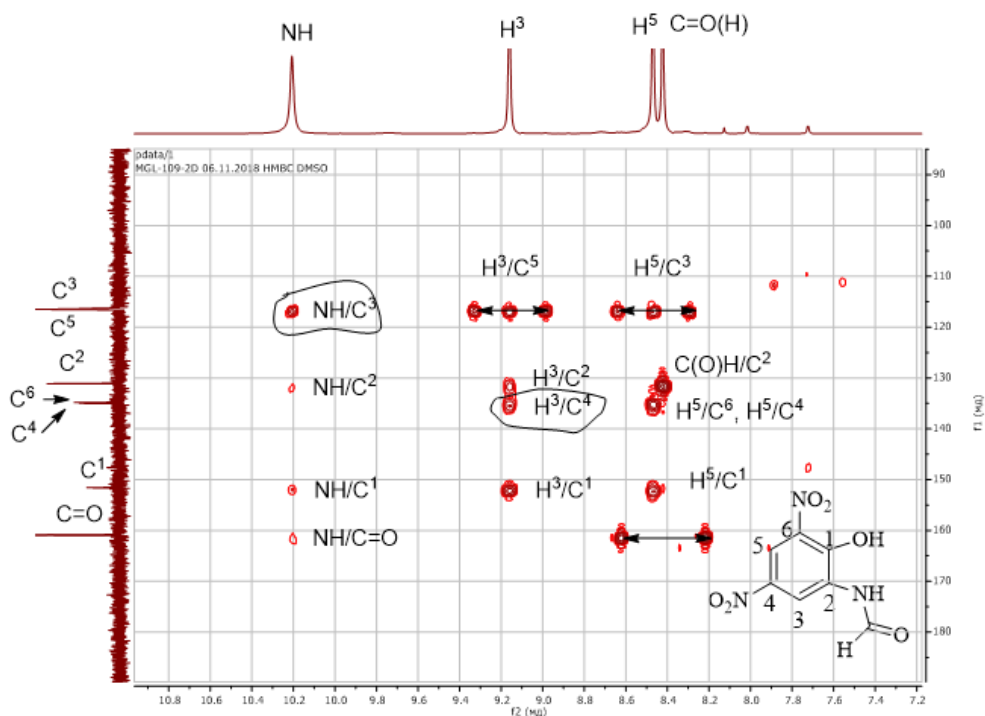


Рис. 4 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР HMBC *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**)

Дополнительную информацию о молекулярной структуре *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**) могут дать данные

колебательной спектроскопии. Так, в ИК-Фурье спектре соединения **4a** (рис. 5) полосы валентных колебаний N-H связи и валентных колебаний OH-группы накладываются друг на друга в области 3380 см^{-1} . Слабые полосы валентных колебаний C-H связей фиксируются 3070 см^{-1} . Наличие полос в области 1695 см^{-1} свидетельствует о валентных колебаниях связи C=O первичного амида, а полоса в области 1672 см^{-1} - о деформационных колебаниях N-H и C-N связей (полосы амид I и амид II). Полосы, соответствующие симметричным и асимметричным колебаниям нитрогрупп, обнаруживаются в области 1552 и 1340 см^{-1} , соответственно. В области 1441 см^{-1} отмечаются полосы валентных колебаний связей C-C ароматического кольца. Полосы в области 1142 см^{-1} характерны для валентных колебаний C-O-N связи.

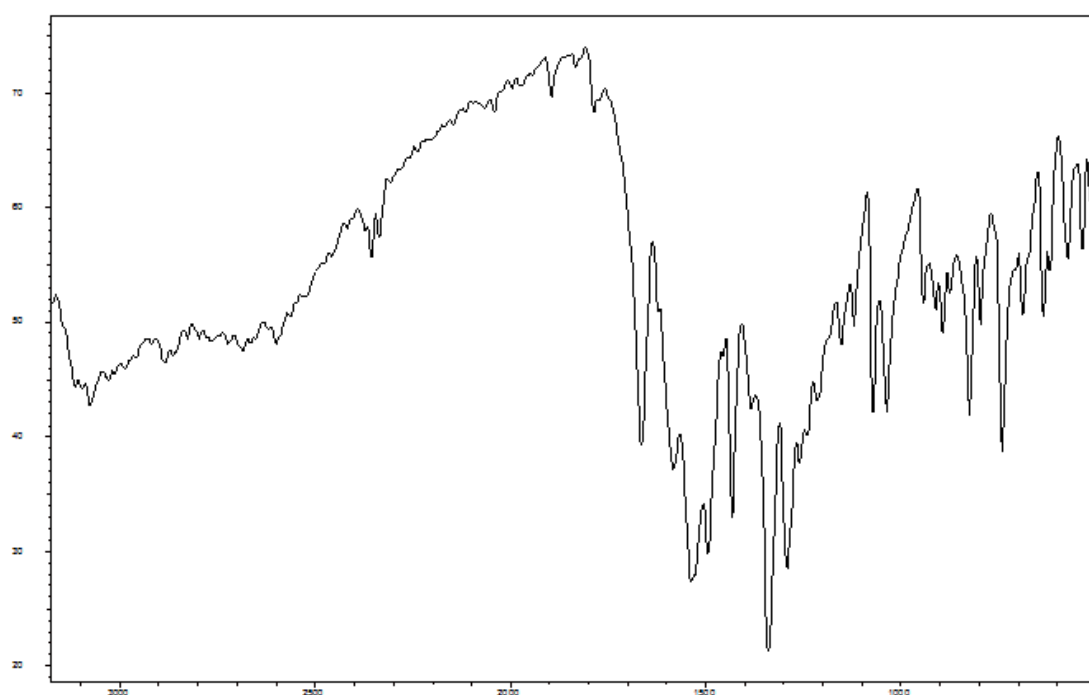
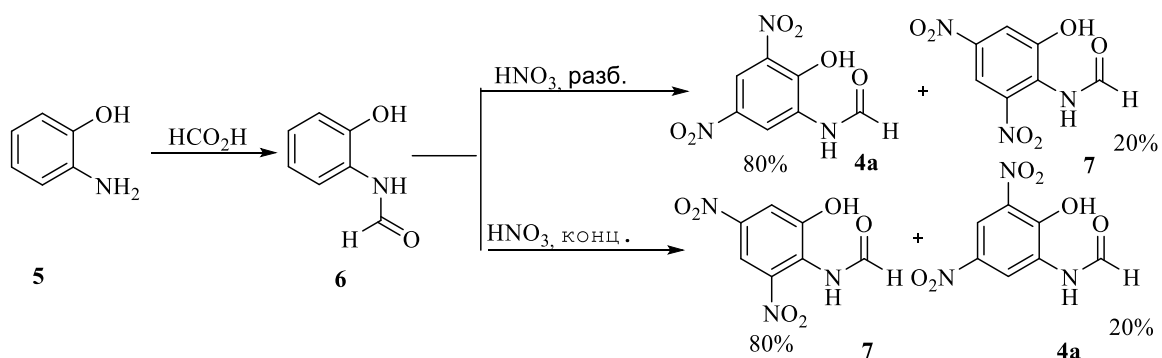


Рис. 5 ИК спектр *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида (**4a**)

Следует отметить, что попытки осуществить встречный синтез соединения **4a** путем нитрования 2-гидроксифенилформамида (**6**), полученного из 2-гидроксианилина (**5**), сопровождались образованием смеси 3,5- и 2,4-динитропроизводных (**4a** и **7**) в различных соотношениях (80:20) в зависимости от концентрации азотной кислоты (схема 2).

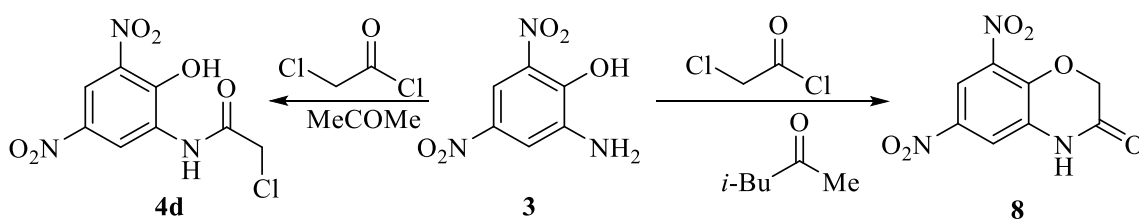
Схема 2



При ацилировании 2-амино-4,6-динитрофенола уксусным ангидридом в присутствии серной кислоты был получен и выделен *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (**4в**) с выходом 97% в виде желтого кристаллического вещества с температурой плавления 204-206°C, совпадающей с литературными данными [77]. *N*-(2-Гидрокси-3,5-динитрофенил)бензамид (**4с**) был получен с выходом 90% бензоилированием 2-амино-4,6-динитрофенола бензоилхлоридом в бензоле. Константы этого соединения совпадают с данными работы [77]. Структура соединений **4в** и **4с** также была подтверждена спектральными методами.

При ацилировании 2-амино-4,6-динитрофенола хлорангидридом хлорэтановой кислоты в среде ацетона при 60°C с выходом 89% образуется *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилид (**4д**), тогда как при проведении синтеза в 4-метилпентаноне-2 (116°C) с выходом 74% был выделен 6,8-динитробензоксазин-3-он (**8**) (схема 3).

Схема 3



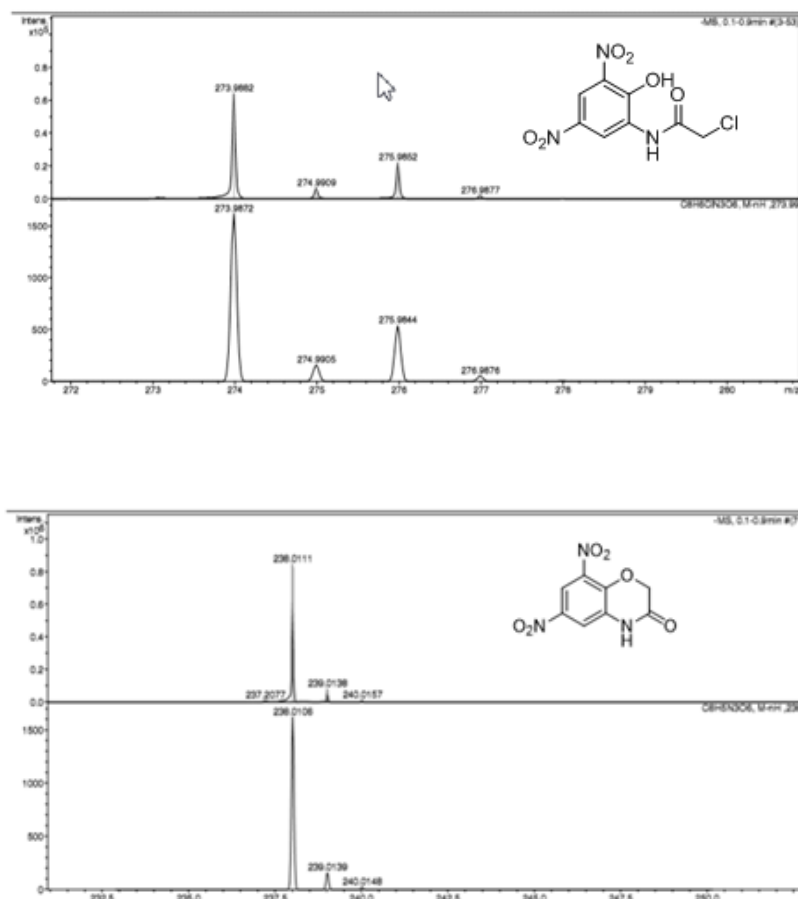


Рис. 6 Масс-спектры высокого разрешения (HRMS-ESI) *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида (**4d**) и 6,8-динитробензоксазин-3-она (**8**)

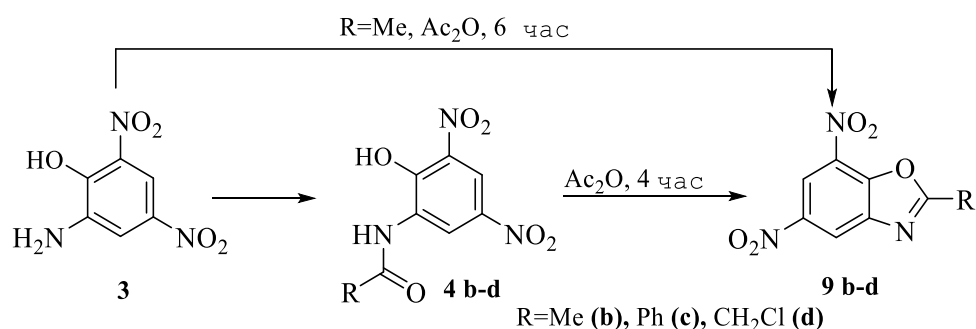
Циклизация является следствием внутримолекулярной реакции *O*-алкилирования под действием хлорметильной группы. Данный процесс реализуется при более высокой температуре.

Для идентификации соединений **4d** и **8** наряду с данными ИК и ЯМР спектров были записаны масс-спектры высокого разрешения (HRMS-ESI) (рис. 6). Соединения **4d** и **8** различаются также и по физическим свойствам (табл. 1). Отметим, что соединение **4d**, также, как и **4a**, было синтезировано нами впервые.

2.1.2 Синтез нитробенз[d]оксазолов

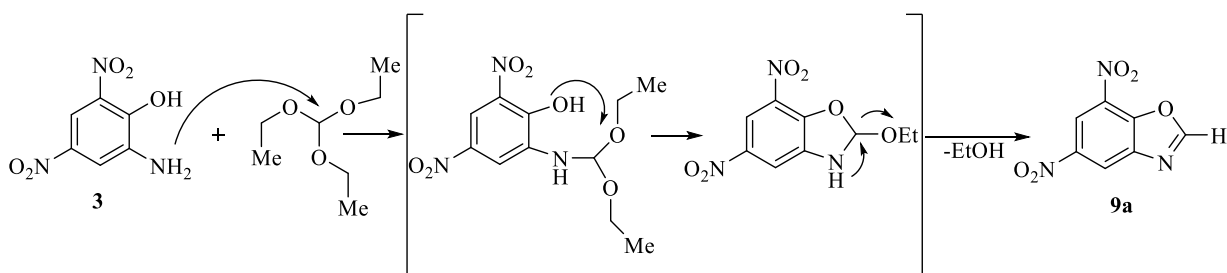
Целевые 2-R-5,7-динитробенз[d]оксазолы (**9b-d**) были получены с выходом 75-95% при кипячении соединений **4b-d** с Ac_2O в присутствии конц. H_2SO_4 (схема 4). Следует отметить, что соединение **9b** также было получено ацилированием 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (**3**) уксусным ангидридом, а соединение **9d** было синтезировано нами впервые.

Схема 4



Неописанный в литературе незамещенный динитробенз[d]оксазол **9a** по этой методике синтезировать не удалось. Для получения соединения **9a** была разработана методика, в которой для циклизации пикраминовой кислоты (**3**) использовали триэтоксиортоформиат. Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 5.

Схема 5



Структура соединений **9a-d** доказана спектральными методами. Так, в спектре ^1H ЯМР соединения **9a** (рис. 7) наблюдаются 3 узких дублета ($J = 0.1$ Гц) в области ароматических протонов при δ 9.32, 9.18 и 8.95 м.д., которые могут быть отнесены к атомам Н-2, Н-6 и Н-4, соответственно.

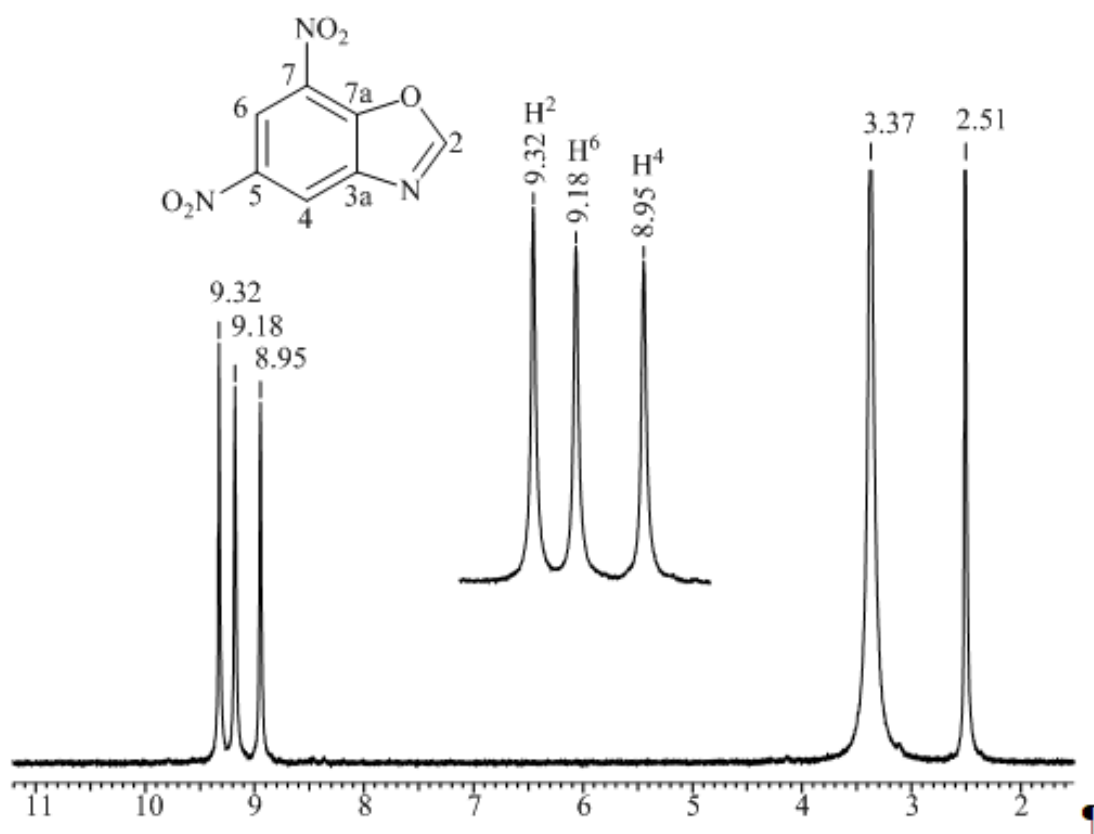


Рис. 7 Спектр ЯМР-1H-5,7-динитробензо[d]оксазола-(9a)

В спектре ¹³C ЯМР 5,7-динитробензоксазола наблюдаются ожидаемое число сигналов атомов углерода (рис. 8). При анализе спектра HSQC отнесение сигналов атомов углерода C-2 (δ_c 159 м.д.), C-6 (δ_c 122 м.д.) и C-4 (δ_c 117 м.д.) проведено по прямым КССВ с H-2, H-6 и H-4 атомами водорода, соответственно (рис. 9).

При анализе спектров ЯМР НМВС через 2-3 связи для атома водорода H-4 фиксируются константы спин-спинового взаимодействия через 2-3 связи с атомами углерода C-6, C-4a (δ_c 132.58 м.д.) и C-5, C-7a (рис. 10). Также проявляются три корреляционных пика атомов углерода C-4 (δ_c 117 м.д.), C-5 (δ_c 143 м.д.), C-7 (δ_c 144 м.д.) с атомом водорода H-6.

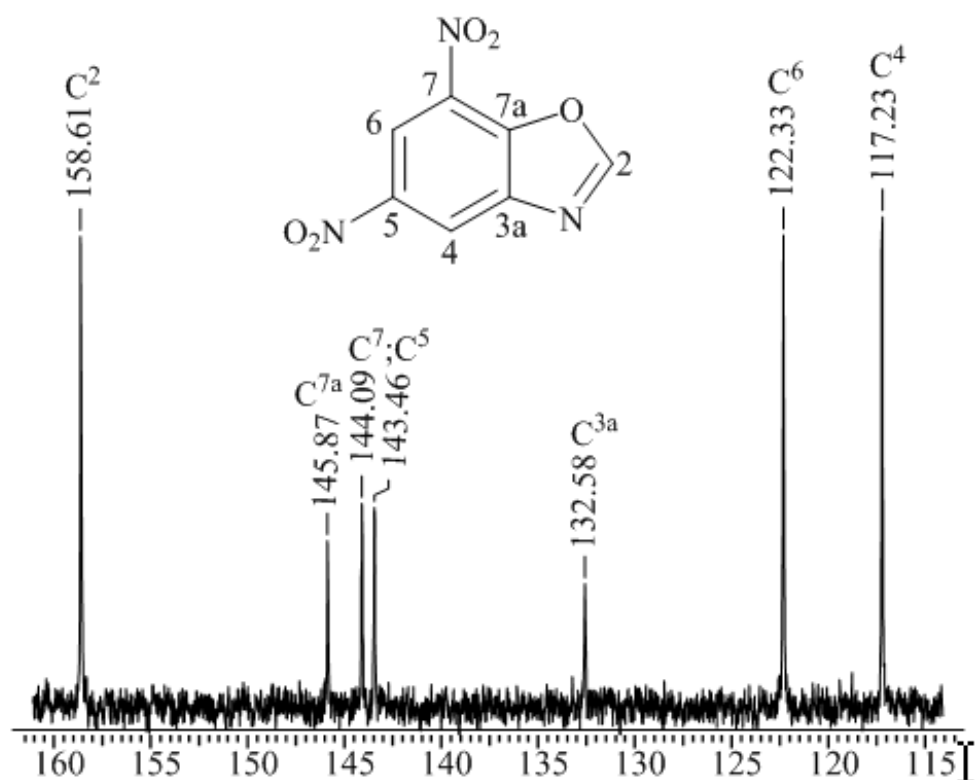


Рис. 8 спектр ^{13}C ЯМР 5,7-динитробензо[d]оксазола (9a)

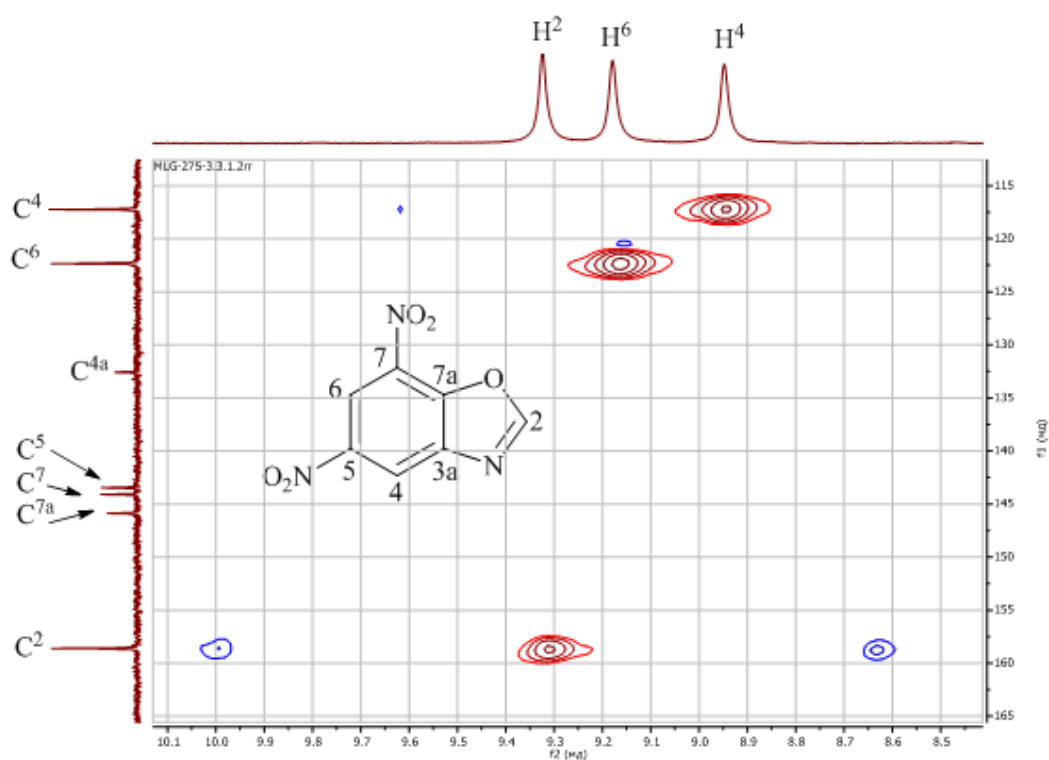


Рис. 9 Спектр гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции HSQC 5,7-динитробензо[d]оксазола (9a)

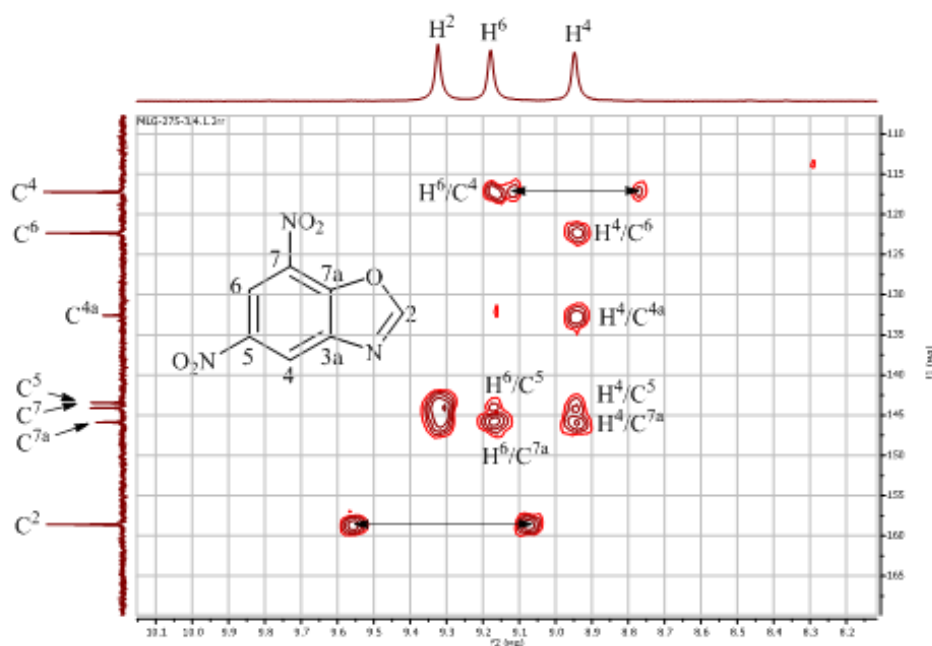


Рис. 10 Спектр гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции HMBC 5,7-динитробензо[d]оксазола (9a)

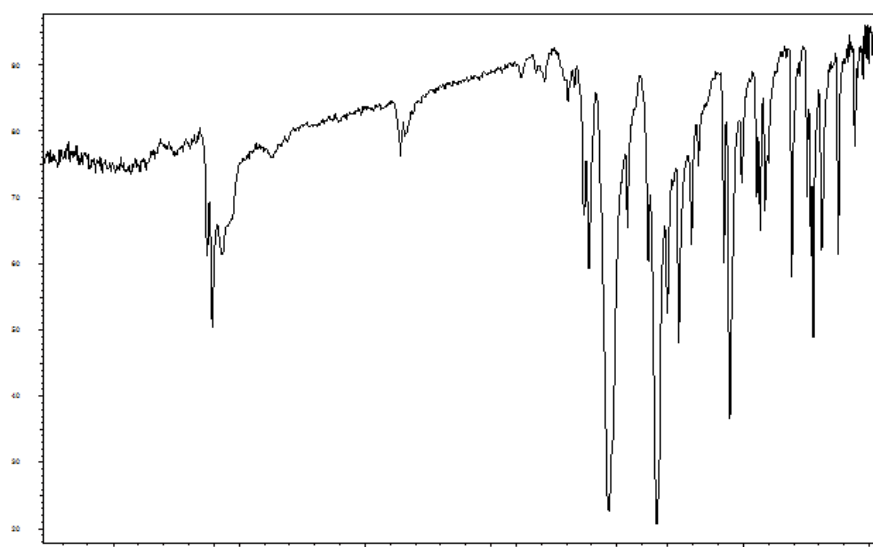


Рис. 11 ИК-Фурье спектр поглощения 5,7-динитробензоксазола (9a)

Строение 5,7-динитробензоксазола (**9a**) было также доказано методом ИК-спектроскопии (рис. 11). Полосы валентных колебаний С-С связей находятся при 1611 см^{-1} , тогда как валентные колебания С-Н связей ароматических колец наблюдаются в области 3067 см^{-1} . Симметричным и антисимметричным валентным колебаниям нитрогрупп соответствуют полосы при 1531 и 1344 см^{-1} ,

Методом РСА в кристаллическом состоянии было изучено пространственное строение 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола (**9в**) (рис. 12).

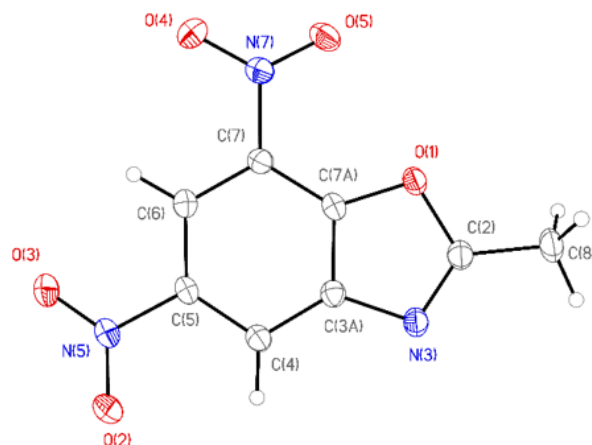


Рис. 12 Молекулярное строение 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола (**9в**) в кристалле в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ($p=50\%$)

Строение гетероциклического фрагмента, включая распределение длин связей (O(1)-C(7A) 1.3588(13), O(1)-C(2) 1.3935(14), N(3)-C(2) 1.2932(15), N(3)-C(3A) 1.4024(14) Å), характерно для бензо[*d*]оксазолов [79]. Как видно из данных таблицы 2 значения торсионных углов, описывающих поворот нитрогрупп относительно плоскости ароматического кольца, показывают, что нитрогруппа у атома углерода C-7 выходит из плоскости кольца более чем на 10°, в отличие от нитрогруппы при C-5.

Таблица 2

*Некоторые торсионные углы в кристалле 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола (**9в**)*

Торсионный угол	φ , °	Торсионный угол	φ , °
O(3)-N(5)-C(5)-C(4)	-174.88(10)	O(4)-N(7)-C(7)-C(7A)	-168.30(12)
O(2)-N(5)-C(5)-C(4)	3.07(15)	O(5)-N(7)-C(7)-C(7A)	12.41(16)
O(3)-N(5)-C(5)-C(6)	2.86(15)	O(4)-N(7)-C(7)-C(6)	13.84(17)
O(2)-N(5)-C(5)-C(6)	-179.18(10)	O(5)-N(7)-C(7)-C(6)	-165.44(10)

2-R-5-нитробенз[*d*]оксазолы (**11a-c**) были получены с выходом 60-90% при действии различных реагентов на 2-гидрокси-5-нитроанилин (**10**) (схема 6, табл. 3).

Схема 6

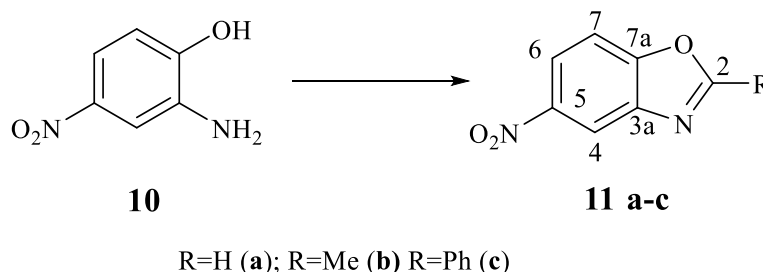


Таблица 3

*Условия синтеза 2-R-5-нитробенз[*d*]оксазолов (**11a-c**)*

Соединения	R	Условия синтеза	Выход, %
11a	H	HC(OEt) ₃ , 100°C, 6 час	92
11b	Me	Ac ₂ O/H ₂ SO ₄ , 115-120°C, 6 час	81
11c	Ph	PhCOOH/ПФК, 150°C, 3 час	60

5-Нитробензоксазол (**11a**) был выделен при нагревании на водяной бане в течении 6 час. 2-гидрокси-5-нитроанилина (**10**) с триэтоксиортоформиатом. Смесь 2-амино-4-нитрофенола (**10**) и уксусного ангидрида при 115–120°C превращается в 5-нитро-2-метилбензоксазол (**11b**). Для синтеза 5-нитро-2-фенилбензоксазола (**11c**) использовали бензойную и полифосфорную кислоту. Строение 2-R-5-нитробенз[*d*]оксазолов (**11a-c**) было доказано спектральными методами (табл. 4).

Таблица 4

Данные спектров ЯМР 2-*R*-5-нитробензоксазолов (11а-с)

№ ^а атома	11а			11в			11с		
	δH , м.д. (J, Гц)	δC , м.д.	HMBC	δH , м.д. (J, Гц)	δC , м.д.	HMBC	δH , м.д. (J, Гц)	δC , м.д.	HMBC C
2	9.03 c	157.3	3a; 7a		167.5			167.3	
3a		140.0			141.4			141.8	
4	8.69 д (2.3)	116.3	3a; 5; 6; 7a	8.49 д (1.83)	114.9	3a; 4; 7a	8.65д (2.14)	115.6	5; 6; 7a
5		144.9			144.6			145.0	
6	8.37 д.д. (9.0; 2.3)	121.6	4; 5; 7a	8.26 д.д. (8.85, 1.83)	120.6	4; 5; 7a	8.33 д.д. (8.5, 2.14)	121.4	4; 5; 7a
7	8.05 д (9.0)	112.0	3a; 5; 7a	7.90 д (8.85)	111.1	3a; 4; 5; 7a	8.04д (8.85)	111.7	3a; 5; 7a
7a		153.0			154.1			153.9	
R								125.4 (1')	
				2.69 c (CH ₃)	14.2	2	8.22д (2', 6')	127.7 (2', 6')	2; 4'
							7.65т (3', 5')	129.4 (3', 5')	1'; 2', 6'
							7.71т (4')	132.8 (4')	2', 6';

^а Нумерация атомов приведена на схеме 6

* * *

Таким образом, 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. Продуктов *O*-ацилирования, а также *N,O*-диацилирования при этом не обнаружено. Показано, что в случае хлорангидрида хлорэтановой кислоты образующийся *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилид циклизуется в 6,8-

динитробензоксазион-3 с выходом 75%. Разработана неописанная ранее в литературе методика циклизации 2-гидрокси-3,5-динитроанилина под действием триэтоксиформиата с последующим получением 5,7-динитробенз[*d*]оксазола. Впервые осуществлена циклизация *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилида в уксусном ангидриде с образованием 2-хлорметил-5-нитробензоксазола. Установлено, что для эффективного синтеза 2-*R*-5-нитробенз[*d*]оксазолов исходя из 2-гидрокси-5-нитроанилина целесообразно использовать различные циклизующие агенты: триэтоксиортоформиат - для 5-нитробензоксазола, уксусный ангидрид - для 2-метил-5-нитробензоксазола, бензойную кислоту в среде ПФК - для 2-фенил-5-нитробензоксазола.

2.2 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. Из литературных данных известно, что взаимодействие ароматических и гетероароматических полинитросоединений с нуклеофилами идет с образованием лабильных анионных σ -аддуктов [80]. Интерес к подобным интермедиатам обусловлен их способностью к взаимодействию со слабыми электрофилами, например, катионами диазония [81].

Нуклеофильные реакции бензо[*d*]оксазолов сравнительно мало освещены в литературе. Известна реакция 4,5-дизамещенных 1,3-оксазолов с литийорганическими соединениями по СН-кислотному центру [4], а также раскрытие гетероцикла при действии фенилгидразиновых производных [82].

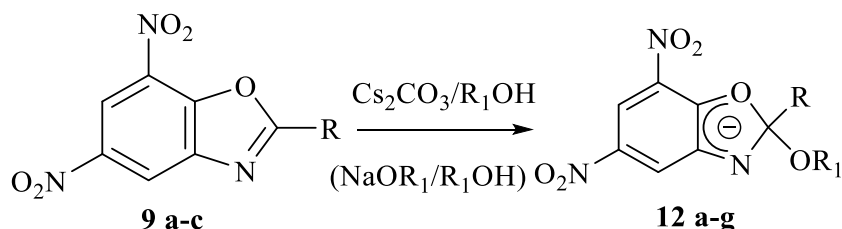
2.2.1 Взаимодействие с алкоксид-ионами

Вместо ожидаемых продуктов присоединения алкоксид-ионов по незамещенным атомам углерода С-4 и С-6 нитроароматического кольца (комплексов Мейзенгеймера) при добавлении карбоната цезия к растворам 2-*R*-5,7-динитробензоксазолов (**9a-c**) в спиртах при температуре -5 – 0 °С были выделены в индивидуальном виде продукты присоединения нуклеофила в положение 2 оксазольного цикла **12a-g** с высокими выходами (схема 7, табл. 5). 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%.

Строение полученных аддуктов **12a-g** было доказано методами молекулярной спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ¹Н натриевой соли аддукта **12a** (рис. 13) 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. (OCH₃). Сигналы атомов водорода Н-4 и Н-6 смещены в область сильного поля ($\Delta\delta$ 1.64 и 0.52 м.д., соответственно), что свидетельствует об участии динитробензольного фрагмента в делокализации отрицательного заряда

Схема 7



R=H, R₁ = OMe (**12a**); R=Me, R₁ = OMe (**12b**); R=Me, R₁ = OEt (**12c**); R=Me, R₁ = OPr (**12d**); R=Me, R₁ = OBu (**12e**); R=Me, R₁ = OBu-i (**12f**); R=Ph, R₁ = OMe (**12g**);

Таблица 5

*Выход продуктов реакции присоединения алкоксид-ионов к 2-R-5,7-динитробензоксазолам (**9a-c**)*

Продукт реакции	Выход*, %	Продукт реакции	Выход*, %	Продукт реакции	Выход*, %
12a	92/80	12d	83/73	12f	75/62
12b	98/82	12e	79/66	12g	94/83
12c	88/73				

* Cs₂CO₃, ROH/NaOR, ROH

Расшифровка ЯМР ¹³C спектра интермедиата **12a** (рис. 14) проводилась совместно со спектрами НМВС и HSQC гетероядерной 2D ЯМР спектроскопии. Углеродные атомы С-6 (δ_c 120.86 м.д.), С-4 (δ_c 118.30 м.д.), OCH₃ (δ_c 52.35 м.д.) легко определяются по прямым константам J_{HC} в спектре HSQC (рис. 15). В спектре НМВС (рис. 16) аддукта обнаруживаются корреляции, отвечающие КССВ через 2-3 связи. Кросс-пики протонов Н-6 с углеродными атомами С-4, С-7а (δ_c 126.63 м.д.), С-7 (δ_c 135.97 м.д.), С-5 (δ_c 166.21 м.д.), для протонов Н-4 с С-5 атомами. Присоединение к субстрату нуклеофильной частицы в положение 2 доказывает присутствие в НМВС спектре аддукта корреляции атома С-2 углерода с протонами OCH₃-группы (рис. 16).

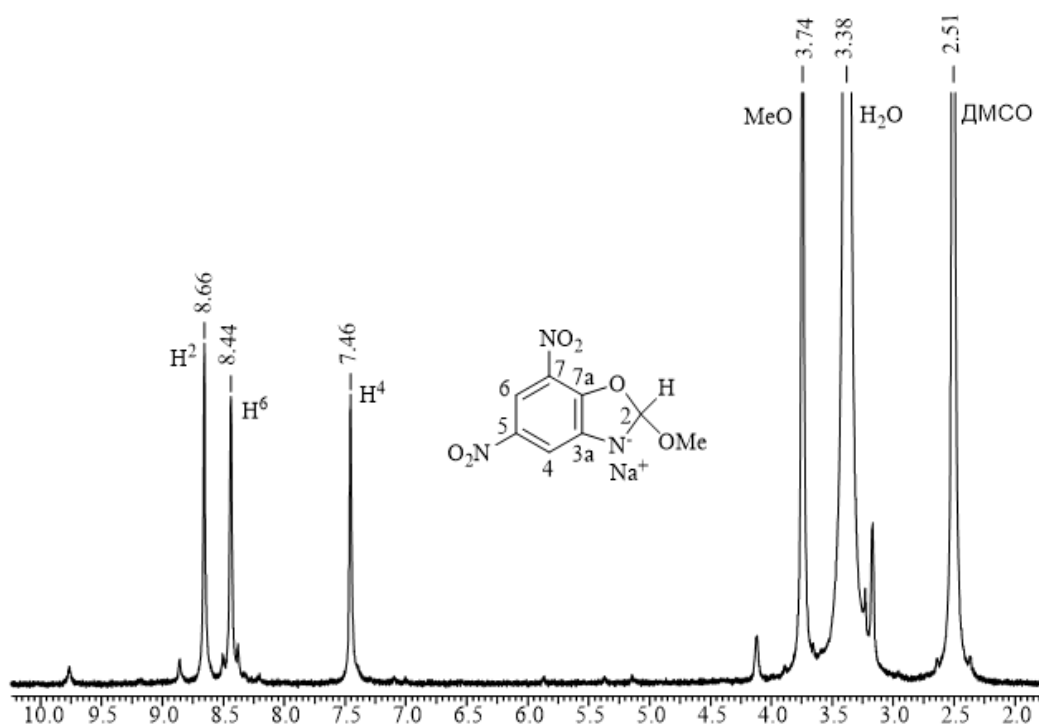


Рис. 13 Спектр ЯМР ^1H натриевой соли аддукта 12a

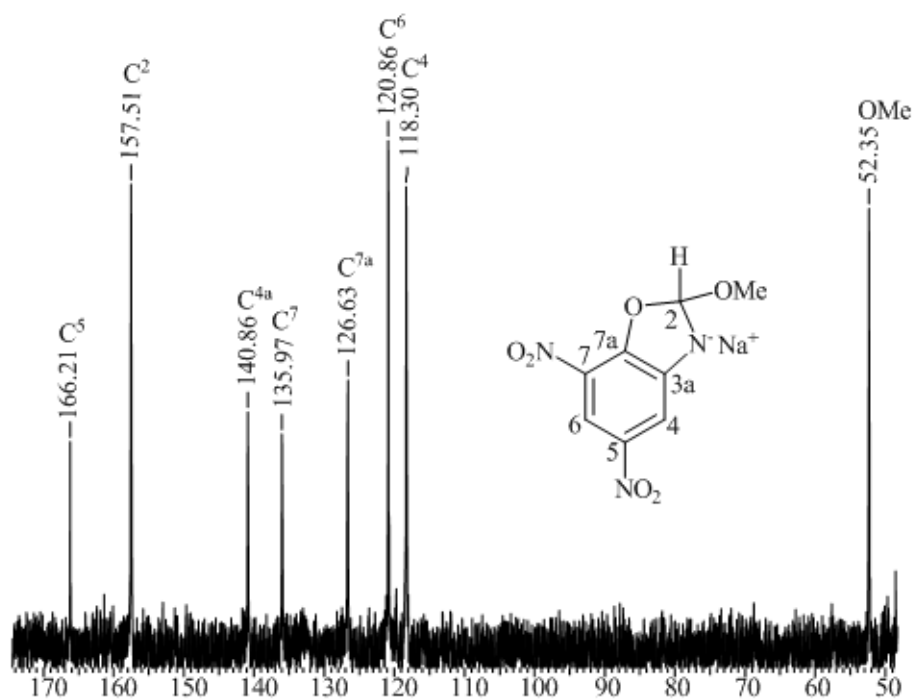


Рис. 14 Спектр ЯМР ^{13}C 2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензоксазолида натрия (**12a**)

Строение 2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензоксазолида натрия было также доказано методом ИК- спектроскопии (рис. 17, таблица 6).

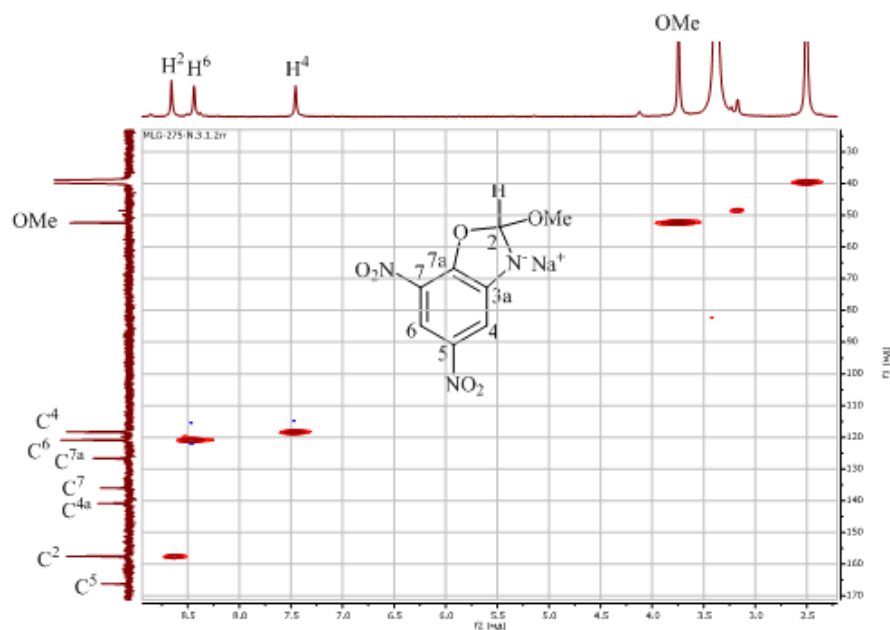


Рис. 15 Спектр гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции HSQC 2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензоксазолида натрия (**12a**)

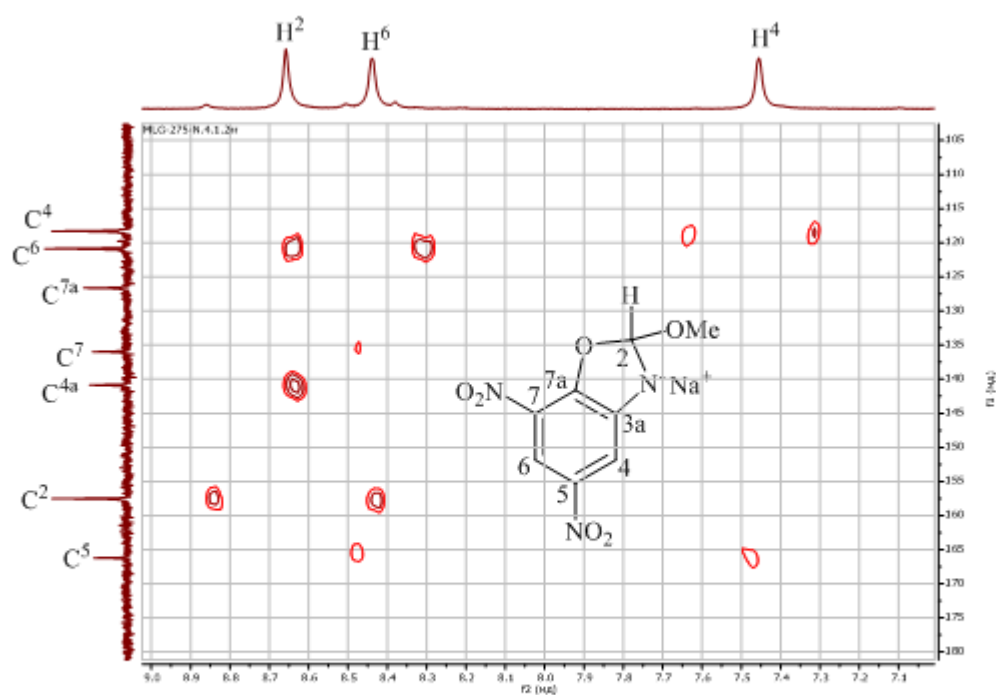


Рис. 16 Спектр гетероядерной ^{13}C - ^1H корреляции HMBC 2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензоксазолида натрия (**12a**)



Рис. 17 Спектр поглощения ИК 2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензоксазолида натрия **12a**

Таблица 6

Отнесение некоторых полос в ИК-спектре 2-метил-5,7-динитро-1,2-дигидробензоксазолида натрия (**12a**)

ν , см ⁻¹	Интенсивность*	Отнесение колебаний	ν , см ⁻¹	Интенсивность*	Отнесение колебаний
737	с.	δ CH ₃	1412	ср.	δ CH ₃
880	ср.	ν C-C	1435	ср.	ν C-C аром
914	ср.	ν C-C	1454	ср.	δ CH ₃
1016	ср.	δ CH ₃	1470	ср.	ν C-C аром
1083	с.	ν C-O	1541	ср.	ν N-O as
1228	<u>оч.с.</u>	ν C-O	1588	с.	ν C=C аром
1251	с.	ν C-O	1660	ср.	ν C=N
1351	ср.	ν N-O s	2959	<u>сч.сл.</u>	ν CH ₃

*сл.- слабое; ср.— среднее; с. — сильное; оч.с.- очень сильное; оч.сл. — очень слабое

Изучение взаимодействия 2-R-5-нитробензо[d]оксазолов (**11a-c**) с *O*-нуклеофилами показало, что состав и строение конечных продуктов зависит от строения субстрата. Так, при взаимодействии соединения **11a** с

метоксидом натрия образуется продукт раскрытия цикла **14a**; с соединением **11b** - анионный аддукт **13b**, а с соединением **11c** реакция не идет (схема 8, табл. 7). В пользу образования аддукта **13b** говорит наличие в спектре ^1H ЯМР сигнала OCH_3 группы при δ 3.64 м.д. и синглета CH_3 группы при δ 1.66 м.д. Сигналы протонов бензольного кольца проявляются в виде двух дублетов и одного дублета дублетов при δ 5.96, 7.21 и 7.60 м.д. ($^3J = 9.16$, $^4J = 3.05$ Гц).

Схема 8

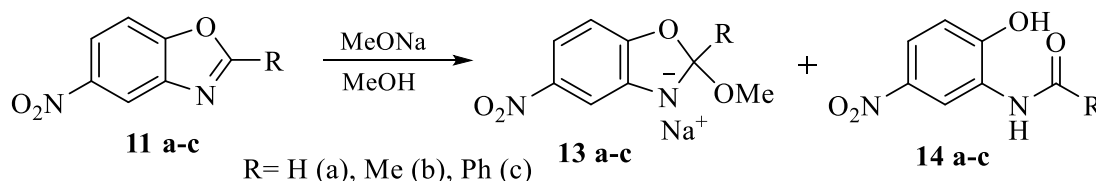


Таблица 7

*Выход продуктов взаимодействия метоксид-иона с 2-R-5-
нитробензо[d]оксазолами (11a-c)*

Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
13a	-	14a	100
13b	50	14b	50
13c	-	14c	-

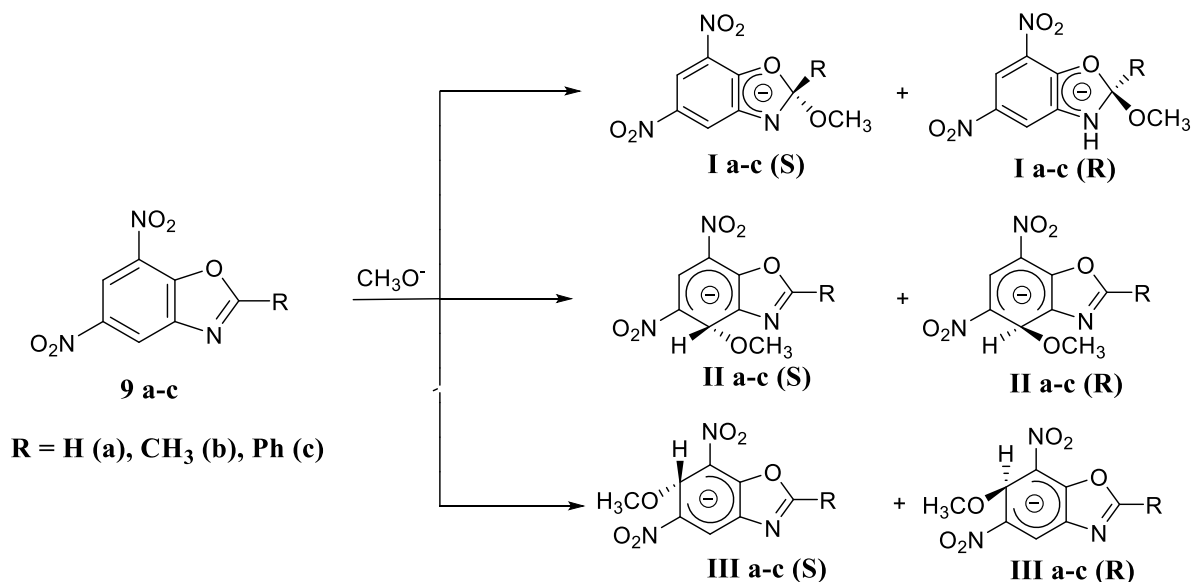
Полученные результаты можно объяснить, с одной стороны, уменьшением электрофильных свойств нитробензоксазолов по сравнению с динитробензоксазолами, а с другой – ростом стерических препятствий нуклеофильной атаке по $\text{C}=\text{N}$ -связи оксазольного кольца при введении фенильной группы в положение 2 субстрата.

2.2.2 Квантово-химическое моделирование реакции присоединения метоксид-иона к динитробензоксазолам

Как отмечалось выше, присоединение алкоксид-иона к 2-R-5,7-динитробензо[d]оксазолам происходит по C-2 углеродному атому. Наряду с

этим, ожидаемых продуктов присоединения нуклеофильного агента по положения С-4 и С-6 динитробензольного фрагмента, т.е классических σ -аддуктов Мейзенгеймера, не зафиксировано.

Схема 9



Для нахождения наиболее вероятного места атаки метоксид-иона к молекуле 2-замещенных-5,7-динитробензо[d]оксазолов (схема 9) был выполнен расчет NBO зарядов в субстрате метод DFT/B3LYP (def2-SVPD) (табл. 8). Как видно из полученных данных, максимальный положительный заряд локализован на С-2 атоме, как в метаноле, так и в газовой фазе. а на С-4 и С-6 атомах углерода отмечается избыток электронной плотности.

Оптимизирование геометрии структуры σ -аддуктов **I-III** в виде *R*- и *S*-энантиомеров (схема 9) в газовой фазе и метаноле показало (табл. 9 и 10), что наиболее устойчивый σ -аддукт образуется при атаке нуклеофилом в незамещенное положение 2 (**Ia**), тогда как в случае 2-метил- и 2-фенил-5,7-динитробензоксазолов (**9b,c**) анионы (**IIb,c**), образовавшиеся в результате атаки метоксид-иона в положение 4, характеризуются минимальным значением энергии.

Таблица 8

Заряды на атомах 2-R-5,7-динитробензо[d]оксазолов (9a-c), рассчитанные методом DFT/B3LYP в газовой фазе и метаноле

<u>Атом</u>	9a		9b		9c	
	<u>газ</u>	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

Таблица 9

Полные энергии σ -аддуктов (I-III), рассчитанные методом DFT/B3LYP в газовой фазе

<u>Аддукт</u>	Полная энергия, (кДж/моль)					
	a		b		c	
	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
I	0	0,03	0,44	0,48	28,03	28,03
II	5,76	5,77	0	0,01	0	0,01
III	27,30	27,28	19,75	19,72	19,23	19,22

Примечание: Для аддуктов с одинаковым заместителем в положении 2 энергия наиболее устойчивой структуры принята за ноль.

Очевидно, что стерические взаимодействия заместителей при атоме C-2 вносят свой вклад в дестабилизацию структур **Ib,c**. При анализе данных таблицы 10 видно, что при расчете в среде метанола атака метоксид-иона по атому углерода C-4 с образованием аддуктов **IIIa-c** более энергетически выгодна.

В заключении отметим, что согласно DFT расчетам атака MeO-иона наиболее вероятна по наиболее электрофильному атому углерода C-2 в 2-R-

5,7-динитробензоксазолах. С учетом экспериментальных данных можно сделать вывод, что реакция протекает под зарядовым контролем. Однако, стабильность С-2 аддуктов в случае субстратов с Me или Ph группой в положение 2 ниже, чем для незамещенного 5,7-динитробензоксазола.

Таблица 10

Полные энергии σ -аддуктов (I-III), рассчитанные методом DFT/B3LYP в метаноле

<u>Аддукт</u>	Полная энергия, (кДж/моль)					
	a		b		c	
	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>
I	8,43	8,61	20,05	20,08	43,09	41,41
II	0	0,10	0	0,19	0	0,49
III	22,58	21,78	20,02	20,20	20,39	20,44

Примечание: Для аддуктов с одинаковым заместителем в положении 2 энергия наиболее устойчивой структуры принята за ноль.

2.2.3 Реакции нуклеофильного присоединения аминов

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.

Аминирование при действии аммиака 2-метил-5,7-динитробензоксазола (**9b**) в метаноле в присутствии Cs₂CO₃ при 35° С дает аддукт С-2 нуклеофильного присоединения метиламина к субстрату, а именно 2-метил-2-(*N*-метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолид калия (**15**) с выходом 87% (схема 10). В спектре ¹H ЯМР аддукта **15** (рис. 18) наблюдаются два узких дублетных сигнала протонов Н-4 и Н-6 при δ 7.09 и 8.39 м.д. и два синглета протонов СН₃-групп при δ 1.59 и 2.67 м.д.

Схема 10

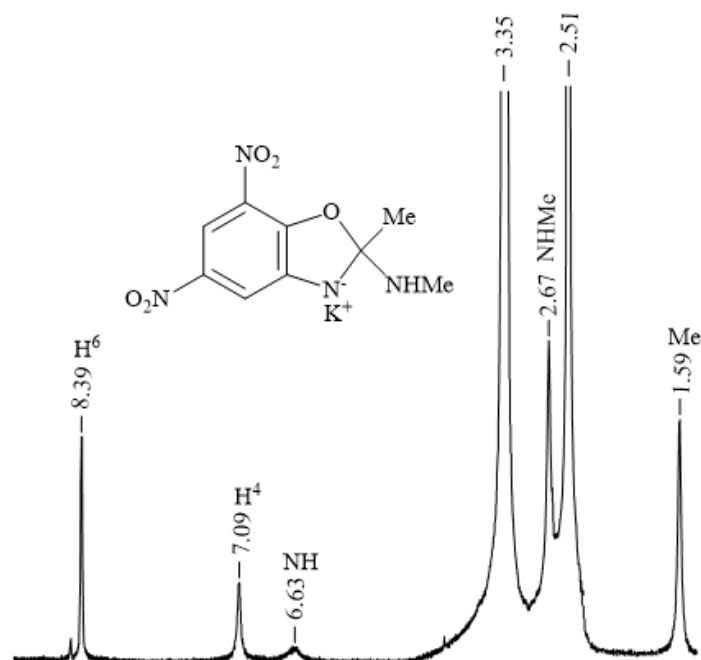
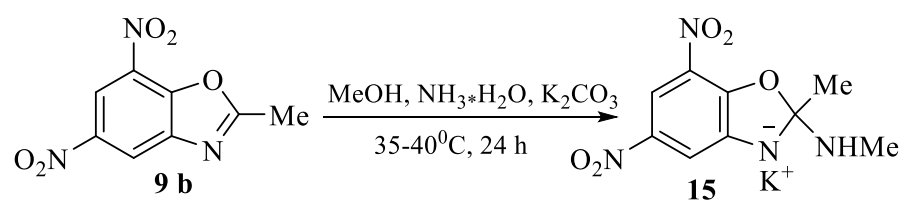


Рис. 18 Спектр ЯМР ¹H калиевой соли аддукта 15

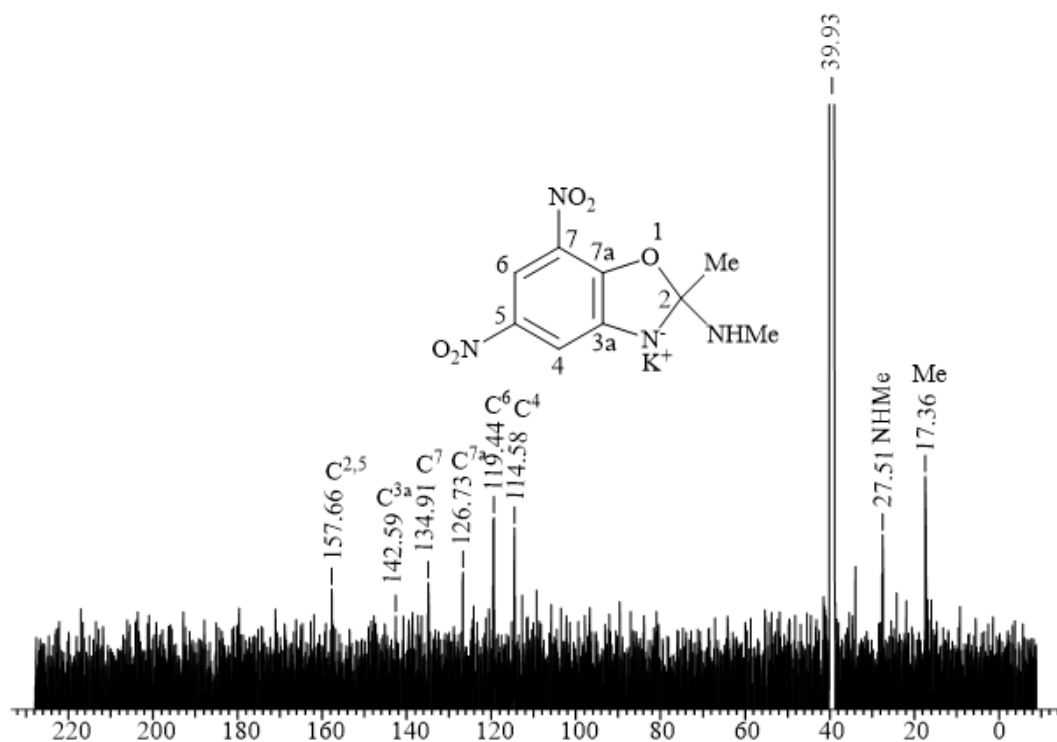
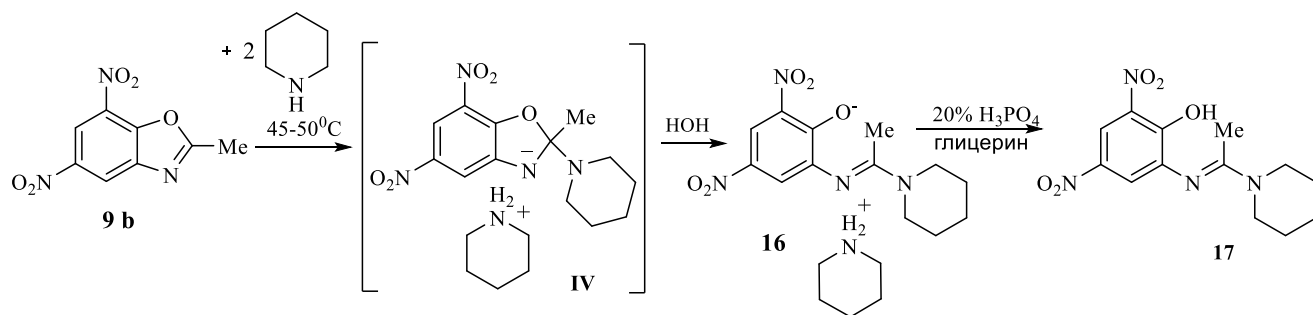


Рис. 19 Спектр ЯМР ¹³C калиевой соли аддукта 15

В спектре ^{13}C ЯМР аддукта **15** (рис. 19) наблюдаются сигналы 9 атомов углерода, что согласуется с предложенной структурой.

При взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензоксазола (**9b**) с безводным пиперидином при 45-50°C в среде ацетона наблюдается интенсивное ярко красное окрашивание, характерное для анионного σ -аддукта типа **IV** (схема 10). После выливания реакционной массы в воду был получен (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния (**16**). После обработки 20%-ным водным раствором H_3PO_4 фенолят **16** превращается в (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)-аминофенол (**17**) с выходом 94% (схема 11).

Схема 11



Структура соединений **16** и **17** была изучена методами молекулярной спектроскопии.

В спектре ^1H ЯМР (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенола (**17**) (рис. 20) синглеты в слабом поле при δ 8.63 и 7.95 м.д. могут быть отнесены к атомам водорода Н-3 и Н-5. Сигнал от метильной группы фиксируется при δ 2,10 м.д. Уширенные сигналы в области δ 3.60-3.69 и 1.51-1.66 м.д. соответствуют протонам остатка пиперидина. В спектре ^{13}C ЯМР (рис. 21) продукта **17** фиксируются сигналы углеродных атомов ароматической системы при δ_{C} 164.95 (C-1), 136.74 (C-2), 123.79 (C-3), 125.66 (C-4), 124.48 (C-5) и 131.41 (C-6) м.д. а также от углеродного атома $\text{C}=\text{N}$ связи при δ_{C} 163.15 м.д. Пиперидиновые углеродные атомы дают сигналы при δ_{C} 45.43 (C-2',6'), 24.15 (C-4') и 21.17 (C-3',5') м.д. Метильная группа обнаруживается при δ_{C} 16.40 м.д.

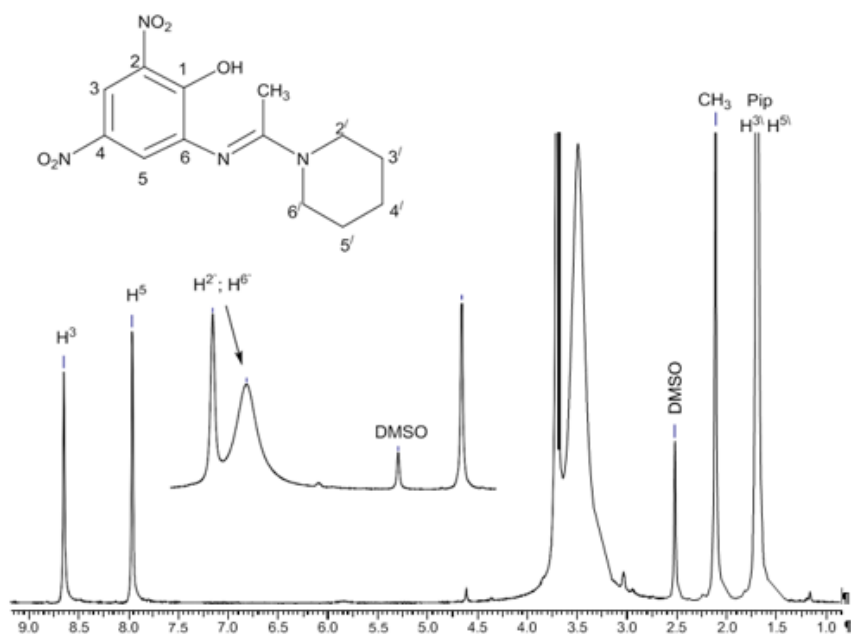


Рис. 20 Спектр ЯМР ^1H (E)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенола (**17**)

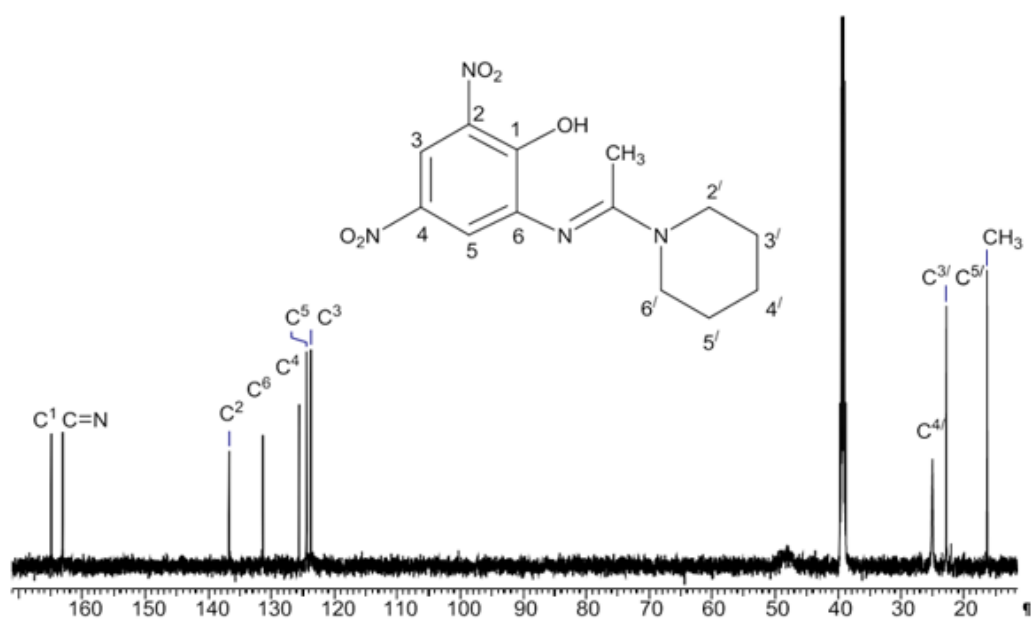


Рис. 21 Спектр ЯМР ^{13}C (E)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенола (**17**)

(E)-2,4-Динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния (**16**) был получен в кристаллическом виде и проанализирован методом РСА (рис. 22).

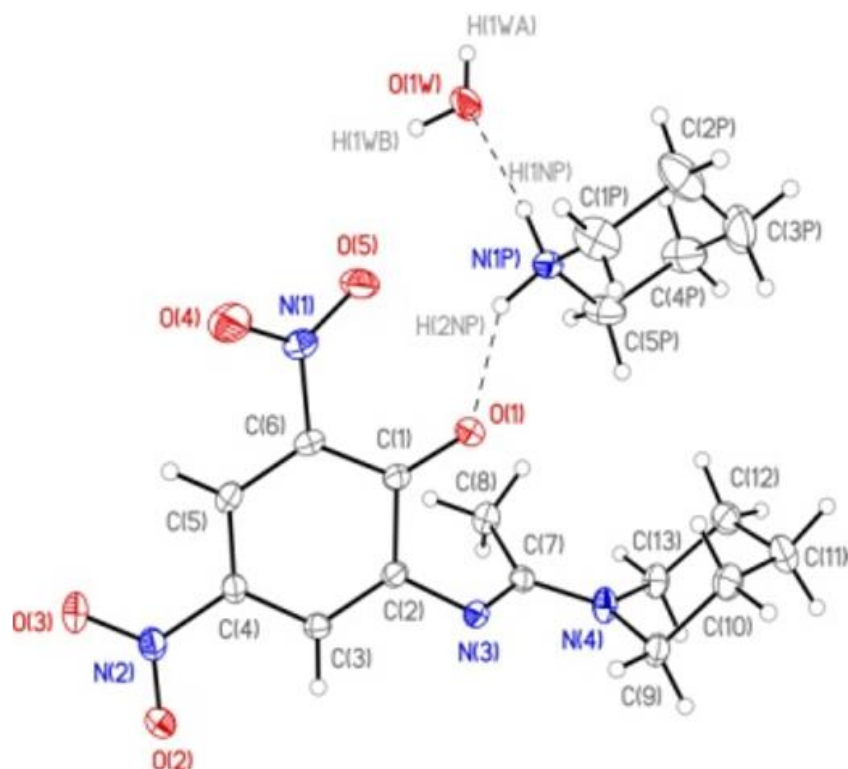
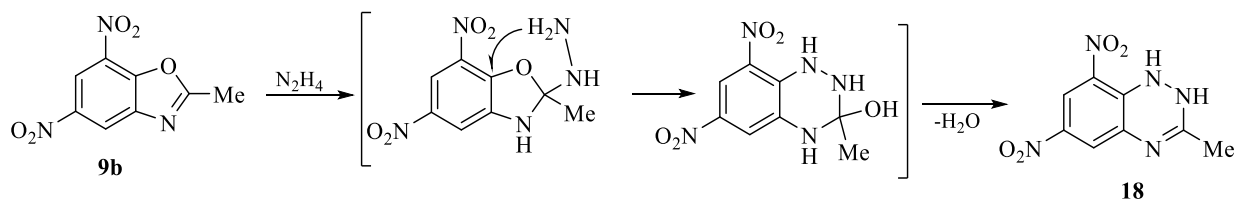


Рис. 22 Общий вид молекулы *(E)*-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолята пиперидиния (**16**)

Интересно отметить, что при взаимодействии гидразингидрата с 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолом (**9b**) при 25-30°C в течение 3-х час образуется 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[*e*][1,2,4]триазин (**18**) с выходом 81% (схема 12). На схеме представлен возможный механизм перегруппировки.

Схема 12



В спектре ^1H ЯМР продукта **18** (рис. 23) наблюдаются два сигнала NH-протонов при δ 10.27 и 9.33 м.д., два узких дублета при δ 7.87 и 6.73 м.д. протонов Н-5 и Н-7, а также синглет при δ 1.63 м.д. протонов Me-группы.

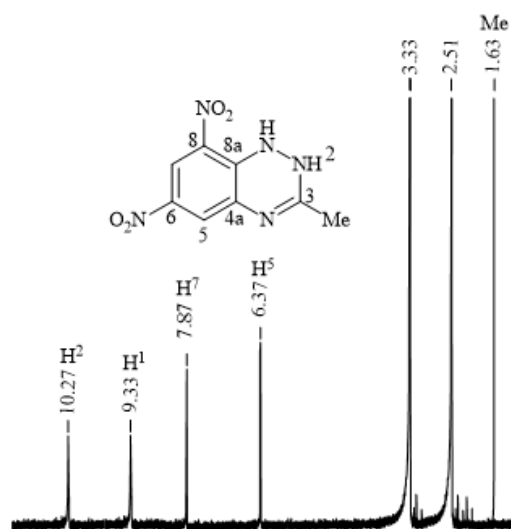


Рис. 23 Спектр ^1H ЯМР 3-метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[е][1,2,4]-триазина (**18**)

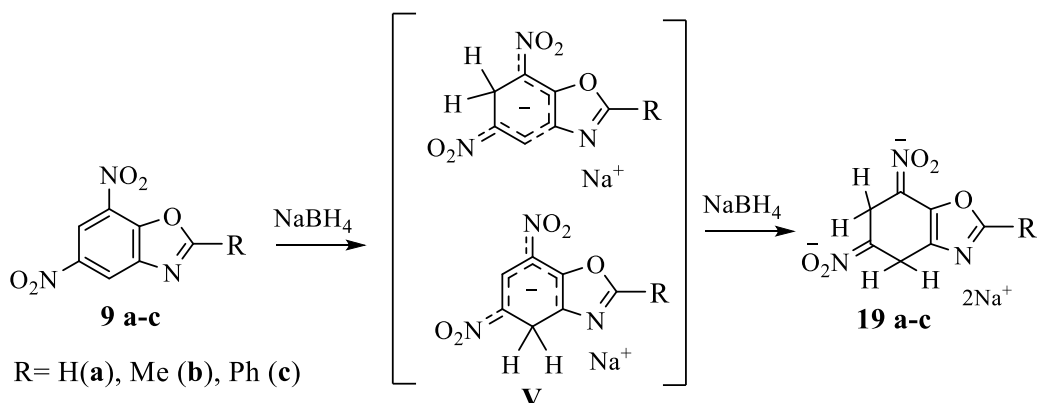
2.2.4 Получение гидридных аддуктов Мейзенгеймера

Исследование взаимодействия динитробензоксазолов с NaBH_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 аддуктов Мейзенгеймера. Реакцию проводили при действии двухкратного избытка тетрагидридобората натрия на субстрат (**9a-c**), в результате которого происходила деароматизация бензольного кольца с образованием анионных аддуктов **19a-c** в виде динатриевых солей (схема 13). При добавлении NaBH_4 к раствору субстрата в смеси ДМАА с водой (4:1) цвет реакционной смеси первоначально приобретает ярко-фиолетовую окраску (λ 355 и 580 нм), характерную для анионных аддуктов Мейзенгеймера м-динитробензолов типа **V**, которая с течением времени исчезает (λ 309 нм), что указывает на образование двухзарядных диаддуктов **19**.

Выход продуктов **19a-c** составил 80-90%. Их строение доказано методами ЯМР (^1H и ^{13}C ЯМР, HSQC, HMBC) и элементного анализа. Отметим, что сигналы ароматических протонов Н-4 и Н-6 субстратов **9a-c** в спектре ^1H ЯМР (δ 8.87-8.95 и 9.01-9.18 м.д.) при образовании диаддуктов **19**

претерпевают сильное смещение в сильное поле и наблюдаются в виде двух узких дублетов в алифатической области при δ 2.82-3.68 и 2.97-3.74 м.д.

Схема 13



С учетом полученных экспериментальных данных о взаимодействии динитробензоксазолов с NaBH_4 можно предположить, что распределение заряда в молекуле является не единственным фактором, определяющим региоселективность нуклеофильной атаки гидрид-иона. Согласно методу ГО, системы, состоящие из незаряженного субстрата и заряженного реагента, можно отнести к «мягким», в которых разность между $E_{\text{ВЗМО}}$ донора (реагента) и $E_{\text{НСМО}}$ акцептора (субстрата) мала, в результате чего, они будут подчиняться орбитальному, а не зарядовому контролю. Следовательно, атаковать нуклеофилы могут в более предпочтительное положение - то, которое имеет наибольшее значение собственного коэффициента в НСМО. Об этом свидетельствует анализ вкладов атома углерода С-4 в НСМО субстратов, рассчитанных методом DFT (рис. 24). В скобках дано значение энергии НСМО (кДж/моль).

Исходя из рисунка 24, максимальный вклад в энергию НСМО дает С-4 углеродный атом. Таким образом, при орбитальном контроле представляется возможным образование продуктов присоединения нуклеофила (гидрид-иона) к незамещенным атомам углерода бензоаннелированного ядра.

Как было показано выше (табл. 8), максимальный положительный НВО заряд сконцентрирован на углеродном атоме С-2 оксазольного кольца. Таким образом, можно предположить, что метоксид-ион, являющийся

жестким основанием будет присоединяться к углеродному атому С-2 - жесткому кислотному реакционному центру, а реакция с тетрагидридоборат-ионом - мягким основанием может протекать и по более мягким реакционным центрам, например, атомам углерода бензольного кольца С-4 и С-6, что является типичным при образовании классических σ -аддуктов Мейзенгеймера.

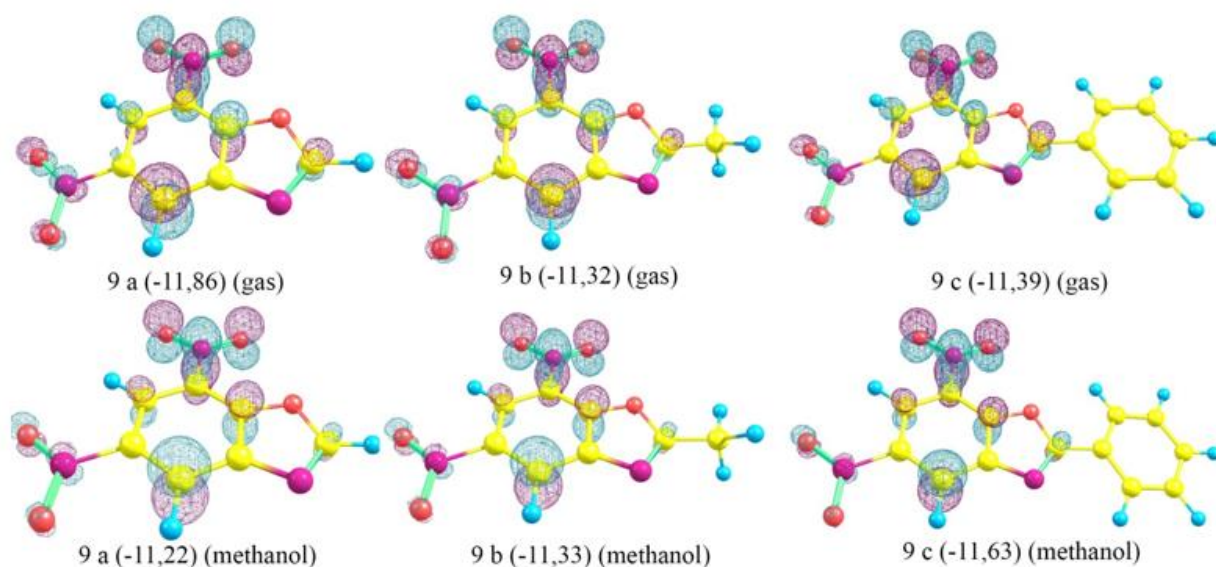


Рис. 24 Вклады атомов углерода в НСМО 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов (**9a-c**), рассчитанные методом DFT

Кроме этого, были произведены геометрическая оптимизация и расчеты энергий σ -аддуктов **VI-VIII** в газовой фазе и воде. На схеме 14 представлены возможные направления реакции 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола с тетрагидридоборат-ионом, а в таблице 11 приведены результаты расчетов.

Как видно из данных таблицы 11, среди продуктов присоединения гидрид-иона к субстрату **9b** как в газовой фазе, так и в воде, наиболее устойчивый σ -аддукт образуется при атаке нуклеофила в положение 4 (**VII**), а наименее устойчивым является С-2 аддукт **VI**. Очевидно, что стерические взаимодействия заместителей при атоме С-2 вносят свой вклад в дестабилизацию структур **VI**. Таким образом, расчеты DFT методом

показали, что первоначальная атака гидрид-иона наиболее вероятна по атому углерода С-4 в 2-R-5,7-динитробензоксазолах. С учетом экспериментальных данных можно сделать вывод, что реакция протекает под орбитальным контролем.

Схема 14

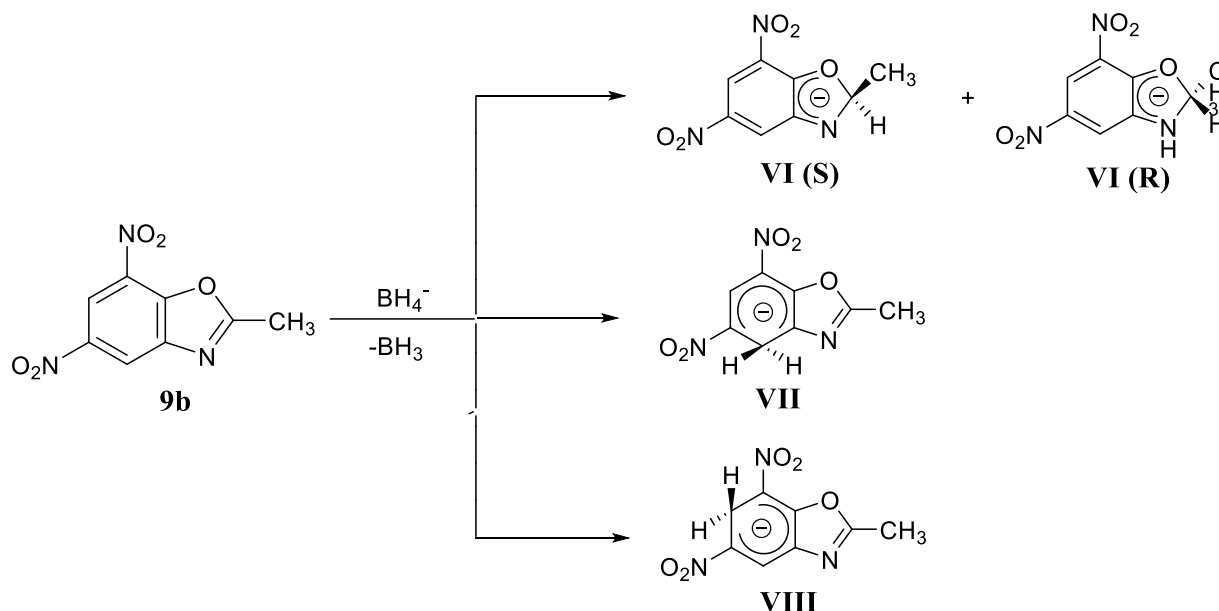


Таблица 11

Полные энергии анионных σ -аддуктов в газовой фазе и воде, рассчитанные методом DFT/B3LYP/def2-SVPD

Структура	Газовая фаза		Вода	
	Полная энергия, Хартри	Относительная полная энергия*, кДж/моль	Полная энергия, Хартри	Относительная полная энергия*, кДж/моль
VI(S)	-848,1367157	278,45	-848,2118898	81,08
VI(R)	-848,1367157	278,45	-848,2119897	80,82
VII	-848,1598737	217,65	-848,2427733	0,00
VIII	-848,1526487	236,62	-848,236531	16,39

* Энергия наиболее устойчивой структуры принята за ноль

* * *

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлена специфика взаимодействия 2-R-5,7-динитробензоксазолов с рядом нуклеофильных агентов. Так, в реакции с алкоксид-ионами щелочных

металлов (Na, K, Cs) или CH_3NH_2 образуются продукты присоединения по С-2 атому оксазольного цикла - 2-*R*-2-алкокси(*N*-метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо-[*d*]оксазолиды, которые впервые были выделены и идентифицированы в индивидуальном виде. Обнаружено, что (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния, который образуется при взаимодействии пиперидина с 2-метил-5,7-динитробензоксазолом, при обработке 20%-ным водным раствором ортофосфорной кислоты переходит в кислотную форму. Показано, что при взаимодействии 2-метил-5,7-динитробензоксазола 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. Исследование взаимодействия 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с NaBH_4 показало, что, в отличие от *O*- и *N*-нуклеофилов, присоединение гидрид-иона осуществляется по атомам углерода С-4 и С-6 динитробензольного кольца с образованием анионных моно- и диаддуктов Мейзенгеймера. С учетом экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов методом DFT/B3LYP (def2-SVPD), можно предположить, что присоединение метоксид-иона (жесткое основание) к атому углерода С-2 (жесткий кислотный реакционный центр) 5,7-динитробензоксолов подчиняется зарядовому контролю, а реакция с мягким основанием – тетрагидридоборат-ионом может протекать по мягким реакционным центрам, например, атомам углерода бензольного кольца С-4 и С-6 (орбитальный контроль), что является типичным при образовании классических σ -аддуктов Мейзенгеймера нитроаренов.

2.3 Синтез оксазолсодержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонанов

Каркас производных 3-азабициклононана входит в структуру различных алкалоидов растений, которые нашли применение в медицинской практике (тропан, хинидин, кокаин, гранатан, аконитин и др.) [83]. Среди гетероциклических соединений синтетического происхождения, которые содержат в своей структуре 3-азабицикло[3.3.1]нонан, обнаружены анальгетики, противовоспалительные [84], антимикробные [85], противораковые [86] средства, антиоксиданты [87], фунгициды [85] и др.

N-Ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилины (**4a-d**) и 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолы (**9a-c**) были использованы в качестве исходных веществ 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.

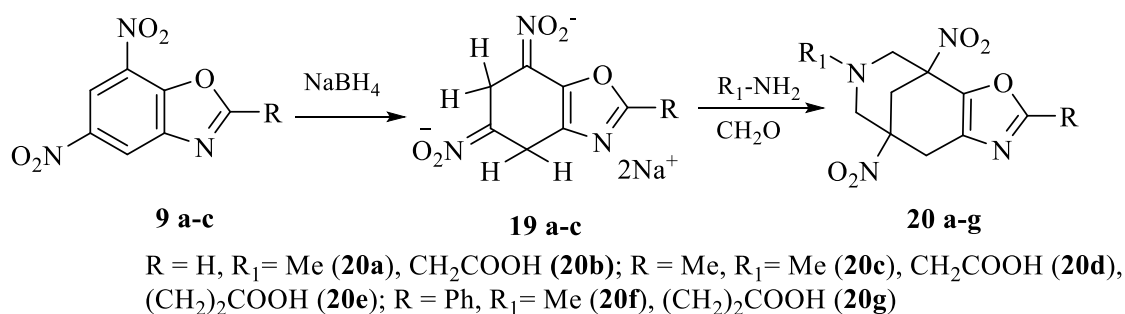
На базе кафедры химии ТГПУ им. Л.Н. Толстого ранее были разработаны методики получения 1,5-динитропроизводных 3-азабициклононана из динитросоединений ароматического и гетероциклического ряда. Методика включает две стадии. На первой стадии происходит селективное восстановление С-Н связей ароматического кольца динитросоединения под действием нуклеофильных агентов. На второй стадии полученные аддукты вводят в конденсацию по Манниху с формальдегидом и растворами первичных аминов или аминокислот [88].

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

Синтез соединений **20a-g** также протекает в два этапа (схема 15). На первой стадии при добавлении к раствору 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов (**9a-c**) NaBH₄ образуются гидридные диаддукты **19a-c**, которые далее подвергали электрофильному аминометилированию с помощью смеси формальдегида и гидрохлорида первичного амина. Температурный режим

реакции в интервале 15-20 °С поддерживали в течение получаса. 2-R-10-R₁-1,8-Динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диены (**20a-g**) выделялись при добавлении *o*-фосфорной кислоты. Выход соединений составил от 50 до 90% в зависимости от природы заместителя при атоме N³ гетероцикла. Строение веществ подтверждено спектральными данными, а также рентгеноструктурным анализом.

Схема 15



В ИК-спектрах 1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диенов (**20a-g**) обнаруживаются асимметричные и симметричные колебания NO₂-групп при 1542-1555 и 1340-1352 см⁻¹, соответственно. В области 2716-2999 см⁻¹ наблюдаются полосы, которые соответствуют валентным колебаниям метиленовых, а также метильных групп. Полосы при 1369-1469 см⁻¹ принадлежат деформационным колебаниям C-H_{алиф.} связей. Положение полос поглощения функциональных групп заместителей у атомов C² и N¹⁰ соответствуют литературным значениям.

Для более точного подтверждения структуры полученных веществ использовали методы ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. При анализе спектральных данных соединений **20a-g** исходили из известного факта, что производные бицикло[3.3.1]нонана в растворе принимают конформацию двойного кресла [89]. В качестве примера рассмотрим спектр ЯМР ¹H соединения **20c** (рис. 25). Сигналы атомов водорода CH₂-групп бициклононанового каркаса H-12, H-11, H-9, H-7 диастереотопны, поэтому они составляют группу дублетов в области δ 2.54-3.38 м.д. (²J 10-16 Гц). Дублеты экваториальных атомов водорода H_е¹², H_е¹¹, H_е⁹, H_е⁷ представляют

собой более широкие сигналы и находятся в более слабом поле по сравнению с аксиальными, что можно объяснить их дальним W-взаимодействием друг с другом. Сигналы атомов Н-9 и Н-11 в спектрах ЯМР соединений **20a-g** близко расположены друг к другу, что вероятно объясняется экваториальным положением заместителя у атома N-3 относительно плоскости пиперидинового кольца. Положения дублетных сигналов аксиальных и экваториальных атомов водорода Н-7, Н-9, Н-11, Н-12 неравноценны за счет того, что экваториально расположенные нитрогруппы повернуты на разные углы к пиперидиновому циклу. В более слабом поле (при δ 3.14 и δ 3.38 м.д.) среди всех олефиновых протонов располагаются сигналы атомов Н-7, что происходит за счет влияния двойной связи между атомами углерода оксазольного цикла. Две CH_3 -группы данного соединения наблюдаются в сильном поле при δ 2.41 и δ 2.27 м.д. в виде одиночных сигналов.

Строение соединений подтверждается также данными 2D ЯМР спектроскопии. В спектре *HSQC* (рис. 27) по одному кросс-пику с атомами водорода имеют сигналы атомов CH_3 (δ_{C} 13.58 м.д.) оксазольного цикла, а также атом углерода (δ_{C} 44.09 м.д.) метильной группы заместителя NCH_3 , что позволяет их однозначно идентифицировать в данном спектре. Атомы С-7 (δ_{C} 32.89 м.д.), С-9 (δ_{C} 62.49 м.д.), С-11 (δ_{C} 56.52 м.д.) и С-12 (δ_{C} 37.95 м.д.) в *HSQC* спектре взаимодействуют с соответствующими протонами, о чем говорит наличие у каждого из этих сигналов по два кросс-пики с атомами водорода. Спин-спиновое взаимодействие атомов $\text{H}_{a,e}^7/\text{C}^9$, $\text{H}^{\text{N-Me}}/\text{C}^9$, $\text{H}^{\text{N-Me}}/\text{C}^{11}$, $\text{H}_{a,e}^{12}/\text{C}^7$, $\text{H}_{a,e}^9/\text{C}^7$ в *HMBC* спектре позволяет различить сигналы данных атомов углерода (рис. 30, 31). Сигнал С-4 атома углерода находится в слабом поле при δ_{C} 162 м.д. При δ_{C} 139 и 138 м.д. проявляются сигналы С-2 и С-6 атомов. Спин-спиновые взаимодействия $\text{H}^{11}_a/\text{C}^2$, $\text{H}_{a,e}^7/\text{C}^6$ в *HMBC* спектре (рис. 28) позволяют отличить друг от друга эти сигналы. В *HSQC* спектре легко идентифицировать сигналы атомов С-1 (δ_{C} 82.79) и С-8 (δ_{C} 84.95 м.д.), связанных с нитрогруппами, так как они в данном спектре не имеют

корреляционных пиков. Корреляционные пики $H^{11}_{a,e}/C^1$ и $H^9_{a,e}/C^8$ в спектре *HMBC* помогают различить эти сигналы (рис. 29)

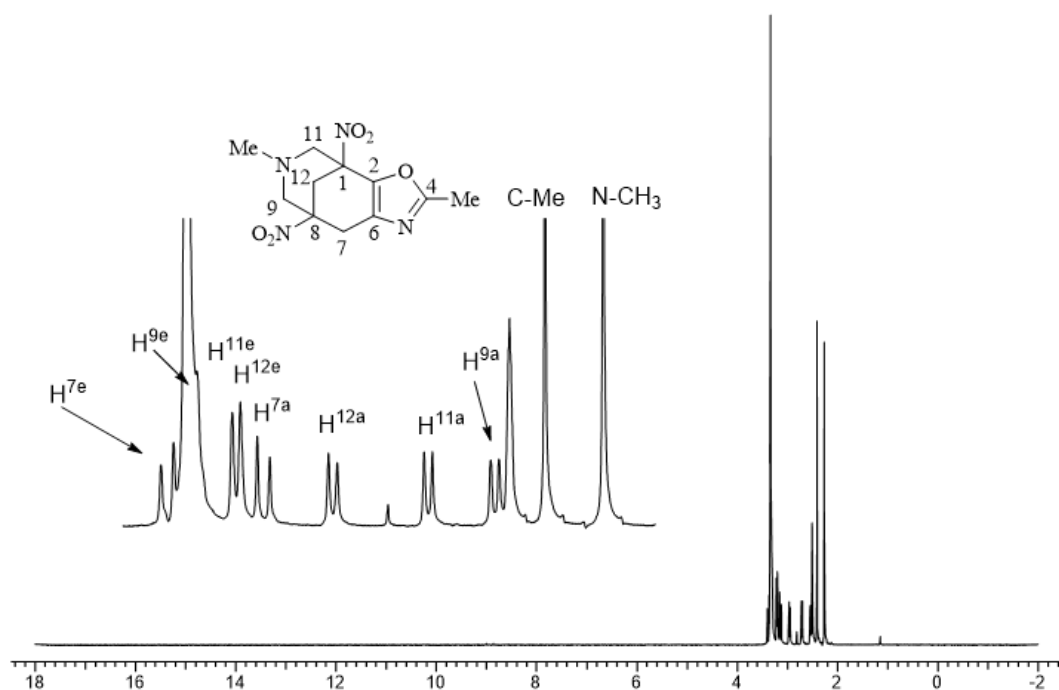


Рис. 25 ЯМР 1H спектр 4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диена (**20c**)

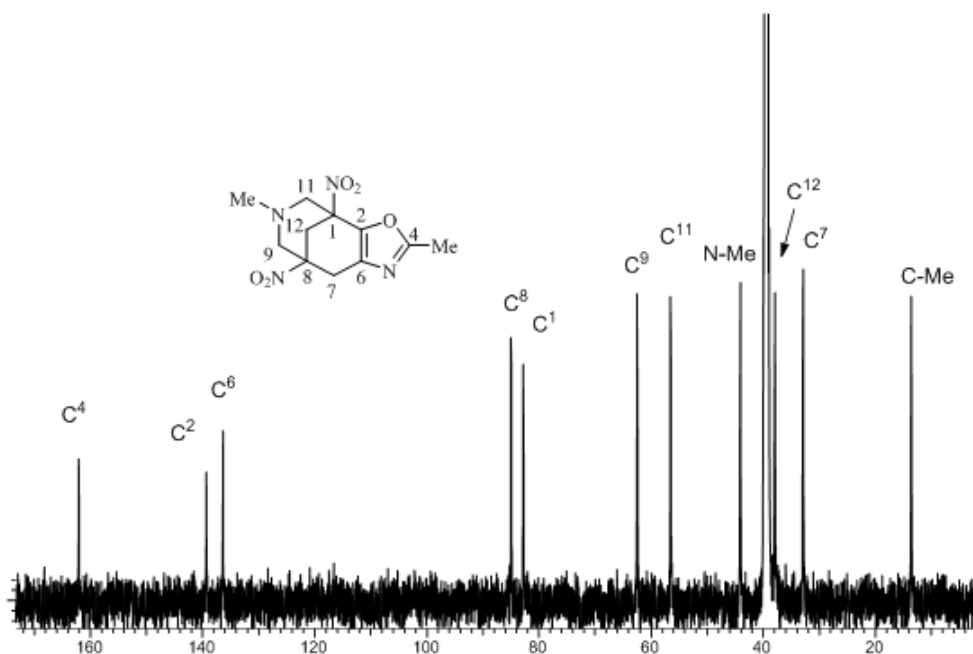


Рис. 26 ЯМР ^{13}C спектр 4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диена (**20c**)

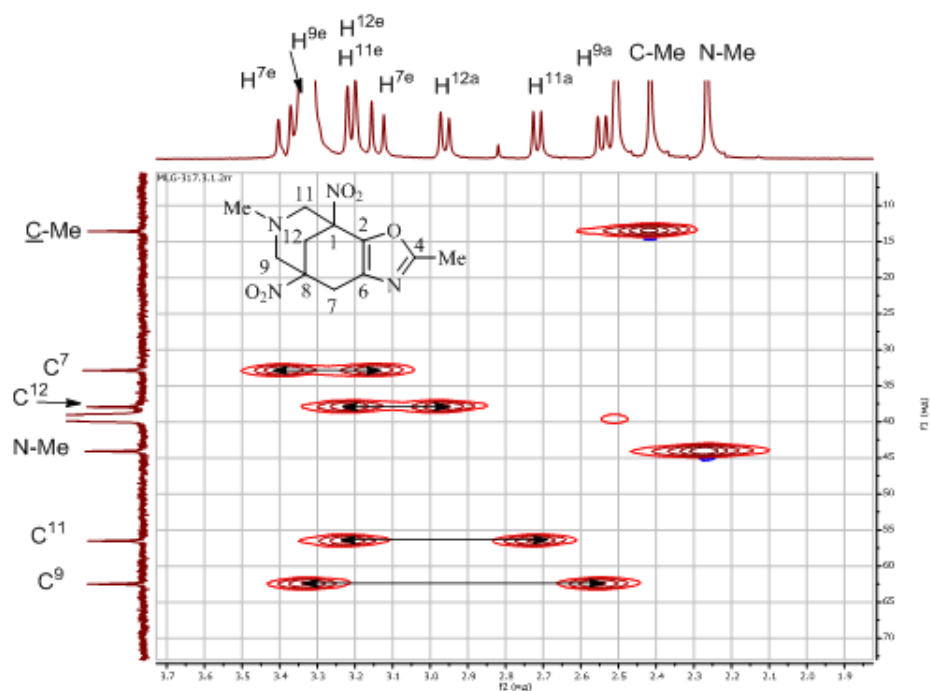


Рис. 27 Двумерный ^1H - ^{13}C спектр ЯМР (HSQC) соединения 20с

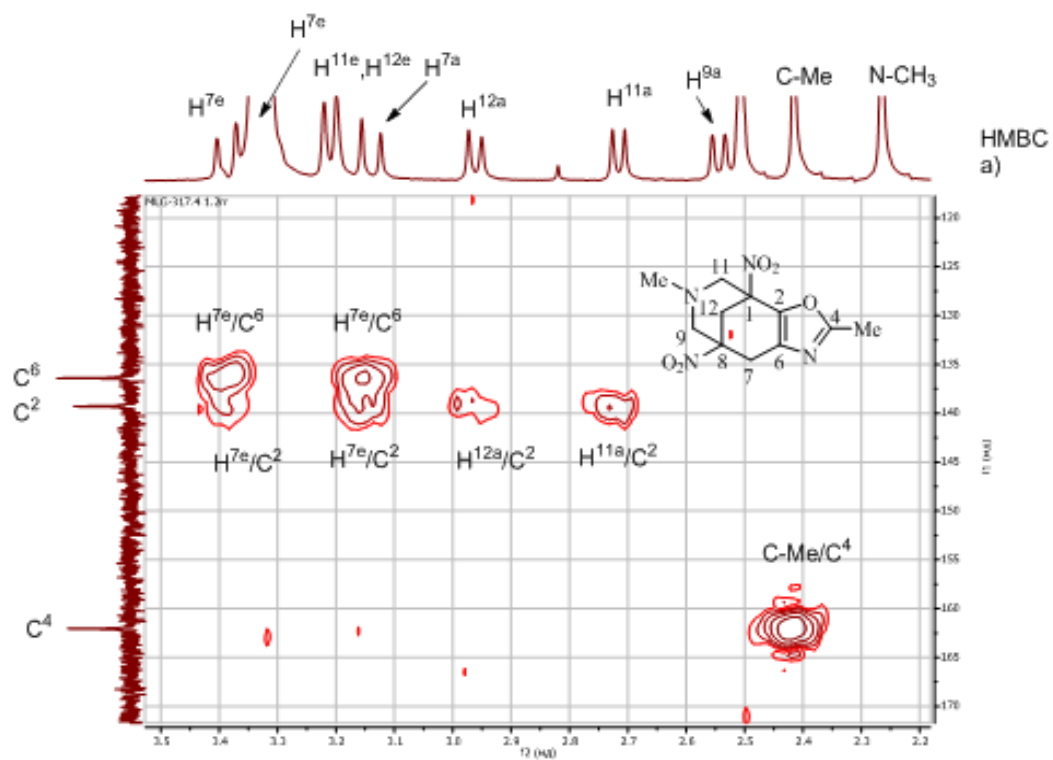


Рис. 28 Двумерный ^1H - ^{13}C спектр ЯМР (HMBC) соединения 20с

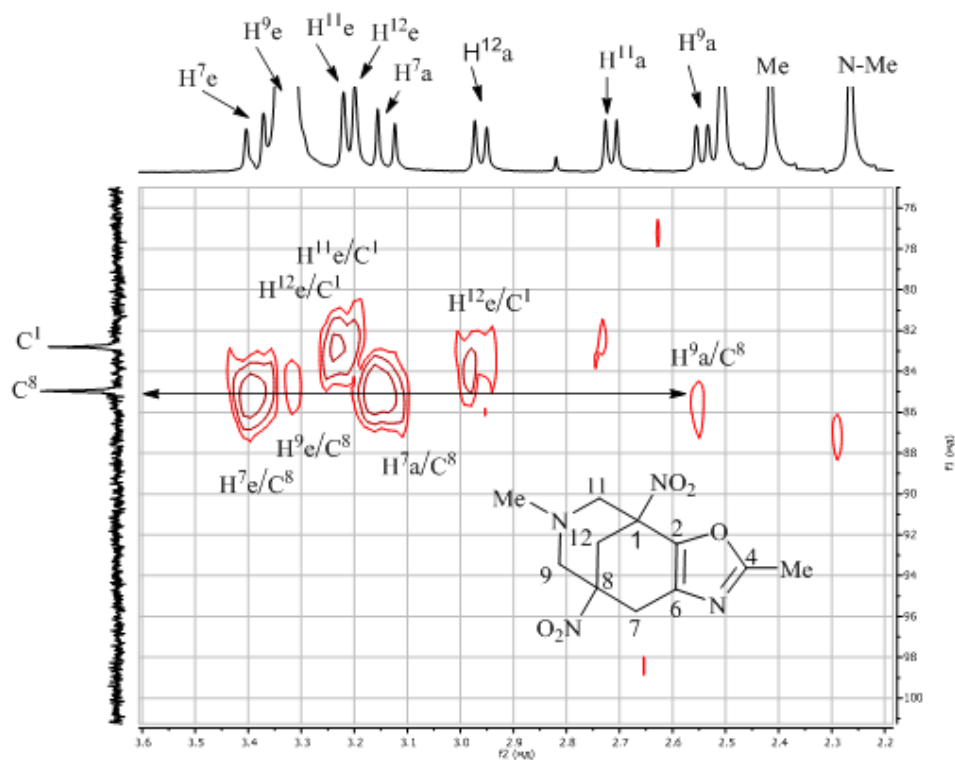


Рис. 29 Двумерный ^1H - ^{13}C спектр ЯМР (HMBC) соединения **20c**

Информация о пространственном строении исследуемого соединения **20d** была получена из данных РСА в кристаллическом состоянии (рис. 32). В кристалле молекула **3a** находится в конформации, характерной для родственных соединений (например, производного бицикло[3.3.1]нонана с аннелированным индольным фрагментом [90]): насыщенный шестичленный цикл имеет конформацию *кресла*, в то время как второй цикл, содержащий формально двойную связь $\text{C}=\text{C}$ аннелированного оксазольного фрагмента, имеет конформацию *полукресла*. Следует отметить, что в кристалле вместо наиболее характерного для карбоновых кислот H -связанного centrosимметричного димера образуются бесконечные цепи за счёт $\text{O}(18)\cdots\text{H}(18)\cdots\text{N}(3)$ связи средней силы между атомом водорода карбоксильной группы и атомом азота оксазольного фрагмента ($\text{N}\cdots\text{O}$ 2.6997(14) Å).

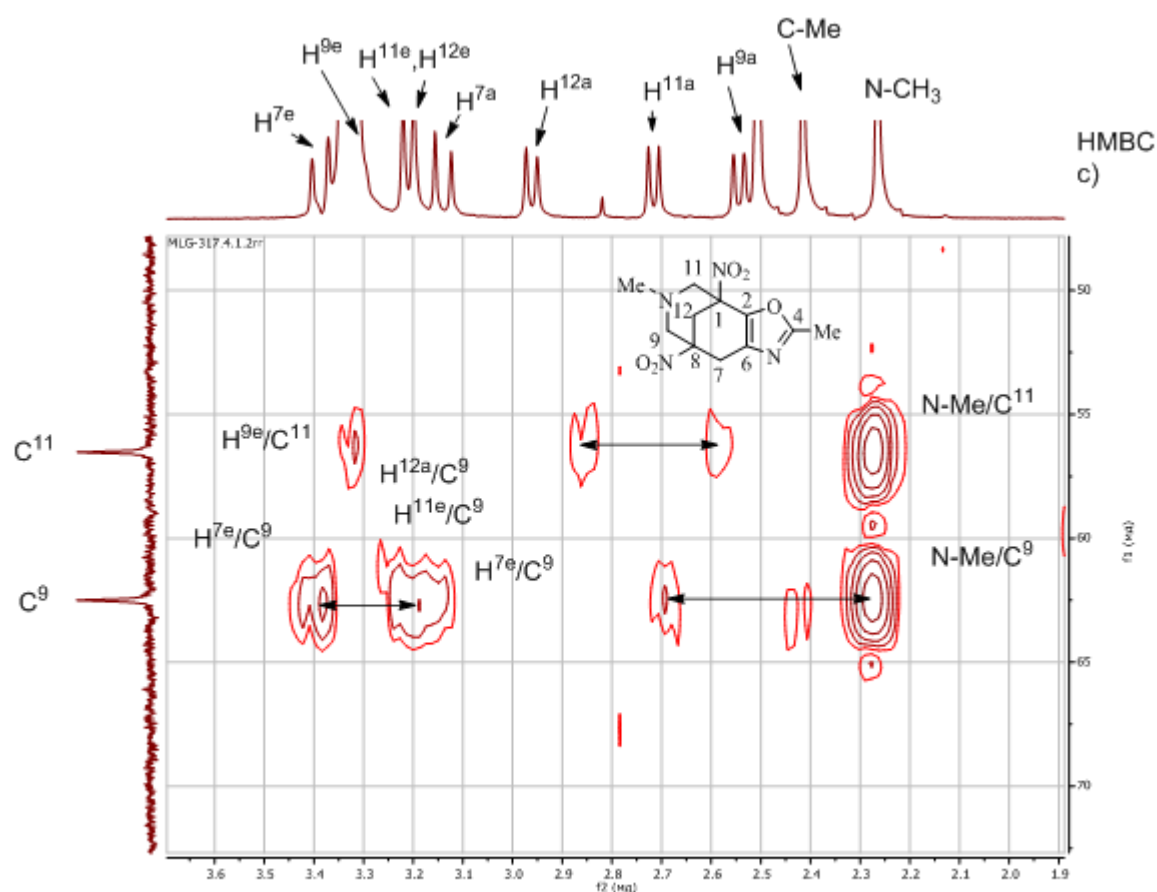


Рис. 30 Двумерный ^1H - ^{13}C спектр ЯМР (HMBC) соединения **20c**

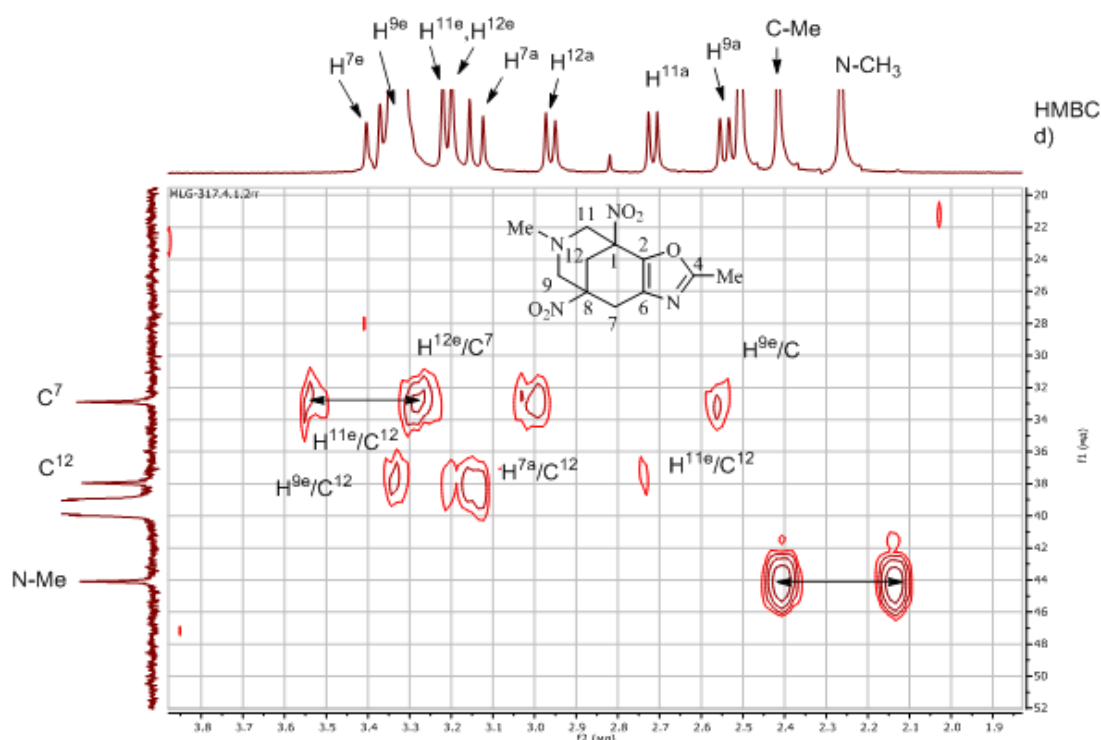


Рис. 31 Двумерный ^1H - ^{13}C спектр ЯМР (HMBC) соединения **20c**

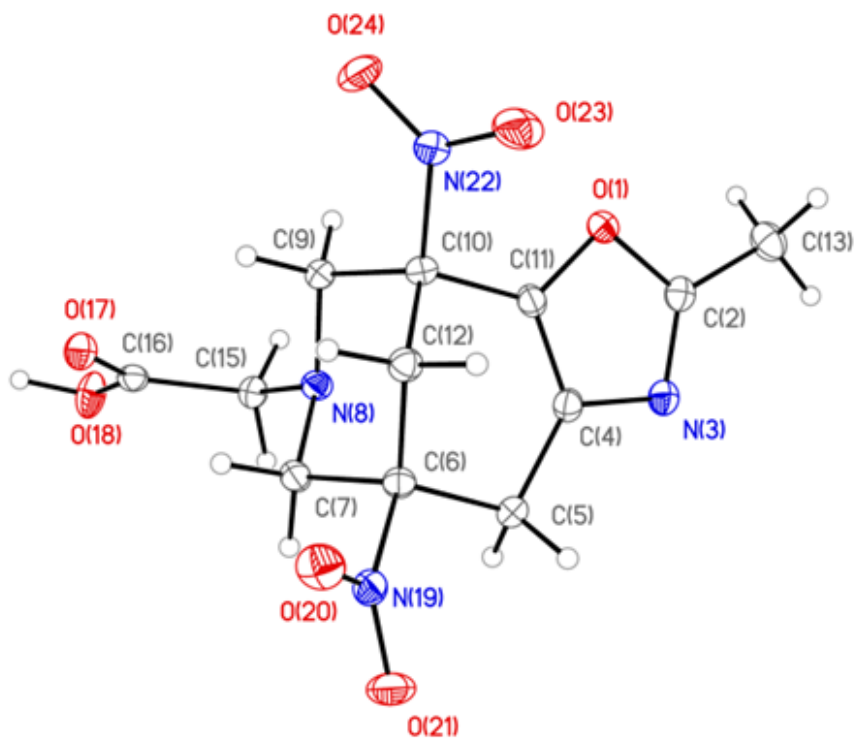
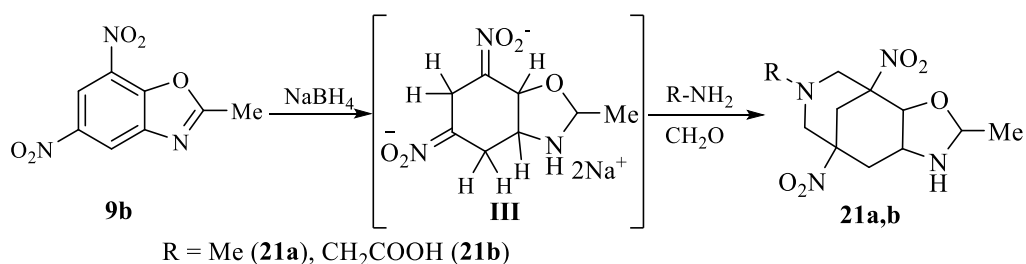


Рис. 32 Данные РСА кристалла соединения **20d**

Интересно отметить, что при проведении реакции Манниха при температуре 35-40 °С 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 (**21a,b**), которые, согласно данным ЯМР спектроскопии, представляют собой смесь двух конформеров. Таким образом, при повышении температуры NaBH₄ дополнительно восстанавливает и оксазольный цикл с образованием аддуктов типа III (схема 16).

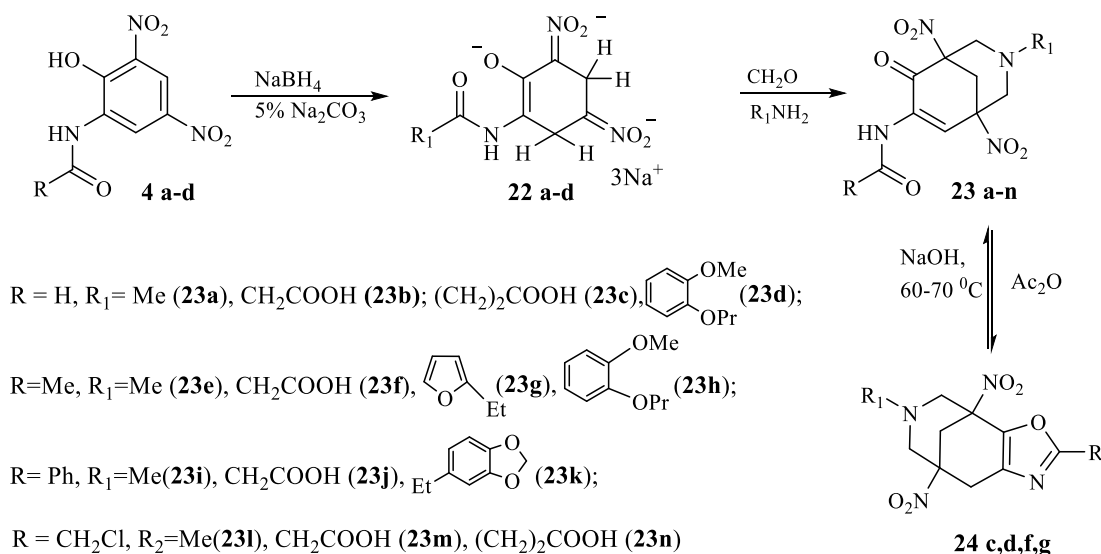
Схема 16



2.3.2 Синтез *N*-(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 (23) исходя из *N*-ацил-2-гидрокси-3,5-динитроанилинов (4a-d) также является двухстадийным (схема 17). Выход целевых продуктов 23a-n составляет от 60 до 80%, что во многом зависит от природы заместителя при атоме N-3 гетероцикла.

Схема 17



Для доказательства строения полученных производных 3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов (23a-n) использовали элементный анализ, а также методы молекулярной спектроскопии. В ИК спектрах веществ 23a-n валентные колебания карбонильной группы бицикла обнаруживают себя в области 1626-1697 см⁻¹, в тоже время С=О-группа кетонного фрагмента демонстрирует полосу при 1709-1712 см⁻¹. Также в ИК спектре присутствует широкая полоса амидной связи N-H в области 3248-3373 см⁻¹. Полоса поглощения амид II, которую дают деформационные колебания связей C-N и N-H в некоторых спектрах в области 1549-1556 см⁻¹ накладываются на сигналы $\nu_{\text{асим. NO}_2}$ -группы. Сигналы $\nu_{\text{симм.}}$ связей N-O идентифицируются при 1331-1352 см⁻¹. Алифатические связи C-H, а также связи в заместителе при атоме C-3 в рассматриваемых ИК спектрах

обнаруживают свои деформационные и валентные колебания в диапазоне средних значений, характерных для данных функциональных групп.

Строение N -(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов (**23a-n**) анализировалось нами с привлечением 2D экспериментов ЯМР спектроскопии (HSQC, HMBC). При анализе спектральных данных соединений **23a-n** мы исходили из известного факта, что производные бицикло[3.3.1]нонана в растворе принимают конформацию двойного *кресла* [105]. Однако геометрия циклогексенового кольца искажается за счет влияния двойной связи между 7-ым и 8-ым атомами углерода, а также тригонального атома углерода C=O-группы в продуктах **23a-n**, в результате чего цикл уплощается и принимает конформацию *софы*. В результате этого происходит значительное уменьшение отталкивания между атомами в положениях 3 и 7. Насыщенный цикл пиперидина, вероятно, принимает конформацию *кресло*. Требования планарности, а также жесткость бициклической системы приводят к тому, что циклогексеновый цикл $C^1C^5C^6C^7C^8$ становится неспособным к инверсии.

В 1H ЯМР спектрах (рис. 33) в ДМСО- d_6 продуктов **23a-n** обнаруживаются синглеты атомов Н-6 в области δ 8,13-8,16 м.д., которые расположены при двойной связи. Олефиновые сигналы CH_2 -групп бицикла (Н-9, Н-4, Н-2) являются диастереотопными и наблюдаются в виде дублетных сигналов ($^2J_{10-11}$ Гц) в диапазоне δ 2,70-3,70 м.д. Сигналы Н-4 и Н-2 атомов близко расположены относительно друг друга в спектре, что вероятно объясняется экваториальной ориентацией заместителя у атома Н-3. Сигналы атомов водорода Н-9 взаимодействуют с атомами Н-4, Н-2, Н-6, что приводит к расщеплению первых в дублеты дублетов. Положения дублетных сигналов аксиальных и экваториальных атомов водорода Н-2, Н-4, Н-9 неравноценны за счет того, что экваториально расположенные нитрогруппы повернуты на разные углы к пиперидиновому циклу. В более слабом поле среди всех олефиновых протонов располагаются сигналы атомов Н-4, что

происходит за счет влияния связи C=O. В качестве примера, для оценки влияния природы радикала у атома N-3 на положения протонов пиперидинового цикла рассмотрим спектр ЯМР соединения **23f**. Так, из-за акцепторного влияния COOH-группы сигналы атомов водорода H-2 и H-4 обнаруживаются в более слабом поле. Данный факт подтверждается тем, чтоолефиновые протоны CH₂COOH-группы являются диастереотропными, так как они располагаются асимметрично к циклу C²N³C⁴ и обнаруживаются в виде дуплетных сигналов с ²J 17,86 Гц. Подобную картину можно наблюдать и для веществ **23b,c,j,m,n**. Сигналы атомов заместителей при атоме N-3 обнаруживаются в характерной области для данных функциональных групп.

В слабой области спектра ЯМР ¹³C продуктов **23a-f** (рис. 34) располагаются сигналы атомов углерода C=O-группы при δ_c 185 (C-8) и 161 (COR) м.д. В диапазоне δ_c 125-133 м.д. присутствуют сигналы атомов C-6 и C-7 C=C связи. При δ 85-89 м.д. поглощают атомы углерода C-1 и C-5, связанные с нитрогруппами. Сигналы в области δ_c 54-57 м.д. следует отнести к углеродам CH₂-групп пиперидинового кольца. Сигнал в сильном поле, при δ_c 39 м.д. принадлежит атому C⁹. Шесть сигналов в диапазоне δ_c 112-149 м.д. очевидно принадлежат углеродным атомам ароматического кольца веществ **23d,h,k**.

Окончательное отнесение сигналов в спектрах ЯМР соединений **23a-n** было сделано с помощью корреляционной спектроскопии HSQC (рис. 35) и HMBC (рис. 36-41).

На примере ряда соединений **23** была впервые апробирована реакция циклизации с уксусным ангидридом. Данный процесс является обратимым и протекает с получением производных оксазола **24c,d,f,g** (схема 17). При нагревании соединений **24** до 60 °C в растворе щелочи образуются исходные амиды **23**.

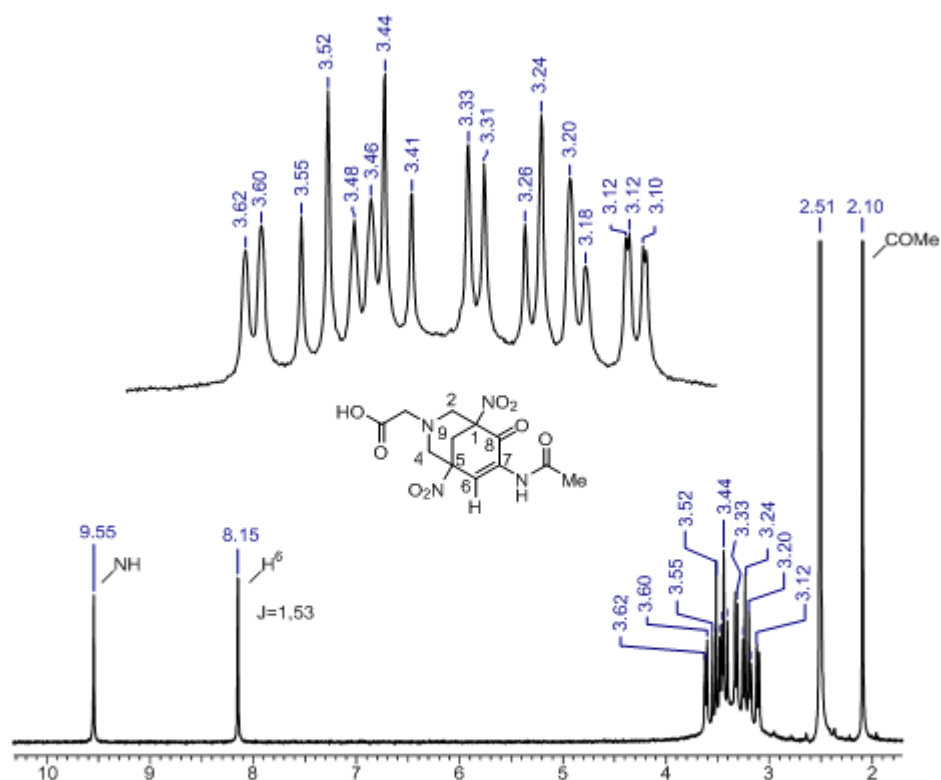


Рис. 33 Спектр ЯМР ¹H 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабicyclo[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (23f)

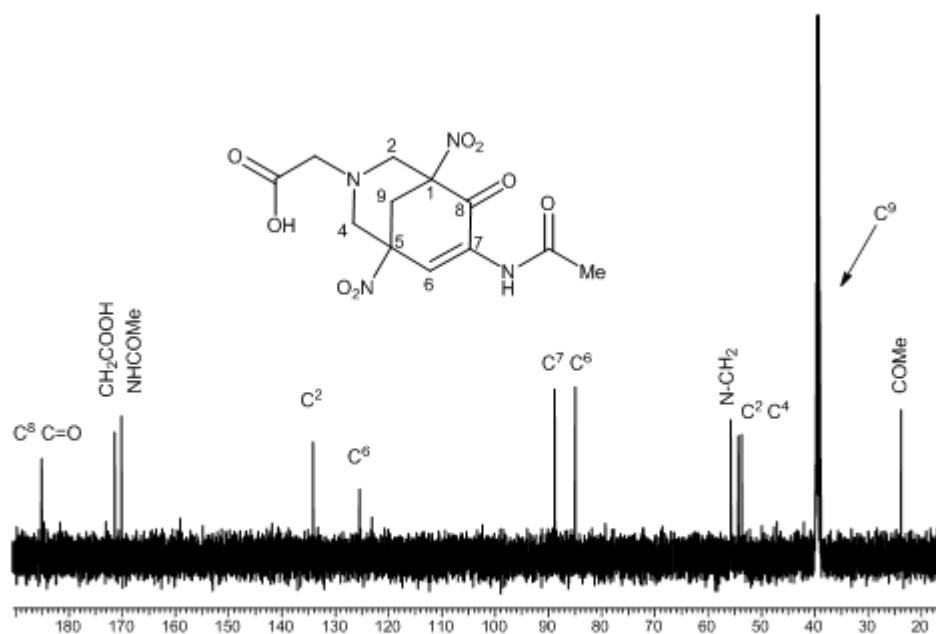


Рис. 34 ЯМР ¹³C спектр 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабicyclo[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (23f)

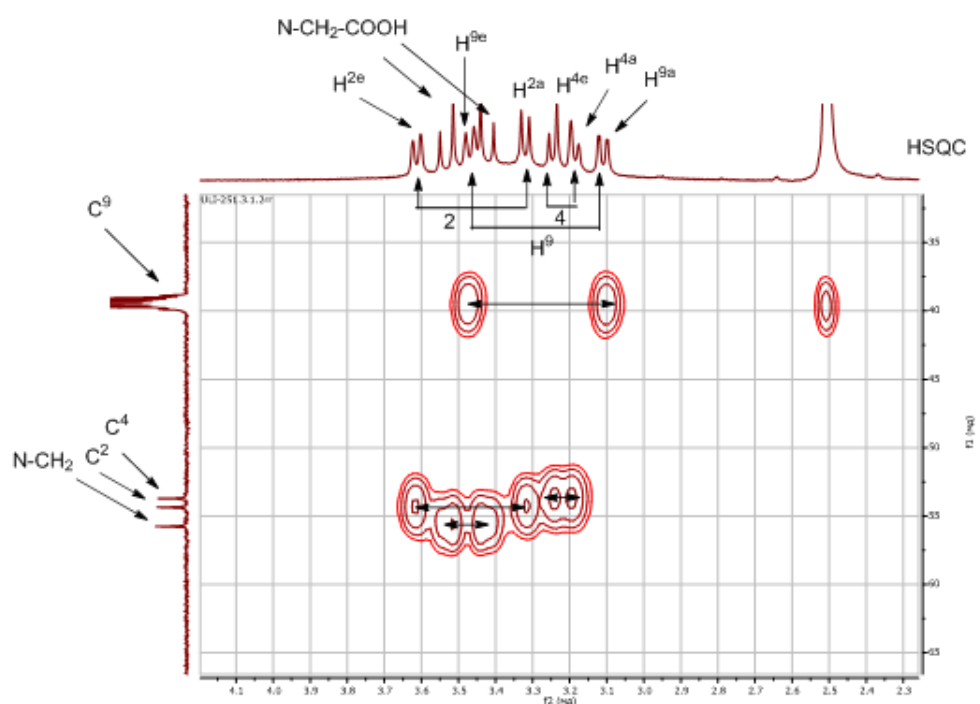


Рис. 35 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HSQC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

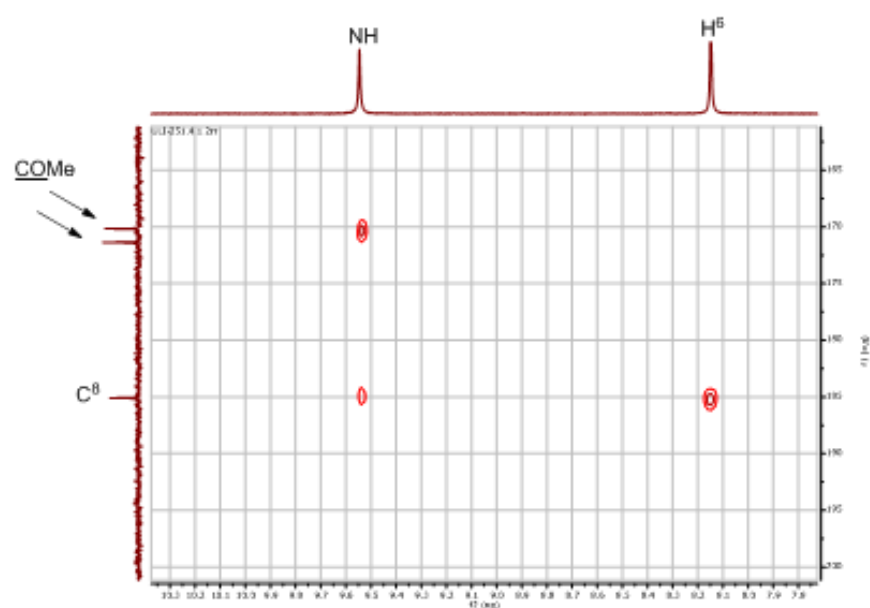


Рис. 36 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HMBC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

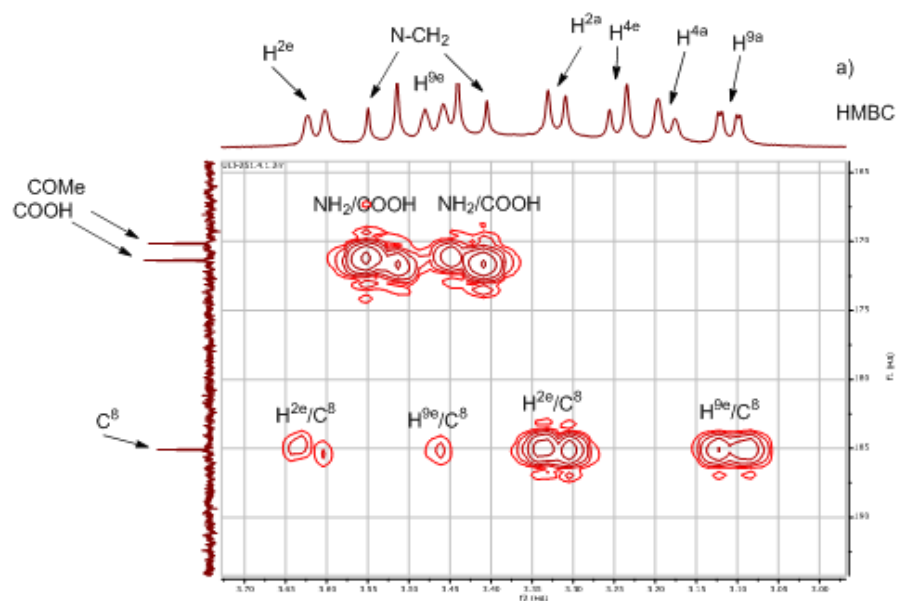


Рис. 37 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HMBC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

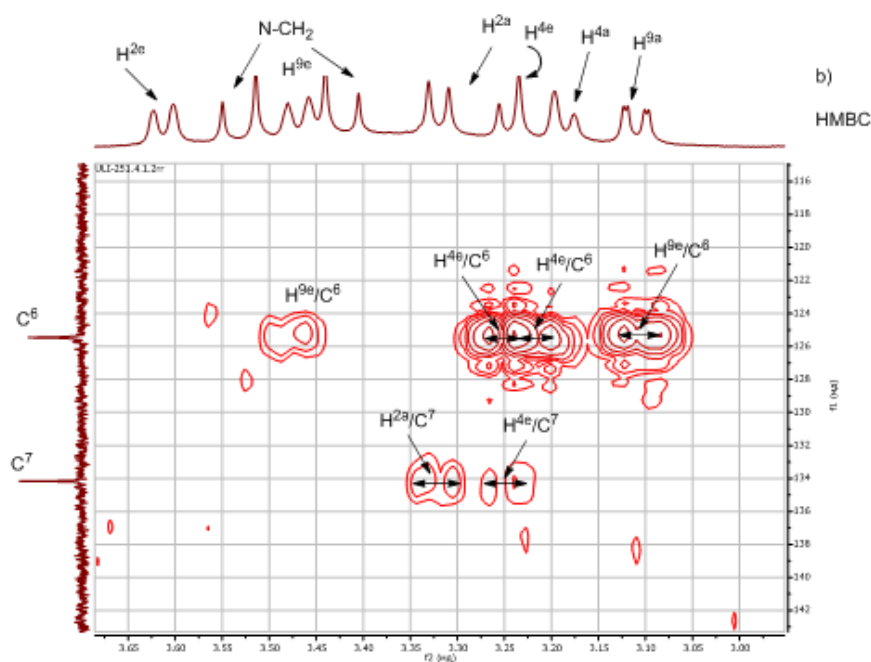


Рис. 38 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HMBC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

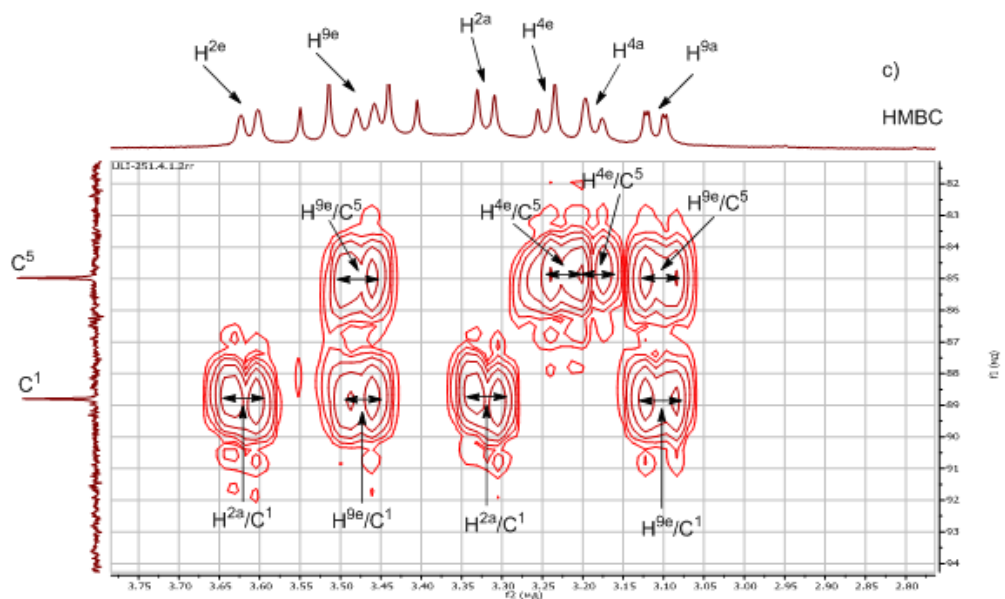


Рис. 39 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HMBC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

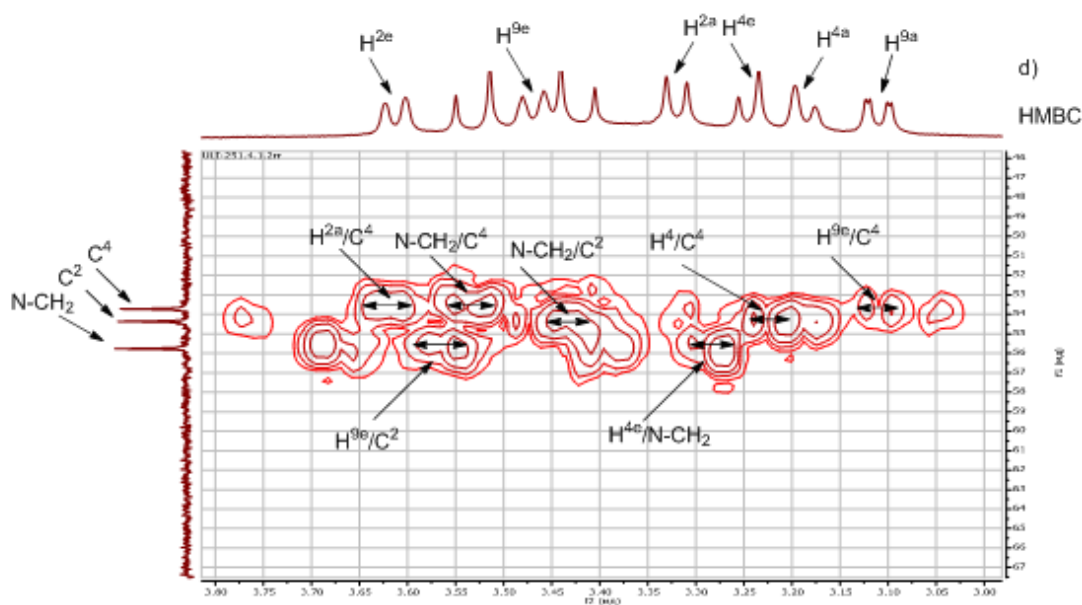


Рис. 40 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HMBC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

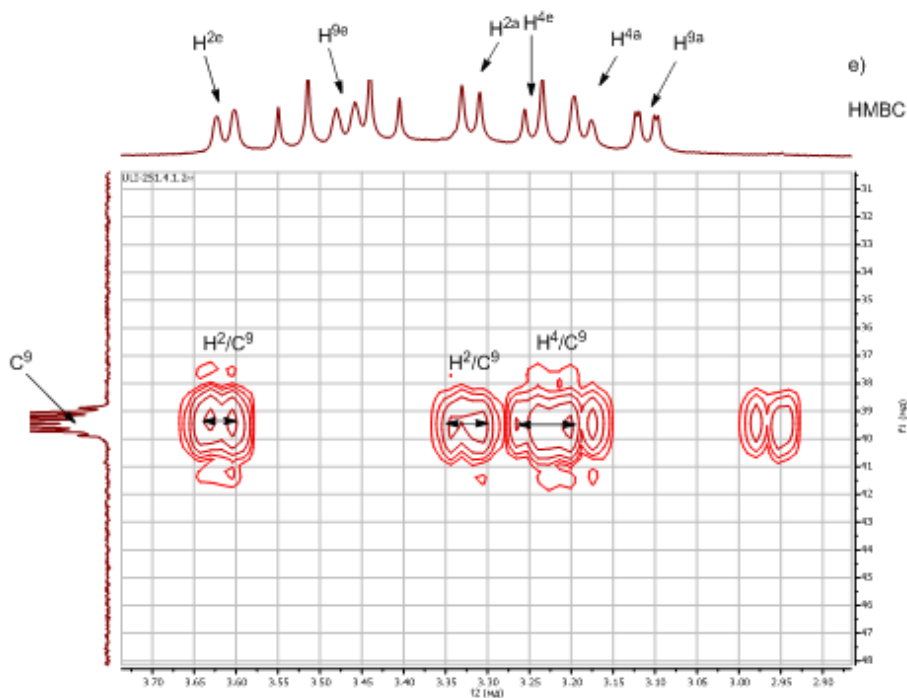


Рис. 41 Двумерный ^1H - ^{13}C корреляционный спектр ЯМР (HMQC) 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислоты (**23f**)

2.3.3 Квантово-химическое моделирование взаимодействия

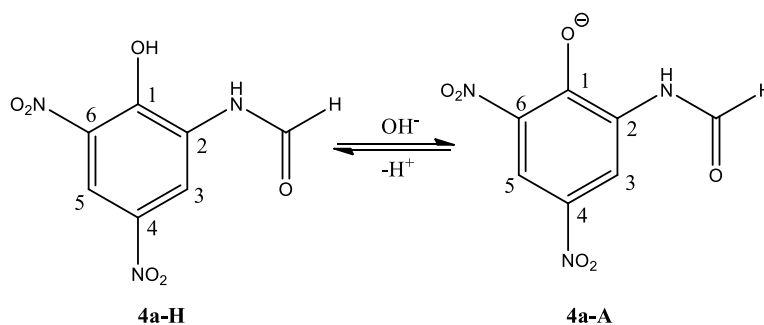
N-формил-4,6-динитрофенола с гидрид-ионом

Присоединение гидрид-иона к нитроаренам приводит к образованию анионных σ -комплексов [80, 81]. Эти интермедиаты интересны с позиций теоретической органической химии. Кроме того, они могут вступать в реакции электрофильного присоединения с ароматическими солями диазония [90-95], аминометилирующими агентами [107-109]. Однако данные аддукты достаточно лабильны, что затрудняет их исследование инструментальными методами. Поэтому большое значение при исследовании подобных σ -аддуктов имеют квантово-химические методы. В настоящее время данные методы становятся все доступнее по мере развития компьютерных технологий.

Поэтому следующим этапом исследования стало проведение квантово-химических расчетов реакции взаимодействия тетрагидроборат-иона с 2-(*N*-формиламино)-4,6-динитрофенолом, в ходе которых было осуществлено:

1. оптимизация геометрии молекулы субстрата, расчет эффективных зарядов на атомах и полной энергии, что позволит выявить наиболее вероятный путь протекания реакции;
2. оптимизация геометрии молекул анионных σ -комплексов, а также расчет полной энергию образующихся продуктов реакции;
3. расчет энергии Гиббса исследуемых реакций для выяснения наиболее вероятных путей их протекания.

Схема 18



Субстратом изучаемой реакции может выступать как 2-(*N*-формиламино)-4,6-динитрофенол, так как его фенолят-анион. Это объясняется тем, что реакция с тетрагидридоборат-ионом протекает в водном щелочном растворе, в котором исходное соединение существует в динамическом равновесии со своей ионизированной формой (схема 18). Поэтому на начальном этапе данного исследования была выполнена оптимизация геометрии и рассчитаны эффективные заряды на атомах и в молекуле 2-(*N*-формиламино)-4,6-динитрофенола **4a-H**, и в его фенолят-анионе **4a-A**. Расчеты проводили, как в газовой фазе, так и в водном растворе для выявления наиболее вероятной формы субстрата и центров нуклеофильной атаки.

Так, в результате проведенных расчетов в газовой фазе были получены данные, показывающие, что молекулы динитрофенола **4a-H** и его фенолят-иона **4a-A** имеют практически плоскую форму. Искажение в геометрию молекулы **4a-H** вносит лишь торсионный угол C1-C2-N-C(O) (рис. 42). Заместитель при атоме углерода C-2 выходит на 16.4 градуса из плоскости

бензольного кольца. В анионе **4a-H** атом водорода OH-группы связан внутримолекулярной водородной связью с атомом кислорода NO₂-группы. Данная связь средней прочности, длиной 0.164 нм. Атом кислорода OH-группы и атом водорода CHO-группы находятся на расстоянии 0.218 нм. Торсионный угол C1-C2-N-C(O) в фенолят-ионе **4a-A** составляет ноль градусов. Данный факт говорит о том, что NHCHO группа расположена в плоскости бензольного кольца. Это приводит к сокращению расстояния между атомом кислорода O⁻ и атомом водорода CHO группы до 0.209 нм, что доказывает наличие между ними слабой водородной связи.

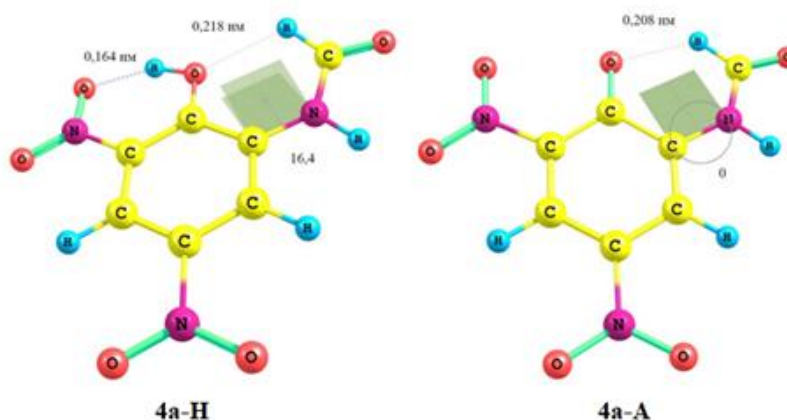


Рис. 42 Геометрическая структура и полная энергия молекулы 2-(N-формиламино)-4,6-динитрофенола (**4a-H**), а также его аниона **4a-A** в газовой фазе, рассчитанные DFT методом

Значение указанного выше торсионного угла в соединениях **4a-H** и **4a-A** в водной среде отличается, по сравнению с результатами расчетов в газовой фазе. В обеих частицах NHCHO группа отклоняется от плоскости ароматического кольца на 41.9 и 33.8 градусов для динитрофенола и фенолят-иона, соответственно. В водной среде по сравнению с результатами расчетов в газовой фазе энергия внутримолекулярной водородной связи в молекуле **4a-H** между *орто*-NO₂...HO снижается, о чем говорит увеличение расстояния между ними до 0.167 нм. Данные различия, очевидно, объясняются влиянием полярных молекул воды. Итак, можно заключить, что

растворитель влияет на структуру молекулы 4,6-динитрофенола **4a-H** и его ионизированной формы **4a-A**.

Для того чтобы определить, какая из анализируемых форм наиболее устойчива, были рассчитаны полные энергии соединений **4a-H** и **4a-A**. Расчет проводили в газовой фазе и воде, результаты представлены в таблице 12. Полную энергию наиболее стабильной формы принимали равной нулю.

Таблица 12

Полные энергии 2-(N-формиламино)-4,6-динитрофенола и его аниона, вычисленные DFT методом в газовой фазе и воде

Среда	Полная энергия, кДж/моль	
	2-(N-формиламино)-4,6-динитрофенол (4a-H)	2-(N-формиламино)-4,6-динитрофенолят-анион (4a-A)
Газовая фаза	0	1315,8
Вода	2309655,3	2321354,3

По результатам расчетов (табл. 12) видно, что в газовой фазе наиболее стабильно соединение **4a-H**, а в воде – фенолят-ион **4a-A**. Данный результат достаточно предсказуем, учитывая тот факт, что N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формаид (**4a-H**) в водной среде проявляет выраженные кислотные свойства. Дополнительно это подтверждается высокой разницей в значениях полной энергии (11699 кДж/моль) нейтральной и анионной форм, полученных при расчетах в водной среде. В газовой фазе разница между энергиями динитрофенола **4a-H** и его иона **4a-A** значительно меньше. Это можно объяснить тем, что соединения **4a-H** и **4a-A** в данной среде более устойчивы: динитрофенол - за счет водородной связи, а фенолят-ион – вследствие плоской формы молекулы и более эффективного сопряжения NHCHO группы с бензольным кольцом.

Далее, для того чтобы выявить наиболее вероятные центры для нуклеофильной атаки BH_4^- -иона, нами был произведен расчет зарядов на атомах в 2-(N-формиламино)-4,6-динитрофеноле **4a-H** и фенолят-ионе **4a-A**. Расчет полуэмпирическим методом PM6 и методом DFT проводили в водной и газовой фазе (табл. 13 и 14).

Таблица 13

Заряды на атомах в молекуле 2-(*N*-формиламино)-4,6-динитрофенола **4a-H** и его анионе **4a-A**, рассчитанные полуэмпирическим методом PM6 в газовой фазе и воде

Атом	Газовая фаза		Вода	
	Молекула 4a-H	Анион 4a-A	Молекула 4a-H	Анион 4a-A
C-1	0,401	0,594	0,454	0,610
C-2	0,046	-0,085	-0,010	-0,103
C-3	0,124	0,092	0,212	0,159
C-4	-0,259	-0,396	-0,293	-0,382
C-5	0,288	0,366	0,351	0,384
C-6	-0,428	-0,549	-0,438	-0,549

Исходя из данных, представленных в табл. 16, наибольшее значение положительного заряда имеют атомы C5, C3 и C1. Положительный заряд на первом углеродном атоме (C1), связанном с группой OH, является наибольшим и в динитрофеноле, и в его анионе, как в газовой фазе, так и в воде. Повышение заряда на атомах C5 и C1 происходит по причине отрицательного заряда на анионе. Интересно, что в газовой среде заряды на данных атомах меньше, чем в воде.

В таблице 14 представлены результаты расчетов Малликеновских зарядов, выполненных методом DFT. Из таблицы видно, что они отличаются от результатов, полученных в методе PM6. Так, в газовой фазе (табл. 14) наибольший заряд сосредоточен на атоме C5, который расположен между NO₂-группами, а не на C1, как показывали расчеты в PM6. В воде мы видим абсолютно другую картину с зарядами на атомах динитрофенола **4a-H**. Так, самые большие значения положительных зарядов показывают атомы C2 и C4. В фенолят-ионе **4a-A** наибольший положительный заряд сосредоточен на атомах C5, C3 и C1. Причем, как и в газовой фазе, атом C5 имеет наибольший положительный заряд.

Таблица 14

*Заряды на атомах в молекуле 2-(N-формиламино)-4,6-динитрофенола **4a-H** и его аниона **4a-A**, рассчитанные методом DFT в газовой фазе и воде*

Атом	Газовая фаза		Вода	
	Молекула 4a-H	Анион 4a-A	Молекула 4a-H	Анион 4a-A
C-1	0,503	0,441	-0,205	0,362
C-2	-0,061	0,326	1,244	0,153
C-3	0,482	0,412	-0,759	0,354
C-4	-0,557	-0,492	0,220	-0,394
C-5	0,788	0,725	0,036	0,689
C-6	-0,031	-0,292	0,096	-0,200

Описанные закономерности подтверждаются с позиций теории граничных орбиталей. На рисунке 43 изображены соединения **4a-H** и **4a-A**, а также показаны вклады атомов в энергию НСМО (значение энергии в эВ дано в скобках) в динитрофеноле и его фенолят-ионе.

Из данных рисунка 43 видно, что наиболее благоприятными центрами для нуклеофильной атаки в динитрофеноле **4a-H** являются атомы C5, C3 и C1, а в фенолят-ионе **4a-A** - атом C5, так как его вклад в энергию НСМО субстрата наибольший.

Итак, по результатам проведенных квантово-химических исследований можно заключить, что в водном растворе субстратом для нуклеофильной атаки ВН_4^- -ионом с наибольшей вероятностью будет выступать 4,6-динитрофенолят-ион **4a-A**, при этом реакционными центрами будут служить атомы C5, C3 и C1. Исходя из вышесказанного, вероятные пути протекания исследуемой реакции можно проиллюстрировать схемой 19. При этом конечными продуктами нуклеофильного присоединения будут являться двух- (**VIa-c**) однозарядные σ -комплексы (**VIIa-c**).

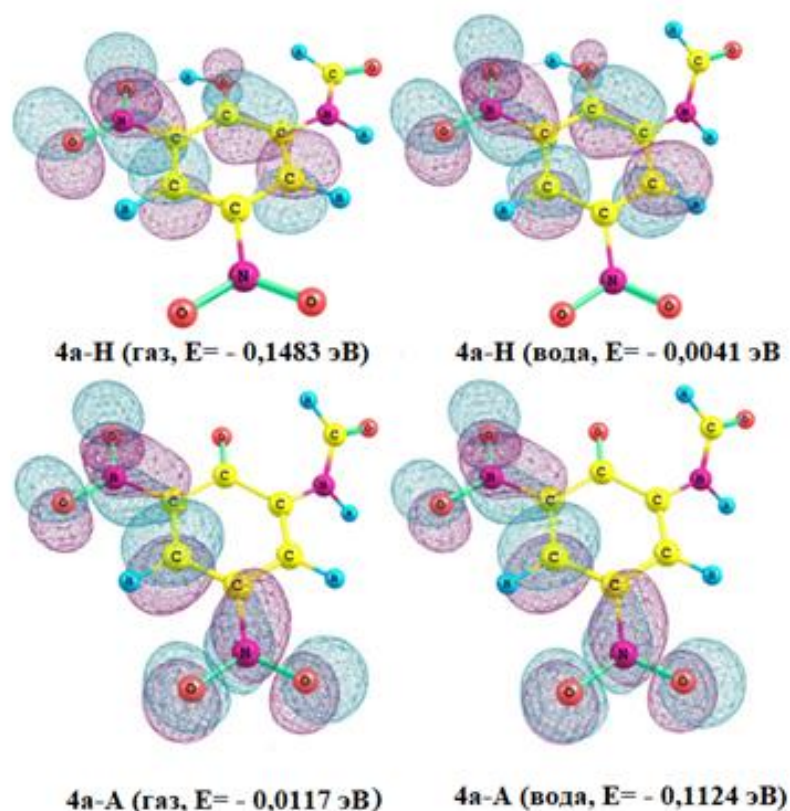
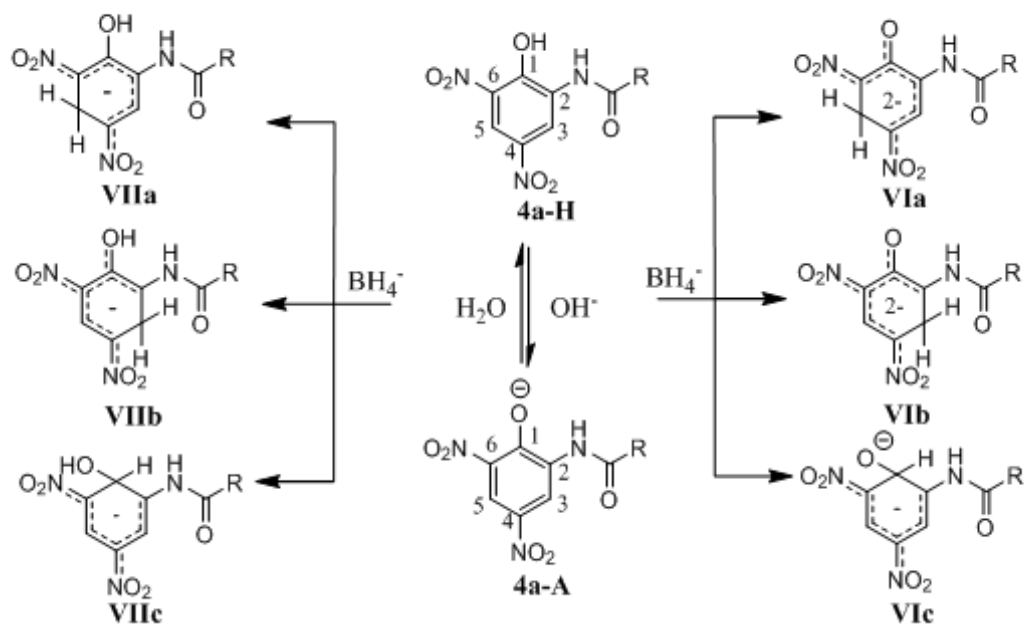


Рис. 43 Вклады атомов в энергию *НСМО* в молекуле 2-(*N*-формиламино)-4,6-динитрофенола **4a-H**, а также его аниона **4a-A** в газовой фазе и воде, рассчитанные *DFT* методом

Схема 19



Далее нами были рассчитаны энергии σ -комплекс **VIa-c** и **VIIa-c**, а также была проведена оптимизация геометрии указанных ионов. Результаты

расчетов представлены в таблице 15. Полную энергию наиболее стабильной формы принимали равной нулю.

Таблица 15

*Полные энергии σ -аддуктов **VIa-c** и **VIIa-c**, рассчитанные методом DFT в газовой фазе и воде*

Среда	Полная энергия, кДж/моль					
	VIa	VIb	VIc	VIIa	VIIb	VIIc
Газовая фаза	1877,6	4596,3	2008,0	242,7	245,2	214,3
Вода	1187,8	1253,6	1312,9	9,3	19,4	0

Из таблицы 15 видно, что из σ -комплексов **VIa-c** в обеих средах наибольшей устойчивостью обладает аддукт **VIa**, который образуется в результате нуклеофильной атаки субстрата на атом углерода C5. В то же время из σ -комплексов **VIIa-c** предпочтение следует отдать аддукту **VIIc**. Самыми энергетически невыгодными, по результатам проделанных расчетов, являются анионные комплексы **VIb** и **VIIb**, которые образуются в результате атаки H^- -иона на атом углерода C3 бензольного кольца.

Таблица 16

Энергии Гиббса изучаемых реакций, рассчитанные методом DFT в газовой фазе и воде

Реакция	Энергия Гиббса, кДж/моль	
	Газовая фаза	Вода
4a-H + $BH_4^- \rightarrow$ VIIa + BH_3	-59,04	-226,03
4a-H + $BH_4^- \rightarrow$ VIIb + BH_3	-58,93	-214,44
4a-H + $BH_4^- \rightarrow$ VIIc + BH_3	-85,91	-230,48
4a-A + $BH_4^- \rightarrow$ VIa + BH_3	261,43	-205,56
4a-A + $BH_4^- \rightarrow$ VIb + BH_3	314,59	-143,56
4a-A + $BH_4^- \rightarrow$ VIc + BH_3	391,98	-80,85

С целью исследования возможности протекания описанных реакций была рассчитана энергии Гиббса данных процессов, используя уравнение:

$$\Delta_r G^{298} = \Delta_r H^{298} - T \Delta_r S^{298}$$

Также нами были рассчитаны энтальпии исследуемых реакций по закону Гесса, используя уравнение:

$$\Delta_r H^{298} = (\sum E_{prod}^{Tot} - \sum E_{reag}^{Tot}) + (\sum ZPE_{prod} - \sum ZPE_{reag})$$

Расчет вели с учетом поправок на энергию нулевых колебаний. Результаты вычислений методом DFT энергии Гиббса в обеих средах изучаемых взаимодействий показаны в таблице 16.

По результатам проведенных расчетов (табл. 16) можно заключить, что принципиально осуществимыми в газовой среде являются реакции образования σ -комплексов **VIIa-c**, которые представляют собой продукты нуклеофильной атаки BH_4^- -иона на динитрофенол **4a-H**. Причем вероятность образования анионного комплекса **VIIc** наибольшая. Данный аддукт является результатом атаки гидрид-иона на атом углерода C-1 субстрата **4a-H**. Как видно из таблицы 19 присоединение BH_4^- -иона к фенолят-аниону в газовой фазе невозможно. В водной растворе, по результатам расчетов, все возможные маршруты реакций являются термодинамически осуществимыми. Вычисленные значения ΔG хорошо коррелируют с данными расчетов полных энергий σ -аддуктов **VIa-c** и **VIIa-c** (табл. 15). Среди σ -комплексов **VIIa-c** предпочтение следует отдать аддукту **VIIc**, представляющему собой продукт атаки гидрид-иона на атом углерода C-1, а среди σ -комплексов **VIa-c** предпочтительной является атака на атом углерода C-5 (аддукт **VIa**).

* * *

Таким образом, разработаны эффективные 2-х стадийные способы получения 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. С помощью квантово-химических расчетов методом DFT/B3LYP были выявлены возможные пути взаимодействия BH_4^- -иона с *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамидом и его фенолят-ионом. Показано, что в газовой фазе нуклеофильная атака гидрид-иона возможна лишь по неионизированной молекуле динитрофенола по атомам углерода C-1, C-3 и C-5 бензольного кольца. При этом наиболее

стабильным, по результатам расчетов, является σ -комплекс, который образуется в результате атаки гидридоборат-иона в положение 1 ароматического цикла, связанное с ОН-группой. В то же время, в среде воды самыми стабильными будут σ -комплексы, образующиеся при присоединении гидрид-иона к атому углерода С-5 фенолят-аниона, и к атому углерода С-1 исходного *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамида.

2.4 Оценка биологической активности синтезированных соединений

Интенсивное развитие сельскохозяйственной отрасли производства включает в себя применение новых препаратов, способствующих не только повышению скорости роста и созревания сельскохозяйственных растений, но и направленных на предотвращение заболеваний, в том числе вызванных грибами-фитопатогенами. Не всегда используемые в растениеводстве вещества удовлетворяют всем требованиям в комплексе. Кроме того, нет однозначных данных о влиянии используемых фунгицидов и стимуляторов роста на сельскохозяйственные культуры и окружающую среду при долгосрочном применении.

2.4.1 Анализ фунгицидной активности веществ

Для ряда исследуемых соединений был проведен анализ на фунгицидную активность. Исследование проводилось *in vitro*. Использовались шесть грибов-фитопатогенов из Государственной коллекции патогенных организмов ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии», принадлежащих к различным таксономическим классам: *V. inaequalis* является возбудителем парши яблонь; *R. solani* относится к возбудителям ризоктониоза; *F. oxysporum* и *F. moniliforme* – к возбудителям фузариозов зерновых колосовых культур; *B. sorokiniana* вызывает образование корневых гнилей, а *S. sclerotiorum* – белых гнилей. Используя этот набор грибов, была изучена фунгицидная активность по отношению к возбудителям заболеваний сельскохозяйственных культур, наиболее часто встречающихся в центральной полосе России. Изучение радиального роста мицелия в присутствии исследуемых препаратов проводили по методике ВНИИХСЗР [91].

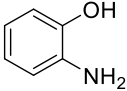
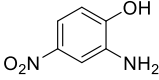
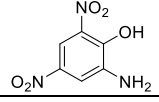
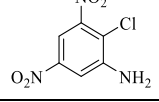
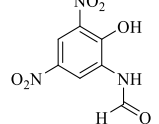
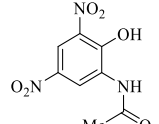
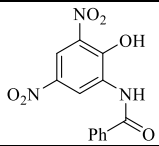
Водные растворы тестируемых соединений с концентрацией 30 мг/л вносили в расплавленный стерильный картофеле-сахарозный агар, который разливали по чашкам Петри. Небольшие кусочки мицелия грибов помещали на застывший агар и выдерживали при $25\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Контрольный срок в

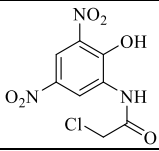
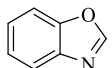
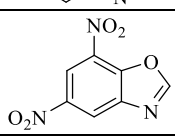
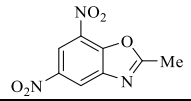
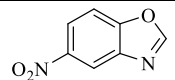
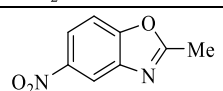
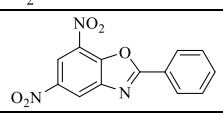
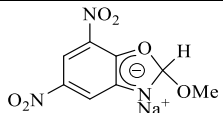
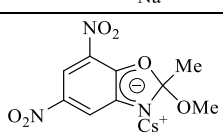
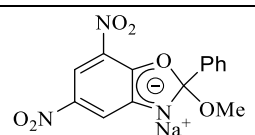
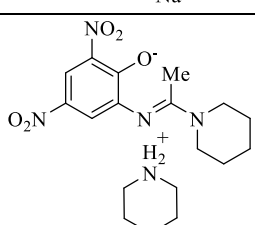
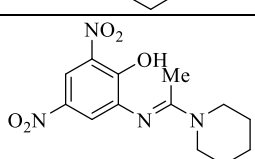
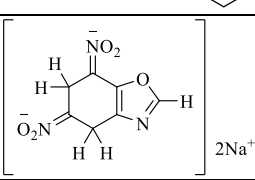
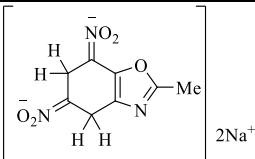
течении 3-х суток, по истечении которого измеряли радиальный размер мицелия. Подавление роста мицелия вычисляли по формуле Эббота. Повторяемость опыта была трехкратной.

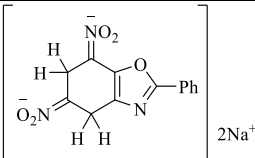
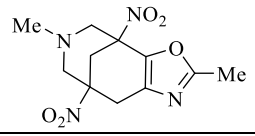
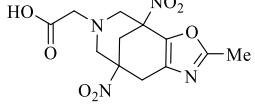
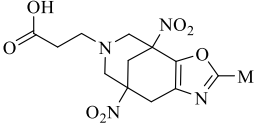
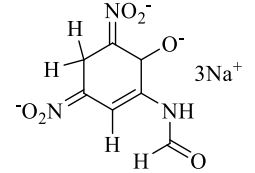
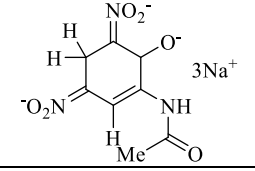
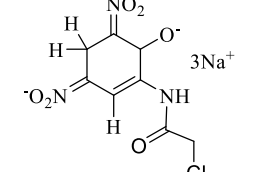
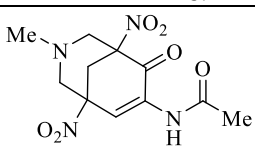
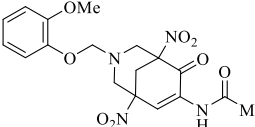
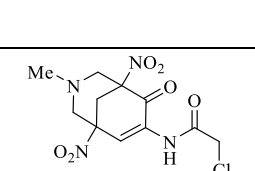
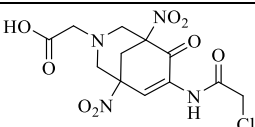
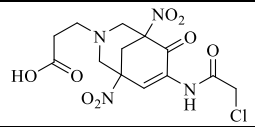
Параллельно изучали фунгистатичность эталонных препаратов сравнения, взятых из списка фунгицидов, разрешенных к применению на территории РФ [92]: препарат «Максим» (рекомендован для борьбы с *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *R. solani* и *B. Sorokiniana*), препарат «Профит Голд» (разработан против гриба *S. Sclerotiorum*) и препарат «Раек» (используется против *V. Inaequalis*). Данные по фунгистатичности тестируемых соединений представлены в таблице 17.

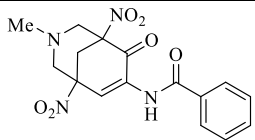
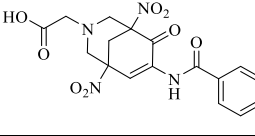
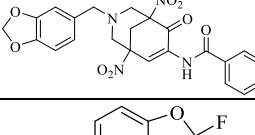
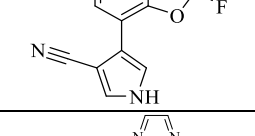
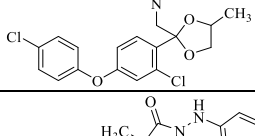
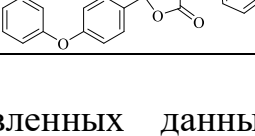
Таблица 17

Фунгистатичность соединений на 3-и сутки

№	Соединение/ Коммерческий препарат	Структура	Подавление роста мицелия, %					
			<i>F.</i> <i>moniliforme</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>S.</i> <i>Sclerotiorum</i>	<i>V. inaequalis</i>	<i>R.</i> <i>solani</i>	<i>B.</i> <i>sorokiniana</i>
1	2-аминофенол		80	81	62	-	91	86
2	2-амино-4- нитрофенол		51	53	-	68	89	58
3	3		6	-	-	64	9	5
4	2-хлор-4,6- динитроанилин		12	4	8	-	16	2
5	4a		-	-	-	-	44	90
6	4b		-	-	20	80	67	80
7	4c		-	11	20	16	-	80

8	4d		-	33	25	14	-	67
9	бензо[d]оксазол		54	51	100	100	100	100
10	9a		-	7	-	52	-	-
11	9b		34	37	17	60	67	39
12	11a		11	16	12	72	87	94
13	11b		40	49	8	80	-	81
14	11c		14	14	4	-	33	17
15	12a		16	-	15	25	-	-
16	12b			-	-	25	-	-
17	12g		32	24	22	48	100	28
18	16		6	6	11	39	-	7
19	17		24	13	-	35	20	-
20	19a		24	5	4	23	8	-
21	19b		-	14	33	46	-	-

22	19c		-	5	15	25	-	-
23	20c		48	-	-	37	32	-
24	20d		100	40	-	44	-	54
25	20e		100	40	-	19	-	-
26	22a		4	11	11	42	-	-
27	22b		16	17	9	42	-	-
28	22d		10	27	-	-	-	-
29	23e		-	25	4	11	11	-
30	23h		-	2	-	14	20	-
31	23l		8	28	25	-	-	-
32	23m		-	28	-	-	-	100
33	23n		17	22	25	-	29	67

34	23i		6	10	8	11	11	-
35	23j		-	14	10	18	11	-
36	23k		-	12	-	29	13	5
37	Флудиоксонил / «Максим»		60	56	-	-	100	100
38	Фамоксадон / «Ракс»		-	-	-	96	-	-
39	Дифеноконазол / «Профит-Голд»		-	-	20	-	-	-

Анализ представленных данных позволяет сделать вывод, что наибольшей фунгистатичностью по отношению к грибу *F. moniliforme* обладают 2-аминофенол, 2-(1,8-динитро-4-метил-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенил)этановая кислота (**20d**) и 3-(1,8-динитро-4-метил--3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенил)-пропановая кислота (**20e**). Угнетение роста мицелия в присутствии этих веществ составило 80, 100 и 100%, соответственно. Во всех трех случаях уровень фунгицидной активности превысил показатели эталонного препарата «Максим» (60 % подавления роста гриба).

2-Амино-4-нитрофенол, бензо[d]оксазол, 4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2-(6),4-диен (**20c**) продемонстрировали среднее значение ингибирующего действия по отношению к *F. moniliforme*. Процент подавления роста мицелия составил 51%, 54% и 48% по сравнению с контролем. Остальные тестируемые соединения показали низкий уровень фунгицидного воздействия или вообще не влияли на рост гриба.

По отношению к грибу *F. oxysporum* самый высокий уровень фунгицидной активности среди тестируемых соединений проявил 2-аминофенол. Процент подавления роста мицелия в этом опыте составил 81%. Ряд веществ продемонстрировали более низкие, чем 2-аминофенол, значения фунгистатичности. Так, 2-амино-4-нитрофенол ингибировал развития гриба на 53%, бензо[d]оксазол – на 51%, 2-метил-5-нитробензо[d]оксазол (**11b**) – на 49% по сравнению с контрольными образцами. Эти показатели близки к эталонным цифрам – 56%.

Данные таблицы 20 показывают, что гриб *S. sclerotiorum* проявляет наибольшую устойчивость к воздействию тестируемых веществ. Только обработка 2-аминофенолом и бензо[d]оксазолом выявила высокий уровень фунгистатичности (62 и 100%, соответственно). Ряд веществ угнетали рост гриба *S. sclerotiorum* с той же активностью, что и эталонный препарат «Профит-голд» (20% подавления роста мицелия грибов). Показатель фунгитоксичности *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамида (**4b**) и *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)бензамида (**4c**) составил - 20%, 2-фенил-2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазолида натрия (**12g**) – 22%, 2-хлор-*N*-(1,5-динитро-3-метил-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)-ацетамида (**23l**), *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)бензамида (**4d**) и 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)пропионовой кислоты (**23n**) – 25%, динатриевой соли 5,7-бис(ацинитро)-2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазола (**19b**) – 33%. Фунгицидное действие остальных тестируемых веществ оказалось ниже эталонного показателя или совсем не проявилось.

Наибольшее ингибирующее рост действие на гриб *V. inaequalis* проявили: бензо[d]оксазол (100% подавления роста мицелия), *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (**4b**) и 2-метил-5-нитробензо[d]оксазол (**11b**) (80% подавления роста мицелия). Эти показатели сравнимы с действием эталонного препарата «Раек», который угнетал рост гриба на 96%. Пять тестируемых соединений продемонстрировали уровень фунгицидной

активности выше 50%. Процент подавления роста мицелия в результате обработки гриба 5-нитробензо[d]оксазолом (**11a**) составил – 72%, 2-амино-4-нитрофенолом – 68%, 2-амино-4,6-динитрофенолом (**3**) – 64%, 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазолом (**9b**) – 60% и 5,7-динитробензо[d]оксазолом (**9a**) – 52%. В остальных образцах подавление роста мицелия составило ниже 50 % или вообще не наблюдалось.

Гриб *R. solani* оказался наиболее восприимчив к действию пяти веществ. Фунгицидная активность бензо[d]оксазола и 2-фенил-2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазолида натрия (**12g**) оказалась равной эталонному показателю и составила 100%. 2-Аминофенол, 2-амино-4-нитрофенол и 5-нитробензо[d]оксазол (**11a**) подавляли рост гриба на 91%, 89% и 87%, соответственно. Остальные анализируемые соединения не обнаружили каких-либо значительных результатов при изучении фунгистатичности по отношению к *R. solani*.

Высокий уровень фунгицидной активности по отношению к *B. sorokiniana* был выявлен при обработке гриба бензо[d]оксазолом и 2-(7-ацетамидо-8-оксо-1,5-динитро-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)уксусной кислотой (**23m**). В этих образцах рост мицелия был полностью остановлен. Сравнительно меньшие показатели фунгистатичности показали: 5-нитробензо[d]оксазол (**11a**) - 94% подавления роста мицелия; *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамид (**4a**) – 90%; 2-аминофенол – 86%; *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (**4b**), *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)бензамид (**4c**) и 2-метил-5-нитробензо[d]оксазол (**11b**) – 80%. Ряд тестируемых соединений подавили рост мицелия *B. sorokiniana* немного больше, чем на половину. Так, ингибирующее действие *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)бензамида (**4d**) и 2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-ил)пропионовой кислоты (**23n**) составило 67%, 2-амино-4-нитрофенола – 58%, а 2-(4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенил)этановой кислоты (**20d**) – 54%.

Остальные вещества не оказали какого либо значимого воздействия на рост мицелия *B. sorokiniana*.

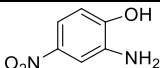
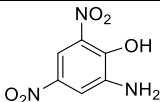
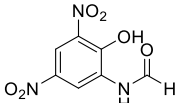
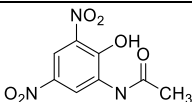
2.4.2 Оценка токсичности тестируемых соединений

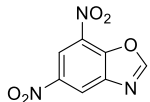
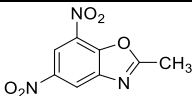
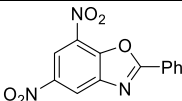
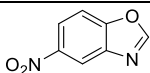
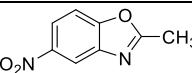
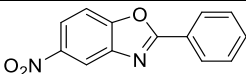
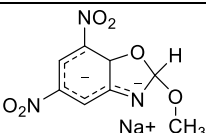
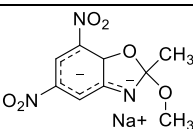
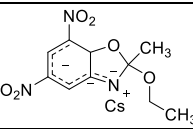
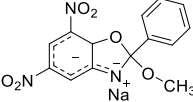
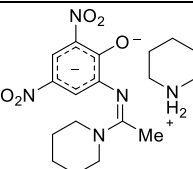
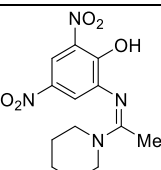
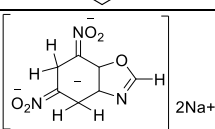
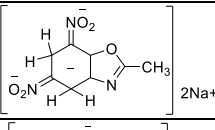
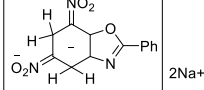
С целью оценки токсичности синтезированных соединений по отношению к сельскохозяйственным культурам была определена их способность стимулировать ростовые процессы на ранних стадиях развития растений. Фиксировалась энергия прорастания семян пшеницы, обработанных тестируемыми соединениями. Для исследования использовали семена пшеницы сорта «Эстер». Данный сорт включен в Государственный реестр селекционных достижений, который допущен к использованию в 2004 году. Предварительная обработка семян заключалась в стерилизации в 2,5%-ном растворе KMnO_4 . После этого семена проращивали на фильтровальной бумаге в растворе, состоящем из среды Кнопа с микроэлементами по Хогланду и тестируемого вещества в концентрации 10^{-4} моль/л. Контрольные образцы семян обрабатывали только средой Кнопа.

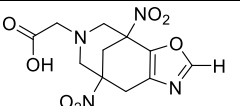
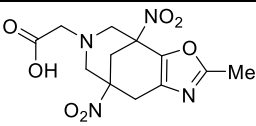
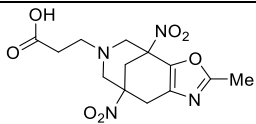
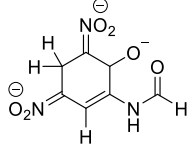
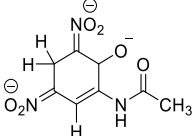
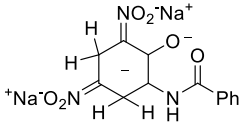
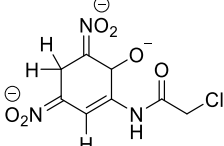
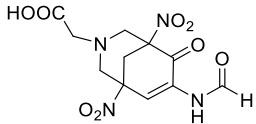
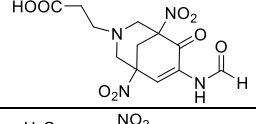
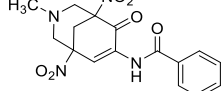
Энергии прорастания определяли по ГОСТ 12042-80 [93] и ГОСТ 12038-84 [94] на 3 сутки после замачивания и рассчитывали в процентах от общего числа высеянных семян. Результаты эксперимента представлены в таблице 18.

Таблица 18

Анализ энергии прорастания семян пшеницы, обработанных тестируемыми веществами

№	Соединение	Формула	Энергия прорастания*, %
1	2-амино-4-нитрофенол		60,0/60,0
2	3		100/60,0
3	4a		70,0/60,0
4	4b		20,0/60,0

5	бензо[d]оксазол		64,0/84,0
6	9a		92,0/84,0
7	9b		90,0/90,0
8	9c		85,0/90,0
9	11a		84,0/84,0
10	11b		82,5/90,0
11	11c		90,0/60,0
12	12a		90,0/83,3
13	12b		96,7/83,3
14	12c		80,0/60,0
15	12g		96,7/83,3
16	16		50,0/60,0
17	17		86,7/83,3
18	19a		33,3/50,0
19	19b		36,7/50,0
20	19c		76,7/83,3

21	20b		60,0/60,0
22	20d		70,0/60,0
23	20e		60,0/60,0
24	22a		30,0/50,0
25	22b		36,7/50,0
26	22c		40,0/50,0
27	22d		23,3/50,0
28	23a		50,0/60,0
29	23c		50,0/60,0
30	23i		50,0/60,0

* Числитель – тестируемое вещество, знаменатель – вода

Данные, представленные в таблице 18, позволяют сделать вывод, что наибольшим стимулирующим прорастание семян действием обладают 2-амино-4,6-динитрофенол (**3**), 5,7-динитробензо[*d*]оксазол (**9a**), 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазол (**9b**), 2-фенил-5-нитробензо[*d*]оксазол (**11c**), 2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазол (**12a**), 2-метил-2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазол (**12b**) и 2-фенил-2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазол (**12g**). Энергия

прорастания семян, обработанных указанными веществами, варьируется от 90 до 100 %, что превышает контрольные показатели.

Также высокие значения биологической активности продемонстрировали *N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамид (**4a**), 5-нитробензо[*d*]оксазол (**11a**), 2-метил-5-нитробензо[*d*]оксазол (**11b**), 2-фенил-5,7-динитробензо[*d*]оксазол (**9c**), 2-(4-метил-3-окса-1,8-динитро-5,10-диазатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]додека-2(6),4-диенил)этановая кислота (**20d**), (*E*)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенол (**17**) и 2-метил-2-этокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолида цезия (**12c**). В растворах этих соединений проросло в течение 3 суток от 70 до 90 % семян. В среднем полевая всхожесть составляет для зерновых 60-70 %. Таким образом, значительная часть протестированных соединений активизирует ростовые процессы в семенах пшеницы и повышает качество обработки зерновых культур.

Таблица 19

Биометрические показатели проростков пшеницы

Соединение	Длина побега, см		
	8 сут.	16 сут.	24 сут.
5-нитро-2-метилбензоксазол (11b)	2,1 ± 0,1	26,2 ± 0,4	45,9 ± 0,7
2-метил-5,7-динитробензоксазол (9b)	1,3 ± 0,1	25,8 ± 0,5	45,5 ± 0,5
2-фенил-5,7-динитробензоксазол (9c)	1,3 ± 0,1	26,2 ± 0,8	46,3 ± 0,6
Контроль (вода)	2,4 ± 0,2	19,6 ± 1,4	38,8 ± 1,2

Не меньший интерес вызывает также и исследование влияния рассматриваемых соединений на дальнейший рост и развитие растений пшеницы. В этом эксперименте были задействованы 2-метил-5-нитробензо[*d*]оксазол (**11b**) и его динитропроизводные (**9b,c**). Биометрические замеры (высота побегов) проводили на 8-е, 16-е и 24-е сутки проведения опыта. При математической обработке измерений высоты растений учитывались стандартные отклонения [95]. Динамика

биометрических изменений представлена в таблице 22. Из таблицы видно, что на 8 сутки с начала эксперимента наибольший прирост продемонстрировали растения пшеницы в контрольных образцах (2,35 см). Все тестируемые вещества угнетали рост побегов пшеницы. Обработка 2-метил-5-нитробензо[d]оксазолом (**11b**) снизила скорость роста побегов на 11,9%, 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазолом (**9b**) – на 43,8%, а 2-фенил-5,7-динитробензо[d]оксазолом (**9c**) – на 45,1%.

На 16-е сутки после начала эксперимента высота побегов растений, обрабатываемых изучаемыми веществами, была больше, чем у контрольных сеянцев. Действие 2-метил-5-нитробензо[d]оксазола (**11b**) привело к превышению размеров растений пшеницы контрольные образцы на 34%. 2-Метил-5,7-динитробензо[d]оксазол (**9b**) активизировал ростовые процессы на 32%, а 2-фенил-5,7-динитробензо[d]оксазол (**9c**) – на 34,2%.

Аналогичная тенденция сохранилась и на 24 сутки эксперимента. В результате обработки всеми используемыми веществами скорость роста растений увеличилась: 2-метил-5-нитробензо[d]оксазолом (**11b**) – на 18,25%, 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазолом (**9b**) – на 17,15%, а 2-фенил-5,7-динитробензо[d]оксазолом (**9c**) – на 19,16%. Таким образом, результаты эксперимента позволяют сделать вывод: все используемые в опыте вещества проявляют высокую способность стимулировать рост растений пшеницы при длительном периоде обработки.

На следующем этапе работы 2-аминофенол и его нитропроизводные были также протестированы на биологическую активность по отношению к растениям моркови сорта «Первый сбор». Были изучены такие показатели качества продукции как содержание сахаров [96], β -каротина [98] и аскорбиновой кислоты [97] в корнеплодах. Кроме того, определяли влияние изучаемых соединений на накопление нитратов в корнеплодах моркови [99]. Опытные растения моркови обрабатывали растворами 2-аминофенола, 2-амино-4-нитрофенола, 2-амино-4,6-динитрофенола с концентрацией $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, контрольные растения поливали водой. Данные, характеризующие

влияние тестируемых соединений на изменение химического состава корнеплодов моркови представлены в таблице 20.

Таблица 20

Сравнительный анализ химического состава корнеплодов моркови сорта «Первый сбор» после обработки производными 2-аминофенола

Показатели	2-аминофенол	2-амино-4-нитрофенол	2-амино-4,6-динитрофенол	Контроль (вода)
Содержание редуцирующих сахаров, %	2,28	3,42	2,41	2,59
Содержание сахарозы, %	1,28	2,32	1,36	0,33
Истинное содержание сахаров (глюкозы, фруктозы и сахарозы), %	3,56	5,74	3,77	2,92
Содержание аскорбиновой кислоты, мг %.	0,088	0,132	0,132	0,088
Содержание β -каротина, мг %.	0,3349	0,8528	0,5044	0,5564
Содержание нитрат ионов, мг/кг.	2,77	2,13	3,16	3,43

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что наиболее активное действие на синтез БАВ в корнеплодах моркови оказывает 2-амино-4-нитрофенол. Обработка растений этим веществом приводит к росту на 96,6% содержания сахаров, аскорбиновой кислоты на 50%, β -каротина на 53,3% и к уменьшению на 38% накопления нитрат-ионов по сравнению с контрольными опытами.

Влияние бензо[d]оксазола и его нитропроизводного на изменение химического состава плодов сельскохозяйственных растений изучали по отношению к томатам сорта «Санька». В этом эксперименте также определяли содержание сахаров, аскорбиновой кислоты, кислотность и накопление нитрат-ионов. Опытные данные представлены в таблице 21. Анализ представленных в таблице данных иллюстрируют высокую биологическую активность 5-нитробензо[d]оксазола, значительно превышающую действие бензо[d]оксазола. Содержание первичных сахаров в плодах томатов после обработки возросло в 2,2 раза по сравнению с контролем. Количество сахарозы превысило контрольные показатели в 2,6

раза. Как следствие увеличилось общее содержание сахаров почти на 140% по сравнению с растениями, обрабатываемыми водой. 5-Нитробензоксазол также оказал положительное воздействие на синтез аскорбиновой кислоты. Ее содержание в плодах томатов превысило контроль на 50%. Кислотность опытных образцов возросла на 40% по сравнению с контрольными растениями. Содержание нитрат-ионов в плодах растений под действием 5-нитробензоксазола незначительно снизилось и составило 99% от контрольных показателей.

Таблица 21

Сравнительный анализ химического состава плодов томатов сорта «Санька» после обработки производными бензо[d]оксазола

Показатели	Бензоксазол	5-Нитро-бензоксазол	Контроль (вода)
Содержание редуцирующих сахаров, %	3,11	5,58	2,53
Содержание сахарозы, %	1,03	5,02	1,93
Истинное содержание сахаров, %	4,15	10,70	4,46
Содержание аскорбиновой кислоты, мг %	0,014	0,132	0,088
Кислотность, %.	1,7	2,8	2,0
Содержание нитрат-ионов, мг/кг.	4,7	4,5	4,55

* * *

Таким образом, изучение фунгистатических свойств синтезированных веществ по отношению к возбудителям распространенных заболеваний сельскохозяйственных растений *in vitro* показало, что ряд веществ проявляет активность, сопоставимую или даже большую по сравнению с коммерческими препаратами, рекомендованными к применению для борьбы с *V. inaequalis*, *S. sclerotiorum*, *R. solani*, *F. moniliforme*, *F. oxysporum*, *B. Sorokiniana*. Обобщая приведенные выше данные, можно утверждать, что ряд изучаемых веществ не проявляет токсичность по отношению к овощным и зерновым культурам, и более того, обладая высокой биологической активностью, стимулирует ростовые процессы в растениях и положительно влияет на содержание БАВ в плодах.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Синтез *N*-ацильных производных 2-гидрокси-3,5-динитроанилина и нитробензоксазолов

3.1.1. Синтез *N*-ацилированных 2-гидрокси-3,5-динитроанилинов

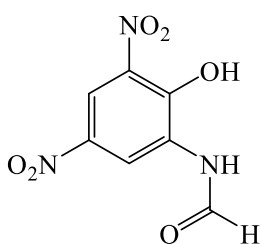
2-Амино-4,6-динитрофенол (пикраминовая кислота) (3)

Восстановление одной нитрогруппы в 2,4,6-тринитрофеноле (1) проводили по литературной методике [100]. Выход 98%. Т.пл. 170-171°C (лит. 168-170°C [100]).

N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)формамид (4a)

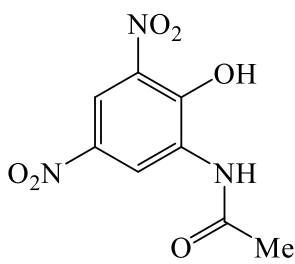
Раствор 0,23 г (1,155 ммоль) 2-амино-4,6-динитрофенола (3) в 10 мл безводной HCOOH перемешивали при 50-60 °C в течение 2 час. После этого порциями добавляли 0,1 г (2,22 ммоль) безводного HCOONa. Реакционную массу нагревали в течение 6 час на водяной бане, охлаждали, переносили в стакан со льдом и оставляли в холодильнике на ночь. Выпавший темно-коричневый осадок отделяли, промывали несколько раз холодной H₂O и высушивали на воздухе.

Выход 97%, т. пл. 196-198 °C, *R_f* 0.71. ИК: 3380 ν (NH-амид), 3070 ν (CH_{алиф}), 1695 ν (C=O), 1672 ν (C-N), 1441 ν (C=C), 1552 ν_{as} (NO₂), 1340 ν_s (NO₂). ЯМР ¹H: 10.21 с (1H, CONH); 9.82 ш.с. (1H, NH), 9.16 д (1H, H³, *J* 2.8 Гц); 8.48 д (1H, H⁵, *J* 2.8 Гц). ЯМР ¹³C (D₂O): 150.0 (C¹), 131.2 (C²), 117.8 (C³), 137.3 (C⁴), 116.1 (C⁵), 134.8 (C⁶), 161.7 (C=O). Найдено, *m/z*: 226.0099 [M+H]⁺. C₇H₅N₃O₆. Вычислено, *m/z*: 226.0106.



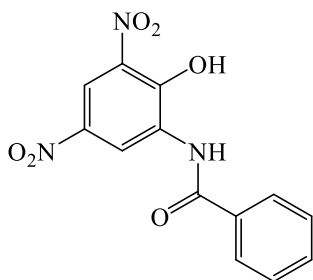
N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (4b) был получен по

литературной методике [77]. Выход 98%, т. пл. 205-206°C (лит. 204°C [77]), *R_f* 0.81. ИК: 3386 ν (NH-амид, ν (OH)), 3073 ν (CH_{алиф}), 1697 ν (C=O), 1688 ν (C-N), 1554 ν_{as} (NO₂), 1452 ν (C=C), 1344 ν_s (NO₂), 907 ν (C-N). ЯМР ¹H: 9.97 д, 8.48 д (H³, H⁵, *J* 2,8 Гц.), 9.75 ш.с (1H, NH),



2,18 с. (3H, COMe). ЯМР ^{13}C (D_2O): 152.07 (C^1), 131.41 (C^2), 117.73 (C^3), 135.18 (C^4), 116.57 (C^5), 135.52 (C^6), 169.63 ($\text{C}=\text{O}$).

N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)бензамид (4c) был получен по



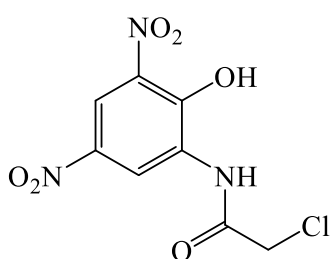
литературной методике [77]. Выход 66%, Т.пл. 224-226°C (лит. 170-174°C [77]), R_f 0.76. ^1H ЯМР: 9.13 д (H^6 , J 2.1 Гц), 8.91 д (H^4 , J 2.1 Гц), 8.30 д ($\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$, J 7.2 Гц), 7.78 т ($\text{H}^{4'}$, J 7.2 Гц), 7.72 т ($\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$, J 7.2 Гц).

^{13}C ЯМР: 166.60 (C^2), 146.88 (C^{7a}), 145.23 (C^7), 144.16 (C^5), 133.61 ($\text{C}^{4'}$), 132.26 (C^{3a}), 129.69 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{5'}$), 128.09 ($\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 124.53 (C^1), 121.31 (C^6), 116.66 (C^4).

2-Хлор-*N*-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)ацетамид (4d)

К раствору 1,98 г (0,01 моль) пикраминовой кислоты в 8 мл ацетона добавляли предварительно охлажденную до 0-5 °С смесь 1,24 г (0,01 моль) 2-хлорацетилхлорида, 5 г (0,03 моль) соды и 12 мл воды. Реакционную массу доводили до кипения и выдерживали при постоянном перемешивании в течение 6 час. Затем смесь охлаждали, выливали на лед, отфильтровывали оранжевый осадок, который промывали H_2O и перекристаллизовывали из этилацетата.

Выход 88%. Т.пл. 183-185°C, R_f 0,68. ЯМР ^1H : 8.53 д (1H, H^5 , 4J 3.10),



8.85 д (1H, H^3 , 4J 3.10), 9.82 ш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C : 43.43 (CH_2Cl), 111.44 (C^3), 119.71 (C^5), 126.67 (C^4 , C^6), 132.93 (C^2), 162.74 (C^1), 164.46 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, m/z : 275.9851 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 275.9844.

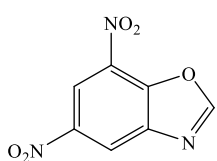
6,8-Динитро-2-Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)он (8) был получен по литературной методике [78]. Выход 48%. Т.пл. = 260-262°C (лит. 256-258°C [78]). R_f = 0,74. Найдено, m/z : 238.0112 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 238.0106.

3.1.2 Синтез нитробензо[*d*]оксазолов

5,7-Динитробензо[*d*]оксазол (9a)

Раствор 1,46 г (7,34 ммоль) пикраминовой кислоты в 25 мл триэтоксиортоформиата выдерживали 2 час при комнатной температуре, затем нагревали 8 час при температуре 80-85°C. После охлаждения смесь переносили в стакан с водой и льдом и оставляли в холодильнике на 24 час. Выпавший осадок отделяли, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из *o*-ксилола.

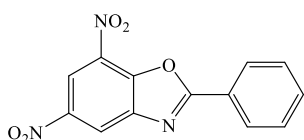
Выход 89%, т. пл. 142-145°C. ИК: $\nu(\text{CH}_{\text{аром}})$ 3067 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1611, $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1532, $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1343. ^1H ЯМР: 9.32 с (H^2), 9.18 ш.с (H^6), 8.95 ш.с (H^4). ^{13}C ЯМР: 158.61 (C^2), 145.87 ($\text{H}^{7\text{a}}$), 144.09 (H^7), 143.46 (C^5), 132.58 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 122.33 (C^6), 117.23 (C^4). Найдено m/z : 210.0143 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 210.0145.



2-Метил-5,7-динитробензо[d]оксазол (9b): получен по литературной методике [77]. Выход 85%, коричневые игольчатые кристаллы. Т.пл. 190-192 °C (лит. 193 [77]), R_f 0.78. ИК: 3037, 3101 ($\text{C-H}_{\text{аром}}$), 2939, 2887 ($\text{C-H}_{\text{алиф.}}$), 1618 ($\text{C}=\text{C}$), 1533 (NO_2)_{as}, 1346 (NO_2)_s. ЯМР ^1H : 2.82 с (3H, CH_3), 8.87 д (1H, 4J 2.1, H^4), 9.01 д (1H, 4J 2.1, H^6). ЯМР ^{13}C : 14.28 (CH_3), 116.24 (C^4), 120.86 (C^6), 131.81 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 143.77 (C^5), 144.79 (C^7), 146.83 ($\text{C}^{7\text{a}}$), 169.28 (C^2). Найдено, m/z : 224.0301 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 224.0302.

Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены изотермическим упариванием раствора соединения **9b** в ДМА. Данные РСА соединения **9b** были депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1854621).

2-Фенил-5,7-динитробензо[d]оксазол (9c): синтезировали по литературной методике [77]. Выход 77%, сероватые кристаллы. Т. пл. 224-226 °C (лит. 219-220 °C [77]), R_f 0.63. ИК: 3041, 3099 ($\text{C-H}_{\text{аром}}$), 1622 ($\text{C}=\text{C}$), 1532 (NO_2)_{as}, 1344 (NO_2)_s. ЯМР ^1H : 7.72 т (2H, 3J 7.2, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$), 7.78 т (1H, $\text{H}^{4'}$ 3J 7.2), 8.29 д (2H, 3J 7.2, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$), 8.91 д (1H, H^4 4J 2.1), 9.13 д (1H, H^6 4J 2.1). ЯМР ^{13}C : 124.53 ($\text{C}^{1'}$), 128.09 ($\text{C}^{2'}$, $\text{C}^{6'}$), 129.69 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{5'}$), 133.61 ($\text{C}^{4'}$), 116.66

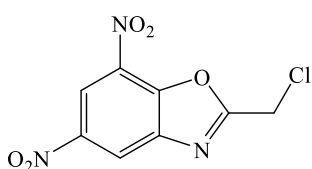


(C⁴), 121.31 (C⁶), 132.26 (C^{3a}), 144.16 (C⁵), 145.23 (C⁷), 146.88 (C^{7a}), 166.60 (C²).
Вычислено, %: С 54.75; Н 2.47; N 14.73. C₁₃H₇N₃O₅ Найдено, %: С 54.78; Н 2.45; N 14.82.

2-(Хлорметил)-5,7-динитробензо[d]оксазол (9d)

К раствору 0,26 г (1,1 ммоль) 2-хлор-N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)-ацетамида (**4d**) в 12 мл (1,1 ммоль) Ас₂О добавляли конц. H₂SO₄. Реакционный раствор выдерживали 2 час при комнатной температуре, затем 8 час нагревали при температуре 80°C. После охлаждения смесь переносили в стакан с водой и льдом и оставляли в холодильнике на 24 час. Выпавший осадок отделяли, промывали водой, высушивали и перекристаллизовывали из смеси ацетон-МеОН (1:1).

Выход 78%. Т. пл. 126-128°C, R_f 0.58. ЯМР ¹H: 8.81 д (1H, H⁶, ⁴J 2.1),



8.25 д (1H, H⁴, ⁴J 2.1), 5.11 с (2H, CH₂Cl). Найдено,

%: С 36.81, Н 1.77, N 16.33. C₈H₄ClN₃O₅.

Вычислено, %: С 37.31, Н 1.58, N 16.32.

5-Нитробензо[d]оксазол (11a) синтезировали по литературной методике [101]. Т.пл. 124-125 °С (лит 124-125°C [101]). R_f0.82. ЯМР ¹H: 9,03 с (1H, H²), 8.69 д (1H, H⁴, J 2.3), 8.37 д.д (1H, H⁶, J 9.02, 2.3), 8,05 д (1H, H⁷, J 9.0). ЯМР ¹³C: 157,27 (C²), 116,26 (C⁴), 121,6 (C⁶), 140,02 (C^{3a}), 144,95 (C⁵), 112,05 (C⁷), 153,03 (C^{7a}). Вычислено, %: С 51.23, Н 2.46, N 17.07. Найдено, %: С 52.04, Н 2.55, N 17.03. C₇H₄N₂O₃.

Синтез 2-метил-5-нитробензо[d]оксазола (11b)

К смеси 2,1 г (0,01 моль) 2-амино-4-нитрофенола и Ас₂О по каплям при перемешивании добавляли конц. H₂SO₄, нагревали 6 час при кипячении, охлаждали, осадок отделяли, промывали водой и перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход 91%, коричневые игольчатые кристаллы. Т.пл. 130-132°C (лит. 128-129°C [102]), R_f 0.75. ЯМР ¹H: 2.69 с (3H, CH₃), 8.49 д. (1H, H⁴, ⁴J 1.83), 8.26 д.д. (1H, H⁶, J 8.85, 1.83), 7.90 д. (1H, H⁷, J 8.85). ЯМР ¹³C: 14.16 (CH₃), 167.76 (C²), 114.89 (C⁴), 120.64 (C⁶), 141.41 (C^{3a}), 144.56 (C⁵),

111.07 (C⁷), 154.07 (C^{7a}). Вычислено, %: С 53.94, Н 3.39, N 15.73. Найдено, %: С 55.01, Н 3.31, N 15.79. C₈H₆N₂O₃.

2-Фенил-5-нитробензо[d]оксазол (11с)

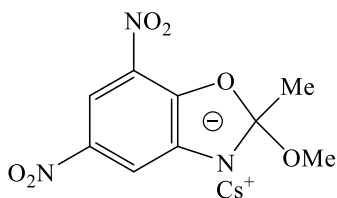
Полифосфорную кислоту нагрели до 60° С, чтобы она стала жидкой. Затем нитро-*о*-аминофенол добавляли порциями в течении 30-40 минут до полного растворения. После добавили бензойную кислоту. Доводили до температуры 155°С в течении 2 часов, затем еще выдерживали при 200°С в течении 1 час. Смесь охладили до комнатной температуры, выпавший осадок отделяли, промывали H₂O, сушили и перекристаллизовали из смеси изопропилового спирта и диметилацетамида (1:1). Т.пл. 176-177°С (лит. 176°С [103]). R_f 0.57. ЯМР ¹H: 8.65 д (1H, ⁴J 2,14, H⁴), 8.33 д.д (1H, H⁶, ⁴J 8.85, 2.14), 8.04 д (1H, H⁷, ⁴J 8.85). 8,22 д (H^{2'}, H^{6'}), 7,65 т (H^{3'}, H^{5'}), 7,71 т (H^{4'}). ЯМР ¹³C: 14.16 (CH₃), 167,27 (C²), 115,57 (C⁴), 121,38 (C⁶), 141,8 (C^{3a}), 145,01 (C⁵), 111,69 (C⁷), 153,93 (C^{7a}), 125,37 (C^{1'}), 127,68 (C^{2',6'}), 129,41 (C3', C^{5'}), 132,82 (C^{4'}). Вычислено, %: С 65.00, Н 3.36, N 11.16. Найдено, %: С 65.19, Н 3.31, N 12.02. C₁₃H₈N₂O₃.

3.2. Взаимодействие нитробензо[d]оксазолов с нуклеофильными агентами

3.2.1. Образование 5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазалидов цезия (натрия)

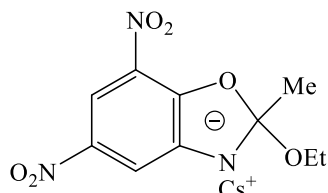
Общая методика синтеза 2-R-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]-оксазалидов цезия (12b-f). В колбу загружали 0,23 г (1 ммоль) 2-метил-5,7-динитробензоксазола, 0,327 г (1 ммоль) Cs₂CO₃ и 11 мл соответствующего спирта. После перемешивания магнитной мешалкой в течении 1 часа полученную смесь выдерживали около 12 часов. При этом выпадает ярко-красный осадок, который подкисляли соляной кислотой, отфильтровывали и сушили на воздухе.

2-Метил-2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазалид цезия (12b): Выход 97%, ярко-красные кристаллы. ЯМР ¹H:



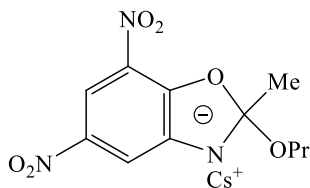
1.71 с (CH₃), 3,68 с (OCH₃), 7.23 д (H⁴, *J* 0.1), 8.49 д (H⁶, *J* 0.1); ЯМР ¹³С: 16.59 (CH₃), 52.66 (OCH₃), 114.73 (C⁴), 120.46 (C⁶), 126.48 (C^{7a}), 135.03 (C⁷), 144.09 (C^{3a}), 162.62 (C²), 164.33 (C⁵). Вычислено, %: С 27.93, Н 2.08, N 10.86. Найдено, %: С 28.02, Н 2.11, N 10.06. C₉H₈CsN₃O₆.

2-Метил-2-этокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазолид цезия



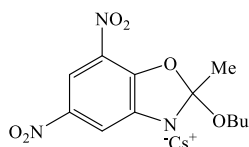
(12c): Выход 99%, ярко-красные кристаллы. ЯМР ¹Н: 1,68 с (CH₃), 1.27 т и 4.13 кв (OC₂H₅, *J* 7.0), 7.19 д (H⁴, *J* 0.1), 8,45 д (H⁶, *J* 0.1). ЯМР ¹³С: 16.82 (CH₃), 60.74, 14.05 (OC₂H₅), 114.42 (C⁴), 120.42 (C⁶), 126.14 (C^{7a}), 135.15 (C⁷), 144.14 (C^{3a}), 161.23 (C²), 164.23 (C⁵). Вычислено, %: С 29.94, Н 2.51, N 10.48. Найдено, %: С 30.09, Н 2.58, N 10.23. C₁₀H₁₀CsN₃O₆.

2-Метил-2-пропокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазолид цезия



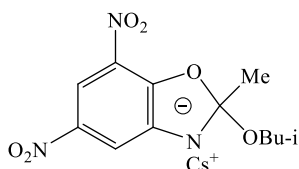
(12d): Выход 96%, ярко-красные кристаллы. ¹Н ЯМР: 1,68 с (CH₃); 0.95 т, 1.66 м, 4.04 т (OC₃H₇, *J*=7.0 Гц); 7.19 д (H⁴, *J* 0.1); 8,45 д (H⁶, *J* 0.1); ¹³С ЯМР: 16.77 (CH₃), 66.55, 21.43, 10.4 (OC₃H₇), 114.40 (C⁴), 120.41 (C⁶), 126.14 C^{7a}), 135.19 (C⁷), 144.12 (C^{3a}), 161.10 (C²), 164.23 (C⁵). Вычислено, %: С 31.83, Н 2.91, N 10.12. Найдено, %: С 31.89, Н 2.98, N 10.02. C₁₁H₁₂CsN₃O₆.

2-Метил-2-бутокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазолид цезия



(12e): Выход 97%, ярко-красные кристаллы. ¹Н ЯМР: 1,68 с (CH₃); 0.95 т, 1.40 м, 1.65 м, 4.08 т (OC₄H₉, *J* 7.0 Гц), (*J* 7.0); 7.18 д (H⁴, *J* 0.1); 8,45 д (H⁶, *J* 0.1). ¹³С ЯМР: 16.77 (CH₃), 66.75, 22.89, 21.18, 10.46 (OC₄H₉), 114.42 (C-4), 120.38 (C-6), 126.16 (C^{7a}), 135.20 (C⁷), 144.14 (C^{3a}), 162.14 (C²), 164.23 (C⁵). Вычислено, %: С 33.58, Н 3.29, N 9.79. Найдено, %: С 33.79, Н 3.31, N 9.62. C₁₂H₁₄CsN₃O₆.

2-Метил-2-изобутокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазолид

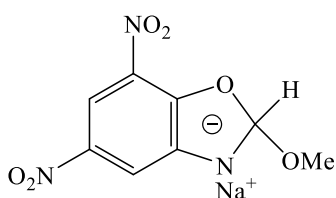


цезия (12f): Выход 97%, ярко-красные кристаллы. ¹Н ЯМР: 1,69 с (CH₃); 0.91 д, 1.95 м, 4.00 д (OC₄H₉, *J* 7.0);

H⁴ д. 7.19 (*J* 0.1 Гц); H⁶ д. 8,46 (*J* 0.1 Гц); Вычислено, %: С 33.58, Н 3.29, N 9.79. Найдено, %: С 33.69, Н 3.38, N 9.70. C₁₂H₁₄CsN₃O₆.

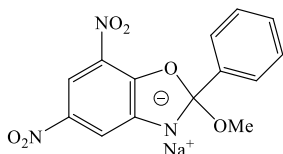
При получении натриевых солей 2-*R*-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазolidов вместо карбоната цезия использовали карбонат натрия.

2-Метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазolid натрия (12a):



Выход 95%, ярко-красные кристаллы. ЯМР ¹H: 1,71 с (CH₃), 3.68 с (OCH₃), 7.23 д (H⁴, *J* 0.1); 8.49 д (H⁶, *J* 0.1); ЯМР ¹³C: 16.59 (CH₃), 52.66 (OCH₃), 114.73 (C⁴), 120.46 (C⁶), 126.48 (C^{7a}), 135.03 (C⁷), 144.09 (C^{3a}), 162.62 (C²), 164.33 (C⁵). Вычислено, %: С 36.52, Н 2.30, N, 15.97. Найдено, %: С 36.62, Н 2.58, N 15.53. C₈H₆NaN₃O₆.

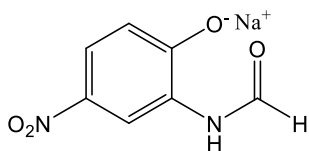
2-Фенил-2-метокси-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазolid натрия



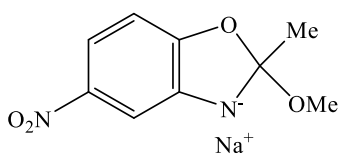
(12g): Выход 96%, ярко-красные кристаллы. ¹H ЯМР: 3.68 с (OCH₃); 7.20 д (H⁴, *J* 0.1); 8.49 д (H⁶, *J* 0.1); 7.70 т (2H, ³*J* 7.2, H^{3'}, H^{5'}), 7.88 т (1H, H^{4'}, ³*J* 7.2), 8.19 д (2H, ³*J* 7.2, H^{2'}, H^{6'}), Вычислено, %: С 49.57; Н 2.97; N 12.39. Найдено, %: С 50.02; Н, 3.09; N 11.97. C₁₄H₁₀NaN₃O₆.

Общая методика взаимодействия метоксида натрия с 2-*R*-5-нитробензо[*d*]оксазолами. Загружали 0,22 г 2-*R*-5-нитробензоксазола, 0,326 г Na₂CO₃ и 10 мл MeOH. Полученную смесь перемешивали в течении 14 часов. При этом выпадает ярко-красный осадок, который отфильтровывали и сушили на воздухе.

N-(2-гидрокси-5-нитрофенил)формамид (14a): Выход 98%, ярко-красные кристаллы, т. пл. 254-256⁰С. ¹H ЯМР: 9,35 ш.с (NH), 8,79 д (H-3; 3,1), 8,29 с (COH), 7,69 д.д (H-5; 9,3; 3,1), 6,05 д (H-6; 9,4). ¹³C ЯМР: 170,85 (C-1), 159,54 (COH), 127,88 (C-4), 126,79 (C-2), 124,2 (C-5), 115,53 (C-6), 113,24 (C-3).



2-метил-2-метокси-1,2-дигидро-5-нитробензо[d]оксазол натрия **(13b)**. Выход 50 %, ярко-красные кристаллы. ^1H ЯМР: 7,60 д.д (H-5; 9,16; 3,05), 7,21 д (H-4; 3,05), 5,95 д (H-6; 9,15)



3.2.2 Реакции присоединения аминов

2-Метил-2-(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[d]оксазол калия **(15)**: К раствору 2-метил-5,7-динитробенз[d]оксазола **(9b)** в метаноле медленно по каплям добавляли раствор аммиака в течение 30 минут. Далее реакционную смесь нагревали до температуры 20-30°C и порциями, в течение 10 минут, добавляли карбонат калия, поддерживая температуру не выше 30°C. Реакционную систему выдерживали при 35-40°C в течение 24 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали смесью ацетона и бензола (1:1 по объему), перекристаллизовывали из ацетона, сушили в эксикаторе над безводным хлоридом кальция.

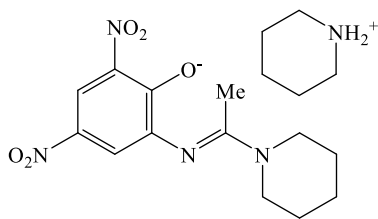
Выход 89%, ярко-красные кристаллы. ^1H ЯМР: 8.39 с. (H-4); 7.09 с (H-4); 6.60 ш.с (NHCH₃); 2.67 с (NHCH₃); 1.59 с (CH₃). ЯМР ^{13}C : 157.66 (C-5); 157.65 (C-2); 142.59 (C^{3a}); 134.92 (C-7); 119.44 (C-6); 114.58 (C-4); 27.51 (NHCH₃); 17.37 (CH₃). Найдено, % С 36.88; Н 3.13; N 19.15. C₉H₉N₄O₅K.

Вычислено, % С 36.98; Н 3.10; N 19.17.

(E)-2,4-Динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолят пиперидиния **(16)**: К раствору 0,5 г (2,2 ммоль) 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазола **(1)** в 20 мл безводного ацетона добавляли пару капель пиперидина, перемешивали 7 суток при 45-50 °С. Затем смесь выливали в 100 мл холодной воды и оставляли на 2 суток. Выпавшие ярко-

красные кристаллы отфильтровывали, промывали несколько раз водой, высушивали и перекристаллизовывали из ацетона.

Выход 87%, ярко-красные кристаллы, R_f 0.82. Т.пл. 84-86°C. ЯМР ^1H :

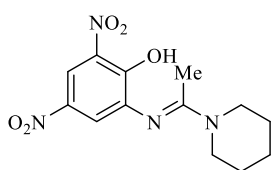


1.61 с. (3H, CH_3). 8.41, д. (1H, H-3 J 3.36 Гц); 7.14 д. (1H, H-5 J 3.05 Гц), (Pip) 3.43 т.; 5.19 т. (2H, H-2', H-6' J 2.6 Гц), 1.60 м.; 1.55 м. (2H, H-3'', H-5''), (Pip H^{2+}) 2.99 т., 5.49 т. (2H, H-2'', H-6'' J 2.6 Гц), 1.65 м., 1.51 м. (2H, H-3'', H-5''). ЯМР ^{13}C : 15.68 (CH_3), (Pip) 45.42 (C-2, C-6), 24.15 (H-3), 21.17 (C-5), (Pip H^{2+}) 45.89 (C-2, C-6), 25.19 (H-3), 22.26 (C-5). Найдено, %: C 120.52, H 18.97; N, 34.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, %: C 119.88, H 17.99, N 35.17.

(E)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенол (17).

Раствор (E)-2,4-динитро-6-((1-пиперидин-1-ил)этилиден)аминофенолята пиперидиния **(16)** 0,65 г (1.65 ммоль) и 0.2478 г (3.3 ммоль) глицина в ацетоне, перемешивали 2 суток при 35-40°C, затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно подкисляли водным раствором H_3PO_4 до pH 2. Выпавший ярко-желтый осадок отделяли, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из безводного MeOH.

Выход 93%, R_f 0.72, т.пл. 100-102°C. ЯМР ^1H :



(1H, H-5), 2.10 с (3H, CH_3), 3.69 т (2H, H-2', H-6'), 1.68 м (3H, H-3', H-4', H-5'); ЯМР ^{13}C : 164,95 (C-1); 163,15 (C=N); 136,74 (C-2); 123,79 (C-3); 125,66 (C-4); 124,48 (C-5); 131,41 (C-6), 45.49 (C-2', C-6'), 16,40 (CH_3), 22.07 (C-4'), 22.87 (C-3', C-5'). Найдено, m/z : 309.1197 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 309.1193.

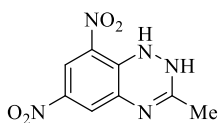
3-Метил-6,8-динитро-1,2-дигидробензо[e][1,2,4]триазин (18):

Растворили 0.5 г (0.02242 ммоль) 2-метил-5,7-динитробенз[d]оксазола в бензоле и 1.5 мл гидразин гидрата, затем грели до 25-30°C течение 3-х часов, после чего добавили лед и оставили в холодильнике на 10-15 мин, ярко-

красные кристаллы отфильтровывали и промывали метанолом. Осадок перекристализовали из ацетона.

Выход 82 %, т. пл. 217-219 °С, R_f 0.70. ЯМР ^1H : 1.63 с (3H, CH_3), 10.27 д (1H, NH-1), 9.33 д (1H, NH-2), 6.73 д (1H, H-7). 7.87 д (H-5).

Вычислено, %: С 40.52, Н 2.98, N 29.53. Найдено, %: С 40.72, Н 3.13, N 30.18. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_4$.

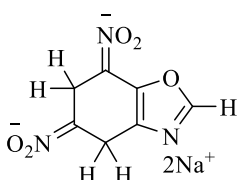


3.2.3 Получение гидридных аддуктов Мейзенгеймера

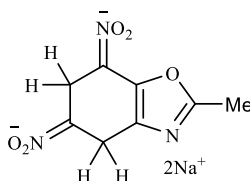
Общая методика синтеза гидридных аддуктов 2-R-5,7-динитробензоксазолов (19a-c)

К раствору 0.39 г (1.6 ммоль) соединения **9a-c** в 14 мл ДМА при -5–0°C прибавляли по каплям суспензию 0,19 г (3,6 ммоль) NaBH_4 в 18 мл 6%-ного раствора Na_2CO_3 . Через 0,5 час, раствор выдерживали при комнатной температуре еще 20 мин. После окончания реакции образуется осадок динатриевой соли, который отфильтровывали и промывали этиловым спиртом.

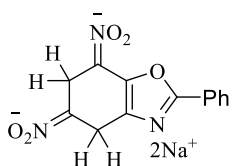
Динатриевая соль 5,7-бис(ацинитро)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]-оксазола (19a): Выход 89 %. ЯМР ^1H : 8.17 с (1H, H^2), 3.68 ш.с (2H, H^4), 3.74 ш.с (2H, H^6).



Динатриевая соль 5,7-бис(ацинитро)-2-метил-4,5,6,7-тетрагидро-бензо[d]оксазола (19b): Выход 96%. ЯМР ^1H : 2.0 с (3H, CH_3), 2.82 с (2H, H^4), 2.97 с (2H, H^6).



Динатриевая соль 5,7-бис(ацинитро)-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-бензо[d]оксазола (19c): Выход 81%. ^1H ЯМР: 3.52 ш.с (2H, H^4), 3.58 ш.с (2H, H^6), 7.47 т (1H, $\text{H}^{4'}$, $^3J = 7.6$), 7.48 т (2H, $\text{H}^{3'}$, $5^{3'}$, $J = 7.5$), 7.89 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, $^3J = 7.5$).

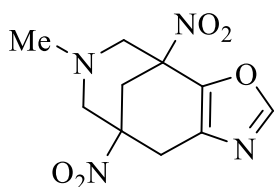


3.3 Синтез оксазолсодержащих 3-азабицикло[3.3.1]нонанов

3.3.1 Общая методика синтеза 10-*R*¹-4-*R*-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенов (20a-g)

К аминометилирующей смеси, состоящей из 0.7 мл 37%-ного раствора формальдегида (9 ммоль), 4.5 ммоль амина гидрохлорида и 8 мл смеси этанол-вода (1:1), небольшими порциями добавляли аддукты **19a-c** при 5°C. После подкисления реакционной массы 20%-ным раствором H₃PO₄ до pH 4, через 20-30 мин выпадал осадок целевого продукта, который очищали перекристаллизацией из этанола.

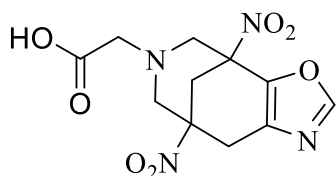
10-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-



2(6),4-диен (20a): Выход 86%, т. пл. 185-187 °C, *R*_f 0.81.

ЯМР ¹H: 8.43 с (H⁴), 3.45 д (H^{7e}, ²*J* 16.0), 3.34 д (H^{9e}, ²*J* 10.1), 3.25 д (H^{12e}, ²*J* 10.7), 3.23 д (H^{11e}, ²*J* 9.7), 3.22 д. (H^{7a}, ²*J* 16.0), 2.58 д (H^{9a}, ²*J* 10.1), 2.75 д (H^{11a}, ²*J* 9.7), 3.00 д (H^{12a}, ²*J* 10.7), 2.26 с (NCH₃). ЯМР ¹³C: 152.84 (C⁴), 139.82 (C²), 136.04 (C⁶), 85.06 (C⁸), 82.73 (C¹), 62.47 (C⁹), 56.68 (C¹¹), 44.03 (NCH₃), 37.94 (C¹²), 32.83 (C⁷). Найдено, *m/z* 269.0879 [M+H]⁺. C₁₀H₁₂N₄O₅. Вычислено, *m/z* 269.09.

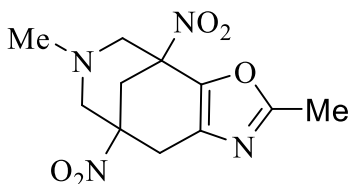
2-(1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-



диенил)уксусная кислота (20b): Выход 92%, т. пл. 246-

248 °C, *R*_f 0.87. ЯМР ¹H: 12.48 ш.с (1H, NCH₂COOH), 8.43 с (1H, H⁴), 3.22 д (1H, H^{7a}, ²*J* 16.48), 3.29 д (1H, H^{11a}, ²*J* 10.9), 3.26 д (1H, H^{12e}, ²*J* 11.29), 3.31 д (1H, NCH₂COOH, ²*J* 7.70), 3.41 д (1H, NCH₂COOH, ²*J* 7.70), 3.42 д (1H, H^{9e}, ²*J* 10.68), 3.32 д (1H, H^{11e}, ²*J* 10.9), 3.44 д (1H, H^{7e}, ²*J* 16.48), 3.01 д (1H, H^{12a}, ²*J* 11.29), 3.09 д (1H, H^{9a}, ²*J* 10.68). ЯМР ¹³C: 32.67 (C⁷), 38.19 (C¹²), 53.73 (C¹¹), 55.82 (NCH₂COOH), 59.59 (C⁹), 82.67 (C¹), 84.94 (C⁸), 136.31 (C⁶), 139.57 (C²), 152.78 (C⁴), 171.34 (NCH₂COOH). Найдено, *m/z* 313.0767 [M+H]⁺. C₁₁H₁₂N₄O₇. Вычислено, *m/z* 313.08.

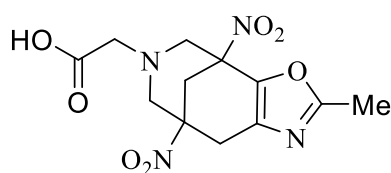
4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]-



додека-2-(6),4-диенов (20c): Выход 91%, желтоватые

кристаллы, т. пл. 78-80⁰С, R_f 0.65. ИК: $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2993, 2973, 2945, 2923, 2898, 2890, 2856, 2801, 2788, 2778; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1542, $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1554; 1352. ЯМР ^1H : 2.26 с. (3H, N-CH₃), 2.41 с. (3H, 4-CH₃), 2.54 д. (1H, H^9_a $^2J = 10.7$), 2.71 д. (1H, H^{11}_a 2J 10.4), 2.96 д. (1H, H^{12}_a 2J 11.2), 3.14 д (1H, H^7_a 2J 16.2), 3.21 д. (1H, H^{11}_e 2J 10.4), 3.21 д. (1H, H^{11}_e $^2J = 11.2$), 3.32 д. (1H, H^9_e 2J 10.7), 3.38 д. (1H H^7_e 2J 16.2). ЯМР ^{13}C (CDCl₃): C⁴ (162.05), C² (139.30), C⁶ (136.40), C⁸ (84.95), C¹ (82.79), C⁹ (62.49), C¹¹ (56.52), N-CH₃ (44.2), C¹² (37.9), C⁷ (32.7), CH₃ (13.8). Найдено, m/z : 283.1041 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₁₁H₁₄O₅N₄. Вычислено, m/z : 283.1037.

2-(4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]додека-2(6),4-диенил)уксусная кислота (20d): Выход 89%, т. пл. 140-142⁰С, R_f 0.70.

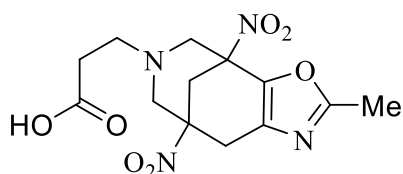


ИК: $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2938, 2926, 2920, 2860, 2716; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1542, 1545, 1555; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1347; $\nu(\text{C=O})$ 1711; $\nu(\text{O-H})$ 3100. ЯМР ^1H : 2.40 с. (3H, 4-CH₃), 2.95 д. (1H, $^2J = 11.6$, H^{12}_a), 3.06 д. (1H, $^2J = 11.0$, H^9_a), 3.15 д. (1H, $^2J = 16.2$, H^7_a), 3.22 д. (1H, $^2J = 11.3$, H^{12}_e), 3.25 д. (1H, $^2J = 10.7$, H^{11}_a), 3.29 д. (1H, $^2J = 10.4$, H^{11}_e), 3.30, 3.41 д. (2H, $^2J = 17.7$, NCH₂COOH), 3.37 д. (1H, 2J 16.2, H^7_e), 3.41 д. (1H, $^2J = 11.0$, H^9_e), 12.5 ш.с. (1H, COOH). ЯМР ^{13}C (CDCl₃): 4-CH₃ (13.55), C⁷ (32.72), C¹² (38.85), C¹¹ (53.62), NCH₂COOH (55.86), C⁹ (59.54), C¹ (82.74), C⁸ (84.74), C⁶ (136.70), C² (139.02), C⁴ (162.06), NCH₂COOH (171.36). Найдено, m/z : 327.0939 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₁₂H₁₄N₄O₇. Вычислено, m/z : 327.0935.

Рентгеноструктурное исследование соединения (20d) проведено на автоматическом дифрактометре Bruker APEX DUO ($\lambda(\text{CuK}\alpha) = 1.54178$ Å, ϕ - и ω -сканирование с временем экспозиции 5-10 с, $2\theta < 135.6^\circ$). Кристаллы для РСА были получены путём изотермического упаривания раствора соединения 20d в ДМА. Бесцветные игольчатые кристаллы состава C₁₂H₁₄N₄O₇ при 120 К ромбические, пр. гр. Pbc_a, $a = 16.9768(3)$, $b = 7.9044(2)$, $c = 20.5976(4)$ Å, $V = 2764.02(10)$ Å³, $Z = 8$, $d_{\text{расч.}} = 1.568$ г/см³. Интенсивности 2469 независимых отражений ($R_{\text{int}} = 0.0279$) из 18841 измеренных были использованы для решения структуры и уточнения. Структура решена

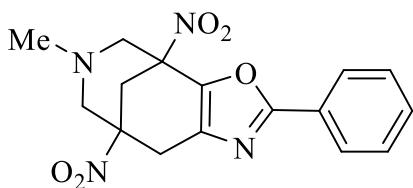
прямым методом по программе SHELXT [104] и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджской базе структурных данных (КБСД), CCDC 1890880.

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



2(6),4-диенил)пропановая кислота (20e): Т. пл.

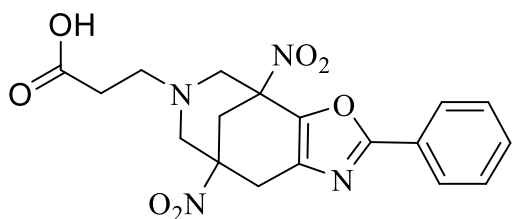
116-118⁰С, выход 82%, R_f 0.85. ИК: $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$ 2999, 2985, 2924, 2851, 2791; $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ 1543; $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ 1340; $\nu(\text{C=O})$ 1704; $\nu(\text{O-H})$ 3100. ЯМР ^1H : 12.5 ш.с (1H, COOH), 3.09 д (1H, 2J 16.1, H^7_a), 3.20 д (1H, 2J = 11.1, H^{12}_e), 3.24 д. (1H, 2J = 10.6, H^{11}_e), 3.34 д (1H, 2J = 10.9, H^9_e), 3.36 д (1H, 2J = 16.1, H^7_e), 2.89 д (1H, 2J = 10.6, H^{11}_a), 2.98 д (1H, 2J = 11.1, H^{12}_a), 2.65, 2.73 д.т (2H, 2J = 13.2, 3J 6.8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.74 д (1H, 2J = 10.9, H^9_a), 2.40 с (3H, 4- CH_3), 2.19-2.29 м (2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 172.99 (COOH), 162.14 (C^4), 138.92 (C^2), 136.77 (C^6), 84.89 (C^8), 82.88 (C^1), 60.38 (C^9), 54.26 (C^{11}), 51.12 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 38.18 (C^{12}), 32.77 (C^7), 31.88 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 13.59 (CH_3). Найдено, m/z : 341.1083 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 340.1092. Вычислено, %: С 45.89, Н 4.74, N 16.46.



10-метил-4-фенил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]-додека-2(6),4-диен (20f):

Выход 84%, т. пл. 53-55 °С, R_f 0.93. ЯМР ^1H : 7.92 м ($\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{6'}$), 7.56 м ($\text{H}^{4'}$), 7.53 м ($\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{5'}$), 3.53 д (H^{7e} , 2J 16.17), 3.41 д (H^{9e} , 2J 10.8), 3.35 д (H^{11e} , 2J 10.4), 3.33 д (H^{7a} , 2J 16.17), 3.31 д (H^{12e} , 2J 11.2), 3.01 д (H^{12a} , 2J 11.2), 2.82 д (H^{11a} , 2J 10.4), 2.64 д (H^{9a} , 2J 10.8), 2.31 с (NCH_3). ЯМР ^{13}C : 161.38 (C^4), 139.92 (C^2), 138.09 (C^6), 131.22 ($\text{C}^{4'}$), 129.23 ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{5'}$), 128.02 ($\text{C}^{1'}$), 126.01 ($\text{C}^{2'}$, 84.82 (C^8), 82.81 (C^1), 62.28 (C^9), 56.61 (C^{11}), 44.07 (NCH_3), 37.89 (C^{12}), 32.98 (C^7 , $\text{C}^{6'}$). Найдено, %: С 44.78; Н 4.51; N 20.89, Найдено, m/z 344.4511 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, m/z 344.4516.

3-(4-фенил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}])додека-



2(6),4-диенил)пропановая кислота (20g):

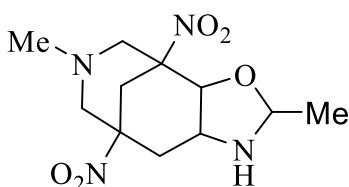
желтоватые кристаллы, выход 81%, т. пл. 128-130°C, R_f 0.82. ЯМР ^1H : 12.6ш.с (COOH), 7.91м (H^{2'}, H^{6'}), 7.52м (H^{3'}, H^{5'}), 7.51м (H^{4'}), 3.47д (H⁷_e 2J 16.1), 3.38д (H⁹_e 2J 11.0), 3.34 д (H¹¹_e 2J 10.6), 3.28д (H¹²_e 2J 11.3), 3.25д (H⁷_a 2J 16.1), 3.07д (H¹²_a 2J 11.2), 2.97д (H¹¹_a 2J 10.6), 2.79д (H⁹_a 2J 11.0), 2.76, 2.67д.т (NCH₂CH₂COOH 2J 13.3, 3J 6.8), 2.33м (NCH₂CH₂COOH). ЯМР ^{13}C : 172.92 (NCH₂CH₂COOH), 161.38 (C⁴), 139.69 (C²), 138.24 (C⁶), 131.10 (C^{4'}), 129,13 (C^{3',5'}), 127.35 (C^{1'}), 126.09 (C^{2',6'}), 84.78 (C⁸), 82.91 (C¹), 60.28 (C⁹), 54.55 (C¹¹), 51.09 (NCH₂CH₂COOH), 38.73 (C¹²), 32.85 (C⁷), 31.73 (NCH₂CH₂COOH). Найдено, m/z : 403.1243 $[M+H]^+$. C₁₈H₁₈N₄O₇. Вычислено, m/z : 403.1248.

Общая методика синтеза 10-R-4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}])додеканов (21a,b):

К раствору 0.31 г (1.45 ммоль) соединения **9b** в 18 мл ДМА при -5–0°C прибавляли по каплям суспензию 0,17 г (3,6 ммоль) NaBH₄ в 15 мл 6%-ного раствора Na₂CO₃. Смесь выдерживали при температуре 40-45°C в течении 30 мин, а затем при температуре 70-75°C – 20 мин. После окончания реакции образуется осадок аддукта типа (III), который отфильтровывали и промывали смесью ацетон-спирт (1:2).

К аминометилирующей смеси, состоящей из 0.7 мл 37%-ного раствора формальдегида (9 ммоль), 4.5 ммоль амина гидрохлорида и 8 мл смеси этанол-вода (1:1), небольшими порциями добавляли аддукты (III) при 5°C. После подкисления реакционной массы 20%-ным раствором H₃PO₄ до pH 4, через 20-30 мин выпадал осадок целевого продукта, который очищали перекристаллизацией из смеси ацетон-бензол (2:1).

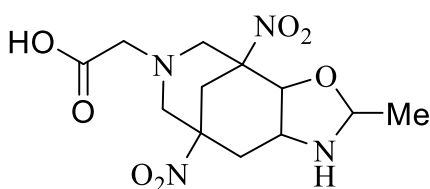
4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2.6}]-



додекан (21a): Выход 0.38 г (82%), кремно-

коричновато кристаллы, т. пл. 95-98⁰С (ацетон/бензол (2:1), R_f 0.76. ЯМР ¹Н: 7.24 с (1H), 5.20 д (1H, $J = 2.44$), 5.02 д (1H, $J = 4.88$), 4.55 т (1H, $J = 9.16$), 3.63 д (1H, $J = 10.38$), 3.34 д (1H, $J = 10.38$), 3.07 д (1H, $J = 12.21$), 2.83 м (1H), 2.55 д.д (1H, 11.60, 2.44), 2.43 м (1H), 2.35 д (1H, $J = 3.66$), 2.37 с (3H), 2.00 м (1H), 2.01 с (3H) (конформер I); 7.19 с (1H), 4.99 д (1H, $J = 2.44$), 4.98 д (1H, $J = 4.88$), 4.44 т (1H, $J = 9.16$), 3.63 д (1H, $J = 10.38$), 3.32 д (1H, $J = 10.38$), 3.05 д (1H, $J = 12.21$), 2.71 м (1H), 2.55 д.д (1H, 11.60, 2.44), 2.43 м (1H), 2.35 д (1H, $J = 3.66$), 2.37 с (3H), 1.88 м (1H), 1.89 с (3H) (конформер II). Найдено, %: С 46.35, Н 6.44, N 19.07. C₁₁H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 46.15, Н 6.34, N 19.57.

2-(4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0^{2,6}]-



додекадиенил)уксусная кислота (21b): желто-

оранжевые кристаллы, выход 76%, R_f 0.66 (ацетон/бензол (2:1). Т.пл.=119-121⁰С ЯМР ¹Н:

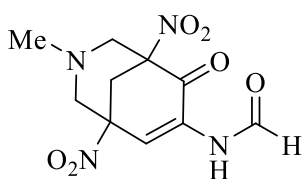
12.5 ш.с (1H), 7.24 с (1H), 5.23 д (1H, $J = 2.42$), 5.07 д (1H, $J = 4.88$), 4.57 т (1H, $J = 9.15$), 3.64 д (1H, $J = 10.37$), 3.40 д (1H, $J = 17.70$), 3.33 д (1H, $J = 10.39$), 3.07 д (1H, $J = 12.00$), 2.81 м (1H), 2.54 д.д (1H, 11.61, 2.44), 2.42 м (1H), 2.37 д (1H, $J = 3.66$), 2.35 с (3H), 2.00 м (1H), 2.01 с (3H) (конформер I); 7.20 с (1H), 4.99 д (1H, $J = 2.44$), 4.96 д (1H, $J = 4.88$), 4.44 т (1H, $J = 9.16$), 3.61 д (1H, $J = 10.36$), 3.32 д (1H, $J = 17.71$), 3.33 д (1H, $J = 10.37$), 3.04 д (1H, $J = 12.23$), 2.71 м (1H), 2.56 д.д (1H, 11.62, 2.41), 2.42 м (1H), 2.37 д (1H, $J = 3.66$), 2.35 с (3H), 1.88 м (1H), 1.89 с (3H) (конформер II). Найдено, %: С 43.67, Н 5.12; N 16.87. C₁₂H₁₈N₄O₇. Вычислено, %: С 43.64, Н 5.49, N 16.96.

3.3.2 3-замещенные N-(1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)амидов (23a-n)

К раствору 0.39 г (1.6 ммоль) N-(2-гидрокси-3,5-динитрофенил)амидов **4a-d** в 18 мл ДМА при -5-0⁰С прибавляли по каплям суспензию 0,17 г (3,6 ммоль) NaBH₄ в 15 мл 6%-ного раствора Na₂CO₃. Смесь выдерживали при температуре 40-45⁰С в течении 30 мин, а затем при температуре 70-75⁰С – 20

мин. После окончания реакции образуется осадок аддукта, который отфильтровывали и небольшими порциями добавляли к аминометилирующей смеси, состоящей из 0.7 мл 37%-ного раствора формальдегида (9 ммоль), 4.5 ммоль амина гидрохлорида и 8 мл смеси этанол-вода (1:1), при 5°C. После подкисления реакционной массы 20%-ным раствором H_3PO_4 до pH 4, через 20-30 мин выпадал осадок целевого продукта, который очищали перекристаллизацией из этанола.

N-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-

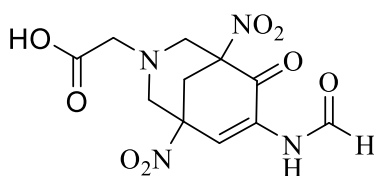


ил)формамид (23a): Выход 48%. Т. пл. 141°C. R_f 0.81.

ИК: 3248 $\nu(\text{N-H})$; 3029, 3124, 2954, 2890, 2816 $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$; 1712, 1695 $\nu(\text{C=O})$; 1673 $\nu(\text{C=O})$ (амид I); 1524 $\delta(\text{N-H, C-N})$ (амид II); 1549 $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$; 1469, 1446, 1392,

1369 $\delta(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$; 1340 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$. ЯМР ^1H : 10.08 с (NH), 8.32 с (COH), 8.17 с (H^8), 3.50 ш.д ($\text{H}^9_{\text{е}}, {}^2J$ 11.3), 3.47 д ($\text{H}^2_{\text{е}}, {}^2J$ 10.8), 3.13 ш.д ($\text{H}^4_{\text{е}}, {}^2J$ 10.5), 3.05 д.д ($\text{H}^9_{\text{а}}, {}^2J$ 11.3), 2.80 д ($\text{H}^2_{\text{а}}, {}^2J$ 10.8), 2.67 д ($\text{H}^4_{\text{а}}, {}^2J$ 10.5), 2.36 с (CH_3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 88.90 (C^1), 57.08 (C^2), 56.33 (C^4), 84.86 (C^5), 126.06 (C^6), 133.22 (C^7), 184.83 (C^8), 39.37 (C^9), 43.76 (NCH_3), 161.29 (COH). Найдено, %: С 42.18, Н 4.31, N 19.66. Вычислено, %: С 42.26 Н 4.26, N 19.71. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$.

2-(7-форамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-



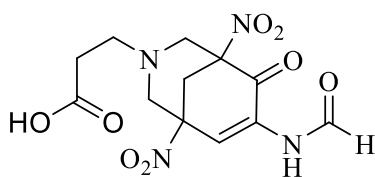
ил)уксусная кислота (23b): Выход 89%. т. пл.

151°C. R_f 0,55. ИК: 3327 $\nu(\text{N-H})$; 3100 (ш.) $\nu(\text{O-H})$ COOH ; 2913, 2825 $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$; 1711, 1687 $\nu(\text{C=O})$; 1668, 1633 $\nu(\text{C=O})$ (амид I); 1469, 1369 $\delta(\text{CH}_2,$

$\text{CH}_3)$; 1520 $\delta(\text{N-H, C-N})$ (амид II); 1554 $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$; 1350 $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$. ЯМР ^1H : 12.25 ш.с (NCH_2COOH), 10.07 с (NH), 8.32 с (COH), 8.15 д ($\text{H}^6, {}^2J$ 1.53), 3.62 ш.д ($\text{H}^2_{\text{е}}, {}^2J$ 10.53), 3.53 и 3.54 д (2J 17.86, NCH_2COOH), 3.51 ш.д ($\text{H}^9_{\text{е}}, {}^2J$ 10.99), 3.31 д ($\text{H}^2_{\text{а}}, {}^2J$ 10.53), 3.24 д ($\text{H}^4_{\text{е}}, {}^2J$ 10.38), 3.20 ш.д ($\text{H}^4_{\text{а}}, {}^2J$ 10.38), 3.11 д.д ($\text{H}^9_{\text{а}}, {}^2J$ 10.99, 4J 1.83). ЯМР ^{13}C : 184.97 (C^8), 171.33 (NCH_2COOH), 161.28 (COH), 133.35 (C^7), 125.64 (C^6), 88.67 (C^1), 84.89 (C^5), 55.69 (NCH_2COOH),

54.36 (C²), 53.76 (C⁴), 39.33 (C⁹). Найдено, %: С 40.15, Н 3.77, N 17.02. Вычислено, %: С 40.25, Н 3.69, N 17.07. C₁₁H₁₂N₄O₈.

3-(7-формамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-



ил)пропановая кислота (23c): Выход 67%. т. пл. =

124⁰С. R_f 0.78. ИК: 3257 ν(N-H); 3100 (ш.) ν(O-H);

2981, 2900, 2858, 2823 ν(C-H_{алиф}); 1724 COOH:

ν(C=O); 1712 ν(C=O); 1697, 1626 ν(C=O) (амид I);

1556 δ(N-H, C-N) (амид II); 1473, 1365, 1458, δ(CH₂, CH₃); 1556 ν_{as}(NO₂);

ν_s(NO₂) 1353. ЯМР ¹H: 12.11 ш.с (N(CH₂)₂COOH), 9.99 с (NH), 8.31 с (COH),

8.13 с (H⁸, ²J 1.2), 3.51 ш.д (H²_e, ²J 10.53), 3.48 ш.д (H⁹_e, ²J 11.00), 3.16 д (H⁴_e,

²J 10.7), 3.08 д.д (H⁹_a, ²J 11.00, ⁴J 2.2), 2.98 д (H²_a, ²J 10.53), 2.86 д (H⁴_a, ²J

10.9), 2.83 и 2.32 т (²J 6.8, N(CH₂)₂COOH). ЯМР ¹³C (CDCl₃): 184.77 (C⁸),

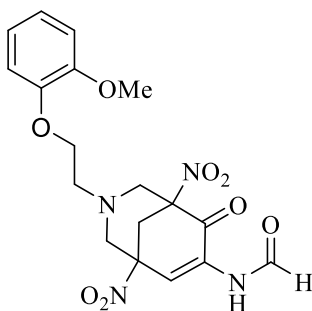
172.88 (N(CH₂)₂COOH), 161.22 (COH), 133.35 (C⁷), 125.66 (C⁶), 88.82 (C¹),

84.87 (C⁵), 55.00 (C²), 54.34 (C⁴), 51.03 и 31.26 ((NCH₂)₂COOH), 39.36 (C⁹).

Найдено, %: С 42.05, Н 4.18, N 16.31. Вычислено, %: С 42.11, Н 4.12, N 16.37.

C₁₂H₁₄O₈N₄.

N-(3-(2-(2-метоксифенокси)этил)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло-



[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)формамид (23d): Выход 76%. Т.

пл. 71⁰С. R_f = 0,75. ИК: 3373 (ш.) ν(N-H); 3004, 3053

ν(C-H_{аром}); 2884, 2837, 2925 ν(C-H_{алиф}); 1709 ν(C=O);

1692 ν(C=O) (амид I); 1454, 1370 δ(CH₂, CH₃); 1559

δ(N-H, C-N) (амид II); 1555 ν_{as}(NO₂); 1331 ν_s(NO₂);

1253, 1224 ν(C-O-C). ЯМР ¹H: 10.04 с (NH), 8.29 с (COH), 8.16 с (H⁸), 6.96 ш.д

(H^{3'Ph}, ²J 7.8), 6.91 ш.д (H^{4'Ph}, ²J 7.8), 6.90 ш.т (H^{6'Ph}, ²J 7.8), 6.85 ш.т (H^{5'Ph}, ²J

7.8), 3.99 д.т (OCH₂CH₂N), 3.76 ш.д (H²_e, ²J 10.9), 3.73 с (OCH₃), 3.49 ш.д (H⁹_e,

²J 10.7), 3.30 ш.д (H⁴_e, ²J 10.5), 3.14 д (H²_a, ²J 10.9), 3.09 д (H⁴_a, ²J 10.5), 3.07

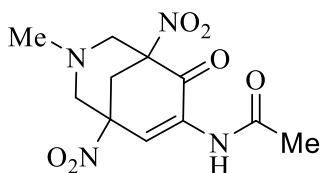
ш.д (H⁹_a, ²J 10.7), 3.01 м (OCH₂CH₂N). ЯМР ¹³C (CDCl₃): 184.97 (C⁸), 161.32

(COH), 149.22 (C^{2'Ph}), 147.66 (C^{1'Ph}), 133.35 (C⁷), 125.82 (C⁶), 121.21 (C^{6'Ph}),

120.66 (C^{5'Ph}), 114.22 (C^{4'Ph}), 112.40 (C^{3'Ph}), 89.0 (C¹), 85.01 (C⁵), 66.71

(OCH₂CH₂N), 55.41 (C²), 55.05 (C⁴), 39.63 (C⁹), 54.44 (OCH₂CH₂N), 55.41 (OCH₃). Найдено, %: С 51.44; Н 4.81, N 13.34. Вычислено, %: С 51.41, Н, 4.88, N 12.99. C₁₈H₂₀N₄O₈.

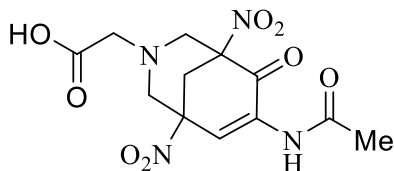
N-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-



ил)ацетамид (23e): Т. пл. 116-118⁰С. Выход 95%. R_f 0.74. ИК: 3371 ν(N-H); 2989, 2951, 2889, 2860, 2802 ν(C-H_{алиф}); 1473, 1457, 1433 δ(CH₂, CH₃); 1711, 1698 ν(C=O); 1634 ν(C=O) (амид I); 1565 δ(N-H, C-N)

(амид II); 1555 ν_{as}(NO₂); 1376 ν_s(NO₂). ¹Н ЯМР: 9.55 ш.с (NH), 8.16 с (H⁶), 3.46 д (H⁹_е, ²J 9.3), 3.44 д (H²_е, ²J 10.8), 3.12 д (H⁴_е, ²J 10.5), 3.05 д.д (H⁹_а, ²J 9.3, ⁴J 2.2), 2.80 д (H²_а, ²J 10.8), 2.66 д (H⁴_а, ²J 10.5), 2.35 с (NCH₃), 2.09 с (COCH₃). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 185.27 (C⁸), 170.50 (COCH₃), 134.19 (C⁷), 126.21 (C-6), 89.04 (C¹), 85.49 (C⁵), 57.09 (C²), 56.36 (C⁴), 43.88 (NCH₃), 39.21 (C⁹), 24.09 (COMe). Найдено, m/z 299.0993 [M+H]⁺. C₁₁H₁₄O₆N₄. Вычислено, m/z 299.0986.

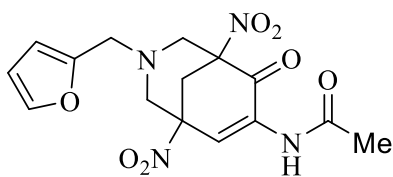
2-(7-ацетамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-



ил)уксусная кислота (23f): Выход 61%. т. пл. 175-177⁰С. R_f 0,76. ИК: 3368 ν(N-H); 2973, 2932, 2894, 2829 ν(C-H_{алиф}); COOH: ν(C=O) 1735, ν(O-H) 3101; 1472, 1461, 1449 δ(CH₂, CH₃); 1703,

1690 ν(C=O); 1635 ν(C=O) (амид I); 1574 δ(N-H, C-N) (амид II); 1562 ν_{as}(NO₂); 1379 ν_s(NO₂). ¹Н ЯМР: 12.5 ш.с (NCH₂COOH), 9.55 ш.с (NH), 8.15 д (H⁶, ²J 1.53), 3.61 ш.д (H²_е, ²J 10.68), 3.53 и 3.42 д (²J 17.7, NCH₂COOH), 3.47 ш.д (H⁹_е, ²J 10.99), 3.32 д (H²_а, ²J 10.68), 3.24 д (H⁴_е, ²J 10.68), 3.19 д (H⁴_а, ²J 10.38), 3.11 д.д (H⁹_а, ²J 11.29, ⁴J 2.14), 2.10 с (COCH₃). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 185.09 (C⁸), 171.36 (NCH₂COOH), 170.15 (COCH₃), 134.16 (C⁷), 125.45 (C⁶), 88.79 (C¹), 84.97 (C⁵), 55.76 (NCH₂COOH), 54.36 (C²), 53.72 (C⁴), 39.21 (C⁹), 23.79 (COCH₃). Найдено, %: С 52.30; Н 6.69; N 15.13. Вычислено, %: С 53.10; Н 7.00; N 14.56. C₁₆H₂₄O₆N₄.

N-(3-(фуран-2-илметил)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-



ен-7-ил)ацетамид (23g): Т. пл. 73-75⁰С. Выход

59%. R_f 0.73. ИК: 3377 ν (N-H); 3149 ν (C-

$H_{аром}$ (фуран); 2964, 2833, 2929 ν (C-H_{алиф}); 1695,

1685 ν (C=O); 1631 ν (C=O) (амид I); 1560 δ (N-H,

C-N) (амид II); 1554 ν_{as} (NO₂); 1452, 1469 δ (CH₂, CH₃); 1371 ν_s (NO₂). ЯМР ¹H:

9.57 ш.с (NH), 8.15 с (H⁶), 7.63 с (H^{5'Fr}), 6.42 с (H^{4'Fr}), 6.32 с (H^{3'Fr}), 3.88 и 3.79

д (CH₂N, ²J 15.0), 3.51 д (H²_е, ²J 10.5), 3.44 д (H⁹_е, ²J 11.0), 3.22 д (H⁴_е, ²J 10.5),

3.08 д (H⁹_а, ²J 11.0), 2.89 д (H²_а, ²J 10.6), 2.81 д (H⁴_а, ²J 10.5), 2.11 с (COCH₃).

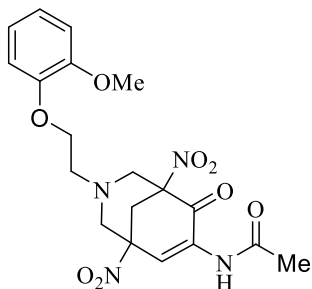
ЯМР ¹³C (CDCl₃): 184.99 (C⁸), 170.16 (COCH₃), 149.95 (C^{2'}), 143.06 (C^{5'}),

134.32 (C⁷), 125.73 (C⁶), 110.36 (C^{4'}), 109.47 (C^{3'}), 89.00 (C¹), 84.99 (C⁵), 54.47

(C²), 54.10 (C⁴), 51.55 (CH₂N), 38.99 (C⁹), 23.79 (COCH₃). Найдено, %: С 49.49,

Н 4.45, N 15.33. Вычислено, %: С 50.11, Н 4.28, N 14.77. C₁₅H₁₆O₇N₄.

N-(3-(2-(2-метоксифенокси)этил)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло-



[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)ацетамид (23h): Т. пл. 103-105⁰С.

Выход 69%. R_f 0.61. ИК: ν (N-H) 3359; ν (C-H_{аром}) 3112,

3076, 3060; ν (C-H_{алиф}) 2997, 2981, 2954, 2919, 2888, 2862,

2833; ν (C=O) 1695; ν (C=O) (амид I) 1629; δ (N-H, C-N)

(амид II) 1560; ν_{as} (NO₂) 1549; δ (CH₂, CH₃) 1468, 1456;

ν_s (NO₂) 1373; ν (C-O-C) 1252, 1225. ¹H ЯМР: 9.52 ш.с (NH), 8.16 с (H⁶), 6.97 д

(H^{3'Ph}, ²J 7.94), 6.93 т (H^{4'Ph}, ²J 7.94), 6.92 д (H^{6'Ph}, ²J 7.93), 6.87 т (H^{5'Ph}, ²J 7.93),

3.99 м (2H, OCH₂CH₂N), 3.74 с (OCH₃), 3.72 д (H²_е, ²J 10.99 Гц), 3.46 д (H⁹_е, ²J

10.99), 3.29 д (H⁴_е, ²J 10.68), 3.15 д (H²_а, ²J 10.99), 3.09 д (H⁴_а, ²J 10.68), 3.07 д

(H⁹_а, ²J 10.99), 3.01 м (OCH₂CH₂N), 2.07 с (COCH₃). ЯМР ¹³C (CDCl₃): 185.10

(C⁸), 170.11 (COCH₃), 149.30 (C^{2'Ph}), 147.68 (C^{1'Ph}), 134.17 (C⁷), 125.68 (C⁶),

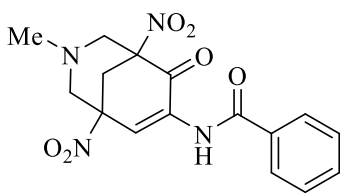
121.41 (C^{6'Ph}), 120.65 (C^{5'Ph}), 114.05 (C^{4'Ph}), 112.39 (C^{3'Ph}), 89.02 (C¹), 85.10 (C⁵),

66.73 (OCH₂CH₂N), 55.62 (OCH₃), 55.52 (C²), 55.04 (C⁴), 54.50 (OCH₂CH₂N),

39.32 (C⁹), 23.74 (COCH₃). Найдено, % С 52.54, Н 5.11, N 12.92. Вычислено,

%: С 51.42, Н 3.96, N 12.88. C₁₉H₂₂N₄O₈.

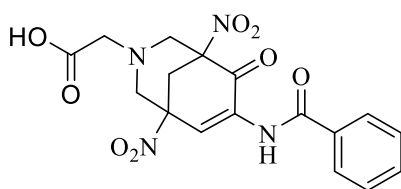
N-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-



ил)бензамид (23i): Выход 92%. т. пл. 135-137⁰С. R_f

0.44. ЯМР ¹Н: 9.57 ш.с (NH), 8.17 с (H⁶), 7.90 т (H^{2'}, H^{6'}, ³J 7.7), 7.62 т (H^{4'}, ³J 7.2), 7.53 т (H^{3'}, H^{5'}, ³J 7.5), 3.54 д (H⁹_е, ²J 10.8), 3.50 д (H²_е, ²J 10.4), 3.20 д (H⁴_е, ²J 10.4), 3.13 д (H⁹_а, ²J 10.8), 2.83 д (H²_а, ²J 10.4), 2.72 д (H⁴_а, ²J 10.4), 2.38 с (NCH₃). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 184.69 (C⁸), 165.89 (COPh), 134.03 (C⁷), 133.28 (C^{1'}), 132.23 (C^{4'}), 128.77 (C⁶), 128.53 (C^{3'}, C^{5'}), 127.58 (C^{2'}, C^{6'}), 89.00 (C¹), 85.00 (C⁵), 57.12 (C²), 56.26 (C⁴), 43.88 (NCH₃), 38.92 (C⁹). Найдено, m/z 361.1154 [M+H]⁺. Вычислено, m/z 361.1143. C₁₆H₁₆N₄O₆.

2-(7-бензамидо-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-3-

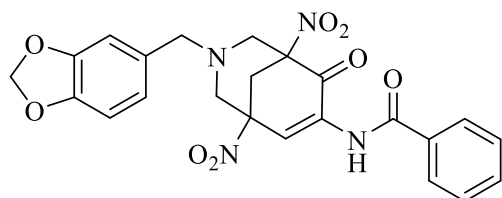


ил)уксусная кислота (23j):

Выход 51%. т. пл. 110-112⁰С. R_f 0.41.

ЯМР ¹Н: 12.56 ш.с (NCH₂COOH), 9.54 ш.с (NH), 8.17 с (H⁶), 7.90 т (H^{2'}, H^{6'}, ³J 7.7), 7.62 т (H^{4'}, ³J 7.7), 7.53 т (H^{3'}, H^{5'}, ³J 7.7), 3.66 д (H²_е, ²J 9.9), 3.56 д (NCH₂COOH), 3.55 д (H⁹_е, ²J 10.7), 3.47 и 3.39 д (H²_а, ²J 9.9), 3.32 д (H⁴_е, ²J 10.53), 3.27 д (H⁴_а, ²J 10.53), 3.18 д (H⁹_а, ²J 10.7). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 184.97 (C⁸), 171.39 (NCH₂COOH), 165.86 (COPh), 134.14 (C⁷), 133.26 (C^{1'}), 132.25 (C^{4'}), 128.55 (C^{3'}, C^{5'}), 128.09 (C⁶), 127.56 (C^{2'}, C^{6'}), 88.72 (C¹), 85.04 (C⁵), 55.80 (NCH₂COOH), 54.42 (C²), 53.64 (C⁴), 39.54 (C⁹). Найдено, m/z 405.1031 [M+H]⁺. Вычислено, m/z 405.1041. C₁₇H₁₆N₄O₈.

N-(3-(бензо[d][1.3]диоксол-5-илметил)-1,5-динитро-8-оксо-3-



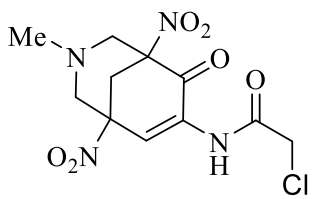
азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-ил)бензамид

(23k): Выход 48%. т. пл. 57-59⁰С. R_f 0.51.

ЯМР ¹Н: 9.60 ш.с (NH), 8.08 с (H⁶), 7.91 т (H^{2'}, H^{6'}, ³J 7.2), 7.62 т (H^{4'}, ³J 7.1), 7.59 т (H^{3'}, H^{5'}, ³J 7.3), 6.78 м (H^{7''}), 6.68 м (H^{6''}), 6.02 м (H^{4''}), 5.94 с (H^{2''}), 4.60 с (NCH₂R), 3.50 д (H²_е, ²J 10.4), 3.53 д (H⁹_е, ²J 10.8), 3.12 д (H⁹_а, ²J 10.8), 2.92 д

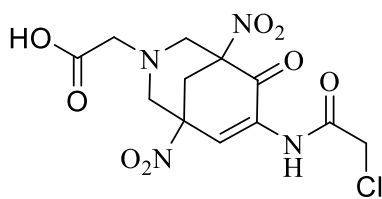
(H²_a, ²J 10.4), 3.20 д (H⁴_e, ²J 10.4), 2.84 д (H⁴_a, ²J 10.4). Найдено, m/z 481.0103 [M+H]⁺. Вычислено, m/z 481.0105. C₂₃H₂₀N₄O₆.

2-хлор-N-(3-метил-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-7-



ил)ацетамид (23l): Т. пл. 113-115⁰С. Выход 94%. R_f 0.56. ЯМР ¹Н: 9.92 ш.с (NH), 8.20 с (H⁶), 4.40 с (2H, COCH₂Cl), 3.50 д (H²_e, ²J 10.6 Гц), 3.47 д (H⁹_e, ²J 10.99), 3.14 д (H⁴_e, ²J 10.4), 3.09 д.д (H⁹_a, ²J 10.99, ⁴J 2.1), 2.82 д (H²_a, ²J 10.4), 2.68 д (H⁴_a, ²J 10.4), 2.35 с (NCH₃). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 184.82 (C⁸), 166.20 (COCH₂Cl), 133.61 (C⁷), 127.01 (C⁶), 88.93 (C¹), 84.90 (C⁵), 38.96 (C⁹), 57.13 (C²), 56.27 (C⁴), 43.79 (NCH₃), 42.99 (COCH₂Cl). Найдено, m/z: 333.0594 [M+H]⁺. Вычислено, m/z: 333.0596. C₁₁H₁₃ClN₄O₆.

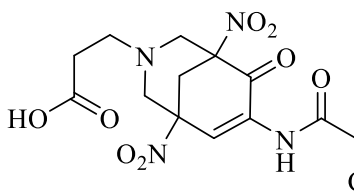
2-(7-(2-хлорацетамидо)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-



ен-3-ил)уксусной кислоты (23m): Т. пл. 157-159⁰С.

Выход 82%. R_f 0.87. ЯМР ¹Н: 12.46 ш.с (NCH₂COOH), 9.92 ш.с (NH), 8.18 д. (H⁶, ⁴J 1.83), 4.40 с (COCH₂Cl), 3.63 д (H²_e, ²J 10.7), 3.54 и 3.43 д (NCH₂COOH, ²J 17.7), 3.50 д (H⁹_e, ²J 10.99), 3.33 д (H²_a, ²J 10.4), 3.26 д (H⁴_e, ²J 10.4), 3.21 д (H⁴_a, ²J 10.4), 3.13 д.д (H⁹_a, ²J 10.99, ⁴J 1.83). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 88.69 (C¹), 54.39 (C²), 53.66 (C⁴), 84.91 (C⁵), 126.00 (C⁶), 133.72 (C⁷), 184.98 (C⁸), 38.93 (C⁹), 55.68 (NCH₂COOH), 171.29 (NCH₂COOH), 42.99 (COCH₂Cl), 166.18 (COCH₂Cl). Найдено, m/z: 377.0492 [M+H]⁺. Вычислено, m/z: 377.0495. C₁₂H₁₃ClN₄O₈.

3-(7-(2-хлорацетамидо)-1,5-динитро-8-оксо-3-азабицикло[3.3.1]нон-7-



ен-3-ил)пропановая кислота (23n): Выход 76%. Т.

пл. 138-140⁰С. R_f 0.64. ЯМР ¹Н: 12.16 ш.с (NCH₂CH₂COOH), 9.84 ш.с (NH), 8.15 д (H⁶, ⁴J 2.14), 4.43 и 4.37 д (COCH₂Cl, ²J 13.73), 3.50 д (H²_e, ²J 10.7), 3.48 д (H⁹_e, ²J 10.99), 3.16 д (H⁴_e, ²J 10.4), 3.10 д.д (H⁹_a, ²J 10.99, ⁴J 2.44), 3.00 д (H²_a, ²J 10.7), 2.88 д (H⁴_a, ²J 10.4), 2.83 т (NCH₂CH₂COOH, ³J 7.02), 2.32 т (NCH₂CH₂COOH, ³J 7.02). ЯМР ¹³С (CDCl₃): 88.84 (C¹), 54.98 (C²), 54.23

(C⁴), 84.90 (C⁵), 126.62 (C⁶), 133.72 (C⁷), 184.83 (C⁸), 39.44 (C⁹), 51.04 (NCH₂CH₂COOH), 31.16 (NCH₂CH₂COOH), 172.92 (NCH₂CH₂COOH), 43.06 (COCH₂Cl), 166.06 (COCH₂Cl). Найдено, m/z: 391.0649 [M+H]⁺. Вычислено, m/z: 391.0651. C₁₃H₁₅N₄ClO₆.

3.4 Изучение биологической активности синтезированных веществ

3.4.1 Методика анализа фунгистатической активности

Для анализа веществ на фунгицидную активность *in vitro* использовали шесть грибов-фитопатогенов из Государственной коллекции патогенных организмов ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии», принадлежащих к различным таксономическим классам: *Venturia inaequalis* (штамм МоЯ-16-2) является возбудителем парши яблонь; *Rizoctonia solani* (штамм 100063) относится к возбудителям ризоктониоза; *Fusarium oxysporum* (штамм FO-8) и *Fusarium moniliforme* (штамм 100146) – к возбудителям фузариозов зерновых колосовых культур; *Bipolaris sorokiniana* (штамм КрД-81) вызывает образование корневых гнилей, а *Sclerotinia sclerotiorum* (штамм 100033) – белых гнилей. Изучение радиального роста мицелия в присутствии исследуемых препаратов проводили по методике ВНИИХСЗР [110].

Водные растворы веществ (C=30 мг/л) добавляли к расплавленному стерилизованному картофеле-сахарозному агару в чашках Петри. Небольшие кусочки мицелия грибов помещали на застывший агар. Образцы выдерживали при 25±0,5°C контрольный срок в течении 3-х суток, по истечении которого измеряли радиальный размер мицелия. Подавление роста мицелия вычисляли по уравнению Эббота:

$$T = \left(\frac{D_k - D_{оп}}{D_k} \right) \times 100\%$$

где T - ингибирование роста мицелия гриба по сравнению с контролем %; D_к - диаметр колоний гриба в контрольной среде; D_{оп} - диаметр колоний гриба в среде с тестируемым веществом.

Повторяемость опыта была трехкратной.

3.4.2 Оценка токсичности синтезированных соединений по отношению к зерновым и овощным культурам

Анализ токсичности синтезированных соединений по отношению к зерновым сельскохозяйственным культурам проводили на пшенице сорта «Омская 4», включенного в Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию с 2001. На первой стадии эксперимента семена пшеницы подвергали стерилизации раствором KMnO_4 с концентрацией 2,5%. Проращивание семян проводилось на фильтровальной бумаге в растворе, содержащем тестируемое вещество с концентрацией 10^{-4} моль/л и среду Кнопа с микроэлементами по Хогланду в соотношении 10:1. Контрольные семена обрабатывались средой Кнопа, разбавленной в 10 раз.

Энергию прорастания семян пшеницы определяли по ГОСТ 12042-80 [112] и ГОСТ 12038-84 [113]. В каждом опыте использовали 30 семян. Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Стьюдента [114].

Для анализа влияния изучаемых соединений на некоторые характеристики плодов сельскохозяйственных растений были проведены опыты на томатах и моркови. 2-Аминофенол и его нитропроизводные были протестированы на биологическую активность по отношению к растениям моркови сорта «Первый сбор». Были изучены такие показатели качества продукции как содержание сахаров, β – каротина и аскорбиновой кислоты в корнеплодах. Опытные растения моркови обрабатывали растворами 2-аминофенола, 2-амино-4-нитрофенола, 2-амино-4,6-динитрофенола с концентрацией 0,0001 моль/л, контрольные растения поливали водой.

Содержание сахаров определяли по ГОСТ Р 54607.6-2015 [115]. Использовали метод определения аскорбиновой кислоты по ГОСТ 24556-89 [116]. Для анализа β -каротина использовали экспресс-метод по ГОСТ 13496.17-95 [117]. Содержание нитрат ионов анализировали ионометрическим экспресс методом в соответствии с ГОСТ 29270-95 [118].

Для изучения биометрии сельскохозяйственных растений проводились замеры высоты побегов на 8-е, 16-е и 24 сутки после посева.

3.5 Физико-химические методы исследований

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР записаны на спектрометре Bruker DRX-500 в ДМСО- d_6 (если не указано другое). Химсдвиги (δ) приведены в миллионных долях (м.д.) относительно гексаметилдисилоксана. КССВ (J) выражены в герцах (Гц). Регистрацию *ИК спектров* производили на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr (1.5:300) с разрешением 4 см^{-1} . Волновые числа колебаний приведены в обратных сантиметрах (см^{-1}). *Электронные спектры* поглощения записывали на регистрирующем спектрофотометре СФ 2000. *Рентгенодифракционные исследования* проводили на автоматическом дифрактометре Bruker Apex II (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073\text{ \AA}$, ω -сканирование). Уточнение проводилось с использованием программы SHELXL [104]. *Масс-спектры высокого разрешения* сняты на приборе Bruker Daltonics MicroTOF II (метод ионизации - электрораспыление ESI). *Квантово-химическое моделирование* проводили в рамках приближения теории функционала плотности DFT и базисного набора def2-SVPD [105-109]. Проводили полную оптимизацию геометрии без ограничений по типу симметрии. Характер стационарных точек на поверхности потенциальной энергии контролировали расчетом гессиана. Отсутствие мнимых частот колебаний подтвердило стационарный характер полученных структур. Вычисления проводились средствами программного комплекса Firefly 8.0 [110].

Для определения *коэффициентов удерживания* (R_f) использовали пластинки Silufol UV-254. Элюент: ацетон-толуол-гептан (1:4:1). *Температуры плавления* соединений измеряли на столике Кофлера (Boetius). Скорость нагрева 4 град/мин . *Элементный анализ* выполняли на CHN-анализаторе (1100, Carlo Erba, Италия).

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 4-метилпентаноне-2 в присутствии NaHCO_3 с выходом 75% получен 6,8-динитробензоксазинон-3, тогда как при кипячении в пропаноне образуется *N*-хлорметил-2-гидрокси-3,5-динитроанилид.
2. Разработана препаративная методика синтеза не описанного ранее в литературе 5,7-динитробензо[*d*]оксазола циклизацией 2-гидрокси-3,5-динитроанилина с помощью триэтоксиформиата.
3. Выявлена специфика взаимодействия 2-*R*-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с рядом нуклеофильных агентов. Установлено, что в реакции с алкоксид-ионами щелочных металлов (Na, K, Cs) и метиламином образуются 2-*R*-2-алкокси(метиламино)-5,7-динитро-1,2-дигидробензо[*d*]оксазолиды, т.е. продукты нуклеофильного присоединения по атому С-2 гетероцикла. Показано, что при взаимодействии пиперидина с 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолом 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.
4. 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.

5. Исследование взаимодействия 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов с NaBH_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/
6. Разработаны эффективные 2-х стадийные методы синтеза 2-R¹-10-R²-1,8-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.
7. Квантовохимическими расчетами методом DFT/B3LYP выявлены кинетические, термодинамические и стерические факторы, влияющие на региоселективность нуклеофильных реакций 2-R-5,7-динитробензо[*d*]оксазолов, предложены возможные механизмы процессов.
8. Изучение фунгистатических свойств синтезированных соединений *in vitro* показало, что ряд веществ проявляет 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications. / Eicher T., Hauptmann S., Speicher A.: John Wiley & Sons, 2013. – 646 p.
2. Balasubramanian M. Chapter 8 Oxazoles and benzoxazoles // Tetrahedron Organic Chemistry Series / Li J. J., Gribble G. W. Elsevier, 2007. – P. 379-406.
3. Yeh V., Iyengar R. 4.04 - Oxazoles // Comprehensive Heterocyclic Chemistry III / Katritzky A. R. and others. – Oxford: Elsevier, 2008. – P. 487-543.
4. Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy. / Palmer D. C. – N.J.: John Wiley & Sons, 2003. – 640 p.
5. Ladenburg A. Condensationsvorgänge in der Orthoreihe // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1877. – V. 10, N 1. – P. 1123-1131.
6. Theilacker W. Zur Bildung der Benzoxazole aus o-Aminophenolen // Journal für Praktische Chemie. – 1939. – V. 153, N 1-3. – P. 54-56.
7. Galatis L. C. Preparation of 2-Phenylbenzoxazole // Journal of the American Chemical Society. – 1948. – V. 70, N 5. – P. 1967.
8. Wagner E. C. Some reactions of amidines as ammonio-carboxylic acids or esters // The Journal of Organic Chemistry. – 1940. – V. 5, N 2. – P. 133-141.
9. Temiz-Arpaci O., Aki-Sener E., Yalcin I., Altanlar N. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-[p-Substituted-phenyl] benzoxazol-5-yl-arylcarboxyamides // Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. – 2002. – V. 335, N 6. – P. 283-288.
10. Kumar R., Selvam C., Kaur G., Chakraborti A. K. Microwave-assisted direct synthesis of 2-substituted benzoxazoles from carboxylic acids under catalyst

- and solvent-free conditions // *Synlett.* – 2005. – V. 2005, N 09. – P. 1401-1404.
11. Kumar D., Rudrawar S., Chakraborti A. K. One-pot synthesis of 2-substituted benzoxazoles directly from carboxylic acids // *Australian journal of chemistry.* – 2008. – V. 61, N 11. – P. 881-887.
 12. Pottorf R. S., Chadha N. K., Katkevics M., Ozola V., Suna E., Ghane H., Regberg T., Player M. R. Parallel synthesis of benzoxazoles via microwave-assisted dielectric heating // *Tetrahedron letters.* – 2003. – V. 44, N 1. – P. 175-178.
 13. Wang B., Zhang Y., Li P., Wang L. An Efficient and Practical Synthesis of Benzoxazoles from Acyl Chlorides and 2-Aminophenols Catalyzed by Lewis Acid In (OTf) ₃ under Solvent-Free Reaction Conditions // *Chinese Journal of Chemistry.* – 2010. – V. 28, N 9. – P. 1697-1703.
 14. Cho C. S., Kim D. T., Zhang J. Q., Ho S. L., Kim T. J., Shim S. C. Tin (II) chloride-mediated synthesis of 2-substituted benzoxazoles // *Journal of heterocyclic chemistry.* – 2002. – V. 39, N 2. – P. 421-423.
 15. Boissarie P. J., Hamilton Z. E., Lang S., Murphy J. A., Suckling C. J. A powerful palladium-catalyzed multicomponent process for the preparation of oxazolines and benzoxazoles // *Organic letters.* – 2011. – V. 13, N 23. – P. 6256-6259.
 16. Liu B., Yin M., Gao H., Wu W., Jiang H. Synthesis of 2-Aminobenzoxazoles and 3-Aminobenzoxazines via Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation of o-Aminophenols with Isocyanides // *The Journal of organic chemistry.* – 2013. – V. 78, N 7. – P. 3009-3020.
 17. Stephens F. F., Bower J. D. The preparation of benziminazoles and benzoxazoles from Schiff's bases. Part II // *Journal of the Chemical Society (Resumed).* – 1950. – C. 1722-1726.
 18. Kreysa F. J., Maturi V. F., Finn J. J., McClarnon J. J., Lombardo F. Reaction of Benzyl Methyl Ketone with o-Aminophenol, o-Aminobenzenethiol and 1,

- 8-Naphthalenediamine // Journal of the American Chemical Society. – 1951. – V. 73, N 3. – P. 1155-1156.
19. Matloubi Moghaddam F., Rezanejade Bardajee G., Ismaili H., Maryam Dokht Taimoory S. Facile and Efficient One-Pot Protocol for the Synthesis of Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives using Molecular Iodine as Catalyst // Synthetic communications. – 2006. – V. 36, N 17. – C. 2543-2548.
 20. Padalkar V. S., Gupta V. D., Phatangare K. R., Patil V. S., Umape P. G., Sekar N. Indion 190 resin: efficient, environmentally friendly, and reusable catalyst for synthesis of benzimidazoles, benzoxazoles, and benzothiazoles // Green Chemistry Letters and Reviews. – 2012. – V. 5, N 2. – P. 139-145.
 21. Kawashita Y., Nakamichi N., Kawabata H., Hayashi M. Direct and practical synthesis of 2-arylbenzoxazoles promoted by activated carbon // Organic letters. – 2003. – V. 5, N 20. – P. 3713-3715.
 22. Chang J., Zhao K., Pan S. Synthesis of 2-arylbenzoxazoles via DDQ promoted oxidative cyclization of phenolic Schiff bases a solution-phase strategy for library synthesis // Tetrahedron letters. – 2002. – V. 43, N 6. – P. 951-954.
 23. Mayo M. S., Yu X., Zhou X., Feng X., Yamamoto Y., Bao M. Synthesis of benzoxazoles from 2-aminophenols and β -diketones using a combined catalyst of brønsted acid and copper iodide // The Journal of organic chemistry. – 2014. – V. 79, N 13. – P. 6310-6314.
 24. Nimnual P., Tummatorn J., Thongsornkleeb C., Ruchirawat S. Utility of nitrogen extrusion of azido complexes for the synthesis of nitriles, benzoxazoles, and benzisoxazoles // The Journal of organic chemistry. – 2015. – V. 80, N 17. – P. 8657-8667.
 25. Nguyen T. B., Retailleau P. Elemental Sulfur-Promoted Oxidative Rearranging Coupling between o-Aminophenols and Ketones: A Synthesis of 2-Alkyl benzoxazoles under Mild Conditions // Organic letters. – 2017. – V. 19, N 14. – P. 3887-3890.

26. Gorepatil P. B., Mane Y. D., Ingle V. S. Samarium (III) triflate as an efficient and reusable catalyst for facile synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles in aqueous medium // *Synlett.* – 2013. – V. 24, N 17. – P. 2241-2244.
27. Srivastava V. P., Yadav L. D. S. Visible-Light-Triggered Oxidative C–H Aryloxylation of Phenolic Amidines; Photocatalytic Preparation of 2-Aminobenzoxazoles // *Synlett.* – 2013. – V. 24, N 20. – P. 2758-2762.
28. Japp F. R., Wilcock E. LVIII.—On the action of benzaldehyde on phenanthraquinone, both alone and in presence of ammonia // *Journal of the Chemical Society, Transactions.* – 1880. – V. 37. – P. 661-672.
29. McCoy G., Day A. R. The reaction of ortho-quinones and ortho-quinonimines with primary amines // *Journal of the American Chemical Society.* – 1943. – V. 65, N 10. – C. 1956-1959.
30. Moldauer D. Uber zwei isomere Nitrosophloroglucindiathylather // *Monatshefte fur Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften.* – 1896. – V. 17, N 1. – P. 462-478.
31. Guru M. M., Ali M. A., Punniyamurthy T. Copper (II)-catalyzed conversion of bisaryloxime ethers to 2-arylbenzoxazoles via C–H functionalization/C–N/C–O bonds formation // *Organic letters.* – 2011. – V. 13, N 5. – P. 1194-1197.
32. Auwers K., Czerny H. Zur Kenntniss der Beckmann'schen Umlagerung // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.* – 1898. – V. 31, N 3. – P. 2692-2698.
33. Blatt A. H., Russell L. A. The action of alkali on acylated ketoximes. III. Hydrogen bond formation in derivatives of the o-hydroxybenzophenone oximes // *Journal of the American Chemical Society.* – 1936. – V. 58, N 10. – P. 1903-1908.
34. Lindemann H., Konitzer H., Romanoff S. Zur Kenntnis der Indoxazene // *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* – 1927. – V. 456, N 1. – P. 284-311.

35. Chen C.-y., Andreani T., Li H. A divergent and selective synthesis of isomeric benzoxazoles from a single N–Cl imine // *Organic letters*. – 2011. – V. 13, N 23. – P. 6300-6303.
36. Semper L., Lichtenstadt L. Über die Einwirkung der salpetrigen Saure auf den Anilinoisonitrosoessigester // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1913. – V. 400, N 2-3. – C. 302-332.
37. Uenlue S., Baytas S. N., Kupeli E., Yesilada E. Studies on Novel 7-Acyl-5-chloro-2-oxo-3H-benzoxazole Derivatives as Potential Analgesic and Anti-Inflammatory Agents // *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 336, N 6-7. – P. 310-321.
38. Ullmann F., Junghans W. II. Über 1, 3-Dibrom-2-aminoanthrachinon // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1913. – V. 399, N 2-3. – P. 330-345.
39. Fries K., Ochwat P. Neues über Dichlor-2.3-naphthochinon-1.4 // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. – 1923. – V. 56, N 6. – P. 1291-1304.
40. Yang D., Zhu X., Wei W., Jiang M., Zhang N., Ren D., You J., Wang H. Magnetic copper ferrite nanoparticles: An inexpensive, efficient, recyclable catalyst for the synthesis of substituted benzoxazoles via Ullmann-type coupling under ligand-free conditions // *Synlett*. – 2014. – V. 25, N 5. – P. 729-735.
41. Viirre R. D., Evindar G., Batey R. A. Copper-catalyzed domino annulation approaches to the synthesis of benzoxazoles under microwave-accelerated and conventional thermal conditions // *The Journal of organic chemistry*. – 2008. – V. 73, N 9. – P. 3452-3459.
42. Sun L.-Q., Chen J., Takaki K., Johnson G., Iben L., Mahle C. D., Ryan E., Xu C. Design and synthesis of benzoxazole derivatives as novel melatoninerigic ligands // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2004. – V. 14, N 5. – P. 1197-1200.

43. Johnson S. M., Connelly S., Wilson I. A., Kelly J. W. Biochemical and structural evaluation of highly selective 2-arylbenzoxazole-based transthyretin amyloidogenesis inhibitors // *Journal of medicinal chemistry*. – 2007. – V. 51, N 2. – P. 260-270.
44. Sessions E. H., Yin Y., Bannister T. D., Weiser A., Griffin E., Pocas J., Cameron M. D., Ruiz C., Lin L., Schürer S. C. Benzimidazole-and benzoxazole-based inhibitors of Rho kinase // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2008. – V. 18, N 24. – P. 6390-6393.
45. Rida S. M., Ashour F. A., El-Hawash S. A., Elsemary M. M., Badr M. H., Shalaby M. A. Synthesis of some novel benzoxazole derivatives as anticancer, anti-HIV-1 and antimicrobial agents // *European journal of medicinal chemistry*. – 2005. – V. 40, N 9. – P. 949-959.
46. Wang L., Zhang P., Zhang X., Zhang Y., Li Y., Wang Y. Synthesis and biological evaluation of a novel series of 1,5-benzothiazepine derivatives as potential antimicrobial agents // *European journal of medicinal chemistry*. – 2009. – V. 44, N 7. – P. 2815-2821.
47. Tully D. C., Liu H., Alper P. B., Chatterjee A. K., Epple R., Roberts M. J., Williams J. A., Nguyen K. T., Woodmansee D. H., Tumanut C. Synthesis and evaluation of arylaminoethyl amides as noncovalent inhibitors of cathepsin S. Part 3: Heterocyclic P3 // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2006. – V. 16, N 7. – P. 1975-1980.
48. Nishiu J., Ito M., Ishida Y., Kakutani M., Shibata T., Matsushita M., Shindo M. JTP-426467 acts as a selective antagonist for peroxisome proliferator-activated receptor γ in vitro and in vivo // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2006. – V. 8, N 5. – P. 508-516.
49. Ueki M., Ueno K., Miyadoh S., Abe K., Shibata K., Taniguchi M., Oi S. UK-1, a novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties // *The Journal of antibiotics*. – 1993. – V. 46, N 7. – P. 1089-1094.

50. Sato S., Kajiura T., Noguchi M., Takehana K., Kobayashi T., Tsuji T. AJI9561, a new cytotoxic benzoxazole derivative produced by *Streptomyces* sp // *The Journal of antibiotics*. – 2001. – V. 54, N 1. – P. 102-104.
51. Don M.-J., Shen C.-C., Lin Y.-L., Syu W.-J., Ding Y.-H., Sun C.-M. Nitrogen-Containing Compounds from *Salvia miltiorrhiza* // *Journal of natural products*. – 2005. – V. 68, N 7. – P. 1066-1070.
52. Edwards R., Cole D. J. Glutathione transferases in wheat (*Triticum*) species with activity toward fenoxaprop-ethyl and other herbicides // *Pesticide biochemistry and physiology*. – 1996. – V. 54, N 2. – P. 96-104.
53. Leaver I. H., Milligan B. Fluorescent whitening agents—a survey (1974-82) // *Dyes and Pigments*. – 1984. – V. 5, N 2. – P. 109-144.
54. Taki M., Wolford J. L., O'Halloran T. V. Emission ratiometric imaging of intracellular zinc: design of a benzoxazole fluorescent sensor and its application in two-photon microscopy // *Journal of the American Chemical Society*. – 2004. – V. 126, N 3. – P. 712-713.
55. Sener E., Yalcin I., Temi O., Oren I. Synthesis and structure-activity relationships of some 2,5-disubstituted benzoxazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents // *Il Farmaco*. – 1997. – V. 52, N 2. – P. 99-103.
56. Temiz-Arpaci O., Oezdemir A., Yalcin I., Yıldız I., Akı-Sener E., Altanlar N. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 5-[2-(Morpholin-4-yl) acetamido] and/or 5-[2-(4-Substituted piperazin-1-yl) acetamido]-2-(p-substituted phenyl) benzoxazoles // *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. – 2005. – V. 338, N 2-3. – P. 105-111.
57. Ertan T., Yildiz I., Tekiner-Gulbas B., Bolelli K., Temiz-Arpaci O., Ozkan S., Kaynak F., Yalcin I., Aki E. Synthesis, biological evaluation and 2D-QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents // *European journal of medicinal chemistry*. – 2009. – V. 44, N 2. – P. 501-510.

58. Turan-Zitouni G., Demirayak S., Ozdemir A., Kaplancıklı Z. A., Yıldız M. T. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl) thioacetylamino] thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity // *European journal of medicinal chemistry*. – 2004. – V. 39, N 3. – P. 267-272.
59. Temiz-Arpaci O., Yıldız I., Ozkan S., Kaynak F., Akı-Sener E., Yalçın İ. Synthesis and biological activity of some new benzoxazoles // *European journal of medicinal chemistry*. – 2008. – V. 43, N 7. – P. 1423-1431.
60. Kim B. J., Kim J., Kim Y.-K., Choi S.-Y., Choo H.-Y. P. Synthesis of benzoxazole amides as novel antifungal agents against *Malassezia furfur* // *Bull Korean Chem Soc*. – 2010. – V. 31, N 5. – P. 1270-5.
61. Ramalingan C., Balasubramanian S., Kabilan S., Vasudevan M. Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 1-[2-(benzoxazol-2-yl) ethoxy]-2, 6-diarylpiperidin-4-ones // *European journal of medicinal chemistry*. – 2004. – V. 39, N 6. – P. 527-533.
62. Elnima E. I., Zubair M. U., Al-Badr A. A. Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1981. – V. 19, N 1. – P. 29-32.
63. Ozden S., Atabey D., Yıldız S., Goker H. Synthesis, potent anti-staphylococcal activity and QSAR of some novel 2-anilinobenzazoles // *European journal of medicinal chemistry*. – 2008. – V. 43, N 7. – P. 1390-1402.
64. Vinsova J., Horak V., Buchta V., Kaustova J. Highly lipophilic benzoxazoles with potential antibacterial activity // *Molecules*. – 2005. – V. 10, N 7. – P. 783-793.
65. Klimesova V., Koci J., Waisser K., Kaustová J., Mollmann U. Preparation and in vitro evaluation of benzylsulfanyl benzoxazole derivatives as potential antituberculosis agents // *European journal of medicinal chemistry*. – 2009. – V. 44, N 5. – P. 2286-2293.

66. Singh G., Kaur M., Mohan C., Prashar S. Synthesis and antimicrobial activity of benzoxazole derivatives // Indo American Journal of Pharm. Research. – 2013. – V. 3, N 8. – P. 6113-6118.
67. Jayanna N., Vagdevi H., Dharshan J., Prashith Kekuda T., Hanumanthappa B., Gowdarshivannanavar B. Synthesis and biological evaluation of novel 5,7-dichloro-1, 3-benzoxazole derivatives // Journal of Chemistry. – V. 2013. – Article ID 864385. – 9 p.
68. Dannhardt G., Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors—current status and future prospects // European journal of medicinal chemistry. – 2001. – V. 36, N 2. – P. 109-126.
69. Paramashivappa R., Kumar P. P., Rao P. S., Rao A. S. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2003. – T. 13, № 4. – C. 657-660.
70. Srinivas A., VidyaSagar J., Swathi K., Sarangapani M. Synthesis and invitro evaluation of novel benzoxazole derivatives as specific cyclooxygenase-2 inhibitors // J. Chem. Pharm. Res. – 2010. – V. 2, N 2. –P. 213-219.
71. Srinivas A., Sagar J. V., Sarangapani M. Design, synthesis and biological evaluation of benzoxazole derivatives as cyclooxygensase-2 inhibitors // Der Pharma Chemica. – 2010. – V. 2, N 4. – P. 189-199.
72. Sondhi S. M., Singh N., Kumar A., Lozach O., Meijer L. Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2006. – V. 14, N 11. – P. 3758-3765.
73. Lesyk R., Vladzimirska O., Holota S., Zaprutko L., Gzella A. New 5-substituted thiazolo [3, 2-b][1,2,4] triazol-6-ones: synthesis and anticancer evaluation // European journal of medicinal chemistry. – 2007. – V. 42, № 5. – C. 641-648.

74. Murty M., Ram K. R., Rao R. V., Yadav J., Rao J. V., Cheriyan V. T., Anto R. J. Synthesis and preliminary evaluation of 2-substituted-1, 3-benzoxazole and 3-[(3-substituted) propyl]-1, 3-benzoxazol-2 (3H)-one derivatives as potent anticancer agents // *Medicinal Chemistry Research*. – 2011. – V. 20, N 5. – P. 576-586.
75. Kamal A., Reddy K. S., Khan M. N. A., Shetti R. V., Ramaiah M. J., Pushpavalli S., Srinivas C., Pal-Bhadra M., Chourasia M., Sastry G. N. Synthesis, DNA-binding ability and anticancer activity of benzothiazole/benzoxazole–pyrrolo [2, 1-c][1, 4] benzodiazepine conjugates // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2010. – V. 18, N 13. – P. 4747-4761.
76. Youssef M., Sherif S., Elkady A., Hamouda S. Synthesis of some new benzoxazole acetonitrile derivatives and evaluation of their herbicidal efficiency // *J Am. Sci.* – 2010. – V. 12, N 6. – P. 1080-1089.
77. Irwin A. Pearl, W. M. Dehn. Derivatives of Picramic Acid and Some of their Rearrangement // *J. Am. Chem. Soc.*, 1938. V. 60, N 4. - P. 925-927.
78. Shridhar D. R., Jogibhukta M. Potential Diuretics: Part 1—Synthesis of Some Substituted 2,4-Dihydro-1-oxo/thioxo[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazines, Novel Diuretic Agents // *Indian J. Chem.* 1984. V. 23 B. P. 1279-1283.
79. Rybakov V., Ionov V., Paseshnichenko K., Atanasov K. Crystal and molecular structure of 5-nitro-2-cyclohexylamino-benzoxazole // *Journal of Structural Chemistry*. – 1983. – V. 23, N 4. – P. 634-636.
80. Modern nucleophilic aromatic substitution. / Terrier F.: John Wiley & Sons, 2013. – 472 p.
81. Атрощенко Ю. М., Блохина Н. И., Шахкельдян И. В., Грудцын Ю. Д., Гитис С. С., Борбулевич О. Я., Блохин И. В., Каминский А. Я., Шишкин О. В., Андрианов В. Ф. Реакции ароматических нитросоединений. LXXIII Взаимодействие гидридных s-комплексов производных м-динитробензола с солями ароматических

- дiazосоединений // Журнал органической химии. – 2000. – Т. 36, № 5. – С. 712-719.
82. Brederick H., Gompper R., Reich F., Gotsma U. Ringaufspaltung von Oxazolen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin // Chemische Berichte. – 1960. – V. 93, N 9. – P. 2010-2015.
83. Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis, and biology. / Fattorusso E., Tagliatela-Scafati O.: John Wiley & Sons, 2008. – 691 p.
84. Venkatesa Perumal R., Adiraj M., Shanmuga Pandiyan P. Synthesis, analgesic and antiinflammatory evaluation of substituted 4-piperidones // Indian Drugs. – 2001. – V. 38, N 3. – P. 156-159.
85. Xavier J. J. F., Krishnasamy K., Sankar C. Synthesis and antibacterial, antifungal activities of some 2r,4c-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-4-aminobenzoyl hydrazones // Medicinal Chemistry Research. – 2012. – V. 21, N 3. – P. 345-350.
86. Kodisundaram P., Duraikannu A., Balasankar T., Ambure P. S., Roy K. Cytotoxic and Antioxidant Activity of a Set of Hetero Bicyclic Methylthiadiazole Hydrazones: A Structure-Activity Study // International journal of molecular and cellular medicine. – 2015. – V. 4, N 2. – P. 128-137.
87. Premalatha B., Bhakiaraj D., Elavarasan S., Chellakili B., Gopalakrishnan M. Synthesis, spectral analysis, in vitro microbiological evaluation and antioxidant properties of 2, 4-diaryl-3-azabicyclo [3.3.1] nonane-9-one-O-[2, 4, 6-tritertiarybutyl-cyclohexa-2, 5-dienon-4-yl] oximes as a new class of antimicrobial and antioxidant agents // Journal of Pharmacy Research. – 2013. – V. 6, N 7. – P. 730-735.
88. Иванова Е. В., Блохин И. В., Федянин И. В., Шахкельдян И. В., Атрощенко Ю. М. Синтез трициклических систем на основе σ -аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 515-520.

89. Mazimba O., Mosarwa K. Studies on 3-azabicyclo [3.3. 1] nonanones derivatives: A mini Review // Int. J. Chem Studies. – 2015. – V. 2. – P. 22-29.
90. Zefirova, O.N.; Potekhin, K.A.; Touchin, A. I.; Averina, N.V.; Baranova, T.Y.; Zyk, N.V.; Zefirov, N.S. Molecular and Crystal Structure of Indole Derivatives Fused with Substituted Bicyclo[3.3.1]Nonane // Structural Chemistry. - 2007. - Vol. 18. - P. 457–460.
91. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. / Андреева Е. И., Кукаленко С. С., Пронченко Т. С. – Черкассы: НИИТЭХИМ, 1984. – 34 с.
92. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации. Ч. 1. Пестициды. - М.: Агрорус, 2017. 941с.
93. ГОСТ 12042-80 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения массы 1000 семян». - М.: Стандартинформ, 2011. – 118 с.
94. ГОСТ 12038-84 «Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести». – М.: Стандартинформ, 2011. – 64 с.
95. Методика полевого опыта: с основами статистической обработки результатов исследований / Доспехов Б. А. – М.: Агропромиздат, 1985. – 351 с.
96. ГОСТ Р 54607.6-2015 «Методы лабораторного контроля продукции общественного питания. Ч. 6. Методы определения сахара». - М.: Стандартинформ, 2016. – 25 с.
97. ГОСТ 24556-89 «Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения витамина С». – М.: ИПК «Издательство стандартов», 2003. – 11 с.
98. ГОСТ 13496.17-95 «Корма. Методы определения каротина». – М.: Стандартинформ, 2011. – 8 с.
99. ГОСТ 29270-95 «Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения нитратов». – М.: Стандартинформ, 2010. – 14 с.

100. Основные процессы синтеза красителей / Фирц-Давид Г. Э., Бланже Л. – М.: ИИЛ, 1975. – 383 с.
101. Kunz K.R., Taylor E.W., Hutton H.M., Blackburn B.J. A simple and convenient synthesis of 5-substituted benzoxazoles // Organic preparations procedures. – 1990. – V. 22, N 5. – P. 613-618.
102. Farahi M., Karami B., Azari M. Tungstate sulfuric acid as an efficient catalyst for the synthesis of benzoxazoles and benzothiazoles under solvent-free conditions // Comptes rendus chimie. - 1990. – V. 16, N 11. – P. 1029-1034.
103. Passerini R. The Near-ultra-violet Absorption Spectra of Some Heterocyclic Compounds. Part I. Benzoxazoles // J. Chem. Soc. Part I. 1954. – P. 2256-2261.
104. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallogr. C. 2015, Vol. 71, N 1, P. 3-8.
105. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // J. Chem. Phys. – 1993. – V. 98, N 7. – P. 5648-5652.
106. Lee C., Yang W., Parr R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density // Physical review B. – 1988. – V. 37, N 2. – P. 785.
107. Stephens P. J., Devlin F. J., Chabalowski C. F., Frisch M. J. Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields // The Journal of Physical Chemistry. – 1994. – V. 98, N 45. – C. 11623-11627.
108. Rappoport D., Furche F. Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations // J. Chem. Phys. – 2010. – V. 133, N 13. – P. 134105.
109. Glendening E. D., Badenhoop J. K., Reed A. E., Carpenter J. E., Bohmann J. A., Morales C. M., Weinhold F. NBO 5.G. – 2004. – URL: <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5>.

110. Granovsky A. A. Firefly version 8.0. – 2016. – URL:
<http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.