

Препаративный синтез полизамещенных 4-(5-арилизоксазол-3-ил)-1,4-дигидропиридинов и -пиридинов

Сергей К. Петкевич^{1*}, Татьяна Д. Зверева¹, Полина С. Шабуня^{2,3}, Хонгвей Чжоу³,
Евгения В. Никитина⁴, Анастасия А. Ершова⁴, Владимир П. Зайцев⁴, Виктор Н. Хрусталеv^{4,5},
Анна А. Романычева⁶, Антон А. Шетнев⁶, Владимир И. Поткин¹

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь; e-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
ул. Академика В. Ф. Куревича, 5/2, Минск 220141, Беларусь; e-mail: peter_kurman@tut.by

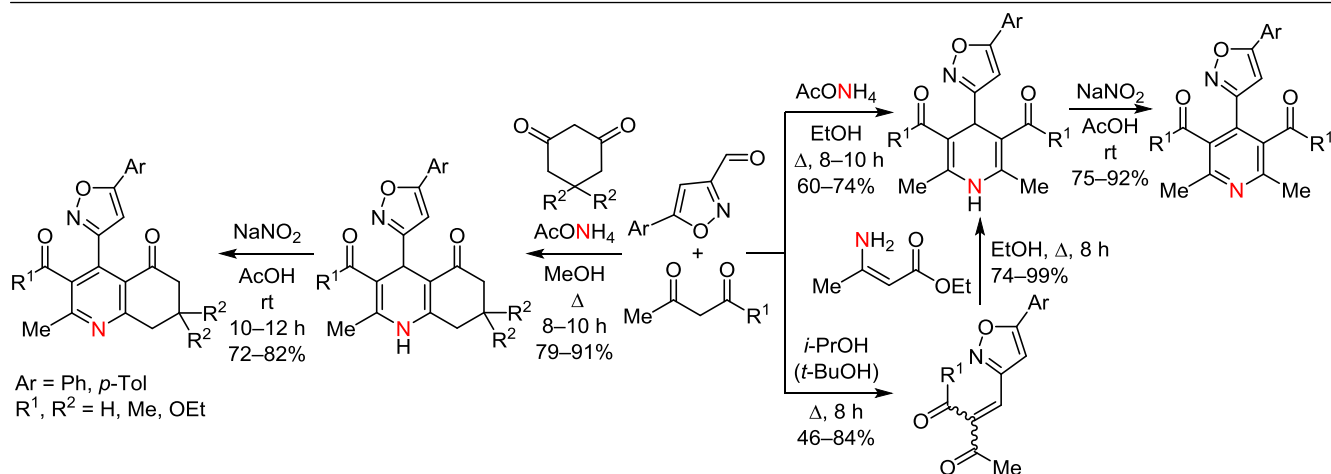
³ Колледж биологических, химических наук и инженерии Университета Цзясин,
Цзясин 314001, Чжэцзян, Китай; e-mail: zhouhw@zju.edu.cn

⁴ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: enikitina@sci.pfu.edu.ru

⁵ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

⁶ Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского,
ул. Республиканская, 108/1, Ярославль 150000, Россия; e-mail: a.shetnev@list.ru

Поступило 15.03.2022
Принято 7.04.2022



Многокомпонентной конденсацией 5-фенил(*n*-толил)изоксазол-3-карбальдегидов, циклогексан-1,3-диона (или димедона), ацетоуксусного эфира (или ацетилацетона) и ацетата аммония синтезированы полизамещенные производные 1,4-дигидропиридинов с изоксазольным фрагментом. В ходе окисления полученных соединений нитритом натрия образуются соответствующие замещенные пиридиновые производные. По данным биологического тестирования, некоторые из полученных соединений проявляют цитотоксическую активность в отношении клеток колоректального рака LS174T, а также антибактериальную активность в отношении чувствительных штаммов *Escherichia coli* (C600) и *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923).

Ключевые слова: альдегиды, 1,4-дигидропиридины, изоксазолы, пиридины, реакция Ганча.

К исследованиям 1,4-дигидропиридинов и пиридинов сохраняется устойчивый интерес, что объясняется высокой и разнообразной биологической активностью их производных. Пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый гетероциклы рассматриваются как привилегированные скаффолды для биоактивных молекул.¹ На их

основе разработаны эффективные агрохимические и фармацевтические препараты: инсектициды неоникотиноидного ряда,² аналептические, антигистаминные, антигипертензивные, антимикробные, антистрессовые, противоопухолевые средства.³ Кроме того, пиридиновый и дигидропиридиновый фрагменты входят в

состав полициклических молекул, например, акридинов и хинолинов.⁴

Метод Ганча является одним из наиболее удобных подходов к конструированию 1,4-дигидропиридинового цикла и в классическом варианте представляет собой конденсацию альдегидов и β-дикарбонильных соединений в присутствии аммиака или аммонийных солей.⁵ При этом существуют его модификации, в том числе с использованием катализаторов, позволяющие выбирать оптимальный вариант для синтеза целевого продукта. Последующее окисление 1,4-дигидропиридинов приводит к соответствующим пиридинам.

Ранее нами был разработан удобный метод получения на основе доступных оксимов 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов 5-арил-1,2-оксазол-3-карбальдегидов,⁶ которые можно использовать в качестве альдегидного компонента в синтезе замещенных 1,4-дигидропиридинов. Следует отметить, что изоксазольный цикл также является структурным фрагментом большого числа лекарственных субстанций, поэтому исследования по получению новых биоактивных производных 1,2-оксазола бурно развиваются.⁷

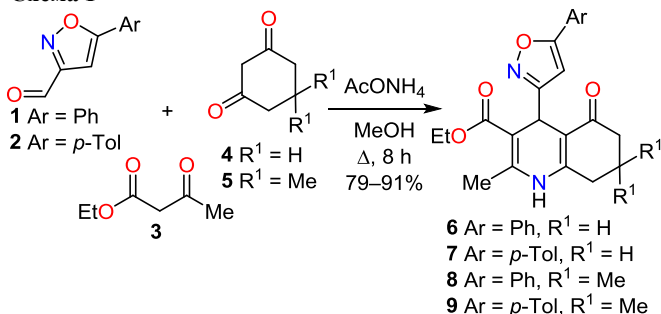
Цель настоящего сообщения заключается в получении полизамещенных производных 1,4-дигидропиридинов, пиридинов и хинолинов, содержащих фрагмент 5-фенил(*n*-толил)изоксазола. Ожидается, что полученные соединения будут обладать высоким потенциалом биологической активности благодаря сочетанию в их молекулах фармакофорных фрагментов пиридина и изоксазола.

Для реализации этой цели нами использовался классический одnoreакторный синтез, основанный на многокомпонентной реакции конденсации с участием соответствующего 5-арилизоксазол-3-карбальдегида, циклического дикетона (1,3-циклогександиона или димедона), ацетоуксусного эфира (или ацетилацетона) и ацетата аммония. В качестве арилизоксазол-3-карбальдегидов использовались 5-фенил- и 5-(*n*-толил)-замещенные производные **1**, **2**, синтез которых на основе продуктов последовательных превращений трихлорэтилена был разработан нами ранее.⁶ β-Дикарбонильные компоненты использовали в различных сочетаниях, при этом были обнаружены существенные особенности превращений.

Взаимодействия эквимольных количеств альдегидов **1**, **2** и ацетоуксусного эфира (**3**), 1,3-циклогександиона (**4**), димедона (**5**) с 2 моль AcONH₄ в MeOH приводили к соответствующим замещенным 4-(5-арилизоксазол-3-ил)-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолинам **6–9**. Последние кристаллизуются из реакционной смеси с выходами 79–91% и не требуют дальнейшей очистки (схема 1). При замене ацетоуксусного эфира (**3**) на ацетилацетон (**10**) конденсации 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов **1**, **2** с циклическими β-дикетонами сопровождалась образованием сложных смесей неидентифицированных продуктов.

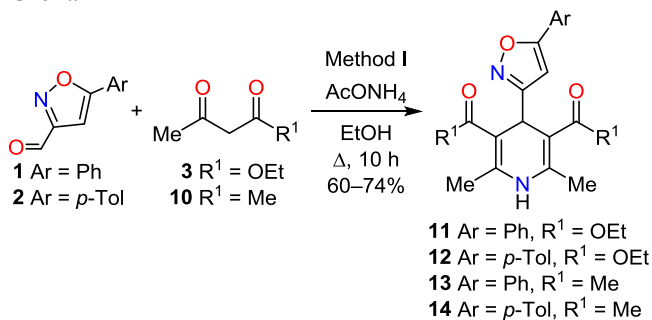
При замене циклических β-дикетонов **4**, **5** на их алифатические аналоги **3**, **10** реакции проходили гладко (схема 2). Так, реакция с участием 2 экв.

Схема 1



ацетоуксусного эфира (**3**) протекает с образованием симметрично замещенных 4-(5-арилизоксазол-3-ил)-1,4-дигидропиридинов **11**, **12** с умеренными выходами. Таким же образом кипячение 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов **1**, **2** с ацетилацетоном (**10**) и AcONH₄ в соотношении 5:11:11 в EtOH приводило к образованию ацетилпроизводных 1,4-дигидропиридина **13**, **14**. Следует отметить, что в этом случае процесс предпочтительнее проводить не в MeOH, а в EtOH, в котором реакция протекает активнее, по-видимому, за счет более высокой температуры кипения EtOH.

Схема 2



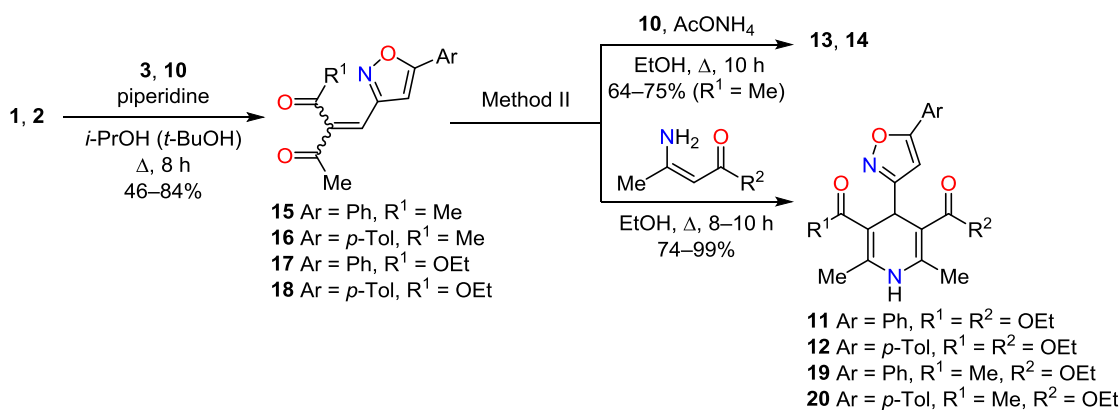
Синтез несимметрично замещенных 4-(5-арилизоксазол-3-ил)-1,4-дигидропиридинов **19**, **20** проводили в две стадии. Вначале по реакции Кнёвенагеля осуществляли конденсацию 5-арилизоксазол-3-карбальдегидов **1**, **2** с ацетоуксусным эфиром (**3**) или ацетилацетоном (**10**), в результате которой с выходами от средних до высоких были получены соответствующие β-дикарбонильные конъюгаты изоксазола **15–18**. Продукты **17**, **18** образовывались в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров (схема 3).

Реакции промежуточных соединений **15** и **16** с ацетилацетоном (**10**) приводили к описанным выше симметрично 3,5-замещенным дигидропиридинам **13**, **14**.

Взаимодействиями дикетонов **15** и **16** с 3-этиламинокрононом были синтезированы несимметрично 3,5-замещенные изоксазолдигидропиридины **19**, **20**.

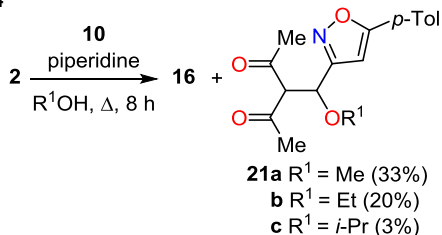
В ходе ряда экспериментов было установлено, что в низших спиртах реакция протекает не до конца, и в результате образуется смесь целевого промежуточного соединения **16** и продуктов присоединения спирта по экзоциклической двойной связи – соединений **21a–c** (идентифицированных в смеси по спектрам ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрам (ВЭЖХ-МС)), доля которых уменьшается в ряду MeOH (33%) – EtOH (20%) –

Схема 3



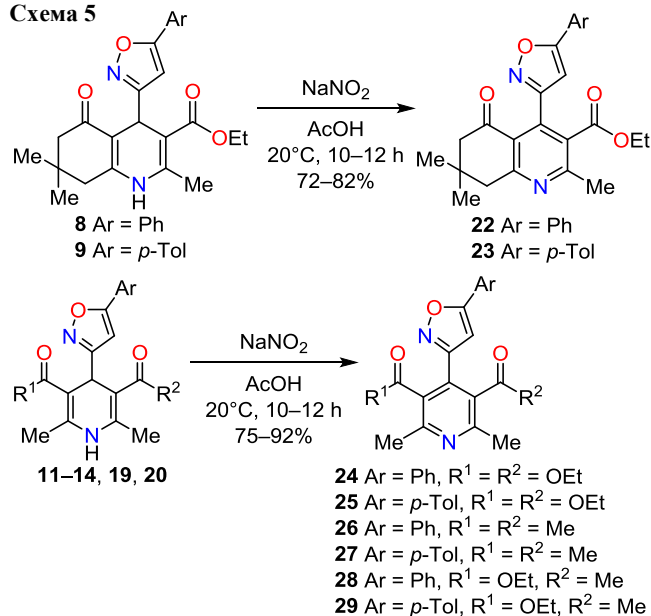
i-PrOH (3%) (схема 4). Поэтому в случае ацетоуксусного эфира (3) реакцию проводили в *i*-PrOH, а конденсацию с ацетилацетоном (10) осуществляли в *t*-BuOH (схема 3). Вероятно, объемная группа *t*-Bu препятствует нуклеофильному присоединению молекулы спирта по экзоциклической связи C=C.

Схема 4



Известны различные методы ароматизации 1,4-дигидропиридинового цикла.^{2b,3a,3b} Так, оптимальным оказался подход, связанный с использованием NaNO₂ в качестве окислителя. Обработка соединений 8 и 9 NaNO₂ в ледяной AcOH приводила к тетрагидрохинолинам 22 и 23, а из 1,4-дигидропиридинов 11–14 и 19, 20 в тех же условиях были получены соответствующие 4-изоксазоллилпиридины 24–29 (схема 5).

Схема 5



Структуры полученных соединений доказаны на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрометрии.

С целью выявления особенностей строения полученных пиридинов нами проведен PCA кристаллов соединения 24 (рис. 1). Центральный изоксазолный цикл плоский (среднеквадратичное отклонение атомов 0.002 Å). Благодаря наличию сопряженных связей, фенильный заместитель практически копланарен изоксазолному циклу – угол между соответствующими плоскостями равен 3.86(3)°. Вследствие стерических эффектов пиридиновый цикл развернут относительно изоксазолного цикла на 46.58(3)°. Сложноэфирные группы образуют с плоскостью пиридинового цикла углы 72.39(4) и 56.25(3)° соответственно. Следует отметить, что расположение карбоксилатного заместителя при атоме углерода C(7) стабилизировано слабой внутримолекулярной водородной связью C(14)–H(14)⋯O(3) (табл. 1, рис. 1). Конформации этоксифрагментов двух сложноэфирных групп значительно различаются (торсионные углы C(11)–O(3)–C(12)–C(13) и C(16)–O(5)–C(17)–C(18) равны –79.99(13) и 147.03(10)° соответственно), что диктует эффект кристаллической упаковки.

В кристалле молекулы соединения 24 образуют водородносвязанные цепочки в направлении кристаллографической оси *b* за счет слабых межмолекулярных

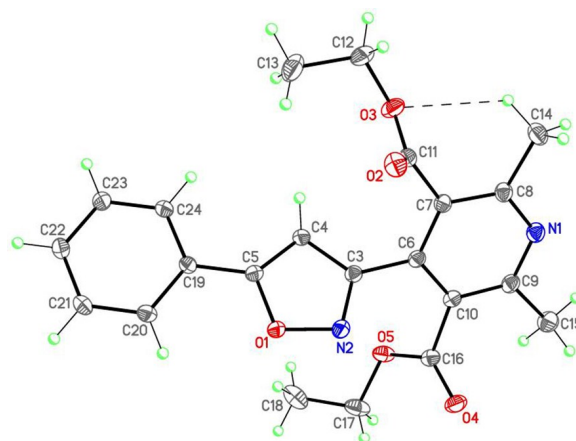


Рисунок 1. Молекулярное строение соединения 24 в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь C–H⋯O.

Таблица 1. Водородные связи в кристалле соединения **24**

D–H...A	<i>d</i> (D–H), Å	<i>d</i> (H...A), Å	<i>d</i> (D...A), Å	Угол DHA, град.
C(4)–H(4)···O(4)*	0.95	2.46	3.2644(12)	142.2
C(14)–H(14)···O(3)	0.98	2.49	3.1960(13)	128.3
C(23)–H(23)···O(1)*	0.95	2.43	3.3447(12)	162.8

* Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: *x*, *y* + 1, *z*.

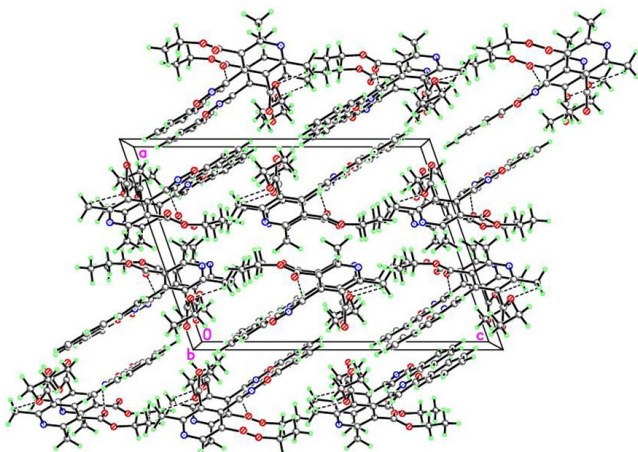


Рисунок 2. Кристаллическая структура соединения **24**, демонстрирующая водородно-связанные цепочки вдоль направления [0 1 0]. Пунктирами показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи C–H...O.

водородных связей C–H...O (табл. 1, рис. 2). Цепочки расположены на расстоянии взаимодействия вандерваальсовых сил.

Учитывая интерес, который в последние годы проявляется к поиску новых классов антимикробных агентов, мы изучили антибактериальную активность синтезированных соединений **6**, **8**, **12**, **13**, **19**, **20**, **22**, **23**, **25–29**. Результаты антибактериального тестирования, в сравнении с контрольными соединениями (пемфлосацином и нитрофурантоином), представлены в табл. 2.

Таблица 2. Антибактериальная активность соединений **6**, **8**, **12**, **13**, **19**, **20**, **22**, **23** и **25–29**

Соединение	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	
	<i>Escherichia coli</i> (C600)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC-25923)
6	128	256
8	>256	>256
12	128	256
13	256	256
19	>256	>256
20	>256	>256
22	>256	>256
23	>256	256
25	>256	128
26	>256	>256
27	64	64
28	128	256
29	256	256
Пемфлосацин	2	2
Нитрофурантоин	8	16

Выбранные соединения показали низкую растворимость в 0.5% ДМСО в условиях теста и исследовались в виде суспензий. Соединения **6**, **12**, **25**, **27**, **28** проявили умеренную антибактериальную активность. Наиболее активное соединение **27** проявило способность угнетать рост обоих штаммов в концентрации 64 мкг/мл. Хотя его активность существенно ниже, чем у контрольных соединений (пемфлосацин, нитрофурантоин), оно представляет собой интересный пример нового антибактериального скаффолда и может быть рекомендовано для дальнейших модификаций с целью повышения активности и растворимости в водных средах.

Таким образом, взаимодействием арилизоксазолилкарбальдегидов с 1,3-дикетонами синтезированы дигидропиридины и затем окислены в пиридины. Исследована цитотоксическая и антибактериальная активность некоторых полученных соединений.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl₃ (соединения **9–12**, **15–29**) или ДМСО-*d*₆ (соединения **6–8**, **13**, **14**). Внутренней стандарт – остаточные сигналы растворителей (CDCl₃: 7.26 м. д. для ядер ¹H, 77.2 м. д. для ядер ¹³C; ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д. для ядер ¹H, 40.1 м. д. для ядер ¹³C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹³C выполнено с использованием процедуры DEPT. Масс-спектры (ВЭЖХ-МС) записаны с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad в режиме регистрации положительных ионов MS2 Scan при ионизации электрораспылением. Колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 × 50 мм; 1.8 мкм), мобильная фаза: H₂O (содержащая 0.05% HCOOH) – MeCN (от 40 до 90% за 10 мин), скорость элюирования 0.5 мл/мин. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе vario MICRO cube V1.9.7. Температуры плавления определены на приборе Кофлера.

Реагенты и растворители приобретены у фирм Sigma-Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки. 5-(Арилизоксазол-3-ил)карбальдегиды **1** и **2** синтезированы по ранее описанной методике.⁶

Синтез гексагидрохинолинов 6–9 (общая методика). К раствору 5 ммоль 1,3-циклогександиона (**4**) или димедона (**5**) в 20 мл MeOH добавляют 0.65 г (5 ммоль) ацетоксусного эфира (**3**) и 5 ммоль изоксазольного альдегида **1** или **2** и через 10 мин 0.77 г (10 ммоль) AcONH₄. Перемешивают при 20°C в течение 30 мин, затем при кипячении в течение 8 ч. Реакционную смесь выдерживают в течение 12 ч при –10°C, отфильтровывают осадок, промывают H₂O (2 × 20 мл), 10 мл MeOH и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дополнительной очистки.

Этил-2-метил-5-оксо-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилат (6). Выход 1.72 г (91%), белый порошок, т. пл. 221–222°C. ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3277, 3210 (NH); 1694 (C=O сложный эфир), 1610 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 1.79–2.00 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.24–2.28 (2H, м, $\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.30 (3H, с, CH_3); 2.44–2.50 (2H, м, $\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.04–4.12 (2H, м, CH_3CH_2); 5.15 (1H, с, CH); 6.62 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.42–7.51 (3H, м, Н Ph); 7.76–7.81 (2H, м, Н Ph); 9.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8 (CH_3CH_2); 18.9 (CH_3); 21.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26.7 ($\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29.4 (CH); 37.1 ($\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 59.9 (CH_3CH_2); 100.3 (C-4 1,2-оксазол); 100.7; 108.4; 126.0 (2CH Ph); 127.7; 129.7 (2CH Ph); 130.6 (CH Ph); 147.2; 153.4; 167.0; 168.5; 168.7; 195.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 779 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (79), 401 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (17), 379 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 69.79; Н 5.97; N 7.51. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.83; Н 5.86; N 7.40.

Этил-2-метил-5-оксо-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилат (7). Выход 1.67 г (85%), белый порошок, т. пл. 224–225°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3275, 3208 (NH); 1698 (C=O сложный эфир), 1610 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 1.79–1.99 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.24–2.28 (2H, м, $\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.30 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2.42–2.49 (2H, м, $\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 4.04–4.12 (2H, м, CH_3CH_2); 5.14 (1H, с, CH); 6.55 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.28 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.66 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 9.31 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8 (CH_3CH_2); 18.9 (CH_3); 21.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 21.5 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 26.7 ($\text{NHCCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29.4 (CH); 37.1 ($\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 59.8 (CH_3CH_2); 99.6 (C-4 1,2-оксазол); 100.8; 108.4; 125.1; 125.9 (2CH Ar); 130.2 (2CH Ar); 140.4; 147.1; 153.4; 167.1; 168.5; 168.8; 195.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 807 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (35), 415 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100), 393 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (39). Найдено, %: С 70.48; Н 5.91; N 7.21. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.39; Н 6.16; N 7.14.

Этил-2,7,7-триметил-5-оксо-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилат (8). Выход 1.71 г (84%), белый порошок, т. пл. 232–233°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3280, 3255, 3206 (NH); 1693 (C=O сложный эфир), 1613 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, с, CH_3); 1.06 (3H, с, CH_3); 1.22 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.11 (1H, д, $J = 15.9$, NHCCCH_2); 2.26 (1H, д, $J = 16.0$, NHCCCH_2); 2.31 (3H, с, NHCCCH_3); 2.33 (1H, д, $J = 12.6$, C(O)CH_2); 2.46 (1H, д, $J = 17.1$, C(O)CH_2); 4.07–4.18 (2H, м, CH_3CH_2); 5.13 (1H, с, CH); 6.65 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.45–7.54 (3H, м, Н Ph); 7.78–7.82 (2H, м, Н Ph); 9.29 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.9 (CH_3CH_2); 19.0 (NHCCCH_3); 26.9 (CH_3); 29.4 (CH); 29.8 (CH_3); 32.8; 40.1 (NHCCCH_2); 50.7 (C(O)CH_2); 59.9 (CH_3CH_2); 100.2 (C-4 1,2-оксазол); 100.6; 107.2; 126.0 (2CH Ph); 127.6; 129.7 (2CH Ph); 130.6 (CH Ph); 147.5; 151.6; 167.0; 168.3; 168.7; 194.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 835 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (34), 429 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100), 407 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (47). Найдено, %: С 71.09; Н 6.28; N 7.01. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.92; Н 6.45; N 6.89.

Этил-2,7,7-триметил-5-оксо-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксилат (9). Выход 1.66 г (79%), белый порошок, т. пл.

214–216°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3284, 3259, 3211 (NH); 1693 (C=O сложный эфир), 1614 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, с, CH_3); 1.04 (3H, с, CH_3); 1.22 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.16–2.32 (7H, м, 2CH_2 , NHCCCH_3); 2.35 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4.09–4.18 (2H, м, CH_3CH_2); 5.30 (1H, с, CH); 6.52 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.20 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.59 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.64 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.5 (CH_3CH_2); 19.2 (NHCCCH_3); 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 27.7 (CH_3); 29.2 (CH); 29.7 (CH_3); 32.8; 40.7 (NHCCCH_2); 50.8 (C(O)CH_2); 60.2 (CH_3CH_2); 99.7 (C-4 1,2-оксазол); 102.2; 108.7; 125.1; 125.8 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 140.3; 146.4; 150.9; 167.2; 168.4; 169.5; 195.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 863 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (35), 421 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 71.29; Н 6.90; N 6.55. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.41; Н 6.71; N 6.66.

Синтез симметричных дигидропиридинов 11, 12 (общая методика). Метод I. К раствору 1.43 г (11 ммоль) ацетоуксусного эфира (3) в 15 мл EtOH добавляют 0.85 г (11 ммоль) AcONH_4 , перемешивают в течение 30 мин и добавляют 5 ммоль альдегида 1 или 2. Перемешивают при кипячении в течение 10 ч, остывшую смесь выдерживают в течение 12 ч при -10°C . Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дальнейшей очистки.

Метод II. К суспензии 5 ммоль соединения 17 или 18 в 15 мл EtOH добавляют 0.71 г (5.5 ммоль) этил-3-аминокроноата в 5 мл EtOH и перемешивают при кипячении в течение 10 ч, остывшую смесь выдерживают в течение 12 ч при -10°C . Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дополнительной очистки.

Диэтил-2,6-диметил-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (11). Выход 1.31 г (66%, метод I), 1.47 г (74%, метод II), белый порошок, т. пл. 167–168°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3279, 3213 (NH); 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, т, $J = 7.1$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.25 (6H, с, 2CH_3); 4.11–4.22 (4H, м, 2CH_2); 5.27 (1H, с, CH); 6.54 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.36–7.45 (3H, м, Н Ph); 7.54 (1H, с, NH); 7.69–7.74 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 19.1 (2CH_3); 33.0 (CH); 60.1 (2CH_2); 100.1 (C-4 1,2-оксазол); 100.2 (2C); 125.9 (2CH Ph); 127.8; 129.0 (2CH Ph); 130.1 (CH Ph); 146.9 (2C); 167.4 (2C); 169.1; 169.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 815 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (11), 419 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (100), 397 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (59). Найдено, %: С 66.49; Н 6.29; N 7.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

Диэтил-2,6-диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (12). Выход 1.40 г (68%, метод I), 1.66 г (81%, метод II), белый порошок, т. пл. 186–188°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3307 (NH), 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (6H, т, $J = 7.1$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 2.24 (6H, с, 2CH_3); 2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4.11–4.22 (4H, м, 2CH_2); 5.26 (1H, с, CH); 6.48 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.22 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ,

δ , м. д.: 14.6 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 19.0 (2CH_3); 21.6 ($\text{C}\text{H}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 33.0 (CH); 60.0 (2CH_2); 99.6 (C-4 1,2-оксазол); 100.1 (2C); 125.1; 125.8 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 140.3; 146.9 (2C); 167.4 (2C); 169.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 843 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100), 433 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (19), 411 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (4). Найдено, %: С 67.45; Н 6.18; N 6.90. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.30; Н 6.38; N 6.82.

Синтез симметричных дигидропиридинов 13, 14 (общая методика). Метод I. К раствору 1.10 г (11 ммоль) ацетилацетона (**10**) в 15 мл EtOH добавляют 0.85 г (11 ммоль) AsONH_4 , перемешивают в течение 30 мин и добавляют 5 ммоль альдегида **1** или **2**. Перемешивают при кипячении в течение 10 ч, остывшую смесь выдерживают в течение 12 ч при -10°C . Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дальнейшей очистки.

Метод II. К суспензии 0.54 г (7 ммоль) AsONH_4 в 15 мл EtOH добавляют 0.55 г (5.5 ммоль) ацетилацетона (**10**), перемешивают 30 мин и добавляют 5 ммоль соединения **15** или **16**. Перемешивают при кипячении в течение 10 ч, остывшую смесь выдерживают в течение 12 ч при -10°C . Осадок отфильтровывают, промывают охлажденным EtOH и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дальнейшей очистки.

1,1'-[2,6-Диметил-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3,5-диил]бис(этан-1-он) (13). Выход 1.01 г (60%, метод I), 1.08 г (64%, метод II), порошок кремового цвета, т. пл. $191\text{--}193^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3270, 3215 (NH); 1667 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.30 (6H, с, 2CH_3); 2.31 (6H, с, 2CH_3); 5.26 (1H, с, CH); 6.62 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.42–7.51 (3H, м, H Ph); 7.76–7.82 (2H, м, H Ph); 9.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.7 (2CH_3); 30.7 ($2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 32.8 (CH); 99.9 (C-4 1,2-оксазол); 109.4 (2C); 127.5; 126.1 (2CH Ph); 129.7 (2CH Ph); 130.7 (CH Ph); 147.0 (2C); 168.5; 169.2; 169.4 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 695 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (42), 359 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100), 337 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (30). Найдено, %: С 71.28; Н 6.11; N 8.30. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.41; Н 5.99; N 8.33.

1,1'-[2,6-Диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-3,5-диил]бис(этан-1-он) (14). Выход 1.30 г (74%, метод I), 1.31 г (75%, метод II), порошок кремового цвета, т. пл. $239\text{--}241^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3325, 3232 (NH); 1626 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (6H, с, 2CH_3); 2.31 (6H, с, 2CH_3); 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 5.25 (1H, с, CH); 6.55 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.28 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.68 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 9.12 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.7 (2CH_3); 21.5 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 30.6 ($2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 32.8 (CH); 99.2 (C-4 1,2-оксазол); 109.4 (2C); 124.9; 126.0 (2CH Ar); 130.2 (2CH Ar); 140.5; 146.9 (2C); 168.1; 169.4; 196.4 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 723 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (47), 373 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100), 351 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (33). Найдено, %: С 71.75; Н 6.41; N 8.04. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.98; Н 6.33; N 7.99.

Синтез 3-[(5-арил-1,2-оксазол-3-ил)метилиден]пентан-2,4-дионов 15, 16 (общая методика). К раствору 5 ммоль альдегида **1** или **2** в 10 мл *t*-BuOH добавляют 0.51 г (5.1 ммоль) ацетилацетона (**10**) и прикапывают

3 капли пиперидина. Перемешивают при кипячении в течение 8 ч, к остывшей смеси добавляют 10 мл Et_2O и выдерживают реакционную смесь в течение 12 ч при -10°C . Осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного Et_2O и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дальнейшей очистки.

3-[(5-Фенил-1,2-оксазол-3-ил)метилиден]пентан-2,4-дион (15). Выход 0.92 г (72%), белый порошок, т. пл. $126\text{--}127^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710, 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.43 (3H, с, CH_3); 2.46 (3H, с, CH_3); 6.54 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.37 (1H, с, =CH); 7.42–7.47 (3H, м, H Ph); 7.71–7.77 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.4 (CH_3); 31.6 (CH_3); 99.1 (C-4 1,2-оксазол); 126.0 (2CH Ph); 126.2 (=CH); 129.2 (2CH Ph); 130.9 (CH Ph); 146.6; 158.0; 171.5; 196.7; 203.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 533 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (51), 278 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100), 256 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (77). Найдено, %: С 70.68; Н 5.29; N 5.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 70.58; Н 5.13; N 5.49.

3-[[5-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]метилиден]пентан-2,4-дион (16). Выход 1.13 г (84%), белый порошок, т. пл. $134\text{--}136^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1709, 1662 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2.42 (3H, с, CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 6.47 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.23 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.35 (1H, с, =CH); 7.62 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 26.3 (CH_3); 31.6 (CH_3); 98.5 (C-4 1,2-оксазол); 123.9; 125.9 (2CH Ar); 126.3 (=CH); 129.8 (2CH Ar); 141.3; 146.4; 157.9; 171.6; 196.7; 203.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 561 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (36), 292 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100), 270 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (15). Найдено, %: С 71.49; Н 5.79; N 5.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 71.36; Н 5.61; N 5.20.

Синтез этил-3-оксо-2-[(5-арил-1,2-оксазол-3-ил)метилиден]бутаноатов 17, 18 (общая методика). К раствору 5 ммоль альдегида **1** или **2** в 10 мл *i*-PrOH добавляют 0.66 г (5.1 ммоль) ацетоуксусного эфира (**3**) и прикапывают 3 капли пиперидина. Перемешивают при кипячении в течение 12 ч, остывшую смесь выдерживают в течение 12 ч при -10°C . Осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного *i*-PrOH и сушат при пониженном давлении. Полученные соединения не требуют дальнейшей очистки.

Этил-3-оксо-2-[(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)метилиден]бутаноат (17). Выход 0.66 г (46%), белый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1731 (C=O сложный эфир), 1668 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33*/1.36 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 2.45/2.50* (3H, с, CH_3); 4.32*/4.42 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 6.55*/6.62 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.41–7.49 (3H, м, H Ph); 7.52/7.57* (1H, с, =CH); 7.69–7.78 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1/14.2* (CH_3CH_2); 26.6/31.0* (CH_3); 62.2*/62.3 (CH_2); 98.7/99.3* (C-4 1,2-оксазол); 126.0 (2CH Ph); 126.8; 127.1*/127.8 (=CH); 129.2 (2CH Ph); 130.8 (CH Ph); 138.8/139.0*; 157.8*/158.2; 163.6*/166.4; 171.2*/171.3; 194.4/201.5*. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 593 [$2\text{M}+\text{Na}$]⁺ (24), 308 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ (100), 286 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (11). Найдено, %: С 67.51; Н 5.44; N 4.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 67.36; Н 5.30; N 4.91.

* Здесь и далее в экспериментальной части звездочкой (*) обозначены сигналы минорного изомера.

Этил-3-оксо-2-[[5-(4-метилфенил)-1,2-3-ил]метилиден]-бутаноат (18). Выход 0.75 г (50%), белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1726 (C=O сложный эфир), 1663 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33*/1.35 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3CH_2); 2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2.44/2.49* (3H, с, CH_3); 4.31*/4.41 (2H, т, $J = 7.2$, CH_2); 6.49*/6.56 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.25 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.50/7.56* (1H, с, =CH); 7.62 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.1/14.2* (CH_3CH_2); 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 26.5/31.0* (CH_3); 62.1*/62.2 (CH_2); 98.1/98.6* (C-4 1,2-оксазол); 124.0; 125.9/125.9* (2CH Ar); 127.2*/127.9 (=CH); 129.9*/129.9 (2CH Ar); 138.6/138.8*; 141.1*/141.2; 157.8*/158.1; 163.6*/166.4; 171.4*/171.5; 194.4/201.5*. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 621 [2M+Na]⁺ (12), 322 [M+Na]⁺ (11), 300 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 68.30; Н 5.94; N 4.57. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 68.22; Н 5.72; N 4.68.

Синтез несимметричных дигидропиридинов 19, 20 (общая методика). К суспензии 5 ммоль производного **15** или **16** в 10 мл EtOH добавляют 0.66 г (5.1 ммоль) этил-3-аминокроотоноата в 5 мл EtOH. Перемешивают при кипячении в течение 8 ч, после остывания смеси осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного EtOH и сушат при пониженном давлении. Соединения не требуют дополнительной очистки.

Этил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (19). Выход 1.76 г (96%), светло-желтый порошок, т. пл. 176–177°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3309, 3249 (NH); 1693 (C=O сложный эфир), 1602 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.27 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, C(O)CH₃); 4.14–4.25 (2H, м, 2CH₂); 5.31 (1H, с, CH); 6.50 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.35–7.42 (3H, м, Н Ph); 7.45 (1H, с, NH); 7.67–7.73 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6 (CH_3CH_2); 19.1 (CH_3); 20.1 (CH_3); 30.3 (C(O)CH₃); 33.2 (CH); 60.3 (CH_2); 99.7 (C-4 1,2-оксазол); 125.9 (2CH Ph); 129.0 (2CH Ph); 130.2 (CH Ph); 101.0; 109.7; 127.6; 146.3; 146.6; 167.2; 168.4; 169.7; 197.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 755 [2M+Na]⁺ (53), 389 [M+Na]⁺ (100), 367 [M+H]⁺ (23). Найдено, %: С 68.59; Н 6.12; N 7.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.84; Н 6.05; N 7.65.

Этил-5-ацетил-2,6-диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (20). Выход 1.88 г (99%), светло-желтый порошок, т. пл. 194–195°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3288, 3229 (NH); 1701 (C=O сложный эфир), 1591 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.24 (3H, с, CH_3); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, C(O)CH₃); 2.36 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 4.13–4.24 (2H, м, CH_2); 5.30 (1H, с, CH); 6.45 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.21 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.59 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.59 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6 (CH_3CH_2); 19.0 (CH_3); 20.0 (CH_3); 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 30.3 (C(O)CH₃); 33.2 (CH); 60.2 (CH_2); 99.1 (C-4 1,2-оксазол); 101.0; 109.6; 124.9; 125.8 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 140.4; 146.4; 146.7; 167.2; 168.4; 169.9; 197.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 783 [2M+Na]⁺ (30), 403 [M+Na]⁺ (3), 381 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 69.30; Н 6.58; N 7.44. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.46; Н 6.36; N 7.36.

Конденсация альдегида 2 с ацетилацетоном (10) в MeOH, EtOH или *i*-PrOH (общая методика). К раствору 0.94 г (5 ммоль) альдегида **2** в 10 мл MeOH, EtOH или *i*-PrOH добавляют 0.51 г (5.1 ммоль) ацетилацетона (**10**) и прикапывают 3 капли пиперидина. Перемешивают при кипячении в течение 8 ч, к остывшей смеси добавляют 10 мл Et₂O и выдерживают реакционную смесь в течение 12 ч при –10°C. Осадок отфильтровывают, промывают 5 мл холодного Et₂O и сушат при пониженном давлении. Получают смесь продуктов **16** и **21a–c**.

3-{Метокси[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-метил}пентан-2,4-дион (21a). Белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1702 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3); 2.36 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3.28 (3H, с, OCH₃); 4.34 (1H, д, $J = 10.4$, CH(C=O)₂); 5.13 (1H, д, $J = 10.4$, CH(OCH₃)); 6.47 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.23 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 30.0 (CH_3); 30.1 (CH_3); 57.6 (OCH₃); 73.0 (CH(C=O)₂); 74.2 (CH(OCH₃)); 97.2 (C-4 1,2-оксазол); 124.4; 125.7 (2CH Ar); 129.8 (2CH Ar); 140.9; 162.4; 171.1; 200.3; 201.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 [M+Na]⁺ (12), 302 [M+H]⁺ (22).

3-{Этокси[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]метил}пентан-2,4-дион (21b). Белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1698 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3CH_2); 2.14 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3.38–3.55 (2H, м, CH_2); 4.34 (1H, д, $J = 10.4$, CH(C=O)₂); 5.22 (1H, д, $J = 10.4$, CH(OCH₂)); 6.46 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.23 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.62 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.0 (CH_3CH_2); 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 30.0 (CH_3); 30.3 (CH_3); 65.3 (CH_2); 72.6 (CH(C=O)₂); 73.1 (CH(OCH₃)); 97.2 (C-4 1,2-оксазол); 124.4; 125.9 (2CH Ar); 129.8 (2CH Ar); 140.9; 163.0; 171.0; 200.4; 201.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 338 [M+Na]⁺ (6).

3-{[5-(4-Метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-(пропан-2-ил)окси}метил}пентан-2,4-дион (21c). Белый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.02 (3H, д, $J = 6.1$, CH_3CH); 1.12 (3H, д, $J = 6.1$, CH_3CH); 2.12 (3H, с, CH_3); 2.31 (3H, с, CH_3); 2.36 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3.62 (1H, септет, $J = 6.1$, CH(CH₃)₂); 4.29 (1H, д, $J = 10.3$, CH(C=O)₂); 5.31 (1H, д, $J = 10.3$, CH(OCH(CH₃)₂)); 6.46 (1H, с, Н-4 1,2-оксазол); 7.23 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.61 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0 (CH_3CH); 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 23.1 (CH_3CH); 29.9 (CH_3); 30.9 (CH_3); 70.4 (CH(C=O)₂); 70.9 (CH(OCH(CH₃)₂)); 73.5 (CH(OCH(CH₃)₂)); 97.1 (C-4 1,2-оксазол); 124.4; 125.8 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 140.8; 163.7; 170.9; 200.4; 201.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 [M+Na]⁺ (14).

Окисление гексагидрохинолинов 8, 9 и дигидропиридинов 11–14, 19, 20 (общая методика). К суспензии 5 ммоль соответствующего гексагидрохинолина **8, 9** или дигидропиридина **11–14, 19, 20** в 15 мл ледяной AcOH при 20°C и перемешивании добавляют порциями (5 × 0.35 г) 1.75 г (25.4 ммоль) NaNO₂. После добавления всего окислителя продолжают перемешивание при той же температуре до полного исчезновения суспензии (около 10–12 ч). Раствор выливают в 150 мл

H₂O и приливают раствор NaHCO₃ до pH 6. Выпавший осадок экстрагируют CH₂Cl₂, отделяют органический слой, промывают H₂O (2 × 30 мл) и органическую фазу сушат над Na₂SO₄. Полученный раствор пропускают через слой SiO₂ (1 см, 5 × 40 меш). Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток перекристаллизовывают из Et₂O (для соединений **22**, **23**) или из смеси Et₂O–гексан, 1:1 (для соединений **24–29**).

Этил-2,7,7-триметил-5-оксо-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат (22). Выход 1.66 г (82%), желтоватый порошок, т. пл. 162–164°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1733 (C=O сложный эфир), 1692 (C=O кетон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.10–1.20 (9H, м, 2CH₃, CH₃CH₂); 2.53 (2H, с, C(O)CH₂); 2.66 (3H, с, NCCCH₃); 3.10 (2H, с, NCCCH₂); 4.17 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 6.59 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.40–7.49 (3H, м, H Ph); 7.77–7.83 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.9 (CH₃CH₂); 23.8 (NCCCH₃); 28.3 (2CH₃); 32.8; 47.4 (NCCCH₂); 53.4 (C(O)CH₂); 62.1 (CH₃CH₂); 101.7 (C-4 1,2-оксазол); 123.5; 126.1 (2CH Ph); 127.5; 129.1 (2CH Ph); 130.1; 130.3 (CH Ph); 136.3; 160.1; 160.9; 163.6; 166.8; 169.2; 196.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 831 [2M+Na]⁺ (29), 427 [M+Na]⁺ (15), 405 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 71.33; H 6.19; N 6.79. C₂₄H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: C 71.27; H 5.98; N 6.93.

Этил-2,7,7-триметил-5-оксо-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат (23). Выход 1.51 г (72%), желтоватый порошок, т. пл. 124–125°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727 (C=O сложный эфир), 1689 (C=O кетон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97–1.09 (9H, м, 2CH₃, CH₃CH₂); 2.31 (3H, с, CH₃C₆H₄); 2.44 (2H, с, C(O)CH₂); 2.57 (3H, с, NCCCH₃); 3.01 (2H, с, NCCCH₂); 4.08 (2H, к, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 6.45 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.17 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.61 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.9 (CH₃CH₂); 21.6 (CH₃C₆H₄); 23.7 (NCCCH₃); 28.3 (2CH₃); 32.7; 47.4 (NCCCH₂); 53.4 (C(O)CH₂); 62.0 (CH₃CH₂); 101.1 (C-4 1,2-оксазол); 123.5; 124.8; 126.0 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 130.1; 136.4; 140.6; 160.0; 160.8; 163.5; 166.7; 169.4; 196.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 859 [2M+Na]⁺ (23), 441 [M+Na]⁺ (17), 419 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 71.70; H 6.49; N 6.61. C₂₅H₂₆N₂O₄. Вычислено, %: C 71.75; H 6.26; N 6.69.

Диэтил-2,6-диметил-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-пиридин-3,5-дикарбоксилат (24). Выход 1.56 г (79%), желтоватый порошок, т. пл. 81–82°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1731, 1718 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₃CH₂); 2.63 (6H, с, 2CH₃); 4.20 (4H, к, *J* = 7.1, 2CH₂); 6.60 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.40–7.47 (3H, м, H Ph); 7.73–7.79 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.8 (2CH₃CH₂); 23.2 (2CH₃); 61.9 (2CH₂); 100.3 (C-4 1,2-оксазол); 125.9 (2CH Ph); 126.4 (2C); 126.9; 129.2 (2CH Ph); 130.7 (CH Ph); 134.2; 156.7 (2C); 159.8; 167.1 (2C); 170.4. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 811 [2M+Na]⁺ (37), 417 [M+Na]⁺ (9), 395 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 66.70; H 5.67; N 7.28. C₂₂H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: C 66.99; H 5.62; N 7.10.

Диэтил-2,6-диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин-3,5-дикарбоксилат (25). Выход 1.72 г

(84%), желтоватый порошок, т. пл. 101–102°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1733, 1724 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (6H, т, *J* = 7.1, 2CH₃CH₂); 2.39 (3H, с, CH₃C₆H₄); 2.63 (6H, с, 2CH₃); 4.20 (4H, к, *J* = 7.1, 2CH₂); 6.55 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.27 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.66 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.9 (2CH₃CH₂); 21.6 (CH₃C₆H₄); 23.2 (2CH₃); 61.9 (2CH₂); 99.7 (C-4 1,2-оксазол); 124.2; 125.9 (2CH Ar); 126.4 (2C); 129.9 (2CH Ar); 134.4; 141.1; 156.7 (2C); 159.7; 167.2 (2C); 170.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 839 [2M+Na]⁺ (26), 431 [M+Na]⁺ (9), 409 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 67.51; H 5.70; N 7.03. C₂₃H₂₄N₂O₅. Вычислено, %: C 67.63; H 5.92; N 6.86.

1,1'-[2,6-Диметил-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)-пиридин-3,5-диил]ди(этан-1-он) (26). Выход 1.39 г (83%), желтоватый порошок, т. пл. 172–173°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1693 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (6H, с, 2C(O)CH₃); 2.53 (6H, с, 2CH₃); 6.53 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.44–7.50 (3H, м, H Ar); 7.75–7.80 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 22.8 (2CH₃); 32.5 (2C(O)CH₃); 101.0 (C-4 1,2-оксазол); 126.2 (2CH Ar); 126.5; 129.3 (2CH Ar); 130.2; 131.1 (CH Ar); 134.2 (2C); 153.8 (2C); 159.2; 171.7; 204.1 (2C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 691 [2M+Na]⁺ (8), 357 [M+Na]⁺ (11), 335 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 71.92; H 5.31; N 8.45. C₂₀H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 71.84; H 5.43; N 8.38.

1,1'-{2,6-Диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин-3,5-диил}ди(этан-1-он) (27). Выход 1.60 г (92%), желтоватый порошок, т. пл. 157–158°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1698 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.30 (6H, с, 2C(O)CH₃); 2.40 (3H, с, CH₃C₆H₄); 2.54 (6H, с, 2CH₃); 6.48 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.28 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar); 7.67 (2H, д, *J* = 8.1, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.7 (CH₃C₆H₄); 22.7 (2CH₃); 32.5 (2C(O)CH₃); 100.4 (C-4 1,2-оксазол); 126.2 (2CH Ar); 130.0 (2CH Ar); 123.8; 130.6; 134.3 (2C); 141.7; 153.8 (2C); 159.0; 171.9; 204.0 (2C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 719 [2M+Na]⁺ (8), 371 [M+Na]⁺ (6), 349 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 72.51; H 5.72; N 8.22. C₂₁H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 72.40; H 5.79; N 8.04.

Этил-5-ацетил-2,6-диметил-4-(5-фенил-1,2-оксазол-3-ил)пиридин-3-карбоксилат (28). Выход 1.37 г (75%), кремовый порошок, т. пл. 104–105°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727 (C=O сложный эфир), 1703 (C=O кетон). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.13 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃CH₂); 2.31 (3H, с, C(O)CH₃); 2.53 (3H, с, CH₃); 2.63 (3H, с, CH₃); 4.21 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 6.56 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.43–7.48 (3H, м, H Ph); 7.73–7.79 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.9 (CH₃CH₂); 22.9 (CH₃); 23.1 (CH₃); 32.5 (C(O)CH₃); 62.0 (CH₂); 100.6 (C-4 1,2-оксазол); 126.1 (2CH Ph); 126.3; 126.7; 129.3 (2CH Ph); 130.9 (CH Ph); 132.2; 134.3; 154.4; 156.1; 159.5; 167.3; 171.0; 203.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 751 [2M+Na]⁺ (8), 387 [M+Na]⁺ (7), 365 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 69.07; H 5.72; N 7.81. C₂₁H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 69.22; H 5.53; N 7.69.

Этил-5-ацетил-2,6-диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин-3-карбоксилат (29). Выход 1.53 г (81%), порошок кремового цвета, т. пл. 100–101°C.

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728 (C=O сложный эфир), 1702 (C=O кетон). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3CH_2); 2.30 (3H, с, C(O)CH₃); 2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 2.52 (3H, с, CH₃); 2.62 (3H, с, CH₃); 4.20 (2H, к, $J = 7.1$, CH₂); 6.50 (1H, с, H-4 1,2-оксазол); 7.25 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar); 7.65 (2H, д, $J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 (CH_3CH_2); 21.6 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 22.8 (CH₃); 23.0 (CH₃); 32.5 (C(O)CH₃); 61.9 (CH₂); 100.0 (C-4 1,2-оксазол); 124.0; 126.0 (2CH Ar); 126.3; 129.9 (2CH Ar); 132.3; 134.3; 141.3; 154.3; 156.0; 159.4; 167.3; 171.2; 203.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 779 [2M+Na]⁺ (12), 401 [M+Na]⁺ (7), 379 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 69.68; H 5.77; N 7.57. C₂₂H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: C 69.83; H 5.86; N 7.40.

Рентгеноструктурное исследование соединения 24. Монокристалл соединения **24** получен медленным испарением насыщенного раствора в MeOH при комнатной температуре. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **24** (C₂₂H₂₂N₂O₅, M_r 394.42) желтого цвета и размером 0.15 × 0.15 × 0.20 мм³ измерены на дифрактометре Bruker D8 Quest Photon-III CCD (MoK α -излучение (λ 0.71073 Å), температура 100 K, графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT.⁸ Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS.⁹ Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 3 (файл сопроводительных материалов). Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель "наездник") и изотропными параметрами смещения ($U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для групп CH₃ и $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп). Все расчеты проведены с использованием комплексов программ SHELXTL.¹⁰ Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединения **24** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2153805).

Исследование антибактериальной активности синтезированных соединений 6, 8, 12, 13, 19, 20, 22, 23, 25–29 проведено методом двойных серийных разведений в отношении чувствительных штаммов грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* (С600) и грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923) в соответствии с рекомендациями.¹¹ Рабочие суспензии "ночной" культуры бактерий (0.5 ед. по шкале McFarland) инкубируют в присутствии исследуемых соединений при 37°C в течение 20 ч. Измерение интенсивности светопропускания при воздействии на рост бактериальной культуры растворов исследуемых соединений в диапазоне концентраций 2–256 мкг/мл проведено с использованием спектрофотометра 512 UV/VIS Bibby Scientific Jenway 6715. В качестве отрицательного контроля использованы образцы субстанций антибиотиков –

пепфлоксацина (в виде дигидрата мезилата) и нитрофурантоина.

Исследование цитостатической активности (МТТ-тест). По предварительным данным биотестирования в Цзилинском медицинском университете (г. Цзилинь, Китай), этил-5-ацетил-2,6-диметил-4-[5-(4-метилфенил)-1,2-оксазол-3-ил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоксилат (**20**) проявляет цитотоксическую активность в отношении клеток колоректального рака линии LS174T. В концентрации 2 мкмоль/мл гибель раковых клеток составляет 58.5%.

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

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)), а также при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-53-00028 Бел а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X20P-056).

Авторы благодарят профессора Венлянга Ли (Wenliang Li) за проведение биотестирования.

Список литературы

- (a) Reddy, G. M.; Shiradkar, M.; Chakravarthy, A. K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 847. (b) Rucins, M.; Plotniece, A.; Bernotiene, E.; Tsai, W.-B.; Sobolev, A. *Catalysts* **2020**, *10*, 1019. (c) Altaf, A. A.; Shahzad, A.; Gul, Z.; Rasool, N.; Badshah, A.; Lal, B.; Khan, E. *J. Drug Design Med. Chem.* **2015**, *1*, 1. (d) Chiacchio, M. A.; Iannazzo, D.; Romeo, R.; Giofrè, S. V.; Legnani, L. *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 7166.
- (a) Jeschke, P.; Nauen, R.; Schindler, M.; Elbert, A. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2897. (b) Jeschke, P.; Nauen, R. *Pest. Manage. Sci.* **2008**, *64*, 1084.
- (a) Sinthupoom, N.; Prachayasittikul, V.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *Eur. Food Res. Technol.* **2015**, *240*, 1. (b) Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Alam, M. S.; Andalip, A. B.; Akhtar, M. *J. Res. J. Pharm. Technol.* **2011**, *4*, 1918. (c) Velena, A.; Zarkovic, N.; Troselj, K. G.; Bisenieks, E.; Krauze, A.; Poikans, J.; Duburs, G. *Oxid. Med. Cell. Longevity* **2016**, *2016*, 1892412. (d) Jain, N.; Utreja, D.; Kaur, K.; Jain, P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 847.
- (a) Gensicka-Kowalewska, M.; Cholewiński, G.; Dzierzbicka, K. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 15776. (b) Prajapati, S. M.; Patel, K. D.; Vekariya, R. H.; Panchal, S. N.; Patel, H. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24463.
- (a) Duburs, G.; Sausins, A. *Heterocycles* **1988**, *27*, 269. (b) Cheung, L. L. W.; Styler, S. A.; Dicks, A. P. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 628.
- Potkin, V. I.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Dikusar, E. A.; Zubenko, Yu. S.; Zhukovskaya, N. A.; Kazbanov, V. V.; Pashkevich, S. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 1523.
- Agrawal, N.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 1309.
- SAINT; Bruker AXS Inc.: Madison, 2013.
- Krause, L.; Herbst-Irmer, R.; Sheldrick, G. M.; Stalke, D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3.
- Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, Approved Standard*; CLSI: Wayne, 2012, 9th ed.