

**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
10-R-4-МЕТИЛ-1,8-ДИНИТРО-3-ОКСА-5,10-ДИАЗАТРИЦИКЛО[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]ДОДЕКА-2(6),4-ДИЕНА**

**Л.Г. Мухторов, Е.В. Иванова, И.В. Блохин, И.В. Федянин, Г.В. Песцов,  
Ю.М. Атрощенко, К.И. Кобраков**

Лоик Гургович Мухторов\*, Евгения Владимировна Иванова, Игорь Васильевич Блохин, Юрий Михайлович Атрощенко

Кафедра химии, Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, пр. Ленина, 125, Тула, Российская Федерация, 300026

E-mail: mukhtov.loik@mail.ru\*, omela005@gmail.com, blokhiniv@mail.ru, reaktiv@tspu.tula.ru

Иван Владимирович Федянин

Лаборатория квантовой химии, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, ул. Вавилова, 28, Москва, В-334, Российская Федерация, 119991

E-mail: otyu@xrlab.ineos.ac.ru

Георгий Вячеславович Песцов

Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, ул. Институт, 5, р.п. Большие Вяземы, Одинцовский район, Московская область, Российская Федерация, 143050

E-mail: georgypestov@gmail.com

Константин Иванович Кобраков

Кафедра органической химии, Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство), ул. Садовническая, 33, Москва, Российская Федерация, 117997

E-mail: kobrakovk@mail.ru

*Методом DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ изучено пространственное и электронное строение 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазола – субстрата для синтеза гидридных  $\sigma$ -аддуктов. Анализ зарядов на атомах показал, что наибольший положительный NBO заряд сосредоточен на атоме углерода C<sup>2</sup> оксазального кольца, тогда как атомы углерода C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup> аннелированного бензольного ядра имеют наиболее высокие заряды по Малликену как в газовой фазе, так и в воде. Таким образом, установлено, что жесткое основание – метоксид-ион присоединяется к атому углерода C<sup>2</sup>, представляющего собой жесткий реакционный центр, а реакция с мягким основанием – гидрид-ионом может протекать и по более мягким реакционным центрам – атомам углерода бензольного кольца C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup>. Рассчитанные квантово-химическим методом длины связей хорошо согласуются с экспериментальными данными, полученными рентгеноструктурным исследованием, что подтверждает корректность выбора квантово-химического метода расчета. Синтезированы новые производные 3-азабицикло[3.3.1]нона конденсацией Манниха гидридного  $\sigma$ -аддукта 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазола с метиламином и  $\beta$ -аминопропановой кислотой. Данный способ отличается относительной простотой, доступностью реагентов и позволяет осуществить в мягких условиях переход от активированной нитрогруппами ароматической системы к производным 3-азабицикло[3.3.1]нона, содержащим перспективные с точки зрения дальнейшей функционализации нитрогруппы. Структура полученных соединений доказана методами*

*ИК, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, двумерной корреляционной ЯМР спектроскопии, а также данными элементного анализа. Показано, что полученные соединения могут служить основой для создания гибридных физиологически активных соединений, содержащих как 3-азабициклононановый фрагмент, так и оксазольный цикл.*

**Ключевые слова:** 2-метил-5,7-динитробензо[d]оксазол, конденсация Манниха, 3-азабицикло[3.3.1]нонаны, диазатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додеканы, гидридные  $\sigma$ -аддукты, DFT расчеты

## SYNTHESIS AND STRUCTURE OF NEW DERIVATIVES OF 10-R-4-METHYL-1,8-DINITRO-3-OXA-5,10-DIAZATRICYCLO[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]DODECA-2(6),4-DIENE

L.G. Mukhtorov, E.V. Ivanova, I.V. Blokhin, I.V. Fedyanin, G.V. Pestsov, Yu.M. Atroshchenko, K.I. Kobrakov

Loik G. Mukhtorov\*, Yevgenia V. Ivanova, Igor' V. Blokhin, Yuri M. Atroshchenko

Department of Chemistry, Tula State Lev Tolstoy Pedagogical University, Lenin ave., 125, Tula, 300026, Russia  
E-mail: mukhtorov.loik@mail.ru\*, omela005@gmail.com, blokhiniv@mail.ru, reaktiv@tsput.tula.ru

Ivan V. Fedyanin

A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Vavilov st., 28, Moscow, V-334, 119334, Russia  
E-mail: octy@xrlab.ineos.ac.ru

Georgy V. Pestsov

Russian Research Institute of Phytopathology, Institut st., 5, Bol'shie Vyazemy, Odintsovsky District, Moscow Region, 143050, Russia  
E-mail: georgypestsov@gmail.com

Konstantin I. Kobrakov

Department of Organic Chemistry, Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology, Design Art), Sadovnicheskaya st., 33. Moscow, 117997, Russia  
E-mail: kobrakovk@mail.ru

*The spatial and electronic structure of 2-methyl-5,7-dinitrobenzo[d]oxazole, which is the substrate for the synthesis of hydride  $\sigma$ -adducts, was studied by the DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ method. Analysis of the charges on the atoms showed that the largest positive NBO charge is concentrated on the carbon atom C<sup>2</sup> of the oxazole ring, while the carbon atoms C<sup>4</sup> and C<sup>6</sup> annelated benzene nucleus have the highest Mulliken charges both in the gas phase and in water. Thus, it has been established that a rigid base, a methoxide ion, is attached to the carbon atom C<sup>2</sup>, which is a hard reaction center, and a reaction with a soft base, a hydride ion, can also proceed through softer reaction centers — carbon atoms of the benzene ring C<sup>4</sup> and C<sup>6</sup>. The bond lengths calculated by the quantum-chemical method are in good agreement with the experimental data obtained by X-ray diffraction, which confirms the correctness of the choice of the quantum-chemical calculation method. New derivatives of 3-azabicyclo [3.3.1]nonane have been synthesized by Mannich condensation of 2-methyl-5,7-dinitrobenzo[d]oxazole hydride  $\sigma$ -adduct with methylamine and  $\beta$ -aminopropanoic acid. This method is distinguished by relative simplicity, availability of reagents and allows under mild conditions to transfer from the aromatic system activated by nitro groups to 3-azabicyclo[3.3.1]nonane derivatives containing the nitro groups that are promising from the point of view of further functionalization. The structure of the compounds obtained was proved by IR, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, two-dimensional correlation NMR spectroscopy, as well as elemental analysis data. It was shown that the compounds obtained can serve as the basis for the creation of hybrid physiologically active compounds containing both a 3-azabicyclononane fragment and an oxazole cycle.*

**Key words:** 2-methyl-5,7-dinitrobenzo[d]oxazole, Mannich condensation, 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes, diazatricyclo[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]dodecanes, hydride  $\sigma$ -adducts, DFT calculations

**Для цитирования:**

Мухторов Л.Г., Иванова Е.В., Блохин И.В., Федянин И.В., Песцов Г.В., Атрощенко Ю.М., Кобраков К.И. Синтез и строение новых производных 10-*R*-4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диена. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 1. С. 4–10

**For citation:**

Mukhtorov L.G., Ivanova E.V., Blokhin I.V., Fedyanin I.V., Pestsov G.V., Atroshchenko Yu.M., Kobrakov K.I. Synthesis and structure of new derivatives of 10-*R*-4-methyl-1,8-dinitro-3-oxa-5,10-diazatricyclo[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]dodeca-2(6),4-diene. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 1. P. 4–10

**ВВЕДЕНИЕ**

Широкий интерес к изучению производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана обусловлен их высокой физиологической активностью широкого спектра действия [1-3]. Ранее нами была разработана методика получения производных 3-аза- и 3,7-дизазабицикло[3.3.1]нонана на основе реакции Манниха гидридных аддуктов динитропиридинов и динитрохинолинов [4-7]. Настоящая работа посвящена изучению реакции Манниха гидридного аддукта 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола. Известно, что производные оксазола проявляют антипролиферативное действие [8], рассматриваются как потенциальные агенты для лечения рака поджелудочной железы [9], имеют антибактериальное [10] и противовирусное [11] действие, а также некоторые другие [12]. Поэтому комбинация указанных гетероциклических фрагментов в одной молекуле может привести к появлению новых биологических свойств.

**МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА**

Квантово-химическое моделирование электронной структуры проводили в рамках приближения теории функционала плотности с использованием функционала B3LYP [13] и базисного набора aug-cc-pVDZ [14]. 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 [15].

Спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500 [500,13 МГц (<sup>1</sup>H), 125,77 МГц (<sup>13</sup>C)] в CDCl<sub>3</sub> внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры высокого разрешения сняты на приборе Bruker Daltonics MicroTOF II (метод ионизации – электрораспыление ESI). ИК-спектры были получены на Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr (1,5:300) с разрешением 4 см<sup>-1</sup>. Температуры плавления синтезированных соединений определяли на нагревательном столике

Воëtius. Чистоту и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254, элюент – толуол – ацетон – гептан, 4:1:1 по объему, детектирование УФ светом.

**2-Метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазол (1).**

В трехгорлую колбу, снабженную термометром, мешалкой и обратным холодильником, загружали 4 г (20,1 ммоль) 2-амино-4,6-динитрофенола (пикраминовая кислота) и 10 мл уксусного ангидрида (105,8 ммоль). Далее в смесь при перемешивании добавляли 1 каплю концентрированной серной кислоты. Затем колбу нагревали на водяной бане при 95-100 °С. Через 10-15 мин выпал темно-красный осадок ацилированной пикраминовой кислоты. После этого реакцию смесь охлаждали до 50-60 °С и продолжали перемешивание. Осадок постепенно растворялся. Через некоторое время в колбе начинали выпадать игольчатые кристаллы коричневого цвета. После 6 ч выдерживания осадок отделяли фильтрованием, затем перекристаллизовывали из воды. Выход 85%. Игольчатые кристаллы коричневого цвета. Т. пл. = 190-192 °С (EtOH). Т. пл. = 192-193 °С (ксилол), *R*<sub>f</sub> 0,78. ИК спектр (табл. KBr), ν, см<sup>-1</sup>: ν(C-H<sub>аром</sub>) 3037, 3101; ν(C-H<sub>алиф</sub>) 2939, 2887; ν(C=C) 1618; ν<sub>ас</sub>(NO<sub>2</sub>) 1533; ν<sub>с</sub>(NO<sub>2</sub>) 1346. <sup>1</sup>H ЯМР спектр (500,13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2,82 с (3H, 2-CH<sub>3</sub>), 8,87 д (1H, <sup>4</sup>*J* = 2,1, H<sup>4</sup>), 9,01 д (1H, <sup>4</sup>*J* = 2,1, H<sup>6</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР спектр (125,77 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 2-CH<sub>3</sub> (14,28), C<sup>4</sup> (116,24), C<sup>6</sup> (120,86), C<sup>3a</sup> (131,81), C<sup>5</sup> (143,77), C<sup>7</sup> (144,79), C<sup>7a</sup> (146,83), C<sup>2</sup> (169,28).

*Рентгеноструктурное исследование соединения (1)*

Кристаллы, пригодные для РСА, были получены путем медленного упаривания раствора соединения 1 в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА). Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 1 депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1854621).

**Динариевая соль 5,7-бис(ацинитро)-2-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]оксазола (2).** Выход 0,39 г (95%). <sup>1</sup>H ЯМР спектр (500,13 МГц, ДМСО - *d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 2,0 с (3H, 2-CH<sub>3</sub>), 2,82 с (2H, H<sup>4</sup>), 2,97 с (2H, H<sup>6</sup>).

**Общая методика синтеза 10-R-4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диенов (3 а, б).** К охлажденному раствору 0,33 г (1,5 ммоль) соединения **1** в 15 мл ДМАА добавляют по каплям суспензию 0,14 г (3,5 ммоль) тетрагидробората натрия в 10 мл 5 %-ного раствора карбоната натрия в воде так, чтобы температура реакционной смеси составляла  $-5 - 0$  °С. После прибавления реагента смесь выдерживают при указанной температуре в течении 30 мин, а затем при комнатной температуре – 20 мин. По окончании реакции выпадает мелкокристаллический осадок  $\sigma$ -комплекса **2**, представляющего собой динатриевую соль. Полученный осадок отфильтровывают, промывают этанолом. После этого аддукт **2** порциями вносят в предварительно охлажденную аминотетрагидроборатную смесь, состоящую из 0,7 мл 37 %-ного раствора формальдегида (9 ммоль) и 4,5 ммоль гидрохлорида амина или аминокислоты, растворенных в 8 мл смеси этанол – вода (1:1). Далее реакционный раствор подкисляют 20 %-ным раствором ортофосфорной кислоты до pH 4-5. Через 20-30 мин выпадают мелкокристаллические осадки целевых продуктов – 10-R-4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диенов (**3а, б**). Очистку синтезированных продуктов производили перекристаллизацией из этилового спирта.

**4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диен (3а).** Выход 0,38 г (90%), желтоватые кристаллы, Т. пл. = 78-80 °С (EtOH),  $R_f$  0.64. ИК-спектр (табл. KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$  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. <sup>1</sup>H ЯМР спектр (500.13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2,26 с (3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,41 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,54 (1H, д, <sup>2</sup>J = 10,7, H<sup>9</sup><sub>a</sub>), 2,71 (1H, д, <sup>2</sup>J = 10,4, H<sup>11</sup><sub>a</sub>), 2,96 (1H, д, <sup>2</sup>J = 11,2, H<sup>12</sup><sub>a</sub>), 3,14 (1H, д, <sup>2</sup>J = 16,2, H<sup>7</sup><sub>a</sub>), 3,21 (1H, д, <sup>2</sup>J = 10,4, H<sup>11</sup><sub>e</sub>), 3,21 (1H, д, <sup>2</sup>J = 11,2, H<sup>11</sup><sub>e</sub>), 3,32 (1H, д, <sup>2</sup>J = 10,7, H<sup>9</sup><sub>e</sub>), 3,38 (1H, д, <sup>2</sup>J = 16,2, H<sup>7</sup><sub>e</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР спектр (125,77 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 4-CH<sub>3</sub> (13,58), C<sup>7</sup> (32,89), C<sup>12</sup> (37,95), N-CH<sub>3</sub> (44,09), C<sup>11</sup> (56,52), C<sup>9</sup> (62,49), C<sup>1</sup> (82,79), C<sup>8</sup> (84,95), C<sup>6</sup> (136,40), C<sup>2</sup> (139,30), C<sup>4</sup> (162,05). Найдено,  $m/z$ : 283,1037 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 283,1036.

**3-(4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диенил)-пропановая кислота (3б).** Выход 0,41 г (80%), бежевые кристаллы, Т. пл. = 116-118 °С (EtOH),  $R_f$  0,84. ИК-спектр (табл. KBr),  $\nu$ , см<sup>-1</sup>:  $\nu(\text{C-H}_{\text{алиф}})$  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. <sup>1</sup>H ЯМР спектр (500,13 МГц, ДМСО -  $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 2,19-2,29 м (2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 2,40 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>), 2,65, 2,73 д.т

(2H, <sup>2</sup>J = 13,2, <sup>3</sup>J = 6,8, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH), 2,74 д (1H, <sup>2</sup>J = 10,9, H<sup>9</sup><sub>a</sub>), 2,89 д (1H, <sup>2</sup>J = 10,6, H<sup>11</sup><sub>a</sub>), 2,98 д (1H, <sup>2</sup>J = 11,1, H<sup>12</sup><sub>a</sub>), 3,09 д (1H, <sup>2</sup>J = 16,1, H<sup>7</sup><sub>a</sub>), 3,20 д (1H, <sup>2</sup>J = 11,1, H<sup>12</sup><sub>e</sub>), 3,24 д (1H, <sup>2</sup>J = 10,6, H<sup>11</sup><sub>e</sub>), 3,34 д (1H, <sup>2</sup>J = 10,9, H<sup>9</sup><sub>e</sub>), 3,36 д (1H, <sup>2</sup>J = 16,1, H<sup>7</sup><sub>e</sub>), 12,5 ш.с (1H, COOH). <sup>13</sup>C ЯМР спектр (75,47 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 4-CH<sub>3</sub> (13,58), NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (31,87), C<sup>7</sup> (32,79), C<sup>12</sup> (38,19), NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (51,11), C<sup>11</sup> (54,27), C<sup>9</sup> (60,38), C<sup>1</sup> (82,89), C<sup>8</sup> (84,88), C<sup>6</sup> (136,79), C<sup>2</sup> (138,96), C<sup>4</sup> (162,13), COOH (172,98). Найдено,  $m/z$ : 341,1092 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено,  $m/z$ : 340,1091.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Химические свойства бензоксазолов подробно описаны в монографиях [16, 17], однако реакции с нуклеофилами исследованы мало. В связи с этим на начальном этапе работы оставался открытым вопрос о месте атаки нуклеофила – тетрагидридоборат-иона. Ранее нами было установлено, что присоединение метоксид-иона к 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазолу осуществляется по атому углерода в положение 2 гетероароматического кольца, а не в положения 4 и 6 с образованием классических комплексов Мейзенгеймера [18, 19]. Полученные экспериментальные данные подтверждены квантово-химическими расчетами методами PM6 и DFT/B3LYP/def2-SV(P). В данной работе мы повысили уровень расчетов до DFT/B3LYP/aug-cc-pVDZ с целью более детального определения реакционных центров для атаки тетрагидридоборат-иона. Нами была проведена оптимизация геометрии и рассчитаны заряды на атомах в молекуле субстрата **1** в газовой фазе и воде (таблица).

Таблица

**Заряды на атомах в молекуле 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола **1**, рассчитанных методом DFT в газовой фазе и воде**

**Table. Atom charges in the molecule of 2-methyl-5,7-dinitrobenzo[*d*]oxazole **1**, calculated by the DFT method in the gas phase and water**

Атом	Заряды по Малликену		NBO заряды	
	Газ	Вода	Газ	Вода
O <sub>1</sub>	-0,66	-0,68	-0,48	-0,48
C <sub>2</sub>	-0,46	-0,43	0,60	0,62
N <sub>3</sub>	-0,44	-0,51	-0,51	-0,53
C <sub>4</sub>	1,68	1,66	-0,16	-0,15
C <sub>5</sub>	-0,13	-0,17	0,07	0,07
C <sub>6</sub>	2,10	2,15	-0,19	-0,17
C <sub>7</sub>	0,37	0,35	0,00	0,01

Как показано в таблице, наибольший положительный NBO заряд сосредоточен на атоме углерода C<sup>2</sup> оксазального кольца, тогда как атомы углерода C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup> аннелированного бензольного ядра имеют наиболее высокие заряды по Малликену как в газовой фазе, так и в воде. Таким образом, мы предполагаем, что жесткое основание – метоксид-ион присоединяется к атому углерода C<sup>2</sup>, представляющему собой жесткий реакционный центр, а реакция с мягким основанием – гидрид-ионом может протекать и по более мягким реакционным центрам, например, атомам углерода бензольного кольца C<sup>4</sup> и C<sup>6</sup>.

Для обоснования выбора квантово-химического метода нами было изучено пространственное строение 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола **1** методом РСА в кристаллическом состоянии (рисунок).

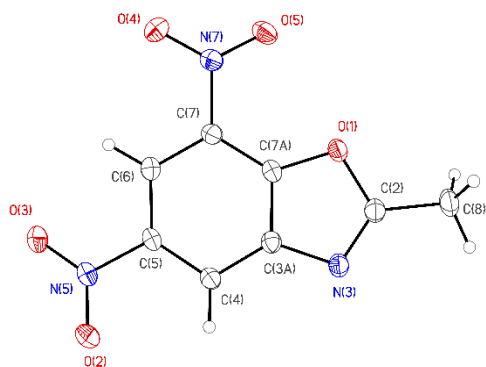


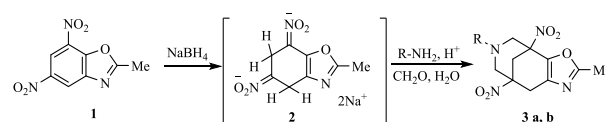
Рисунок. Молекулярное строение соединения **1** в кристалле в представлении неводородных атомов вероятностными эллипсоидами атомных смещений ( $p=50\%$ )

Figure. Molecular structure of compound **1** in a crystal in the representation of non-hydrogen atoms by probabilistic ellipsoids of atomic displacements ( $p = 50\%$ )

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 [20]. Рассчитанные квантово-химическим методом длины связей хорошо согласуются с экспериментальными и подтверждают формальную структурную формулу.

Синтез целевых 10-замещенных 4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диенов (**3 a, b**) осуществлялся в две стадии (схема 1). На первой стадии при действии NaBH<sub>4</sub> на раствор 2-метил-5,7-динитробензо[*d*]оксазола **1** образуется анионный аддукт **2**, представляющий собой продукт нуклеофильного присоединения гидрид-ионов к ароматическому ядру субстрата. Строение промежуточного  $\sigma$ -аддукта **2** установ-

лено с помощью ЯМР-спектроскопии. Так в спектре <sup>1</sup>H ЯМР исследуемого соединения в D<sub>2</sub>O наблюдаются два уширенных сигнала протонов H<sup>4</sup> и H<sup>6</sup> при 3,50 и 3,57 м.д. соответственно. Синглетный сигнал в сильном поле при  $\delta$  2,0 м.д. соответствует протонам метильной группы. Ранее аддукты аналогичного строения были получены и исследованы на примере 2-гидрокси-3,5-динитропиридина [21].



R= Me (a), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (b)

Схема  
Scheme

На второй стадии аддукт **2** вводили в конденсацию по Манниху с формальдегидом и метиламином или  $\beta$ -аминопропановой кислотой. После подкисления из реакционной смеси были выделены 10-замещенные 4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диены (**3 a, b**) с выходом 80-90%.

Структура соединений (**3 a, b**) установлена с помощью данных ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР, двумерной гетероядерной (HMBC, HSQC) корреляционной спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS).

В ИК-Фурье спектрах 10-R-4-метил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диенов (**3 a, b**) наблюдаются полосы, принадлежащие асимметричным и симметричным колебаниям нитрогрупп при 1542-1555 и 1340-1352 см<sup>-1</sup>, соответственно. Валентные колебания метильных и метиленовых групп присутствуют в области 2716-2999 см<sup>-1</sup>. Деформационные колебания алифатических C-H связей обнаружены при 1369-1469 см<sup>-1</sup>. В ИК спектрах имеются также полосы функциональных групп радикала R у атома азота, положения которых соответствуют описанным в литературе значениям.

Дальнейшее подтверждение строения синтезированных соединений было получено из данных спектроскопии ЯМР. При интерпретации спектров соединений (**3 a, b**) мы исходили из того, что для гетеропроизводных бицикло[3.3.1]нона в растворе характерна конформация *кресло-кресло*. Так, в спектре <sup>1</sup>H ЯМР 4,10-диметил-1,8-динитро-3-окса-5,10-дiazатрицикло[6.3.1.0<sup>2,6</sup>]додека-2(6),4-диена (**3a**) в CDCl<sub>3</sub> протоны метиленовых групп бициклической системы H<sup>7</sup>, H<sup>9</sup>, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup> диастереотопны, поэтому их сигналы взаимно расщепляются

в уширенные дублеты ( $^2J$  10-16 Гц), находящиеся в области  $\delta$  2,54-3,38 м.д. Экваториальные протоны  $H^7$ ,  $H^9$ ,  $H^{11}$ ,  $H^{12}$  уширены за счет дальнего W-взаимодействия друг с другом, и наблюдаются в более слабом поле по сравнению с аксиальными. Близкое значение химических сдвигов олефиновых протонов  $H^9$  и  $H^{11}$  в спектрах соединений (**3 a, b**) может указывать на то, что заместитель у атома азота во всех соединениях занимает экваториальное положение относительно пиперидинового цикла. Обе нитрогруппы расположены экваториально относительно пиперидинового цикла, но повернуты к плоскости на разные углы, поэтому экваториальные и аксиальные положения у атомов  $H^7$ ,  $H^9$ ,  $H^{11}$ ,  $H^{12}$  оказываются неравноценными. Дублеты протонов  $H^7$  располагаются в более слабом поле (при  $\delta$  3,14 и  $\delta$  3,38 м.д.), чем дублеты других метиленовых протонов, вследствие анизотропного влияния C=C-связи оксазольного цикла. Два синглетных сигнала в сильном поле при  $\delta$  2,41 и  $\delta$  2,26 м.д. соответствуют протонам метильной группы оксазольного цикла и протонам N-Me-группы аминного заместителя.

Для более надежного отнесения сигналов в спектрах  $^{13}C$  ЯМР были использованы методы двумерной гетероядерной  $^{13}C$ - $^1H$ -корреляции спектроскопии (*HMQC*, *HSQC*). По спектру *HSQC* могут быть однозначно определены связанные прямыми константами  $J_{CH}$  и имеющие по одному кросс-пику с протонами сигналы метильных групп атомов  $CH_3$  оксазольного цикла ( $\delta_c$  13,58 м.д.) и  $NCH_3$  ( $\delta_c$  44,09 м.д.).

Сигналы  $C^7$  ( $\delta_c$  32,89 м.д.),  $C^9$  ( $\delta_c$  62,49 м.д.),  $C^{11}$  ( $\delta_c$  56,52 м.д.) и  $C^{12}$  ( $\delta_c$  37,95 м.д.) атомов углерода также определяются по спектру *HSQC*, в котором они имеют по два кросс-пика с соответствующими протонами. Различить данные сигналы можно по *HMBC* спектру, который иллюстрирует спин-спиновое взаимодействие  $H^7_{a,e}/C^9$ ,  $H^{N-Me}/C^9$ ,  $C^{11}$ ,  $H^{12}_{a,e}/C^7$ ,  $H^9_{a,e}/C^7$ . Слабопольное положение сигнала в спектре  $^{13}C$  ЯМР при  $\delta_c$  162,05 м.д. соответствует атому углерода  $C^4$ , далее следуют сигналы атомов  $C^2$  ( $\delta_c$  139,30 м.д.) и  $C^6$  ( $\delta_c$  136,30 м.д.) соответственно. Различить сигналы  $C^2$  и  $C^6$  можно по кросс-пикам  $H^7_{a,e}/C^6$ ,  $H^{11}_a/C^2$  в спектре *HMBC*. К четвертичным атомам углерода  $C^1$  и  $C^8$ , связанным с электроноакцепторными  $NO_2$ -группами, относятся не имеющие корреляционных пиков в спектре *HSQC* сигналы при  $\delta_c$  82,79 и 84,95 м.д., соответственно. Различить эти сигналы также помогает наличие констант  $^3J H^9_{a,e}/C^8$ ,  $H^7_{a,e}/C^5$ , которые обнаруживают себя через соответствующие корреляционные пики в спектре *HMBC*.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, нам удалось осуществить синтез производных 3-азабицикло[3.3.1]нонана, содержащих в своей структуре аннелированный оксазольный цикл. Такие производные могут служить основой для создания гибридных физиологически активных соединений, способных воздействовать одновременно на различные мишени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **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. *Internat. J. Molec. Cellular Med.* 2015. V. 4. N 2. P. 128-137.
2. **Xaiver 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. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. N 3. P. 345-350. DOI: 10.1007/s00044-010-9528-6.
3. **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. *J. Pharm. Res.* 2013. V. 6. N 7. P. 730-735. DOI: 10.1016/j.jopr.2013.07.007.
4. **Медведева А.Ю., Якунина И.Е., Атрощенко Ю.М., Шумский А.Н., Блохин И.В.** Гидридные аддукты динитрохалинов в мультикомпонентной реакции Манниха. *ЖОрХ.* 2011. Т. 47. № 11. С. 1696-1699.
5. **Иванова Е.В., Федянин И.В., Сурова И.И., Блохин И.В., Атрощенко Ю.М., Шахкельдян И.В.** Амино- и оксиметилирование гидридных аддуктов 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. *ХТС.* 2013. № 7. С. 1073-1081.

#### REFERENCES

1. **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. *Internat. J. Molec. Cellular Med.* 2015. V. 4. N 2. P. 128-137.
2. **Xaiver 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. *Med. Chem. Res.* 2012. V. 21. N 3. P. 345-350. DOI: 10.1007/s00044-010-9528-6.
3. **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. *J. Pharm. Res.* 2013. V. 6. N 7. P. 730-735. DOI: 10.1016/j.jopr.2013.07.007.
4. **Medvedeva A.Y., Yakunina I.E., Atroshchenko Y.M., Shumskii A.N., Blokhin I.V.** Hydride adducts of dinitroquinolines in multicomponent mannich reaction. *Russ. J. Org. Chem.* 2011. V. 47. N 11. P. 1733-1737. DOI: 10.1134/S1070428011110145.
5. **Ivanova E.V., Fedyanin I.V., Surova I.I., Blokhin I.V., Atroshchenko Yu.M., Shakhkeldian I.V.** Amino and hydroxymethylation of hydride adducts of 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. V. 49. N 7. P. 1073-1081. DOI: 10.1007/s10593-013-1338-6.

6. Морозова Е.В., Якунина И.Е., Блохин И.В., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М. Синтез 2,6-диазатрициклододеканов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. *ЖОрХ*. 2012. Т. 48. № 10. С. 1387-1388.
7. Иванова Е.В., Блохин И.В., Федянин И.В., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М. Синтез трициклических систем на основе  $\sigma$ -аддукта 2-гидрокси-3,5-динитропиридина с ацетоном. *ЖОрХ*. 2015. Т. 51. № 4. С. 515-520.
8. Dulla B., Kirla K. T., Rathore V., Deora G. S., Kavela S., Maddika S., Chatti K., Reiser O., Iqbal J., Pal M. Synthesis and evaluation of 3-amino/guanidine substituted phenyl oxazoles as a novel class of LSD1 inhibitors with anti-proliferative properties. *Org. Biomolec. Chem.* 2013. V. 11. N 19. P. 3103-3107. DOI: 10.1039/C3OB40217G.
9. Shaw A.Y., Henderson M.C., Flynn G., Samulitis B., Han H., Stratton S.P., Chow H.-H.S., Hurley L.H., Dorr R.T. Characterization of novel diaryl oxazole-based compounds as potential agents to treat pancreatic cancer. *J. Pharm. Exp. Therap.* 2009. V. 331. N 2. P. 636-647. DOI: 10.1124/jpet.109.156406.
10. Kaspady M., Narayanaswamy V.K., Raju M., Rao G.K. Synthesis, antibacterial activity of 2,4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres. *Lett. Drug Design Discov.* 2009. V. 6. N 1. P. 21-28. DOI: 10.2174/157018009787158481.
11. Hui-Zhen Zhang, Zhi-Long Zhao, Cheng-He Zhou. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 144. P. 444-492. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.044.
12. Ghani A., Hussain E.A., Sadiq Z., Naz N. Advanced synthetic and pharmacological aspects of 1,3-oxazoles and benzoxazoles. *Indian J. Chem.* 2016. V. 55B. P. 833-853.
13. Becke A.D. Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. V. 98. N 7. P. 5648. DOI: 10.1063/1.464913.
14. Dunning Jr T.H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. N 2. P. 1007-1023. DOI: 10.1063/1.456153.
15. Granovsky A.A. Firefly version 8.0. 2016. URL: <http://classical.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
16. Balasubramanian M. Chapter 8. Oxazoles and benzoxazoles. Tetrahedron Organic Chemistry Series. Ed. by J.J. Li, G.W. Gribble. Elsevier. 2007. P. 379-406.
17. Yeh V., Iyengar R. 4.04. Oxazoles. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Ed. by A. R. Katritzky et al. Oxford: Elsevier. 2008. P. 487-543.
18. Мухторов Л.Г., Блохин И.В., Шахкельдян И.В., Атрошенко Ю.М., Арляпов В.А., Кобраков К.И., Шумский А.Н. Кванто-химическое экспериментальное изучение анионных  $\sigma$ -аддуктов 2-метил-5,7-динитробенз[d]оксазола с метоксид ионом. *Бутлеров. сообщ.* 2015. Т. 44. № 12. С. 164.
19. Блохин И.В., Мухторов Л.Г., Атрошенко Ю.М., Шахкельдян И.В., Страшнов П.В., Рябов М.А., Кобраков К.И., Шумский А.Н. Теоретическое моделирование взаимодействия 2-R-5,7-динитробенз[d]оксазолов с метоксид ионом теории функционала плотности. *Бутлеров. сообщ.* 2017. Т. 49. № 3. С. 84-91.
20. Jiang J., Tang X., Dou W., Zhang H., Liu W., Wang C., Zheng J. Synthesis and characterization of the ligand based on benzoxazole and its transition metal complexes: DNA-binding and antitumor activity. *J. Inorg. Biochem.* 2010. V. 104. N 5. P. 583-591. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2010.01.011.
21. Атрошенко Ю.М., Блохин И.В., Иванова Е.В., Ковтун И.В. Экспериментальное и теоретическое исследование физико-химических свойств гидридных  $\sigma$ -аддуктов на основе 2-гидрокси-3,5-динитропиридина. *Изв. ТулГУ. Естество. науки*. 2013. № 3. С. 244-252.
6. Morozova E.V., Yakunina I.E., Blokhin I.V., Shakhkeldian I.V., Atroshchenko Yu.M. Synthesis of 2,6-diazatrycyclo-dodecanes based on 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine. *Russ. J. Org. Chem.* 2012. V. 48. N 10. P. 1384-1385. DOI: 10.1134/S1070428012100235.
7. Ivanova E.V., Blokhin I.V., Fedyanin I.V., Shakhkeldian I.V., Atroshchenko Yu.M. Synthesis of tricyclic systems based on the  $\sigma$ -adduct of 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine with acetone. *Russ. J. Org. Chem.* 2015. V. 51. N 4. P. 498-503. DOI: 10.1134/S1070428015040065.
8. Dulla B., Kirla K. T., Rathore V., Deora G. S., Kavela S., Maddika S., Chatti K., Reiser O., Iqbal J., Pal M. Synthesis and evaluation of 3-amino/guanidine substituted phenyl oxazoles as a novel class of LSD1 inhibitors with anti-proliferative properties. *Org. Biomolec. Chem.* 2013. V. 11. N 19. P. 3103-3107. DOI: 10.1039/C3OB40217G.
9. Shaw A.Y., Henderson M.C., Flynn G., Samulitis B., Han H., Stratton S.P., Chow H.-H.S., Hurley L.H., Dorr R.T. Characterization of novel diaryl oxazole-based compounds as potential agents to treat pancreatic cancer. *J. Pharm. Exp. Therap.* 2009. V. 331. N 2. P. 636-647. DOI: 10.1124/jpet.109.156406.
10. Kaspady M., Narayanaswamy V.K., Raju M., Rao G.K. Synthesis, antibacterial activity of 2,4-disubstituted oxazoles and thiazoles as bioisosteres. *Lett. Drug Design Discov.* 2009. V. 6. N 1. P. 21-28. DOI: 10.2174/157018009787158481.
11. Hui-Zhen Zhang, Zhi-Long Zhao, Cheng-He Zhou. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 144. P. 444-492. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.12.044.
12. Ghani A., Hussain E.A., Sadiq Z., Naz N. Advanced synthetic and pharmacological aspects of 1,3-oxazoles and benzoxazoles. *Indian J. Chem.* 2016. V. 55B. P. 833-853.
13. Becke A.D. Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993. V. 98. N 7. P. 5648. DOI: 10.1063/1.464913.
14. Dunning Jr T.H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. N 2. P. 1007-1023. DOI: 10.1063/1.456153.
15. Granovsky A.A. Firefly version 8.0. 2016. URL: <http://classical.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>.
16. Balasubramanian M. Chapter 8. Oxazoles and benzoxazoles. Tetrahedron Organic Chemistry Series. Ed. by J.J. Li, G.W. Gribble. Elsevier. 2007. P. 379-406.
17. Yeh V., Iyengar R. 4.04. Oxazoles. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. Ed. by A. R. Katritzky et al. Oxford: Elsevier. 2008. P. 487-543.
18. Mukhtorov L.G., Blokhin I.V., Shakhkeldyan I.V., Atroshchenko Yu.M., Arlyapov V.A., Kobrakov K.I., Shumskiy A.N. Quantum-chemical experimental study of anionic  $\sigma$ -adducts of 2-methyl-5,7-dinitrobenz[d]oxazole with methoxide ion. *Butlerov Soobshch.* 2015. V. 44. N 12. P. 164 (in Russian).
19. Blokhin I.V., Mukhtorov L.G., Atroshchenko Yu.M., Shakhkeldyan I.V., Strashnov P.V., Ryabov M.A., Kobrakov K.I., Shumskiy A.N. Theoretical modeling of the interaction of 2-R-5,7-dinitrobenz[d]oxazoles with methoxide ion by density functional theory. *Butlerov Soobshch.* 2017. V. 49. N 3. P. 84-91 (in Russian).
20. Jiang J., Tang X., Dou W., Zhang H., Liu W., Wang C., Zheng J. Synthesis and characterization of the ligand based on benzoxazole and its transition metal complexes: DNA-binding and antitumor activity. *J. Inorg. Biochem.* 2010. V. 104. N 5. P. 583-591. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2010.01.011.
21. Atroshchenko Yu.M., Blokhin I.V., Ivanova E.V., Kovtun I.V. Experimental and theoretical study of the physico-chemical properties of hydride  $\sigma$ -adducts based on 2-hydroxy-3,5-dinitropyridine. *Izv. TulGU. Estestv. Nauki*. 2013. N 3. P. 244-252 (in Russian).

Поступила в редакцию (Received) 04.12.2018

Принята к опубликованию (Accepted) 20.11.2019