

Новый подход к синтезу производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-она

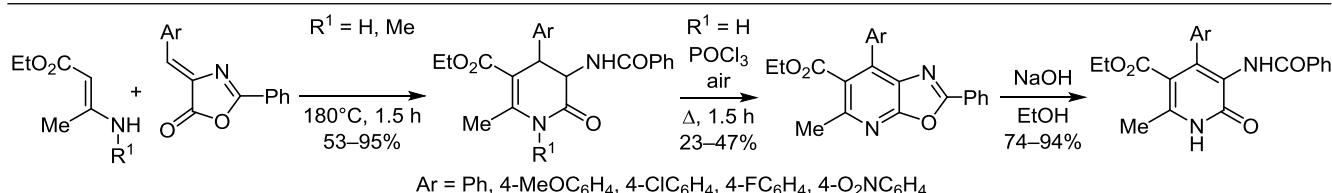
Владислав Ю. Шувалов¹, Сергей А. Черненко¹, Антон Л. Шацаускас¹,
Анна Л. Самсоненко², Максим В. Дмитриев³, Александр С. Фисюк^{1,2*}

¹ Омский государственный технический университет,
пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия

² Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия; e-mail: fisyuk@chetomssu.ru

³ Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева, 15, Пермь 614068, Россия

Поступило 15.07.2021
Принято 5.08.2021



Реакцией 4-арилден-2-фенилоксазол-5(4H)-онов с енаминами ацетоуксусного эфира получены эфиры 4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот, которые при нагревании с хлорокисью фосфора превращались в эфиры 7-арил-5-метил-2-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот. Щелочной гидролиз этих соединений привел к эфирам 4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновых кислот.

Ключевые слова: азлактоны, 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-оны, оксазоло[5,4-*b*]пиридины, окисление, щелочной гидролиз.

Пиридин-2(1H)-оны являются привилегированными структурами, входящими в состав многих биологически активных соединений природного и синтетического происхождения.¹ 3-Аминопиридин-2(1H)-оны представляют особый интерес, поскольку содержат в своей структуре фрагмент амида аминокислоты и могут быть использованы для синтеза пептидомиметиков. В ряду этих соединений найдены ингибиторы ферментов,^{2–6} в том числе протеазы M^{pro}, предотвращающей репликацию вируса SARS-CoV-2,^{7,8} агонисты и модуляторы каннабиноидных рецепторов CB2,^{9,10} антагонисты рецептора простагландина EP3,¹¹ ингибитор передачи сигналов жасмоната.¹² В клинической практике широко применяется 5-амино-3,4'-бипиридин-6(1H)-он, известный как кардиотонический препарат Амрион.¹³ 3-Аминопиридин-2(1H)-оны используются в синтезе более сложных соединений.^{14–16} Недавно было показано, что 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-оны являются хорошими антиоксидантами,^{17,18} обладают люминесцентными свойствами¹⁹ и могут быть использованы как люминесцентные красители для иммуноферментного анализа.²⁰ Несмотря на широкий спектр биологической активности, методы получения 3-амино-

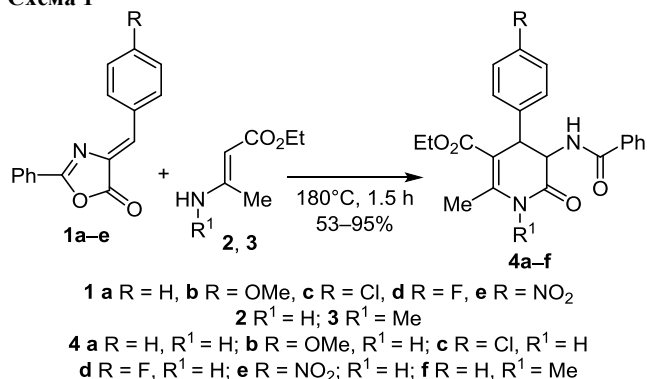
4-арилпиридин-2(1H)-онов немногочисленны и, как правило, многостадийны.^{19–22}

Ранее сообщалось, что азлактоны способны вступать во взаимодействие с енаминами 1,3-дикетонных и 1,3-кеттоэфиров с образованием соответствующих амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов,^{23–25} которые, в принципе, могут быть окислены до соответствующих амидов 3-аминопиридин-2(1H)-онов.^{26–28} Поэтому представлялось необходимым изучить возможность такого подхода к синтезу производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-она.

С этой целью по известной методике²⁹ конденсацией гиппуровой кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии полифосфорной кислоты были синтезированы азлактоны **1a–e**. Полученные таким образом соединения **1a–e** были введены во взаимодействие с енаминами **2, 3** в отсутствие растворителя при нагревании до 180°C в течение 1.5 ч. В результате с выходами 53–95% были получены этил-4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилаты **4a–f**. Соединения **4a–c** были выделены в виде *цис*-изомеров, а соединения **4d–f** – в виде смесей *цис*-/*транс*-изомеров с выходами соответственно 64/22%

(соединение **4d**), 79/16% (соединение **4e**), 47/18% (соединение **4f**); затем смеси были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Необходимо отметить, что выходы дигидропиридонов **4c–e**, содержащих акцепторные заместители в арильном фрагменте, были выше, по сравнению с выходами незамещенного и метоксизамещенного продуктов **4a,b** (схема 1, табл. 1).

Схема 1

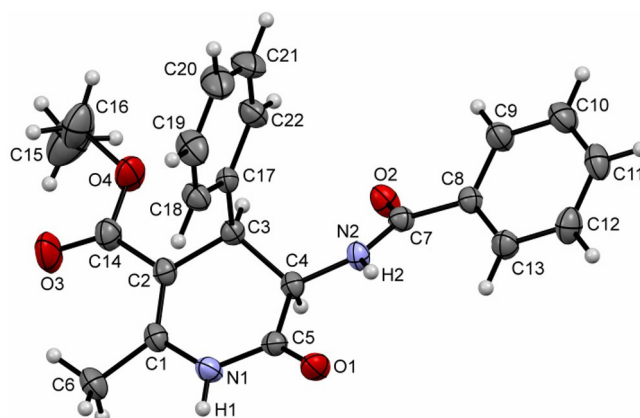
Таблица 1. Выходы изомеров соединений **4a–f**

Соединение	Выход, %	
	<i>цис</i> -Изомер	<i>транс</i> -Изомер
4a	58	–
4b	53	–
4c	74	–
4d	64	22
4e	79	16
4f	47	18

Строение и состав полученных соединений подтверждены данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, PCA и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H *цис*-изомеров **4a–e** протоны пиридинового цикла в положении C-4 присутствуют в виде дублетов, а в положении C-5 – в виде дублетов дублетов с ³J_{5-CH,NH} = 5.3–6.7 Гц и общей КССВ ³J_{4-CH,5-CH} = 7.4–8.0 Гц. Из-за низкой растворимости *транс*-изомеров **4d,e** в CDCl₃ их спектры ЯМР ¹H были зарегистрированы в DMSO-*d*₆.

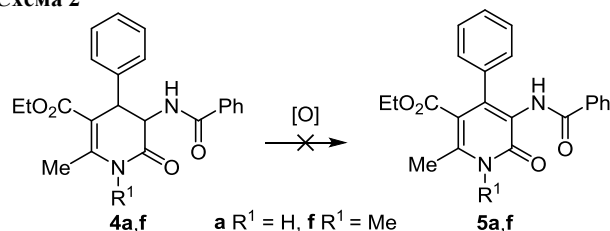
По данным PCA, кристалл соединения **4a** состоит из молекул только одной пары энантиомеров с *цис*-расположением заместителей и относительной конфигурацией атомов метиновых групп 3*R**,4*R** (нумерация атомов указана на рис. 1). Конформация пиридинового цикла может быть описана как "сильно искаженная ванна". Атомы N(1), C(1), C(2) и C(3) лежат в одной плоскости, атомы C(5) и C(4) отклоняются в одну сторону от этой плоскости на 0.15 и 0.67 Å соответственно. В кристалле молекулы связаны в бесконечные цепи посредством межмолекулярных водородных связей N(1)–H(1)⋯O(2).

Для окисления 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов ранее использовались MnO₂,^{27,28} FeCl₃,³⁰ DDQ.^{31,32} Однако в нашем случае окисление этими реагентами, хлоранилом, NaNO₂ в AcOH, K₂S₂O₈ в MeCN, нагреванием

Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

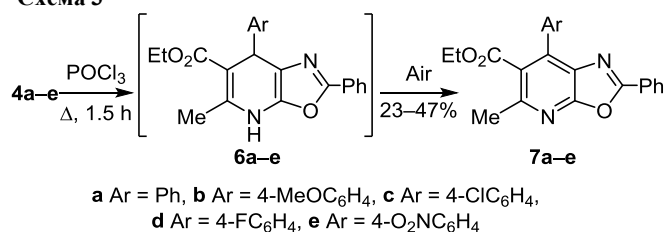
соединений **4a,f** с KMnO₄ в Me₂CO или нагреванием с 10% Pd/C в ксилоле не приводило к образованию пиридонов **5a,f** (схема 2).

Схема 2



Известно, что 1,4-дигидропиридины могут быть легко окислены в пиридины. В ряде случаев окисление происходит кислородом воздуха уже при получении 1,4-дигидропиридинов (схема 3).³³ Мы изучили возможность получения 4,7-дигидрооксазо[5,4-*b*]пиридина **6a** при действии на соединения **4a** дегидратирующих реагентов (схема 3, табл. 2): POCl₃, SOCl₂, полифосфорной кислоты (PPA), Ac₂O в присутствии H₂SO₄. При нагревании соединения **4a** с POCl₃, SOCl₂

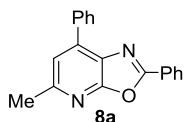
Схема 3

Таблица 2. Выходы оксазо[5,4-*b*]пиридина **7a** при действии на соединение **4a** дегидратирующих реагентов

Реагент	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
POCl ₃	25	24	0
POCl ₃	110	1.5	40
SOCl ₂	25	24	0
SOCl ₂	75	3	34
Ac ₂ O, H ₂ SO ₄	140	17	10
PPA	150	10	0

Таблица 3. Данные спектров поглощения и флуоресценции соединений 7a–e и 8a

Соединение	УФ спектр			Фотолюминесценция		
	$\max \lambda_{\text{abs}}$, нм	ϵ , $10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	λ_{exc} , нм	$\max \lambda_{\text{em}}$, нм	Сдвиг Стокса, эВ; нм	Квантовый выход, Φ_f
7a	256, 313	31.0 ± 0.5 (λ 313 нм)	290, 310	366	0.57; 53	0.16 ± 0.00
7b	266, 314	31.9 ± 0.6 (λ 314 нм)	310, 315	412	0.94; 98	0.19 ± 0.01
7c	258, 315	31.0 ± 0.8 (λ 315 нм)	310, 315	371	0.59; 56	0.19 ± 0.01
7d	258, 314	30.5 ± 0.9 (λ 314 нм)	310, 315	366	0.56; 52	0.14 ± 0.01
7e	279, 323	25.7 ± 0.3 (λ 323 нм)	315	–	–	0.00 ± 0.00
8a	259, 319	27.5 ± 0.7 (λ 319 нм)	310; 320	364	0.48; 45	0.82 ± 0.03



или As_2O в H_2SO_4 в результате окисления кислородом воздуха интермедиата **6a** образовывался оксазоло[5,4-*b*]пиридин **7a**, выделенный с выходами 40, 34 и 10% (схема 3, табл. 2). Выходы оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **7a–e**, полученных при нагревании соединений **4a–e** с POCl_3 , составили 23–47%.

Сравнение электронного спектра соединения **7a** с приведенным ранее³⁴ спектром оксазоло[5,4-*b*]пиридина **8a**, не содержащего этоксикарбонильную группу в положении С-5 гетероцикла, показало, что они мало отличаются друг от друга (табл. 3, рис. 2). Введение акцепторного заместителя в пиридиновый цикл приводит к гипсохромному сдвигу как полос поглощения, так и люминесценции на 15–35 нм и падению квантового выхода люминесценции с 0.82 до 0.16. В спектрах поглощения оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **7a–e** присутствуют два максимума с центрами в интервалах 256–279 и 313–323 нм. Соединение **7e**, содержащее нитрогруппу, не люминесцирует, а соединения **7a, c, d** в спектре люминесценции содержат интенсивную полосу при 366–371 нм. Введение донорной метоксигруппы в арильный заместитель (соединение **7b**) приводит к существенному bathochromic сдвигу. Центр полосы испускания в спектре соединения **7b** смещается на 46 нм, по сравнению со спектром этилового эфира 5-метил-2,7-дифенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (**7a**), а сдвиг Стокса растет с 0.57 (соединение **7a**) до 0.94 эВ (соединение **7b**). Квантовые выходы люминесценции соединений **7a–d** составляют 0.14–0.19.

Оксазоло[5,4-*b*]пиридины **7a–e** при нагревании с водно-спиртовым раствором NaOH в течение 1.5 ч подвергаются раскрытию оксазольного цикла, превращаясь в амиды **9a–e** с выходами 74–94% (схема 4).

Схема 4

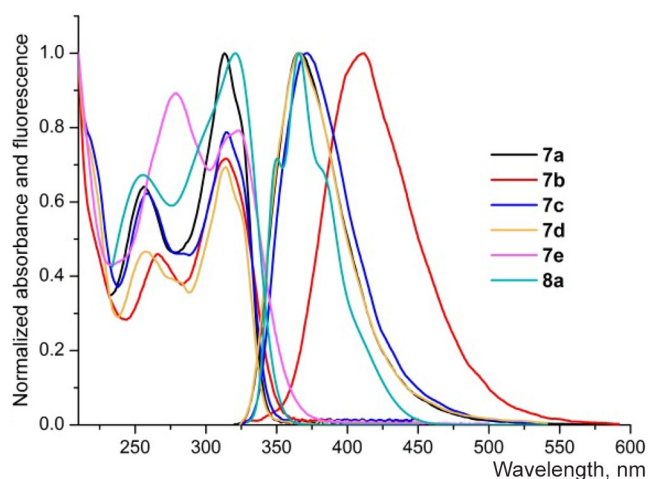
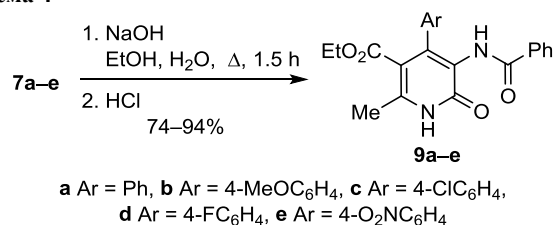


Рисунок 2. Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции соединений 7a–e и 8a в EtOH.

Таким образом, на основе доступных азлактонов и енаминов ацетоуксусного эфира нами разработан простой метод получения 7-арилкоксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Изучены фотофизические свойства этих соединений и показано, что их гидролиз приводит к производным 3-аминопиридин-2(1*H*)-она с хорошими выходами.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Simex FT-801 в таблетках КВг. Спектры поглощения записаны на диодно-матричном спектрофотометре PerkinElmer Lambda 750, спектры фотолюминесценции зарегистрированы на флуоресцентном спектрофотометре Cary Eclipse. В обоих случаях исследуемые соединения растворяют в EtOH таким образом, чтобы концентрация полученных растворов была ниже 10^{-5} моль/дм³. Молярный коэффициент светопоглощения определен по описанной методике.³⁵ Квантовый выход определен относительно сульфата хинина в 0.5 М H_2SO_4 (Φ_f 0.546) с помощью метода сравнения.³⁶ Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – остаточ-

ные сигналы растворителей (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.0 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе Reach devices RD-MP и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюенты CHCl_3 и CHCl_3 – EtOAc , 10:1. Проявление хроматограмм в УФ свете. Для колоночной хроматографии использован силикагель 60 (0.063–0.200 мм, Macherey-Nagel).

Исходные азлактоны **1a–e** получены по известной методике²⁹ конденсацией гиппуровой кислоты с ароматическими альдегидами в присутствии полифосфорной кислоты. Исходные енамины ацетоуксусного эфира **2**, **3** получены по описанным ранее методам.³⁷

Синтез 1,4,5,6-тетрагидропиридин-6-онов 4a–f (общая методика). Смесь 10 ммоль азлактона **1a–e** и 10 ммоль енамина **2** или **3** нагревают при 180°C в течение 1.5 ч. Затем смесь охлаждают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CHCl_3 – EtOAc , 10:1.

цис-Этил-2-метил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-4a). Выход 2190 мг (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205–206°C (EtOH) (т. пл. 200–201°C (PhH)²⁴). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3397, 3337, 3165, 3031, 2992, 2979, 2953, 2904, 1701, 1645, 1634, 1602, 1580, 1528, 1490, 1454, 1401, 1295, 1255, 1226, 1193, 1171, 1082, 941, 734, 716, 697, 647. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.46 (3H, с, 2- CH_3); 3.99–4.12 (2H, м, CH_2CH_3); 4.71 (1H, д, $J = 7.8$, 4-CH); 5.21 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 6.7$, 5-CH); 6.46 (1H, д, $J = 6.7$, 5- NHCOPh); 7.08–7.11 (2H, м, Н Ph); 7.23–7.25 (3H, м, Н Ph); 7.36–7.40 (2H, м, Н Ph); 7.46–7.50 (1H, м, Н Ph); 7.62–7.64 (2H, м, Н Ph); 7.99 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.0; 18.8; 42.3; 53.4; 60.4; 108.9; 127.0; 127.7; 128.3; 128.6; 128.7; 131.8; 133.9; 136.8; 145.2; 166.2; 167.4; 169.2. Найдено, %: С 69.96; Н 6.03; N 7.46. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.83; Н 5.86; N 7.40.

цис-Этил-2-метил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-4b). Выход 2160 мг (53%), бежевые кристаллы, т. пл. 161–162°C ($i\text{-PrOH}$) (т. пл. 212–214°C (PhH)²⁴). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3397, 3232, 3156, 3067, 2982, 2955, 2938, 2906, 2838, 1701, 1637, 1612, 1581, 1529, 1512, 1489, 1465, 1445, 1399, 1385, 1374, 1288, 1249, 1206, 1177, 1091, 1030, 831, 765, 712, 693, 647. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.45 (3H, с, 2- CH_3); 3.74 (3H, с, OCH_3); 3.99–4.13 (2H, м, CH_2CH_3); 4.65 (1H, д, $J = 7.8$, 4-CH); 5.17 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 6.7$, 5-CH); 6.46 (1H, д, $J = 6.7$, 5- NHCOPh); 6.75–6.79 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.00–7.03 (2H, м, Н-2,6 Ar); 7.37–7.41 (2H, м, Н Ph); 7.46–7.50 (1H, м, Н Ph); 7.64–7.67 (2H, м, Н Ph); 7.98 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.0; 18.8; 41.5; 53.6; 55.2; 60.3; 109.2; 114.0; 127.0; 128.6 (2C);

129.3; 131.8; 133.9; 144.9; 159.1; 166.3; 167.4; 169.3. Найдено, %: С 67.50; Н 5.98; N 6.92. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.63; Н 5.92; N 6.86.

цис-Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-хлорфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-4c). Выход 3060 мг (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 197–198°C ($i\text{-PrOH}$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3416, 3235, 3133, 2985, 2962, 2902, 1702, 1660, 1635, 1580, 1517, 1487, 1394, 1298, 1270, 1228, 1184, 1103, 1085, 1014, 832, 790, 717, 668. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.47 (3H, с, 2- CH_3); 4.01–4.12 (2H, м, CH_2CH_3); 4.73 (1H, д, $J = 7.8$, 4-CH); 5.15 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 6.0$, 5-CH); 6.56 (1H, д, $J = 6.0$, 5- NHCOPh); 7.00–7.03 (2H, м, Н-2,6 Ar); 7.18–7.22 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.38–7.43 (2H, м, Н Ph); 7.48–7.52 (1H, м, Н Ph); 7.64–7.67 (2H, м, Н Ph); 8.04 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 14.0; 18.8; 41.5; 53.4; 60.5; 108.6; 127.0; 128.7; 128.8; 129.6; 132.0; 133.5; 133.6; 135.3; 145.4; 166.0; 167.5; 169.0. Найдено, %: С 63.81; Н 5.18; N 6.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.00; Н 5.13; N 6.79.

цис-Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-4d). Выход 2530 мг (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 180–181°C ($i\text{-PrOH}$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3408, 3246, 3135, 2979, 2874, 1707, 1634, 1604, 1581, 1510, 1486, 1387, 1299, 1230, 1160, 1097, 1083, 941, 837, 786, 718, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.47 (3H, с, 2- CH_3); 4.02–4.10 (2H, м, CH_2CH_3); 4.74 (1H, д, $J = 7.8$, 4-CH); 5.15 (1H, д, д, $J = 7.8$, $J = 6.0$, 5-CH); 6.53 (1H, д, $J = 6.0$, 5- NHCOPh); 6.89–6.95 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.03–7.08 (2H, м, Н-2,6 Ar); 7.38–7.42 (2H, м, Н Ph); 7.48–7.52 (1H, м, Н Ph); 7.63–7.66 (2H, м, Н Ph); 8.16 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.0; 18.8; 41.4; 53.5; 60.4; 108.9; 115.5 (д, $J = 21.7$); 127.0; 128.6; 129.8 (д, $J = 7.8$); 131.9; 132.5 (д, $J = 3.5$); 133.7; 145.2; 162.3 (д, $J = 246.2$); 166.1; 167.5; 169.1. Найдено, %: С 66.86; Н 5.47; N 7.15. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.34; N 7.07.

транс-Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (транс-4d). Выход 870 мг (22%), бесцветные кристаллы, т. пл. 183–184°C ($i\text{-PrOH}$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3240, 3160, 3069, 2979, 2962, 2931, 1709, 1644, 1604, 1580, 1537, 1511, 1492, 1366, 1275, 1226, 1192, 1124, 1097, 1016, 833, 693. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.30 (3H, с, 2- CH_3); 3.80–3.91 (2H, м, CH_2CH_3); 4.19 (1H, д, $J = 6.7$, 4-CH); 4.59 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 6.7$, 5-CH); 7.10–7.14 (2H, м, Н-3,5 Ar); 7.21–7.25 (2H, м, Н-2,6 Ar); 7.43–7.54 (3H, м, Н Ph); 7.79 (2H, д, $J = 7.4$, Н Ph); 8.91 (1H, д, $J = 8.0$, 5- NHCOPh); 10.15 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 13.7; 17.9; 44.8; 55.1; 59.3; 104.3; 115.2 (д, $J = 21.7$); 127.5; 128.2; 129.0 (д, $J = 7.8$); 131.4; 133.9; 137.1 (д, $J = 2.6$); 146.2; 161.0 (д, $J = 242.7$); 166.5 (2C); 167.1. Найдено, %: С 66.87; Н 5.46; N 7.15. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.34; N 7.07.

цис-Этил-2-метил-4-(4-нитрофенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-4е). Выход 3340 мг (79%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 201–202°C (*i*-PrOH) (т. пл. 201–202°C (PhH)²⁴). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3399, 3238, 3126, 2977, 2869, 1707, 1634, 1603, 1581, 1521, 1486, 1446, 1388, 1349, 1298, 1233, 1212, 1169, 1084, 939, 855, 789, 719, 694. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.51 (3H, с, 2-CH₃); 4.00–4.13 (2H, м, CH₂CH₃); 4.95 (1H, д, *J* = 8.0, 4-CH); 5.16 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 5.3, 5-CH); 6.64 (1H, д, *J* = 5.3, 5-NHCOPh); 7.24–7.27 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.39–7.42 (2H, м, H Ph); 7.49–7.53 (1H, м, H Ph); 7.63–7.65 (2H, м, H Ph); 8.02 (1H, с, 1-NH); 8.06–8.10 (2H, м, H-3,5 Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.0; 18.9; 41.9; 53.4; 60.7; 108.0; 123.8; 127.0; 128.8; 129.2; 132.2; 133.2; 144.8; 145.8; 147.5; 165.8; 167.6; 168.4. Найдено, %: С 62.80; Н 5.12; N 9.97. C₂₂H₂₁N₃O₆. Вычислено, %: С 62.41; Н 5.00; N 9.92.

транс-Этил-2-метил-4-(4-нитрофенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (транс-4е). Выход 677 мг (16%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 157–158°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3243, 3163, 3075, 2979, 1711, 1645, 1603, 1581, 1519, 1490, 1349, 1267, 1195, 1103, 1080, 1014, 841, 701. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 2.31 (3H, с, 2-CH₃); 3.79–3.85 (2H, м, CH₂CH₃); 4.35 (1H, д, *J* = 6.7, 4-CH); 4.65 (1H, д, д, *J* = 7.1, *J* = 6.7, 5-CH); 7.43–7.57 (5H, м, H Ph); 7.72–7.83 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.11–8.22 (2H, м, H-3,5 Ar); 8.93 (1H, д, *J* = 7.1, 5-NHCOPh); 10.24 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 13.6; 17.9; 45.6; 54.6; 59.4; 103.5; 123.7; 127.4; 128.3; 128.6; 131.5; 133.7; 146.4; 146.9; 149.7; 166.2; 166.5; 166.8. Найдено, %: С 62.82; Н 5.10; N 9.98. C₂₂H₂₁N₃O₆. Вычислено, %: С 62.41; Н 5.00; N 9.92.

цис-Этил-1,2-диметил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-4ф). Выход 1840 мг (47%), бежевые кристаллы, т. пл. 127–128°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3389, 3070, 3034, 2979, 2931, 2849, 1687, 1651, 1627, 1601, 1579, 1521, 1486, 1383, 1318, 1291, 1259, 1240, 1193, 1177, 1115, 1089, 1037, 919, 843, 803, 788, 765, 714, 589. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.62 (3H, с, 2-CH₃); 3.31 (3H, с, 1-NCH₃); 4.01–4.15 (2H, м, CH₂CH₃); 4.73 (1H, д, *J* = 7.4, 4-CH); 5.07 (1H, д, д, *J* = 7.4, *J* = 5.7, 5-CH); 6.67 (1H, д, *J* = 5.7, 5-NHCOPh); 6.94–6.99 (2H, м, H Ph); 7.20–7.24 (3H, м, H Ph); 7.36–7.41 (2H, м, H Ph); 7.46–7.51 (1H, м, H Ph); 7.65–7.68 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 14.0; 16.9; 30.0; 41.2; 53.6; 60.5; 112.2; 127.0; 127.6; 128.2; 128.5; 128.6; 131.7; 134.1; 136.0; 148.4; 166.5; 167.2; 168.4. Найдено, %: С 70.76; Н 5.97; N 6.69. C₂₃H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: С 70.39; Н 6.16; N 7.14.

транс-Этил-1,2-диметил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (транс-4ф). Выход 706 мг (18%), бежевые кристаллы, т. пл. 187–188°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3311, 3061, 3035, 2962, 2920, 2850, 1695, 1637, 1602, 1578,

1547, 1491, 1455, 1365, 1332, 1288, 1273, 1203, 1177, 1123, 1105, 1093, 1075, 1053, 1006, 904, 860, 799, 754, 719, 701, 693, 692, 586. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 2.43 (3H, д, *J* = 1.6, 2-CH₃); 3.18 (3H, с, 1-NCH₃); 3.79–3.89 (2H, м, CH₂CH₃); 4.19 (1H, д, д, *J* = 7.6, *J* = 1.6, 4-CH); 4.96 (1H, д, д, *J* = 8.4, *J* = 7.6, 5-CH); 6.38 (1H, д, *J* = 8.4, 5-NHCOPh); 7.10–7.22 (5H, м, H Ph); 7.28–7.32 (2H, м, H Ph); 7.37–7.42 (1H, м, H Ph); 7.55–7.59 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.7; 16.7; 29.9; 45.6; 54.8; 60.5; 110.6; 127.1; 127.4; 127.5; 128.5; 128.7; 131.7; 134.0; 138.5; 145.9; 167.3 (3C). Найдено, %: С 70.75; Н 5.99; N 6.73. C₂₃H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: С 70.39; Н 6.16; N 7.14.

Синтез оксазоло[5,4-*b*]пиридинов 7а–е (общая методика). Смесь 1 ммоль 1,4,5,6-тетрагидропиридин-6-она 4а–е и 3 мл POCl₃ кипятят в течение 1.5 ч. Реакционную смесь упаривают досуха, разбавляют 10 мл холодной H₂O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают H₂O (3 × 5 мл). Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃) и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

Этил-5-метил-2,7-дифенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (7а). Выход 143 мг (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–146°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 3056, 3034, 2980, 2941, 2929, 2904, 1720, 1623, 1602, 1595, 1573, 1549, 1495, 1480, 1451, 1419, 1380, 1371, 1361, 1352, 1316, 1270, 1253, 1199, 1184, 1176, 1158, 1079, 1048, 1021, 950, 911, 825, 787, 780, 763, 723, 708, 690, 669, 651. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.01 (3H, т, *J* = 7.2, CH₂CH₃); 2.73 (3H, с, 5-CH₃); 4.14 (2H, к, *J* = 7.2, CH₂CH₃); 7.45–7.55 (6H, м, H Ph); 7.62–7.65 (2H, м, H Ph); 8.23–8.26 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.6; 23.0; 61.6; 126.4 (2C); 127.9; 128.4; 128.9; 129.1; 129.3; 130.1; 132.1; 133.8; 140.6; 152.1; 159.4; 163.2; 168.5. Найдено, %: С 73.95; Н 4.87; N 7.38. C₂₂H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 73.73; Н 5.06; N 7.82.

Этил-5-метил-7-(4-метоксифенил)-2-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (7б). Выход 89 мг (23%), бежевые кристаллы, т. пл. 155–156°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068, 3050, 3013, 2985, 2956, 2933, 2903, 2837, 1720, 1622, 1612, 1603, 1546, 1518, 1484, 1464, 1451, 1443, 1381, 1371, 1362, 1353, 1320, 1294, 1274, 1260, 1252, 1203, 1184, 1161, 1082, 1051, 1031, 1021, 914, 835, 782, 714, 708, 692. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.10 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.71 (3H, с, 5-CH₃); 3.87 (3H, с, OCH₃); 4.20 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 7.01–7.05 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.47–7.56 (3H, м, H Ph); 7.61–7.64 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.23–8.26 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.8; 22.9; 55.3; 61.7; 114.0; 126.0; 126.2; 126.5; 127.9; 128.9; 130.0; 130.9; 132.1; 140.2; 152.0; 159.3; 160.5; 162.9; 168.8. Найдено, %: С 70.98; Н 5.23; N 7.25. C₂₃H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 71.12; Н 5.19; N 7.21.

Этил-5-метил-2-фенил-7-(4-хлорфенил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (7с). Выход 185 мг (47%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 148–149°C (*i*-PrOH).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3070, 3034, 2986, 2937, 2901, 2871, 1721, 1621, 1603, 1543, 1498, 1484, 1474, 1452, 1423, 1382, 1372, 1362, 1353, 1320, 1276, 1257, 1202, 1183, 1157, 1091, 1081, 1073, 1053, 1021, 1010, 956, 939, 328, 915, 872, 831, 783, 734, 712, 692. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.72 (3H, с, 5- CH_3); 4.18 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 7.47–7.60 (7H, м, H Ph, H Ar); 8.22–8.24 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.7; 23.0; 61.8; 126.2; 126.3; 127.9; 128.8; 129.0; 130.0; 130.7; 132.2; 132.3; 135.5; 139.1; 152.3; 159.4; 163.4; 168.3. Найдено, %: С 67.06; Н 4.18; N 7.15. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 67.26; Н 4.36; N 7.13.

Этил-5-метил-2-фенил-7-(4-фторфенил)оксазоло-[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (7d). Выход 173 мг (46%), бежевые кристаллы, т. пл. 143–144°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3074, 2984, 2939, 2903, 1720, 1620, 1608, 1544, 1517, 1483, 1452, 1361, 1317, 1273, 1256, 1239, 1198, 1179, 1163, 1079, 1069, 1053, 1023, 950, 916, 877, 836, 803, 781, 735, 709, 691, 574. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.72 (3H, с, 5- CH_3); 4.17 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 7.17–7.23 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.47–7.56 (3H, м, H Ph); 7.62–7.65 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.22–8.24 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.7; 23.0; 61.7; 115.6 (д, $J = 22.5$); 126.3 (2C); 127.9; 128.9; 129.8 (д, $J = 8.7$); 130.0; 131.4 (д, $J = 8.7$); 132.2; 139.3; 152.2; 159.4; 163.3 (д, $J = 249.7$); 163.3; 168.4. Найдено, %: С 70.56; Н 4.39; N 7.38. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.20; Н 4.55; N 7.44.

Этил-5-метил-7-(4-нитрофенил)-2-фенилоксазоло-[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (7e). Выход 161 мг (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192–193°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3110, 3074, 3035, 2988, 2969, 2944, 2904, 2856, 1721, 1622, 1595, 1581, 1543, 1516, 1483, 1452, 1351, 1320, 1275, 1256, 1205, 1182, 1157, 1108, 1081, 1053, 1021, 1009, 945, 928, 916, 865, 859, 844, 782, 753, 723, 711, 692. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.75 (3H, с, 5- CH_3); 4.18 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 7.49–7.53 (2H, м, H Ph); 7.55–7.59 (1H, м, H Ph); 7.79–7.82 (2H, м, H-2,6 Ar); 8.22–8.24 (2H, м, H Ph); 8.35–8.39 (2H, м, H-3,5 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.8; 23.1; 62.0; 123.6; 125.9; 126.0; 128.0; 129.0; 130.0; 130.5; 132.6; 137.7; 140.4; 148.1; 152.7; 159.5; 164.0; 167.8. Найдено, %: С 65.30; Н 4.16; N 10.53. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.50; Н 4.25; N 10.42.

Синтез этил-4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов 9a–e (общая методика). К суспензии 1 ммоль оксазоло[5,4-*b*]пиридина 7a–e в 7 мл EtOH добавляют раствор 120 мг (3 ммоль) NaOH в 0.8 мл H_2O . Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1.5 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме до 1/3 объема. Остаток выливают в 15 мл H_2O и подкисляют 10% раствором HCl до pH ~3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O и перекристаллизовывают.

Этил-2-метил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (9a). Выход

316 мг (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287, 3121, 3051, 2984, 1721, 1674, 1642, 1615, 1517, 1488, 1398, 1287, 1201, 1157, 1089, 1027, 913, 898, 766, 705, 633. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.76 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.33 (3H, с, 2- CH_3); 3.79 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 7.18–7.21 (2H, м, H Ph); 7.23–7.31 (3H, м, H Ph); 7.35–7.39 (2H, м, H Ph); 7.44–7.48 (1H, м, H Ph); 7.64–7.67 (2H, м, H Ph); 9.08 (1H, уш. с, 5-NHCOPh); 11.95 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 12.9; 16.9; 60.2; 111.4; 123.0; 127.1; 127.3 (2C); 127.4; 127.8; 130.9; 134.1; 136.2; 144.4; 148.7; 159.7; 165.9; 166.0. Найдено, %: С 70.60; Н 5.34; N 7.26. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.20; Н 5.36; N 7.44.

Этил-2-метил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (9b). Выход 300 мг (74%), бежевые кристаллы, т. пл. >250°C (PhMe). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3249, 3132, 3054, 2981, 2932, 2907, 2837, 2781, 1720, 1671, 1644, 1611, 1580, 1553, 1514, 1486, 1466, 1444, 1396, 1366, 1291, 1249, 1199, 1178, 1157, 1110, 1088, 1028, 906, 872, 834, 781, 711, 692, 661, 634, 583. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.30 (3H, с, 2- CH_3); 3.68 (3H, с, OCH₃); 3.82 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 6.87 (2H, д, $J = 8.8$, H-3,5 Ar); 7.12 (2H, д, $J = 8.8$, H-2,6 Ar); 7.38–7.44 (2H, м, H Ph); 7.46–7.52 (1H, м, H Ph); 7.73 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 9.32 (1H, уш. с, 5-NHCOPh); 12.21 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 13.3; 17.2; 55.1; 60.5; 111.7; 113.2; 123.2; 127.4; 128.2; 128.5; 128.7; 131.3; 134.1; 144.4; 148.6; 158.9; 160.1; 166.1; 166.3. Найдено, %: С 67.78; Н 5.33; N 6.72. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.97; Н 5.46; N 6.89.

Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-хлорфенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (9c). Выход 366 мг (89%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288, 3127, 3056, 2981, 2928, 2869, 2788, 1722, 1674, 1642, 1606, 1582, 1571, 1556, 1517, 1487, 1445, 1393, 1366, 1286, 1247, 1200, 1188, 1157, 1087, 1027, 1015, 904, 871, 832, 822, 787, 707, 691, 662, 632. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.75 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.34 (3H, с, 2- CH_3); 3.81 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 7.18 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ar); 7.38–7.43 (4H, м, H Ph, H-3,5 Ar); 7.50 (1H, т, $J = 7.3$, H Ph); 7.70 (2H, д, $J = 7.4$, H Ph); 9.37 (1H, уш. с, 5-NHCOPh); 12.34 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 13.2; 17.4; 60.5; 110.7; 123.4; 127.4; 127.8; 128.2; 129.2; 131.4; 132.5; 133.9; 135.3; 145.5; 147.7; 159.9; 165.9; 166.0. Найдено, %: С 64.13; Н 4.75; N 6.90. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.32; Н 4.66; N 6.82.

Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-фторфенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (9d). Выход 315 мг (80%), бежевые кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280, 3127, 3057, 2982, 2932, 2870, 2789, 1721, 1674, 1643, 1611, 1595, 1582, 1556, 1512, 1486, 1446, 1410, 1396, 1367, 1288, 1229, 1200, 1155, 1115, 1088, 1027, 1015, 903, 837, 800, 787, 710, 663, 635. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.

(*J*, Гц): 0.76 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 2.33 (3H, с, 2-CH₃); 3.81 (2H, κ, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 7.14–7.22 (4H, м, Н Ar); 7.35–7.45 (2H, м, Н Ph); 7.46–7.54 (1H, м, Н Ph); 7.69 (2H, д, *J* = 7.4, Н Ph); 9.36 (1H, уш. с, 5-NHCOPh); 12.31 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 13.3; 17.3; 60.5; 111.1; 114.6 (д, *J* = 21.7); 123.4; 127.4; 128.2; 129.5 (д, *J* = 7.8); 131.4; 132.8 (д, *J* = 3.5); 134.0; 145.2; 148.0; 160.0; 161.7 (д, *J* = 244.5); 166.0 (2C). Найдено, %: С 67.10; Н 4.76; N 7.04. C₂₂H₁₉FN₂O₄. Вычислено, %: С 67.00; Н 4.86; N 7.10.

Этил-2-метил-4-(4-нитрофенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (9e). Выход 396 мг (94%), бесцветные кристаллы, т. пл. 229–230°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3280, 3119, 2982, 2940, 2893, 2842, 2763, 2661, 1721, 1665, 1634, 1595, 1515, 1476, 1446, 1385, 1346, 1292, 1285, 1263, 1214, 1171, 1114, 1089, 1032, 965, 841, 782, 735, 689. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.68 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.27 (3H, с, 2-CH₃); 3.75 (2H, κ, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 7.20–7.29 (4H, м, Н Ph, Н-2,6 Ar); 7.33 (2H, т, *J* = 7.4, Н Ph); 7.38–7.45 (1H, м, Н Ph); 8.20 (2H, д, *J* = 8.6, Н-3,5 Ar); 9.44 (1H, уш. с, 5-NHCOPh); 12.00 (1H, уш. с, 1-NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 13.2; 13.8; 60.3; 109.7; 122.9; 126.9; 128.2; 129.5; 130.4; 132.2; 133.5; 134.0; 141.1; 144.8; 146.4; 157.0; 160.2; 165.8. Найдено, %: С 62.51; Н 4.58; N 10.05. C₂₂H₁₉N₃O₆. Вычислено, %: С 62.70; Н 4.54; N 9.97.

Рентгеноструктурное исследование соединения 4a. Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным испарением при комнатной температуре раствора соединения **4a** в бензоле. Набор экспериментальных отражений получен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent technologies, Великобритания) с CCD-детектором по стандартной методике (MoKα-излучение, 295(2)К, ω-сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK.³⁸ Структура расшифрована с помощью программы SHELXS³⁹ и уточнена с использованием программы SHELXL⁴⁰ с графическим интерфейсом OLEX2.⁴¹ При уточнении положения атомов Н использована модель "наездник". Положения атомов Н групп NH уточнены независимо в изотропном приближении. Кристаллы соединения **4a** (C₂₂H₂₂N₂O₄, *M* 378.41) моноклинной сингонии, пространственная группа *P*₂₁/*c*; *a* 10.433(3), *b* 9.748(2), *c* 20.107(6) Å; β 99.60(3)°; *V* 2016.1(10) Å³; *Z* 4; *d*_{выч} 1.247 г/см³; μ 0.086 мм⁻¹. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0660 (для 2716 отражений с *I* > 2σ(*I*)), *wR*₂ 0.2089 (для всех 4801 независимого отражения, *R*_{int} 0.0417), *S* 1.021. Результаты РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2096420).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех новых соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90229.

Список литературы

- (a) Sośnicki, J. G.; Idzik, T. J. *Synthesis* **2019**, 3369. (b) Przhevalskii, N. M.; Laypanov, R. K.; Tokmakov, G. P.; Lukina, I. V.; Vershinkin, D. A.; Tafeenko, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2021**, 70, 555. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2021**, 555.]
- Fearon, D.; Westwood, I. M.; van Montfort, R. L. M.; Bayliss, R.; Jones, K.; Bavetsias, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3021.
- Lim, N.-K.; Zhang, H.; Sowell, C. G.; Gosselin, F. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152447.
- Crawford, J. J.; Lee, W.; Johnson, A. R.; Delatorre, K. J.; Chen, J.; Eigenbrot, C.; Heidmann, J.; Kakiuchi-Kiyota, S.; Katewa, A.; Kiefer, J. R.; Liu, L.; Lubach, J. W.; Misner, D.; Purkey, H.; Reif, K.; Vogt, J.; Wong, H.; Yu, C.; Young, W. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 1588.
- Semple, G.; Ashworth, D. M.; Baker, G. R.; Batt, A. R.; Baxter, A. J.; Benzie, D. W.; Elliot, L. H.; Evans, D. M.; Franklin, R. J.; Hudson, P.; Jenkins, P. D.; Pitt, G. R.; Rooker, D. P.; Sheppard, A.; Szelke, M.; Yamamoto, S.; Isomura, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1337.
- Bernstein, P. R.; Andisik, D.; Bradley, P. K.; Bryant, C. B.; Ceccarelli, C.; Damewood, J. R., Jr.; Earley, R.; Edwards, P. D.; Feeney, S.; Gomes, B. C.; Kosmider, B. J.; Steelman, G. B.; Thomas, R. M.; Vacek, E. P.; Veale, C. A.; Williams, J. C.; Wolanin, D. J.; Woolson, S. A. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3313.
- Zhang, L.; Lin, D.; Sun, X.; Curth, U.; Drost, C.; Sauerhering, L.; Becker, S.; Rox, K.; Hilgenfeld, R. *Science* **2020**, 368, 409.
- Mengist, H. M.; Fan, X.; Jin, T. *Signal Transduction Targeted Ther.* **2020**, 5, 67.
- Kusakabe, K.-i.; Tada, Y.; Iso, Y.; Sakagami, M.; Morioka, Y.; Chomei, N.; Shinonome, S.; Kawamoto, K.; Takenaka, H.; Yasui, K.; Hamana, H.; Hanasaki, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 2045.
- Gado, F.; Mannelli, L. D. C.; Lucarini, E.; Bertini, S.; Cappelli, E.; Digiacomo, M.; Stevenson, L. A.; Macchia, M.; Tuccinardi, T.; Ghelardini, C.; Pertwee, R. G.; Manera, C. *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 276.
- Li, Y. H.; Tseng, P.-S.; Evans, K. A.; Jaworski, J.-P.; Morrow, D. M.; Fries, H. E.; Wu, C. W.; Edwards, R. M.; Jin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6744.
- Meesters, C.; Mönig, T.; Oeljeklaus, J.; Krahn, D.; Westfall, C. S.; Hause, B.; Jez, J. M.; Kaiser, M.; Kombrink, E. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, 10, 830.
- Ward, A.; Brogden, R. N.; Heel, R. C.; Speight, T. M.; Avery, G. S. *Drugs* **1983**, 26, 468.
- Kulakov, I. V.; Shatsauskas, A. L.; Matsukevich, M. V.; Palamarchuk, I. V.; Seilkhanov, T. M.; Gatilov, Yu. V.; Fisyuk, A. S. *Synthesis* **2017**, 3700.
- Kulakov, I. V.; Matsukevich, M. V.; Levin, M. L.; Palamarchuk, I. V.; Seilkhanov, T. M.; Fisyuk, A. S. *Synlett* **2018**, 1741.
- Palamarchuk, I. V.; Matsukevich, M. V.; Kulakov, I. V.; Seilkhanov, T. M.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 788. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, 55, 788.]
- Kulakov, I. V.; Matsukevich, M. V.; Shulgau, Z. T.; Sergazy, S.; Seilkhanov, T. M.; Puzari, A.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 991. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 991.]
- Kulakov, I. V.; Palamarchuk, I. V.; Shulgau, Z. T.; Seilkhanov, T. M.; Gatilov, Yu. V.; Fisyuk, A. S. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1166, 262.

19. Shatsauskas, A. L.; Abramov, A. A.; Chernenko, S. A.; Kostyuchenko, A. S.; Fisyuk, A. S. *Synthesis* **2020**, 227.
20. Shatsauskas, A.; Shatalin, Yu.; Shubina, V.; Zablodtskii, Y.; Chernenko, S.; Samsonenko, A.; Kostyuchenko, A.; Fisyuk, A. *Dyes Pigm.* **2021**, 187, 109072.
21. Fisyuk, A. S.; Kostyuchenko, A. S.; Goncharov, D. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1863. [*Журн. орган. химии* **2020**, 56, 1649.]
22. Shatsauskas, A. L.; Abramov, A. A.; Saibulina, E. R.; Palamarchuk, I. V.; Kulakov, I. V.; Fisyuk, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 186. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, 53, 186.]
23. Vanden Eynde, J. J.; Labuche, N.; Van Haverbeke, Y. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 3683.
24. Maquestiau, A.; Vanden Eynde, J.-J.; Papleux, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, 94, 849.
25. Cunha, S.; Filho, R. F. dos S.; Saraiva, K. H.; Azevedo-Santos, A. V.; Menezes, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3366.
26. Wang, S.; Sun, J.; Yu, G.; Hu, X.; Liu, J. O.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1573.
27. Yonezawa, Y.; Konn, A.; Shin, C.-g. *Heterocycles* **2004**, 63, 2735.
28. Hussenether, T.; Troschütz, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 857.
29. Rao, Y. S. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 722.
30. Wang, S.; Pan, J.; Hu, Y.; Hu, H. *Synthesis* **2005**, 753.
31. Worayuthakarn, R.; Nealmongkol, P.; Ruchirawat, S.; Thasana, N. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2864.
32. Liu, J.; Cremosnik, G. S.; Otte, F.; Pahl, A.; Sievers, S.; Strohmman, C.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 4648.
33. Hamama, W. S.; Ibrahim, M. E.; Zoorob, H. H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, 345, 468.
34. Shatsauskas, A. L.; Mamonova, T. E.; Stasyuk, A. J.; Chernenko, S. A.; Slepukhin, P. A.; Kostyuchenko, A. S.; Fisyuk, A. S. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10072.
35. (a) Kumar, A.; Singh, S.; Mudahar, G. S.; Thind, K. S. *Radiat. Phys. Chem.* **2006**, 75, 737. (b) Williams, A. T. R.; Winfield, S. A.; Miller, J. N. *Analyst* **1983**, 108, 1067.
36. (a) Allen, M. W. *Measurement of Fluorescence Quantum Yields*; Thermo Fisher Scientific: Madison. Technical note: 52019. (b) Brouwer, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213.
37. (a) R., C.; Pise, A.; Shah, S. K.; D., R.; V., S.; Tiwari, K. N. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6557. (b) Xia, B.; Chen, W.; Zhao, Q.; Yu, W.; Chang, J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2583.
38. *CrysAlisPro, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014)*; Agilent Technologies.
39. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
40. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
41. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.