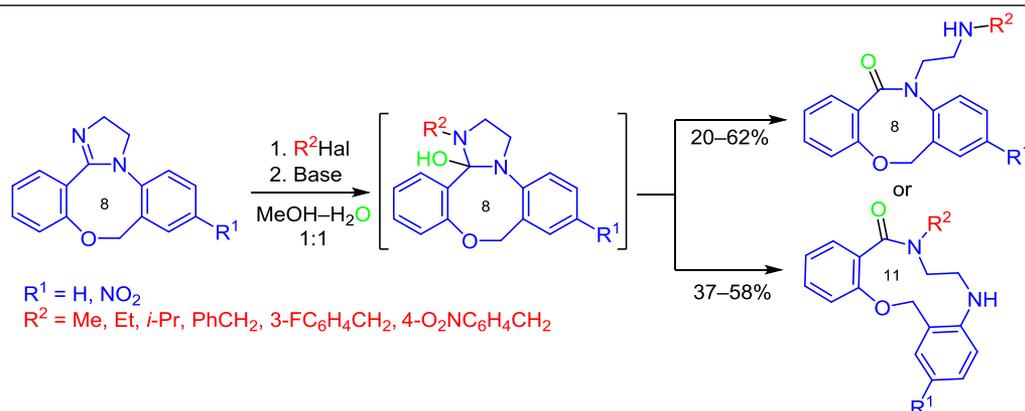


## Реакция расширения гидратированного имидазолинового цикла в производных 2,3-дигидро-9*H*-дibenzo[*b,f*]имидазо[2,1-*d*][1,5]оксазоцинона

Мария С. Расторгуева<sup>1</sup>, Данил И. Вебер<sup>1</sup>, Александр В. Сапегин<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, Университетский пр., 26, Петергоф 198504, Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: a.sapegin@spbu.ru

Поступило 12.05.2023  
Принято после доработки 8.06.2023



Впервые продемонстрирована возможность расширения гидратированного имидазолинового фрагмента в 2,3-дигидро-9*H*-дibenzo[*b,f*]имидазо[2,1-*d*][1,5]оксазоцинонах, что дало возможность получить неописанные ранее соединения с циклами среднего размера – производные 6,11-дигидро-12*H*-дibenzo[*b,f*]имидазо[2,1-*d*][1,5]оксазоцин-12-она. Кроме того показано, что имидазо-оксазоциноны оказались более склонными к реакциям расширения, нежели их семичленные аналоги.

**Ключевые слова:** [1,5,8]оксадиазациклоундецин-9(6*H*)-оны, [1,5]оксазоциноны, имидазолин-конденсированные системы, реакция расширения гидратированного имидазолина.

Гетероциклические соединения, относящиеся к циклам среднего размера и макроциклам, ввиду своих уникальных свойств, представляют интерес в различных научных областях. В последние годы появляется все больше публикаций, посвященных изучению биологической активности этих молекулярных систем,<sup>1</sup> они могут быть использованы для создания моделей искусственных ионных каналов<sup>2</sup> или в супрамолекулярной координационной химии *d*- и *f*-металлов в качестве эффективных и селективных лигандов.<sup>3</sup>

В наших ранних исследованиях мы предложили удобный одnoreакторный протокол получения [1,4,7]-окса(тиа)диазецин-9-онов, основанный на взаимодействии солей **1** с водным раствором основания. Это приводит к формированию ключевого интермедиата – гидратированного имидазолина (Hydrated Imidazoline, HI) (схема 1*a*).<sup>4</sup> В случае соединений, содержащих электроноакцепторные заместители в арильном фраг-

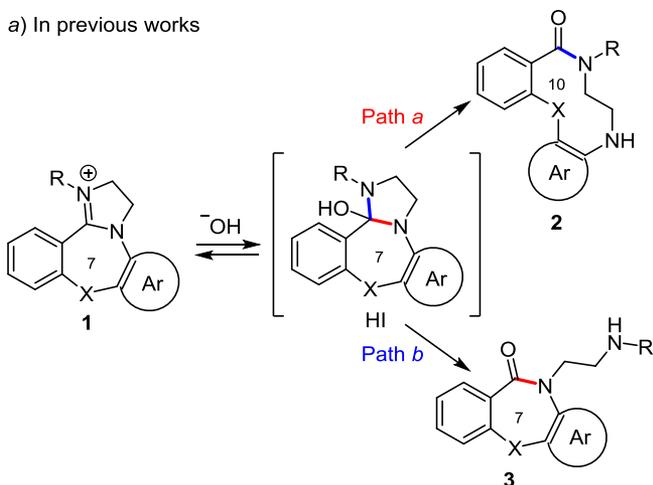
менте при атоме азота, дальнейшее превращение HI идет по пути расширения гидратированного имидазолинового цикла (Hydrated Imidazoline Ring Expansion, HIRE) и приводит к образованию гетероциклов среднего размера **2** (путь *a*). В конденсированных системах, не содержащих заместителей в арильном фрагменте при атоме азота или содержащих электронодонорные группы, раскрытие HI дает *N*-аминоэтильные производные гетероазепинонов **3** (путь *b*).<sup>5</sup>

В данной работе мы изучили возможность применения и особенности протекания разработанного подхода к формированию гетероциклов среднего размера **5**, **6** на системах, в которых имидазолиновый фрагмент конденсирован с восьмичленным гетероциклом на примере производных 2,3-дигидро-9*H*-дibenzo[*b,f*]имидазо[2,1-*d*][1,5]оксазоцинонов **4** (схема 1*b*).

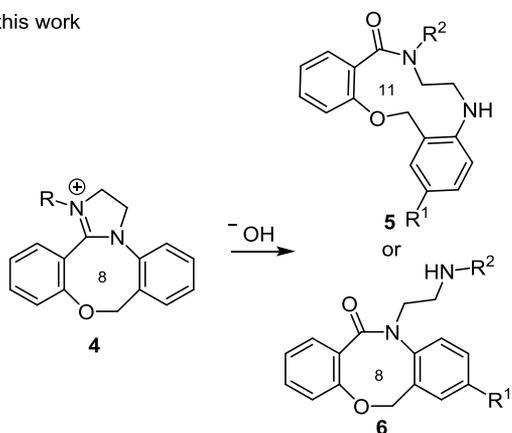
Синтез конденсированных систем **11a,b** был осуществлен нами исходя из салицилового альдегида (**7**) и

## Схема 1

a) In previous works



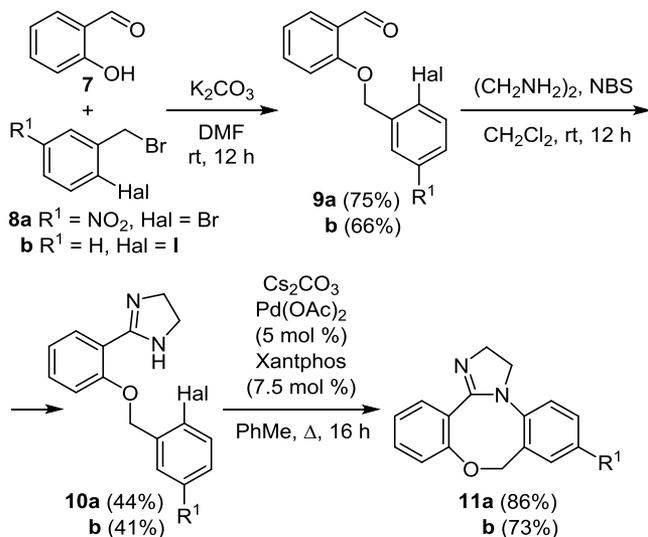
b) In this work



бензилбромидов **8a,b** (схема 2). Взаимодействие прекурсоров **7** и **8a,b** протекало в растворе ДМФА при комнатной температуре в присутствии  $K_2CO_3$  и приводило к образованию *O*-бензилпроизводных салицилового альдегида **9a,b**. Затем альдегидная группа в полупродуктах **9a,b** превращалась в имидазолиновый фрагмент при реакции соединений **9a,b** с этан-1,2-диамином и NBS в растворе  $CH_2Cl_2$ . На последней стадии описываемого превращения имидазолины **10a,b** вводились в реакцию внутримолекулярного *N*-арилрования по Бухвальду–Хартвику, в результате которой шло формирование оксазоцинового фрагмента. Синтез конденсированных систем **11a,b** осуществлялся в кипящем растворе PhMe в присутствии  $Cs_2CO_3$ , в качестве катализатора использовалась система  $Pd(OAc)_2/Xantphos$ .

Далее конденсированные системы **11a,b** вступали в реакции с алкил- и бензилгалогенидами **12a–f** (схема 3). Превращения осуществлялись под действием микроволнового излучения в растворе MeCN при  $120^\circ C$  и приводили к образованию солей **4a–h**. Полупродукты **4a–h** без очистки вводились в реакцию с водно-метанольным раствором основания. В тех случаях, когда исходным субстратом выступало нитропроизводное **11a**, полученные на его основе соли **4a–c** взаимодействовали с раствором  $K_2CO_3$  и региоселективно давали продукты реакции HIRE – 5,7,8,15-

## Схема 2



тетрагидродибензо[*b,i*][1,5,8]оксадиазаациклоундецин-9(6*H*)-оны **5a–c** с выходами 37–58%. Введение в реакцию с раствором  $K_2CO_3$  солей **4d–g**, полученных из субстрата **11b**, приводило к раскрытию имидазолинового цикла и формированию только *N*-аминоэтильных производных оксазоцинонов **6d–g** даже при повышении температуры синтеза до  $80^\circ C$ .

Однако, к нашему удивлению, оказалось, что полученный *N*-бензилзамещенный дибензоксазоцинон **6g** при взаимодействии с водно-метанольным раствором NaOH в течение ночи в результате внутримолекулярной реакции трансамидирования превращался в целевой цикл среднего размера **5g** с выходом 81% (схема 4). При этом стоит отметить, что аналогичные производные гетероазепинонов подвергались расширению только при действии толуольного раствора LiHMDS.<sup>6</sup>

К сожалению, нам не удалось ввести в подобное превращение другие оксазоциноны **6d–f**, содержащие

## Схема 3

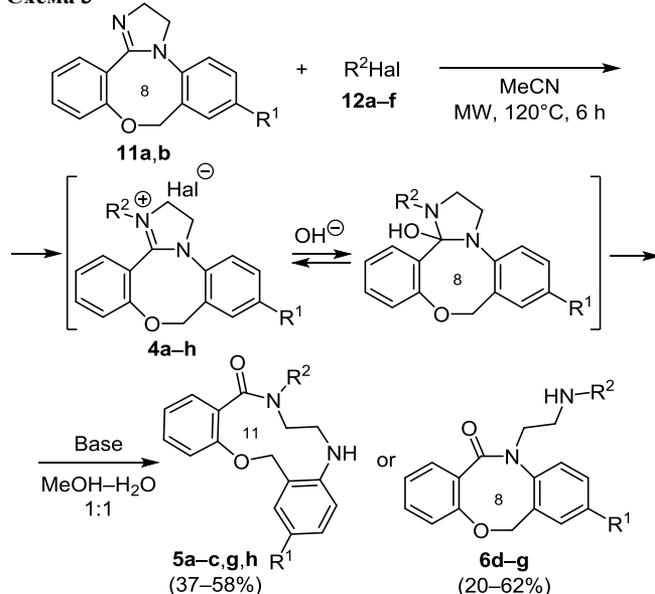
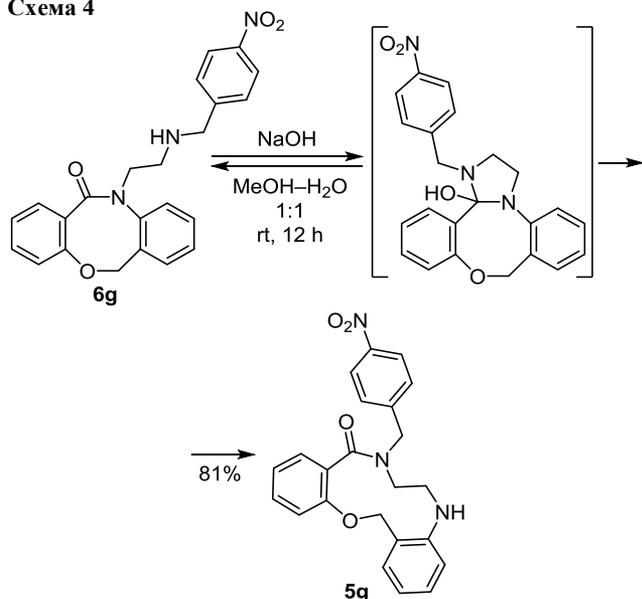


Схема 4



алкильные группы при атоме азота в боковой цепи, даже в более жестких условиях проведения реакции (кипячение реакционной смеси в течение 1 сут).

Нами также было показано, что замена основания  $K_2CO_3$  на NaOH дает возможность получить циклы среднего размера **5g,h** непосредственно из субстрата **11b** и бензилбромидов **12e,f** по схеме 3 с выходами 51 и 44% соответственно. В табл. 1 приведены структуры и выходы продуктов, образующихся при раскрытии имидазолинового фрагмента в имидазо[2,1-*d*][1,5]-оксазоцианах **11a,b**.

Структуры всех полученных продуктов **5a–c,g,h** и **6d–g** были подтверждены нами на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , а также элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^1H$  продуктов **6d–g**, зарегистрированных в  $CDCl_3$ , присутствует характерный сигнал протона вторичной алифатической аминогруппы – уширенный синглет в области 1.52–2.06 м. д., а также сигналы протонов метиленовых групп фрагмента этилендиамина – мультиплет (2H) при 2.78–3.01 м. д. и два дублета триплетов при 3.67–3.70 и 4.46–4.51 м. д. Для спектров ЯМР  $^1H$  продуктов расширения имидазолинового цикла **5a–c,g,h**, зарегистрированных в  $CDCl_3$ , характерно присутствие сигнала протона анилиновой группы NH – уширенного синглета в области 4.89–5.89 м. д., и сигналов протонов метиленовых групп фрагмента этилендиамина – одного или двух мультиплетов при 3.14–3.57 м. д.

Также нами был выращен монокристалл соединения **5h**, что позволило однозначно доказать структуру данного продукта методом РСА (рис. 1).

Таким образом, можно заключить, что имидазолин-конденсированные производные [1,5]оксазоцианов способны в результате реакции расширения гидратированного имидазолинового цикла формировать циклы среднего размера – [1,5,8]оксадиазациклоундецин-9(6*H*)-оны. При этом данные субстраты оказались более склонными к реакции расширения гидратированного имидазо-

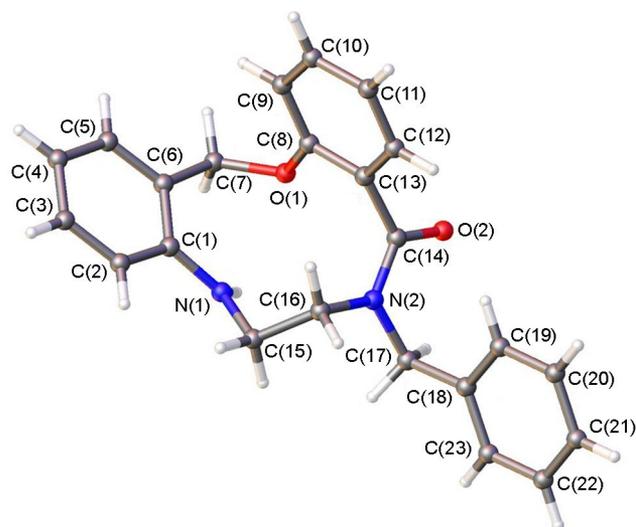
Таблица 1. Выходы продуктов раскрытия имидазолинового фрагмента в солях **4a–h**, полученных при взаимодействии субстратов **11a,b** с галогенидами **12a–f**

Опыт	Субстрат	R <sup>2</sup> -Hal	Продукт (выход, %)
1		Me-I <b>12a</b>	<b>5a</b> (46)*
2		Et-I <b>12b</b>	<b>5b</b> (37)*
3			<b>5c</b> (58)*
4		Me-I <b>12a</b>	<b>6d</b> (62)*
5		Et-I <b>12b</b>	<b>6e</b> (43)*
6		<i>i</i> -Pr-I <b>12d</b>	<b>6f</b> (20)*
7			<b>6g</b> (59)* <b>5g</b> (51)**
8			<b>5h</b> (44)**

\* В качестве основания в реакции HIRE использовался  $K_2CO_3$ .

\*\* В качестве основания в реакции HIRE использовался NaOH.

линового цикла, нежели их семичленные аналоги. Это можно связать с наличием в восьмичленном цикле трансанулярных напряжений, что делает его менее термодинамически стабильным, а значит благоприятствует протеканию реакции расширения конденсированной системы.<sup>7</sup>

Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **5h**.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III 400 (400 и 101 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO}-d_6$ , внутренние стандарты – сигналы растворителей ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.2 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{DMCO}-d_6$ : 2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 39.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica Gel 60  $\text{F}_{254}$ ; проявление в УФ свете (254 нм). Для колоночной хроматографии использован силикагель, фракция 0.040–0.063 мм (Merck).

Все коммерчески доступные органические реагенты использованы без дополнительной очистки.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  предварительно прокалены в муфельной печи при  $250^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Применяемые в работе растворители предварительно осушены по известным методикам.

**Синтез 2-(2-галобензилокси)бензальдегидов 9a,b** (общая методика). К раствору 1.50 г (12.3 ммоль) салицилового альдегида (7) и 12.3 ммоль бензилгалогенида **8a,b** в 10 мл ДМФА добавляют 2.54 г (18.4 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровывают, маточный раствор упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученную смесь растворяют в 20 мл  $\text{CHCl}_3$ , раствор промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $5 \times 15$  мл), сушат безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

**2-[(2-Бром-5-нитробензил)окси]бензальдегид (9a)**. Выход 3.10 г (75%), бежевый порошок, т. пл.  $124\text{--}126^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.30 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.06 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 7.14 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.53–7.66 (1H, м, H Ar); 7.82 (1H, д,  $J = 8.7$ , H Ar); 7.91 (1H, д, д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.8$ , H Ar); 8.10 (1H, д, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.7$ , H Ar); 8.49 (1H, д,  $J = 2.7$ , H Ar); 10.59 (1H, с,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 69.4; 113.0; 122.0; 123.7; 124.1; 125.3; 129.1; 129.4; 134.0; 136.1; 137.8; 147.6; 160.0; 189.1. Найдено, %: C 49.87; H 3.09; N 4.19.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ . Вычислено, %: C 50.02; H 3.00; N 4.17.

**2-[(2-Иодбензил)окси]бензальдегид (9b)**. Выход 2.74 г (66%), белый порошок, т. пл.  $80\text{--}82^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.18 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.04–7.13 (3H, м, H Ar); 7.41 (1H, т, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.3$ , H Ar); 7.51–7.62 (2H, м, H Ar); 7.87–7.94 (2H, м, H Ar); 10.61 (1H, с,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 74.4; 97.3; 113.2; 121.4; 125.3; 128.6; 128.8 (2C); 130.0; 136.0; 138.3; 139.6; 160.7; 189.7.

**Синтез 2-[2-(2-галобензилокси)фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазолов 10a,b** (общая методика). К раствору 7.50 ммоль альдегида **9a,b** в 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  прикапывают раствор 0.90 г (15.00 ммоль) этан-1,2-

диамина в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь опять охлаждают до  $5\text{--}10^\circ\text{C}$  и добавляют 1.47 г (8.25 ммоль) NBS. Реакционную смесь при охлаждении перемешивают в течение 2 ч, после чего выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 15 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , полученный раствор подщелачивают NaOH до значения pH 10–11. Выпавший осадок экстрагируют 25 мл  $\text{CHCl}_3$ , органический слой промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 15$  мл), сушат безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищают методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюент EtOAc, продукт смывается с колонки смесью EtOAc–MeOH– $\text{NH}_4\text{OH}$ , 7:3:0.5.

**2-[2-[(2-Бром-5-нитробензил)окси]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол (10a)**. Выход 1.24 г (44%), бежевый порошок, т. пл.  $146\text{--}148^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.84 (4H, с,  $2\text{NCH}_2$ ); 5.27 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 7.04 (1H, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 7.12 (1H, т, д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.0$ , H Ar); 7.39–7.51 (1H, м, H Ar); 7.83 (1H, д,  $J = 8.7$ , H Ar); 8.04 (1H, д, д,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.8$ , H Ar); 8.09 (1H, д, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.8$ , H Ar); 8.62 (1H, д,  $J = 2.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6\text{--CDCl}_3$ , 1:7),  $\delta$ , м. д.: 48.4 (2C); 69.0; 112.7; 118.9; 121.2; 123.2; 123.3; 128.1; 130.3; 131.4; 133.1; 137.5; 146.9; 155.3; 162.5. Найдено, %: C 50.91; H 3.79; N 11.25.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 51.08; H 3.75; N 11.17.

**2-[2-[(2-Иодбензил)окси]фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол (10b)**. Выход 1.16 г (41%), белый порошок, т. пл.  $133\text{--}135^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.74 (4H, с,  $2\text{NCH}_2$ ); 5.17 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 6.98 (1H, д, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 6.96–7.11 (2H, м, H Ar); 7.35–7.48 (3H, м, H Ar); 7.91 (1H, д, д,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 8.17 (1H, д, д,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 48.8 (2C); 75.3; 97.9; 113.2; 117.7; 122.2; 128.9; 129.6; 130.4; 131.9; 132.9; 138.3; 139.9; 156.7; 163.8. Найдено, %: C 50.66; H 4.09; N 7.49.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 50.81; H 4.00; N 7.41.

**Синтез 2,3-дигидро-9H-дibenzo[b,f]имидазо[2,1-d]-[1,5]оксазонинов 11a,b** (общая методика). Через суспензию 2.640 ммоль имидазолина **10a,b** и 1.290 г (3.960 ммоль)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в 15 мл PhMe в течение 15 мин пропускают слабый ток Ag. Затем к реакционной смеси через септум с помощью шприца добавляют раствор каталитической системы, приготовленной из 29 мг (0.132 ммоль, 5 моль. %)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и 114 мг (0.198 ммоль, 7.5 моль. %) Xantphos в 3 мл PhMe. После этого реакционную смесь нагревают при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Затем смесь охлаждают, разбавляют 15 мл  $\text{CHCl}_3$ , раствор промывают  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 15$  мл), сушат безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищают методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$ , элюент EtOAc, градиент до EtOAc–MeOH, 7:3.

**7-Нитро-2,3-дигидро-9H-дibenzo[b,f]имидазо[2,1-d]-[1,5]оксазониин (11a)**. Выход 669 мг (86%), белый порошок, т. пл.  $139\text{--}141^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):

4.02–4.23 (4H, м, 2NCH<sub>2</sub>); 5.29 (2H, уш. с, CH<sub>2</sub>O); 6.92–6.99 (2H, м, H Ar); 7.23 (1H, д,  $J = 8.8$ , H Ar); 7.26–7.32 (1H, м, H Ar); 7.37 (1H, д,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.7$ , H Ar); 8.19 (1H, д,  $J = 8.8$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 8.32 (1H, д,  $J = 2.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 31.0; 53.1; 54.1; 67.1; 117.9; 120.3; 121.8; 121.9; 125.5; 127.7; 130.2; 131.8; 133.1; 144.1; 147.8; 153.7; 163.6. Найдено, %: C 64.89; H 4.39; N 14.31. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 65.08; H 4.44; N 14.23.

**2,3-Дигидро-9H-добензо[*b,f*]имидазо[2,1-*d*][1,5]-оксазацин (11b).** Выход 482 мг (73%), белый порошок, т. пл. 120–122°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.78 (1H, уш. с, NCH<sub>2</sub>); 4.09–4.38 (3H, м, NCH<sub>2</sub>); 5.03 (1H, уш. с, CH<sub>2</sub>O); 5.40 (1H, уш. с, CH<sub>2</sub>O); 6.85–6.95 (2H, м, H Ar); 7.16–7.23 (2H, м, H Ar); 7.23–7.27 (1H, м, H Ar); 7.30–7.40 (2H, м, H Ar); 7.43 (1H, д,  $J = 7.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 53.6; 54.0; 67.4; 118.4; 120.3; 121.4; 123.6; 126.3; 130.2; 130.4; 131.4; 132.0; 132.5; 141.9; 154.0; 165.1. Найдено, %: C 76.54; H 5.60; N 11.25. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 76.78; H 5.64; N 11.19.

**Раскрытие имидазолинового фрагмента в соединениях 11a,b** (общая методика). В виале для микроволнового синтеза растворяют 0.400 ммоль имидазолина 11a,b и 0.520 ммоль галогенида 12a–f в 2 мл MeCN. Реакцию проводят в микроволновом реакторе при 120°C в течение 6 ч. По истечении времени реакцию смесь упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученную смесь промывают декантацией Et<sub>2</sub>O (2 × 5 мл), растворяют в 5 мл 0.2% раствора основания (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или NaOH) в смеси MeOH–H<sub>2</sub>O, 1:1 и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию смесь упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Образующуюся смесь экстрагируют 10 мл CHCl<sub>3</sub>, раствор промывают H<sub>2</sub>O (2 × 10 мл), сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищают методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>. Элюент для соединений 5a–c,g,h – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, градиент до CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>–EtOAc, 2:1, для соединений 6d–g – EtOAc, градиент до EtOAc–MeOH, 7:3.

**11-[2-(Метиламино)этил]-6,11-дигидро-12H-добензо[*b,f*][1,5]оксазацин-12-он (6d).** Выход 69 мг (62%), светлое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.06 (1H, уш. с, NH); 2.44 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.78–2.93 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.70 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 5.9$ , CH<sub>2</sub>); 4.46 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 7.1$ , CH<sub>2</sub>); 5.03 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 5.53 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 6.75 (1H, д,  $J = 6.7$ , H Ar); 6.86 (1H, т,  $J = 6.7$ , H Ar); 7.09–7.20 (2H, м, H Ar); 7.21–7.28 (2H, м, H Ar); 7.29–7.38 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 36.4; 49.4 (2C); 68.5; 120.4; 122.0; 125.3; 127.5; 128.2; 129.4; 130.6; 130.9; 131.3; 131.8; 143.5; 151.2; 170.4. Найдено, %: C 72.10; H 6.40; N 10.01. C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.32; H 6.43; N 9.92.

**11-[2-(Этиламино)этил]-6,11-дигидро-12H-добензо[*b,f*][1,5]оксазацин-12-он (6e).** Выход 51 мг (43%), светлое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.07 (3H, т,  $J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>); 1.52 (1H, уш. с, NH); 2.55–2.74 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 2.83–2.89 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.67 (1H, д,  $J = 13.6$ ,

$J = 5.9$ , CH<sub>2</sub>); 4.49 (1H, д,  $J = 14.1$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>); 5.03 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 5.57 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 6.76 (1H, д,  $J = 8.4$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 6.86 (1H, т,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.10–7.20 (2H, м, H Ar); 7.21–7.28 (2H, м, H Ar); 7.30–7.38 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.5; 43.8; 46.7; 49.1; 120.3; 122.0; 125.2; 127.2; 128.3; 129.3; 130.6; 130.9; 131.2; 131.5; 143.3; 151.2; 170.8. Найдено, %: C 72.73; H 6.89; N 9.39. C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 72.95; H 6.80; N 9.45.

**11-[2-(Изопропиламино)этил]-6,11-дигидро-12H-добензо[*b,f*][1,5]оксазацин-12-он (6f).** Выход 25 мг (20%), светлое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3H, д,  $J = 6.3$ , CH<sub>3</sub>); 1.06 (3H, д,  $J = 6.3$ , CH<sub>3</sub>); 1.74 (1H, уш. с, NH); 2.80 (1H, септ,  $J = 6.3$ , CH); 2.83–2.87 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.68 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 5.8$ , CH<sub>2</sub>); 4.51 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $J = 7.1$ , CH<sub>2</sub>); 5.03 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 5.60 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 6.77 (1H, д,  $J = 8.3$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 6.87 (1H, т,  $J = 7.4$ ,  $J = 1.2$ , H Ar); 7.12–7.20 (2H, м, H Ar); 7.22–7.30 (2H, м, H Ar); 7.31–7.39 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 22.9; 23.1; 44.8; 48.7; 49.8; 68.5; 120.2; 121.8; 125.1; 127.3; 128.1; 129.4; 130.5; 130.8; 131.2; 131.6; 143.3; 151.2; 170.4. Найдено, %: C 73.28; H 7.19; N 9.11. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 73.52; H 7.14; N 9.03.

**11-[2-((4-Нитробензил)амино)этил]-6,11-дигидро-12H-добензо[*b,f*][1,5]оксазацин-12-он (6g).** Выход 95 мг (59%), темное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.73 (1H, уш. с, NH); 2.85–3.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>); 3.75 (1H, д,  $J = 13.9$ ,  $J = 5.4$ , CH<sub>2</sub>); 3.91 (1H, д,  $J = 14.2$ , ArCH<sub>2</sub>N); 4.00 (1H, д,  $J = 14.1$ , ArCH<sub>2</sub>N); 4.57 (1H, д,  $J = 13.7$ ,  $J = 7.4$ , CH<sub>2</sub>); 5.01 (1H, д,  $J = 12.1$ , CH<sub>2</sub>O); 5.55 (1H, д,  $J = 12.2$ , CH<sub>2</sub>O); 6.78 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 6.88 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.12–7.20 (2H, м, H Ar); 7.22–7.30 (2H, м, H Ar); 7.30–7.39 (2H, м, H Ar); 7.48 (2H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 8.12–8.21 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 47.0; 49.0; 52.6; 68.5; 120.3; 121.9; 123.6; 125.0; 127.2; 128.2; 128.8; 129.1; 130.5; 130.9; 131.1; 131.6; 143.1; 147.0; 151.1; 147.2; 170.6. Найдено, %: C 68.20; H 5.28; N 10.69. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 68.47; H 5.25; N 10.42.

**8-Метил-2-нитро-5,7,8,15-тетрагидродобензо[*b,i*]-[1,5,8]оксадиазаазадициклоундецин-9(6H)-он (5a).** Выход 60 мг (46%), белый порошок, т. пл. 89–91°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.15–3.21 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 3.22 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.39–3.54 (3H, м, CH<sub>2</sub>); 5.40 (1H, д,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>O); 5.55 (1H, д,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>O); 5.81 (1H, уш. с, NH); 6.61 (1H, д,  $J = 9.2$ , H Ar); 6.86 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 6.93 (1H, т,  $J = 7.5$ , H Ar); 7.07 (1H, д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.7$ , H Ar); 7.15–7.21 (1H, м, H Ar); 8.01 (1H, д,  $J = 9.2$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 8.10 (1H, д,  $J = 2.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 32.2; 40.6; 52.5; 69.3; 111.1; 116.5; 119.8; 122.2; 126.5; 126.9; 127.5; 127.6; 129.7; 137.8; 150.7; 152.0; 169.8. Найдено, %: C 62.22; H 5.61; N 12.90. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 62.38; H 5.23; N 12.84.

**2-Нитро-8-этил-5,7,8,15-тетрагидродобензо[*b,i*]-[1,5,8]оксадиазаазадициклоундецин-9(6H)-он (5b).** Выход 50 мг (37%), белый порошок, т. пл. 83–85°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.35 (3H, т,  $J = 7.1$ , CH<sub>3</sub>); 3.21–3.39 (3H, м, CH<sub>2</sub>); 3.41–3.54 (2H, м, CH<sub>2</sub>);

4.05–4.17 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 5.41 (1H, д,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>O); 5.56 (1H, д,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>O); 5.89 (1H, уш. с, NH); 6.60 (1H, д,  $J = 9.2$ , H Ar); 6.85 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 6.93 (1H, т. д,  $J = 7.5$ ,  $J = 0.9$ , H Ar); 7.05 (1H, д. д,  $J = 7.5$ ,  $J = 1.8$ , H Ar); 7.13–7.23 (1H, м, H Ar); 8.02 (1H, д. д,  $J = 9.2$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 2.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.0; 39.1; 41.2; 49.6; 69.3; 111.1; 116.4; 119.7; 122.2; 126.5; 127.9; 127.4; 127.9; 129.6; 137.8; 150.5; 152.1; 169.3. Найдено, %: С 63.14; Н 5.58; N 12.37. C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.33; Н 5.61; N 12.31.

**2-Нитро-8-(3-фторбензил)-5,7,8,15-тетрагидродибензо[*b,i*][1,5,8]оксадиазаацциклоундецин-9(6*H*)-он (5c).** Выход 97 мг (58%), белый порошок, т. пл. 106–108°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 3.12–3.24 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 3.34–3.47 (3H, м, CH<sub>2</sub>); 4.53 (1H, д,  $J = 15.1$ , CH<sub>2</sub>N); 5.29 (1H, д,  $J = 15.1$ , CH<sub>2</sub>N); 5.43 (1H, д,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>O); 5.56 (1H, д,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>O); 5.73 (1H, уш. с, NH); 6.53 (1H, д,  $J = 9.1$ , H Ar); 6.88 (1H, д,  $J = 8.4$ , H Ar); 6.96 (1H, т,  $J = 7.6$ , H Ar); 7.04 (1H, т. д,  $J = 8.4$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 7.11 (1H, д. д,  $J = 7.6$ ,  $J = 1.7$ , H Ar); 7.14–7.25 (3H, м, H Ar); 7.38 (1H, т. д,  $J = 7.9$ ,  $J = 5.8$ , H Ar); 7.99 (1H, д. д,  $J = 9.1$ ,  $J = 2.6$ , H Ar); 8.11 (1H, д,  $J = 2.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 40.8; 47.0; 50.2; 69.5; 111.2; 114.9 (д,  $J = 11.6$ ); 115.1 (д,  $J = 10.8$ ); 116.6; 119.8; 122.4; 123.6 (д,  $J = 2.8$ ); 126.6; 126.9; 127.5; 129.9; 130.8 (д,  $J = 8.2$ ); 137.9; 139.9 (д,  $J = 7.0$ ); 150.8; 151.9; 162.1; 164.6; 170.1. Найдено, %: С 65.36; Н 4.83; N 10.04. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 65.55; Н 4.78; N 9.97.

**8-(4-Нитробензил)-5,7,8,15-тетрагидродибензо[*b,i*][1,5,8]оксадиазаацциклоундецин-9(6*H*)-он (5g).** Выход 82 мг (51%), белый порошок, т. пл. 96–98°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.98–3.16 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 3.23–3.50 (3H, м, CH<sub>2</sub>); 4.75 (1H, д,  $J = 15.6$ , CH<sub>2</sub>N); 4.91 (1H, уш. с, NH); 5.22 (1H, д,  $J = 15.6$ , CH<sub>2</sub>N); 5.32 (1H, д,  $J = 13.9$ , CH<sub>2</sub>O); 5.55 (1H, д,  $J = 13.9$ , CH<sub>2</sub>O); 6.63 (1H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 6.71 (1H, т,  $J = 7.4$ , H Ar); 6.87–6.98 (2H, м, H Ar); 7.07–7.14 (2H, м, H Ar); 7.15–7.25 (2H, м, H Ar); 7.61 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar); 8.25 (2H, д,  $J = 8.6$ , H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 42.2; 46.9; 50.6; 69.7; 114.0; 116.0; 117.9; 120.9; 121.6; 124.1 (2C); 126.7; 127.0; 128.4 (2C); 129.7; 129.8; 131.6; 145.0; 146.6; 147.4; 151.3; 170.7. Найдено, %: С 68.23; Н 5.34; N 10.51. C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.47; Н 5.25; N 10.42.

**8-Бензил-5,7,8,15-тетрагидродибензо[*b,i*][1,5,8]-оксадиазаацциклоундецин-9(6*H*)-он (5h).** Выход 63 мг (44%), белый порошок, т. пл. 78–80°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 2.98–3.07 (1H, м, CH<sub>2</sub>); 3.24–3.47 (3H, м, CH<sub>2</sub>); 4.46 (1H, д,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>N); 4.89 (1H, уш. с, NH); 5.32 (1H, д,  $J = 13.9$ , CH<sub>2</sub>O); 5.43 (1H, д,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>N); 5.57 (1H, д,  $J = 13.9$ , CH<sub>2</sub>O); 6.60–6.71 (2H, м, H Ar); 6.86–6.93 (2H, м, H Ar); 7.07–7.19 (4H, м, H Ar); 7.30–7.36 (1H, м, H Ar); 7.38–7.46 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 40.7; 45.7; 49.6; 68.7; 113.3; 116.4; 116.8; 120.8; 121.0; 126.4; 127.0; 127.3; 128.0; 128.1; 128.6; 128.8; 129.3; 131.9; 137.8; 146.8; 151.0; 169.0. Найдено, %: С 76.84; Н 6.24; N 7.85. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 77.07; Н 6.19; N 7.82.

**Перегруппировка 11-{2-[(4-нитробензил)амино]-этил}-6,11-дигидро-12*H*-дibenzo[*b,f*][1,5]оксазоцин-12-она (6g) в 8-(4-нитробензил)-5,7,8,15-тетрагидродибензо[*b,i*][1,5,8]оксадиазаацциклоундецин-9(6*H*)-он (5g).** В 2 мл 0.2% раствора NaOH в смеси MeOH–H<sub>2</sub>O, 1:1 растворяют 40 мг (0.100 ммоль) амина **6g**, полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Образующуюся смесь экстрагируют 5 мл CHCl<sub>3</sub>, раствор промывают H<sub>2</sub>O (2 × 5 мл), сушат безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывают и упаривают на ротационном испарителе при пониженном давлении. Полученный продукт очищают методом колоночной хроматографии на SiO<sub>2</sub>. Выход соединения **5g** составил 32 мг (81%).

**Рентгеноструктурный анализ соединения 5h** проведен на дифрактометре Agilent Technologies SuperNova Atlas при температуре 100K. Кристаллоструктурные данные соединения **5h** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2262608).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C всех синтезированных соединений и данные PCA соединения **5h**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 22-23-00439) с использованием научного оборудования ресурсных центров "Магнитно-резонансные методы исследования", "Методы анализа состава вещества", "Рентгенодифракционные методы исследования" и "Криогенного отдела" Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета.*

#### Список литературы

- (a) Marsault, E.; Peterson, M. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961. (b) Yudin, A. K. *Chem. Sci.* **2015**, *30*. (c) Giordanetto, F.; Kihlberg, J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 278. (d) Zhao, C.; Ye, Z.; Ma, Z.-x.; Wildman, S. A.; Blaszczyk, S. A.; Hu, L.; Guizei, I. A.; Tang, W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4015. (e) Griffith, R.; Bremner, J. B. *Molecules* **2023**, *28*, 1631. (f) Sapegin, A. V.; Peshkov, A. A.; Kanov, E. V.; Gainetdinov, R. R.; Duszyńska, B.; Bojarski, A. J.; Krasavin, M. *Mendeleev Commun.* **2021**, *31*, 501.
- Montenegro, J.; Ghadiri, M. R.; Granja, J. R. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2955.
- Byrne, J. P.; Blasco, S.; Aletti, A. B.; Hessman, G.; Gunnlaugsson, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8938.
- (a) Sapegin, A.; Osipyanyan, A.; Krasavin, M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2906. (b) Osipyanyan, A.; Sapegin, A.; Novikov, A.; Krasavin, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9707.
- Grintsevich, S.; Sapegin, A.; Reutskaya, E.; Peintner, S.; Erdélyi, M.; Krasavin, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5664.
- Grintsevich, S.; Sapegin, A.; Krasavin, M. *Synthesis* **2022**, 2494.
- (a) Heidelberger, C.; Guggisberg, A.; Stephanou, E.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 399. (b) Stephanou, E.; Guggisberg, A.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1932.