

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Омский государственный технический университет»

На правах рукописи



Шувалов Владислав Юрьевич

**АЗЛАКТОНЫ В СИНТЕЗЕ 3-АМИНОПИРИДИН-2(1*H*)-ОНОВ
И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Фисюк Александр Семёнович

Омск – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1 <i>H</i>)-онов и их гетероаналогов (Литературный обзор).....	10
1.1. Общие сведения об азлактонах.....	10
1.2. Синтез 3-амино-2 <i>H</i> -пиран-2-онов и 3-аминокумарин-2-онов.....	14
1.3. Синтез производных аминопиридин-2-она.....	23
1.4. Синтез производных 5-аминопиримидин-6-онов.....	32
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	40
2.1. Синтез исходных соединений.....	41
2.1.1. Синтез азлактонов.....	41
2.1.2. Синтез 1,3-С,N-бинуклеофилов.....	42
2.2. Реакции азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами	44
2.2.1. Реакции 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4 <i>H</i>)-онов с енаминами.....	44
2.2.2. Реакции 4-арилиденноксазол-5(4 <i>H</i>)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами	52
2.2.3. Реакции 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3 <i>H</i>)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4 <i>H</i>)-она с 1- алкил-3,4-дигидроизохинолинами	59
2.2.4. Реакции 2-арил-4-(1-этоксигидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4 <i>H</i>)-онов с 1- алкил-3,4-дигидроизохинолинами	63
2.2.5. Реакции (<i>rac</i>)-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов с азлактонами	70
2.3. Фотофизические свойства полученных соединений	74
2.4. Исследование противовирусной активности	80
2.5. Исследование антиоксидантной активности полученных соединений.....	81
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	154
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	189

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИК – инфракрасная спектроскопия

РСА – рентгеноструктурный анализ

ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

HSQC – 2D ^1H - ^{13}C гетероядерная корреляция на ближних константах

HMBC – 2D ^1H - ^{13}C гетероядерная корреляция на дальних константах

ТСХ – тонкослойная хроматография

J , КССВ – константа спин-спинового взаимодействия

м.д. – миллионная доля

с – синглет

д – дублет

д.д – дублет дублетов

уш.с – уширенный синглет

кв – квартет

dr – диастереомерное соотношение

er – энантиомерное соотношение

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – *N,N*-диметилформамид

ПТСК – *n*-толуолсульфокислота

ПФК – полифосфорная кислота

ТМС – тетраметилсилан

HPW – $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$

MW – микроволновое излучение

bmim – 1-бутил-3-метилимидазолий

DBN – 1,5-диазабицикло[4.3.0]нонен-5

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DIPEA – диизопропилэтиламин

DMF-DMA – *N,N*-диметилформамид диметилацеталь

MeCN – ацетонитрил

Py – пиридин

Δ – кипячение

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы. Пиридин-2(1*H*)-оны являются привилегированным классом соединений, скелет которых входит в состав многих биологически активных веществ природного и синтетического происхождения [1–7]. Производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов представляют особый интерес, поскольку содержат в своей структуре фрагмент аминокислоты и используются для синтеза пептидомиметиков. В ряду этих соединений найдены ингибиторы ферментов [8–24]. В клинической практике широко применяется 5-амино-[3,4'-бипиридин]-6(1*H*)-он, известный как кардиотонический препарат Амрион [25]. Пиридин-2(1*H*)-он, конденсированный с изохинолиновым фрагментом, образует гетероциклическую систему бензо[*a*]хинолизин-4-она [26], представленную в различных алкалоидах [27–35]. Диапазон физиологического действия этих соединений также весьма широк [36–49].

Недавно было показано, что 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны являются хорошими антиоксидантами [50–52], обладают люминесцентными свойствами [52, 53] и могут быть использованы как люминесцентные красители для иммуноферментного анализа [52] и гистологического окрашивания тканей, а также как исходные соединения для получения бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов.

Большинство известных методов синтеза 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов основаны на превращениях пиридин-2(1*H*)-онов, содержащих функциональную группу в положении С(3) [54–60] и замыкании *N*-(3-оксоалкил)амидов (реакция Кэмпса) [61]. Один из наиболее перспективных, но плохо изученных подходов к синтезу 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов основан на взаимодействии енаминов с азлактонами [62–68] (Схема 1).

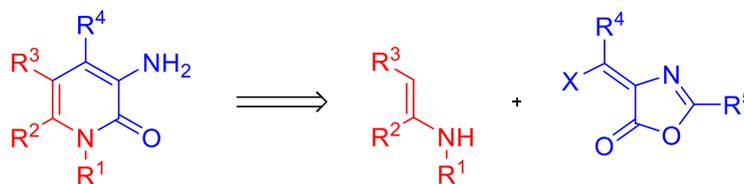


Схема 1

Имея в виду доступность исходных соединений и широкий спектр практически полезных свойств производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, разработка их методов синтеза является **актуальной задачей**.

Цель работы заключалась в разработке синтеза производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она, основанного на реакциях азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами: енаминами, аминопиразолом, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинами.

Для достижения цели были поставлены следующие конкретные **задачи**:

1. Синтезировать серию амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов реакцией 1,3-С,N-бинуклеофилов с 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онами и разработать методы их превращения в производные 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она;
2. Изучить взаимодействие 1,3-енаминов, 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, 3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов с 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном;
3. Разработать способ получения 9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-дионов на основе продуктов присоединения 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она к 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинам;
4. Разработать способы получения производных 3-амино-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-она и 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-она на основе 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов, 3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов и азлактонов;
5. Изучить влияние строения реагирующих соединений на выход и состав продуктов реакции;
6. Изучить возможность синтеза бензо[с][1,7]нафтиридинов, исходя из полученных 3-амино-4-арилпиридонов и оксазоло[5,4-*b*]пиридинов;
7. Исследовать фотофизические свойства синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость.

Взаимодействием амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов с оксихлоридом фосфора впервые получены 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридины или их соли, гидролиз которых приводит к 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онам или их амидам.

Систематически изучено взаимодействие 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов с различными азлактонами. Показано влияние строения этих соединений на выход и состав продуктов реакций, установлены их закономерности и ограничения. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этих

превращений. Разработаны способы получения 6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-онов и 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов.

Впервые изучено взаимодействие 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она и 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинами. На основе этих соединений разработаны одностадийные методы получения ранее неизвестных 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот, 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-2-ил)бензойных кислот и 3-бензамидо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов. Разработан способ получения ранее неизвестных 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионон внутримолекулярной циклизацией 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот.

Впервые продемонстрирована возможность получения бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов, содержащих функциональные группы и конденсированных с пирразольным циклом путем перегруппировки соответствующих производных 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридина в присутствии хлорида алюминия.

Изучены фотофизические свойства, выявлены основные закономерности влияния на них строения синтезированных соединений.

Практическая значимость работы. Разработаны простые подходы к синтезу амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, конденсированных с изохинолиновой или ферроценопиридиновой гетероциклической системой, 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойных кислот и полученных на их основе 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионон. Найдены вещества, обладающие антиоксидантной активностью сопоставимой с аскорбиновой кислотой, а также проявляющие противовирусную активность. В числе синтезированных соединений выявлены новые эффективные люминофоры.

Методология и методы исследования. При проведении исследования использован широкий набор традиционных методов синтеза, выделения и очистки органических соединений. Контроль полноты протекания реакций проводился с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Структура и состав синтезированных

соединений установлены с помощью современных методов анализа: спектроскопии ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерных экспериментов ЯМР (^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC), элементного анализа и рентгеноструктурного анализа (РСА). Изучение фотофизических свойств (спектры абсорбции и флуоресценции, квантовые выходы флуоресценции, коэффициенты молярного светопоглощения) растворов исследуемых соединений проводили в соответствии со стандартными методиками. Исследование противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса осповакцины (*Vaccinia virus*) – штамм «Копенгаген» и вируса гриппа АН1N1 проведено в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» в соответствии с общепринятыми методами. Антиоксидантные свойства полученных соединений проводили по модифицированному методу FRAP на базе лаборатории «Новые органические материалы» ФГАОУ ВО «ОмГТУ».

На защиту выносятся следующие положения:

1. Способ получения новых производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она, в основе которого лежат превращения амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов при действии на них оксихлоридом фосфора на воздухе с последующим гидролизом, образующихся 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридинов или их солей;

2. Изучение взаимодействия 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов с азлактонами.

3. Подходы к синтезу новых гетероциклических систем: 3,4-дигидро-5*H*-бензо[*c*]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-онов, 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо-[2,1-*a*]изохинолин-4-ия перхлоратов, 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7-диононов и 6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-онов.

4. Результаты исследования фотофизических свойств полученных соединений.

Личный вклад соискателя состоял в сборе, систематизации и анализе литературных данных по теме диссертации, постановке целей и практических задач, планировании и проведении синтетических работ. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовке публикаций, представлении результатов на научных конференциях.

Апробация научных результатов. Данные, полученные при выполнении диссертационной работы, были представлены на V Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (г. Москва, 2020), X Международной научно-технической конференции

«Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (г. Омск, 2020), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (г. Екатеринбург, 2020), XI Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (г. Омск, 2021), Всероссийском Конгрессе «KOST-2021» по химии гетероциклических соединений (г. Сочи, 2021), XII Международной научно-технической конференции «Техника и технология нефтехимического и нефтегазового производства» (г. Омск, 2022).

Экспериментальная работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований: грант «Новые подходы к синтезу производных *бета*-карболина» (№ 19-33-90229) и Российского Научного Фонда: грант «Конденсированные производные 1,7-нафтиридина» (№19-13-00273).

Публикации. По результатам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и входящих в реферативные базы данных Web of Science и Scopus, а также 10 тезисов докладов в материалах всероссийских и международных конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа выполнена на 188 листах машинописного текста, состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка литературы и приложения. Работа содержит 103 схемы, 20 рисунков, 11 таблиц и приложение. Библиографический список включает 310 ссылок на литературные источники.

Благодарность. Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю, д.х.н., профессору Фисюку Александру Семёновичу за формирование научного подхода и за помощь при выполнении и написании диссертационной работы. Сердечно благодарит к.х.н., доцента Сагитуллину Г. П. за знакомство с химией азотсодержащих гетероциклических соединений, а также коллектив кафедры «Органическая химия» ОмГУ им. Ф. М. Достоевского за дружественную атмосферу в коллективе и за полученные мной знания, умения, навыки и моральную поддержку на протяжении выполнения данной работы. Автор благодарит заведующего кафедрой «Химия и химическая технология» ОмГТУ, д.х.н., профессора Мышлявцева А. В., а также сотрудников кафедры за помощь на всех этапах выполнения

диссертации; Евдокимова С. Н. (ЦНХТ ИК СО РАН) за проведение ЯМР исследований; Черненко С. А. (ОмГТУ) и Железнову Т. Ю. (ОмГТУ) за помощь в регистрации электронных спектров и изучении антиоксидантных свойств; Дмитриева М. В. (ПГНИУ) за проведение рентгеноструктурного анализа; к.х.н. Рожкову Ю. С. (ИТХ УрО РАН) за предоставление образцов соединений, используемых в работе; сотрудников ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» за проведение исследования противовирусной активности *in vitro*. Благодарю свою семью и своих друзей за терпение, доверие, любовь и поддержку.

ГЛАВА 1. Азлактоны в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их гетероаналогов (Литературный обзор)

1.1. Общие сведения об азлактонах

Оксазолонны или азлактоны являются синтетическими производными оксазола, которые представляют собой циклические ангидриды *N*-ациламинокислот [69, 70] (Рисунок 1).

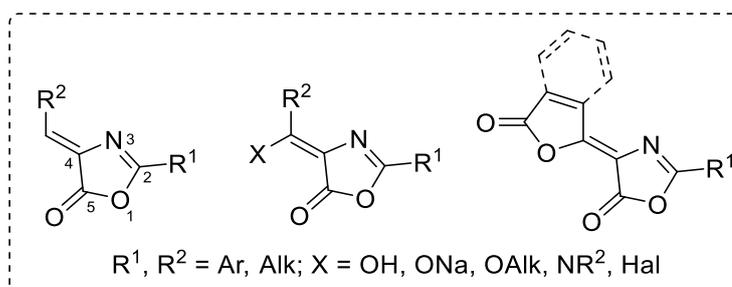


Рисунок 1

Первый оксазолон **2** был синтезирован Плэхлем еще в 1883 году путем конденсации бензальдегида с гиппуровой кислотой **1** в присутствии уксусного ангидрида [71] (Схема 2). Долгое время для этого соединения использовалась формула **3** [71–73] (Схема 2). Впервые правильную структуру оксазолонов установил Эрленмейер в 1900 году [74], а ещё через 4 года он назвал их «азлактонами» [75]. В настоящее время этот метод получения азлактонов (Схема 2) известен как реакция Эрленмейера-Плэхля [76].

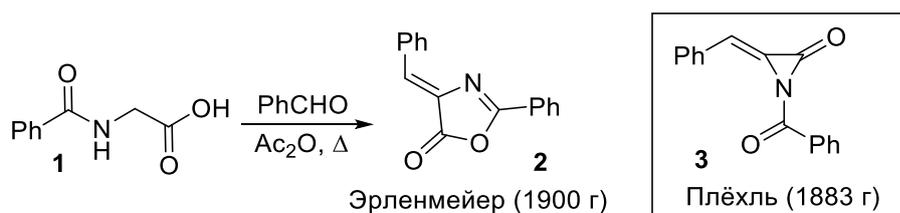


Схема 2

Известно большое число модификаций реакции Эрленмейера-Плэхля, в которых используются различные реагенты: $[(\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4)_2\text{W}_{10}\text{O}_{32}]\text{-[bmim]NO}_3$ [77], $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ [78], ZnO [79], DIPEA [80], 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (ТСТ), POCl_3 [81], PPh_3 [82], $\text{PPh}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ [83], TsCl/DMF [84], Al_2O_3 [85], $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ [86], $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$ [87], нано- TiO_2 [88], монтмориллонит К-10 [89], сульфосалициловая кислота [90], 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин/*N*-метилморфолин [91], $\text{MgO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ [92], Fe_2O_3 /ультразвук [93].

Азлактоны, как правило, образуются в виде двух геометрических изомеров с преобладанием *Z*-изомера [94–97] (Рисунок 2). Их взаимопревращения подробно изучены в работах [97–101].

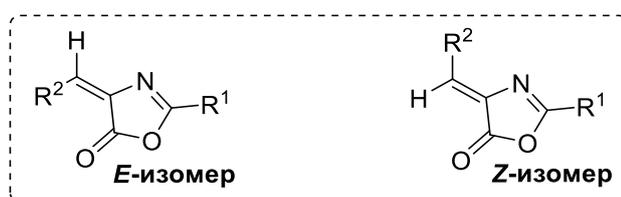


Рисунок 2

Взаимодействие азлактонов с нуклеофилами описано в нескольких обзорах [70, 94, 95, 102–104]. По этой причине мы подробно обсуждать эти реакции не будем, а приведем лишь основные направления их взаимодействия. Атака азлактонов **4** такими нуклеофилами как вода [105–108], спирты [109–110], амины [95, 104, 111, 112], меркаптаны [113–115] чаще всего протекает по атому углерода карбонильной группы и приводит к образованию α -амидоакрилатов **5–8**. Раскрытие оксазолонов **4** водой и спиртами легче протекает в щелочной среде, хотя известны примеры кислого катализа [116–119]. Взаимодействие азлактонов **4** с тиокислотами [120, 121] или гидросульфидом натрия [103] приводит к производным тиазола **9** [122, 123]. Реакция с вторичными аминами останавливается на стадии образования соединений **5** [124–127]. С первичными аминами [95, 103, 104, 111, 112, 128–130], аммиаком [131, 132], ацетатом аммония [127, 133, 134], мочевиной или тиомочевиной при сплавлении [135, 136] или при кипячении в пиридине [137] реакция может протекать дальше с образованием производных имидазолонна **10** [138] (Схема 3).

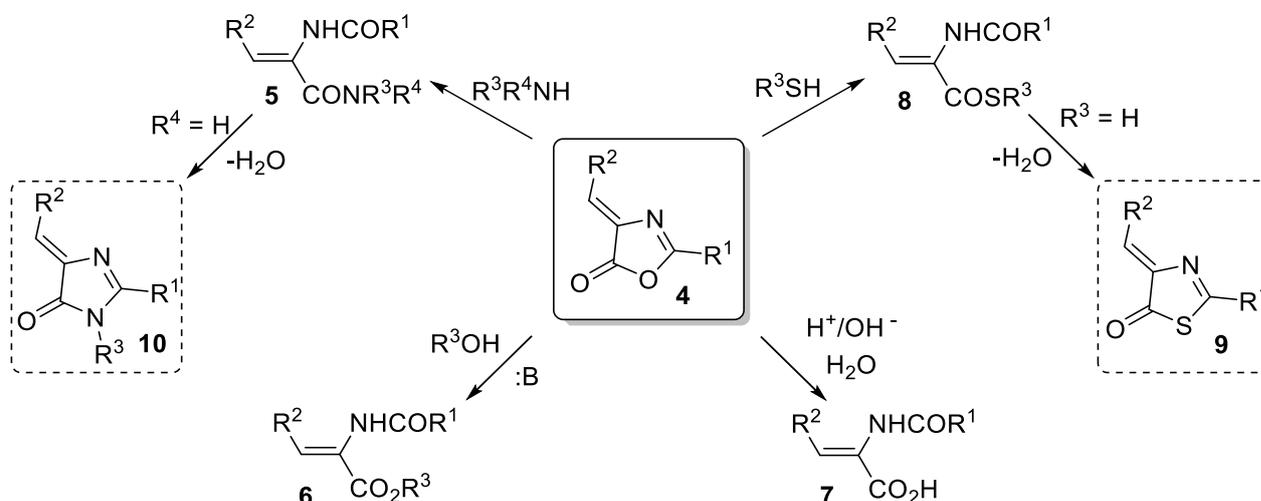


Схема 3

Реакция азлактона **11** и *para*-толуидина **12** также протекает по карбонильной группе, но образующийся интермедиат **13** циклизуется в амид 2-фенилоксазол-4-карбоновой кислоты **14** с элиминированием молекулы Me_2NH [139] (Схема 4).

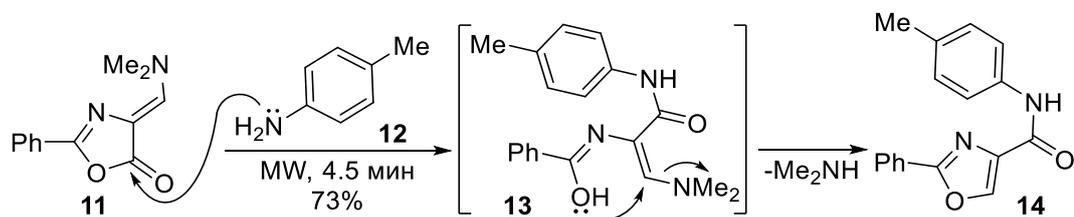


Схема 4

В то же время, при действии первичных или вторичных аминов на 4-этоксиметил-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он **15** в отсутствие растворителя [103] или в спирте [140–147] происходит замещение алкоксигруппы с образованием азлактонов **16**. Эта реакция была реализована также в условиях микроволнового облучения [139]. Гидразиды при нагревании в MeOH аналогично реагируют с азлактоном **15**, давая с хорошими выходами производные ацилгидразинометилена **17** [148] (Схема 5).

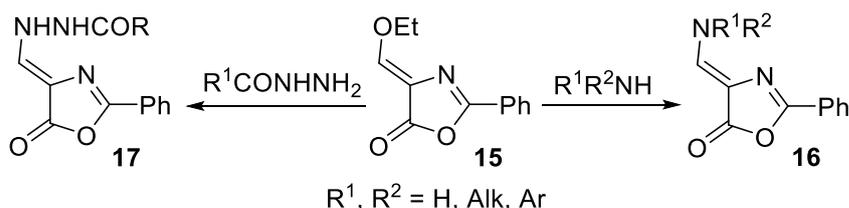


Схема 5

Нагревание азлактона **18a** в водном растворе щелочи приводит к раскрытию цикла, содержащего фрагмент фталевого ангидрида, до азлактона **19**, при дальнейшем кипячении которого в 20% HCl происходит внутримолекулярная циклизация, образующейся 2-(бензоилглицил)бензойной кислоты **20**, в 2,3-дигидроизохинолин-1,4-дион **21** [149] (Схема 6).

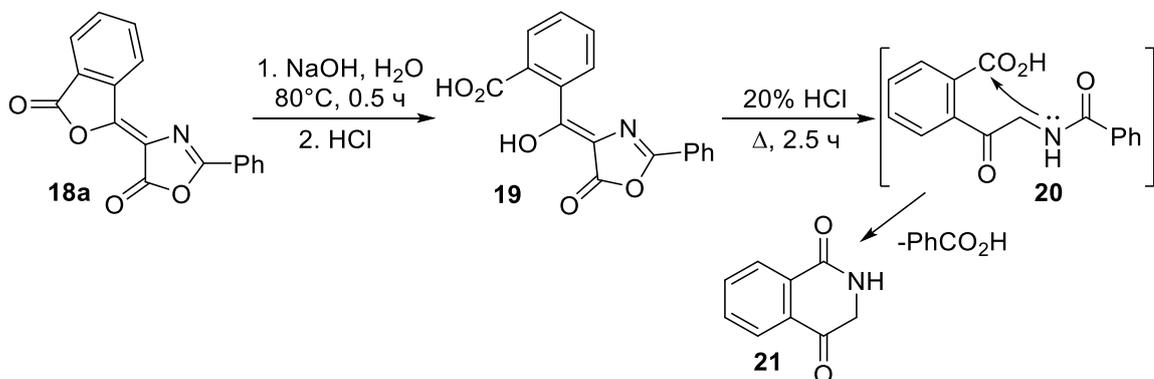


Схема 6

Взаимодействие азлактона **22** с азотистоводородной кислотой протекает как циклоприсоединение по связи C=N гетероцикла с образованием тетразолов **23** с хорошими выходами [150, 151] (Схема 7).



Схема 7

Наличие в азлактонах **24** нескольких реакционных центров делает возможным протекание реакции по различным маршрутам (Рисунок 3). Электрофилы атакуют азлактоны **24** по гетероатомам и двойным связям. Атака нуклеофилов осуществляется по центрам указанным на рисунке 3. Направленность реакции зависит от ряда факторов: структуры субстрата, природы нуклеофила, растворителя и условий реакции.

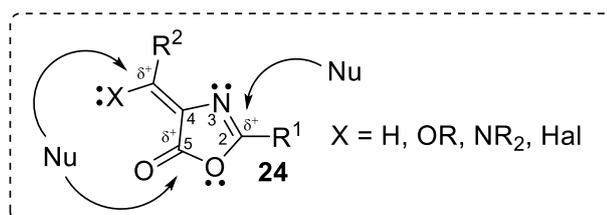


Рисунок 3

Взаимодействие с 1,2-, 1,3 и 1,4-бинуклеофилами часто протекает по двум положениям и приводит к гетероциклическим соединениям, содержащим аминокислотный фрагмент в молекуле. Такие гетероциклы исключительно важны как строительные блоки для синтеза пептидомиметиков, лигандов и люминесцентных зондов. Несмотря на значительный интерес, проявляемый химиками-синтетиками к азлактонам, публикаций, обобщающих материал по их использованию для построения таких соединений, практически нет. Имеющиеся обзорные работы посвящены синтезу и свойствам азлактонов [94, 95, 97, 103, 104, 152–155]. В настоящем литературном обзоре рассматриваются способы построения 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их гетероаналогов **25**, содержащих фрагмент аминокислоты в молекуле (Рисунок 4). В этих реакциях азлактоны, с общей формулой **24** (Рисунок 3), используются в качестве исходных соединений.

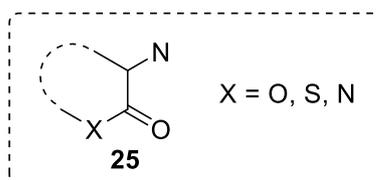


Рисунок 4

1.2. Синтез 3-амино-2*H*-пиран-2-онов и 3-аминокумарин-2-онов

В ряду 2*H*-пиран-2-онов и их бензопроизводных (кумаринов) выявлено большое число биологически активных соединений как природного, так и синтетического происхождения. Интерес к синтезу этих соединений не затихает до настоящего времени [156–162]. Один из возможных подходов к их получению основан на азлактонах.

В 2011 году был осуществлен диастереоселективный (100:1, *цис*-/*транс*-) синтез производных *цис*-3-аминогексагидрокумарина **28**, реакцией циклогексан-1,3-диона **26** или димедона **27** с 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онами **22** в микроволновом реакторе [163] (Схема 8). Авторами установлено, что реакции, в которых участвуют азлактоны **22** с электроноакцепторными группами в заместителе Ar, проходят быстрее, в более мягких условиях и с большими выходами, по сравнению с субстратами, содержащими в ароматическом ядре электронодонорные группы, а также такие заместители как тиофен-2-ил и фуран-2-ил. Полученные соединения **28** показали высокую цитотоксическую активность *in vitro* по отношению к клеткам карциномы SW1116 и SGC7901.

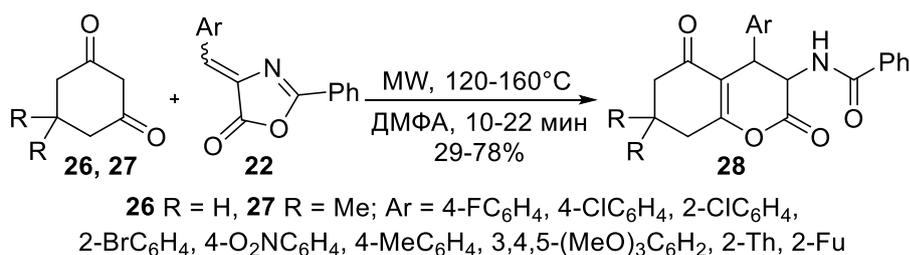


Схема 8

Позднее [164] было установлено, что аналогичные превращения с высокой диастерео- и энантиоселективностью (*цис*-/*транс*- > 95:5 *dr*, до 96:4 *er*) и выходом 31–91% могут протекать в более мягких условиях: в *мета*-ксилоле при использовании двукратного избытка азлактона **4** и тиомочевинны **30** в качестве катализатора (Схема 9). С азлактонами **4**, имеющими алифатические заместители R¹ и R², в этих условиях реакция не протекала, а в случае R¹ = Ph, R² = 2-Th выход целевого продукта снижался до 31%, при сохранении высокой стереоселективности (>95:5 *dr*, 84:16 *er*). Было отмечено, что

добавление в реакционную среду молекулярных сит (МС) предотвращает гидролиз азлактонов.

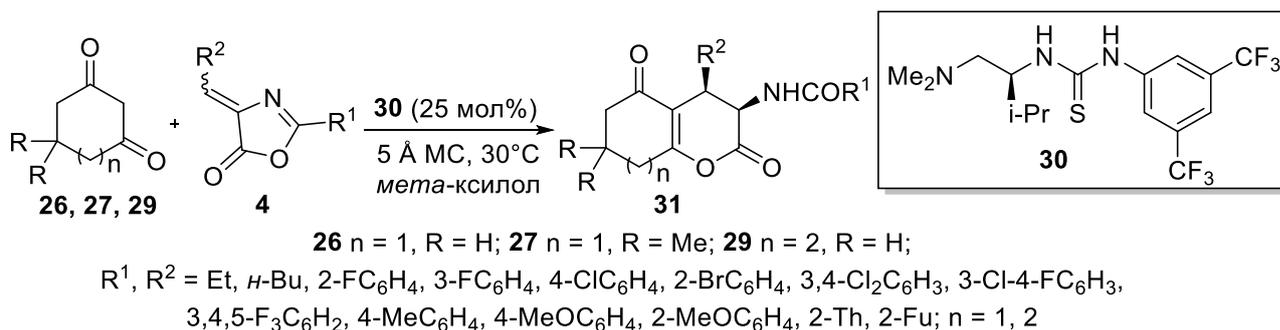


Схема 9

Реакция ацетилацетона **32a** с азлактоном **2** протекала только при замене растворителя на ТГФ, давая продукт **33** с выходом 32% (*цис*-/*транс*- > 95:5, 51:49 *er*) [164] (Схема 10).

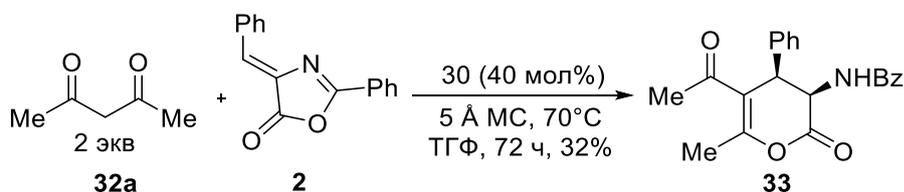


Схема 10

В 2017 году разработан эффективный метод синтеза *цис*-хромен-2-онов **35**, основанный на реакции (*Z*)-азлактонов **22** с производными фенола **34**, в присутствии избытка хлорида алюминия [165] (Схема 11).

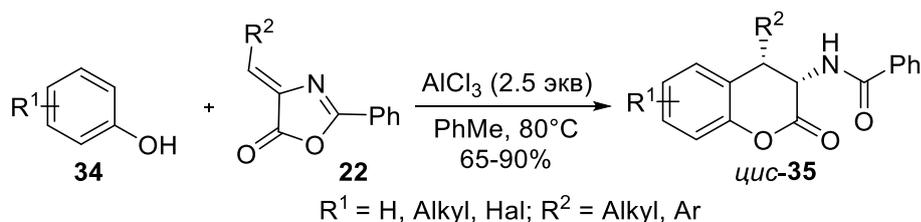


Схема 11

Необходимо отметить, что в подобных условиях азлактоны сами способны к превращениям. Так, проведение реакции азлактонов **36** с хлоридом алюминия в 1,1,2,2-тетрахлорэтане при 60°C в течение 3 ч приводит к их перегруппировке в 2-ациламидоинденоны **37** [150, 166, 167] (Схема 12). Данная перегруппировка также может быть осуществлена при катализе $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}/\text{Al}_2\text{O}_3$ под действием микроволнового излучения при 115°C с выходами 19–58% [168] или непосредственно из гипшуровой кислоты, различных ароматических альдегидов и катализе $\text{HPW}@ \text{nano-SiO}_2$ с выходами 82–95% [169]. Нагревание азлактонов **36** в бензоле при 80°C в течение 3 ч также

приводит к перегруппировке, но уже с образованием изохинолин-3-карбоновых кислот **38** (Схема 12). Влияние условий реакции на протекание этих превращений азлактонов описано в работе [170].

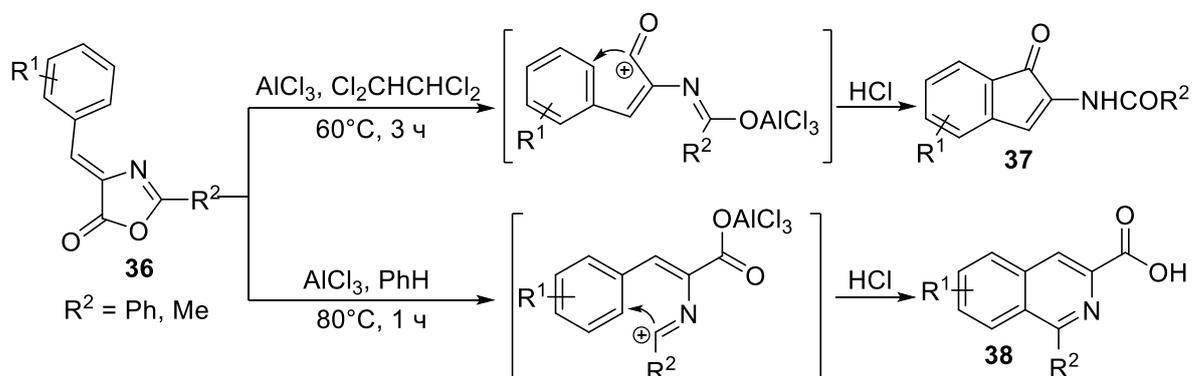


Схема 12

В то же время реакция азлактонов **40** с β -нафтолами **39**, катализируемая ПТСК, протекает иначе. В этом случае в качестве продуктов были выделены нафто[2,1-*b*]фуран-2(1*H*)-оны **41** с выходами 30–73% [171]. Использование в этой реакции азлактонов **40**, содержащих электроноакцепторные заместители, дает более высокие выходы продуктов **41** (Схема 13).

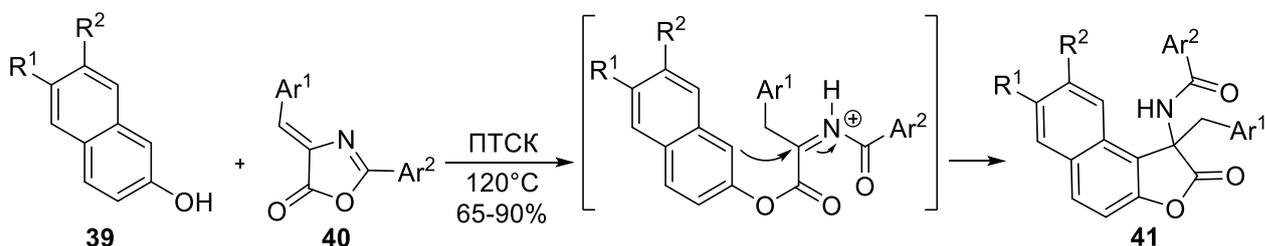


Схема 13

В работе [172] сообщалось, что азлактоны **22** реагирует с пиридин-4,6-диолом **42** при нагревании в микроволновом реакторе в этиленгликоле. В этом случае, продуктами реакции являются пирано[2,3-*d*]пиримидины **43**, выделенные с выходами 82–92% (Схема 14).



Схема 14

В 2014 году разработана эффективная стратегия синтеза производных хромено[4,3-*b*]пирролидинов **46** [173]. В её основе лежит реакция между *орто*-

гидроксиароматическими альдимидами **44** и алкилиденазлактонами **22**, катализируемая тиомочевинной **45** (Схема 15). Реакция протекает с высокой диастерео- и энантиоселективностью, а с азлактонами **22**, имеющими акцепторные группы в ароматическом заместителе, заканчивается быстрее, чем с электронодонорными, гетероароматическими или алифатическими.

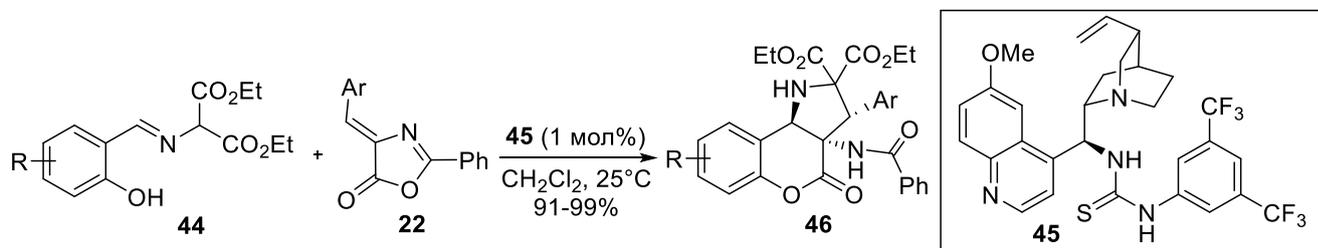


Схема 15

Конденсация карбонильных соединений **32a-d**, **26**, **27**, **47** с азлактонами **15** и **48** в присутствии Et_3N проходит при комнатной температуре с образованием α -пиранонов **49** с хорошими выходами, однако ее скорость существенно зависит от СН-кислотности субстрата [174, 175] (Схема 16). В частности, реакция с 1,3-циклогександионом **26** и диэтилмалонатом **32d** протекает длительное время (3 и 5 дней), в то время как с бензоилацетонитрилом **32c** она завершается за 0.5 ч, что объясняется его более высокой СН-кислотностью.

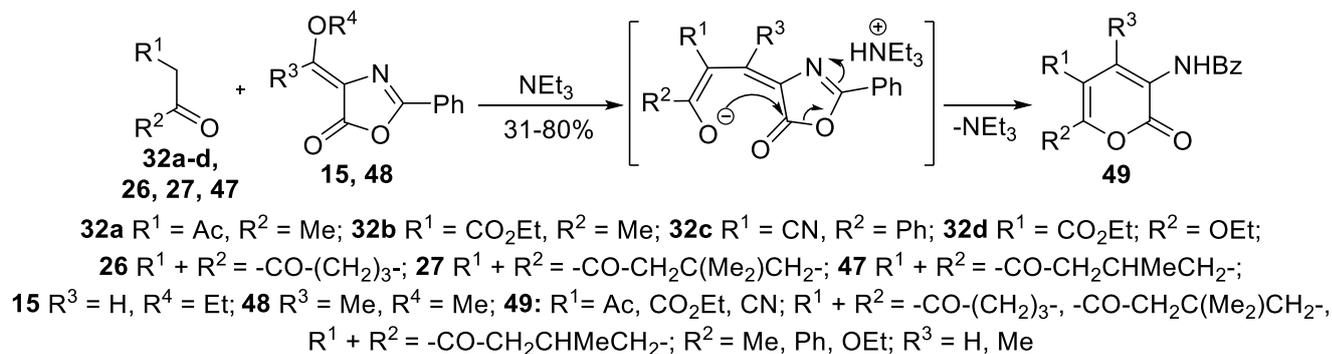
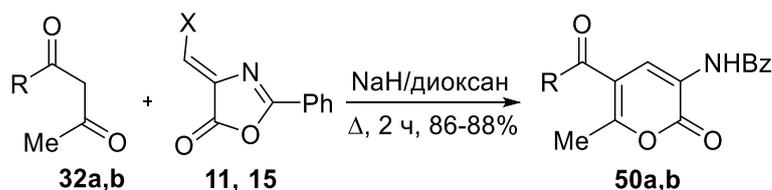


Схема 16

Ацетилацетон **32a** и ацетоуксусный эфир **32b** легко реагируют с азлактоном **15** с образованием пиранонов **50a,b** при нагревании в диоксане. В то время как реакция с азлактоном **11**, содержащим *N,N*-диметиламино группу, в аналогичных условиях не протекает, что говорит о его более низкой реакционной способности [139] (Схема 17).



32, 50: a R = Me, b R = OEt; X = **11** NMe₂, **15** OEt

Схема 17

Аналогичным образом в реакцию с азлактоном **15** вступает фосфониевый иллид **51** [176]. Соединение **53**, полученное через стадию образования интермедиата **52**, было восстановлено Zn/HCl до пиран-2-она **50b** с выходом 63% (Схема 18).

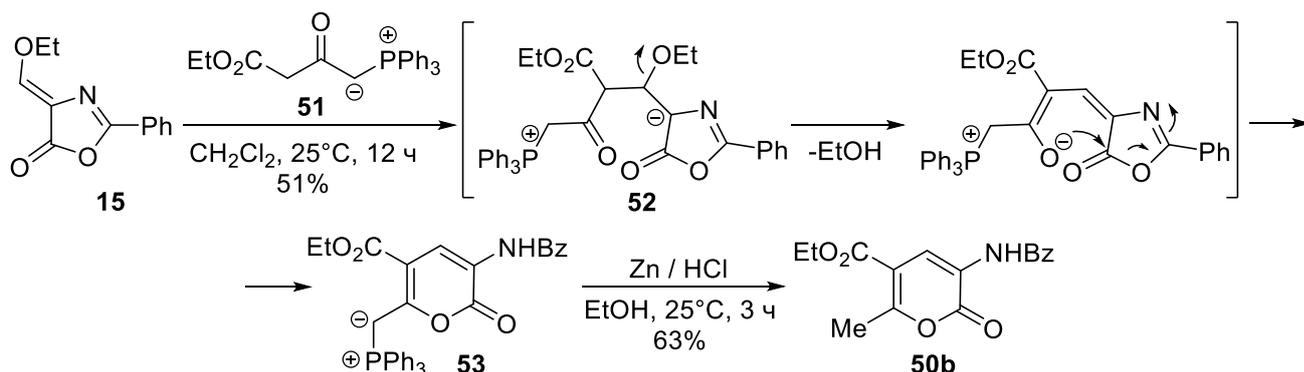


Схема 18

Для синтеза 2H-пиран-2-онов **61** довольно часто используют многокомпонентные конденсации, в которых в реакционной среде из ацилглицинов **58, 59** (включая гипшуровую кислоту **1**) и ортоэфиров **60a** (или других одноуглеродных синтонов **60b,c**) образуются азлактоны, вступающие в реакцию с СН-кислотой **26, 27, 32a,b,e,f, 54-57** [175, 177, 178]. Выходы продуктов **61** находятся в диапазоне 7–68% (Схема 19).

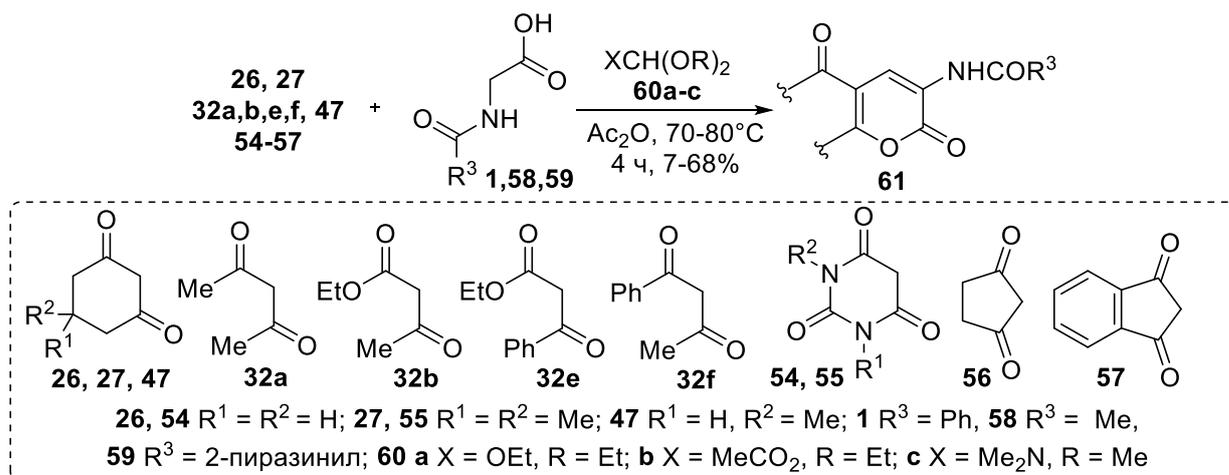


Схема 19

Аналогично были получены аннелированные пираноны **68-72** из 4-гидрокси-2(1H)-хинолинона **62**, 4-гидрокси-2H-хромен-2-она **63**, 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-

она **64**, тиофен-2,4-диона **65** или фуран-2,4-диона **66** [179]. Двухкомпонентная конденсация гетероциклических 1,3-дикарбонильных соединений **62-66** с 4-этоксиметиленоксазол-5(4*H*)-оном **15** в смеси $\text{Py-Et}_3\text{N}$ протекает с несколько лучшими выходами [174, 180] (Схема 20).

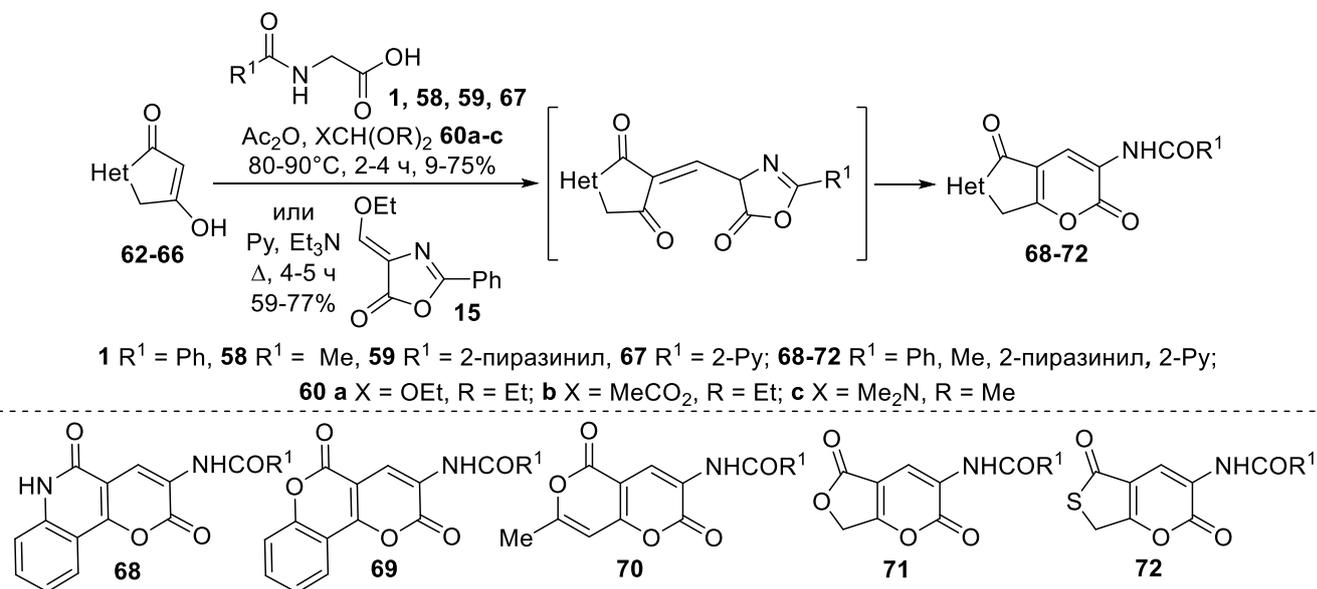


Схема 20

Реакция енаминов **73a,b** с азлактоном **15** протекает при комнатной температуре в растворе хлористого метилена, давая мероцианиноподобные соединения **74a-b**, гидролиз которых с хорошими выходами приводит к образованию α -пиранонов **75a,b** [174] (Схема 21).

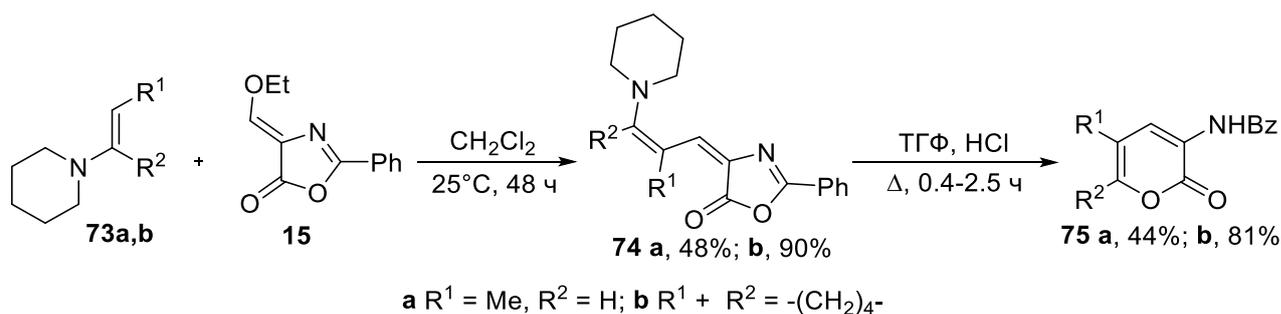


Схема 21

Гидрокситропон **76** с азлактонами **77** при кипячении в этаноле в присутствии КОН образует смесь калиевых солей виниловых производных **78** и **79**, которые при обработке 46% HBr без выделения подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 3-бензамидо-2*H*-пиран-2-онов **80** [181] (Схема 22).

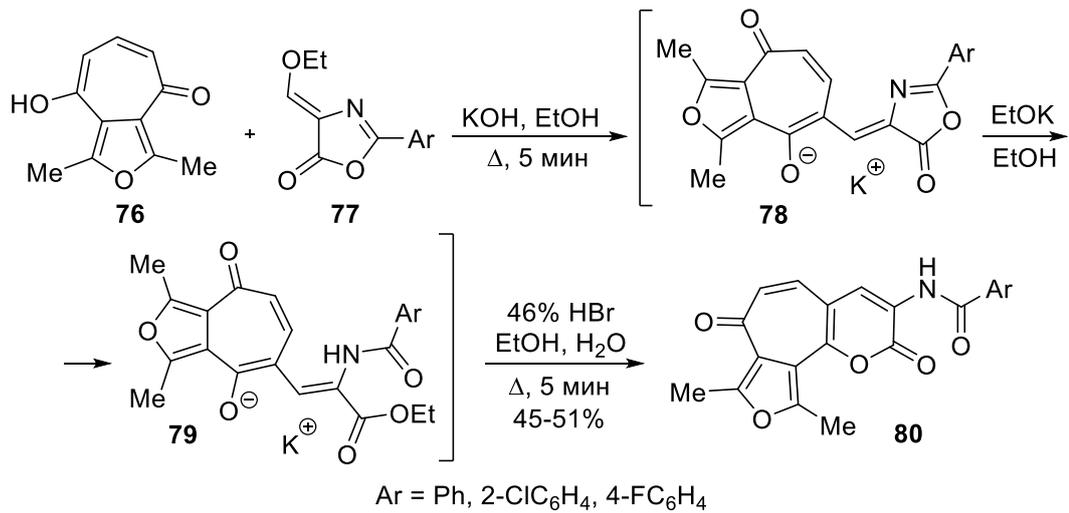


Схема 22

Взаимодействие 1-(*орто*-гидроксифенил)-3-фенилпропаргилового спирта **81** с азлактоном **83**, катализируемое кислотой Бренстеда **84**, протекает как [4+2]-циклоприсоединение через стадию образования интермедиата **82**. Реакция проходит с высокой стереоселективностью и приводит к 3,4-дигидрокумарину **85** [182] (Схема 23).

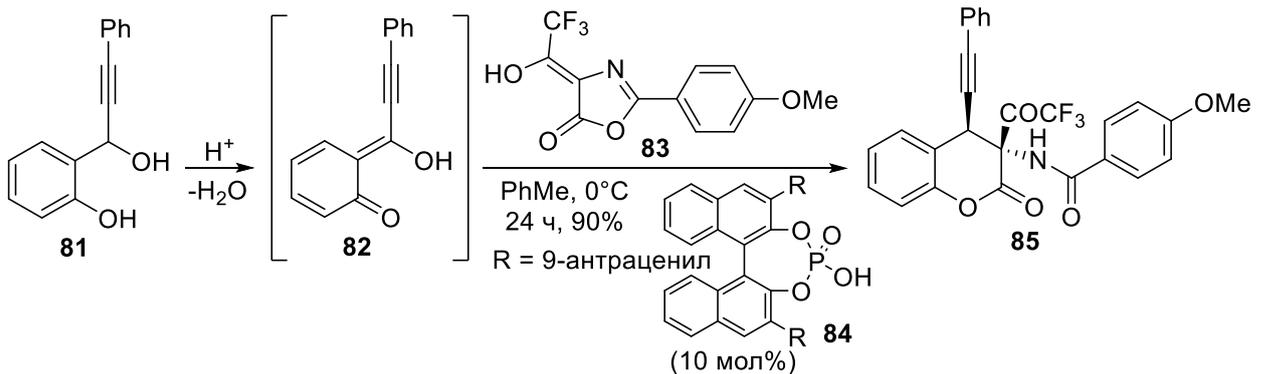


Схема 23

3-Ациламинокумарины **91** могут быть получены из (*E*)-4-(2-гидроксибензилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов **90** в результате их изомеризации под действием облучения [183], при нагревании в смеси Р_у-NEt₃ [174, 184], либо непосредственно из *N*-ацилглицинов **86** и производных салицилового альдегида **87** [98, 185–188] (Схема 24). Азлактоны **90** также могут быть синтезированы реакцией 4-(хлорметилен)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она **88** с *пара*-крезолом **89** в присутствии небольшого избытка хлорида алюминия [174].

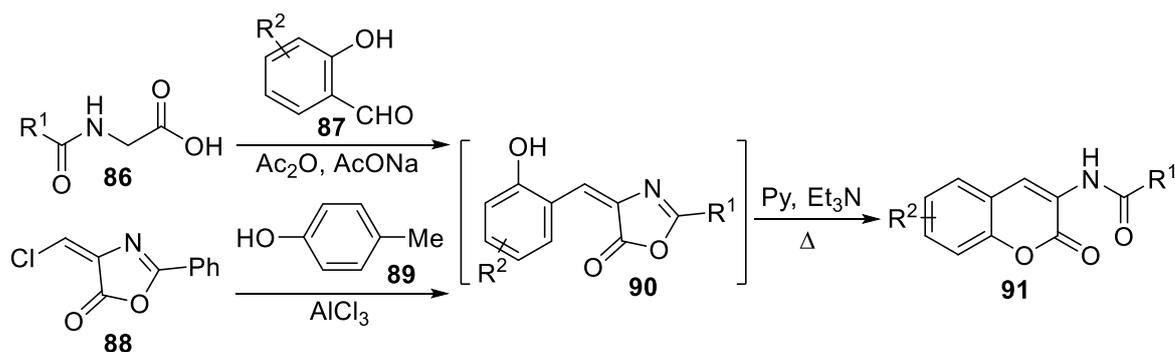


Схема 24

В аналогичные превращения вступают 2-гидроксиацетофеноны и их имины. Так, конденсация *N*-арил-*орто*-гидроксиацетофенониминов **93a,b** с азлактоном **92** при кипячении в бензоле приводит к образованию соответствующих дигидрокумаринов **94a,b**, которые количественно превращены в 4-метилкумарин **95** при кипячении в уксусной кислоте [189]. При использовании соединений **93c-e** удается сразу получить 3-амино-4-метилкумарин **95** (Схема 25).

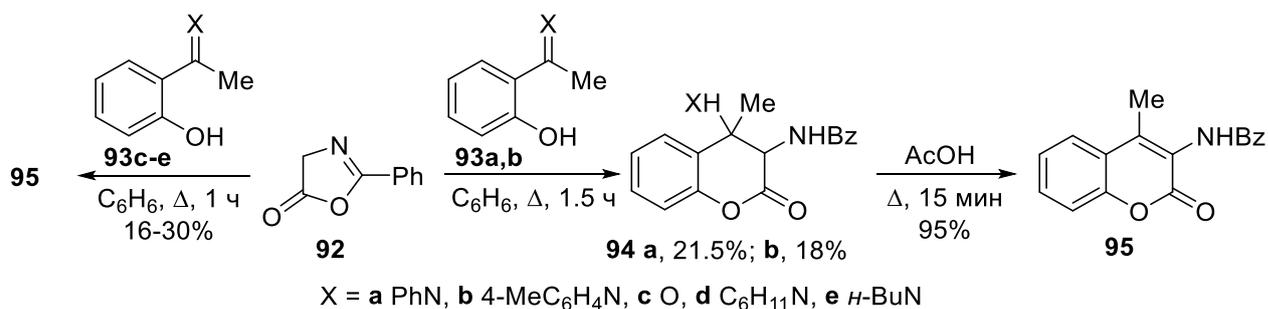


Схема 25

При нагревании азлактона **97**, полученного конденсацией гиппуровой кислоты **1** и 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбальдегида **96**, в уксусной кислоте и в присутствии бензиламина или тиогликолевой кислоты был получен пирано[2,3-*b*]хинолин **98** [190] (Схема 26).

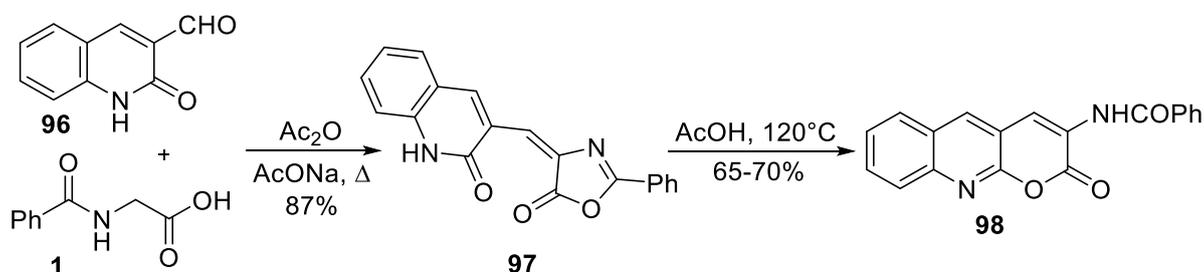


Схема 26

В 1990 году авторами работы [191] показано, что конденсация гиппуровой кислоты **1** с метоксиакролеином **99** приводит к гидроксиаллилиденуксазолону **100**,

который при нагревании без растворителя или при кипячении в ацетоне превращается в 3-бензоиламино-5-метилпиран-2-он **101** с выходами 90 и 85% соответственно (Схема 27).

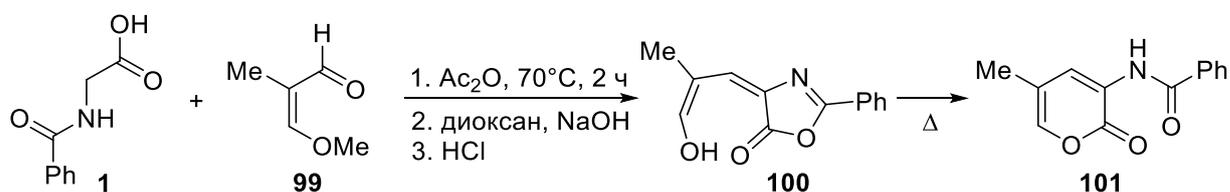


Схема 27

В 2005 году синтезирована серия 3-ациламино-6-полифторалкил-2*H*-пиран-2-онов **104** [161] (Схема 28). Авторы варьировали заместители в *N*-ацилглицинах **86** и енонах **102**. В случае электроноакцепторных заместителей в R³ положении *N*-ацилглицинов **86** время реакции уменьшалось, в то время как электронодонорные заместители его увеличивали. Для облегчения протекания этой реакции необходима сильная активация карбонильной группы енона электроноакцепторными заместителями. Использование в реакции с гиппуровой кислотой **1** вместо алкоксиенона **102** енаминкетона **103** приводило к снижению выхода пиранонов **104**. Введение этоксикарбонильной группы в α-положение (R¹) енона **102**, наоборот, существенно увеличивало выход продукта **104** и уменьшало температуру реакции до 60°C.

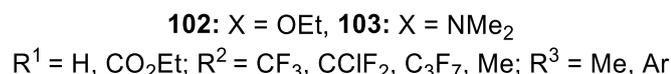
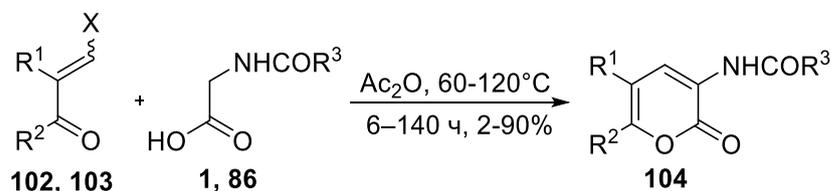


Схема 28

Замена этоксикарбонильной группы в α-положении енона **105** на более электроноакцепторную трифторацетильную группу, позволила проводить реакцию в еще более мягких условиях. Так, енон **105** и *N*-ацилглицины **1**, **106** дают продукты **108a,b** уже при комнатной температуре [161] (Схема 29).

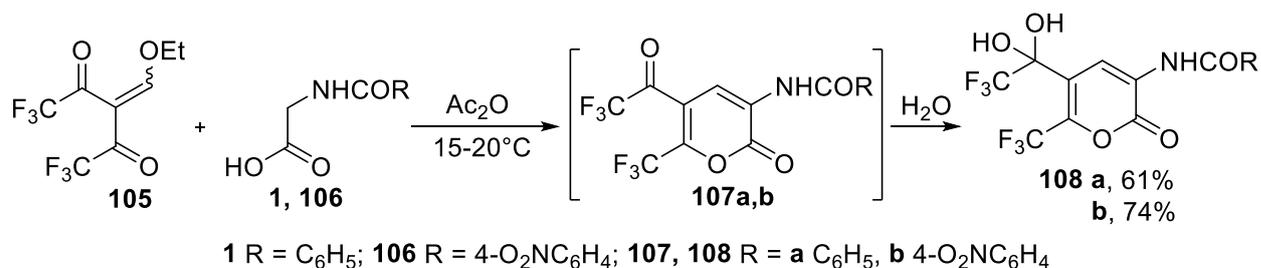


Схема 29

Реакция енаминов **109** и *N*-ацилглицинов **86** в присутствии Ac_2O хорошо изучена. Нагревание этих компонентов в течение 1–4 ч приводит к образованию интермедиата **110**, который претерпевает внутримолекулярную перегруппировку в 3-ацетиламино-4-метил-2*H*-пиран-2-оны **111** [192–214] (Схема 30).

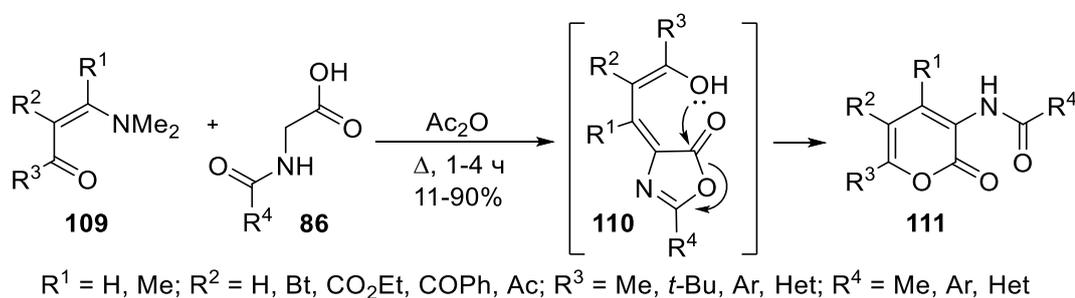


Схема 30

Вместо ацилглицинов **86** в этой реакции могут использоваться азлактоны **113**. При взаимодействии енаминов **112 a-c** и азлактона **113** в Ac_2O образуются пираноны **114 a-c**, которые частично, в результате ацилирования уксусным ангидридом, превращаются в имиды **115 a-c** [194, 195] (Схема 31).

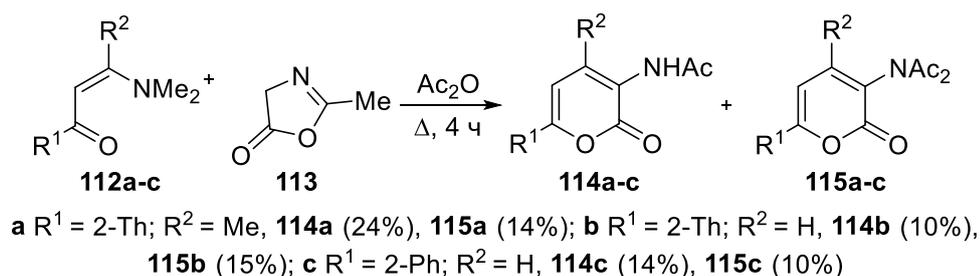


Схема 31

1.3. Синтез производных аминопиридин-2-она

Енамины, также как и карбонильные соединения, вступают в реакцию с азлактонами. В 1985 был разработан способ получения амидов 3-амино-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-онов **117**, основанный на взаимодействии азлактонов **36** с енаминокарбонильными соединениями **116**. Реакция протекала при кипячении в

хлорбензоле [62] или в микроволновом реакторе в отсутствии растворителя [63] (Схема 32).

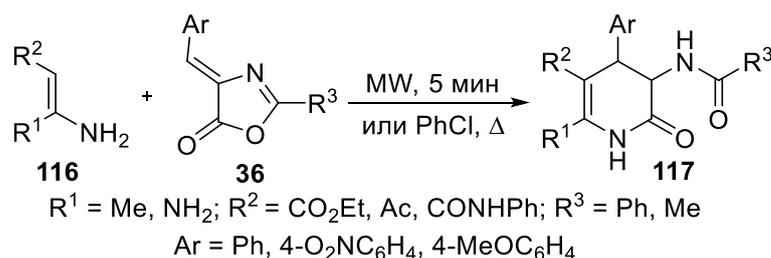


Схема 32

Азлактоны **36** аналогично реагируют с циклическими енаминами **118**. На селективность реакции оказывают электронные факторы. Реакция протекает *транс*-диастереоселективно, за исключением случаев, когда азлактон имеет акцепторный заместитель ($\text{R}^2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$). Реакцию проводили в микроволновом реакторе в этаноле, при использовании в качестве катализатора $\text{Vi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ или AcOH . Продуктами реакции являлись гидрированные производные индолизидинонов или хинолизидинонов **119** [64] (Схема 33).



Схема 33

1-Алкилзамещенные 3,4-дигидроизохинолины **120**, находящиеся в состоянии имино-енаминого таутомерного равновесия [68, 215] также вступают в реакцию с азлактонами **36** с образованием бензо[*a*]хинолизин-4-онов **121**, проявляющих цитотоксическую активность по отношению к линии клеток A549RT-eto [45]. Выходы продуктов **121** находятся в интервале 34–98% (Схема 34). В случае, 1-метилзамещенного 3,4-дигидроизохинолина **120** ($\text{R}^1 = \text{H}$), в реакционной смеси преобладает *цис*-изомер. Увеличение объема заместителя ($\text{R}^1 = \text{Me, Ph}$) приводило к образованию *транс*-изомера.

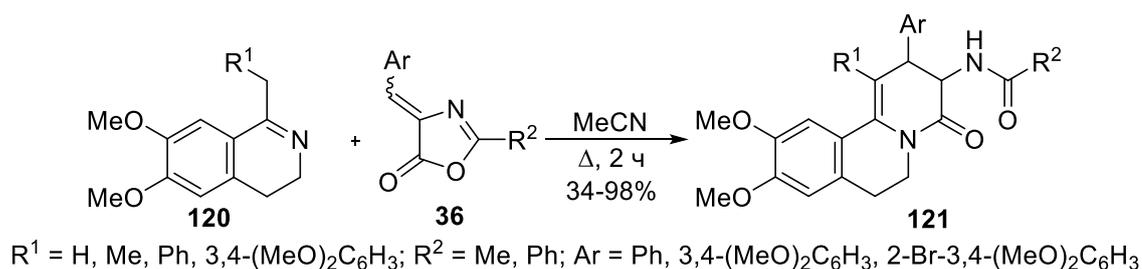


Схема 34

Иминофосфораны **122a,b** при кипячении в бензоле или анизоле с азлактонами **22** в течение 2–48 ч реагируют с образованием 6,7-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридинов **123**, которые, при действии DDQ, окисляются до оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **124** [216] (Схема 35). Необходимо отметить, что гидролиз соединений **124** приводит к производным аминопиридона **125** [217–219].

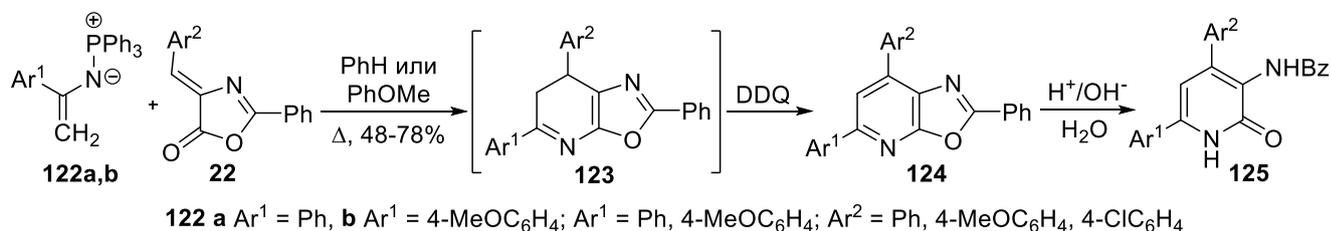


Схема 35

Бициклические тетрагидропиридин-2(1*H*)-оны **128** и **129** могут быть получены каскадной реакцией соединений **126** или **127** с 4-арилметилден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онами **36** (Схема 36). Соединения **126** вступают в эту реакцию при кипячении в EtOH с каталитическим количеством AcOH [220], а соединения **127** при кипячении в MeCN с небольшим избытком HBr [221]. Стоит отметить, что реакции кетенаминалей **126** с электроноакцепторными заместителями дают более высокие выходы, чем с электронодонорными, при этом электронная природа арильной группы в азлактоне **36** оказывает незначительное влияние на выход продуктов реакции. В случае реакции соединений **127** с азлактонами **36**, имеющими акцепторные заместители, выход соответствующих продуктов **129** увеличивается, по сравнению с теми реакциями, в которых участвуют азлактоны **36** с электронодонорными заместителями.

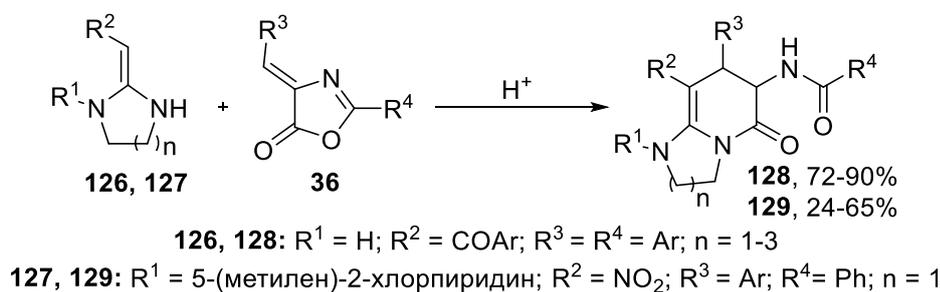


Схема 36

Бензимидазол **130a**, находящийся в растворе в состоянии таутомерного равновесия, реагирует при нагревании в пиридине с азлактонами **36** с образованием имидазо[1,2-*a*]пиридинов **131** [222] (Схема 37)

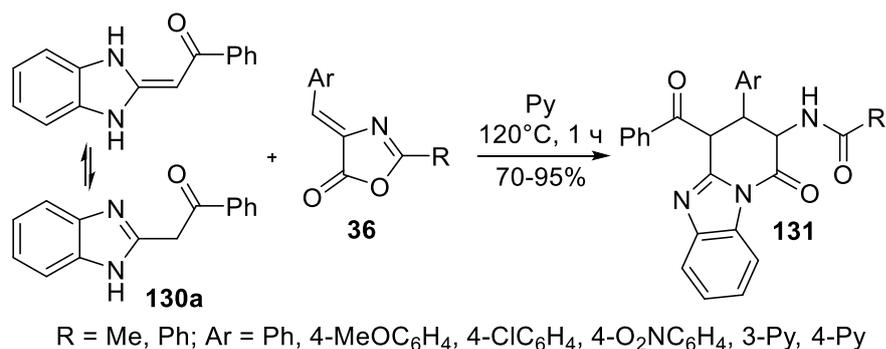


Схема 37

Аналогично протекает реакция 2-ацетонил-1*H*-бензимидазола **130b** с азлактоном **2** [222]. Необходимо отметить, что продукты взаимодействия соединения **130b** и азлактона **2** существуют в двух таутомерных формах **133** и **134**. В то же время, для соединений **131** и **135**, полученных из бензимидазолов **130a,b** и азлактонов **36** и **132** тенденция к образованию второй таутомерной формы выражена существенно слабее (Схема 38).

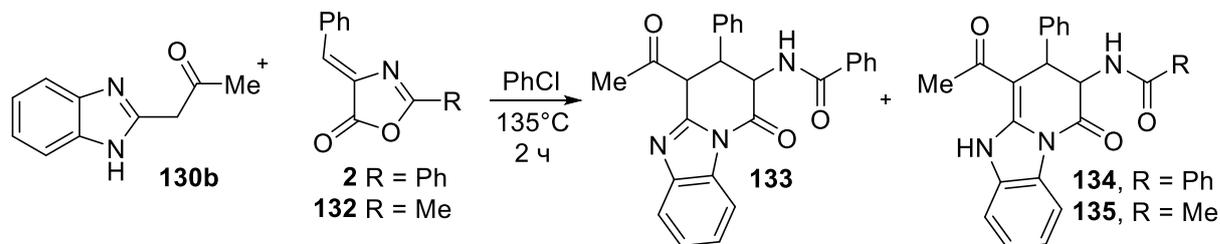


Схема 38

Реакцией 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов **22** с 2,6-диаминопиримидин-4(3*H*)-оном **136** синтезирован ряд новых производных *транс*-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диона **137** [223] (Схема 39). Существенного влияния заместителей в азлактонах **22** на выход продуктов **137** в данной реакции авторами не выявлено.

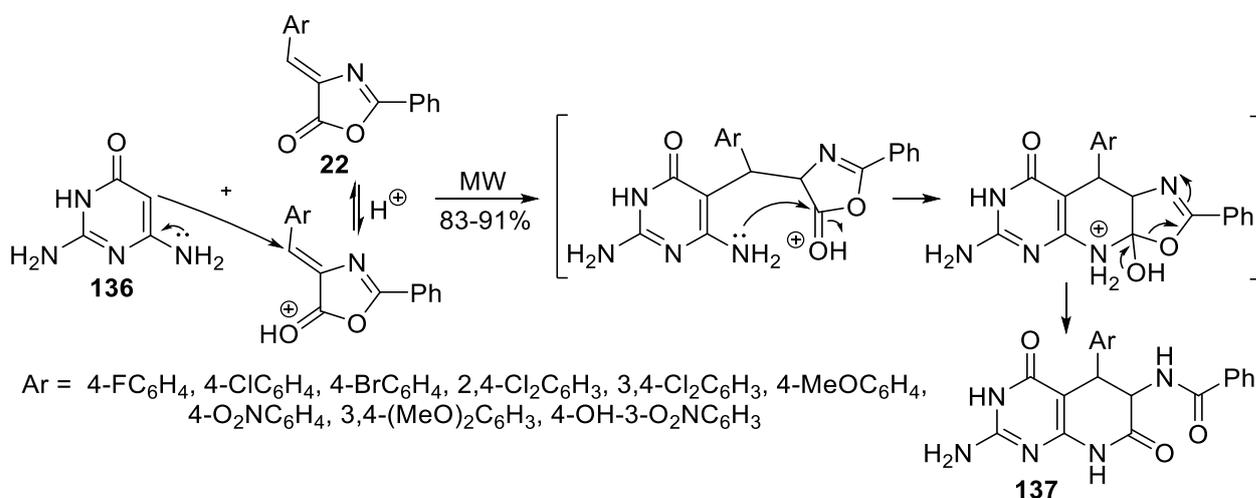


Схема 39

Взаимодействие 4-арилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-онов **40** с 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амином **138** в смеси этиленгликоль-АсОН в микроволновом реакторе открывает путь к синтезу пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов **139** (Схема 40). Авторами установлено, что использование азлактонов, полученных из алифатических или гетероциклических альдегидов, приводит к образованию сложной реакционной смеси [224]. Другой научной группой условия реакции были модифицированы [225] (Схема 40). Замена смеси этиленгликоль-АсОН на хлорбензол, содержащий каталитические количества SnCl₂, повысила выходы, подавила образование побочных продуктов и способствовала образованию *цис*-диастереомеров **139**, которые показали себя как ингибиторы взаимодействия DCN1-UBE2M и неддилирования кулина [225, 226].

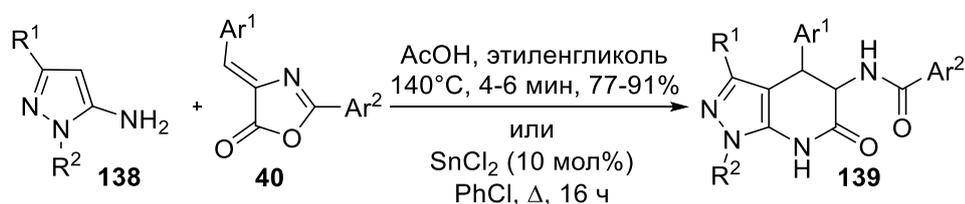


Схема 40

Необходимо отметить, что с азлактонами подобным образом реагируют тиоамиды. Так, 1-алкилиндолин-2-тионы **140** при комнатной температуре вступают в реакцию с 4-арилиденоксазолин-5(4*H*)-онами **22** с образованием тетрагидротиопирано[2,3-*b*]индолов **142** с хорошими выходами (50–67%) (Схема 41). Использование в качестве катализатора аминоксварамиды **141** позволяет проводить реакцию стереоселективно. На результат реакции влияют как электронные, так и стерические факторы. Снижение стереоконтроля реакции наблюдалось для азлактонов, имеющих в арильном заместителе электронодонорные группы. Реакция азлактона, имеющего заместитель в *para*-положении арильного ядра (Ar = 4-BrC₆H₄) давала продукт с 91% *ee*, при этом энантиомерная чистота изомерного продукта (Ar = 2-BrC₆H₄) была ниже 54% [227].

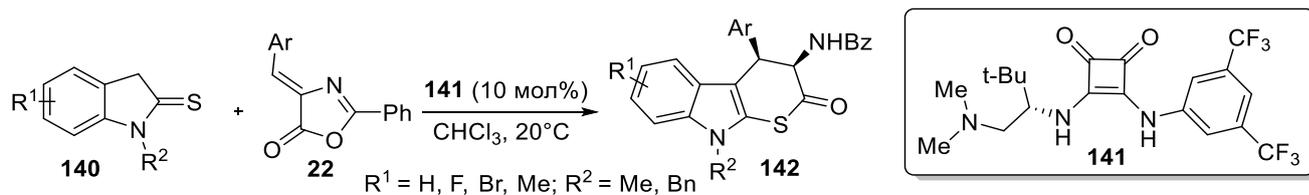


Схема 41

В 2012 году на единственном примере было показано, что взаимодействие 5-амино-3-метилизоксазола **143** с азлактоном **2** при кипячении в EtOH приводит к

изоксазоло[4,5-*e*]оксазоло[5,4-*b*]пиридину **144** [228] (Схема 42).

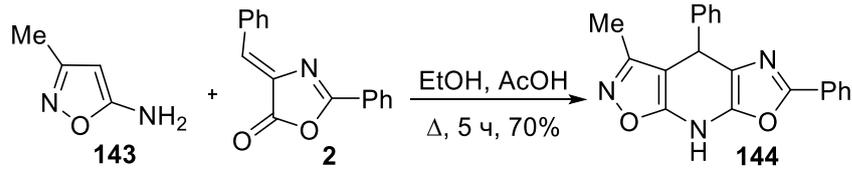


Схема 42

Конденсированные трициклические тиохромено[2,3-*b*]пиридины **146** были синтезированы тандемом реакций [3+3] аннелирования и внутримолекулярного нуклеофильного замещения (2-хлорароил)тиоацетанилидов **145** с 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онами **22** [229] (Схема 43).

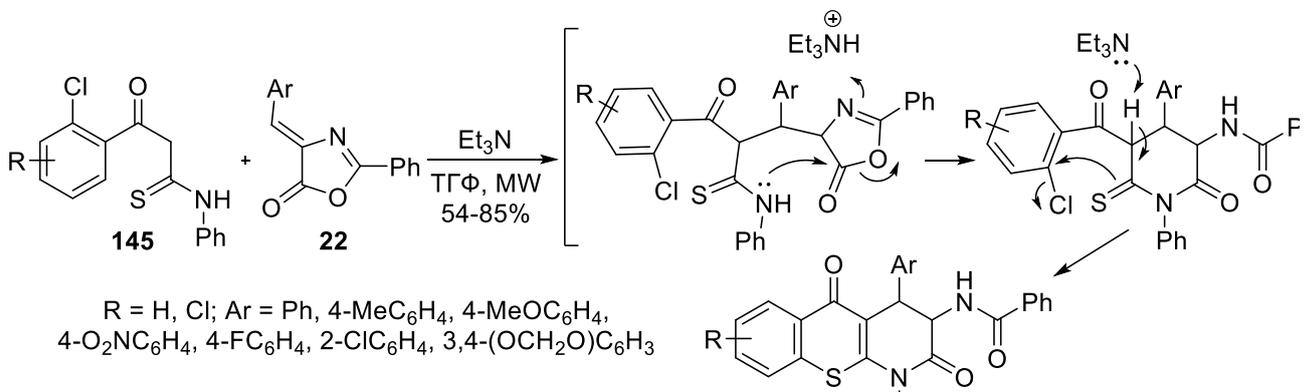


Схема 43

Катализируемое присоединение 1,2-диеналей **147** к азлактону **2** привело к формированию спиросоединения **148**, которое без выделения нагревали в растворе толуола с солью эфира аминокислоты. В результате этого были получены соединения **149** с выходом 43–46% и энантиомерным избытком 99% [230] (Схема 44).

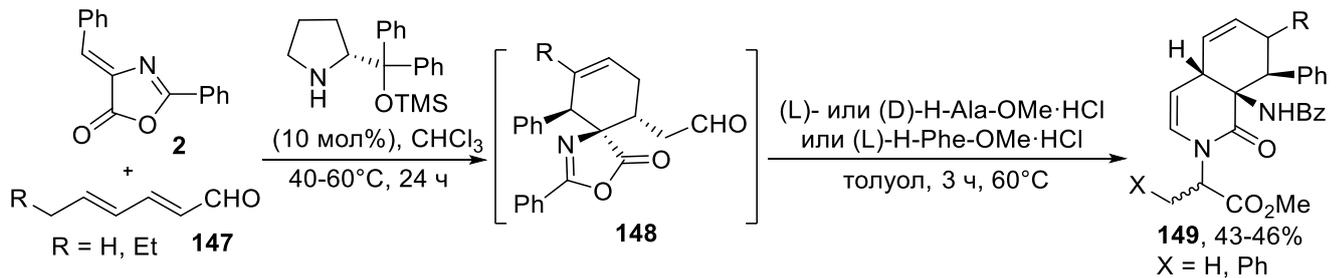


Схема 44

Реакцией альдимины **150** и α,β -ненасыщенных азлактонов **22** в присутствии бифункционального катализатора **151** осуществлен асимметрический синтез пирроло[3,2-*c*]хинолинов **152** [231] (Схема 45).

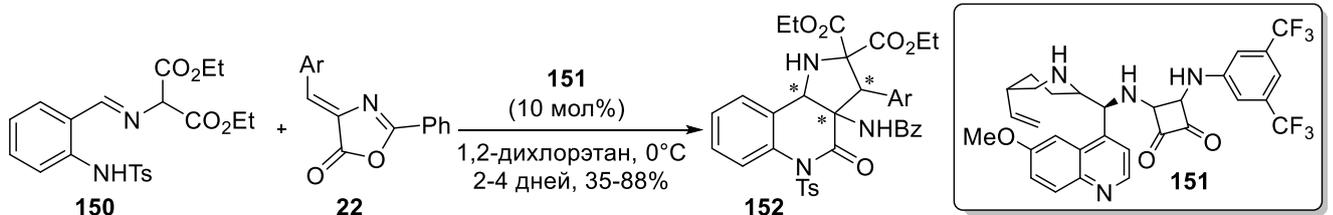


Схема 45

Реакция енаминов **116** с азлактоном **15** при кипячении в хлорбензоле [62] или нагревании в микроволновом реакторе [63] приводит к амидам 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **153** (Схема 46).

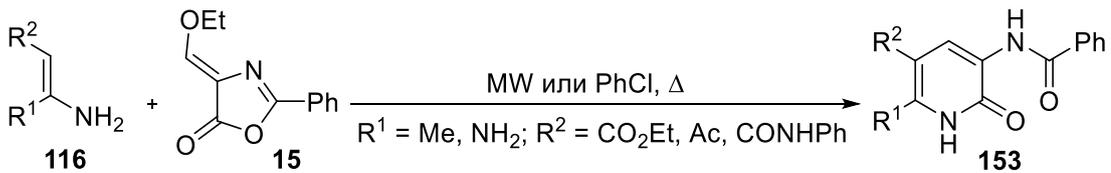


Схема 46

Аналогичным образом при нагревании в микроволновом реакторе и использовании в качестве катализаторов $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ или AcOH протекает реакция циклических енаминов **118** с азлактоном **15**. Выходы продуктов **154** находятся в интервале 48–99% [64] (Схема 47).

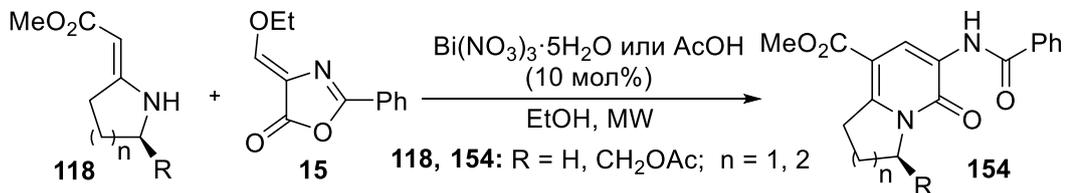


Схема 47

Взаимодействие 4-этоксиметиленоксазол-5(4*H*)-она **15** с фосфораном **122a** при комнатной температуре приводит к образованию соединения **155**, которое в процессе хроматографической очистки гидролизовалось до енамина **156**. Этот же продукт был получен при нагревании исходных соединений **122a** и **15** в анизоле. При нагревании енамина **156** в уксусной кислоте с хорошим выходом был получен 3-аминопиридин-2(1*H*)-он **157** [216] (Схема 48).

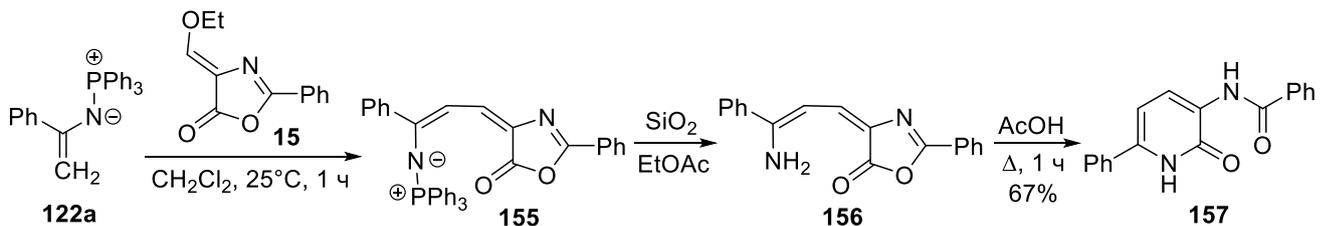


Схема 48

При попытке синтеза 4-(2-аминобензилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она **159** из 2-аминобензальдегида **158** и оксазолонна **92** в пиридине из реакционной среды был выделен аминохинолин-2-он **160** с выходом 67% [232] (Схема 49).

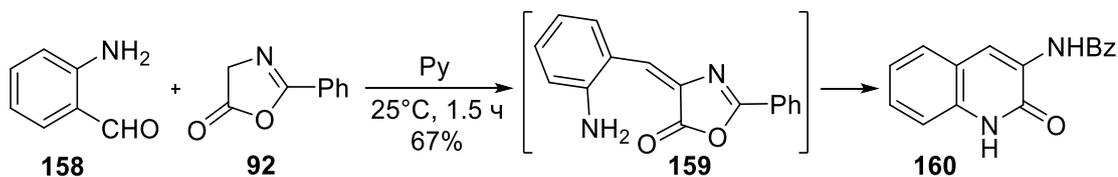


Схема 49

Нагревание *E*-изомеров азлактонов **161a-d** в избытке триэтилфосфита приводит к восстановлению нитрогруппы и внутримолекулярной циклизации интермедиатов **162a-d** в оксазоло[5,4-*b*]хинолины **163a-d**, которые в результате щелочного гидролиза превращались в 3-аминохинолин-2-оны **164a-d** [233] (Схема 50).

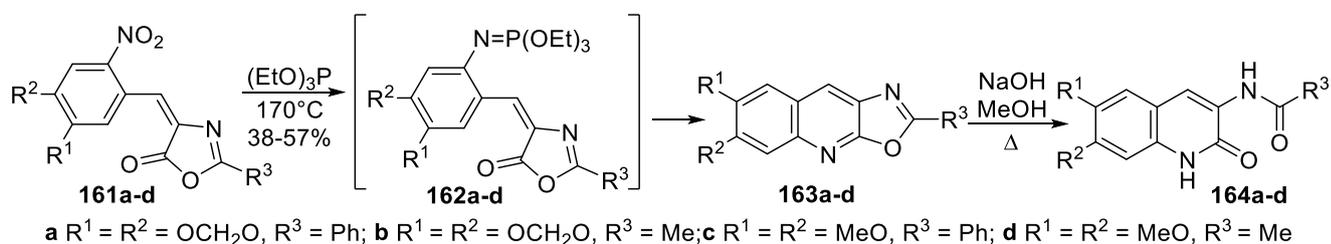


Схема 50

Восстановление азлактона **161e** (R = Ph) водородом над Pd/C в течение 15 мин при комнатной температуре приводит к 4-(2-аминобензилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-ону **159**. Увеличение времени реакции до 30 мин позволяет получить *N*-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ил)бензамид **165**. Азлактон **161e** циклизуется в 3-бензамидо-1*H*-хинолин-2-он **164e** при облучении УФ-светом в растворе ацетона [234] (Схема 51).

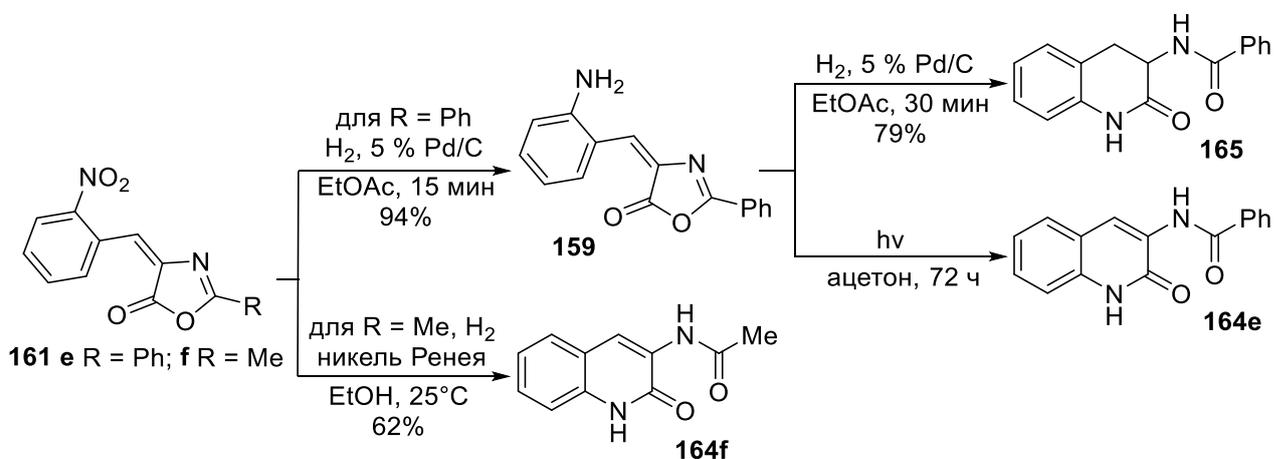


Схема 51

В то же время 3-ацетамидохинолин-2-он **164f** образуется сразу же при восстановлении нитрогруппы азлактона (*E*)-**161f** (R = Me) водородом над никелем Ренея. При использовании (*Z*)-изомеров азлактонов **161** образование производных амидохинолин-2-она не происходило [235] (Схема 51).

В случае если аминогруппа в бензольном кольце азлактона имеет заместители, то реакция может пойти по другому направлению. В 2013 году был разработан катализируемый Sc(OTf)₃ внутримолекулярный тандемный процесс 1,5-гидридного переноса в азлактоне **166** с образованием спиросоединений **167**, в результате гидролиза которых были получены 3-амино-3-карбокситетрагидрохинолины **168** [236] (Схема 52).

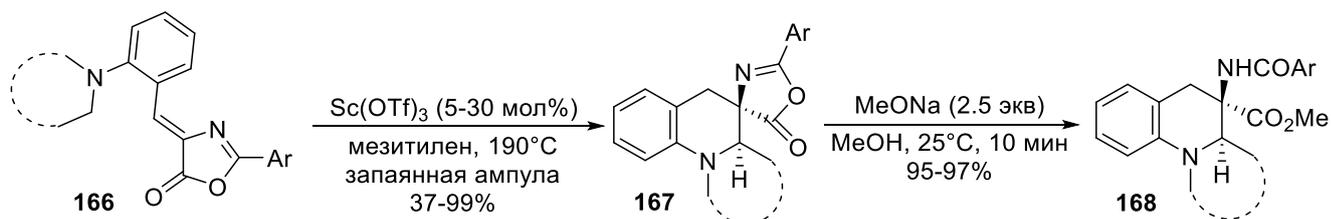


Схема 52

В работе [237] сообщается о превращениях гетероциклических енаминов **169a-e**, полученных конденсацией метилзамещенных азотистых гетероциклов с DMF-DMA или *трет*-бутоксис-бис(диметиламино)метаном [238, 239]. Реакция этих соединений с азлактоном **92** в уксусном ангидриде приводит к образованию интермедиатов **170a-e**, способных к внутримолекулярной циклизации с образованием конденсированных систем **171a-e** (Схема 53).

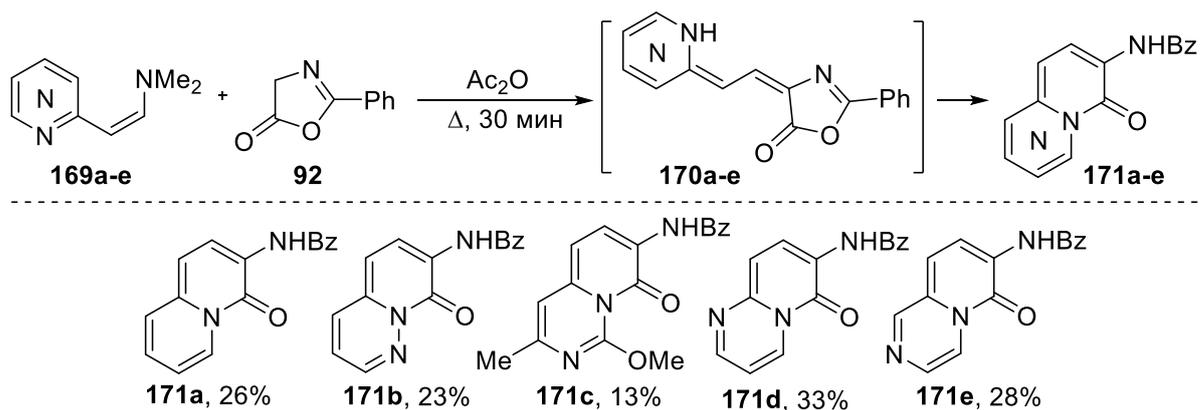


Схема 53

Интересный способ получения 5,6-дигидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-1-онов **175a-d** предложен авторами работы [240]. Каталитическим восстановлением пиранонов **172a-d** были получены производные хинолина **173a-d**, которые под действием уксусного ангидрида при комнатной температуре превращались в азлактоны **174a-d**. Нагревание

соединений **174a-d** в уксусной кислоте приводило к 5,6-дигидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]-хинолин-1-онам **175a-d** с выходами 75–80% (Схема 54).

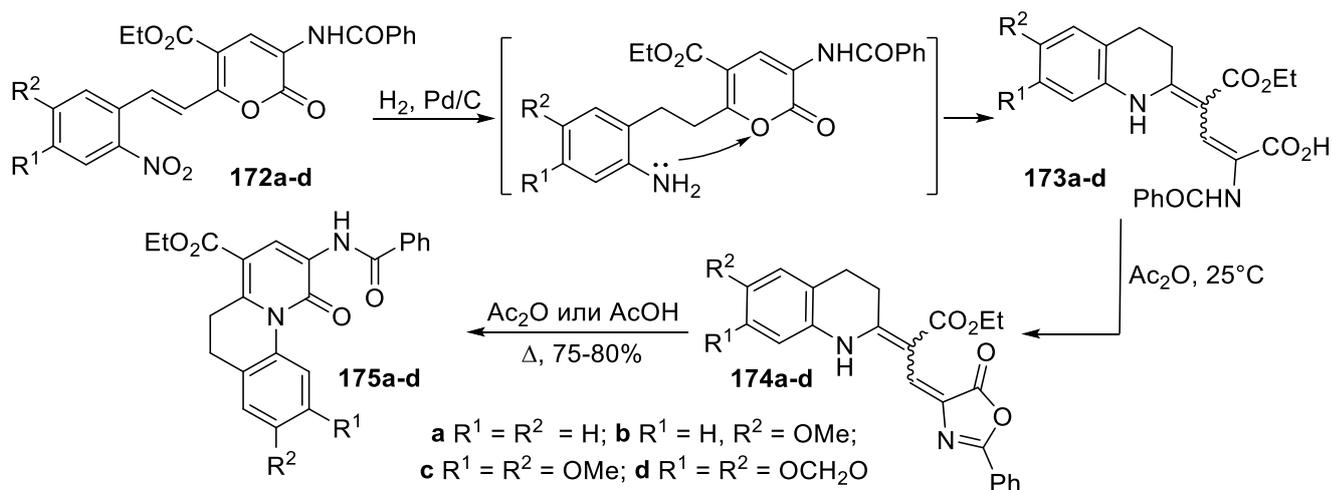


Схема 54

Взаимодействие азлактона **92** и 3-*N*-замещенных изатиниминов **176** приводит к образованию функционально замещенных хинолин-2-онов **177** с выходами 30–56% [241] (Схема 55).

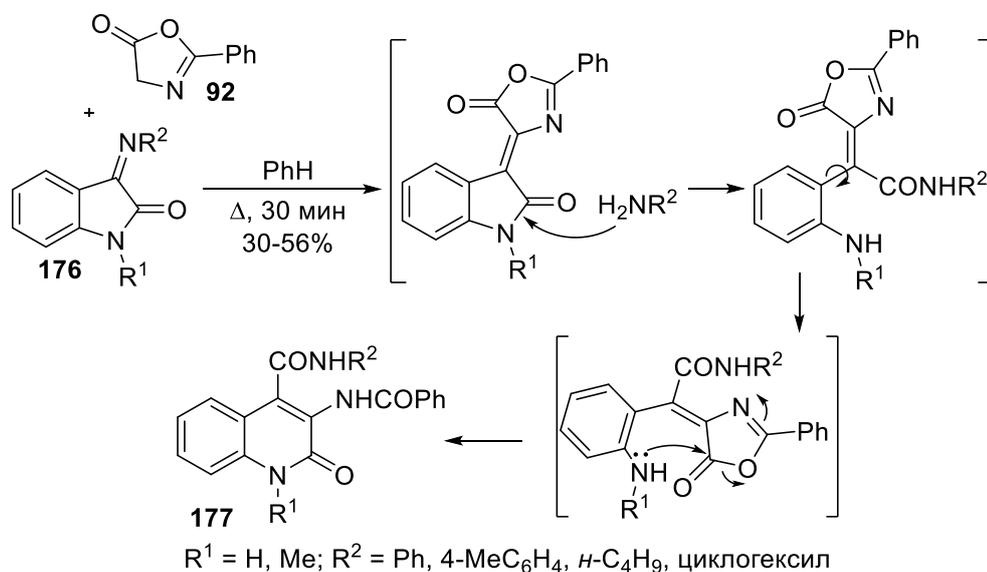
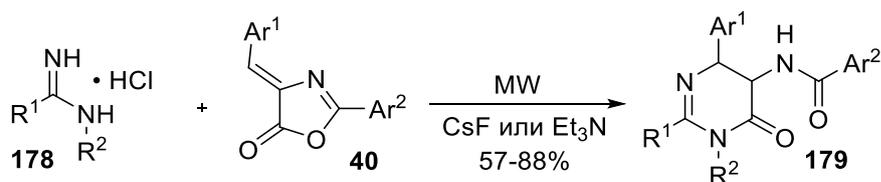


Схема 55

1.4. Синтез производных 5-аминопиридин-6-онов

Взаимодействие 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов **40** с ариламидинами **178** в условиях микроволнового излучения в присутствии Et_3N [242] или CsF [243], приводит к *транс*-аминопиридинонам **179** (Схема 56). Высокие выходы целевых продуктов **179** (78–88%) при использовании CsF удавалось достичь с азлактонами, которые содержат электроноакцепторные группы. В случае электронодонорных групп выходы были ниже

(61–63%). Диастереоселективность реакции, образование *транс*-изомера, авторы объясняют эффектом электронного отталкивания между заместителями Ar¹ и Ar².



R¹ = Ph, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-Py, 4-Py, 2-Th; R² = H, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-IC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; Ar¹ = 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃C₆H₃, 2-Th, 4-O₂NC₆H₄, 4-NCC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3,4-F₂C₆H₃, 4-ClC₆H₄, 2,4-ClC₆H₃, 2,6-ClC₆H₃; Ar² = Ph, 4-O₂NC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄

Схема 56

Замещенные амидины, такие как 1,5-диазацикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN) **180a** или 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) **180b**, реагируют с арилиденазлактонами **40** иначе. При взаимодействии соединений **40** с амидинами **180a,b** были получены производные 1-азацикло[3.3.0]окт-3-ен-2-она **181** с выходами 50–90% [244] (Схема 57).

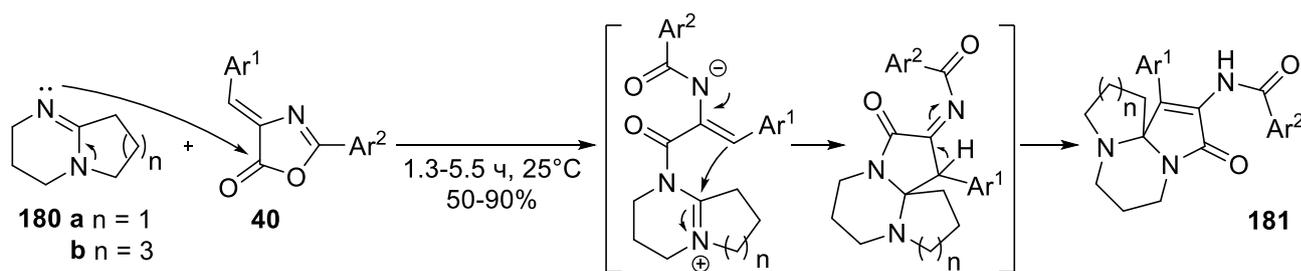
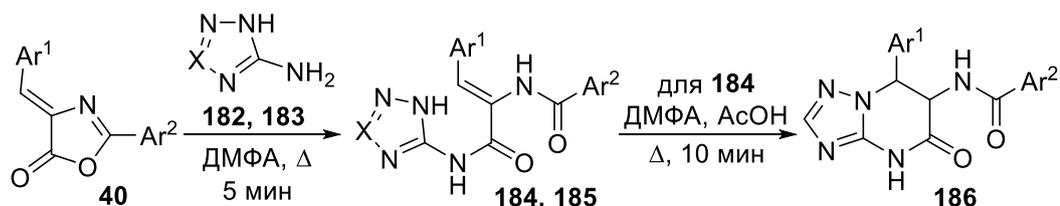


Схема 57

Реакция азлактонов **40** с 3-амино-1,2,4-триазолом **182** или 5-аминотетразолом **183** при кипячении в ДМФА приводит к образованию амидов **184** и **185** (Схема 58). Полученные амиды **184** при нагревании в ДМФА с каталитическим количеством AcOH способны циклизоваться в тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины **186**. В то же время производные тетразола **185** в эту реакцию не вступают [245].



182, 184: X = CH; **183, 185:** X = N; Ar¹ = Ph, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-MeOC₆H₄, 2,4,5-(MeO)₃C₆H₂, 4-O₂NC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; Ar² = Ph, 4-MeOC₆H₄, 2-MeC₆H₄

Схема 58

Аналогично протекает реакция 2-аминобензимидазола **187** с азлактонами **40** [245]. Продукты **188** образуются при комнатной температуре, а их циклизация в тетрагидро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины **189** происходит при кипячении в ДМФА (Схема 59).

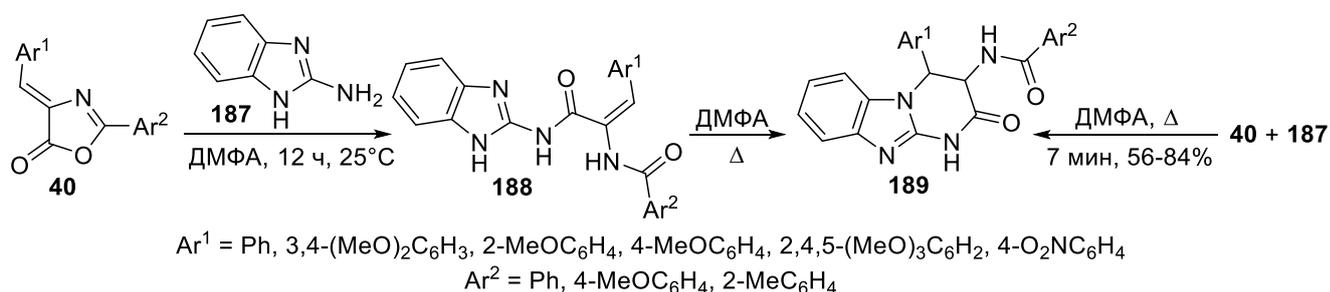


Схема 59

2-Амино-5-арил-1,3,4-оксадиазолы **190** реагируют с 4-арилиден-5-оксазолонами **191** при длительном кипячении в диоксане с образованием оксадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов **192** с хорошими выходами [246] (Схема 60).

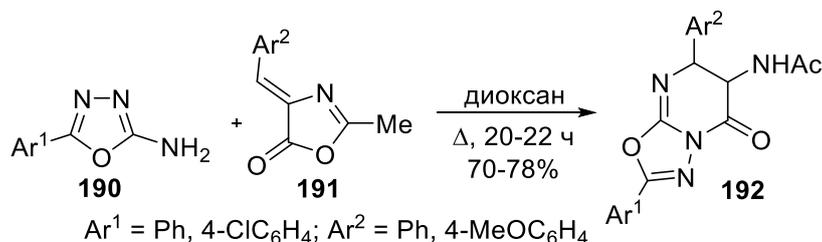


Схема 60

Реакцией 3-амино-5-метилизоксазола **137** с азлактонами **22** при кипячении в диоксане с хорошими выходами была получена серия изоксазоло[2,3-*a*]пиримидинов **194** [247] (Схема 61).

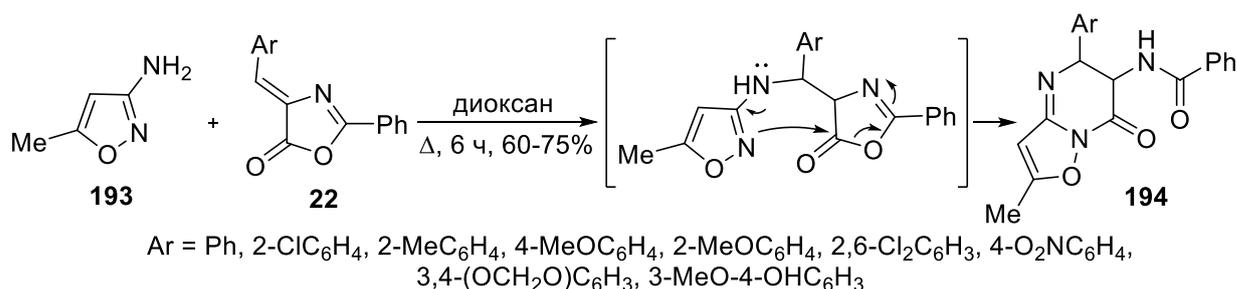


Схема 61

Взаимодействие 3-имино-1,4,2-дитиазолов **195** и 4-арилиден-5(4*H*)-оксазолонов **36** в микроволновом реакторе приводит к смеси изомерных дитиазоло[4,5-*a*]пиримидинов **196** и **197** с выходами 79–90% [248] (Схема 62). Реакция протекает с высокой диастереоселективностью: в продуктах реакции преобладают *цис*-изомеры (*цис*-/*транс*-, >96/4). При обычном нагревании до 85°C время реакции увеличивается до 4–6 ч, а также

уменьшаются выходы (35–48%) и диастереоселективность (*цис*-/*транс*-, >53/42).

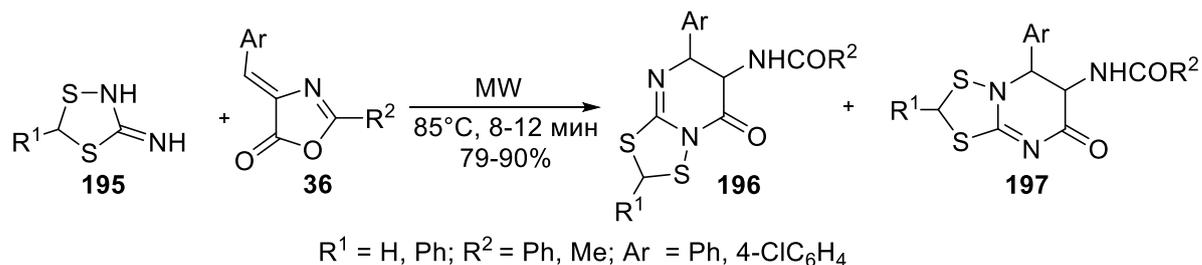


Схема 62

2-Аминопиридин **198a** [249–251], 2-аминопирозин **198b** [251], 2-аминопиримидин **198c** [252] одинаково реагируют при нагревании с 4-арилден-5(4*H*)-оксазолонами **36** в этиленгликоле, образуя имидазо[1,2-*a*]пиридины **199a**, имидазо[1,2-*a*]пирозины **199b** или имидазо[1,2-*a*]пиримидины **199c** (Схема 63).

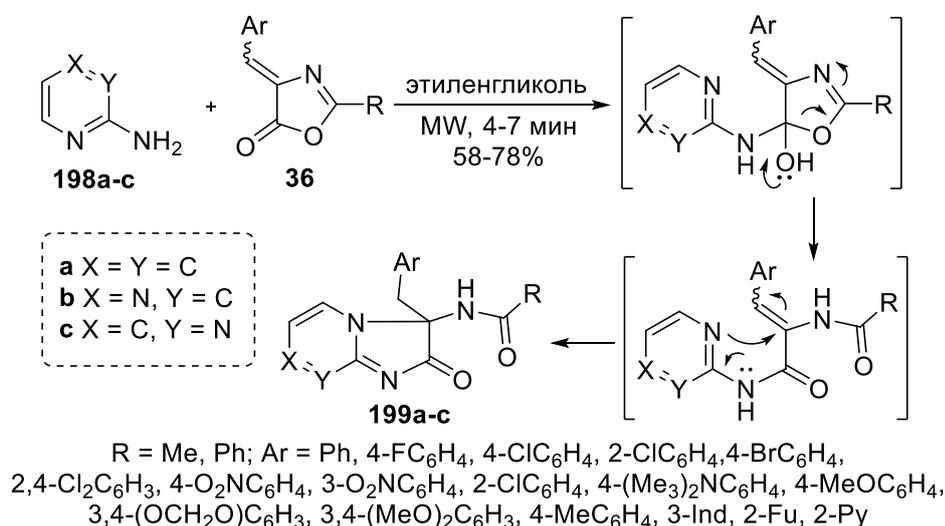


Схема 63

Реакция тиурониевых солей **200** с азлактоном **2** также не приводит к производным пиридина [135]. Кипячением эквимольных количеств гидрохлорида *S*-бензилизотиомочевина **200**, азлактона **2** и 1.5-кратного избытка триэтиламина в этаноле был получен иминоимидазолидинон **201** (Схема 64).

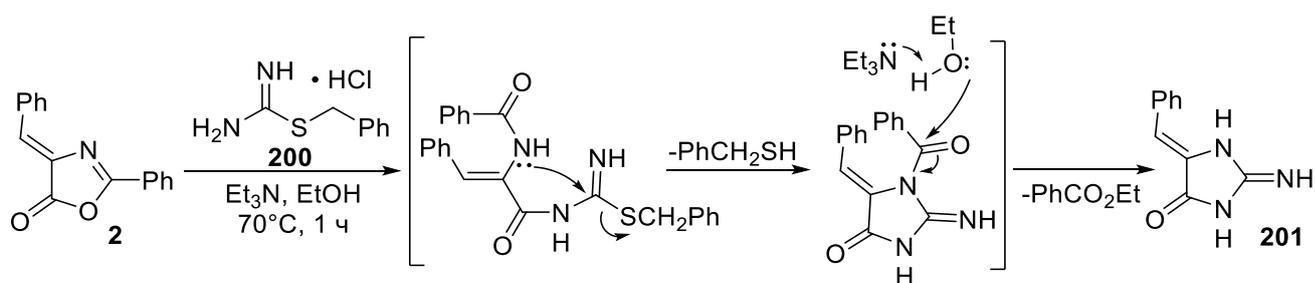


Схема 64

В то же время присоединение *N*-арилдитиокарбаминовых кислот **202** к 4-арилиден-5-оксазолонам **40** приводит к 2-тиоксо-1,3-тиазин-4-онам **203** с хорошими выходами [253] (Схема 65).

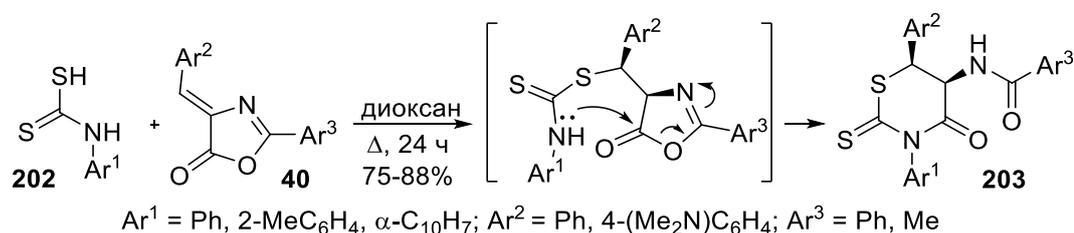


Схема 65

Однако азлактоны **15**, **48** и **205** с тиурониевыми солями **204** реагируют с образованием 5-бензоиламино-2-(аралкилсульфанил)пиримидин-4(3*H*)-онов **206**. Взаимодействие протекало с использованием избытка Et_3N в растворе EtOH при обычном нагревании (50–74%) [135] или в микроволновом реакторе (45–70%) [254] (Схема 66).

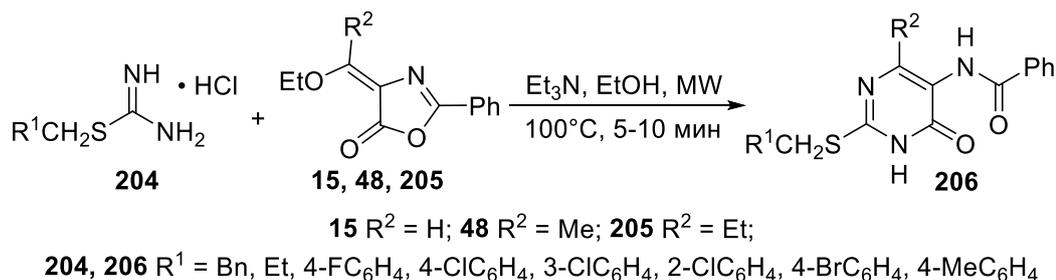


Схема 66

Бензамидины **207** способны вступать в реакции с азлактонами **208** с образованием 5-аминопиримидинонов **209** при комнатной температуре в присутствии Na_2CO_3 или Et_3N с выходами 22–97% [255–257]. Было установлено, что природа заместителя в положении С-2 азлактона **208** ($\text{R}^3 = \text{OEt}$, $\text{R}^4 = \text{H}$) значительно влияет на выход аминопиримидинов **209** ($\text{R}^5 = \text{Ph}$, 97%; 4- ClC_6H_4 , 96%; 2- ClC_6H_4 , 76%; 4- MeOC_6H_4 , 82%; Me , 19%). Замена этоксигруппы на *N,N*-диметиламиногруппу приводит к снижению реакционной способности азлактона и в присутствии Na_2CO_3 азлактон **208** ($\text{R}^3 = \text{NMe}_2$, $\text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{Me}$) не реагирует с *N*-(карбоксиметил)бензамидином **207** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2t\text{-Bu}$), но реагирует с амидином ($\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$) при нагревании в ДМФА в течение 12 ч с выходом 32%, а с незамещенным амидином в этих же условиях даёт продукт с выходом 38% (Схема 67).

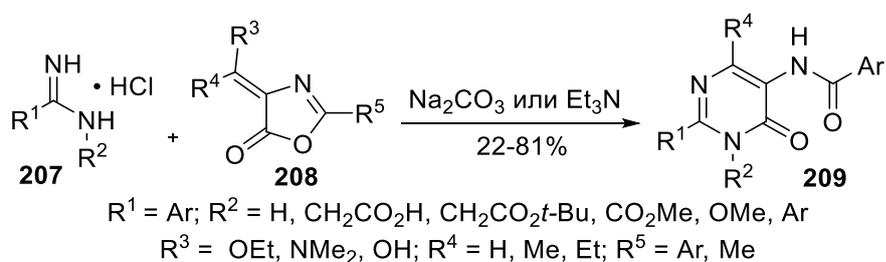


Схема 67

Натриевые соли азлактонов **210** тоже реагируют с бензамидинами **207** при кипячении в MeCN. Однако в этом случае реакция протекает не селективно и приводит к смеси изомерных продуктов **211** и **212** с выходами 28–47% и 29–41% соответственно [257] (Схема 68). Азлактоны **210** аналогично взаимодействуют с гидрохлоридом *орто*-метилизотомочевины и с сульфатом 2-метилизотиомочевины при длительном кипячении в ацетонитриле [258].

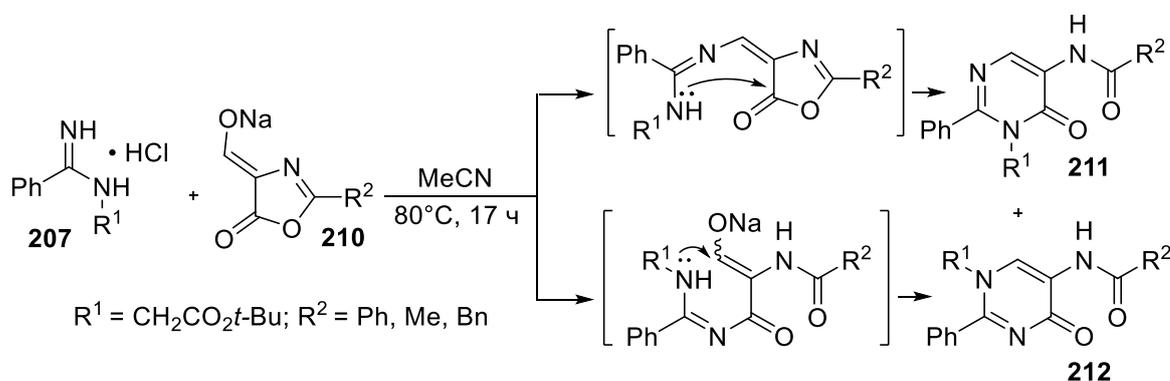


Схема 68

4-Этоксиметил(этил)идензамещенные 2-фенил-5(4*H*)-оксазолоны **15** и **48** реагируют при кипячении в бензоле с метил-2-аминопиридинами **213** с образованием азлактонов **214**, дальнейшее нагревание которых в EtOH приводит к производным аминопиридина **215** [146]. 4-Оксопиридо[1,2-*b*]пиримидины **215** могут быть получены также в одну стадию, если исходные соединения длительно нагревать в EtOH (Схема 69).

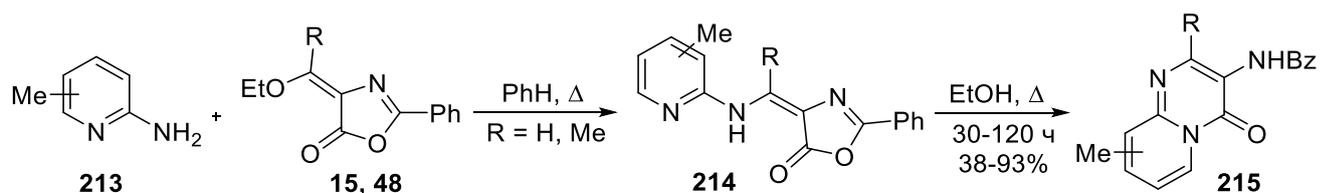


Схема 69

Многие азотсодержащие гетероциклы **216**, имеющие аминогруппу в α -положении

по отношению к азоту кольца, реагируют подобно амидинам с 4-этоксиметил-2-фенил-5(4*H*)-оксазолоном **15**, с образованием производных пиримидинона **217** [144] (Схема 70).

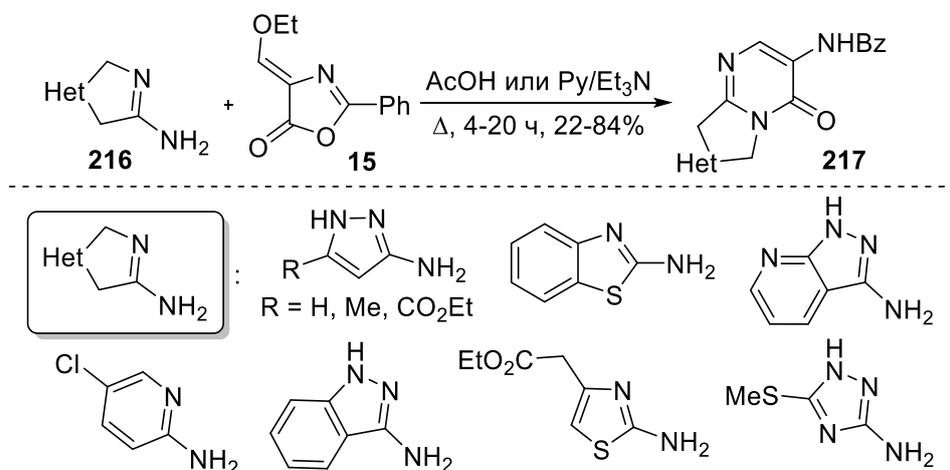


Схема 70

Нагревание азлактона **15** с 1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амином **218** в микроволновом реакторе также приводит к пиримидо[1,2-*a*]бензимидазолу **219** [139] (Схема 71).

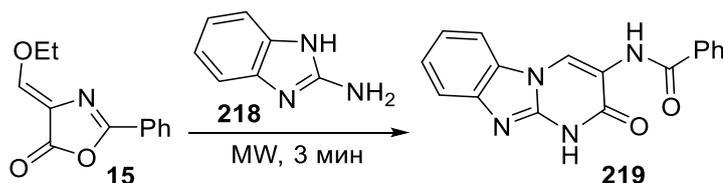


Схема 71

В 1981 году [146] было описано, что 2-аминотиазол **220** при кипячении в EtOH в течение 5 дней с азлактоном **15** дает смесь продуктов **221** и **222** с выходами 68% и 9% соответственно, а с азлактоном **48** приводит только к соединению **223** с выходом 82%. Нагревание 2-аминотиазола **220** с азлактоном **15** в бензоле с выходом 96% приводит исключительно к соединению **221**, которое при нагревании в AcOH в течение 24 ч превращается в тиазоло[2,3-*b*]пиримидин **222** (Схема 72).

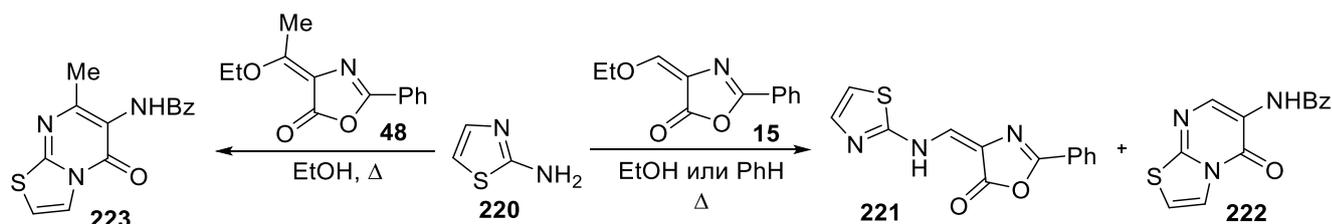


Схема 72

Азлактон **170f**, образующийся при нагревании соединений **169f** и **92**, при кипячении в спиртовом растворе MeONa превращается в 7-метоксипиримидо[1,2-*b*]-

пиридазин **171f** [259] (Схема 73).

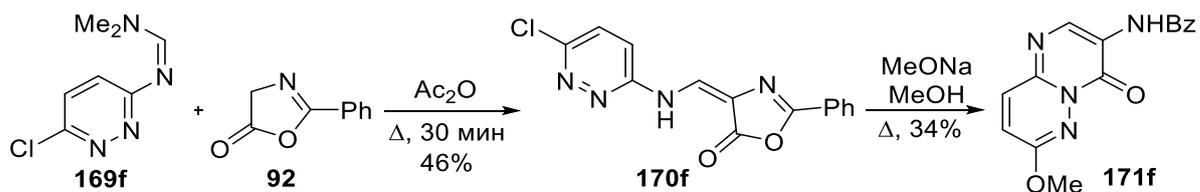


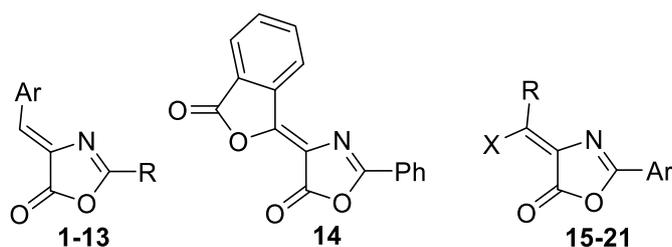
Схема 73

Таким образом, имеющиеся в научной литературе данные свидетельствуют о широком использовании азлактонов в синтезе 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов и их гетероаналогов. Как правило, такие соединения получают реакцией азлактонов с енолами, енаминами, амидинами или циклическими соединениями, имеющими амино- или гидроксильную группу. Несмотря на большой объем исследований, возможности такого подхода далеко не исчерпаны. Известные реакции часто представлены лишь на единичных примерах, что не позволяет судить о закономерностях их протекания, ограничениях метода, а также о влиянии строения реагирующих соединений на выход и состав продуктов.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ*

Несмотря на широкий спектр практически полезных свойств 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, используемые методы их синтеза многостадийны и не универсальны. Большинство из них не позволяет получать 4-арилзамещенные производные 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов, представляющие интерес как люминесцентные красители и предшественники бензо[с][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-онов. В то же время известно, что взаимодействие 1,3-С,N-бинуклеофилов с азлактонами может приводить к образованию амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов. Перспективность такой стратегии очевидна ввиду доступности и широкого разнообразия исходных реагентов, а также экспериментальной простоты проведения реакций. Систематического исследования настоящего подхода к получению 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов ранее не проводилось, не были выяснены его возможности и ограничения. С целью частичного решения этой проблемы нами была синтезирована серия азлактонов (Рисунок 1) и 1,3-С,N-бинуклеофилов (Рисунок 2).

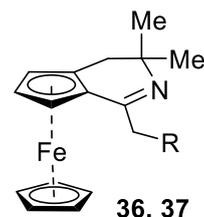
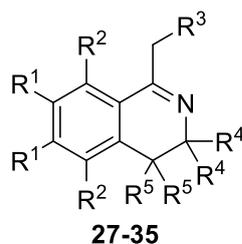
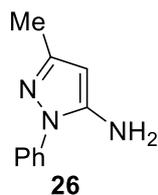
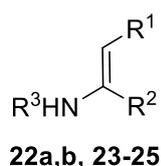
Азлактоны:



1 R = Ar = Ph; **2** R = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄; **3** R = Ph, Ar = 4-ClC₆H₄; **4** R = Ph, Ar = 4-FC₆H₄; **5** R = Ph, Ar = 4-O₂NC₆H₄; **6** R = Ph, Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃; **7** R = Ph, Ar = 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂; **8** R = Ph, Ar = 2-I-4,5-(OMe)₂C₆H₂; **9** R = Ph, Ar = 2-Br-4,5-(OMe)₂C₆H₂; **10** R = Ph, Ar = 1-пропил-1*H*-индол-3-ил; **11** R = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph; **12** R = 4-O₂NC₆H₄, Ar = Ph; **13** R = Me, Ar = Ph; **15** Ar = Ph, R = H, X = OEt; **16** Ar = 4-MeOC₆H₄, R = H, X = OEt; **17** Ar = 4-ClC₆H₄, R = H, X = OEt; **18** Ar = 4-O₂NC₆H₄, R = H, X = OEt; **19** Ar = Ph, R = Me, X = OEt; **20** Ar = Ph, R = Me, X = OH; **21** Ar = Ph, R = CF₃, X = OH;

Рисунок 1

* нумерация соединений в Главе 1 и 2 независимая

1,3-С,N-бинуклеофилы:

22a $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$; **22b** $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^2 = R^3 = \text{Me}$; **23** $R^1 = \text{Ac}$, $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$; **24** $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$; **25** $R^1 = \text{NO}_2$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{H}$; **27** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$; **28** $R^1 + R^1 = \text{-O(CH}_2\text{)}_2\text{O-}$, $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$; **29** $R^1 = R^4 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$; **30** $R^1 + R^1 = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$, $R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$; **31** $R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}$, $R^2 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{Me}$; **32** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^5 = \text{H}$, $R^3 = R^4 = \text{Me}$; **33** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^5 = \text{H}$, $R^3 = i\text{-Pr}$, $R^4 = \text{Me}$; **34** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = R^5 = \text{Me}$; **35** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$; **36** $R = \text{H}$; **37** $R = \text{Me}$

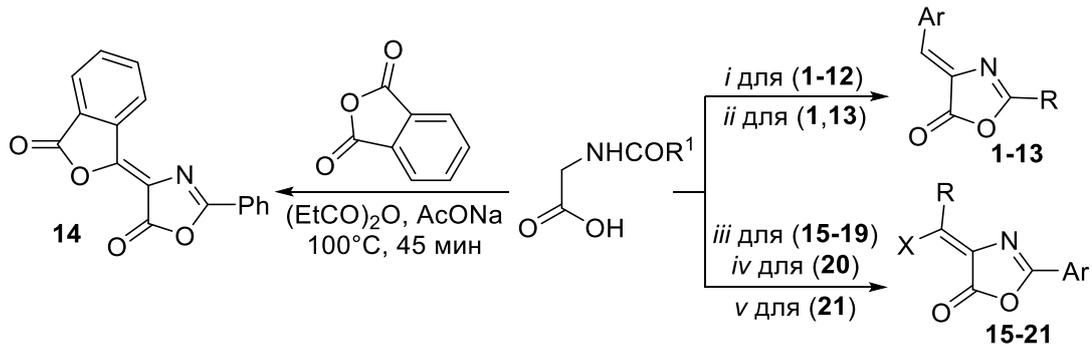
Рисунок 2

2.1. Синтез исходных соединений**2.1.1. Синтез азлактонов**

Конденсацией ароматических альдегидов с гиппуровой кислотой при нагревании в полифосфорной кислоте (ПФК) при 85°C с выходом 48–90% синтезированы азлактоны **1-12** по известной методике [98] (Схема 1). Кроме этого нами была разработана модифицированная методика, в которой в качестве дегидратирующего реагента использовался пропионовый ангидрид (Схема 1).

Применение пропионового ангидрида, в отличие от уксусного, позволяет проводить реакцию быстрее и облегчает выделение продукта, который при охлаждении выпадает из реакционной среды. На основании спектров ЯМР ^1H , $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС было установлено, что при получении азлактона **1** в ПФК образуется смесь *E*- и *Z*-изомера в соотношении 1:1 с суммарным выходом 90%. В то же время, в результате нагревания гиппуровой кислоты и бензальдегида в пропионовом ангидриде и присутствии ацетата натрия, с выходом 56%, был выделен только *Z*-изомер **1**.

4-Бензилиден-2-метилоксазол-5(4*H*)-он **13** получали из бензальдегида и *N*-ацетилглицина [262], а азлактон **14** из гиппуровой кислоты и фталевого ангидрида при нагревании в уксусном или пропионовом ангидриде [263]. Азлактоны **15-21** были получены реакцией соответствующих производных гиппуровой кислоты и ортоэфиров с пропионовым ангидридом [103, 264–266]. Азлактон **20** синтезировали из гиппурата натрия и уксусного ангидрида [103], а 4-трифторацетил-5-гидрокси-2-фенилоксазолон **21** – из гиппуровой кислоты и трифторуксусного ангидрида [267] (Схема 1).



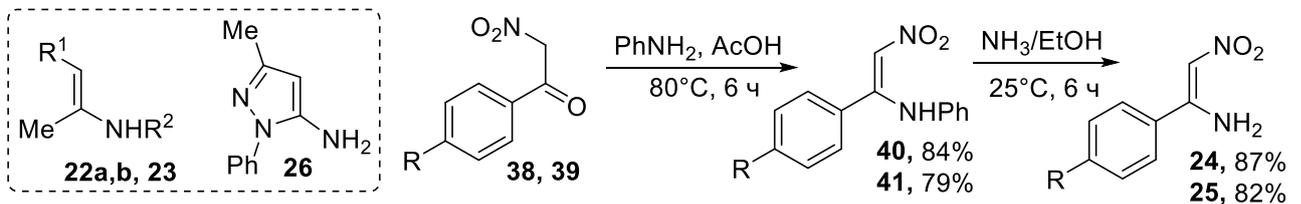
Условия реакции: *i* ArCHO, ПФК, 85°C, 1.5 ч; *ii* PhCHO, Ac₂O или (EtCO)₂O, AcONa, 100°C, 90 мин; *iii* RC(OEt)₃, Ac₂O или (EtCO)₂O, 100-115°C, 30-90 мин; *iv* Ac₂O, β-пиколлин, 25°C, 3 ч; *v* (CF₃CO)₂O, ацетон, 0-25°C, 12 ч

1 R = Ar = Ph; **2** R = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄; **3** R = Ph, Ar = 4-ClC₆H₄; **4** R = Ph, Ar = 4-FC₆H₄; **5** R = Ph, Ar = 4-O₂NC₆H₄; **6** R = Ph, Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃; **7** R = Ph, Ar = 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂; **8** R = Ph, Ar = 2-l-4,5-(OMe)₂C₆H₂; **9** R = Ph, Ar = 2-Br-4,5-(OMe)₂C₆H₂; **10** R = Ph, Ar = 1-пропил-1*H*-индол-3-ил; **11** R = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph; **12** R = 4-O₂NC₆H₄, Ar = Ph; **13** R = Me, Ar = Ph; **15** Ar = Ph, R = H, X = OEt; **16** Ar = 4-MeOC₆H₄, R = H, X = OEt; **17** Ar = 4-ClC₆H₄, R = H, X = OEt; **18** Ar = 4-O₂NC₆H₄, R = H, X = OEt; **19** Ar = Ph, R = Me, X = OEt; **20** Ar = Ph, R = Me, X = OH; **21** Ar = Ph, R = CF₃, X = OH;

Схема 1

2.1.2. Синтез 1,3-С,N-бинуклеофилов

Енамины **22a,b** и **23** были получены из ацетоуксусного эфира или ацетилацетона реакцией с ацетатом аммония или метиламином по известным методикам [268–270]. Реакцией нитроацетофенонов **38** и **39** [271, 272] с анилином в уксусной кислоте [273] при нагревании были получены анилы нитроацетофенонов **40** и **41**, которые претерпевали переаминирование в спиртовом растворе аммиака в соответствующие енамины **24** и **25** (Схема 2).



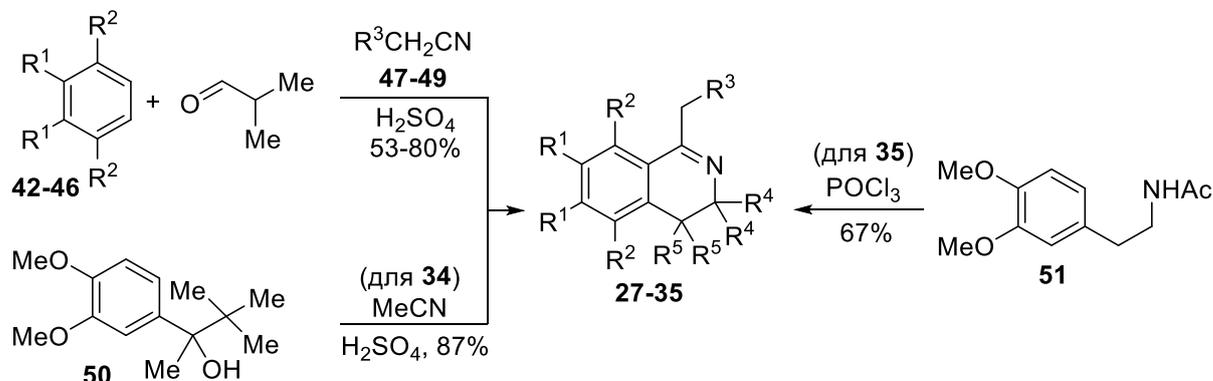
22a R¹ = CO₂Et, R² = H; **22b** R¹ = CO₂Et, R² = Me; **23** R¹ = Ac, R² = H; **24, 38, 40** R = H; **25, 39, 41** R = Cl

Схема 2

5-Амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол **26** получен кипячением в 1*N* HCl смеси 3-аминокрононитрила и фенилгидразина с выходом 70% по известной методике [274].

Синтез изохинолинов **27-35** осуществлен трехкомпонентной конденсацией активированных аренов **42-46** с нитрилами **47-49** и 2-метилпропаналем в серной кислоте

[275, 276], а соединение **34** – по реакции Риттера карбинола **50** с ацетонитрилом в серной кислоте [277]. Isoхинолин **35** получен реакцией Бишлера-Напиральского из *N*-(3,4-диметоксифенил)ацетамида **51** [278] (Схема 3). Выходы изохинолинов **27-35** составили 53–87%.



27 $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; **28** $\text{R}^1 + \text{R}^1 = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; **29** $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$; **30** $\text{R}^1 + \text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; **31** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; **32** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$; **33** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^5 = \text{H}$, $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$; **34** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{Me}$; **35** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$; **42** $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **43** $\text{R}^1 + \text{R}^1 = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **44** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **45** $\text{R}^1 + \text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **46** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OMe}$; **47** $\text{R}^3 = \text{H}$; **48** $\text{R}^3 = \text{Me}$; **49** $\text{R}^3 = i\text{-Pr}$;

Схема 3

В связи с тем, что соединения **32** и **33** при длительном хранении неустойчивы, они были превращены в гидрохлориды **32·HCl** и **33·HCl** обработкой их растворов в диэтиловом эфире током сухого HCl . Для получения свободного основания растворы гидрохлоридов **32·HCl** и **33·HCl** в воде обрабатывали раствором аммиака.

Рацемические планарно-хиральные (*rac*)-3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридины **36** и **37** были получены из 2-метил-1-ферроценилпропан-1-ола **52** и соответствующих нитрилов (ацетонитрила **47** или пропионитрила **48**) в присутствии метансульфокислоты в «Лаборатории синтеза активных реагентов» ИТХ УрО РАН (г. Пермь) и переданы нам.

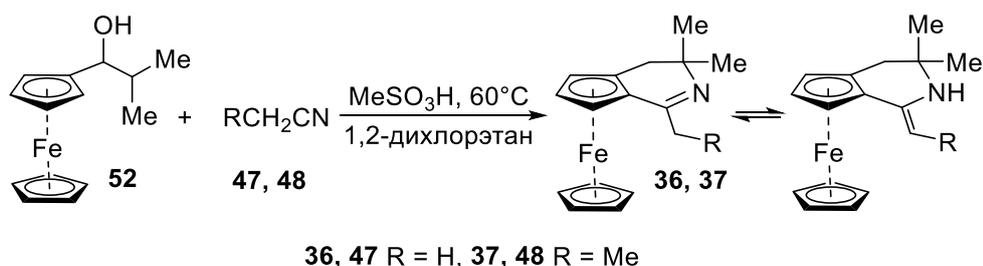


Схема 4

2.2. Реакции азлактонов с 1,3-С,N-бинуклеофилами

2.2.1. Реакции 4-арилиден-2-арил-1,3-оксазол-5(4H)-онов с енаминами

Известно, что азлактоны могут вступать во взаимодействие с енаминами 1,3-дикетонных и 1,3-кетозэфиров с образованием соответствующих амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1H)-онов [62–65]. Окисление этих соединений могло бы привести к образованию амидов 3-амино-4-арилпиридин-2(1H)-онов. Однако до настоящего времени такая реакция реализована не была. Нами был осуществлен синтез этил-4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов **53a-57a** и **53b** взаимодействием азлактонов **1-5** с енаминами **22a,b**. Реакцию проводили по модифицированной методике в отсутствие растворителя при нагревании реагентов до 180°C в течение 1.5 ч. Выходы продуктов **53a-57a** и **53b** составили 53–95% (Схема 5, Таблица 1). Попытки получить 3-амино-5-нитропиридин-2(1H)-он **58** реакцией азлактона **1** с енамином нитроацетофенона **24** в результате длительного кипячения в хлорбензоле или при нагревании до 180°C не увенчались успехом. Из реакционной смеси были выделены лишь исходные соединения (Схема 5).

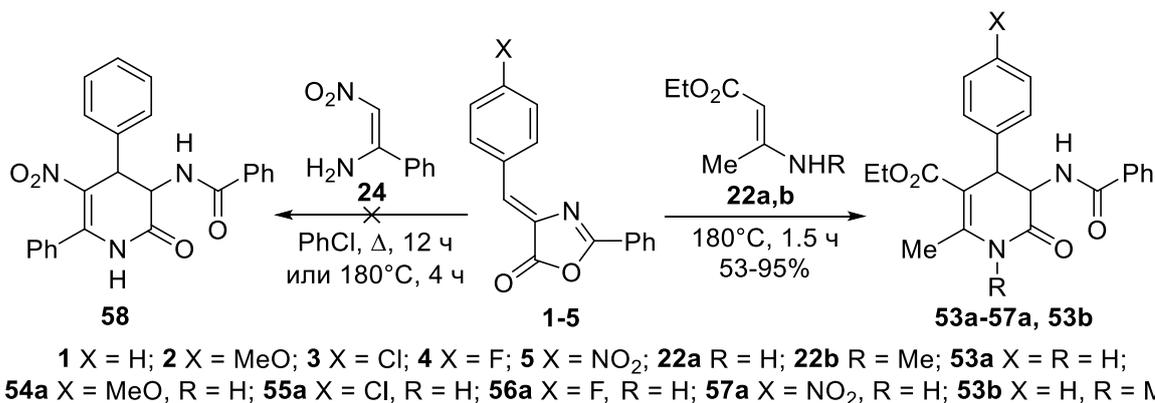


Схема 5

Таблица 1. Выходы изомеров соединений **53a-57a** и **53b**

Соединение	X	R	Выход, %	
			<i>цис</i> -изомер	<i>транс</i> -изомер
53a	H	H	58	—
54a	OMe	H	53	—
55a	Cl	H	74	—
56a	F	H	64	22
57a	NO ₂	H	79	16
53b	H	Me	47	18

Соединения **53a-55a** были выделены в виде *цис*-изомеров, а **56a**, **57a** и **53b** в виде смесей *цис*-/*транс*-изомеров в соотношении 47/18 (соединение **53b**, общий выход 65%),

32/11 (**56a**, 86%) и 79/16 (**57a**, 95%) соответственно. (Таблица 1). Смеси изомеров разделены колоночной хроматографией на силикагеле. При взаимодействии азлактонов **1-5** и енаминов **22a,b**, вероятно, изначально образуется смесь изомеров, но в результате таутомеризации *транс*-изомер превращается в термодинамически более стабильный *цис*-изомер [62] (Схема 6). *Транс*-изомеры, содержащие фтор (**56a**) и нитрогруппу (**57a**) в ароматическом заместителе, а также метильный заместитель при атоме азота (**53b**), труднее таутомеризуются из-за того, что их низкая растворимость в реакционной среде ингибирует таутомерно-изомерный процесс. Необходимо отметить, что выход дигидропиридонов **55a-57a**, содержащих акцепторные заместители в арильном фрагменте, были несколько выше, по сравнению с выходами незамещенного (**53a**) или метоксизамещенного продукта (**54a**).

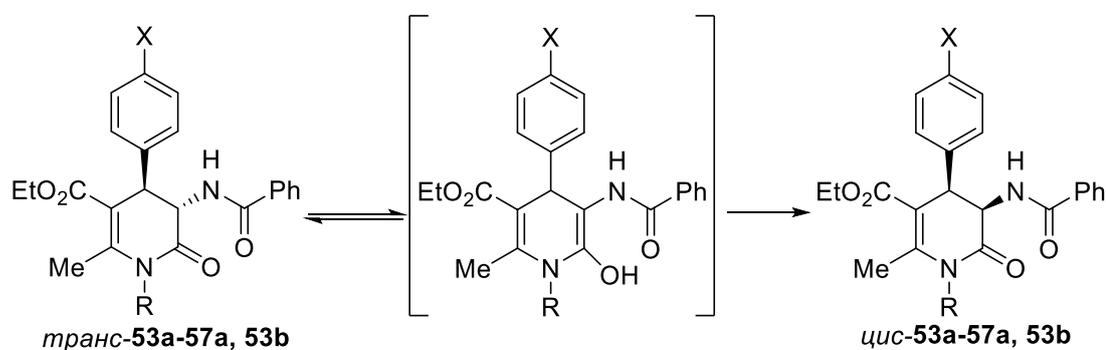


Схема 6

Строение и состав полученных соединений подтвержден данными ИК-, ЯМР-спектроскопии, элементным анализом и РСА (Рисунок 3). В спектрах ЯМР ^1H *цис*-изомеров **53a-57a** протоны пиридинового цикла в положении С-4 присутствуют в виде дублетов, а в положении С-5 – в виде дублета дублетов с $^3J_{5\text{-CH}, \text{NH}} = 5.3\text{--}6.7$ Гц и общей КССВ $^3J_{4\text{-CH}, 5\text{-CH}} = 7.4\text{--}8.0$ Гц.

По данным РСА кристалл соединения **53a** состоит из одной пары энантиомеров с *цис*-расположением заместителей (Рисунок 3). 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 Å и 0.67 Å соответственно. В кристалле молекулы связаны в бесконечные цепи посредством межмолекулярных водородных связей N(1)–H(1)⋯O(2).

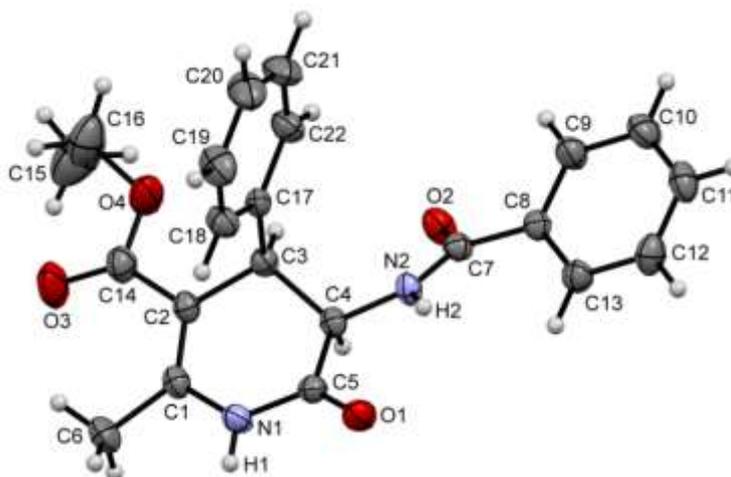


Рисунок 3. Структура соединения **53a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Окисление соединений **53a-57a** и **53b** в соответствующие пиридоны-2 ранее изучено не было. В то же время, известно, что 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-оны могут быть окислены MnO_2 [280, 281], $FeCl_3$ [282] или DDQ [215, 283, 284]. При действии на соединения **53a,b** таких окислителей как MnO_2 , DDQ, $FeCl_3$, хлоранила, $NaNO_2$ в $AcOH$, $K_2S_2O_8$ в $MeCN$ или $KMnO_4$ при нагревании в ацетоне пиридоны **59a,b** получены не были (Схема 7). Реакция либо не протекала, либо наблюдалось осмоление реакционной смеси. Неудачной также оказалась попытка дегидрирования соединений **53a,b** при их нагревании в *мета*-ксилоле над 10% Pd/C .

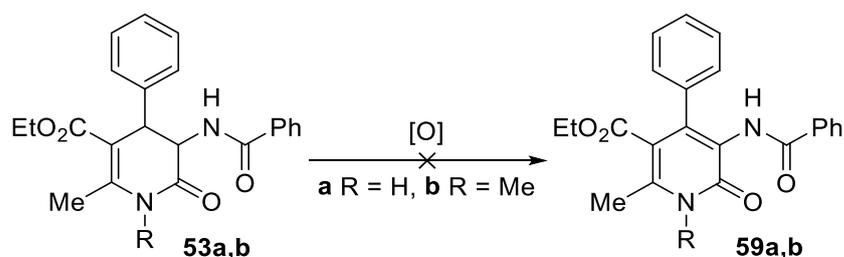


Схема 7

1,4-Дигидропиридины окисляются в пиридины довольно легко. В ряде случаев их ароматизация происходит кислородом воздуха уже при получении [228]. Мы изучили превращение 3-амино-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-она **53a** в 4,7-дигидрооксазоло[5,4-*b*]-пиридин **60a** при действии на него таких дегидратирующих реагентов как $POCl_3$, $SOCl_2$, полифосфорная кислота (ПФК) и As_2O в присутствии H_2SO_4 (Схема 8, Таблица 2). Было установлено, что при нагревании с $POCl_3$, $SOCl_2$ или As_2O в H_2SO_4 соединение **53a** превращается в оксазоло[5,4-*b*]пиридин **65a** в результате окисления интермедиата **60a** кислородом воздуха (Схема 8, Таблица 2). В зависимости от используемого реагента

соединение **65a** получено с различными выходами: 40% (POCl_3), 34% (SOCl_2) и 10% ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$). Поскольку лучшие выходы достигались при нагревании соединения **53a** в POCl_3 , то оксазоло[5,4-*b*]пиридины **66a-69a** были получены в аналогичных условиях (Схема 8). Выходы оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **65a-69a** лежали в интервале 23–47% (Таблица 3).

Таблица 2. Выходы оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65a** при действии на соединение **53a** дегидратирующих реагентов

Реагент	T, °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
$\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$	140	17	10
ПФК	150	10	0

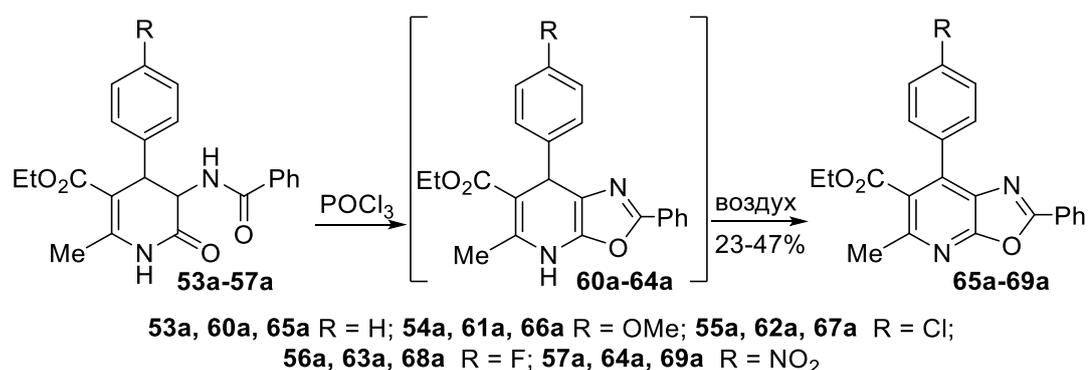


Схема 8

Таблица 3. Выходы оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **65a-69a**

Соединение	R	Выход, %
65a	H	40
66a	OMe	23
67a	Cl	47
68a	F	46
69a	NO ₂	40

Строение соединений **65a-69a** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектров, а также элементным анализом. В ИК-спектрах этих соединений наблюдается полоса поглощения при 1620–1623 cm^{-1} , характерная для колебаний $\text{C}=\text{N}$ в цикле оксазоло[5,4-*b*]пиридинов, а также при 1720–1721 cm^{-1} полоса колебаний карбонила CO_2Et группы. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C просты для интерпретации и соответствуют структуре этих соединений.

Оксазоло[5,4-*b*]пиридины **65a-69a** при нагревании с водно-спиртовым раствором NaOH в течение 1.5 ч подвергаются раскрытию оксазольного цикла, превращаясь в амиды **59a, 70a-73a** с выходом 74–94% (Схема 9, Таблица 4).

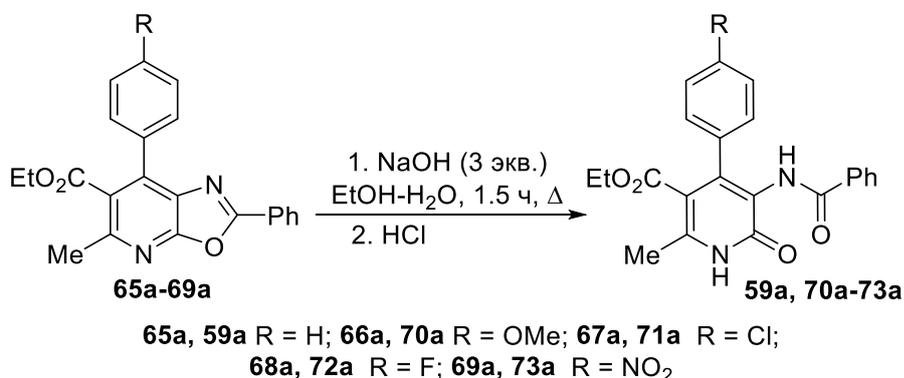


Схема 9

Таблица 4. Выходы 5-бензамидопиридин-2(1*H*)-онов **59a, 70a-73a**

Соединение	R	Выход, %
59a	H	84
70a	OMe	74
71a	Cl	89
72a	F	80
73a	NO ₂	94

Этоксикарбонильная группа в этих условиях гидролизу не подвергается. Сохранение в структуре соединений **59a, 70a-73a** сложноэфирной группы подтверждается наличием колебаний C=O в диапазоне 1720-1722 см⁻¹, а в спектрах ЯМР ¹H присутствует триплет при 0.68-0.77 м.д. и квартет при 3.75-3.82 м.д. группы CO₂Et с ³J = 7.0–7.2 Гц. В спектрах ЯМР ¹³C этих соединений сигнал атома углерода карбонильной группы (C=O) проявляется в области 160.2–166.1 м.д., а сигнал атома углерода амидной группы (NH-C(=O)Ph) регистрируются в области 165.8–166.3 м.д. В ИК-спектрах соединений **59a, 70a-73a** также имеются уширенные полосы поглощения валентных колебаний NH-связей при 3249-3288 см⁻¹ и 3119-3132 см⁻¹, а также полосы поглощения при 1634-1643 см⁻¹ и 1664-1674 см⁻¹ обеих N-C=O групп.

Гидролиз оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65a** в концентрированной HCl привел к 5-аминопиридин-2(1*H*)-ону **74a** с выходом 82% (Схема 10). Необходимо отметить, что и в случае кислотного гидролиза этоксикарбонильная группа также остается неизменной, видимо, из-за стерических и электронных факторов, затрудняющих подход нуклеофила и образование тетраэдрического интермедиата. В спектре ЯМР ¹H этого соединения при

0.77 и 3.83 м.д. имеется триплет и квартет с КССВ $^3J = 7.1$ Гц, отвечающий резонансу протонов этильной группы, а также уширенный сигнал двух протонов первичной аминогруппы при 4.07 м.д. и N-H протона пиридинового цикла при 12.80 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C этого соединения в слабом поле имеются сигналы 167.2 и 159.1 м.д., которые соответственно относятся к атомам углерода карбонильной и N-C=O групп. В ИК-спектрах имеются две узкие полосы при 3354 и 3476 см^{-1} валентных колебаний NH-связей, а при 1706 и 1650 см^{-1} полосы колебаний C=O и N-C=O групп.

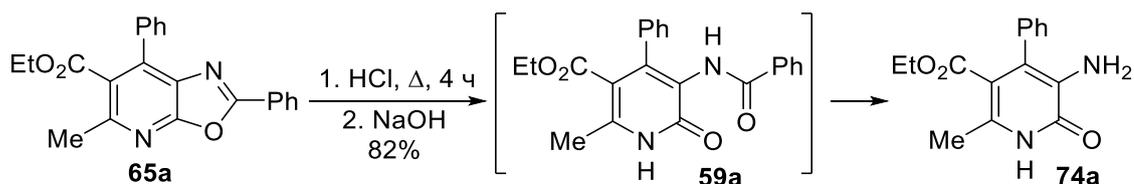


Схема 10

Таким образом нами найден новый подход к синтезу 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, в основе которого лежит взаимодействие енаминов с 4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онами. С целью изучения использования этого подхода для синтеза конденсированных производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она были получены тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **75a-c**. Синтез тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридонов хорошо известен [224–226]. Ранее он осуществлялся нагреванием 5-аминопиразолов с азлактонами в различных растворителях. Мы изучили взаимодействие этих соединений в отсутствие растворителя. При сплавлении 5-аминопиразола **26** с азлактонами **1**, **2** или **4** при 180°C реакция приводила к соединениям **75a-c** с выходами 45–62% (Схема 11). Стереоселективность образования этих соединений обусловлена теми же факторами, которые характерны для соединений **53a-57a** и **53b**.

В литературе отсутствует информация о превращении тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов в производные 5-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-она. При кипячении соединений **75a-c** в растворе POCl_3 в течение 3 ч были получены оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридины **76a-c** с выходами 49–64%. В результате нагревания соединений **76a-c** в смеси гидразингидрат/КОН/ДМСО [285] происходит раскрытие кольца оксазола и гидрозинолиз амидной группы с образованием 5-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-онов **77a-c** с выходами 80–91% (Схема 11).

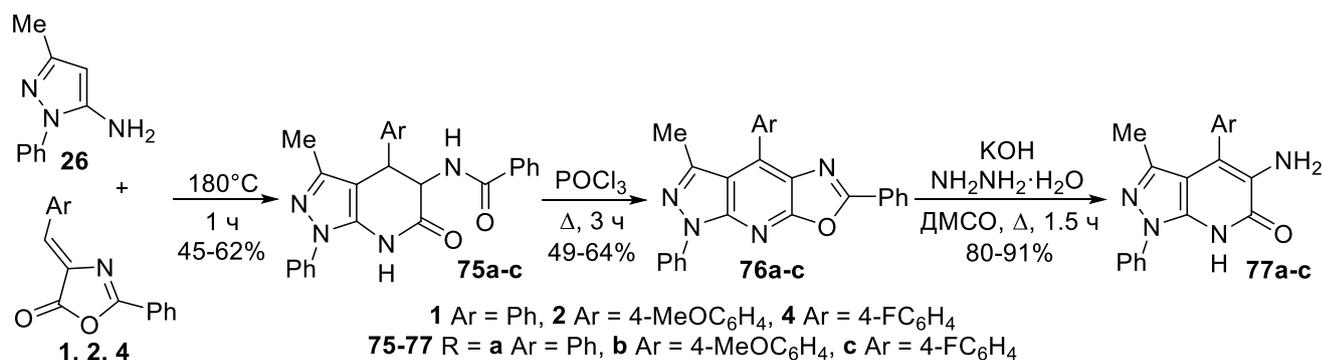


Схема 11

Необходимо отметить, что 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридины представляют самостоятельный интерес. Недавно в нашей лаборатории была обнаружена новая перегруппировка этих соединений в бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-оны [261]. Однако ранее 6-функционально замещенные производные в эту реакцию не вводились. Было показано, что при нагревании оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65a** с AlCl_3 в хлорбензоле он превращается в 2-метил-4-оксо-6-фенил-3,4-дигидробензо[*c*][1,7]нафтиридин-1-карбоновую кислоту **78a** с выходом 64% (Схема 12).

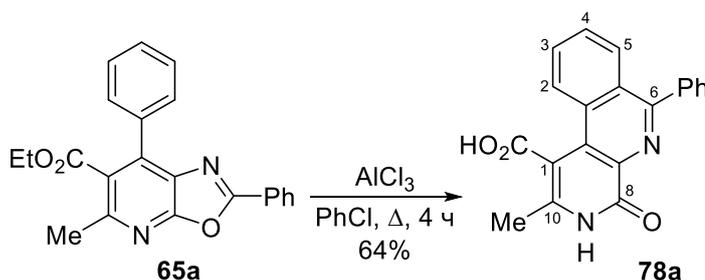


Схема 12

В ЯМР ^1H спектре полученного соединения **78a** в области 7.82-7.97 м.д. имеются сигналы фенильного заместителя, а в более слабом поле регистрируются сигналы четырех протонов бензо[*c*][1,7]нафтиридинового цикла. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атома углерода карбоксильной группы (173.4 м.д.) и сигнал атома С-6 при 159.9 м.д. В ИК-спектре кислоты **78a** имеются группы полос колебаний, относящиеся к колебаниям карбоксильной группы в области $2477\text{-}3285 \text{ см}^{-1}$ и валентным колебаниям группы $\text{C}=\text{O}$ в области 1719 см^{-1} , а также полосы 1659 и 3571 см^{-1} , относящиеся соответственно к колебаниям групп $(\text{N}-\text{C}=\text{O})$ и 9-NH.

Аналогичным образом была осуществлена перегруппировка оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридинов **76a,c** при нагревании в хлорбензоле с двукратным избытком безводного хлорида алюминия, в результате которой получена ранее неизвестная полициклическая система 3,4-дигидро-5*H*-бензо[*c*]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-она

79a,c (Схема 13).

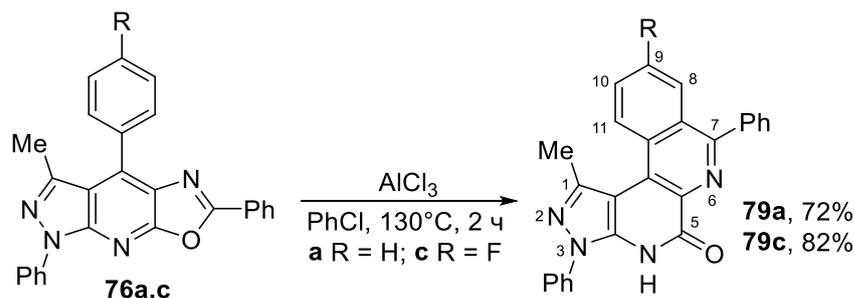


Схема 13

Азлактон **14** с енаминами **22a,b** и **23-25** не реагировал ни при нагревании в MeCN или хлорбензоле, ни в отсутствии растворителя. Из реакционной смеси были выделены лишь исходные реагенты. Реакция азлактона **15** с енаминами **22a** и **23** хорошо известна [62-64], она приводит к соответствующим производным 3-аминопиридин-2(1*H*)-она. При взаимодействии енамина нитроацетофенона **24** с 4-(этоксиметилен)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-оном **15** мы ожидали аналогичных превращений, приводящих к 3-амино-5-нитропиридин-2(1*H*)-ону **80**. Однако в результате нагревания реагентов **24** и **15** в AcOH или PhCl новых соединений обнаружено не было (Схема 14). При проведении реакции в DMF с *tert*-BuOK или диоксане, содержащем Et_3N , продуктом взаимодействия оказалось соединение **81**, образующееся в результате замещения этокси группы (Схема 14).

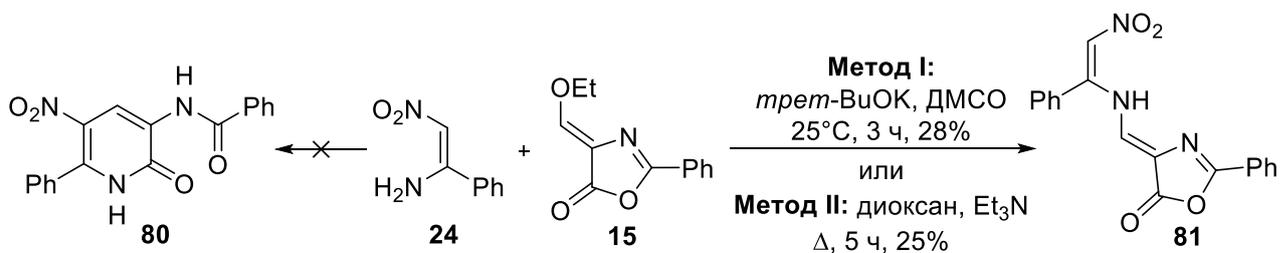


Схема 14

Строение продукта **81** было доказано данными ИК и ЯМР спектроскопии и подтверждено РСА (Рисунок 4). Соединение **81** кристаллизуется в пространственной группе $P 2_1/c$ моноклинной сингонии. В кристалле молекула стабилизирована за счет образования внутримолекулярной водородной связи между атомами $\text{N}(2)\text{--H}(2)\cdots\text{O}(3)$.

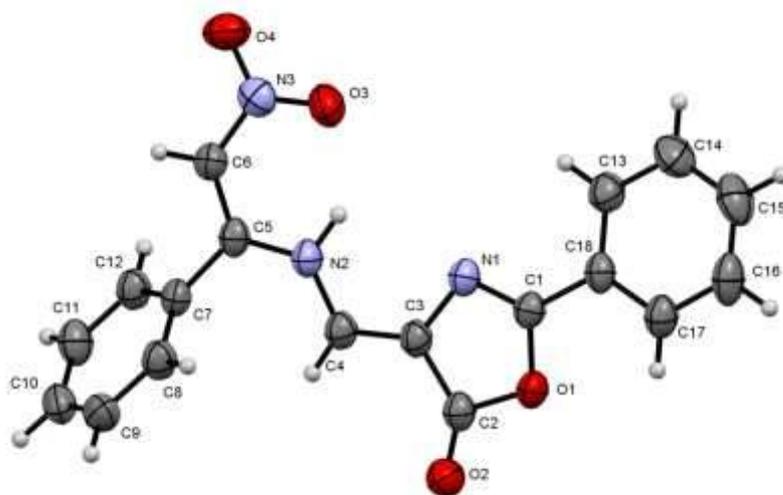


Рисунок 4. Структура соединения **81** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

2.2.2. Реакции 4-арилденоексазол-5(4*H*)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами

Пиридо[2,1-*a*]изохинолиновая система является важным гетероциклическим каркасом, который встречается в таких алкалоидах как оксиберберин, оксипалматин, алангимарин и других (Схема 15) [28, 32, 33, 35, 36, 44]. Наиболее рациональные подходы к синтезу этой гетероциклической системы основаны на одnoreакторных, тандемных и домино-реакциях [26]. К их числу может относиться взаимодействие 3,4-дигидроизохинолинов с азлактонами (Схема 15).

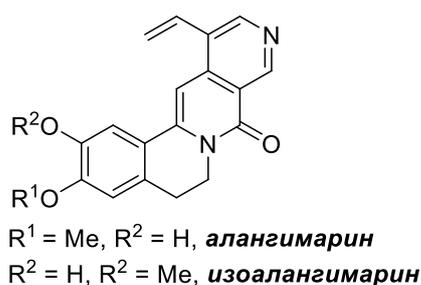
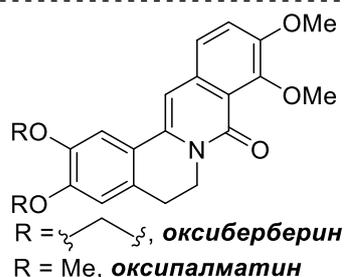
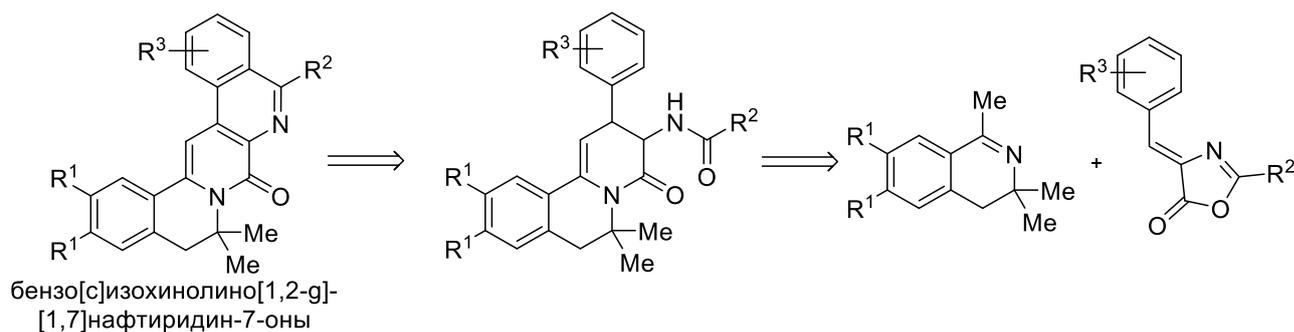


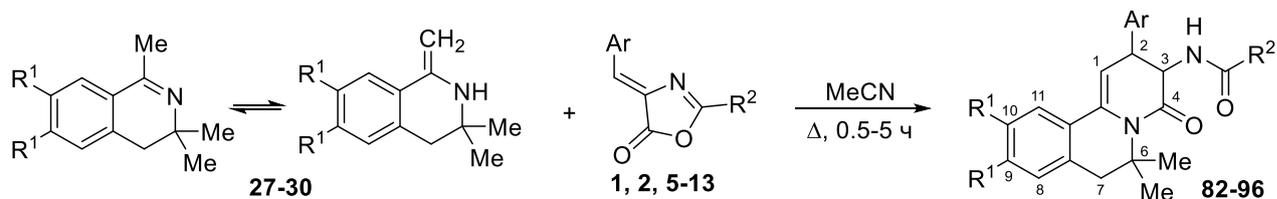
Схема 15

Этим методом могут быть получены пиридо[2,1-*a*]изохинолины, строение которых позволяет предполагать, что они могут быть превращены в соответствующие бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-оны, являющиеся гетероаналогами бербериновых алкалоидов.

Известно, что 1-алкил-3,4-дигидроизохинолины могут существовать в двух таутомерных формах: иминной и енаминной [286–291]. В ряде случаев они реагируют с электрофилами по экзоциклической двойной связи енаминной формы [68, 290]. В литературе известны примеры синтеза 2-арил-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов взаимодействием 4-арилиден-2-фенилоксазол-5(4*H*)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами [68, 215]. Однако возможности этой реакции изучены недостаточно. Было установлено, что при нагревании соединений **1** и **29** до 180°C в отсутствие растворителя реакция не протекает, а при нагревании в растворе MeCN они реагируют. Поэтому реакцию 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов **27-30** с азлактонами **1**, **2**, **5-13** проводили в ацетонитриле при кипячении в течение 0.5–5 ч. Продуктами этой реакции были смеси *цис*-/*транс*-изомеров тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82-96**, полученные с суммарными выходами 56–97% (Схема 16, Таблица 5).

Реакция смеси *Z*- и *E*-изомера **1** (соотношение 1:1) или *Z*-изомера **1** с 3,4-дигидроизохинолином **29** при кипячении в MeCN в течение 3 ч, по данным спектров ЯМР ¹H, в обоих случаях приводит к смеси *цис*-/*транс*-изомеров **84** в одинаковых соотношениях 1:1.7 с выходом 94%.

Анализ полученных результатов показал, что природа заместителей в 1-метил-3,4-дигидроизохинолинах **27-30**, а также 2-арил-4-арилиденоксазол-5(4*H*)-онах **1**, **2**, **5-12** не оказывает существенного влияния на выходы и диастереоселективность реакции (Схема 16, Таблица 5). В то же время замена арильного заместителя на алкильный в положении С-2 азлактона (**29** + **13**) приводит к заметному уменьшению выхода продукта **96** (56%). Увеличение акцепторных свойств арильного заместителя в положении С-4 азлактона ведет к уменьшению времени реакции. Так, реакция азлактона **5** (Ar=4-O₂NC₆H₄), **1** (Ar=Ph), **2** (Ar=4-MeOC₆H₄) и **7** (Ar=3,4,5-(MeO)₃C₆H₂) с изохинолином **29**, по данным ТСХ, заканчивается через 0.5, 3, 4.5 и 5 ч соответственно.



1 R² = Ar = Ph; 2 R² = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄; 5 R² = Ph, Ar = 4-O₂NC₆H₄; 6 R² = Ph, Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃; 7 R² = Ph, Ar = 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂; 8 R² = Ph, Ar = 2-I-4,5-(OMe)₂C₆H₂; 9 R² = Ph, Ar = 2-Br-4,5-(OMe)₂C₆H₂; 10 R² = Ph, Ar = 1-пропил-1*H*-индол-3-ил; 11 R² = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph; 12 R² = 4-O₂NC₆H₄, Ar = Ph; 13 R² = Me, Ar = Ph; 27 R¹ = OMe; 28 R¹ + R¹ = -O(CH₂)₂O-; 29 R¹ = Me; 30 R¹ + R¹ = -(CH₂)₄-; 82 R¹ = OMe, R² = Ar = Ph; 83 R¹ + R¹ = -O(CH₂)₂O-, R² = Ar = Ph; 84 R¹ = Me, R² = Ar = Ph; 85 R¹ = Me, R² = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph; 86 R¹ = Me, R² = 4-O₂NC₆H₄, Ar = Ph; 87 R¹ + R¹ = -(CH₂)₄-, R² = Ar = Ph; 88 R¹ = OMe, R² = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄; 89 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄; 90 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 4-O₂NC₆H₄; 91 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 3,4-(OMe)₂C₆H₃; 92 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂; 93 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 2-Br-4,5-(OMe)₂C₆H₂; 94 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 2-I-4,5-(OMe)₂C₆H₂; 95 R¹ = Me, R² = Ph, Ar = 1-пропил-1*H*-индол-3-ил; 96 R¹ = R² = Me, Ar = Ph

Схема 16

Таблица 5. Выходы тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82-96***

Реагенты	Продукт	Выход, %**	Реагенты	Продукт	Выход, %**	Реагенты	Продукт	Выход, %**
27+1	82	92, (39/53)	30+1	87	89, (39/50)	29+7	92	85, (37/48)
28+1	83	93, (42/51)	27+2	88	82, (32/50)	29+9	93	86, (35/51)
29+1	84	94, (35/59)	29+2	89	83, (37/46)	29+8	94	84, (38/46)
29+11	85	90, (40/50)	29+5	90	97, (40/57)	29+10	95	71, (33/38)
29+12	86	94, (42/52)	29+6	91	82, (32/60)	29+13	96	56, (24/32)

*Условия реакции: азлактон (10 ммоль), 1-метил-3,4-дигидроизохинолин (15 ммоль) и 100 мл MeCN; ** выход указан после разделения изомеров с помощью колоночной хроматографии, (*цис*-/*транс*-, %)

Необходимо отметить, что *транс*-изомеры имеют низкую растворимость в ацетонитриле, поэтому частично выпадают из реакционной среды. Полученная после упаривания ацетонитрила смесь была разделена колоночной хроматографией на силикагеле. В ИК-спектрах соединений **82-96** наблюдаются полосы поглощения двух N-C=O групп в области 1633-1693 см⁻¹. Кроме того, в ИК-спектре наблюдается поглощение N-H связей при 3198-3426 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы при 165.3-168.2 м.д. и 167.1-170.1 м.д., которые указывают на наличие двух N-C=O групп. Соотнесение изомеров было выполнено на основании величин вицинальных КССВ. Для *цис*-изомеров **82-96** в спектрах ЯМР ¹H наблюдается ³J_{H-2,H-3} = 7.2-7.6 Гц, а для *транс*-изомеров это значение составляет ³J_{H-2,H-3} = 13.9-14.5 Гц.

Известно, что 3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-оны окисляются в производные пиридин-2(1*H*)-онов с невысокими выходами [215, 280–284]. На примере смеси изомеров соединения **84** мы изучили взаимодействие тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]-изохинолинов с окислителями (Таблица 6).

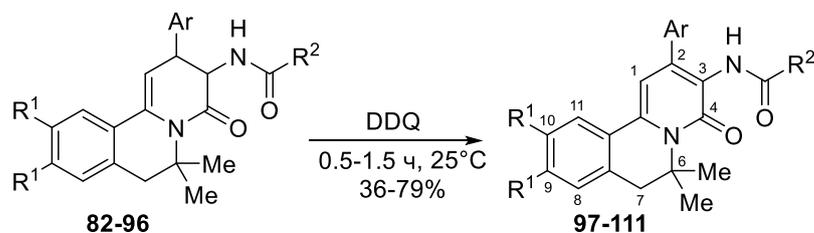
Таблица 6. Взаимодействие соединения **84*** с окислителями

Опыт	Окислитель	Растворитель	Температура	Время, ч	Выход 99 **, %
1	KMnO ₄	Ацетон	25	12	—
2	NaNO ₂ /AcOH	AcOH	70	1.5	—
3	MnO ₂	Толуол	110	12	—
4	Хлоранил	CHCl ₃	25	20	—
5	Хлоранил	CHCl ₃	60	12	34 ^{***}
6	DDQ	CHCl ₃	25	0.5	66 ^{**}
7	AgNO ₃ /K ₂ S ₂ O ₈	MeCN-H ₂ O	55	3	—
8	FeCl ₃	AcOH	110	3	—
9	Pd/C	<i>n</i> -Ксилол	138	12	—
10	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	Диоксан-H ₂ O	50	12	следы
11	S ₈	Толуол	110	12	—

*Смесь изомеров; **После очистки колоночной хроматографией; ***Выход молекулярного комплекса **99'**

Соединение **84** оказалось инертно к действию многих окислителей. При его окислении (NH₄)₂Ce(NO₃)₆, в результате длительного нагревания в водном диоксане, продукт **99** был обнаружен только в следовых количествах. Хлоранил окислял соединение **84** с выходом 34% при кипячении в растворе хлороформа в течение 12 ч, давая продукт **99**, выделенный в виде молекулярного комплекса с 2,3,5,6-тетрахлоргидрохиноном **99'** (Рисунок 5).

Лучшие результаты были получены при использовании DDQ в CHCl₃ при комнатной температуре (Таблица 6, Схема 17). В этом случае выход соединения **99** достигал 66% при комнатной температуре, а реакция завершалась за 0.5 ч. Причем окисление чистого *цис*-изомера **84** протекало быстрее и с большим выходом (15 мин, 71%), чем окисление *транс*-изомера **84** (90 мин, 61%). Аналогично, окислением смеси изомеров соединений **82-96** DDQ были получены пиридо[2,1-*a*]изохинолины **97-111** с выходами 36–79%. Строение изохинолинового фрагмента молекулы тетрагидропиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82-84** и **87** не оказывает влияния на выход соединений **97-99** и **102** (64–70%), так же как и варьирование заместителей при атоме азота N(3) у соединений **84-86** и **96** на выход соответствующих производных **99-101** и **111** (61–68%) (Схема 17).



82, 97 $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Ar} = \text{Ph}$; **83, 98** $R^1 + R^2 = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $R^2 = \text{Ar} = \text{Ph}$; **84, 99** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ar} = \text{Ph}$; **85, 100** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$; **86, 101** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$; **87, 102** $R^1 + R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$, $R^2 = \text{Ar} = \text{Ph}$; **88, 103** $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **89, 104** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **90, 105** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$; **91, 106** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3$; **92, 107** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 3,4,5\text{-(OMe)}_3\text{C}_6\text{H}_2$; **93, 108** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 2\text{-Br-4,5-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_2$; **94, 109** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 2\text{-I-4,5-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_2$; **95, 110** $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 1\text{-пропил-1H-индол-3-ил}$; **96, 111** $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$

Схема 17

Наличие в положении C-2 (Ar) электронодонорных заместителей в соединениях **89** (Ar = 4-MeOC₆H₄), **91** (Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃) и **92** (Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂) приводит к увеличению времени реакции и снижению выхода соответствующих соединений **104** (38%, 1 ч), **106** (42%, 1.5 ч) и **107** (44%, 1.5 ч) по сравнению с соединениями **99** (Ar = Ph, 66%, 0.5 ч) и **105** (Ar = 4-O₂NC₆H₄, 79%, 0.5 ч) (Схема 17).

Строение продуктов **99'** и **104** было подтверждено с помощью РСА монокристалла, выращенного медленным испарением из раствора в *n*-бутаноле и хлороформе соответственно. Монокристалл соединения **99'** представляет собой сокристалл пиридо[2,1-*a*]изохинолина **99** с 2,3,5,6-тетрахлоргидрохиноном в соотношении 2:1, который кристаллизуется в пространственной группе P 2₁/c моноклинной сингонии (Рисунок 5). Кристалл соединения **104** характеризуется пространственной группой P $\bar{1}$ триклинной сингонии.

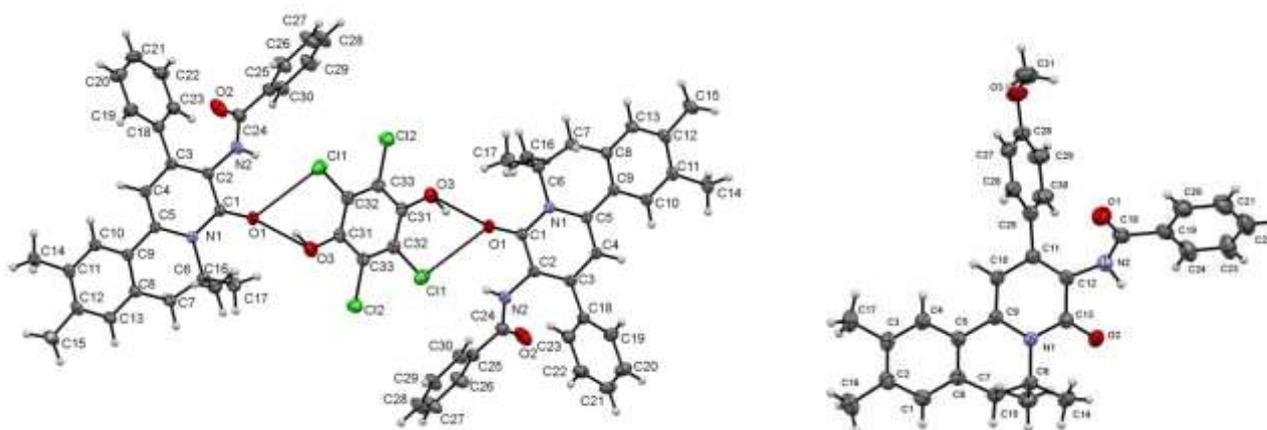


Рисунок 5. Структура молекулярного комплекса **99'** (слева) и соединения **104** (справа) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

В спектрах ЯМР ^1H соединения **99** регистрируются сигналы протонов 6- Me_2 при 1.73 м.д. и метиленовых протонов при 2.93 м.д. в виде синглетов. Сигнал протона Н-1 резонирует в области 6.77 м.д., а протон NH-группы смещен в слабое поле при 8.38 м.д. В ЯМР ^{13}C спектре соединения **99** число атомов углерода соответствует предложенной структуре, но стоит отметить, что сигналы атомов углерода С-4 регистрируются при 161.3 м.д., а атомов углерода амидной группы 3- NHCOPh регистрируются в более слабом поле в области 165.2 м.д. В ИК-спектре соединения **99** наблюдаются полосы поглощения характерные для валентных колебаний NH-группы при 3347 см^{-1} , а также присутствуют две интенсивные полосы валентных колебаний групп $\text{C}=\text{O}$ при 1686 и 1634 см^{-1} . Строение соединений **97-111** подтверждено аналогичным образом с использованием спектроскопии ИК и ЯМР.

С целью получения бензо[с]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-онов, изображенных на схеме 18, нами было проведено взаимодействие тетрагидропиридо-[2,1-*a*]изохинолинов **82**, **84**, **88**, **89**, **91** и **92** с оксихлоридом фосфора при кипячении.

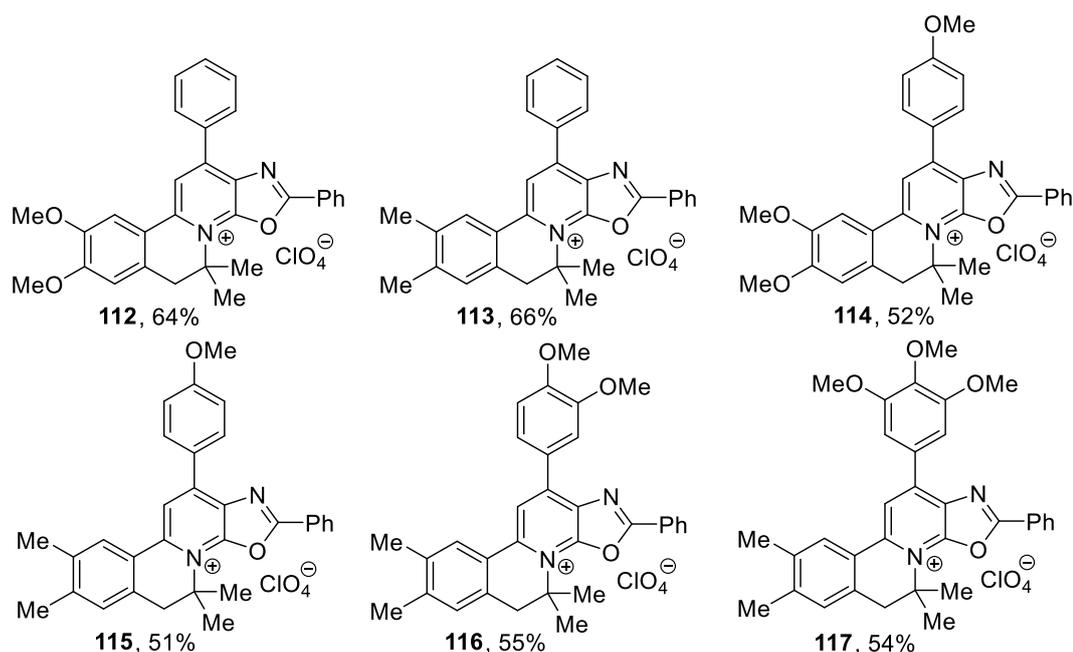
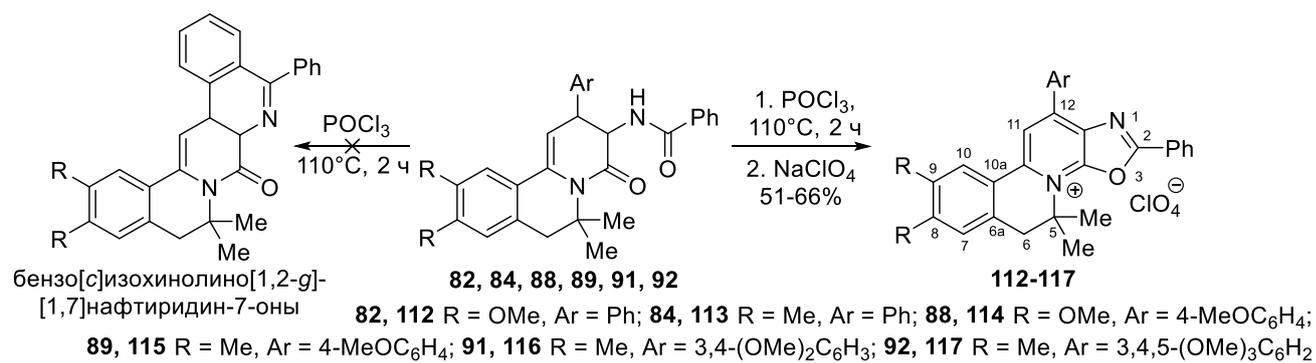


Схема 18

Было показано, что неожиданным продуктом этого взаимодействия были соли оксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолиния, которые мы выделяли в виде перхлоратов **112-117** путем обмена аниона в водном растворе NaClO₄ (Схема 18).

Полученные нами перхлораты **112-117** представляют собой кристаллические соединения от желтого до оранжевого цвета. Их строение подтверждено совокупностью данных ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии. В ИК-спектре соединения **113** отсутствуют сигналы валентных колебаний NH-группы и двух N-C=O групп, но имеется полоса поглощения при 1629 см⁻¹, которая относится к колебаниям связи C(2)=N(1), а также интенсивная полоса поглощения при 1570 см⁻¹, относящаяся к деформационным колебаниям оксазольного фрагмента -N=C-O-. В ИК-спектрах также присутствует характеристическая высокоинтенсивная полоса, отвечающая поглощению перхлорат анионов при 1089-1095 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектре соединения **113** стоит отметить, что сигналы некоторых протонов смещены в область слабого поля, например, ароматические протоны обоих бензольных колец (2- и 12-Ph) резонируют в области 7.73-8.58 м.д., а протон Н-11 при 8.76 м.д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода C-2 и C-12 проявляются в области 162.3 и 117.3 м.д. соответственно. Строение 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолинов **112** и **114-117** подтверждали аналогичным образом.

Соль 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолиния **113** при кипячении в водно-спиртовом растворе NaOH превращалась в смесь бензамида **99** и бензимидата **118** в соотношении 1:1 (по данным спектра ЯМР ¹H) (Схема 19). Однако обработка реакционной смеси 6N HCl, после кипячения солей **113**, **106** и **107** в водно-спиртовом растворе NaOH, приводит к образованию только амидов **99**, **106** и **107** с выходами 50–55%. Кипячение амидов **99**, **106** и **107** в POCl₃ приводит вновь к их циклизации в соли 5,6-дигидрооксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолиния **113**, **116** и **117** (Схема 19).

Смесь соединений **99** и **118** не удалось разделить при помощи колоночной хроматографии из-за близких значений R_f, поэтому нами были зарегистрированы и проанализированы спектры ИК- и ЯМР ¹H, ¹³C этой смеси. ЯМР спектры бензимидата **118** похожи на спектры бензамида **99**, при этом в спектре ЯМР ¹H бензимидата **118** имеется триплет при 1.39 м.д. и квартет при 4.38 м.д. группы NCOEt с ³J = 7.0 Гц. В то же время в спектре ЯМР ¹³C сигналы атома углерода N-C=O наблюдаются в области 166.6 м.д., а фрагмента имидоэфира (N=C-O) при 159.2 м.д. При анализе ИК-спектра

этой смеси можно выделить характерные полосы колебаний для азометиновой связи (C=N) в области 1640 см^{-1} и имидоэфирной связи (C=O) при 1279 см^{-1} , что подтверждает образование бензимида **118**.

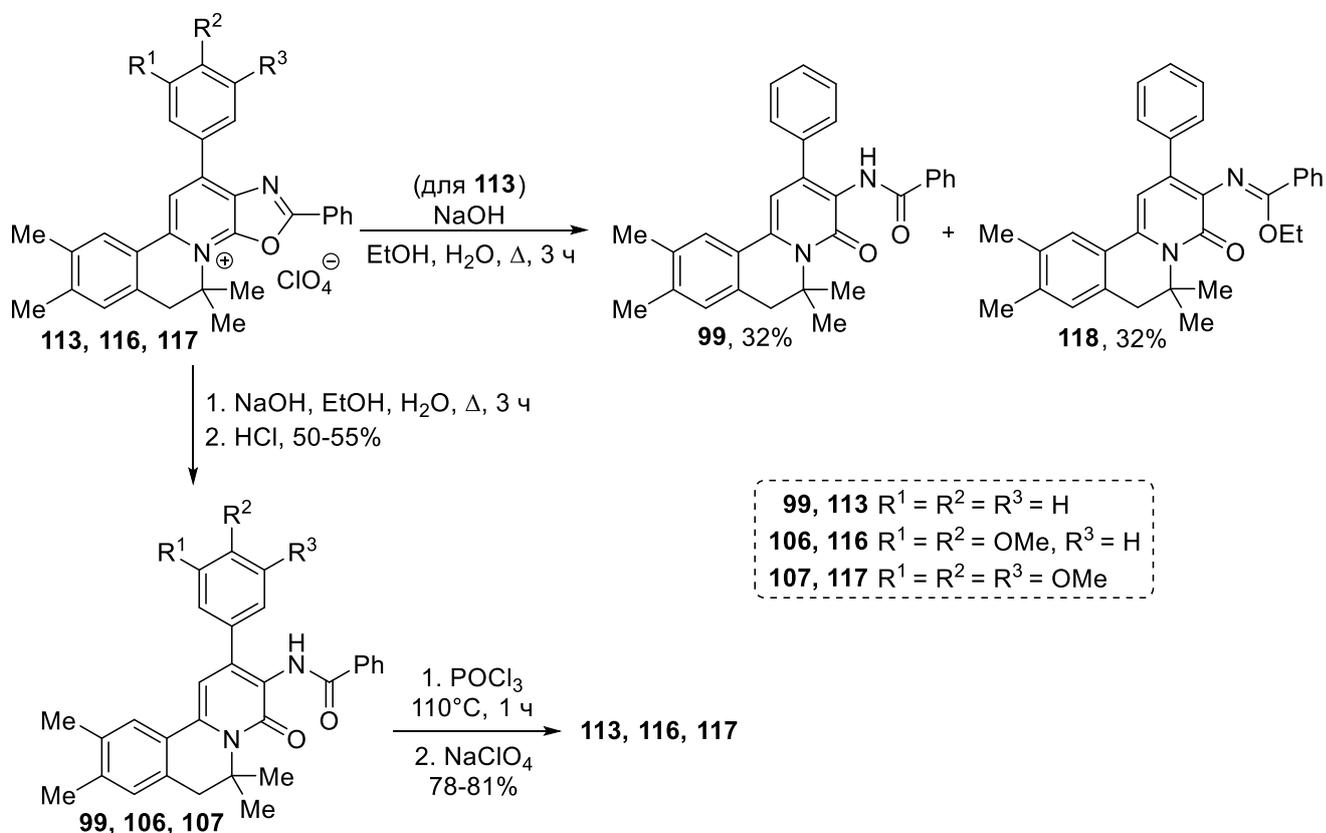
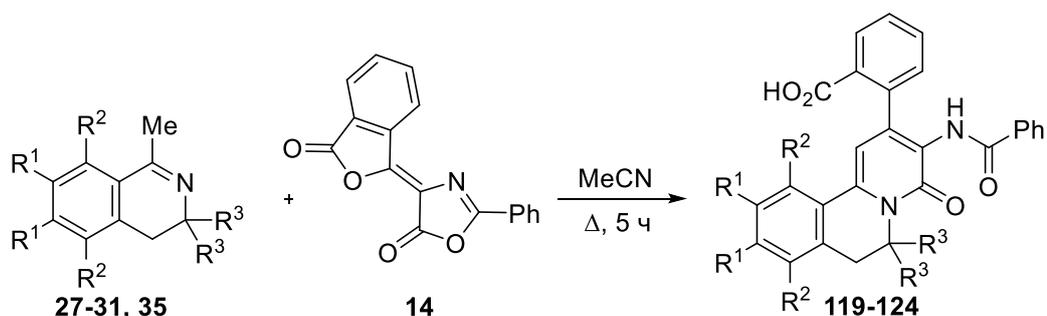


Схема 19

2.2.3. Реакции 4-(3-оксо-2-бензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами

Реакция азлактона **14** с 3,4-дигидроизохинолинами ранее не изучалась. Мы исследовали взаимодействие этих соединений. Было установлено, что при нагревании в растворе ацетонитрила в течение 5 ч 2-фенил-4-фталидилиден-5-оксазолон **14** вступает во взаимодействие с 3,4-дигидроизохинолинами **27-31** и **35**, образуя пиридо[2,1-*a*]-изохинолины **119-124** с выходами 74–83% (Схема 20). Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектров, а состав элементным анализом.



27, 119 $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$; **28, 120** $R^1 + R^1 = -\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$;

29, 121 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$; **30, 122** $R^1 + R^1 = -(\text{CH}_2)_4-, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$;

31, 123 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{Me}$; **35, 124** $R^1 = \text{OMe}, R^2 = R^3 = \text{H}$

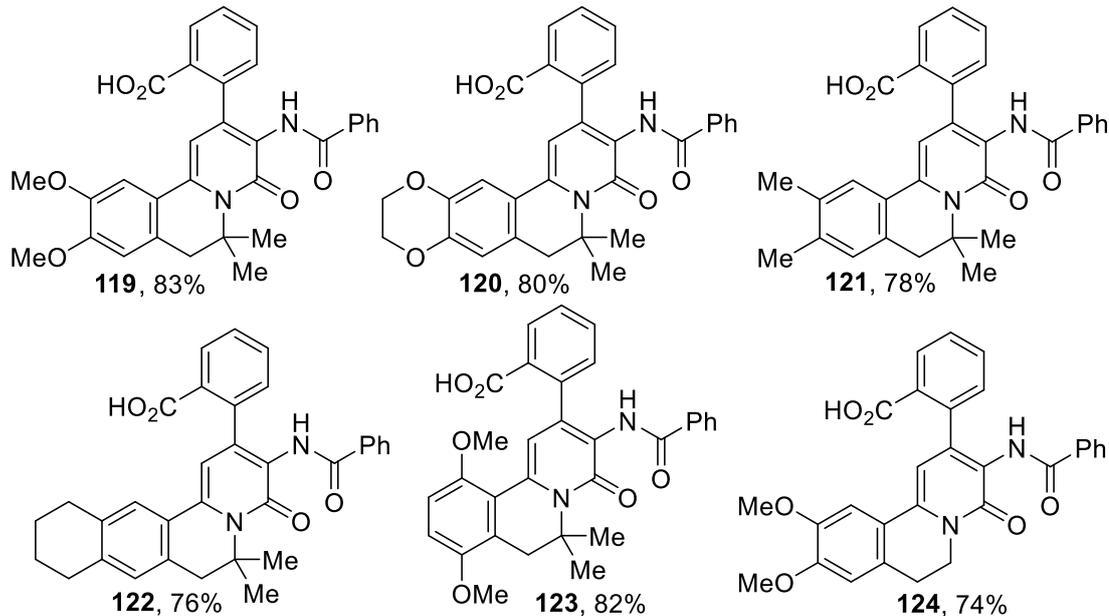


Схема 20

В ИК-спектрах соединений **119-124** наблюдаются валентные колебания карбонильной группы при $1726-1735 \text{ см}^{-1}$ и широкая группа полос колебаний гидроксила в области $2444-3130 \text{ см}^{-1}$. Полоса валентных колебаний NH-связей в области $3182-3388 \text{ см}^{-1}$ и две полосы в областях $1661-1674$ и $1632-1648 \text{ см}^{-1}$ подтверждают наличие двух -N-C=O групп. Из-за плохой растворимости спектры ЯМР соединений **119, 122** и **124** были зарегистрированы в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$. В спектрах ЯМР ^1H соединений **119-124** регистрируется синглет протона Н-1 в области 6.50-7.14 м.д., а в области 7.25-8.53 м.д. имеется девять протонов двух ароматических ядер: бензамидного и 2- $\text{HO}_2\text{C}_6\text{H}_4$. Вместе с этим в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы в области 157.0–161.3, 165.5–172.9 и 167.6–174.2 м.д., которые соответственно относятся к атомам углерода C-4, NHCO и CO_2H .

Поскольку попытки кислотного и щелочного гидролиза амидной группы в соединениях **119-124** приводили к трудноразделимым смесям, мы изучили возможность ее гидроинолиза. Нагревание соединений **119-124** в гидразингидрате в течение 5 ч

привело к образованию ранее неизвестной гетероциклической системы 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-диона **125-130** с выходами 92–95% (Схема 21).

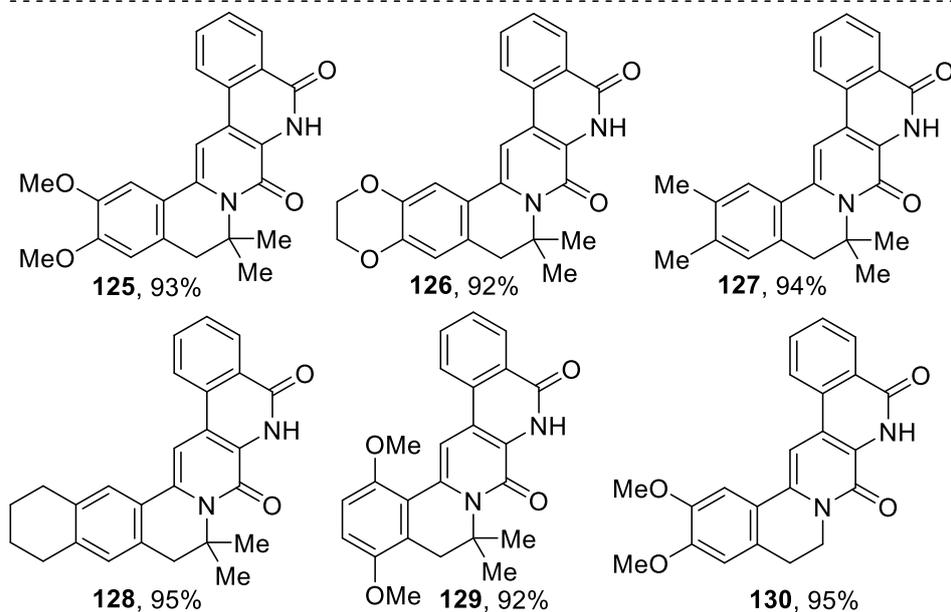
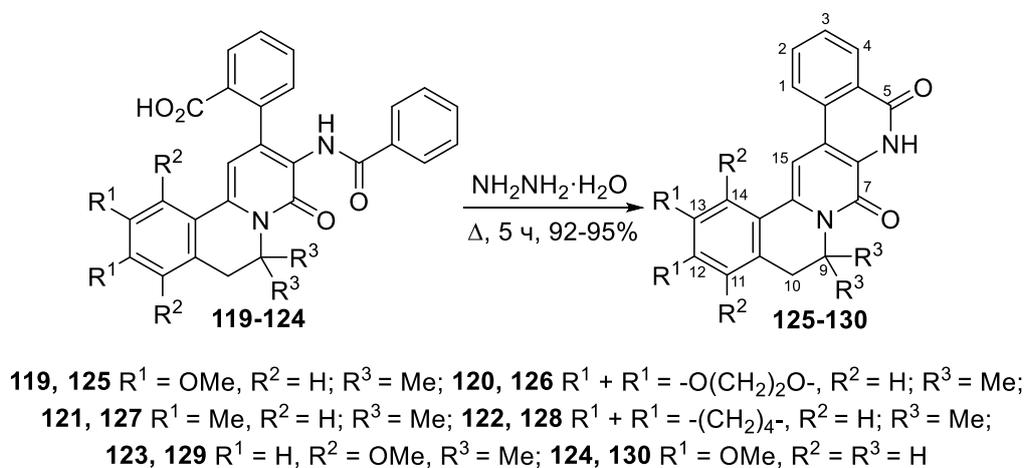


Схема 21

Соединения **125-130** имеют плохую растворимость в большинстве органических растворителей, поэтому спектры ЯМР для них были зарегистрированы в растворе $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , записанных в $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, отсутствуют сигналы ядер атомов C(15)-H. В то же время на примере соединения **125** эти сигналы фиксируются при замене растворителя на $\text{DMSO}-d_6$. По-видимому, это связано с пиридон-пиридольным таутомерным равновесием [292–295] (Схема 22), которое зависит от таких факторов как температура, концентрация, рН-среды и природа растворителя [296]. Когда скорость протонного обмена высока, в спектрах ЯМР наблюдается усредненный сигнал двух таутомерных форм. При низкой скорости могут фиксироваться обе таутомерные формы [297]. Если скорость превращения имеет промежуточное значение, то сигналы

уширяются, а в ряде случаев становятся малоразличимы. Подобное поведение для пиридонов-2 фиксировалось ранее неоднократно.

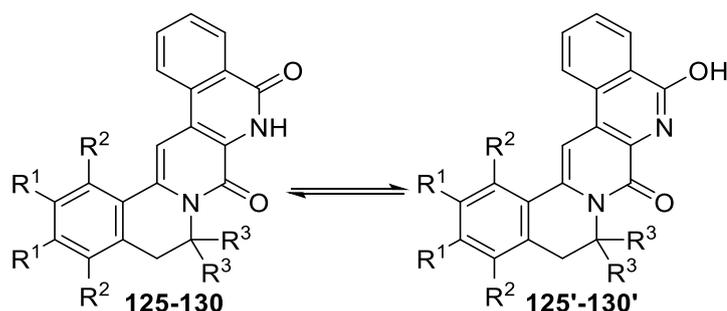


Схема 22

В ИК-спектрах соединений **125-130** имеются полосы валентных колебаний связи NH в области $3163\text{--}3223\text{ см}^{-1}$, а также две полосы колебаний карбонила амидных групп при $1658\text{--}1667$ и $1646\text{--}1649\text{ см}^{-1}$. В спектре ЯМР ^{13}C регистрируются сигналы атомов углерода C-5 и C-7 в области слабого поля при $165.2\text{--}166.0$ и $160.8\text{--}164.2$ м.д.

Известно, что атом галогена в α -положении от азота пиридинового цикла легко вступает в реакцию нуклеофильного замещения [298]. Нагреванием 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-диона **127** с POCl_3 в течение 30 мин нами был получен 5-хлорбензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-7-он **131** с выходом 75%. Нагревание хлорпроизводного **131** в избытке морфолина с выходом 65% привело к замещению атома галогена с образованием люминесцентного производного **132**. Соединение **131** может служить удобным строительным блоком для синтеза новых люминесцентных красителей (Схема 23).

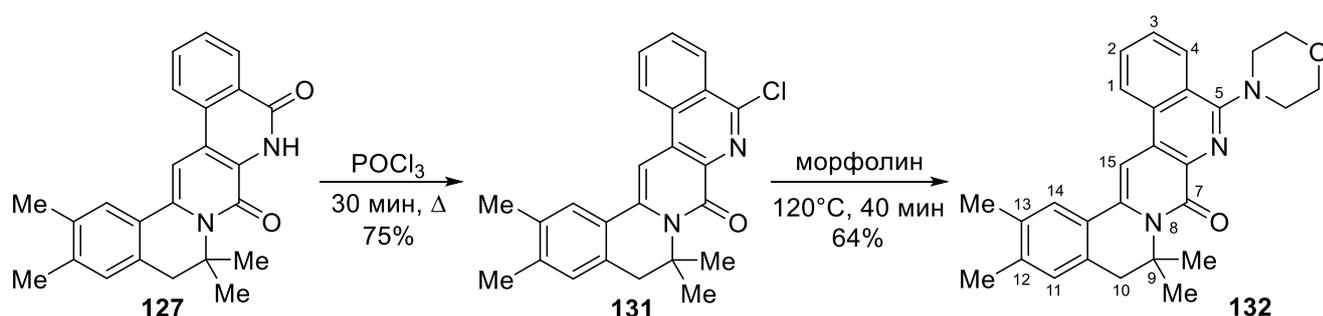


Схема 23

В ИК-спектре соединения **131** отсутствуют сигналы колебаний NH-группы, но имеется полоса, отвечающая колебаниям группы 7-(NC=O) при 1667 см^{-1} . Полученное соединение хорошо растворимо в органических растворителях. В его спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C , зарегистрированных в CDCl_3 , присутствуют сигналы всех протонов и атомов углерода, имеющих в молекуле. В частности, в спектре ЯМР ^1H имеется синглет

протона Н-15 при 6.99 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C сигнал, связанного с ним углерода С-15 регистрируется при 95.6 м.д. Наличие в соединении **132** морфолинового фрагмента подтверждается сигналами двух мультиплетов в спектре ЯМР ^1H в области 3.33–3.38 м.д. ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$) и 3.84–3.92 м.д. ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$).

2.2.4. Реакции 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4H)-онов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами

Реакции 3,4-дигидроизохинолинов **27-35** с азлактонами **15-21** ранее не были изучены. Мы исследовали взаимодействие этих соединений в различных условиях. Нагревание азлактона **15** и 3,4-дигидроизохинолина **27** в EtOH приводило к многокомпонентной смеси, по-видимому, в результате взаимодействия азлактона с растворителем. При проведении реакции между азлактонами **15, 20** и изохинолином **27** при нагревании в отсутствии растворителя фиксировалось осмоление. В то же время, при кипячении растворов (4Z)-(этоксиметилен)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-она **15** и 6,7-диметокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **27** в MeCN в течение 2 ч был получен ярко-бордовый продукт конденсации этих соединений, имеющий сопряженную структуру **133** (Схема 24). Предлагаемый механизм образования соединения **133** представлен на схеме 24.

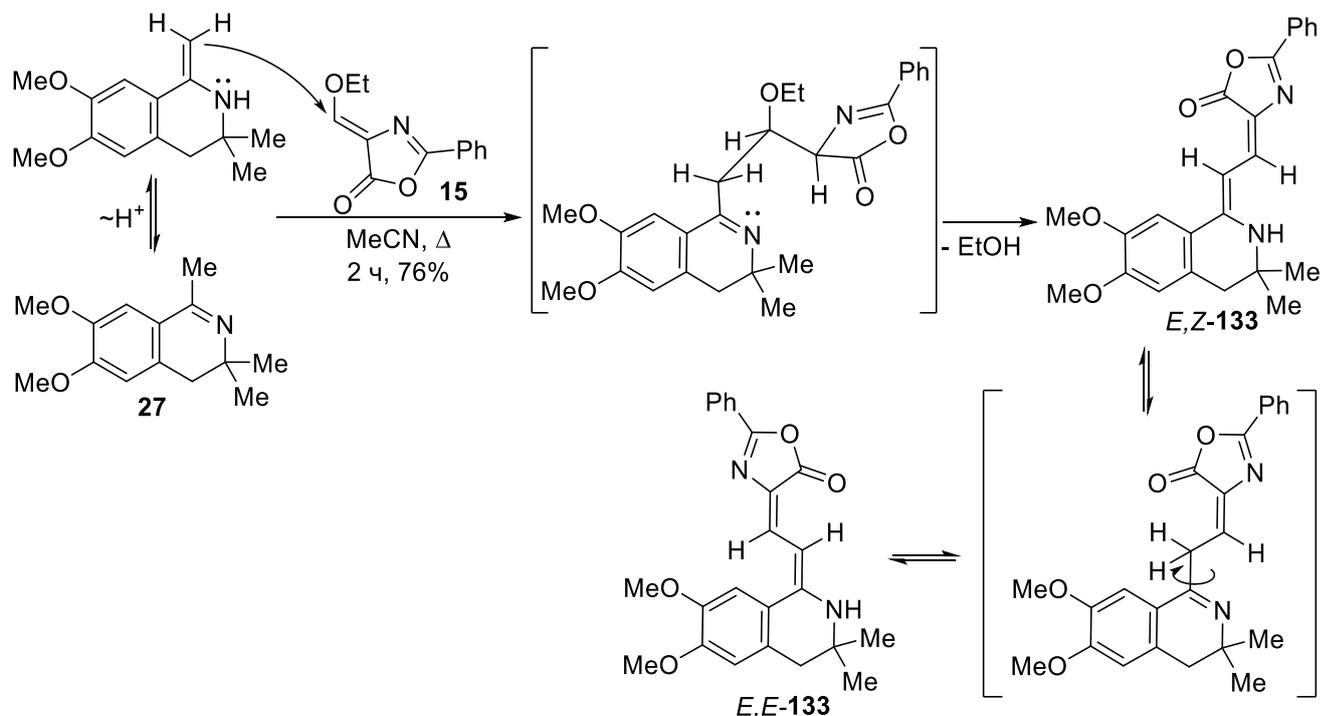


Схема 24

Соединение **133** образуется в виде смеси *E,E*- и *E,Z*-изомеров, способных

превращаться друг в друга в результате енамино-иминной таутомерии (Схема 24). Существование этих изомеров зафиксировано методом ЯМР спектроскопии (Рисунок 6).

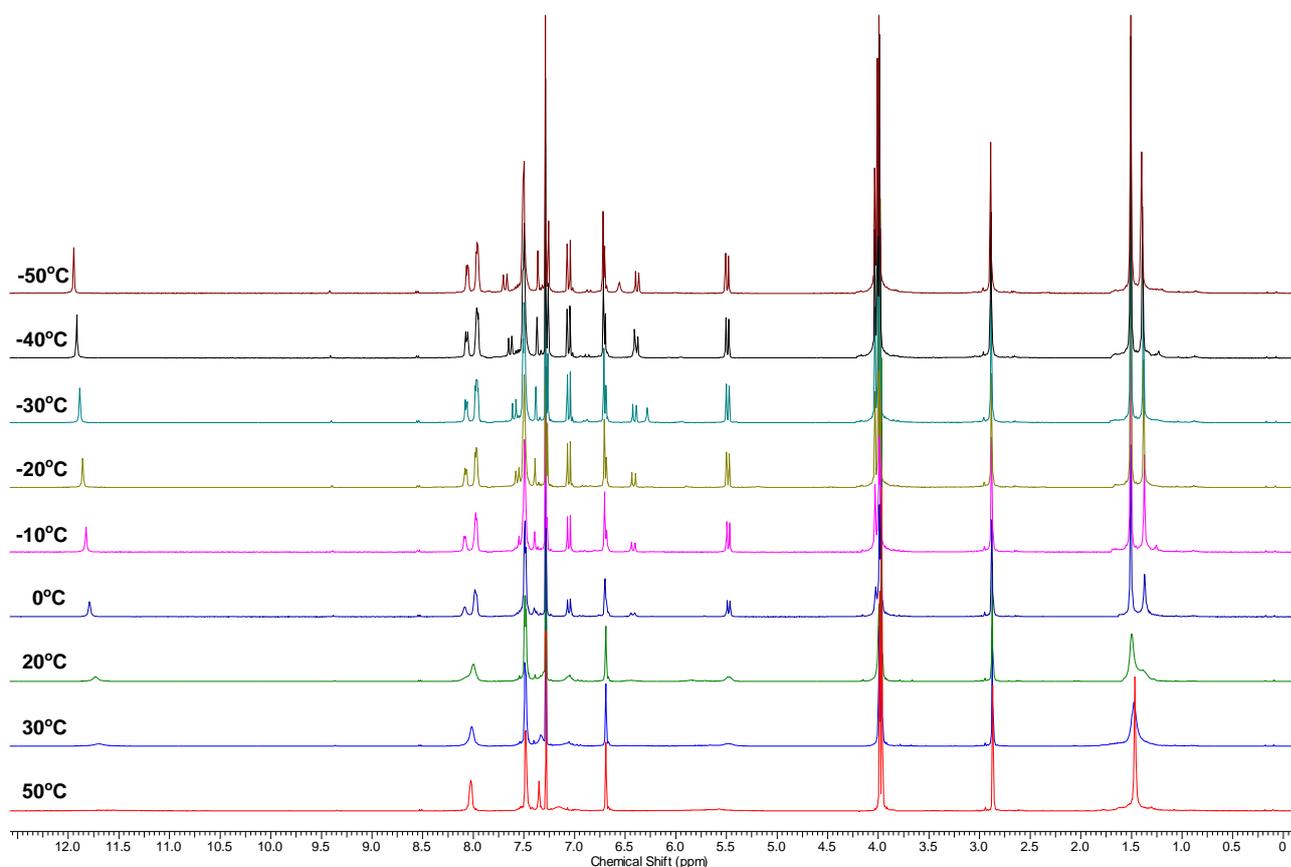


Рисунок 6. ЯМР ^1H спектры соединения **133**, зарегистрированные при различной температуре (400 МГц, CDCl_3).

В спектрах ЯМР ^1H соединения **133**, зарегистрированных в CDCl_3 при 20–50°C, наблюдается уширение сигналов протонов при двойной связи, а также протонов ароматического кольца и NH-группы изохинолинового фрагмента (Рисунок 6). Уже при 0°C в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C фиксируется два набора сигналов. При –30°C были зарегистрированы хорошо разрешенные ЯМР спектры. Соотношение *E*-,*Z*/*E*-,*E*-изомеров соединения **133** было установлено по интегральным интенсивностям сигналов атомов водорода H-1 в спектрах ЯМР ^1H и составляет соответственно 1.4:1.0.

Для однозначного установления конфигурации продукта **133** были выполнены двумерные эксперименты ЯМР (^1H – ^1H NOESY, ^1H – ^{13}C HSQC и ^1H – ^{13}C HMBC) (Рисунки 7 и 8). Основные корреляции в спектрах ^1H – ^{13}C HMBC и ^1H – ^1H NOESY изображены на рисунке 9. В спектре ^1H – ^{13}C HMBC (Рисунок 7) наблюдаются кросс-пики протонов H-1 (7.02 м.д. для *E*-,*Z*-**133** и 7.76 м.д. для *E*-,*E*-**133**) с атомом углерода C-5' (168.5 м.д.), что свидетельствует о том, что в обеих структурах азлактоновый фрагмент молекулы не изменяется.

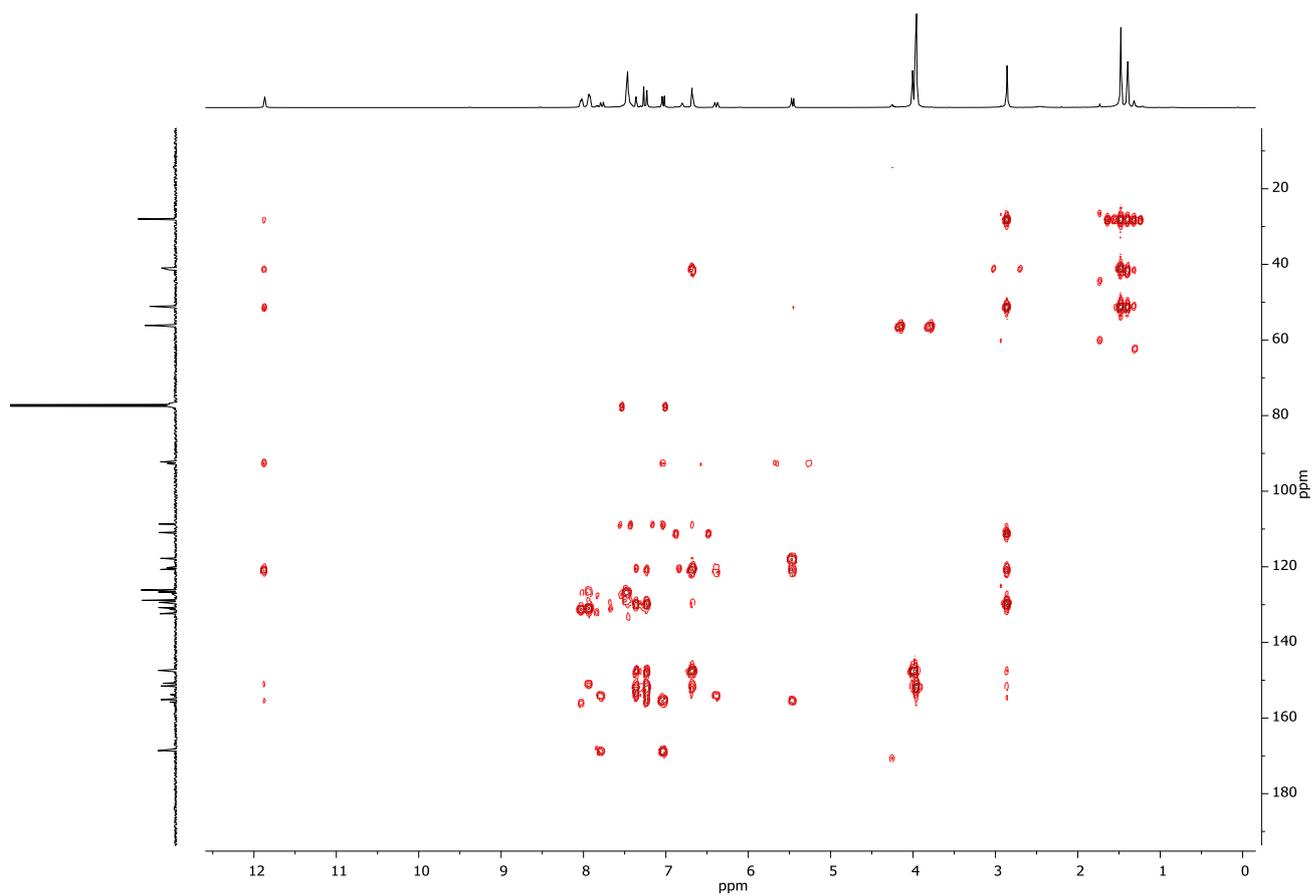


Рисунок 7. ^1H - ^{13}C HMBSC спектр соединения **133** (CDCl_3 , -30°C).

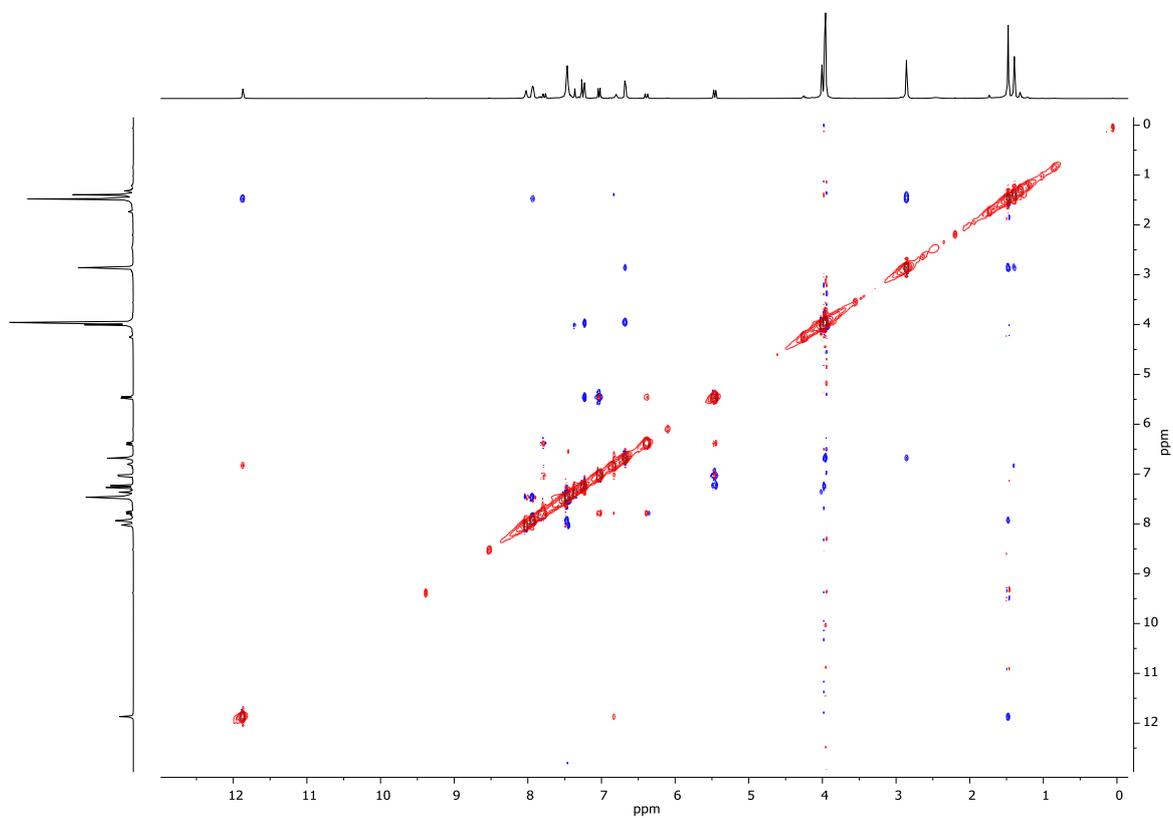


Рисунок 8. ^1H - ^1H NOESY спектр соединения **133** (CDCl_3 , -30°C).

Важным для подтверждения строения, образующегося изомера *E*-,*Z*-**133**, является кросс-пик атома Н-2 (5.45 м.д.) и Н-8'' (7.21 м.д.), который регистрируется в двумерном спектре ^1H - ^1H NOESY (Рисунок 8). Протоны Н-1 и Н-2 в изомере *E*-,*Z*-**133** резонируют в виде дублетов соответственно при 7.02 и 5.45 м.д. ($^3J = 11.4$ Гц), а для соединения *E*-,*E*-**133** при 7.76 и 6.38 м.д. ($^3J = 13.6$ Гц). Большое значение $^3J_{1\text{-CH}, 2\text{-CH}}$ в этом соединении свидетельствует о трансoidalном расположении связей и небольшом изменении геометрии этих фрагментов в обоих изомерах. В ИК-спектре соединения **133** имеется полоса колебаний группы NH при 3310 см^{-1} , а также присутствует характеристическая полоса поглощения группы C=O азлактонового цикла в области 1740 см^{-1} .

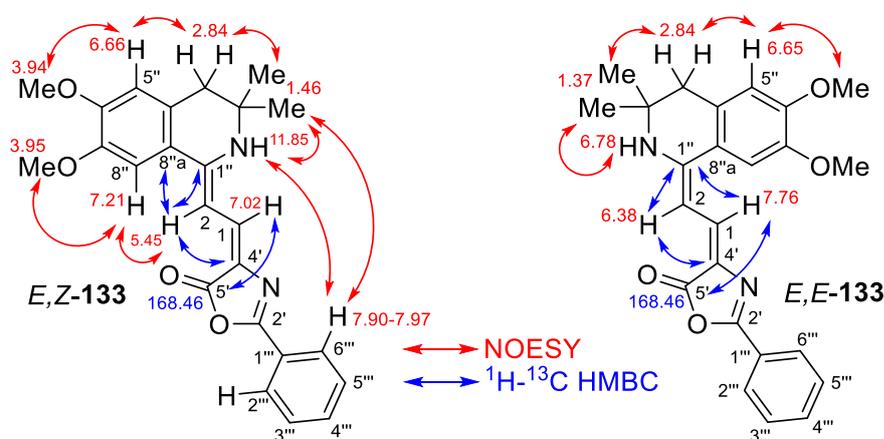


Рисунок 9. Основные корреляции в спектрах ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H NOESY соединения **133** (CDCl_3 , -30°C).

Нагревание соединения **133** в ДМФА в течение 1 ч приводит к его превращению в пиридо[2,1-*a*]изохинолин **134** с выходом 89% (Схема 25).

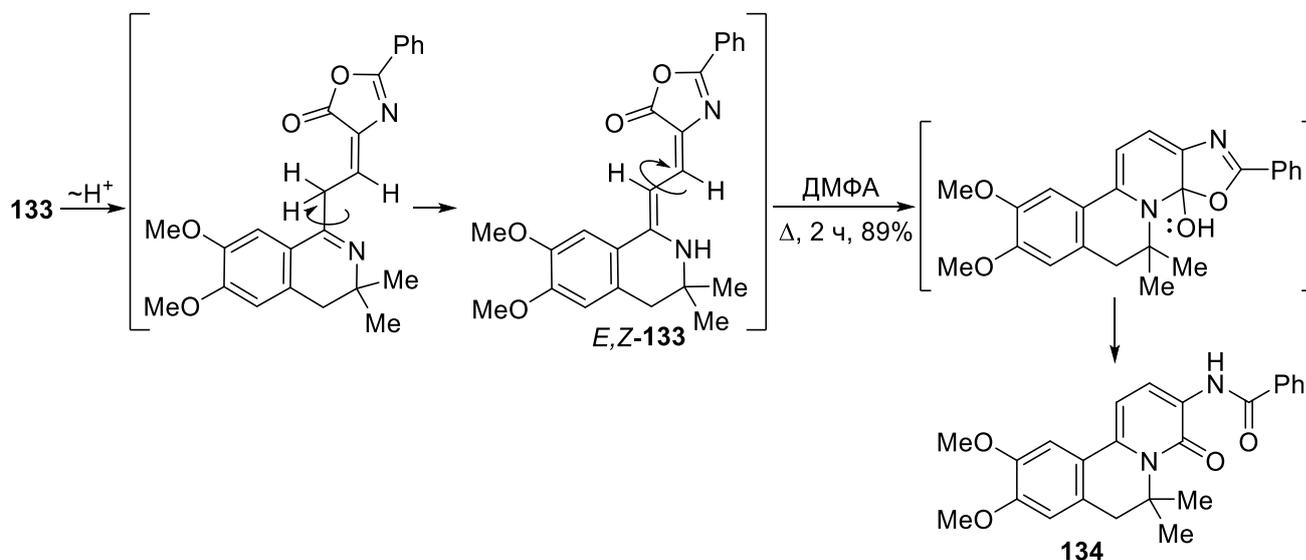


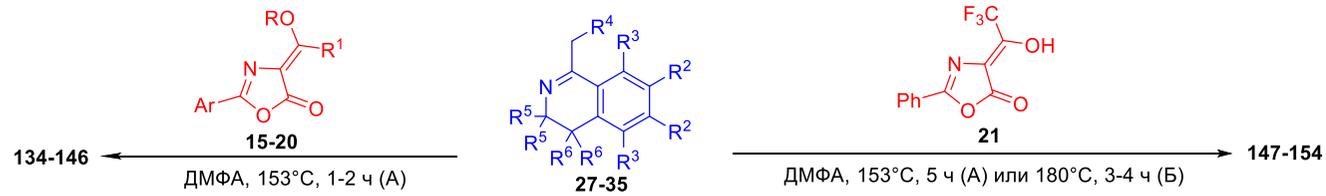
Схема 25

Более эффективным оказался одностадийный синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов **134-154**. Соединения **134-146** были получены с выходами 66–89% в результате кипячения в ДМФА азлактонов **15-20** и 3,4-дигидроизохинолинов **27-35** в течение 1–2 ч (Схема 26, Метод А).

Необходимо отметить, что азлактоны **20** и **21** в реакции с 6,7-диметокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолином **27** в этих условиях оказались более инертны. Так, при их кипячении в MeCN реакция не протекала, а при нагревании в ДМФА приводила соответственно к 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онам **145** и **147** с выходами 15 и 33%. Лучшие результаты были достигнуты при сплавлении реагентов **21** и **27-35** в отсутствие растворителя (Схема 26, Метод Б). В этом случае выходы соединений **147-154** лежат в пределах 29–56%.

Нами было установлено, что увеличение эффективного объема заместителя R⁴ в положении С(1) 3,4-дигидроизохинолина, в случае конденсации с азлактоном **21**, существенно затрудняет образование пиридинового цикла. Так, замена метильной группы (соединение **27**) на этильную (**32**) приводит к снижению выхода 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов с 52% (**147**) до 29% (**152**), а при использовании стерически затрудненного 3,4-дигидроизохинолина **33** (R⁴ = *i*-Pr), продукт его конденсации с азлактоном **21** в этих условиях получен не был. Увеличение акцепторных свойств заместителя в ароматическом ядре азлактонов **15-18** ведет к увеличению выхода продуктов **134-137** с 70% для 4-(этоксиметилиден)-2-(4-метоксифенил)-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **16** до 89% для 4-(этоксиметилиден)-2-(4-нитрофенил)-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **18** (Схема 26).

Состав соединений **134-154** подтвержден данными элементного анализа, строение доказано данными спектроскопии ИК и ЯМР, а для соединений **140** (CCDC 2083955) и **143** (CCDC 2083956) дополнительно подтверждено рентгеноструктурным анализом (Схема 26). Монокристаллы соединений **140** и **143** получены медленным испарением из раствора CHCl₃. По данным РСА 6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-он **140** (C₂₆H₂₆N₂O₂) кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе *P*2₁/*c* моноклинной сингонии, а производное **143** кристаллизуется в виде кристаллосольвата с CHCl₃ и характеризуется пространственной группой *P*-1 триклинной сингонии.



15 R = Et, R¹ = H, Ar = Ph; **16** R = Et, R¹ = H, Ar = 4-MeOC₆H₄; **17** R = Et, R¹ = H, Ar = 4-ClC₆H₄; **18** R = Et, R¹ = H, Ar = 4-O₂NC₆H₄; **19** R = Et, R¹ = Me, Ar = Ph;
20 R = H, R¹ = Me, Ar = Ph; **27** R² = OMe, R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = Me; **28** R² + R² = -(CH₂)₂O-, R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = Me; **29** R² = R⁵ = Me, R³ = R⁴ = R⁶ = H;
30 R² + R² = -(CH₂)₄-, R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = Me; **31** R² = R⁴ = R⁶ = H, R³ = OMe, R⁵ = Me; **32** R² = OMe, R³ = R⁶ = H, R⁴ = R⁵ = Me;
33 R² = OMe, R³ = R⁶ = H, R⁴ = *i*-Pr, R⁵ = Me; **34** R² = OMe, R³ = R⁴ = H, R⁵ = R⁶ = Me; **35** R² = OMe, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H

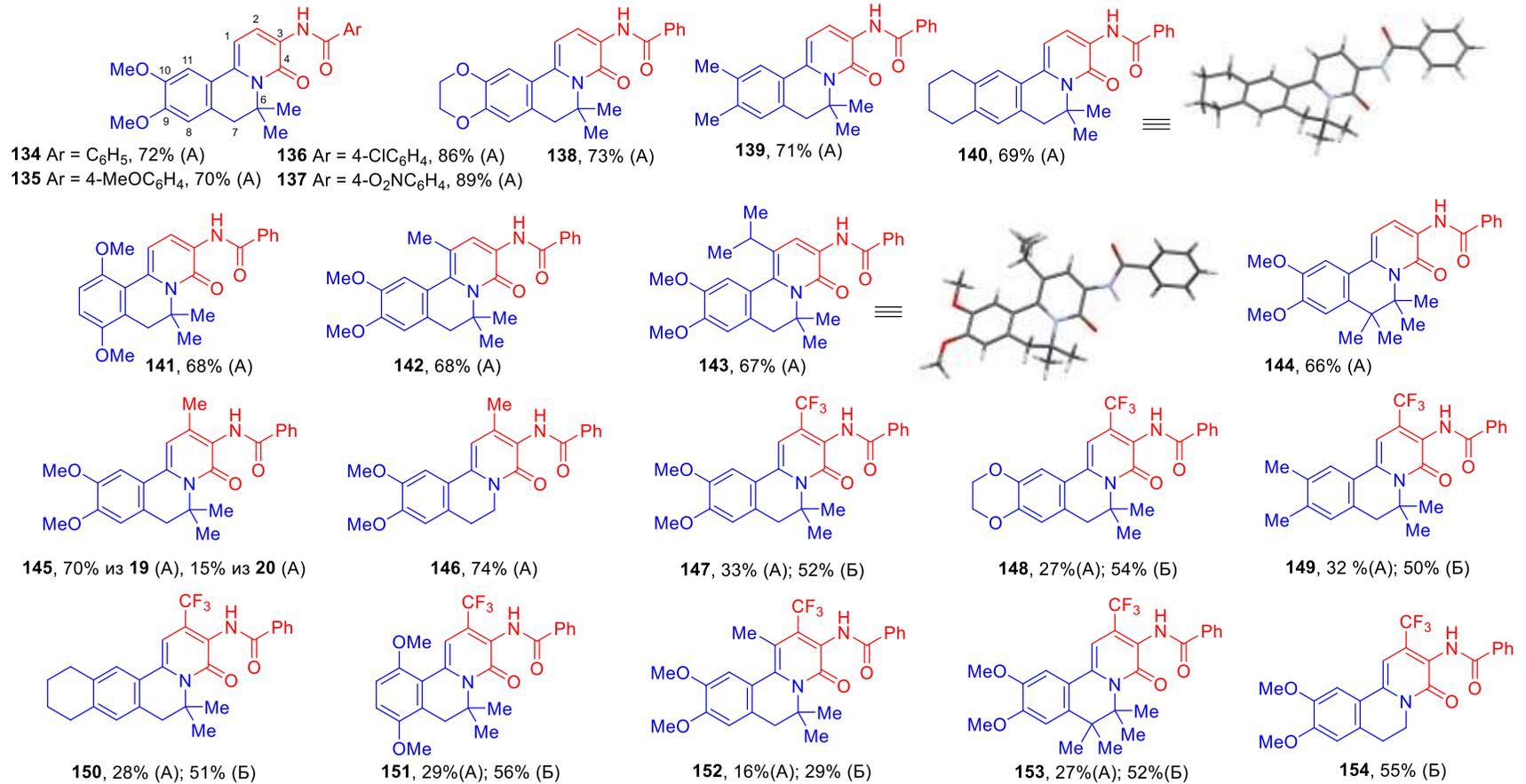


Схема 26

В ИК-спектрах соединений **134-146** в диапазоне 1580–1676 см⁻¹ имеются полосы поглощения валентных колебаний N-C=O. Также в ИК-спектре этих соединений присутствуют полосы валентных колебаний NH-связей (3330–3369 см⁻¹), хотя в то же время для соединений **145** и **146**, содержащих 2-Me группу, наблюдается смещение этой полосы в длинноволновую область соответственно до 3276 и 3210 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H сигналы протонов NH-группы соединений **134-144** резонируют в диапазоне 9.25–9.38 м.д., а для соединений **145** и **146** эти значения наблюдаются при 8.31 и 8.41 м.д. соответственно. Установлено, что одним из характерных спектральных признаков в спектрах ЯМР ¹H для соединений **134-141** и **144** являются сигналы протонов Н-1 (6.60–7.26 м.д.) и Н-2 (8.45–8.51 м.д.) в виде дублетов с ³J = 7.8–8.0 Гц, а в соединениях **147-154** протоны Н-1 резонируют в области 6.64–7.42 м.д.

Для 6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-a]изохинолин-4-онов **134-154** сигналы карбонильных атомов углерода С-4 и 3-NHCO в спектрах ЯМР ¹³C находятся в области 158.5–161.2 и 163.1–167.1 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **147-154**, содержащих трифторметильную группу, можно наблюдать характеристичное спиновое расщепление сигналов в виде квартетов: 97.6–105.6 м.д. (³J_{C,F} = 3.5–4.3 Гц), 122.6–124.5 м.д. (¹J_{C,F} = 274.0–276.6 Гц), 122.9–124.5 м.д. (⁴J_{C,F} = 1.7 Гц) и 128.8–132.8 м.д. (²J_{C,F} = 30.3–33.0 Гц).

Нагревание амидов **97**, **134** и **147** с разбавленной серной кислотой приводит к их гидролизу до 3-амино-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-a]изохинолин-4-онов **155**, **156** и **157** с выходами 68, 64 и 70% соответственно (Схема 27). Строение этих соединений подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

С целью получения бензо[с]изохинолино[1,2-g][1,7]нафтиридин-7-она (Схема 27) по реакции Пикте-Шпенглера мы проводили нагревание амина **155** с бензальдегидом в 85% фосфорной кислоте, но, к сожалению, в результате этого образуется сложная реакционная смесь. При использовании более мягких условий реакция не протекала.

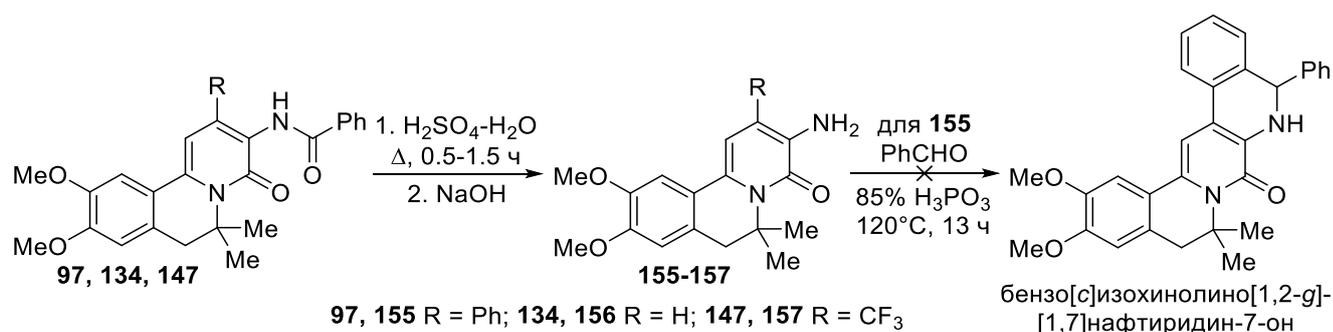


Схема 27

2.2.5. Реакции (*rac*)-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов* с азлактонами

Одними из объектов нашего исследования были выбраны 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридины **36** и **37** [279], потому что эти соединения являются аналогами 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов, в связи с этим представлялось необходимым изучить их взаимодействие с азлактонами. Нагревание смеси *Z*- и *E*-изомеров 4-бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **1** (в соотношении 1:1) и 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридинов **36** и **37** в MeCN в течение 2 ч привело к образованию изомерной смеси ранее неизвестных тетрагидроферроцено[а]хинолизинов **158** и **159** с суммарными выходами соответственно 91 и 97% (2,3-*цис*-/*транс*-**158**, 1:4.4; 2,3-*цис*-/*транс*-**159**, 1:1.6) (Схема 28). Соотношение изомеров определяли по данным спектров ЯМР ¹H.

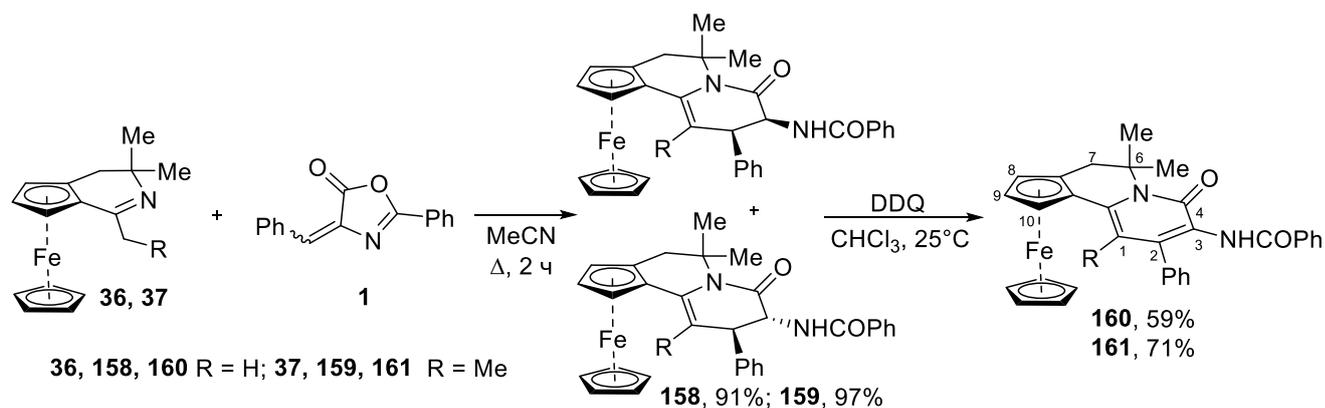


Схема 28

Наиболее эффективным реагентом для окисления ферроцено[а]хинолизинов **158** и **159** является DDQ. Взаимодействием смеси изомеров **158** и **159** с DDQ в хлороформе были получены бензамиды 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[а]хинолизин-4-она

*(*rac*)-3,4-Дигидроферроцено[с]пиридины **36** и **37** были получены из «Лаборатории синтеза активных реагентов» Института технической химии УрО РАН (г. Пермь) от к.х.н. Рожковой Ю. С.

160 и **161** с выходами 59 и 71% соответственно (Схема 28).

Строение и состав ферроцено[*a*]хинолизинов **158–161** установлен на основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектров и элементного анализа. В индивидуальном виде *цис*- и *транс*-изомеры соединений **158** и **159** нами выделены не были, поэтому подтверждение строения этих соединений проводилось на основании спектров их смеси. В ИК-спектрах соединений **158** и **159** характеристичными являются интенсивные полосы поглощения амидных N-C=O групп в интервале 1637–1697 см^{-1} , а также полосы валентных колебаний фрагментов N-H в области 3351 и 3396 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H ферроцено[*a*]хинолизинов **158–161** наблюдается синглет в диапазоне 4.02–4.15 м.д., соответствующий протонам циклопентадиенильного ферроценового кольца. Вицинальные КССВ для протонов Н-2 и Н-3 соединений *цис*-**158** и *цис*-**159** соответствуют значению 7.2 и 7.9 Гц, в то время как для *транс*-**158** и *транс*-**159** они достигают значений $^3J = 13.1$ и 14.3 Гц. В спектрах ЯМР ^1H соединений **158** и **159** присутствуют два дублета диастереотопных протонов метиленовой группы 7- CH_2 в интервалах 2.44–2.60 и 3.10–3.23 м.д. с константами взаимодействия $^2J = 14.6$ –15.5 Гц.

В окисленных ферроцено[*a*]хинолизинах **160** и **161** присутствуют сигналы валентных колебаний N-H связи при 3371 и 3324 см^{-1} , а также соответствующие полосы поглощения карбонильных фрагментов при 1675, 1639 см^{-1} и 1675, 1623 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H соединения **160** сигнал протона Н-1 резонирует в виде синглета в области 6.54 м.д. Сигналы протонов метиленовых групп 7- CH_2 проявляются в виде дублетов для соединения **160** при 2.63 и 3.37 м.д. ($^2J = 15.8$ Гц), а для соединения **161** при 2.54 и 3.33 м.д. ($^2J = 15.1$ Гц).

Изучение взаимодействия 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов **36** и **37** с 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном **14** показало, что нагревание этих соединений в MeCN в течение 4 ч приводит к 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-2-ил)бензойным кислотам **162** и **163** с выходами 51 и 76% соответственно (Схема 29).

Образование карбоксильной группы в этих соединениях подтверждает широкая полоса поглощения, связанной водородными связями, гидроксильной группы в области 2457–3094 см^{-1} и полоса валентных колебаний (C=O) карбонильной группы при 1706–1720 см^{-1} . В ИК-спектрах соединений **162** и **163** также имеется ряд характеристических полос поглощения при 3324 и 3371 см^{-1} , 1635 и 1640 см^{-1} , 1601 и 1607 см^{-1} , отвечающих

колебаниям N-H и N-C=O связей. В спектрах ЯМР ^1H ферроцено[*a*]хинолизинов **162** и **163** уширенные синглеты в области слабого поля 9.11 и 9.39 м.д., 12.70 и 12.75 м.д. соответствуют протонам NH- и CO₂H групп.

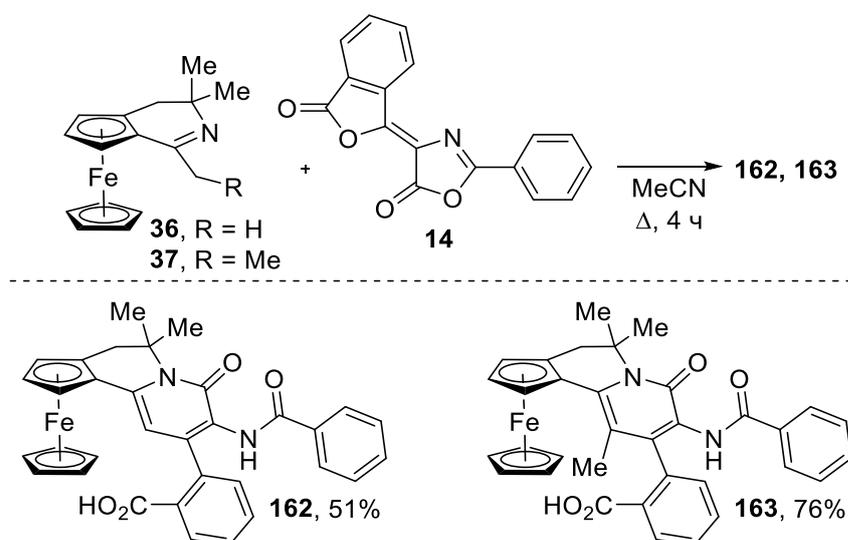


Схема 29

Нам удалось выделить и охарактеризовать продукты присоединения азлактона **15** по алкильной группе 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинов **36** и **37** (Схема 30). Нагревание этих соединений в MeCN в течение 2 ч приводит к ярко-бордовым продуктам **164** и **165**, содержащим сопряженную систему связей, имеющих строение (по данным ЯМР) *E,E*-**165** и смеси *E,E*-**164** / *E,Z*-**164** изомеров (в соотношении 1:2.9) с выходами 69 и 79% соответственно.

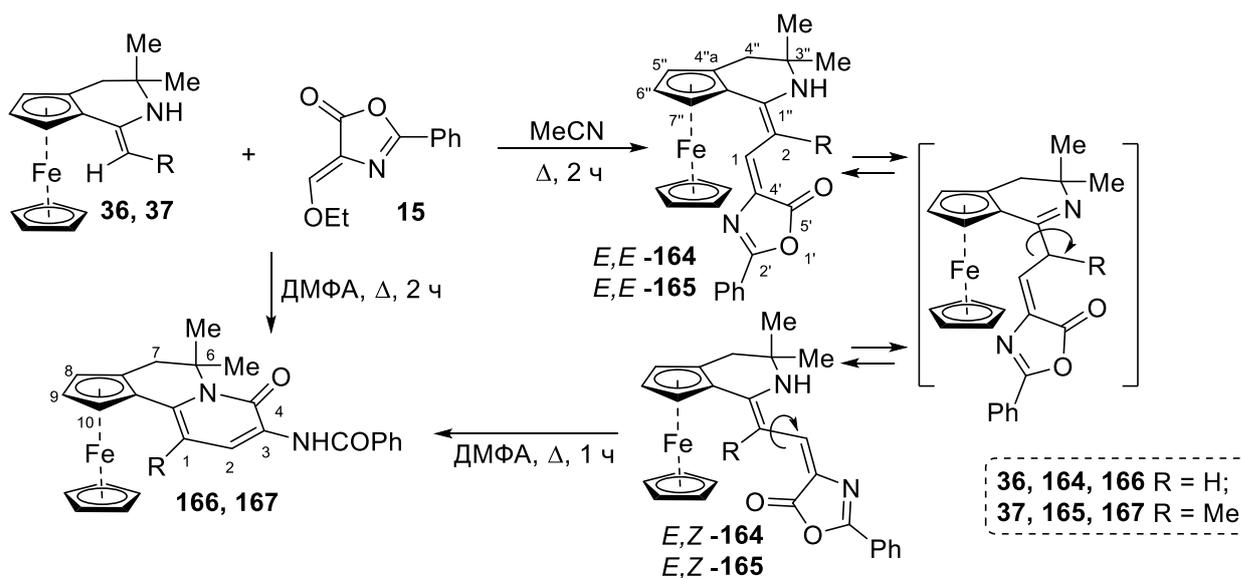


Схема 30

При нагревании смеси соединений *E,E*-**164** и *E,Z*-**164**, а также соединения *E,E*-**165** в ДМФА в течение 1 ч были получены бензамиды 3-амино-2-фенил-6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-она **166** и **167** с выходами 43 и 50% соответственно. По-видимому, в условиях реакции соединения *E,E*-**164** и *E,E*-**165** превращаются в способные к замыканию пиридинового цикла соединения *E,Z*-**164** и *E,Z*-**165** в результате имин-енаминовой таутомерии (Схема 30). Ферроцено[*a*]хинолизин-4-оны **166** и **167** с выходами 34 и 46%, соответственно, были получены также в одну стадию нагреванием исходных соединений **15** и **36**, **37** в ДМФА в течение 2 ч (Схема 30).

В ИК-спектрах соединений **165** и **166** наиболее характеристичными являются: соответствующая полоса валентных колебаний NH-связей при 3273 и 3327 см⁻¹, а также интенсивная полоса поглощения карбонильной группы азлактонового фрагмента молекулы при 1710 и 1704 см⁻¹ соответственно.

Для полного отнесения всех сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C нами были выполнены эксперименты двумерной корреляционной спектроскопии ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC (Рисунок 10).

В отличие от соединения **133**, разрешенные спектры ЯМР для соединений **164** и **165** регистрировались уже при комнатной температуре. О трансoidalном расположении протонов H-1 и H-2 в обоих изомерах соединения **164** можно судить по большой величине вицинальной КССВ: *E,Z*-**164** (³*J* = 11.2 Гц) и *E,E*-**164** (³*J* = 13.9 Гц). Важным для подтверждения конфигурации *E,E*-изомеров является наличие в эксперименте ¹H-¹H NOESY кросс-пиков между протонами H-1 и H-7'', а для *E,Z*-изомера соединения **164** – кросс-пика между H-2 и H-7'' (Рисунок 10).

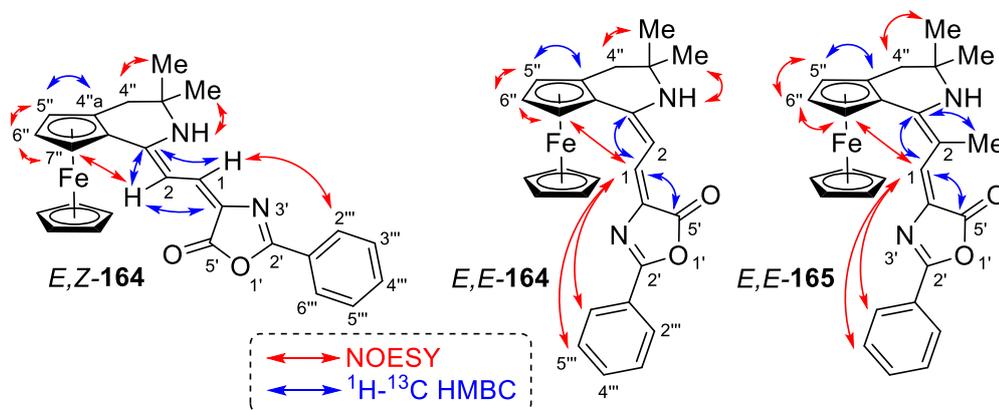


Рисунок 10. Основные корреляции в спектрах ¹H-¹H NOESY и ¹H-¹³C HMBC соединений **164** и **165** (CDCl₃, 25°C).

Строение и состав ферроцено[*a*]хинолизин-4-онов **166** и **167** подтверждено совокупностью спектральных данных и результатами элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H соединения **167** незамещенный циклопентадиенильный фрагмент регистрируется синглетом при 4.12 м.д. Диастереотопные протоны 7- CH_2 присутствуют в виде двух дублетов при 2.55 и 3.33 м.д. ($^2J = 15.1$ Гц). Протон Н-2 резонирует в виде синглета при 8.34 м.д., при этом протон NH-группы смещен в более слабое поле и наблюдается в виде уширенного синглета в области 9.33 м.д. Наличие в структуре этой молекулы двух N-C=O фрагментов подтверждается сигналами атомов углерода при 159.3 и 165.4 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . При анализе ИК-спектра следует выделить наличие полосы поглощения NH-группы при 3376 см^{-1} , а также валентные колебания N-C=O связей в области 1640 и 1670 см^{-1} . Анализ строения ферроцено[*a*]хинолизин-4-она **166** был проведен аналогичным образом.

Медленным испарением при комнатной температуре раствора соединения **167** в CHCl_3 нами были получены кристаллы, которые позволили дополнительно подтвердить строение этого соединения с использованием РСА. Ферроцено[*a*]хинолизин-4-он **167** кристаллизуется в пространственной группе $P2_1/n$ моноклинной сингонии и имеет неплоский дигидропиридиновый фрагмент (Рисунок 11).

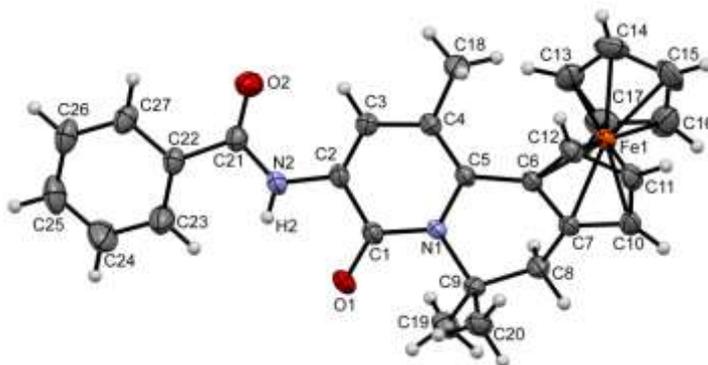


Рисунок 11. Молекулярная структура соединения **167** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью (CCDC 2113685).

2.3. Фотофизические свойства полученных соединений

Производные 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, имеющие в своей структуре фрагмент аминокислоты, представляют интерес не только как перспективные биологически активные соединения [1–7, 50–52], но и как красители для иммуноферментного анализа и гистохимического окрашивания тканей [52]. Поэтому синтезированные соединения представляли интерес как потенциальные люминофоры.

Мы исследовали фотофизические свойства полученных соединений. С целью установления зависимости «структура-свойство» полученные данные сравнивались с известными для ранее полученных производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов. Также анализ литературных данных показал, что в настоящее время отсутствуют какие-либо данные о фотофизических свойствах и, в частности, флуоресцентных свойствах производных пиридо[2,1-*a*]изохинолина. С целью установления зависимости «структура-свойство» их оптические характеристики сравнивались с известными данными для их аналогов **168-171**.

Сравнение спектра аминопиридона **74a** и соединения **168**, полученного ранее [53], показывает, что сложноэфирная группа в пиридоновом цикле **74a** приводит к гипсохромному сдвигу как максимума поглощения, так и испускания, а также существенному снижению квантового выхода люминесценции с 0.76 (для соединения **168**) до 0.05 (**74a**) (Таблица 7, Рисунок 12).

Таблица 7. Данные спектров поглощения и флуоресценции соединений **74a**, **77a-с**, **155-157**, **168** и **169** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

№	УФ-спектры		Фотолюминесценция			
	$\max \lambda_{\text{abs}}$, нм	ε , 10^3 , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (λ , нм)	λ_{ex} , нм	$\max \lambda_{\text{em}}$, нм	Сдвиг Стокса, нм (эВ)	Квантовый выход, Φ_F^*
74a	323	8.4±0.1 (323)	310; 315	415	92 (0.85)	0.05±0.00
168	236; 334	8.9±0.2 (334)	335; 350	435	101 (0.86)	0.76±0.03
77a	273; 333	9.9±0.3 (333)	320; 330; 350	427	94 (0.82)	0.31±0.01
77b	273; 331	11.8±0.4 (331)	330; 340	413	82 (0.74)	0.16±0.01
77c	270; 330	9.4±0.2 (330)	330; 340	421	91 (0.81)	0.19±0.01
155	241; 365	24.8±0.9 (365)	365	418	53 (0.43)	0.02±0.00
156	234; 295; 356	13.0±0.8 (356)	350; 355	457	101 (0.77)	0.12±0.01
157	240; 297; 368	24.7±0.8 (368)	355; 365	421	53 (0.43)	0.21±0.01
169	266, 303, 353	15.9±0.7 (353)	350; 355	442	89 (0.71)	0.18±0.01

*значение относительного квантового выхода (стандарт хинин сульфат раствор в 1M H₂SO₄, $\Phi_F = 0.54$)

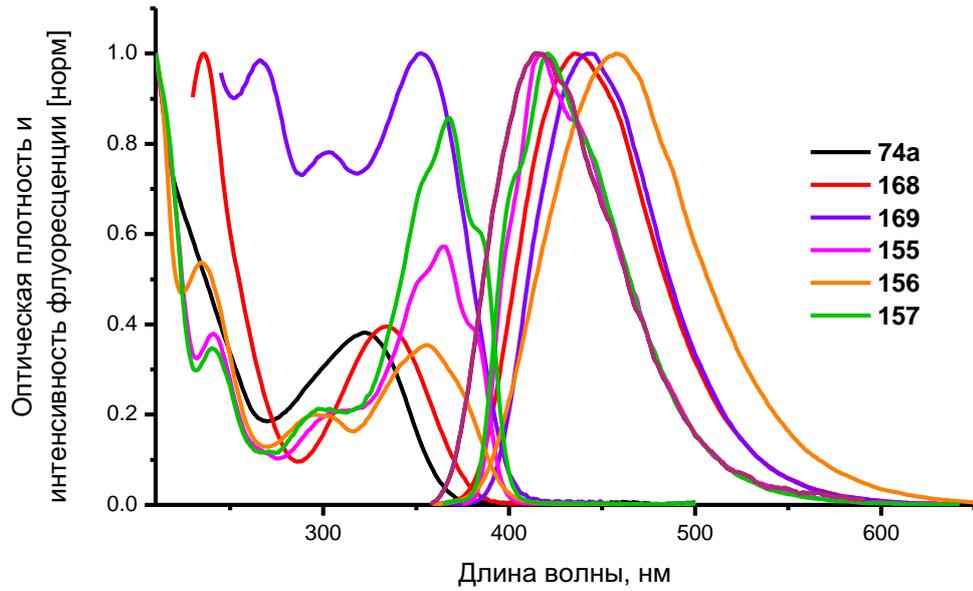


Рисунок 12. Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции соединений **74a**, **155-157**, **168** и **169** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

Среди полученных производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов лучшим квантовым выходом (0.31) обладает аминопиридон **77a** (Таблица 7, Рисунок 13).

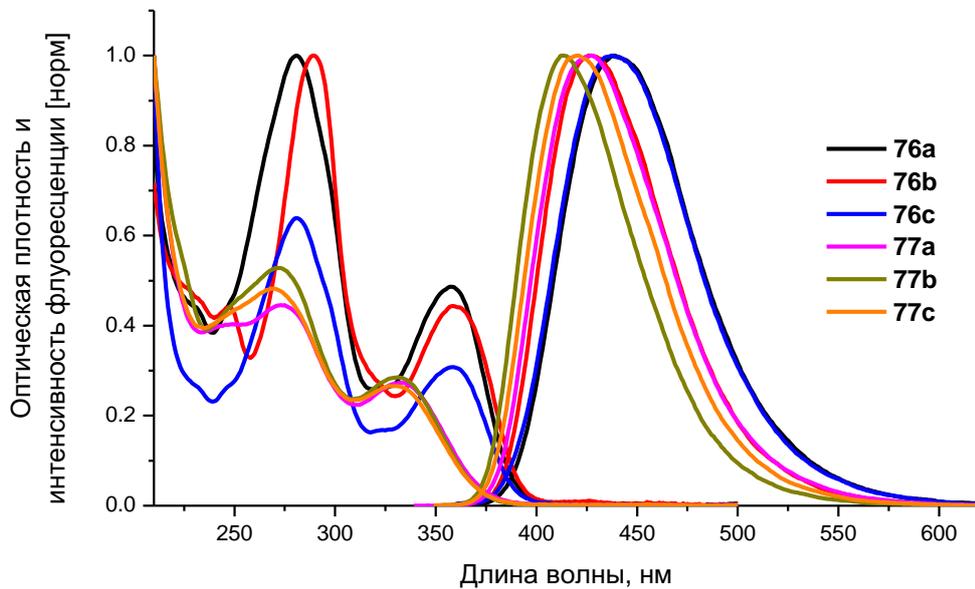


Рисунок 13. Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции соединений **76a-c** и **77a-c** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

Замена метильного заместителя на арильный в положение С(6), а также связывание пиридинового цикла и арильного заместителя мостиком, наоборот, приводит к батохромному сдвигу полосы поглощения, относящейся, по-видимому, к π - π^* переходу (334 нм – **168**, 353 нм – **169**, 365 нм – **155**). Снижение квантового выхода флуоресценции для соединения **155** (0.02), по сравнению с соединением **169** (0.18), по-видимому, связано с ростом безызлучательных потерь энергии, которые возникают в результате внутримолекулярных вращений и колебаний бензольного кольца.

Растворы амидов 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов **59a**, **97**, **134** и **170** [260] люминесцентными свойствами не обладают (Таблица 8, Рисунок 14). В то же время, бензамиды 3-амино-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов **97–111**, кроме **101**, **105** и **109**, при облучении УФ-светом, флуоресцируют в кристаллическом состоянии (Рисунок 15) с максимумом испускания при 445–488 нм (Приложение).

Таблица 8. Данные спектров поглощения и флуоресценции соединений **59a**, **97**, **134**, **147** и **170** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

№	УФ-спектры		Фотолюминесценция			
	$\max \lambda_{\text{abs}}$, нм	ϵ , 10^3 , $\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (λ , нм)	λ_{ex} , нм	$\max \lambda_{\text{em}}$, нм	Сдвиг Стокса, нм (эВ)	Квантовый выход, Φ_{F}^*
59a	229; 314	8.4±0.1 (314)	305	—	—	—
170	321	8.5±0.1 (321)	320	—	—	—
97	227; 268; 368	16.9±0.5 (368)	360	— (488)**	—	—
134	233; 275; 377	31.4±0.5 (377)	375	—	—	—
147	274; 375	21.8±0.6 (375)	370; 375	462	87 (0.63)	0.05±0.00

*значение относительного квантового выхода (стандарт хинин сульфат раствор в 1М H_2SO_4 , $\Phi_{\text{F}} = 0.54$);

**Максимум испускания в твердом состоянии

Сравнение электронных спектров соединения **65a** с оксазоло[5,4-*b*]пиридином **171** показало, что они мало отличаются друг от друга (Таблица 9, Рисунок 16). В спектрах поглощения оксазоло[5,4-*b*]пиридинов **65a** и **171** присутствуют два максимума с центрами в области 256–259 и 313–319 нм, относящиеся к π - π^* и n - π^* переходам соответственно.

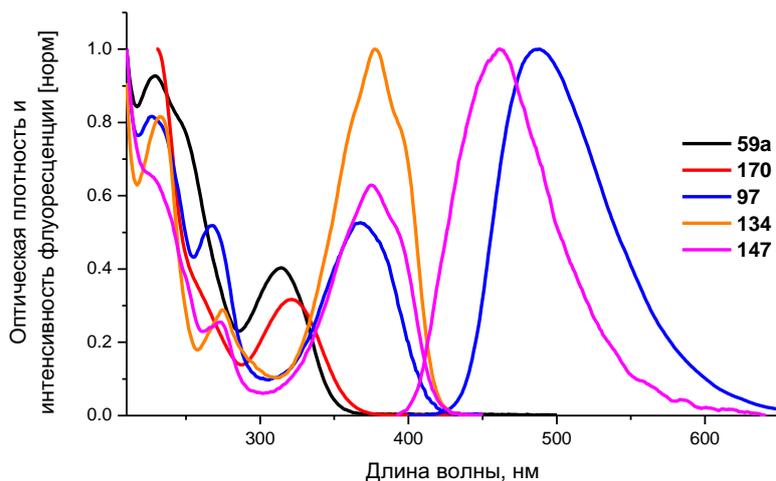


Рисунок 14. Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции соединений **59a**, **170**, **97**, **134** и **147** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

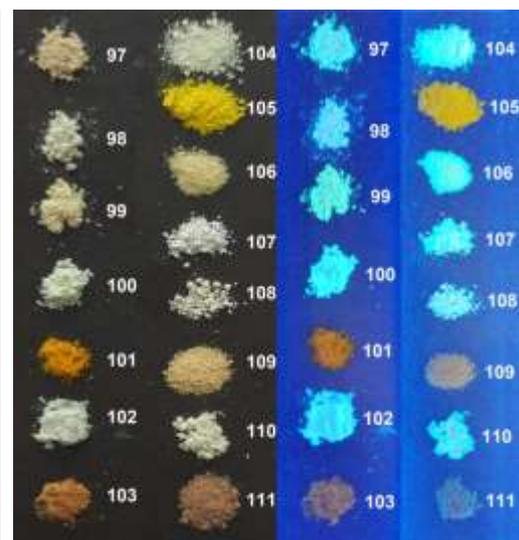


Рисунок 15. Фотографии порошков соединений **97–111** при дневном свете (слева) и при УФ-излучении (справа).

Введение акцепторного заместителя в пиридиновый цикл соединения **65a** приводит к небольшому гипсохромному сдвигу как полос поглощения, так и люминесценции, а также к падению квантового выхода люминесценции с 0.82 (соединение **171**) до 0.16 (Таблица 9, Рисунок 16).

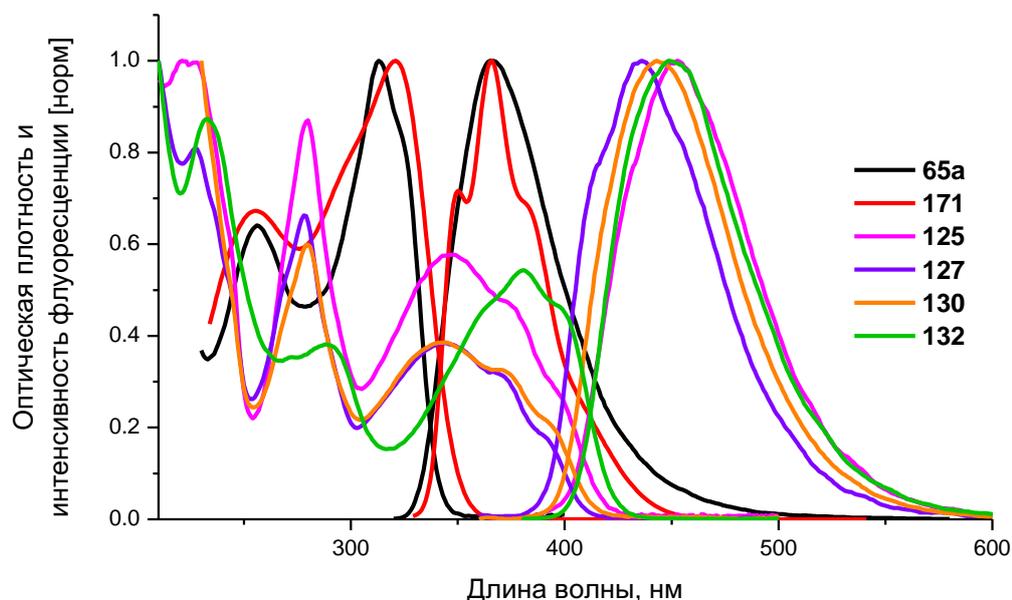


Рисунок 16. Нормализованные спектры поглощения и флуоресценции соединений **65a**, **125**, **127**, **130**, **132** и **171** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

Таблица 9. Данные спектров поглощения и флуоресценции соединений **65a**, **76a-c**, **125**, **127**, **130**, **132** и **171** в растворе EtOH (10^{-7} - 10^{-5} моль/л).

Соединение	УФ-спектры			Фотолуминесценция		
	$\max \lambda_{\text{abs}}$, нм	$\epsilon, 10^3, \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ (λ , нм)	λ_{ex} , нм	$\max \lambda_{\text{em}}$, нм	Сдвиг Стокса, нм (эВ)	Квантовый выход, Φ_{F}^*
65a	256; 313	31.0 ± 0.5 (313)	290; 310	366	53 (0.57)	0.16 ± 0.00
171	259, 319	27.5 ± 0.7 (319)	310; 320	364	45 (0.48)	0.82 ± 0.03
76a	281; 358	18.9 ± 0.6 (358)	350; 360	439	81 (0.64)	0.54 ± 0.01
76b	247; 289; 359	19.9 ± 0.2 (359)	350; 355	428	69 (0.56)	0.52 ± 0.01
76c	281; 359	14.5 ± 0.6 (359)	345; 350	438	79 (0.62)	0.54 ± 0.01
125	222; 228; 280; 347; 372	15.8 ± 0.4 (372)	345; 355	453	81 (0.59)	0.11 ± 0.01
127	227; 278; 344; 368	13.8 ± 0.2 (368)	340; 350	436	68 (0.53)	0.11 ± 0.01
130	280; 344; 370	–	340; 350; 370	444	74 (0.56)	0.19 ± 0.01
132	233; 288; 381	29.3 ± 0.6 (381)	370; 380	449	68 (0.49)	0.20 ± 0.01

*значение относительного квантового выхода (стандарт хинин сульфат раствор в 1M H₂SO₄, $\Phi_{\text{F}} = 0.54$)

Спектры поглощения 9,10-дигидро-5*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*]-[1,7]нафтиридин-5,7(6*H*)-дионов **125**, **127** и **130** похожи. Они имеют широкие малоструктурированные полосы поглощения с максимумами в области 278–280 и 344–347 нм. Их растворы в этаноле люминесцируют с квантовым выходом 0.11–0.19 нм. Необходимо отметить, что алкильные группы в дигидропиридиновом цикле изохинолинового фрагмента уменьшают квантовый выход (сравнение **125** и **130**). По-

видимому, это связано с большим отклонением от планарности арильного и пиридинового цикла для соединений **125** и **127**. Превращение амидной группы в амидиновую (сравнение соединений **127** и **132**) приводит к небольшому росту квантового выхода (Таблица 9, Рисунок 15).

Из соединений, синтезированных в данной работе, 4-арил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]-пиразоло[4,3-*e*]пиридины **76a-c** обладают наибольшими значениями квантового выхода (0.52–0.54). При переходе от соединения **76a** (Ar = C₆H₅) к **76b** (Ar = 4-MeOC₆H₄) наблюдается гипсохромный сдвиг полосы испускания с 439 до 428 нм, а также уменьшение сдвига Стокса на 0.08 эВ (Таблица 9, Рисунок 13).

2.4. Исследование противовирусной активности

Для ряда синтезированных в работе соединений была проведена оценка противовирусной активности *in vitro* в отношении вируса осповакцины (*Vaccinia virus*, штамм «Копенгаген») и вируса гриппа А Н1N1. Исследование выполнено сотрудниками ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (р. п. Кольцово, Новосибирская обл.) в соответствии с общепринятыми методами. Результаты исследования указаны в таблице 10.

Таблица 10. Противовирусная активность синтезированных соединений

Соединение	Вирус гриппа А Н1N1			Вирус осповакцины	
	TC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI	TC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл
133	>100	26.385	3.79	>100	н. а.
53a	>100	н. а.	–	>100	н. а.
<i>транс</i> - 82	>100	н. а.	–	>100	н. а.
<i>цис</i> - 82	>100	35.39	2.83	>100	н. а.
<i>транс</i> - 83	>100	н. а.	–	>100	н. а.
<i>цис</i> - 83	>100	н. а.	–	>100	н. а.
<i>транс</i> - 88	>100	н. а.	–	>100	н. а.
<i>цис</i> - 88	>100	6.466	15.47	>100	н. а.

TC₅₀ – 50%-я токсическая концентрация препарата, при которой разрушается 50% клеток неинфицированного монослоя; IC₅₀ – 50%-я ингибирующая вирус концентрация препарата, при которой сохраняется 50% клеток инфицированного монослоя; SI – индекс селективности препарата, отношение TC₅₀/IC₅₀; н. а. – нет активности.

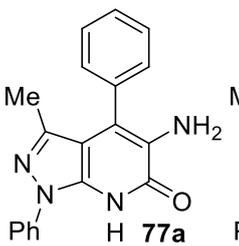
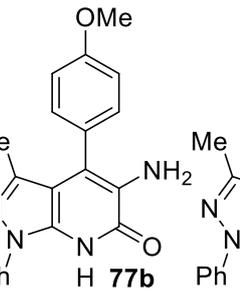
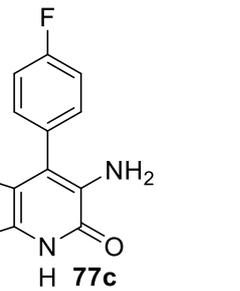
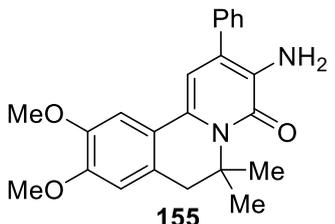
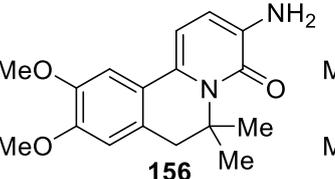
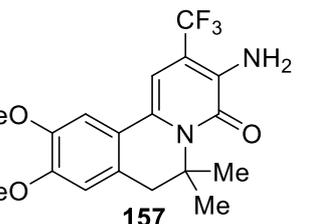
На основании данных скрининга на противовирусную активность установлено, что исследуемые образцы имеют низкую токсичность и неактивны против вируса осповакцины, а соединения **133**, *цис*-**82** показали низкую активность против вируса гриппа А H1N1, в то время как пиридо[2,1-*a*]изохинолин *цис*-**88** является перспективным для дальнейших исследований, так как имеет хороший индекс селективности препарата (TC_{50}/IC_{50}) $SI = 15.47$.

2.5. Исследование антиоксидантной активности полученных соединений

Ранее в нашей лаборатории было установлено, что 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-оны являются хорошими антиоксидантами [50–52], обладают люминесцентными свойствами [52, 53] и могут быть использованы как люминесцентные красители для иммуноферментного анализа [52]. В данной работе мы изучили антиоксидантные свойства некоторых полученных соединений по модифицированному методу FRAP [299] относительно стандартного вещества – аскорбиновой кислоты. Полученные результаты обобщены в таблице 11.

Аминопиридоны **77a-c** и **155–157** показали сопоставимую с аскорбиновой кислотой антиоксидантную активность (АОА) (0.85–0.98 моль-экв) (Таблица 11). Учитывая то, что эти соединения обладают люминесцентными свойствами, это делает их перспективными в качестве зондов для определения активных форм кислорода, а также флуоресцентных красителей для иммуноферментного анализа.

Таблица 11. Антиоксидантная активность полученных соединений

			
АОА, мольАК/моль	0.40	0.90	0.98
			
АОА, мольАК/моль	0.87	0.88	0.85

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также 2D эксперименты ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III HD 400 и Bruker DRX-400 в CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$ или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, внутренний стандарт – остаточные 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) или ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы с использованием фазочувствительной последовательности JMOD. Все химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (м.д.), а константы связи (J) – в герцах (Гц).

ИК-спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Bruker IFS 66 FT-IR и Simex FT-801 в таблетках KBr или в тонком слое. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B (колонка: HP-5ms, 30 м \times 0.25 мм, 0.25 мкм; газ-носитель – гелий, ЭУ (70 эВ)). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторах Carlo Erba 1106 и Vario EL Cube.

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 [300, 301]. Квантовый выход исследуемых соединений определен относительно сульфата хинина в 0.5 М H_2SO_4 ($\Phi_F = 0.546$) с помощью метода сравнения [302].

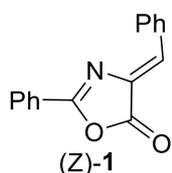
Набор экспериментальных отражений получен на дифрактометре Xcalibur Ruby (Agilent technologies, Великобритания) с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2)К, ω -сканирование с шагом 1°). Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [303]. Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXS [304] и уточнены с использованием программы SHELXL [305] с графическим интерфейсом OLEX2 [306]. При уточнении положения атомов Н использована модель "наездник". Положения атомов Н групп NH уточнены независимо в изотропном приближении.

Температуры плавления определены на приборе Reach devices RD-MP. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на

пластинах Silufol UV-254, элюенты: толуол, CHCl_3 и CHCl_3 -EtOAc (10:1). Проявление хроматограмм проводили в УФ свете. Для колоночной хроматографии использован силикагель 60 (0.063-0.200 мм, Macherey-Nagel) или Al_2O_3 (Panreac).

Азлактоны **1-12** [98], 4-бензилиден-2-метилоксазол-5(4*H*)-он **13** [262], азлактоны **15-20** [103, 264–266], 4-трифторацетил-5-гидрокси-2-фенилоксазолон **21** [267], 5-амино-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол **26** [274], нитроацетофеноны **38** и **39** [271, 272], изохинолины **27–31** [275, 276], **32·HCl** [277] и **35** [278], 3,3-диметил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридины **36** и **37** [279], енамины **22a** [268], **22b** [269] и **23** [270] получены по известным методикам. Используемые растворители очищали по известным методикам [307].

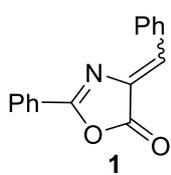
(4*Z*)-4-Бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-он ((*Z*)-1). Смесь 5.37 г (30 ммоль)



гиппуровой кислоты, 3.1 мл (30 ммоль) бензальдегида, 23.2 мл (180 ммоль) пропионового ангидрида и 2.46 г (30 ммоль) свежеплавленного AcONa при перемешивании нагревают до 115°C в атмосфере азота до полного растворения. Затем нагревание прекращают и оставляют перемешиваться в течение 30 мин. Затем реакцию смесь при охлаждении и перемешивании разбавляют 55 мл EtOH-H₂O (1:1) и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход 4.18 г (56%), бежевые кристаллы, т. пл. 166-167°C (*i*-PrOH), (т. пл. 167-168°C (PhMe) [99]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3069, 3039, 1795, 1667, 1656, 1650, 1626, 1596, 1587, 1554, 1491, 1450, 1364, 1328, 1296, 1163, 1096, 1071, 985, 929, 887, 866, 777, 767, 750, 698, 687, 673. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.24 (1H, с, C=CH-Ph); 7.43-7.56 (5H, м, H Ph); 7.60-7.64 (1H, м, H Ph); 8.14-8.22 (4H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м. д.: 125.1; 128.2; 128.9 (2C); 131.3; 131.9; 132.4; 132.9; 133.1; 133.4; 163.2; 167.9.

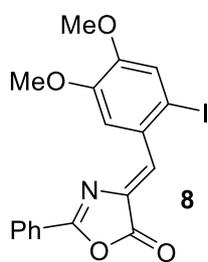
Синтез азлактонов Эрленмейера-Плэхля (1–13) (общая методика). Эти соединения получены по методу Рао [98]. К ПФК, полученной из 20 мл (d^{20} 1.7 г/мл) H₃PO₄ и 32 г P₂O₅, добавляют (50 ммоль) соответствующего ароматического альдегида и 8.95 г (50 ммоль) гиппуровой кислоты. Смесь перемешивают при 85°C в течение 90 мин, после чего охлаждают и выливают при перемешивании в холодную воду. Полученный осадок отфильтровывают и промывают водой.

4-Бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-он (1). Выход 11.2 г (90%), бежевые



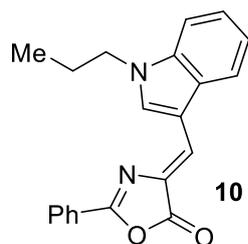
кристаллы. По данным спектра ЯМР ^1H , продукт представляет собой смесь *Z/E*-изомеров в соотношении 1:1. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3103, 3070, 3040, 3029, 1795, 1770, 1647, 1596, 1572, 1553, 1491, 1451, 1368, 1327, 1295, 1227, 1156, 1117, 1097, 1070, 1006, 985, 941, 929, 898, 887, 866, 782, 776, 767, 759, 751, 697, 692, 684, 671, 636. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 7.25 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}-\text{Ph}$ *Z*-изомер); 7.45-7.64* (13H, м, $\text{C}=\text{CH}-\text{Ph}$ *E*-изомер, H Ph); 8.05 (2H, д, $^3J=7.2$, H Ph *E*-изомер); 8.15-8.25* (6H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ : *Z*-изомер: 125.0; 127.6; 128.7; 128.9; 131.7; 131.8; 132.3; 133.1; 133.8; 140.3; 161.1; 164.7; *E*-изомер: 125.1; 128.2; 128.9 (2C); 131.3; 131.9; 132.4; 132.9; 133.1; 133.4; 163.2; 167.9.

4-(2-Иодо-4,5-диметоксибензилиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-он (8). Выход 11.5 г



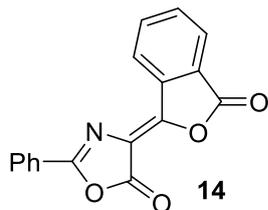
(53%), желтые кристаллы, т. пл. 222-223°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3094, 3017, 2938, 2903, 2832, 1783, 1763, 1642, 1592, 1578, 1553, 15001, 1460, 1435, 1387, 1327, 1269, 1217, 1173, 1150, 1109, 1024, 1005, 978, 893, 790, 772, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.91 (3H, с, 4'-OMe); 4.01 (3H, с, 5'-OMe); 7.31 (1H, с, H-6'); 7.41 (1H, с, H-3'); 7.47-7.52 (2H, м, H Ph); 7.57-7.61 (1H, м, H Ph); 8.04-8.08 (2H, м, H Ph); 8.68 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 55.9; 56.2; 95.2; 114.7; 121.9; 125.6; 128.1; 129.0; 129.1; 132.5; 133.3; 134.4; 149.3; 151.7; 163.2; 167.2.

4-((1-Пропил-1H-индол-3-ил)метилен)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-он (10). Выход

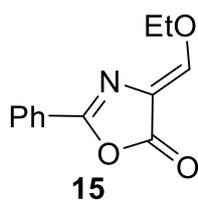


7.92 г (48%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 151-152°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3056, 2965, 2933, 2877, 1742, 1645, 1580, 1504, 1470, 1449, 1401, 1390, 1357, 1349, 1335, 1303, 1227, 1205, 1154, 1123, 993, 885, 848, 773, 740, 691. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.00 (3H, т, $^3J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.92-2.03 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.20 (2H, т, $^3J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.28-7.35 (2H, м, $\text{H}_{\text{индол}}$); 7.38-7.43 (1H, м, $\text{H}_{\text{индол}}$); 7.46-7.55 (3H, м, H Ph); 7.82-7.86 (1H, м, $\text{H}_{\text{индол}}$); 7.97 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 8.04-8.08 (2H, м, H Ph); 9.16 (с, 1H, $\text{H}_{\text{индол-2}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.4; 23.2; 49.1; 110.5; 110.8; 118.4; 122.0; 123.3; 126.4; 127.1; 128.0; 128.8; 129.0; 130.3; 131.7; 136.2; 136.4; 157.8; 166.1.

Здесь и далее в экспериментальной части сигналы обоих изомеров отмечены звездочкой ().

(4E)-4-(3-Оксо-2-бензофуран-1(3H)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4H)-он (14).

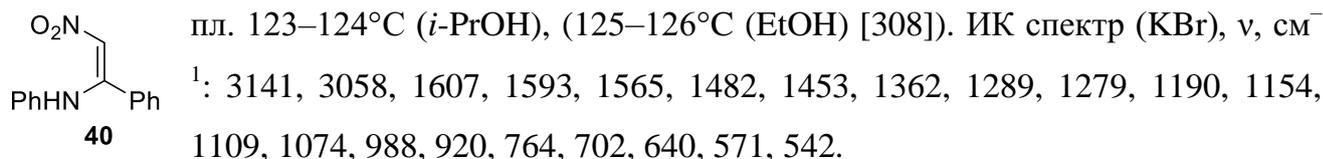
смеси 2.7 г (15 ммоль) гиппуровой кислоты, 2.2 г (15 ммоль) фталевого ангидрида и 1.2 г (15 ммоль) свежеплавленного АсОНа при перемешивании добавляют 7.7 мл (60 ммоль) пропионового ангидрида и смесь нагревают до 115°C в атмосфере азота до полного растворения. Затем нагревание прекращают и оставляют перемешиваться в течение 30 мин. Затем смесь при перемешивании разбавляют 10 мл EtOH-H₂O (1:1) и осадок отфильтровывают и промывают 30 мл H₂O, а затем 20 мл ацетона. Выход 3.19 г (73%), желтый порошок, т. пл. >250°C (PhCl) (т. пл. 257°C (PhCl) [263]). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1813, 1738, 1678, 1646, 1557, 1473, 1326, 1306, 1212, 1169, 1041, 965, 879, 764, 688.

(4Z)-2-Фенил-4-(этоксиметилиден)-1,3-оксазол-5(4H)-он (15).

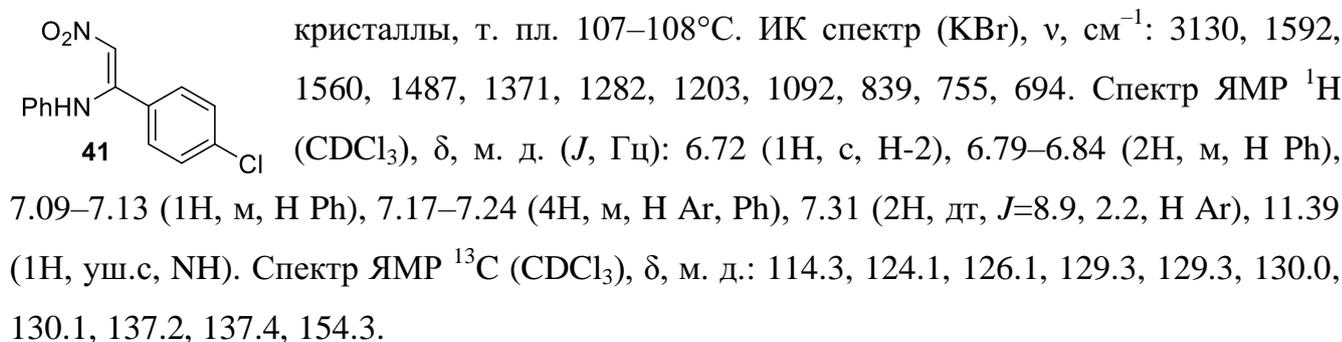
Смесь 2.47 г (13.8 ммоль) гиппуровой кислоты, 3.6 мл (27.6 ммоль) пропионового ангидрида и 2.3 мл (13.8 ммоль) HC(OEt)₃ при перемешивании нагревают до 115°C в атмосфере азота до полного растворения. Затем нагревание прекращают и оставляют перемешиваться в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, а остаток разбавляют H₂O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают холодной H₂O. Выход 1.4 г (47%), оранжевые иглы, т. пл. 95-96°C (*i*-PrOH), (т. пл. 94-95°C [265]). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3061, 2980, 2912, 1783, 1677, 1602, 1567, 1492, 1451, 1378, 1318, 1249, 1217, 1179, 1156, 1097, 1070, 1009, 985, 970, 924, 877, 846, 777, 756, 699, 689. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (3H, т, ³*J* = 7.2, CH₂CH₃); 4.40 (2H, к, ³*J* = 7.2, CH₂CH₃); 7.38 (1H, с, C=CH); 7.42-7.46 (2H, м, H Ph); 7.50-7.56 (1H, м, H Ph); 8.02-8.07 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 15.4; 73.4; 117.4; 125.3; 127.5; 128.7; 132.5; 153.0; 159.2; 168.4.

Синтез анилов нитроацетофенонов 40 и 41 (общая методика). К раствору 10 ммоль нитрокетонов **38**, **39** в 5 мл ледяной АсОН прибавляют по каплям при перемешивании 1.3 г (14 ммоль) анилина. Смесь нагревают 6 ч при температуре 80°C, затем разбавляют водой и выпавшие кристаллы отфильтровывают. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃ (элюент толуол).

(2-Нитро-1-фенилвинил)фениламин (40). Выход 2.02 г (84%), желтые кристаллы, т.

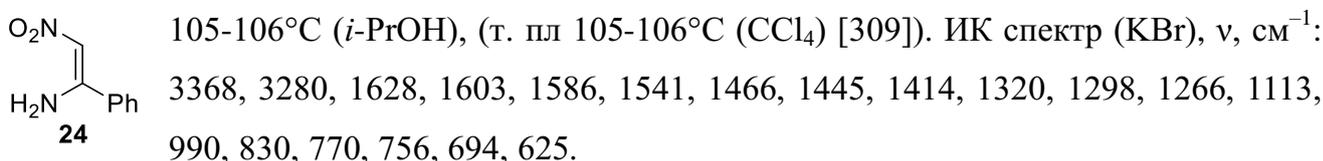


(1-(4-Хлорфенил)-2-нитровинил)фениламин (41). Выход 2.17 г (79%), желтые

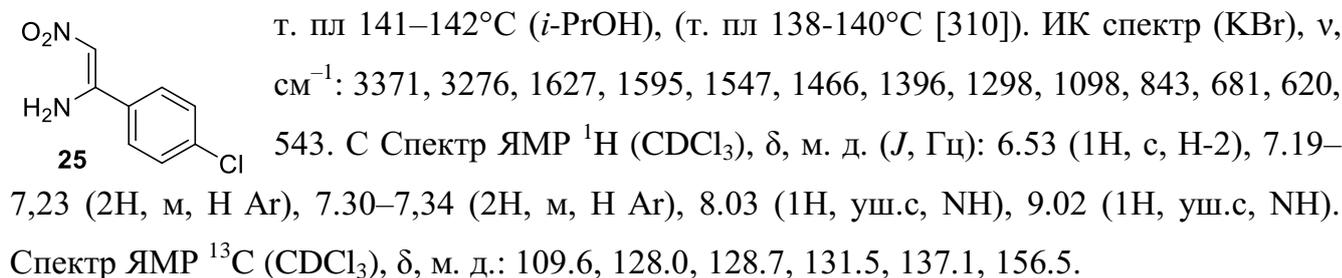


Синтез енаминов нитроацетофенонов 24 и 25 (общая методика). Соответствующий анил нитроацетофенона **40** или **41** (20 ммоль) растворяют в колбе при перемешивании в 70 мл насыщенного спиртового раствора аммиака. Реакционную смесь оставляют на сутки при комнатной температуре, затем охлаждают и разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой.

2-Нитро-1-фенилвиниламин (24). Выход 2.85 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл



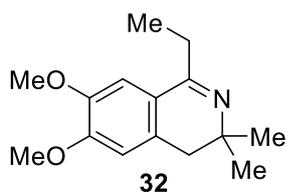
1-(4-Хлорфенил)-2-нитровиниламин (25). Выход 3.26 г (82%), бесцветные кристаллы,



Синтез 3,4-дигидроизохинолинов 32 и 33 (общая методика). К 10 мл 94%-ной серной кислоты медленно при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом прикапывают смесь 1.38 г (10 ммоль) 1,2-диметоксибензола **42**, 1.10 мл (12 ммоль) изомасляного альдегида и 10 ммоль соответствующего нитрила (пропионитрила **48** или изовалеронитрила **49**). Далее реакционную смесь перемешивают при комнатной

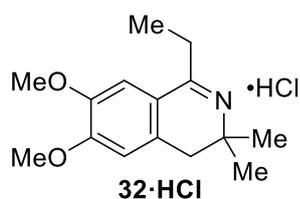
температуре в течение 30 мин, выливают на 200 г льда и экстрагируют 20 мл толуола. Толуольный слой отбрасывают, а кислую водную фазу подщелачивают 25% водным раствором аммиака до pH ~ 8 и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир – EtOAc – Et₃N, 5:1:0.12). В связи с тем, что соединения **32** и **33** при длительном хранении не устойчивы, их переводят в соответствующие гидрохлориды, пропуская через их раствор в Et₂O ток сухого HCl. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают Et₂O и перекристаллизовывают из ацетона. Для получения свободного основания водный раствор гидрохлорида **32**·HCl или **33**·HCl подщелачивают 25% раствором аммиака до pH ~ 8 и экстрагируют EtOAc. Органический экстракт промывают водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении, получая чистые соединения **32** и **33**.

3,3-Диметил-6,7-диметокси-1-этил-3,4-дигидроизохинолин (32). Выход 2.02 г (80%),



светло-коричневое масло, $R_f = 0.23$ (петролейный эфир – EtOAc – Et₃N, 5:1:0.12). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2966, 2934, 2874, 2831, 1623, 1605, 1571, 1515, 1464, 1357, 1269, 1206, 1156, 1144, 1083, 862, 839. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (6H, с, 3-Me₂); 1.19 (3H, т, $J = 7.5$, CH₂Me); 2.57 (2H, с, 4-CH₂); 2.66 (2H, к, $J = 7.5$, CH₂Me); 3.87 (3H, с, 6-OMe); 3.88 (3H, с, 7-OMe); 6.63 (1H, с, H-5); 7.00 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 12.3; 28.0; 29.3; 38.9; 53.4; 56.0; 56.5; 109.7; 111.7; 120.9; 130.8; 147.6; 151.1; 164.5. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 247 [M]⁺ (65), 246 [M-H]⁺ (35), 232 [M-CH₃]⁺ (100), 216 [M-OCH₃]⁺ (24), 205 (26), 204 (21), 190 (18). Найдено, %: C 71.59; H 8.84; N 5.45. C₁₅H₂₁NO₂·0.25 H₂O. Вычислено, %: C 71.54; H 8.61, N 5.56.

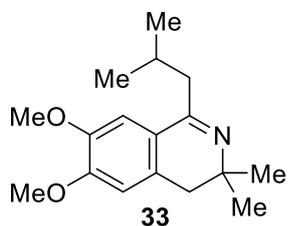
3,3-Диметил-6,7-диметокси-1-этил-3,4-дигидроизохинолин гидрохлорид (32·HCl).



Грязно-желтые кристаллы, т. пл. 178–180°C (ацетон) (т. пл. 112–115°C (*i*-PrOH) [277]). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 3020, 2974, 2940, 2840, 2648, 1636, 1605, 1560, 1530, 1509, 1465, 1363, 1327, 1311, 1277, 1241, 1215, 1162, 1097, 1073, 751. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, т, $J = 7.6$, CH₂Me); 1.53 (6H, с, 3-Me₂); 2.92 (2H, с, 4-CH₂); 3.31 (2H, к, $J = 7.6$, CH₂Me); 3.88 (3H, с, 6-OMe); 3.94 (3H, с, 7-OMe); 6.79 (1H, с, H-5); 7.16 (1H, с, H-8); 14.19 (1H, уш.с, HCl). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.6; 25.6;

25.8; 39.6; 55.1; 56.5; 56.7; 111.9; 112.0; 116.05; 132.9; 149.0; 156.8; 176.9. Найдено, %: С 60.69; Н 8.24; N 4.70. $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.75 H_2O$. Вычислено, %: С 60.60; Н 7.97; N 4.71.

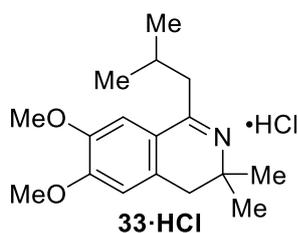
3,3-Диметил-6,7-диметокси-1-изобутил-3,4-дигидроизохинолин (33). Выход 1.73 г (62%), бледно-желтое масло, $R_f = 0.60$ (петролейный



эфир/ $EtOAc/Et_3N$ 5:1:0.12). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1621, 1605, 1570, 1515, 1464, 1349, 1321, 1274, 1231, 1205, 1157, 1119, 1098, 862. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (6H, д, $J = 6.6$, CH_2CHMe_2); 1.16 (6H, с, 3- Me_2); 1.95–2.11 (1H, м, CH_2CHMe_2);

2.50 (2H, д, $J = 7.3$, CH_2CHMe_2); 2.56 (2H, с, 4- CH_2); 3.86 (3H, с, 6- OMe); 3.88 (3H, с, 7- OMe); 6.62 (1H, с, H-5); 6.98 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 22.5; 27.35; 28.0; 38.93; 44.9; 53.5; 56.0; 56.5; 110.0; 111.6; 121.5; 130.71; 147.6; 151.1; 162.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн.}$ %): 275 $[M]^+$ (16), 274 $[M-H]^+$ (13), 260 $[M-CH_3]^+$ (24), 244 $[M-OCH_3]^+$ (10), 233 (59), 218 $[M-CH_2CH(CH_3)_2]^+$ (100), 204 (13). Найдено, %: С 73.04; Н 9.28; N 4.85. $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot 0.2 H_2O$. Вычислено, %: С 73.19; Н 9.18; N 5.02.

3,3-Диметил-6,7-диметокси-1-изобутил-3,4-дигидроизохинолин гидрохлорид

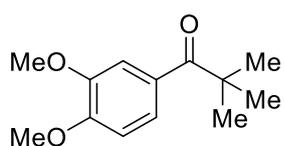


(33·HCl). Грязно-желтые кристаллы, т. пл. 129–130°C (ацетон).

ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3100, 3017, 2959, 2932, 2872, 2640, 1633, 1604, 1560, 1510, 1466, 1362, 1326, 1276, 1241, 1214, 1164, 1109, 1054, 989, 751. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (6H, д, $J = 6.6$, CH_2CHMe_2); 1.61 (6H, с, 3- Me_2); 2.11–2.24 (1H,

м, CH_2CHMe_2); 2.94 (2H, с, 4- CH_2); 3.25 (2H, д, $J = 7.3$, CH_2CHMe_2); 3.92 (3H, с, 6- OMe); 3.99 (3H, с, 7- OMe); 6.76 (1H, с, H-5); 7.17 (1H, с, H-8); 14.59 (1H, уш.с, HCl). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 22.3; 25.9; 29.9; 39.7; 39.9; 55.2; 56.50; 56.54; 111.7; 111.9; 116.6; 132.5; 148.7; 156.5; 175.1. Найдено, %: С 60.36; Н 8.43; N 4.09. $C_{17}H_{25}NO_2 \cdot HCl \cdot 1.4 H_2O$. Вычислено, %: 60.58; Н 8.61; N 4.16.

Синтез 2,2-диметил-1-(3,4-диметоксифенил)пропан-1-она. К смеси 1.75 мл (15 ммоль)

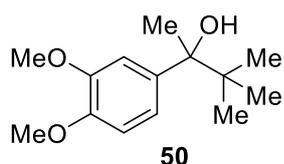


$SnCl_4$ и 1.54 мл (12.5 ммоль) хлорангидрида триметилуксусной кислоты в 10 мл 1,2-дихлорэтана медленно при перемешивании и охлаждении льдом добавляют раствор 1.38 г (10 ммоль) 1,2-

диметоксибензола **42** в 5 мл 1,2-дихлорэтана. Затем реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 15 часов и выливают в 100 г колотого льда. Органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют CH_2Cl_2 (3 \times 20 мл). Далее объединенные

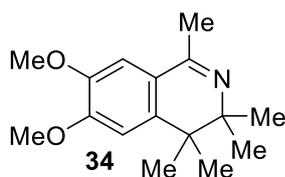
органические фазы промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир– EtOAc , 10:1), получая 0.89 г (40%) кетона в виде бледно-коричневого масла. $R_f = 0.33$ (петролейный эфир – EtOAc , 10:1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 2967, 2935, 2909, 2871, 2838, 1665, 1595, 1514, 1464, 1411, 1367, 1330, 1333, 1271, 1237, 1188, 1159, 1141, 1025, 999, 982, 880, 863, 817, 768, 584. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (9H, с, $t\text{-Bu}$), 3.90 (3H, с, 4-OMe), 3.92 (3H, с, 3-OMe), 6.84 (1H, д, $J = 8.4$, H-5), 7.40 (1H, д, $J = 2.0$, H-6), 7.52 (1H, д, д, $J = 8.4, 2.0$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.68 (3CH_3), 44.08, 56.11, 109.87, 112.44, 122.76, 130.34, 148.87, 152.05, 206.19. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 222 $[\text{M}]^+$ (6), 165 $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$ (100), 137 $[\text{M}-t\text{-BuCO}]^+$ (7). Найдено, %: C 70.59; H 8.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.24; H 8.16.

Синтез 3,3-диметил-2-(3,4-диметоксифенил)-бутан-2-ола (50). К раствору MeMgI ,



полученному из 0.53 г (22 ммоль) Mg и 1.37 мл (22 ммоль) MeI в 20 мл Et_2O , прибавляют по каплям при перемешивании раствор 4.44 г (20 ммоль) 2,2-диметил-1-(3,4-диметоксифенил)пропан-1-она в 15 мл Et_2O . По окончании добавления реакцию смесь кипятят 1.5 ч, затем охлаждают льдом и гидролизуют 50 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Органическую фазу отделяют, а водную фазу экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Далее объединенные органические фазы промывают водой, сушат над безводным Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир– EtOAc , 25:1–10:1–4:1), получая 2.67 г (56%) карбинола в виде вязкого бледно-желтого масла. $R_f = 0.27$ (петролейный эфир – EtOAc , 10:1). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3526, 2955, 2910, 2872, 2834, 1605, 1587, 1514, 1481, 1463, 1409, 1307, 1324, 1259, 1226, 1165, 1148, 1111, 1028, 926, 899, 878, 859, 842, 811, 769, 759, 664. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (9H, с, CMe_3); 1.55 (1H, уш.с, OH); 1.58 (3H, с, Me); 3.85 (3H, с, OMe); 3.86 (3H, с, OMe); 6.79 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 6.92 (1H, д, д, $J = 8.4, 2.2$, H Ar); 7.06 (1H, д, $J = 2.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.4; 25.9 (CMe_3); 38.2; 56.0; 56.1; 78.4; 110.5; 111.9; 119.6; 139.3; 147.9; 148.0. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 238 $[\text{M}]^+$ (0.8), 220 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (12), 181 $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$ (100), 163 (26), 139 (48), 124 (25), 43 (69). Найдено, %: C 70.56; H 9.68. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.56; H 9.30.

Синтез 6,7-диметокси-1,3,3,4,4-пентаметил-3,4-дигидроизохинолина (34). К 10 мл

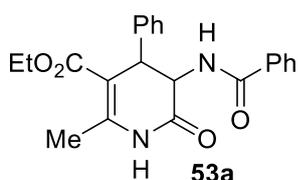


94%-ной серной кислоты медленно при интенсивном перемешивании и охлаждении льдом прикапывают смесь 2.38 г (10 ммоль) 3,3-диметил-2-(3,4-диметоксифенил)-бутан-2-ола **50** и 0.52 мл (10 ммоль) MeCN. Далее реакционную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение 30 мин, выливают на 200 г льда и экстрагируют 20 мл толуола. Толуольный слой отбрасывают, кислую водную фазу подщелачивают 25% раствором аммиака до pH ~ 8 и экстрагируют EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, сушат над безводным Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент петролейный эфир – EtOAc – Et₃N, 5:1:0.12) и получают 2.25 г (87%) изохинолина **34** в виде бледно-желтого масла. При длительном стоянии продукт кристаллизуется, т. пл. 63–65°C (гексан); $R_f = 0.60$ (петролейный эфир – EtOAc – Et₃N, 5:1:0.12). ИК спектр (тонкий слой), ν , см⁻¹: 2972, 2936, 2869, 2851, 1633, 1604, 1573, 1515, 1465, 1377, 1342, 1322, 1292, 1244, 1205, 1166, 1052, 874, 861, 819, 756. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (6H, уш.с, CMe₂), 1.18 (6H, с, CMe₂), 2.34 (3H, с, Me), 3.88 (3H, с, 6-OMe), 3.91 (3H, с, 7-OMe), 6.85 (1H, с, H-5), 6.94 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 23.2; 23.3; 23.6; 38.1; 56.0; 56.2; 59.0; 107.5; 109.1; 120.9; 140.4; 146.8; 151.2; 159.9. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}$ %): 261 [M]⁺ (100), 260 [M–H]⁺ (70), 246 [M–CH₃]⁺ (54), 219 (23), 218 (29), 205 (64), 204 (57), 203 (10), 189 (42), 174 (12), 173 (19), 161 (11), 145 (11), 115 (12). Найдено, %: C 73.54; H 9.26; N 5.34. C₁₆H₂₃NO₂. Вычислено, %: C 73.53; H 8.87; N 5.36.

Синтез тетрагидропиридин-2-онов 53a–57a, 53b (общая методика). Смесь 10 ммоль азлактона **1–5** и 10 ммоль енамина **22a** или **22b** нагревают при 180°C в течение 1.5 ч. Затем смесь охлаждают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CHCl₃–EtOAc, 10:1.

цис-Этил-2-метил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропи-

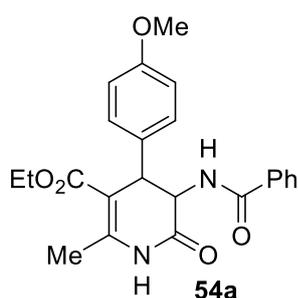


ридин-3-карбоксилат (цис-53a). Выход 2.19 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 205–206°C (EtOH) (т. пл. 200–201°C (PhH) [62]). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3397, 3337, 3165, 3031, 2992, 2979, 2953, 2904, 1701, 1645, 1634, 1602, 1580, 1528, 1490, 1454, 1401, 1295,

1255, 1226, 1193, 1171, 1082, 941, 734, 716, 697, 647. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), 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, $J=7.8$, H-4); 5.21 (1H, дд, $J=7.8$, 6.7, H-5); 6.46 (1H, д, $J=6.7$, 5- NHCOPh); 7.08-7.11 (2H, м, H Ph); 7.23-7.25 (3H, м, H Ph); 7.36-7.40 (2H, м, H Ph); 7.46-7.50 (1H, м, H Ph); 7.62-7.64 (2H, м, H 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.

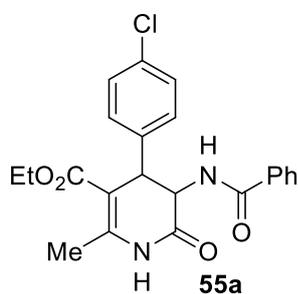
цис-Этил-2-метил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-



тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-54a). Выход 2.16 г (53%), бежевые кристаллы, т. пл. 161-162°C (*i*-PrOH) (т. пл. 212-214 (PhH) [62]). ИК спектр (KBr), 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, $J=7.8$, H-4); 5.17 (1H, дд, $J=7.8$, 6.7, H-5); 6.46 (1H, д, $J=6.7$, 5- NHCOPh); 6.75-6.79 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.00-7.03 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.37-7.41 (2H, м, H Ph); 7.46-7.50 (1H, м, H Ph); 7.64-7.67 (2H, м, H 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, 128.57, 128.59, 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-

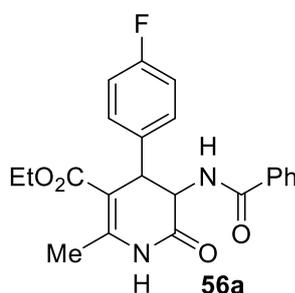


гидропиридин-3-карбоксилат (цис-55a). Выход 3.06 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 197-198°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3416, 3235, 3133, 2985, 2962, 2902, 1702, 1660, 1635, 1580, 1517, 1487, 1394, 1298, 1270, 1228, 1184, 1103, 1085, 1014, 832, 790, 717, 668. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), 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,

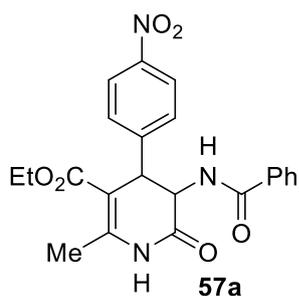
CH_2CH_3); 4.73 (1H, д, $J=7.8$, H-4); 5.15 (1H, дд, $J=7.8$, 6.0, H-5); 6.56 (1H, д, $J=6.0$, 5- NHCOPh); 7.00-7.03 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.18-7.22 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.38-7.43 (2H, м, H Ph); 7.48-7.52 (1H, м, H Ph); 7.64-7.67 (2H, м, H Ph); 8.04 (1H, уш.с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 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. $C_{22}H_{21}ClN_2O_4$. 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-56a). Выход 2.53 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 180-181°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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, H-4); 5.15 (1H, дд, *J*=7.8, 6.0, H-5); 6.53 (1H, д, *J*=6.0, 5-NHCOPh); 6.89-6.95 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.03-7.08 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.38-7.42 (2H, м, H Ph); 7.48-7.52 (1H, м, H Ph); 7.63-7.66 (2H, м, H Ph); 8.16 (1H, уш.с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 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. $C_{22}H_{21}FN_2O_4$. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.34; N 7.07.



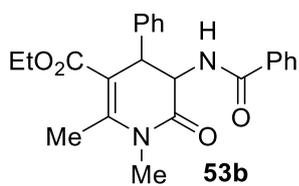
транс-Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-фторфенил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (транс-56a). Выход 0.87 г (22%), бесцветные кристаллы, т. пл. 183-184°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3240, 3160, 3069, 2979, 2962, 2931, 1709, 1644, 1604, 1580, 1537, 1511, 1492, 1366, 1275, 1226, 1192, 1124, 1097, 1016, 833, 693. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), 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, H-4); 4.59 (1H, дд, *J*=6.7, 8.0, H-5); 7.10-7.14 (2H, м, H-3,5 Ar); 7.21-7.25 (2H, м, H-2,6 Ar); 7.43-7.54 (3H, м, H Ph); 7.79 (2H, д, *J*=7.4, H Ph); 8.91 (1H, д, *J*=8.0, 5-NHCOPh); 10.15 (1H, с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), 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), 166.46, 166.51, 167.1. Найдено, %: С 66.87; Н 5.46; N 7.15. $C_{22}H_{21}FN_2O_4$. 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-57a). Выход 3.34 г (79%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 201-202°C (*i*-PrOH) (т. пл. 201-202 (PhH) [62]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-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 (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 2.51 (3H, с, 2- CH_3); 4.00-4.13 (2H, м, CH_2CH_3); 4.95 (1H, д, $J=8.0$, H-4); 5.16 (1H, дд, $J=8.0$, 5.3, H-5); 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 ^{13}C (CDCl_3), 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, %: C 62.80; H 5.12; N 9.97. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.41; H 5.00; N 9.92. **транс-Этил-2-метил-4-(4-нитрофенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карб-оксилат (транс-57a)**. Выход 0.68 мг (16%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 157-158°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3243, 3163, 3075, 2979, 1711, 1645, 1603, 1581, 1519, 1490, 1349, 1267, 1195, 1103, 1080, 1014, 841, 701. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.82 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3); 2.31 (3H, с, 2- CH_3); 3.79-3.85 (2H, м, CH_2CH_3); 4.35 (1H, д, $J=6.7$, H-4); 4.60-4.70 (1H, дд, $J=6.7$, 7.1, H-5); 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 ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 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, %: C 62.82; H 5.10; N 9.98. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 62.41; H 5.00; N 9.92.

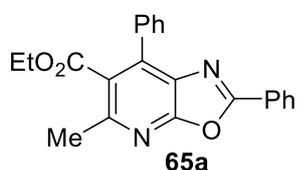
цис-Этил-1,2-диметил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (цис-53b). Выход 1.84 г (47%), бежевые кристаллы, т. пл. 127-128°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3389, 3070, 3034, 2979, 2931, 2849, 1687, 1651, 1627, 1601, 1579, 1521, 1486, 1383, 1318, 1291, 1259, 1240, 1193, 1177, 1115, 1089, 1037, 919, 843, 803, 788, 765, 714, 589. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 2.62 (3H, с, 2- CH_3); 3.31 (3H, с, 1- NCH_3); 4.01-4.15 (2H, м, CH_2CH_3); 4.73 (1H, д, $J=7.4$, H-4); 5.07 (1H, дд, $J=7.4$, 5.7, H-5); 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 ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 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, %: C 70.76; H 5.97; N 6.69. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.39; H 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-53b)**. Выход 0.71 мг (18%), бежевые кристаллы, т. пл. 187-188°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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, 692, 693, 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, дд, *J*=7.6, 1.6, H-4); 4.96 (1H, дд, *J*=7.6, 8.4, H-5); 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. (*J*, Гц): 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, 167.26, 167.28, 167.31. Найдено, %: C 70.75; H 5.99; N 6.73. C₂₃H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: C 70.39; H 6.16; N 7.14.

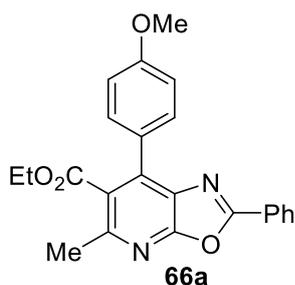
Синтез оксазоло[5,4-*b*]пиридинов 65а-69а (общая методика). Смесь 1 ммоль 1,4,5,6-тетрагидропиридин-6-она **53а-57а** и 3 мл POCl₃ кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Реакционную смесь упаривают досуха, разбавляют 10 мл холодной H₂O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают 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 (65а). Выход 143 мг (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145-146°C (*i*-PrOH). ИК



спектр (KBr), 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, 126.35, 126.43, 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, %: C 73.95; H 4.87; N 7.38. C₂₂H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 73.73; H 5.06; N 7.82.



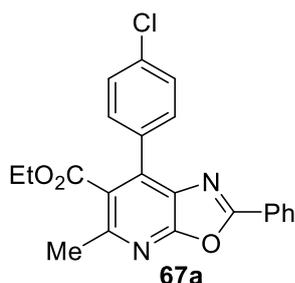
Этил-5-метил-7-(4-метоксифенил)-2-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (66а). Выход 89 мг (23%), бежевые кристаллы,

т. пл. 155-156°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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 (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (3H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 2.71 (3H, с, 5- CH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 4.20 (2H, к, $J=7.1$, CH_2CH_3); 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 ^{13}C (CDCl_3), 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, %: C 70.98; H 5.23; N 7.25. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 71.12; H 5.19; N 7.21.

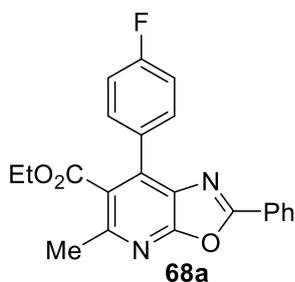
Этил-5-метил-2-фенил-7-(4-хлорфенил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат (67a).



Выход 185 мг (47%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 148-149°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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 и 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, %: C 67.06; H 4.18; N 7.15. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.26; H 4.36; N 7.13.

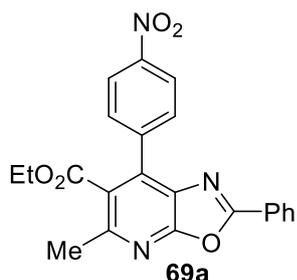
Этил-5-метил-2-фенил-7-(4-фторфенил)оксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат



(68a). Выход 173 мг (46%), бежевые кристаллы, т. пл. 143-144°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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.: 13.7, 23.0, 61.7, 115.6 (1C, д, $J=22.5$), 126.29, 126.32, 127.9, 128.9, 129.8 (1C, 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, %: C 70.56; H 4.39; N 7.38. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.20; H 4.55; N 7.44.

Этил-5-метил-7-(4-нитрофенил)-2-фенилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат

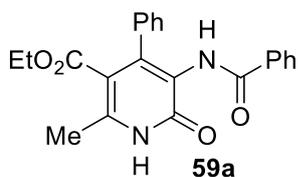


(69a). Выход 161 мг (40%), бесцветные кристаллы, т. пл. 192-193°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3110, 3074, 3035, 2988, 2969, 2944, 2904, 2856, 1721, 1622, 1595, 1581, 1543, 1516, 1483, 1452, 1351, 1320, 1275, 1256, 1205, 1182, 1157, 1108, 1081, 1053, 1021, 1009, 945, 928, 916, 865, 859, 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, %: C 65.30; H 4.16; N 10.53. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 65.50; H 4.25; N 10.42.

Синтез **этил-4-арил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилатов 59а, 70а-73а** (общая методика). К суспензии 1 ммоль оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65а-69а** в 7 мл EtOH прибавляют 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.

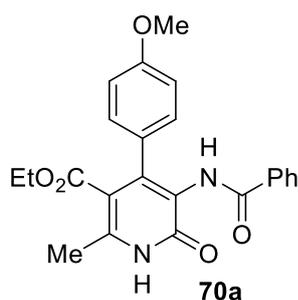
Этил-2-метил-6-оксо-4-фенил-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-



карбоксилат (59а). Выход 316 мг (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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 ($\text{DMSO-}d_6$), 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 ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 12.9, 16.9, 60.2, 111.4, 123.0, 127.1, 127.25, 127.27, 127.4, 127.8, 130.9, 134.1, 136.2, 144.4, 148.7, 159.7, 165.9, 166.0. Найдено, %: C 70.60; H 5.34; N 7.26. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.20; H 5.36; N 7.44.

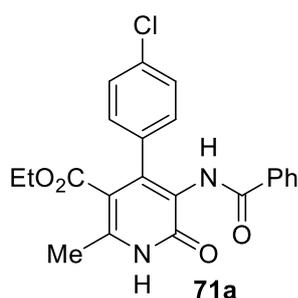
Этил-2-метил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (70a).



Выход 300 мг (74%), бежевые кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (PhMe). ИК спектр (KBr), 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 (ДМСО- 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, OCH_3); 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 (ДМСО- 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.

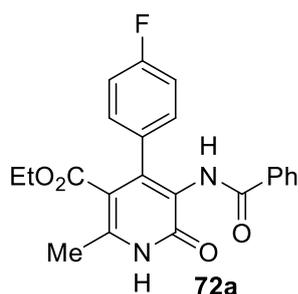
Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-хлорфенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (71a).



Выход 366 мг (89%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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 (ДМСО- 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 и 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 (ДМСО- 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.

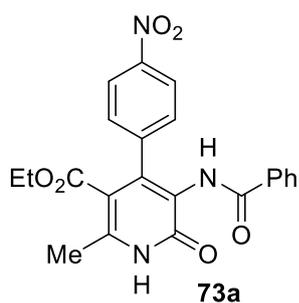
Этил-2-метил-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-4-(4-фторфенил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (72a).



Выход 315 мг (80%), бежевые кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), 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 (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.76 (3H, т, $J=7.0$, CH_2CH_3); 2.33 (3H, с, 2- CH_3); 3.81 (2H, к, $J=7.0$, CH_2CH_3); 7.14-7.22 (4H, м, H Ar); 7.35-7.45 (2H, м, H Ph); 7.46-7.54 (1H, м, H Ph); 7.69 (2H, д, $J=7.4$, H Ph); 9.36 (1H, уш.с, 5- NHCOPh); 12.31 (1H, уш.с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- 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, $J=244.5$), 165.99, 166.04. Найдено, %: С 67.10; Н 4.76; N 7.04. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.00; Н 4.86; N 7.10.

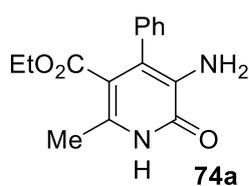
Этил-2-метил-4-(4-нитрофенил)-6-оксо-5-[(фенилкарбонил)амино]-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (73a).



Выход 396 мг (94%), бесцветные кристаллы; т. пл. 229-230°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-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 (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.68 (3H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 2.27 (3H, с, 2- CH_3);

3.75 (2H, к, $J=7.1$, CH_2CH_3); 7.20-7.29 (4H, м, H Ph и H-2,6 Ar); 7.33 (2H, т, $J=7.4$, H Ph); 7.38-7.45 (1H, м, H Ph); 8.20 (2H, д, $J=8.6$, H-3,5 Ar); 9.44 (1H, уш.с, 5- NHCOPh); 12.00 (1H, уш.с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- 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. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 62.70; Н 4.54; N 9.97.

Этил-5-амино-2-метил-6-оксо-4-фенил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (74a).



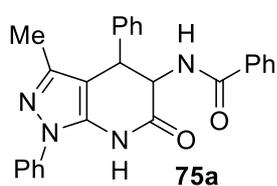
Смесь 358 мг (1 ммоль) оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65a** и 5 мл концентрированной HCl при перемешивании кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают и выливают в 15 мл ледяной H_2O и нейтрализуют 10% водным

раствором NaOH до pH~7, а затем экстрагируют EtOAc (3 x 15 мл) и сушат над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1). Выход 223 мг (82%), бежевые кристаллы, т. пл. 207-208°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3476, 3354, 3134, 3055, 3020, 2978, 2932, 2855, 2799, 2698, 1706, 1650, 1582, 1464, 1392, 1366, 1303, 1242, 1196, 1094, 1017, 927, 849, 759, 702, 662. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (3H, т, $J=7.1$, CH_2CH_3); 2.43 (3H, с, 2-Me); 3.83 (3H, к, $J=7.1$, CH_2CH_3); 4.07 (2H, уш.с, 5- NH_2); 7.25-7.29 (2H, м, H Ph); 7.32-7.36 (1H, м, H Ph); 7.39-7.44 (2H, м,

H Ph); 12.80 (1H, уш.с, 1-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.3, 17.2, 60.7, 113.7, 126.3, 127.8, 128.3, 128.9, 132.1, 133.1, 136.6, 159.1, 167.2. Найдено, %: C 66.24; H 5.74; N 10.35. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.16; H 5.92; N 10.29.

Синтез *N*-(4-арил-3-метил-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]-пиридин-5-ил)бензамидов (**75а-с**). Смесь 10 ммоль азлактона **1**, **2** или **4** и 1.73 г (10 ммоль) 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амина **26** нагревают при 180°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждают и продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1) и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

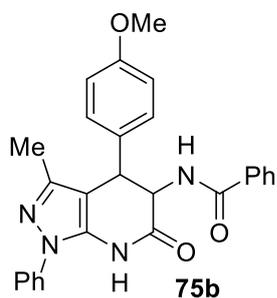
транс-N-(1,4-Дифенил-3-метил-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)бензамид (75а**).** Выход 2.62 г (62%), бесцветные



кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH) (т. пл. 268–270 (EtOH) [224]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3295, 3194, 3062, 3032, 2911, 1698, 1693, 1642, 1601, 1582, 1547, 1496, 1457, 1374, 1357, 1335, 1267, 1255, 1184,

1113, 1075, 1054, 1026, 1002, 916, 819, 819, 800, 754, 694, 660. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, с, 3-Me); 4.40 (1H, д, $J=11.9$, H-4); 5.05 (1H, дд, $J=11.9$, 9.0, H-5); 7.22-7.26 (1H, м, H Ar); 7.31-7.39 (5H, м, H Ar); 7.40-7.45 (2H, м, H Ar); 7.48-7.53 (3H, м, H Ar); 7.56-7.59 (2H, м, H Ar); 7.70-7.75 (2H, м, H Ar); 8.69 (1H, д, $J=9.0$, 5-NHCOPh); 10.79 (1H, с, 7-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 12.5, 41.4, 56.0, 102.3, 122.9, 126.8, 127.1, 127.2, 128.2, 128.3, 128.5, 129.2, 131.3, 134.1, 137.3, 137.9, 140.1, 145.5, 166.4, 168.5.

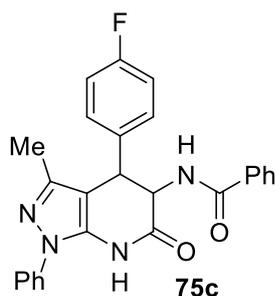
цис-N-(3-Метил-4-(4-метоксифенил)-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-фенил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)бензамид (*цис*-75b**).** Выход 2.04 г (45%),



бесцветные кристаллы, т. пл. 239–240°C (*i*-PrOH) (т. пл. 264–266 (EtOH) [224]). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3391, 3127, 3069, 2942, 2845, 1701, 1688, 1636, 1605, 1578, 1547, 1522, 1511, 1485, 1458, 1385, 1300, 1246, 1173, 1113, 1075, 1026, 932, 824, 758, 710, 689, 656, 571. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, с, 3-Me);

3.68 (3H, с, OMe); 4.56 (1H, д, $J=7.2$, H-4); 5.21 (1H, т, $J=6.9$, H-5); 6.80-6.84 (2H, м, H Ar); 6.90-6.93 (2H, м, H Ar); 7.35-7.39 (1H, м, H Ar); 7.43-7.56 (5H, м, H Ar); 7.58-7.62 (3H, м, H Ar, 5-NHCOPh); 7.73-7.76 (2H, м, H Ar); 11.04 (1H, с, 7-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 12.1, 37.5, 55.1, 55.4, 104.7, 114.4, 123.1, 127.3, 127.7, 128.9, 129.4, 129.7, 130.5, 132.0, 134.3, 137.9, 138.5, 145.8, 158.9, 166.8, 168.7.

***цис*-*N*-(3-Метил-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1-фенил-4-(4-фторфенил)-1*H*-пиразоло-**



[3,4-*b*]пиридин-5-ил)бензамид (*цис*-75b). Выход 2.42 г (55%),

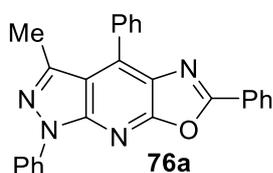
бесцветные кристаллы, т. пл. 243–244°C (*i*-PrOH) (т. пл. 245–247 (EtOH) [224]). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3374, 3163, 3069, 2925, 2899, 1705, 1696, 1642, 1599, 1541, 1520, 1507, 1485, 1387, 1298, 1242, 1223, 1161, 1105, 1075, 928, 870, 828, 814, 764, 710, 693, 648, 625. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 2.02 (3H, с, 3-Me);

4.61 (1H, д, $J=7.4$, H-4); 5.27 (1H, т, $J=7.0$, H-5); 7.00-7.04 (2H, м, H Ar); 7.07-7.12 (2H, м, H Ar); 7.35-7.55 (6H, м, H Ar); 7.59-7.65 (2H, м, H Ar); 7.71-7.78 (3H, м, H Ar, 5-NH-COPh); 11.06 (1H, с, 7-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.6; 37.1; 54.4; 103.6; 115.3 (д, $J=21.7$); 122.7; 126.9; 127.2; 128.4; 129.2; 129.8 (д, $J=8.7$); 131.5; 133.8; 134.4 (д, $J=3.5$); 137.5; 137.9; 145.3; 161.4 (д, $J=242.8$); 166.4; 168.0. ***транс*-*N*-(3-Метил-6-оксо-4,5,6,7-**

тетрагидро-1-фенил-4-(4-фторфенил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)бензамид

(*транс*-75b). Выход 0.70 г (16%), бесцветные кристаллы, т. пл. 247–248°C. ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3272, 3185, 3065, 2969, 2925, 1700, 1644, 1605, 1586, 1545, 1511, 1497, 1456, 1385, 1356, 1329, 1271, 1246, 1235, 1157, 1115, 835, 824, 756, 693. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.48 (3H, с, 3-Me); 4.41 (1H, д, $J=12.1$, H-4); 5.02 (1H, дд, $J=12.1$, 8.9, H-5); 7.13-7.18 (2H, м, H Ar); 7.34-7.46 (5H, м, H Ar); 7.48-7.53 (3H, м, H Ar); 7.55-7.58 (2H, м, H Ar); 7.71-7.74 (2H, м, H Ar); 8.67 (1H, д, $J=8.9$, 5-NH-COPh); 10.79 (1H, с, 7-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 12.6; 40.7; 55.9; 102.1; 115.1 (д, $J=20.8$); 122.9; 126.8; 127.1; 128.2; 129.1; 130.4 (д, $J=8.7$); 131.2; 134.0; 136.2 (д, $J=2.6$); 137.3; 137.9; 145.3; 161.2 (д, $J=242.8$); 166.3; 168.4.

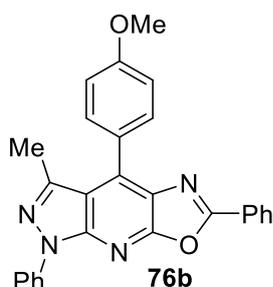
Синтез 4-арил-1,6-дифенил-3-метил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридинов (76а-с). К 1 ммоль пиразоло[3,4-*b*]пиридина **75а-с** добавляют 5 мл POCl_3 и смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь отгоняют досуха, разбавляют 10 мл холодной H_2O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают H_2O (3 \times 5 мл). Продукт **76а,с** очищают перекристаллизацией из *i*-PrOH, а **76а** – из ДМСО.



3-Метил-1,4,6-трифенил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин (76а). Выход 197 мг (49%), бесцветные кристаллы, т. пл. >250°C (ДМСО). ИК спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3069, 3038, 3000, 2969, 2928, 1615, 1607, 1595, 1572, 1518, 1507, 1487, 1458, 1447,

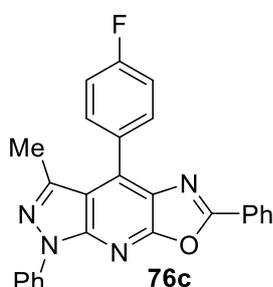
1437, 1420, 1387, 1356, 1337, 1318, 1300, 1269, 1223, 1181, 1157, 1146, 1071, 1051, 1024, 941, 909, 766, 749, 700, 689, 658. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 2.61 (3H, с, 3-Me); 7.65-7.86 (13H, м, H Ar); 8.32 (2H, д, $J=7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 13.9, 114.8, 123.8, 127.4, 129.6, 131.0, 131.09, 131.12, 131.5, 132.0, 132.5, 133.8, 133.9, 134.5, 138.4, 143.6, 148.0, 149.1, 164.1, 169.8.

3-Метил-4-(4-метоксифенил)-1,6-дифенил-1H-оксазоло[5,4-b]пиразоло[4,3-e]пиридин (76b).



Выход 255 мг (59%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 223–224°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3073, 3011, 2959, 2841, 1608, 1596, 1523, 1511, 1484, 1455, 1441, 1385, 1336, 1315, 1293, 1272, 1257, 1181, 1157, 1146, 1055, 1021, 926, 912, 838, 782, 759, 752, 704, 688. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, 3-Me); 3.93 (3H, с, OMe); 7.13 (2H, д, $J=8.6$, H Ar); 7.33 (1H, т, $J=7.3$, H Ar); 7.42-7.50 (3H, м, H Ar); 7.56 (2H, т, $J=7.7$, H Ar); 7.69 (2H, д, $J=8.4$, H Ar); 8.16-8.22 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 16.0, 55.4, 113.5, 113.6, 121.1, 124.3, 125.8, 126.0, 127.5, 128.3, 128.7, 129.2, 131.86, 131.94, 137.0, 138.7, 143.5, 147.4, 159.4, 160.2, 162.1.

3-Метил-1,6-дифенил-4-(4-фторфенил)-1H-оксазоло[5,4-b]пиразоло[4,3-e]пиридин (76c).

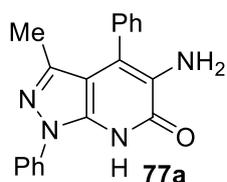


Выход 269 мг (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3070, 3006, 2973, 2932, 1618, 1606, 1592, 1511, 1487, 1456, 1436, 1387, 1336, 1269, 1226, 1160, 1143, 1048, 1022, 908, 843, 776, 764, 704, 699, 689, 658. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, 3-Me); 7.28-7.35 (3H, м, H Ar); 7.46-7.58 (5H, м, H Ar); 7.67-7.72 (2H, м, H Ar); 8.23-8.28 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 15.7, 114.0, 115.5 (д, $J=21.7$), 121.2, 126.0, 126.5, 127.8, 128.6 (д, $J=3.5$), 128.8, 128.9, 129.2, 132.1, 132.3 (д, $J=8.9$), 136.0, 139.1, 143.3, 147.7, 159.7, 162.8, 163.5 (д, $J=249.7$).

Синтез 5-амино-4-арил-1-фенил-3-метил-1,7-дигидро-6H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-онов (77a-c). Смесь 0.5 ммоль оксазоло[5,4-b]пиразоло[4,3-e]пиридина **76a-c**, 0.4 мл гидразингидрата, 140 мг КОН в 0.4 мл ДМСО кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и при перемешивании нейтрализуют 10% раствором HCl до pH~7. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодной водой. Продукт очищают

перекристаллизацией из *i*-PrOH.

5-Амино-1,4-дифенил-3-метил-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-он (77a).

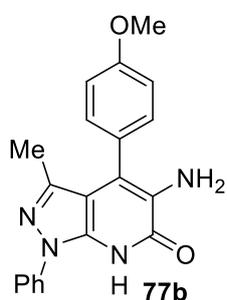


Выход 143 мг (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 237-238°C (*i*-PrOH).

ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3469, 3443, 3347, 3060, 2979, 2959, 2923, 2865, 1634, 1566, 1503, 1456, 1383, 1370, 1362, 1242, 1132, 1096, 1073, 909, 831, 774, 764, 712, 698, 689. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц):

1.79 (3H, с, 3-Me); 7.20-7.30 (1H, м, H Ph); 7.33-7.65 (7H, м, H Ph); 8.00-8.25 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.9; 109.1; 120.0; 120.5; 123.1; 124.9; 125.5; 128.1; 128.8; 128.9; 129.4; 134.5; 139.4; 140.9; 154.8.

5-Амино-1,4-дифенил-3-метил-4-(4-метоксифенил)-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*b*]-

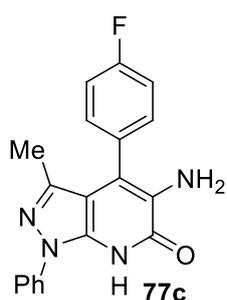


пиридин-6-он (77b). Выход 156 мг (90%), бежевые кристаллы, т. пл.

241-242°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3454, 3429, 3349, 3067, 2997, 2960, 2929, 2840, 1625, 1563, 1511, 1498, 1478, 1456, 1443, 1383, 1360, 1295, 1254, 1241, 1175, 1123, 1036, 909, 833, 760, 705, 691. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.89 (3H, с, 3-Me); 3.70 (2H, уш.с, 5-NH₂); 3.88 (3H, с, OMe); 7.03-7.06 (2H, м, H Ar); 7.30-7.35 (3H, м, H Ar);

7.47-7.52 (2H, м, H Ar); 7.59-7.62 (2H, м, H Ar); 12.20 (1H, уш.с, 7-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.8, 55.3, 105.8, 114.5, 122.0, 123.6, 126.6, 127.4, 128.9, 129.5, 130.2, 133.8, 137.6, 143.5, 158.8, 159.6.

5-Амино-1,4-дифенил-3-метил-4-(4-фторфенил)-1,7-дигидро-6*H*-пиразоло[3,4-*b*]-

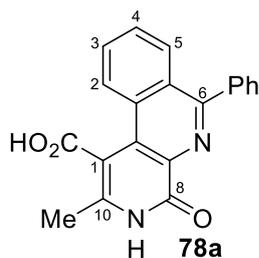


пиридин-6-он (77c). Выход 134 мг (80%), бежевые кристаллы, т.

пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3472, 3446, 3349, 3070, 2980, 2961, 2924, 1634, 1599, 1567, 1511, 1482, 1458, 1386, 1370, 1361, 1235, 1226, 1156, 1132, 1091, 1074, 848, 836, 793, 760, 701, 695. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.86 (3H, с, 3-Me); 3.67 (2H, уш.с, 5-NH₂); 7.20-7.30 (3H, м, H Ar); 7.36-7.40 (2H, м, H Ar); 7.43-7.49 (2H, м,

H Ar); 7.59-7.62 (2H, м, H Ar); 12.58 (1H, уш.с, 7-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.7, 105.5, 116.2 (д, $J=21.7$), 120.9, 123.7, 127.5, 128.9, 129.4, 130.5 (д, $J=3.5$), 130.9 (д, $J=7.8$), 133.8, 137.4, 143.2, 158.9, 162.7 (д, $J=248.0$).

Синтез 2-метил-4-оксо-6-фенил-3,4-дигидробензо[с][1,7]нафтиридин-1-карбоновой кислоты (78a).



Смесь 358 мг (1 ммоль) оксазоло[5,4-*b*]пиридина **65a** и 266 мг (2 ммоль) безводного AlCl_3 в 2 мл PhCl кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. После этого реакционную смесь охлаждают и разбавляют 10 мл гексана, а выпавший осадок отфильтровывают. Затем осадок кипятят в 10 мл H_2O в течение 0.5 ч,

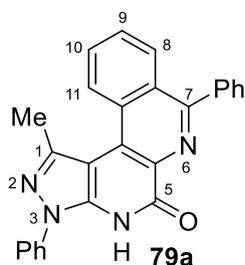
охлаждают и отфильтровывают. Осадок очищают перекристаллизацией из смеси *i*-PrOH- AcOH . Выход 211 мг (64%), бежевые кристаллы, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH- AcOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3571, 3285-2477, 1719, 1659, 1613, 1568, 1541, 1385, 1372, 1347, 1310, 1192, 1140, 934, 789, 768, 708. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.87 (3H, с, 2-Me); 7.82-7.90 (4H, м, H Ph); 7.94-7.97 (1H, м, H Ph); 8.28 (1H, т, *J*=7.8, H-8); 8.44-8.50 (1H, м, H-9); 8.64 (1H, д, *J*=7.8, H-7); 8.85 (1H, д, *J*=8.4, H-10). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 19.6; 111.2; 124.6; 129.3; 129.8; 130.5; 131.9; 132.0; 134.3; 135.1; 135.7; 136.0; 136.1; 140.5; 148.5; 159.9; 164.2; 173.4.

Синтез 1-метил-3,7-дифенил-3,4-дигидро-5H-бензо[с]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-онов (79a,с).

Смесь 1 ммоль оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридина **76a,с** и 266 мг (2 ммоль) безводного AlCl_3 в 2 мл PhCl кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого реакционную смесь охлаждают и разбавляют 10 мл гексана, а выпавший осадок отфильтровывают. Затем осадок растворяют в 10 мл H_2O и к полученному раствору прибавляют водный раствор аммиака до нейтральной pH. Выпавший осадок отфильтровывают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1).

3,7-Дифенил-1-метил-3,4-дигидро-5H-бензо[с]пиразоло[4,3-*f*][1,7]нафтиридин-5-он (79a).

Выход 289 мг (72%), бежевые кристаллы, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr),

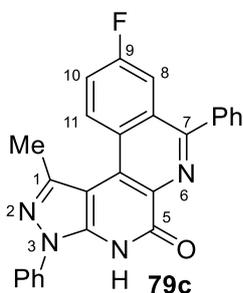


ν , cm^{-1} : 3295, 1619, 1597, 1557, 1514, 1472, 1458, 1447, 1433, 1408, 1375, 1273, 1250, 1163, 1130, 1121, 1067, 1028, 1017, 988, 905, 858, 799, 764, 749, 712, 700, 687, 669, 658, 640. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.93 (3H, с, 1-Me); 7.36 (1H, т, *J*=7.3, H Ph); 7.54-7.64 (5H, м, H Ph); 7.78-7.86 (2H, м, H Ph); 7.89 (1H, т, *J*=7.6, H-9); 8.04 (1H, т, *J*=7.6, H-10); 8.11-8.21 (3H, м, H-8, H Ph); 8.94 (1H, д, *J*=8.2, H-11); 11.80 (1H, уш.с, 4-NH).

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 19.1; 116.2; 126.16; 126.22; 126.9;

127.7; 128.1; 128.3 (2C); 128.9; 129.0; 129.8; 130.1; 130.2; 130.9; 134.3; 138.3; 140.8; 142.7; 142.9; 157.2; 160.9.

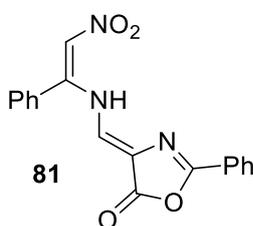
3,7-Дифенил-1-метил-9-фтор-3,4-дигидро-5H-бензо[с]пиразоло[4,3-f][1,7]нафтиридин-5-он (79с). Выход 344 мг (82%), бесцветные кристаллы, т. пл. 243–244°C (EtOH). ИК



спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3289, 1613, 1597, 1561, 1526, 1512, 1480, 1458, 1399, 1383, 1370, 1356, 1206, 1111, 1001, 891, 833, 793, 756, 743, 710, 689, 664. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.04 (3H, с, 1-Me); 7.30-7.35 (1H, м, H Ph); 7.49-7.53 (2H, м, H Ph); 7.58-7.63 (3H, м, H Ph); 7.66-7.71 (1H, м, H-8); 7.74-7.78 (2H, м, H Ph); 7.91 (дд, $J=9.8, 2.5$, 1H, H-10); 8.12 (2H, д, $J=8.4$, H Ph); 9.07 (дд, $J=9.2, 5.5$, 1H, H-11); 9.81

(3H, уш.с, 4-NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.8; 104.8; 113.2 (д, $J=22.5$); 119.7 (д, $J=24.3$); 122.4; 125.9; 126.2; 126.5; 128.7; 128.8 (д, $J=1.7$); 129.1; 129.5; 129.8; 130.0 (д, $J=7.8$); 130.7 (д, $J=7.8$); 137.8; 138.6; 142.5; 146.5; 157.1 (д, $J=4.3$); 160.2; 162.3 (д, $J=252.3$).

Синтез (Z)-4-(((Z)-2-нитро-1-фенилвинил)амино)метилена-2-фенилоксазол-5(4H)-



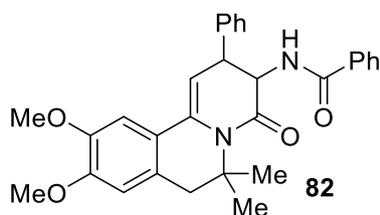
он (81). Метод I. К смеси 112 мг (1 ммоль) *трет*-BuOK в 1 мл ДМСО прибавляют смесь 217 мг (1 ммоль) азлактона **15** и 164 мг (1 ммоль) енамина нитроацетофенона **24** и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливают на воду со льдом и подкисляют 10% HCl до нейтральной pH. Выпавший

оранжевый осадок отфильтровывают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3). Выход 94 мг (28%). **Метод II.** К раствору 217 мг (1 ммоль) азлактона **15** и 164 мг (1 ммоль) енамина нитроацетофенона **24** в 1 мл диоксана добавляют 49 мкл (0.35 ммоль) триэтиламина. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают, а выпавший оранжевый осадок отфильтровывают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3). Выход 84 мг (25%), оранжевые кристаллы, т. пл. 185-186°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3138, 3096, 3050, 1799, 1664, 1605, 1592, 1572, 1561, 1492, 1453, 1444, 1433, 1373, 1343, 1331, 1299, 1280, 1250, 1185, 1179, 1162, 1113, 1096, 1071, 983, 971, 897, 859, 850, 782, 775, 767, 703, 695, 686. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 6.77 (1H, с, CHNO_2); 7.19 (1H, д, $J=11.9$, CHNH); 7.43-7.65 (8H, м, H Ph); 8.08-

8.12 (2H, м, Н Ph); 12.0 (1H, д, $J=11.9$, СННН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 120.8; 125.4; 128.0; 128.4; 128.7; 128.8; 128.9; 129.0; 129.8; 132.0; 133.0; 150.2; 160.7; 166.3.

Синтез тетрагидропиридо[2,1-а]изохинолинов 82–96 (общая методика). Раствор 15 ммоль 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **27–30** и 10 ммоль соответствующего азлактона **1, 2, 5–13** в 100 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 0.5–5 ч (контроль по данным ТСХ). Продукт представляет собой смесь *цис*-/*транс*-изомеров и по окончании реакции *транс*-изомер частично выпадает из реакционной среды и его отфильтровывают. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток, состоящий из смеси *цис*-/*транс*-изомеров, разделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1).

***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-4-оксо-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[2,1-а]-**

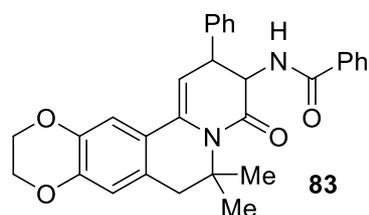


изохинолин-3-ил)бензамид (82). Изомер *цис*-82. Выход 1.88

г (39%), бесцветный порошок, т. пл. 181-182°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3404, 3055, 2971, 2938, 2873, 2835, 1667, 1656, 1650, 1606, 1511, 1483, 1467, 1453, 1379, 1353, 1320, 1260, 1239, 1224, 1149, 1118, 1022, 860, 811, 798, 767, 719, 711, 696. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, с, 6-Me); 1.69 (3H, с, 6-Me); 2.74 (1H, д, $J=15.3$, 7-CH); 2.99 (1H, д, $J=15.3$, 7-CH); 3.80 (3H, с, 9-OMe); 3.82 (3H, с, 10-OMe); 4.13 (1H, т, $J=7.2$, Н-2); 4.89-4.99 (1H, м, Н-3); 6.16 (1H, д, $J=7.2$, Н-1); 6.87 (1H, с, Н-1); 7.16-7.32 (6H, м, Н-8, Н-11, Н Ph); 7.43-7.49 (2H, м, Н Ph); 7.51-7.56 (1H, м, Н Ph); 7.58-7.64 (1H, м, Н Ph); 7.75-7.81 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 24.3; 28.2; 38.8; 43.6; 55.1; 55.6; 55.7; 56.5; 106.3; 109.1; 110.9; 123.3; 125.8; 127.1; 127.2; 128.3; 128.4; 128.7; 131.5; 133.9; 135.8; 137.3; 147.9; 149.7; 166.3; 167.1. **Изомер *транс*-82.** Выход 2.56 г (53%), бесцветный порошок, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3379, 3063, 3021, 2973, 2955, 2901, 2840, 1689, 1650, 1607, 1513, 1485, 1468, 1456, 1366, 1347, 1312, 1286, 1264, 1228, 1192, 1120, 1095, 1008, 884, 794, 763, 756, 715, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, с, 6-Me); 1.72 (3H, с, 6-Me); 2.68 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.84 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.78 (3H, с, 9-OMe); 3.80 (3H, с, 10-OMe); 4.08 (1H, д, д, $J=14.1$, 2.4, Н-2); 4.71 (1H, д, д, $J=14.1$, 9.0, Н-3); 5.74 (1H, д, $J=2.4$, Н-1); 6.84 (1H, с, Н-8); 7.12 (1H, с, Н-11); 7.16-7.21 (1H, м, Н Ph); 7.27-7.32 (2H, м, Н Ph); 7.39-7.51 (5H, м, Н Ph); 7.68 (2H, д, $J=7.0$, Н Ph); 8.58 (1H, д, $J=9.0$, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.

д.: 23.5; 28.5; 41.8; 43.6; 55.6; 55.8; 56.31; 56.35; 107.9; 108.9; 110.8; 123.4; 125.9; 126.7; 127.1; 128.1; 128.15; 128.21; 131.1; 134.3; 136.1; 141.3; 147.8; 149.5; 166.3; 168.4.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-3,4,6,7,10,11-гексагидро-2*H*-[1,4]диоксино[2,3-*g*]-**

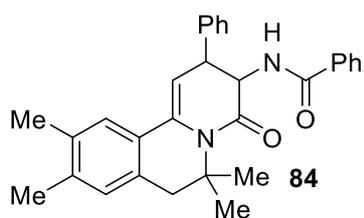


пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (83). Изомер *цис*-

83. Выход 2.02 г (42%), бесцветный порошок, т. пл. 205-206°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3426, 3062, 3030, 2961, 2883, 1659, 1650, 1588, 1504, 1483, 1375, 1336, 1321, 1300,

1266, 1235, 1178, 1070, 926, 894, 807, 725, 701, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.76 (3H, с, 6-Me); 2.58 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.03 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 4.24-4.31 (4H, м, 10,11-CH₂); 4.34 (1H, т, $J=7.4$, H-2); 4.95 (1H, д, д, $J=7.4$, 5.3, H-3); 5.94 (1H, д, $J=7.4$, H-1); 6.68 (1H, с, H-8); 6.94 (1H, д, $J=5.3$, 3-NHCOPh); 7.04 (1H, с, H-13); 7.17-7.27 (5H, м, H Ph); 7.38-7.43 (2H, м, H Ph); 7.45-7.51 (1H, м, H Ph); 7.73-7.78 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.3; 28.9; 38.8; 44.6; 55.7; 57.4; 64.3; 64.6; 107.1; 114.4; 115.9; 125.1; 126.7; 127.1; 127.4; 128.3; 128.5; 129.0; 131.6; 134.3; 135.4; 137.8; 142.7; 144.5; 167.4; 167.5. **Изомер *транс*-83.** Выход 2.45 г (51%), бесцветный порошок, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3355, 3029, 2989, 2937, 2886, 1681, 1643, 1526, 1505, 1486, 1354, 1339, 1318, 1303, 1229, 1213, 1067, 922, 893, 868, 790, 744, 715, 700, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, с, 6-Me); 1.81 (3H, с, 6-Me); 2.51 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.88 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.91 (1H, д, д, $J=14.0$, 2.8, H-2); 4.23-4.32 (4H, м, 10,11-CH₂); 5.00 (1H, д, д, $J=14.0$, 8.8, H-3); 5.70 (1H, д, $J=2.8$, H-1); 6.54 (д, $J=8.8$, 1H, 3-NHCOPh); 6.64 (1H, с, H-8); 7.00 (1H, с, H-13); 7.26-7.39 (5H, м, H Ph); 7.35-7.40 (3H, м, H Ph); 7.57-7.64 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.8; 29.1; 43.9; 44.4; 56.4; 57.5; 64.3; 64.5; 109.3; 114.0; 115.9; 125.0; 126.96; 127.04; 127.3; 128.2; 128.4; 128.6; 131.3; 134.4; 136.6; 140.2; 142.6; 144.3; 167.9; 169.3.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохино-**



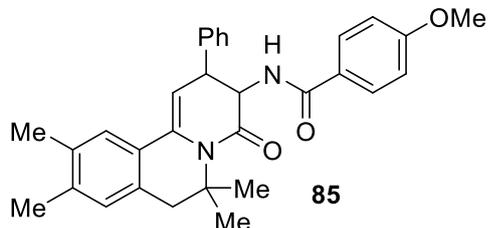
лин-3-ил)бензамид (84). Изомер *цис*-84. Выход 1.57 г (35%),

бесцветный порошок, т. пл. 72-73°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3391, 3062, 3021, 2965, 2938, 1657, 1601, 1580, 1511, 1482, 1453, 1381, 1320, 1262, 1173, 1070, 1022, 878, 803,

760, 747, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, 6-Me); 1.77 (3H, с, 6-Me); 2.29 (3H, с, 9-Me); 2.30 (3H, с, 10-Me); 2.64 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.07 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 4.36 (1H, т, $J=7.3$, H-2); 4.96 (1H, д, д, $J=7.3$, 5.4, H-3); 6.05 (1H, д, $J=7.6$, H-

1); 6.90-6.98 (2H, м, H-8, 3-NHCOPh); 7.20-7.27 (5H, м, H Ph); 7.30 (1H, с, H-11); 7.39-7.43 (2H, м, H Ph); 7.47-7.52 (1H, м, H Ph); 7.75-7.79 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6 (2C); 24.4; 29.0; 38.8; 44.8; 55.8; 57.4; 107.3; 126.5; 127.1; 127.4; 128.3; 128.5; 128.6; 129.0; 129.2; 130.6; 131.6; 134.3; 135.3; 135.6; 137.9; 138.3; 167.4; 167.5. **Изомер транс-84**. Выход 2.66 г (59%), бесцветный порошок, т. пл. 241-242°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3378, 3054, 2972, 2884, 1692, 1682, 1658, 1650, 1620, 1600, 1578, 1516, 1487, 1452, 1385, 1367, 1342, 1310, 1246, 1215, 1176, 1121, 1079, 973, 884, 789, 763, 712, 700, 690. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, 6-Me); 1.86 (3H, с, 6-Me); 2.27 (6H, с, 9,10-Me); 2.55 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.95 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.92 (1H, д, д, $J=14.4$, 2.5, H-2); 5.08 (1H, д, д, $J=14.4$, 9.1, H-3); 5.78 (1H, д, $J=2.5$, H-1); 6.77 (1H, д, $J=9.1$, 3-NHCOPh); 6.93 (1H, с, H-8); 7.22-7.45 (9H, м, H-9, H Ph); 7.56 (2H, д, $J=7.2$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.7; 19.8; 23.3; 29.4; 43.5; 44.2; 55.9; 57.3; 109.6; 125.9; 126.9; 127.2; 128.1; 128.2; 128.4; 128.5; 128.8; 130.6; 131.3; 133.7; 135.5; 136.9; 137.7; 139.9; 167.8; 169.1.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо[2,1-*a*]изохиолин-3-ил)-4-метоксибензамид (85). Изомер *цис*-85.**

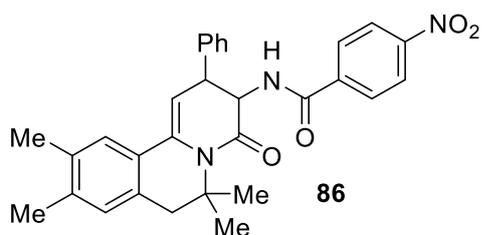


Выход 1.92 г (40%), бесцветный порошок, т. пл. 186-187°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3403, 3023, 2965, 2936, 2837, 1676, 1651, 1605, 1487, 1464, 1379, 1318, 1246, 1217, 1177, 1129, 1030, 847, 770, 758, 747,

702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, 6-Me); 1.77 (3H, с, 6-Me); 2.29 (3H, с, 9-Me); 2.30 (3H, с, 10-Me); 2.63 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.07 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.83 (3H, с, OMe); 4.34 (1H, т, $J=7.4$, H-2); 4.95 (1H, д, д, $J=7.4$, 5.3, H-3); 6.05 (1H, д, $J=7.4$, H-1); 6.86 (1H, д, $J=5.3$, 3-NHCOPh); 6.88-6.91 (2H, м, H Ar); 6.95 (1H, с, H-8); 7.18-7.27 (5H, м, H Ph); 7.30 (1H, с, H-11); 7.72-7.76 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6 (2C); 24.4; 29.0; 38.8; 44.8; 55.4; 55.7; 57.3; 107.3; 113.7; 126.5; 126.6; 127.4; 128.3; 128.6; 128.9; 129.0; 129.3; 130.6; 135.4; 135.6; 137.8; 138.3; 162.3; 166.9; 167.7. **Изомер транс-85**. Выход 2.41 г (50%), бесцветный порошок, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3289, 3067, 3013, 2973, 2944, 2894, 1678, 1647, 1599, 1563, 1524, 1455, 1345, 1312, 1175, 880, 841, 789, 756, 721, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.83 (3H, с, 6-Me); 2.27 (6H, с, 9,10-Me); 2.56 (1H, д, $J=15.0$, 7-CH); 2.92 (1H, д, $J=15.0$, 7-CH); 3.78 (3H, с, OMe); 3.91 (1H, д, д, $J=14.0$, 2.7, H-

2); 5.02 (1H, д.д, $J=14.0$, 8.8, H-3); 5.77 (1H, д, $J=2.7$, H-1); 6.39-6.46 (1H, м, 3-NHCOPh); 6.78-6.82 (2H, м, H Ar); 6.91 (1H, с, H-8); 7.20-7.25 (2H, м, H-11, H Ph); 7.30-7.34 (2H, м, H Ph); 7.38-7.41 (2H, м, H Ph); 7.56-7.60 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.5; 19.6; 23.9; 29.2; 44.0; 44.7; 55.3; 56.2; 57.4; 109.4; 113.4; 126.0; 126.7; 127.2; 128.2; 128.55; 128.59; 128.9; 129.1; 130.8; 135.4; 137.1; 137.6; 140.3; 162.0; 167.3; 169.4.

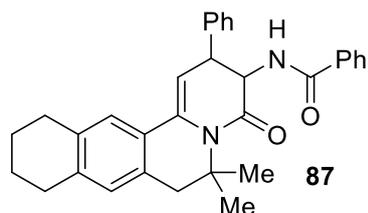
***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохиолин-3-ил)-4-нитробензамид (86). Изомер *цис*-86.**



Выход 2.08 г (42%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 185-186°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3386, 3025, 2969, 2938, 1663, 1603, 1526, 1511, 1480, 1456, 1379, 1345, 1320, 1252, 1129, 1015, 864, 843, 814, 766,

747, 720, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.78 (3H, с, 6-Me); 2.29 (3H, с, 9-Me); 2.30 (3H, с, 10-Me); 2.65 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.07 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 4.36 (1H, т, $J=7.3$, H-2); 4.93 (1H, д.д, $J=7.3$, 5.3, H-3); 6.06 (1H, д, $J=7.3$, H-1); 6.96 (1H, с, H-8); 7.05 (1H, д, $J=5.3$, 3-NHCOPh); 7.16-7.22 (2H, м, H Ph); 7.24-7.26 (3H, м, H Ph); 7.30 (1H, с, H-11); 7.88-7.92 (2H, м, H Ar); 8.24-8.27 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 24.5; 28.9; 38.8; 44.8; 55.9; 57.6; 107.0; 123.8; 126.5; 127.7; 128.3; 128.5; 128.7; 128.9; 129.0; 130.6; 135.2; 135.7; 138.1; 138.3; 139.8; 149.7; 165.3; 167.1. **Изомер *транс*-86.** Выход 2.58 г (52%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 244-245°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3289, 3104, 3067, 3015, 2973, 2940, 1678, 1647, 1599, 1563, 1524, 1493, 1456, 1345, 1312, 1251, 1175, 880, 841, 789, 756, 721, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, с, 6-Me); 1.86 (3H, с, 6-Me); 2.28 (6H, с, 9,10-Me); 2.58 (1H, д, $J=15.0$, 7-CH); 2.95 (1H, д, $J=15.0$, 7-CH); 3.93 (1H, д.д, $J=14.3$, 2.4, H-2); 5.01 (1H, д.д, $J=14.3$, 8.9, H-3); 5.81 (1H, д, $J=2.4$, H-1); 6.93 (1H, с, H-8); 7.04 (1H, д, $J=8.9$, 3-NHCOPh); 7.20-7.24 (2H, м, H-11, H Ph); 7.32 (2H, т, $J=7.5$, H Ph); 7.35-7.40 (2H, м, H Ph); 7.69 (2H, д, $J=8.7$, H Ar); 8.09 (2H, д, $J=8.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.5; 19.6; 23.8; 29.4; 43.9; 44.6; 56.8; 57.6; 109.4; 123.4; 126.0; 127.5; 128.2; 128.6; 128.9; 130.7; 135.5; 137.2; 137.9; 139.6; 140.0; 149.4; 165.6; 169.1.

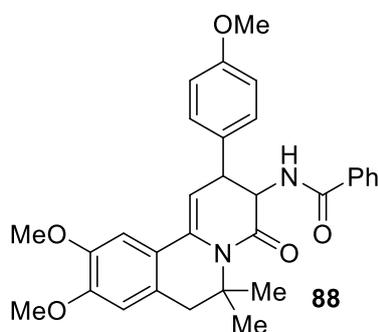
***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-3,4,6,7,9,10,11,12-окстагидро-2*H*-бензо[*g*]пиридо-**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (87). Изомер *цис*-87.

Выход 1.86 г (39%), бледно-коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3396, 3062, 3027, 2929, 2858, 1671, 1657, 1602, 1580, 1511, 1483, 1452, 1437, 1381, 1331, 1250, 1216, 1173, 1127, 756, 701. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.77 (3H, с, 6-Me); 1.79-1.86 (4H, м, 10,11- CH_2); 2.63 (д, $J=15.1$, 1H, 7-CH); 2.75-2.85 (4H, м, 9,12- CH_2); 3.07 (д, $J=15.1$, 1H, 7-CH); 4.36 (1H, т, $J=7.3$, H-2); 4.96 (1H, д.д, $J=7.3$, 5.4, H-3); 6.05 (1H, д, $J=7.3$, H-1); 6.88 (1H, с, H-8); 6.96 (1H, д, $J=5.4$, 3- NHCOPh); 7.20-7.25 (6H, м, H-13, H Ph); 7.38-7.43 (2H, м, H Ph); 7.47-7.52 (1H, м, H Ph); 7.76-7.79 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.07; 23.14; 24.4; 29.0; 29.2; 29.3; 38.8; 44.9; 55.8; 57.4; 107.3; 125.9; 127.1; 127.4; 127.9; 128.3; 128.5; 129.0; 129.1; 130.3; 131.6; 134.3; 135.4; 136.2; 138.4; 138.5; 167.4; 167.5. **Изомер *транс*-87.** Выход 2.39 г (50%), бесцветный порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3331, 3067, 3005, 2972, 2927, 2858, 1688, 1641, 1602, 1579, 1548, 1491, 1454, 1438, 1353, 1336, 1292, 1249, 1173, 1081, 1044, 928, 786, 756, 720, 701. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, с, 6-Me); 1.76-1.86 (4H, м, 10,11- CH_2); 1.83 (3H, с, 6-Me); 2.56 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.70-2.84 (4H, м, 9,12- CH_2); 2.93 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.91 (1H, д.д, $J=14.1$, 2.8, H-2); 5.02 (1H, д.д, $J=14.1$, 8.8, H-3); 5.78 (1H, д, $J=2.8$, H-1); 6.45 (1H, д, $J=8.8$, 3- NHCOPh); 6.84 (с, 1H, H-8); 7.15 (с, 1H, H-13); 7.20-7.26 (м, 1H, H Ph); 7.28-7.35 (м, 4H, H Ph); 7.37-7.43 (м, 3H, H Ph); 7.58-7.63 (м, 2H, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.05; 23.14; 23.9; 29.18; 29.19; 29.23; 44.0; 44.8; 56.3; 57.4; 109.4; 125.4; 127.0; 127.3; 127.8; 128.2; 128.3; 128.6; 128.9; 130.5; 131.3; 134.5; 136.0; 137.2; 138.3; 140.2; 167.9; 169.1.

***N*-(9,10-Диметокси-6,6-диметил-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-**

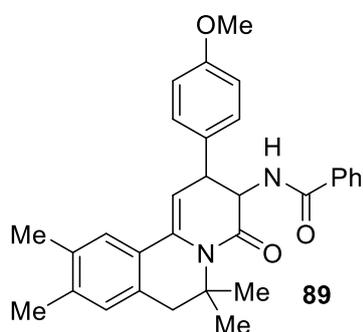


пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (88). Изомер *цис*-

88. Выход 1.64 г (32%), бесцветный порошок, т. пл. 211-212 $^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3397, 3066, 2999, 2964, 2932, 2835, 1673, 1657, 1609, 1511, 1482, 1465, 1380, 1240, 1224, 1035, 798, 709. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.27 (3H, с, 6-Me); 1.69 (3H, с, 6-Me); 2.74 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.98 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.69 (3H, с, 4'-OMe); 3.80 (3H, с, 9-OMe); 3.82 (3H, с, 10-OMe); 4.07 (1H, т, $J=7.5$, H-2); 4.86-4.91 (1H, м, H-3); 6.14 (1H, д, $J=7.5$, H-1);

6.81-6.88 (3H, м, Н-8, Н Ar); 7.06-7.09 (2H, м, Н Ar); 7.18 (1H, с, Н-11); 7.42-7.48 (2H, м, Н Ph); 7.51-7.58 (2H, м, 3-NHCOPh, Н Ph); 7.78-7.82 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 24.3; 28.3; 38.0; 43.6; 54.9; 55.3; 55.6; 55.7; 56.4; 106.6; 109.1; 110.9; 113.7; 123.4; 125.7; 127.1; 127.3; 128.4; 129.8; 131.5; 133.9; 137.1; 147.9; 149.6; 158.5; 166.3; 167.2. **Изомер транс-88**. Выход 2.57 г (50%), бесцветный порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3376, 3062, 3004, 2990, 2972, 2955, 2900, 2831, 1691, 1649, 1607, 1514, 1486, 1465, 1345, 1288, 1266, 1250, 1239, 1233, 1153, 1120, 1095, 1042, 1009, 862, 832, 807, 711. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, с, 6-Me); 1.72 (3H, с, 6-Me); 2.67 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH $_2$); 2.83 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH $_2$); 3.68 (3H, с, 4'-OMe); 3.78 (3H, с, 9-OMe); 3.80 (3H, с, 10-OMe); 4.02 (1H, д,д, $J=14.0$, 2.6, Н-2); 4.66 (1H, д,д, $J=14.0$, 9.1, Н-3); 5.70 (1H, д, $J=2.6$, Н-1); 6.83-6.87 (3H, м, Н-8, Н Ar); 7.11 (1H, с, Н-11); 7.32-7.36 (2H, м, Н Ar); 7.40-7.44 (2H, м, Н Ph); 7.47-7.51 (1H, м, Н Ph); 7.71 (2H, д, $J=7.2$, Н Ph); 8.56 (1H, д, $J=9.1$, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 23.5; 28.5; 40.9; 43.6; 54.9; 55.6; 55.7; 56.3; 56.5; 108.4; 108.9; 110.8; 113.6; 123.5; 125.9; 127.2; 128.1; 129.1; 131.1; 133.2; 134.3; 135.9; 147.8; 149.5; 158.0; 166.3; 168.5.

***N*-(2-(4-Метоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо-**

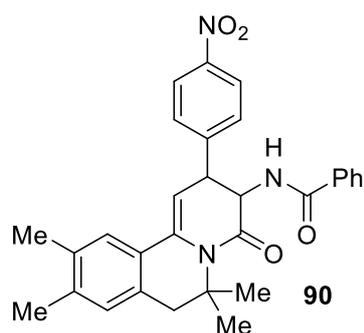


[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (89). Изомер *цис*-89.

Выход 1.78 г (37%), бесцветный порошок, т. пл. $83-84^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3343, 3067, 2963, 2899, 2834, 1649, 1607, 1580, 1528, 1509, 1489, 1460, 1374, 1262, 1244, 1177, 1088, 1036, 1024, 803, 708, 691. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, 6-Me); 1.77 (3H, с, 6-Me); 2.29 (3H, с, 9-Me); 2.30 (3H, с, 10-Me); 2.63 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.05 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.75 (3H, с, OMe); 4.31 (1H, т, $J=7.3$, Н-2); 4.92 (1H, д,д, $J=7.3$, 5.4, Н-3); 6.05 (1H, д, $J=7.3$, Н-1); 6.77-6.81 (2H, м, Н Ar); 6.95 (1H, с, Н-8); 6.98 (1H, д, $J=5.4$, 3-NHCOPh); 7.10-7.14 (2H, м, Н Ar); 7.29 (1H, с, Н-11); 7.39-7.44 (2H, м, Н Ph); 7.47-7.51 (1H, м, Н Ph); 7.76-7.80 (2H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6 (2C); 24.4; 29.0; 38.0; 44.8; 55.2; 55.9; 57.3; 107.6; 113.7; 126.4; 127.0; 127.1; 128.5; 128.6; 129.3; 130.0; 130.6; 131.6; 134.3; 135.6; 137.8; 138.0; 159.0; 167.3; 167.6. **Изомер транс-89**. Выход 2.21 г (46%), бесцветный порошок, т. пл. $221-222^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3335, 3063, 3021, 3001, 2962, 2935, 2911, 2837, 1681, 1677, 1642, 1612, 1580, 1538, 1515, 1492, 1456, 1377, 1348, 1290, 1244, 1183, 1040, 830, 788, 712, 693. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J ,

Гц): 1.27 (3H, с, 6-Me); 1.84 (3H, с, 6-Me); 2.26 (6H, с, 9,10-Me); 2.54 (1H, д, $J=14.9$, 7-CH); 2.93 (1H, д, $J=14.9$, 7-CH); 3.74 (3H, с, OMe); 3.86 (1H, д.д, $J=14.3$, 2.0, H-2); 5.04 (1H, д.д, $J=14.3$, 9.0, H-3); 5.74 (1H, д, $J=2.5$, H-1); 6.67 (1H, д, $J=9.0$, 3-NHCOPh); 6.86 (2H, д, $J=8.4$, H Ph); 6.92 (1H, с, H-8); 7.22 (1H, с, H-11); 7.28-7.34 (4H, м, H Ph); 7.40 (1H, т, $J=7.2$, H Ph); 7.59 (2H, д, $J=7.4$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.66; 19.74; 23.4; 29.3; 42.8; 44.3; 55.1; 56.0; 57.3; 110.0; 113.7; 125.9; 126.9; 128.2; 128.4; 128.9; 129.1; 130.7; 131.3; 131.9; 133.9; 135.4; 136.8; 137.7; 158.3; 167.8; 169.2.

***N*-(2-(4-Нитрофенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2H-пиридо-**



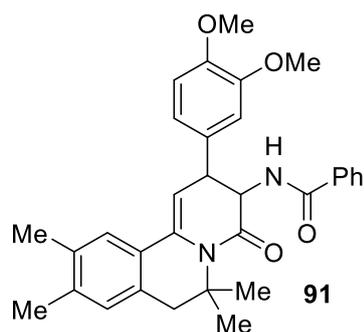
[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (90). Изомер *цис*-90.

Выход 1.98 г (40%), бледно-желтый порошок, т. пл. 140-141°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3301, 3069, 3019, 2965, 2942, 2923, 1684, 1659, 1638, 1603, 1512, 1482, 1456, 1374, 1343, 1321, 1246, 1179, 1107, 1019, 965, 859, 813, 801, 716, 694.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, 6-Me);

1.76 (3H, с, 6-Me); 2.30 (6H, с, 9,10-Me); 2.66 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.05 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 4.57 (1H, т, $J=7.3$, H-2); 4.93 (1H, д.д, $J=7.3$, 4.4, H-3); 6.04 (1H, д, $J=7.3$, H-1); 6.97 (1H, с, H-8); 7.09 (1H, д, $J=4.4$, 3-NHCOPh); 7.30 (1H, с, H-11); 7.36 (2H, д, $J=8.6$, H Ar); 7.40-7.46 (2H, м, H Ph); 7.50-7.55 (1H, м, H Ph); 7.76-7.78 (2H, м, H Ph); 8.10 (2H, д, $J=8.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.60; 19.62; 24.3; 29.1; 38.4; 44.7; 55.7; 57.6; 105.7; 123.4; 126.5; 127.0; 128.68; 128.70; 128.8; 129.8; 130.6; 132.0; 133.8; 135.8; 138.4; 139.2; 143.5; 147.4; 167.0; 167.6. **Изомер *транс*-90.** Выход 2.83 г (57%), бледно-желтый порошок, т. пл. 249-250°C (*i*-PrOH-DMCO). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3376, 2967, 2946, 2890, 1688, 1651, 1599, 1516, 1485, 1345, 1312, 1250, 1216, 1177, 1105, 858, 716, 700. Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.20 (3H, с, 6-Me); 1.74 (3H, с, 6-Me); 2.22 (3H, с, 9-Me); 2.23 (3H, с, 10-Me); 2.67 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.84 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 4.27 (1H, д.д, $J=14.0$, 2.6, H-2); 4.73 (1H, д.д, $J=14.0$, 9.2, H-3); 5.74 (1H, д, $J=2.6$, H-1); 6.99 (1H, с, H-8); 7.39-7.45 (3H, м, H-11, H Ph); 7.47-7.52 (1H, м, H Ph); 7.69-7.74 (4H, м, H Ar); 8.15-8.19 (2H, м, H Ph); 8.70 (1H, д, $J=9.2$, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 19.0; 19.2; 23.4; 28.6; 41.8; 43.6; 56.1; 56.6; 106.8; 123.4; 126.1; 127.1; 128.2; 128.4; 128.8; 129.7; 130.6; 131.3; 134.0; 135.0; 136.9; 137.2; 146.5; 149.4; 166.4; 167.9.

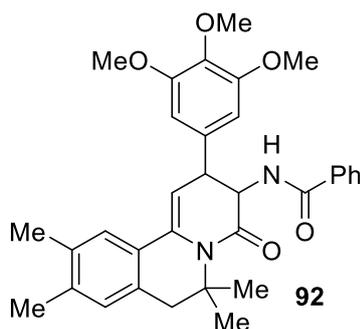
***N*-(2-(3,4-Диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-**



пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (91). Изомер *цис*-

91. Выход 1.64 г (32%), бледно-коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3398, 3062, 3013, 2965, 2934, 2835, 1657, 1650, 1580, 1514, 1483, 1417, 1381, 1266, 1141, 1027, 878, 796, 764, 715, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.78 (3H, с, 6-Me); 2.29 (3H, с, 9-Me); 2.30 (3H, с, 10-Me); 2.65 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.03 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.62 (3H, с, 3'-OMe); 3.82 (3H, с, 4'-OMe); 4.35 (1H, т, $J=7.3$, H-2); 4.92 (1H, д,д, $J=7.3$, 5.2, H-3); 6.04 (1H, д, $J=7.3$, H-1); 6.62-6.70 (1H, м, H Ar); 6.74-6.80 (2H, м, H Ar); 6.95 (1H, с, H-8); 7.03 (1H, д, $J=5.2$, 3-NHCOPh); 7.31 (1H, с, H-11); 7.38-7.43 (2H, м, H Ph); 7.47-7.51 (1H, м, H Ph); 7.77-7.81 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6 (2C); 24.6; 29.0; 38.4; 44.9; 55.6; 55.8; 55.9; 57.3; 107.2; 111.1; 112.5; 120.7; 126.5; 127.1; 127.8; 128.5; 128.7; 129.2; 130.5; 131.7; 134.2; 135.7; 137.9; 138.0; 148.4; 148.7; 167.2; 167.6. **Изомер *транс*-91.** Выход 3.07 г (60%), бесцветный порошок, т. пл. 239-240°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3344, 2999, 2963, 2934, 2837, 1678, 1637, 1541, 1538, 1513, 1462, 1351, 1270, 1226, 1142, 1024, 890, 822, 784, 764, 733, 722, 715, 695, 609. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, с, 6-Me); 1.82 (3H, с, 6-Me); 2.26 (6H, с, 9,10-Me); 2.57 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.91 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.83 (3H, с, 3'-OMe); 3.84 (3H, с, 4'-OMe); 3.88 (1H, д,д, $J=14.1$, 3.0, H-2); 5.05 (1H, д,д, $J=14.1$, 9.0, H-3); 5.73 (1H, д, $J=3.0$, H-1); 6.44 (1H, д, $J=9.0$, 3-NHCOPh); 6.80-6.85 (1H, м, H Ar); 6.90 (1H, с, H-8); 6.91-6.95 (2H, м, H Ar); 7.21 (1H, с, H-11); 7.30-7.35 (2H, м, H Ph); 7.39-7.43 (1H, м, H Ph); 7.61-7.65 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.49; 19.53; 23.9; 29.1; 43.5; 44.7; 55.8; 55.95; 55.98; 57.4; 109.7; 111.3; 111.5; 120.2; 125.9; 127.0; 128.3; 128.6; 129.1; 130.8; 131.3; 132.7; 134.5; 135.4; 136.8; 137.6; 148.2; 149.0; 167.9; 169.3.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-**

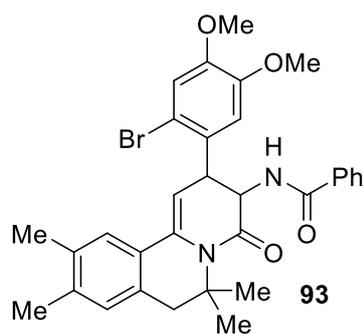


пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (92). Изомер *цис*-

92. Выход 2.00 г (37%), бледно-коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3401, 3065, 2964, 2936, 2836, 1677, 1657, 1650, 1589, 1511, 1484, 1462, 1422, 1381, 1326, 1236, 1183, 1128, 1007, 752, 715. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.79 (3H, с, 6-Me); 2.29 (3H, с, 9-Me);

2.30 (3H, с, 10-Me); 2.66 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.98 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.62 (6H, с, 3',5'-OMe); 3.79 (3H, с, 4'-OMe); 4.37 (1H, т, $J=7.4$, H-2); 4.92 (1H, д,д, $J=7.4$, 5.3, H-3); 6.02 (1H, д, $J=7.4$, H-1); 6.41 (2H, с, H-2',6'); 6.96 (1H, с, H-8); 7.07 (1H, д, $J=5.3$, 3-NHCOPh); 7.32 (1H, с, H-11); 7.38-7.43 (2H, м, H Ph); 7.47-7.52 (1H, м, H Ph); 7.78-7.81 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.56; 19.58; 24.5; 29.2; 38.8; 45.0; 55.7; 55.8 (2C); 57.2; 60.7; 105.8 (2C); 106.8; 126.5; 127.0; 128.5; 128.7; 129.0; 130.4; 130.9; 131.8; 134.1; 135.8 (2C); 137.2; 138.0; 153.0 (2C); 167.2; 167.5. **Изомер транс-92**. Выход 2.60 г (48%), бесцветный порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3339, 3070, 2988, 2960, 2939, 2917, 2838, 2820, 1674, 1635, 1596, 1541, 1511, 1459, 1428, 1346, 1254, 1170, 1128, 1017, 704. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.81 (3H, с, 6-Me); 2.25 (3H, с, 9-Me); 2.26 (3H, с, 10-Me); 2.56 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.90 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.80 (3H, с, 4'-OMe); 3.83 (6H, с, 3',5'-OMe); 3.91 (1H, д,д, $J=14.1$, 2.9, H-2); 5.10 (1H, д,д, $J=14.1$, 9.2, H-3); 5.69 (1H, д, $J=2.9$, H-1); 6.46 (1H, д, $J=9.2$, 3-NHCOPh); 6.62 (2H, с, H-2',6'); 6.90 (1H, с, H-8); 7.19 (1H, с, H-11); 7.31-7.36 (2H, м, H Ph); 7.40-7.44 (1H, м, H Ph); 7.63-7.67 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.5; 19.6; 23.9; 29.1; 43.8; 44.7; 55.5; 56.2 (2C); 57.4; 60.8; 105.0 (2C); 109.4; 125.9; 127.0; 128.3; 128.6; 128.9; 130.8; 131.4; 134.5; 135.4; 135.8; 136.7; 137.0; 137.7; 153.2 (2C); 168.0; 169.2.

***N*-(2-(2-Бromo-4,5-диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-**



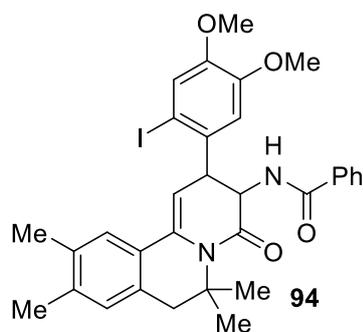
2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)бензамид (93). Изомер

цис-93. Выход 2.07 г (35%), бесцветный порошок, т. пл. 127-128 $^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400, 3061, 3013, 2965, 2932, 2839, 1686, 1677, 1663, 1651, 1600, 1503, 1483, 1440, 1372, 1249, 1204, 1173, 1026, 800, 784, 712. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, с, 6-Me); 1.81 (3H, с, 6-Me); 2.27 (3H, с, 9-Me); 2.28 (3H, с, 10-Me); 2.65 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 2.90 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.81 (3H, с, 5'-OMe); 3.82 (3H, с, 4'-OMe); 4.65 (1H, т, $J=7.5$, H-2); 5.18 (1H, д,д, $J=7.5$, 6.6, H-3); 6.07 (1H, д, $J=7.5$, H-1); 6.80 (1H, д, $J=6.6$, 3-NHCOPh); 6.86 (1H, с, H-6'); 6.91 (1H, с, H-8); 7.00 (1H, с, H-3'); 7.30 (1H, с, H-11); 7.37-7.41 (2H, м, H Ph); 7.44-7.48 (1H, м, H Ph); 7.73-7.76 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.:

19.5; 19.6; 24.9; 28.9; 39.0; 44.9; 54.5; 56.1; 56.2; 57.3; 106.7; 112.1; 116.1; 116.1; 126.5; 127.2; 128.1; 128.4; 128.7; 128.7; 130.3; 131.4; 134.5; 135.7; 137.6; 138.0; 148.5; 148.9;

167.9; 168.3. **Изомер транс-93**. Выход 3.01 г (51%), бесцветный порошок, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3359, 3074, 3056, 2996, 2963, 2938, 2844, 1687, 1650, 1602, 1580, 1530, 1510, 1490, 1462, 1455, 1443, 1379, 1340, 1320, 1289, 1266, 1209, 1170, 1026, 889, 813, 771, 701. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.84 (3H, с, 6-Me); 2.26 (6H, с, 9,10-Me); 2.56 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.94 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.81 (3H, с, 5'-OMe); 3.92 (3H, с, 4'-OMe); 4.38 (1H, д.д, $J=14.5$, 2.7, H-2); 5.21 (1H, д.д, $J=14.5$, 9.6, H-3); 5.61 (1H, д, $J=2.7$, H-1); 6.45 (1H, д, $J=9.6$, 3-NHCOPh); 6.91 (1H, с, H-8); 6.97 (1H, с, H-6'); 7.13 (1H, с, H-3'); 7.18 (1H, с, H-11); 7.32-7.38 (2H, м, H Ph); 7.40-7.46 (1H, м, H Ph); 7.67-7.72 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 23.9; 29.2; 42.4; 44.7; 55.1; 56.1; 56.3; 57.5; 108.7; 111.7; 114.5; 115.3; 125.9; 127.1; 128.4; 128.7; 128.9; 130.8; 131.1; 131.4; 134.3; 135.4; 137.2; 137.7; 148.7; 148.9; 168.0; 169.1.

***N*-(2-(2-Иодо-4,5-диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-**

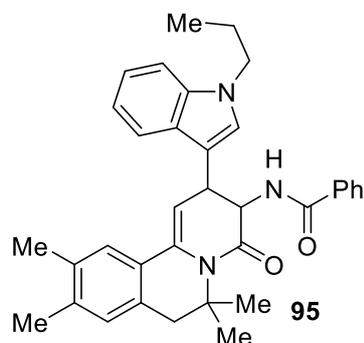


2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)бензамид (94). Изомер

цис-94. Выход 2.42 г (38%), бесцветный порошок, т. пл. $124-125^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3405, 3063, 3015, 2965, 2934, 2842, 1661, 1503, 1482, 1464, 1443, 1368, 1250, 1202, 1159, 1026, 781, 714. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.35 (3H, с, 6-Me); 1.80 (3H, с, 6-Me); 2.27 (3H, с, 9-Me); 2.29 (3H, с, 10-Me); 2.66 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 2.88 (1H, д, $J=15.2$, 7-CH); 3.81 (3H, с, 5'-OMe); 3.82 (3H, с, 4'-OMe); 4.48 (1H, т, $J=7.6$, H-2); 5.16-5.22 (1H, м, H-3); 6.09 (1H, д, $J=7.6$, H-1); 6.74 (1H, д, $J=6.7$, 3-NHCOPh); 6.83 (1H, с, H-6'); 6.91 (1H, с, H-8); 7.23 (1H, с, H-11); 7.30 (1H, с, H-3'); 7.36-7.42 (2H, м, H Ph); 7.45-7.50 (1H, м, H Ph); 7.72-7.78 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.55; 19.61; 25.1; 28.8; 44.0; 44.9; 54.5; 56.1 (2C); 57.3; 90.4; 106.7; 111.4; 122.5; 126.4; 127.3; 128.4; 128.6; 128.7; 130.3; 131.5; 132.2; 134.6; 135.7; 137.2; 138.0; 148.9; 149.5; 167.9; 168.3. **Изомер транс-94**. Выход 2.93 г (46%), бесцветный порошок, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3362, 3073, 2998, 2963, 2936, 2844, 1682, 1651, 1530, 1507, 1489, 1455, 1443, 1377m 1339, 1320, 1289, 1264, 1208, 1169, 1024, 891, 806, 770, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, с, 6-Me); 1.84 (3H, с, 6-Me); 2.25 (3H, с, 9-Me); 2.26 (3H, с, 10-Me); 2.56 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 2.95 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.81 (3H, с, 5'-OMe); 3.93 (3H, с, 4'-OMe); 4.25 (1H, д.д, $J=14.5$, 2.8, H-2); 5.22 (1H, д.д, $J=14.5$, 9.5, H-3); 5.57 (1H, д, $J=2.8$, H-1); 6.43 (1H, д, $J=9.5$, 3-NHCOPh); 6.91 (1H, с, H-8); 7.12 (1H, с, H-6'); 7.17 (1H, с, H-3'); 7.19 (1H,

с, H-11); 7.33-7.38 (2H, м, H Ph); 7.43-7.46 (1H, м, H Ph); 7.69-7.73 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 23.9; 29.2; 44.7; 47.4; 55.4; 56.1; 56.2; 57.5; 89.1; 108.9; 111.3; 121.4; 125.9; 127.2; 128.4; 128.7; 128.9; 130.8; 131.5; 134.3; 134.7; 135.4; 137.0; 137.8; 148.7; 149.8; 168.0; 169.0.

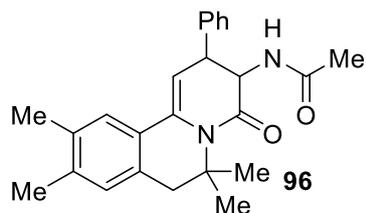
***N*-(4-Оксо-2-(1-пропил-1*H*-индол-3-ил)-6,6,9,10-тетраметил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-**



пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (95). Изомер *цис*-

95. Выход 1.76 г (33%), коричневое масло. ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3402, 3054, 3010, 2964, 2924, 2874, 1659, 1651, 1500, 1480, 1469, 1376, 1317, 1246, 1172, 1125, 1021, 797, 741, 722. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, т, $J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.32 (3H, с, 6-Me); 1.79 (3H, с, 6-Me); 1.80-1.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.30 (3H, с, 9-Me); 2.31 (3H, с, 10-Me); 2.65 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.03 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.99 (2H, т, $J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.61 (1H, т, $J=6.9$, H-2); 5.09-5.14 (1H, м, H-3); 6.15 (1H, д, $J=7.4$, H-1); 6.85-7.01 (4H, м, 3-NHCOPh, H-8, H Ind); 7.09-7.15 (1H, м, H Ind); 7.24-7.28 (1H, м, H Ind); 7.30-7.36 (3H, м, H-11, H Ph); 7.40-7.46 (1H, м, H Ph); 7.53 (1H, д, $J=8.0$, H Ind); 7.65-7.39 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.6; 19.56; 19.58; 23.5; 24.4; 29.2; 31.6; 45.1; 48.0; 56.4; 57.2; 108.6; 108.6; 109.3; 119.1; 119.8; 121.5; 126.4; 126.5; 127.3; 128.28; 128.34; 128.6; 129.5; 130.5; 131.3; 134.5; 135.7; 136.7; 137.2; 137.7; 167.9; 168.2. **Изомер *транс*-95.** Выход 2.02 г (38%), бесцветный порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3307, 3047, 3020, 2963, 2931, 2874, 1678, 1640, 1543, 1538, 1466, 1455, 1380, 1339, 1255, 1218, 1175, 1017, 797, 728, 693. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, т, $J=7.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.34 (3H, с, 6-Me); 1.74-1.83 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.87 (3H, с, 6-Me); 2.23 (с, 3H, 9-Me); 2.26 (3H, с, 10-Me); 2.58 (1H, д, $J=14.9$, 7-CH); 2.97 (1H, д, $J=14.9$, 7-CH); 3.97-4.08 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.31 (1H, д.д, $J=13.9$, 2.9, H-2); 5.20 (1H, д.д, $J=13.9$, 9.2, H-3); 5.85 (1H, д, $J=2.9$, H-1); 6.41 (1H, д, $J=9.2$, 3-NHCOPh); 6.91 (1H, с, H-8); 7.09-7.13 (1H, м, H_{индол}); 7.19-7.23 (3H, м, H-11, H_{индол}); 7.29-7.34 (3H, м, H Ph); 7.38-7.43 (1H, м, H_{индол}); 7.62-7.66 (2H, м, H Ph); 7.70 (1H, д, $J=7.8$, H_{индол}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.4; 19.4; 19.5; 23.5; 24.0; 29.2; 35.0; 44.8; 47.9; 55.2; 57.4; 109.7; 110.2; 112.7; 118.9; 121.5; 125.6; 126.0; 127.1; 127.3; 128.3 (2C); 128.6; 129.3; 130.8; 131.3; 134.6; 135.3; 136.4; 136.6; 137.4; 168.2; 169.5.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)ацетамид (96).** Изомер *цис*-96. Выход 0.93 г (24%),

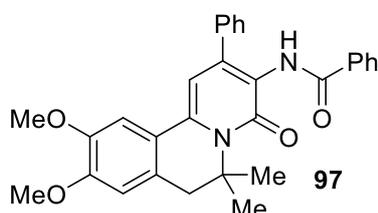


бесцветный порошок, т. пл. 150-151°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3281, 3063, 3013, 2967, 2916, 2880, 1681, 1648, 1633, 1527, 1519, 1492, 1453, 1378, 1365, 1320, 1248, 1172,

1129, 1021, 881, 806, 764, 744, 704, 698, 602. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, 6-Me); 1.74 (3H, с, 6-Me); 2.02 (3H, с, COMe); 2.28 (6H, с, 9,10-Me); 2.61 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.03 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 4.18 (1H, т, $J=7.4$, H-2); 4.78 (1H, д,д, $J=7.4$, 5.7, H-3); 5.98 (1H, д, $J=7.4$, H-1); 6.22 (1H, д, $J=5.7$, 3-NHCOMe); 6.93 (1H, с, H-8); 7.16-7.30 (6H, м, H-11, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6 (2C); 23.3; 24.4; 28.8; 38.8; 44.8; 55.4; 57.3; 107.2; 126.4; 127.4; 128.3; 128.6; 128.9; 129.2; 130.6; 135.5; 135.6; 137.8; 138.1; 167.5; 170.1. **Изомер *транс*-96.** Выход 1.24 г (32%), бесцветный порошок, т. пл. 213-214°C (петролейный эфир-EtOAc). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3198, 3058, 3027, 2961, 2892, 1693, 1644, 1582, 1499, 1454, 1377, 1333, 1310, 1249, 1171, 792, 760, 699. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, 6-Me); 1.81 (3H, с, 6-Me); 1.85 (3H, с, COMe); 2.25 (6H, с, 9,10-Me); 2.54 (1H, д, $J=15.0$, 7-CH₂); 2.89 (1H, д, $J=15.0$, 7-CH₂); 3.78 (1H, д,д, $J=14.1$, 2.7, H-2); 4.85 (1H, д,д, $J=14.1$, 9.2, H-3); 5.69 (1H, д, $J=2.7$, H-1); 5.90 (1H, д, $J=9.2$, 3-NHCOMe); 6.89 (1H, с, H-8); 7.18 (1H, с, H-11); 7.25-7.37 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.7; 19.8; 23.0; 23.2; 29.4; 43.0; 44.2; 55.3; 57.3; 109.5; 125.8; 127.2; 128.0; 128.4; 128.5; 128.8; 130.6; 135.4; 136.6; 137.7; 140.0; 169.2; 170.6.

Синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолинов 97–111 (общая методика). К раствору 1 ммоль тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолинов **82–96** в 10 мл CHCl_3 добавляют при перемешивании 227 мг (1 ммоль) DDQ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5-1.5 ч (контроль по данным ТСХ) и затем растворитель удаляют в вакууме, а остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1).

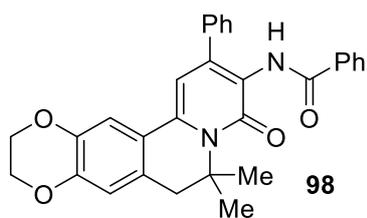
***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-4-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохи-**



нолин-3-ил)бензамид (97). Выход 337 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 243-244°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3381, 3028, 2973, 2949, 2859, 2830, 1687, 1640, 1598, 1580, 1546, 1503, 1478, 1443, 1385, 1366, 1291, 1276, 1260, 1242,

1229, 1211, 1075, 772, 705, 697. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.71 (6H, с, 6- Me_2); 2.92 (2H, с, 7- CH_2); 3.90 (3H, с, 9- OMe); 3.93 (3H, с, 10- OMe); 6.67 (1H, с, H-1); 6.68 (1H, с, H-8); 6.99 (с, 1H, H-11); 7.29-7.47 (6H, м, H Ph); 7.61 (2H, д, $J=7.4$, H Ph); 7.76 (2H, д, $J=7.4$, H Ph); 8.60 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.5 (2C); 44.0; 55.85; 55.90; 59.4; 105.0; 107.5; 109.8; 121.3; 122.5; 125.5; 126.4; 127.2; 128.1; 128.2; 128.6; 131.7; 133.8; 138.8; 139.0; 140.8; 147.8; 149.9; 161.1; 165.0.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-6,7,10,11-тетрагидро-4*H*-[1,4]диоксино[2,3-*g*]пиридо-**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (98). Выход 307 мг (64%),

бесцветные кристаллы, т. пл. 248-249°C (*i*-PrOH). ИК спектр

(KBr), ν , cm^{-1} : 3382, 3063, 3033, 2982, 2938, 2878, 1682, 1640,

1599, 1590, 1545, 15001, 1482, 1447, 1387, 1360, 1333, 1303,

1277, 1256, 1211, 1190, 1159, 1067, 897, 880, 772, 708, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.

д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 6- Me_2); 2.87 (2H, с, 7- CH_2); 4.25-4.30 (4H, м, 10,11-(CH_2) $_2$); 6.64

(1H, с, H-1); 6.68 (1H, с, H-8); 7.11 (1H, с, H-11); 7.26-7.30 (1H, м, H Ph); 7.34-7.40 (4H, м,

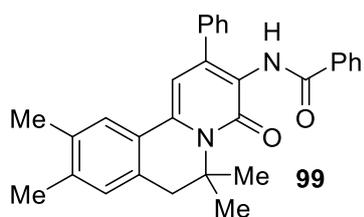
H Ph); 7.43-7.47 (1H, м, H Ph); 7.54-7.58 (2H, м, H Ph); 7.74-7.78 (2H, м, H Ph); 8.34 (1H, с,

3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.9 (2C); 44.2; 59.6; 64.2; 64.6; 105.3;

114.4; 116.1; 123.12; 123.15; 126.3; 126.7; 127.4; 128.1; 128.4; 128.6; 131.6; 134.6; 138.8;

139.0; 140.9; 143.0; 145.1; 161.3; 165.2.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**



ил)бензамид (99). Выход 296 мг (66%), бесцветные

кристаллы, т. пл. 229-230°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} :

3347, 3052, 3002, 2969, 2938, 2923, 1686, 1634, 1595, 1586,

1541, 1499, 1474, 1443, 1383, 1364, 1291, 1277, 1267, 1211,

1200, 1140, 1073, 1026, 899, 752, 704. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.73 (6H, с,

6- Me_2); 2.28 (3H, с, 9- Me); 2.29 (3H, с, 10- Me); 2.93 (2H, с, 7- CH_2); 6.77 (1H, с, H-1); 6.96

(1H, с, H-8); 7.28-7.32 (1H, м, H Ph); 7.35-7.42 (5H, м, H-11, H Ph); 7.44-7.48 (1H, м, H

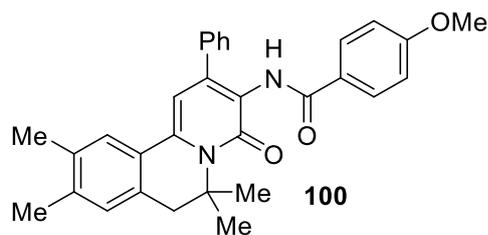
Ph); 7.56-7.60 (2H, м, H Ph); 7.75-7.79 (2H, м, H Ph); 8.38 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 19.7; 25.9 (2C); 44.5; 59.7; 105.5; 123.4; 126.5; 126.8;

127.4; 127.5; 128.1; 128.4; 128.6; 129.0; 130.1; 131.6; 134.6; 135.9; 138.7; 139.18; 139.24;

140.8; 161.3; 165.2.

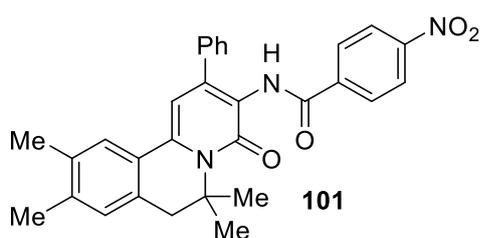
***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**



ил)-4-метоксибензамид (100). Выход 292 мг (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 212-213°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3210, 3065, 3029, 2971, 2940, 2834, 1671, 1638, 1607, 1588, 1578, 1543, 1522, 1495, 1456, 1443, 1383, 1364, 1293, 1250, 1235, 1219, 1184,

1173, 1030, 841, 770, 760, 700, 650. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 6-Me₂); 2.28 (6H, с, 9,10-Me); 2.92 (2H, с, 2-CH₂); 3.81 (3H, с, OMe); 6.76 (1H, с, H-1); 6.86 (2H, д, $J=8.2$, H Ph); 6.95 (1H, с, H-8); 7.26-7.30 (1H, м, H Ph); 7.34-7.40 (3H, м, H-11, H Ph); 7.58 (2H, д, $J=7.4$, H Ph); 7.75 (2H, д, $J=8.2$, H Ph); 8.31 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 19.7; 25.9; 44.6; 55.4; 59.7; 105.6; 113.6; 123.7; 126.4; 126.8; 127.0; 127.4; 128.0; 128.6; 129.0; 129.4; 130.0; 135.9; 138.6; 139.0; 139.3; 140.4; 161.4; 162.4; 164.7.

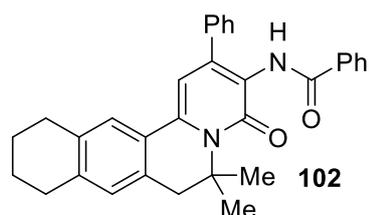
***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**



ил)-4-нитробензамид (101). Выход 336 мг (68%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 147-148°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3235, 3029, 2969, 2930, 2890, 1676, 1638, 1603, 1524, 1482, 1387, 1366, 1345, 1287, 1215, 1014, 868, 853, 828, 777, 716, 700. Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 6-Me₂); 2.29 (6H, с, 9,10-Me); 2.94 (2H, с, 7-CH₂); 6.77 (1H, с, H-1); 6.97 (1H, с, H-8); 7.29-7.34 (1H, м, H Ph); 7.36 (1H, с, H-11); 7.37-7.42 (2H, м, H Ph); 7.54-7.57 (2H, м, H Ph); 7.90 (2H, д, $J=8.7$, H Ph); 8.18 (2H, д, $J=8.7$, H Ph); 8.69 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 19.7; 25.9; 44.4; 59.9; 105.5; 122.6; 123.6; 126.6; 126.8; 127.1; 128.4; 128.6; 128.7; 129.0; 130.1; 136.1; 138.6; 139.2; 139.9; 140.4; 142.7; 149.6; 161.5; 163.3.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-6,7,9,10,11,12-гексагидро-4*H*-бензо[*g*]пиридо[2,1-*a*]-**

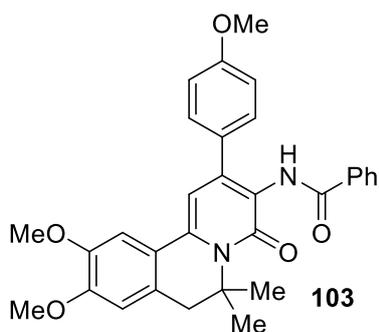


изохинолин-3-ил)бензамид (102). Выход 333 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 249-250°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3378, 3014, 2973, 2935, 2859, 1687, 1640, 1598, 1580, 1546, 1503, 1478, 1443, 1385, 1366, 1291, 1260, 1241,

1211, 1075, 830, 772, 705, 697. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.71 (6H, с, 6-Me₂); 1.75-1.83 (4H, м, 10,11-(CH₂)₂); 2.74-2.83 (4H, м, 9,12-(CH₂)₂); 2.92 (2H, с, 7-CH₂);

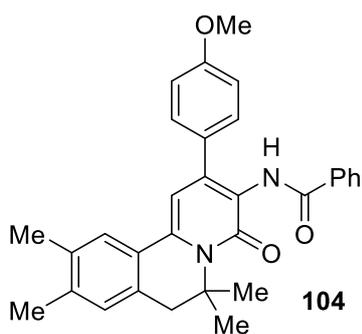
6.79 (1H, с, H-1); 6.90 (1H, с, H-8); 7.28-7.34 (2H, м, H-13, H Ph); 7.36-7.44 (4H, м, H Ph); 7.46-7.51 (1H, т, $J=7.4$, H Ph); 7.61 (2H, д, $J=7.2$, H Ph); 7.79 (2H, д, $J=7.2$, H Ph); 8.53 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.8; 22.9; 25.8; 29.1 (2C); 44.2; 59.8; 105.8; 122.9; 126.0; 126.4; 126.7; 127.4; 128.1; 128.2; 128.3; 128.7; 129.4; 131.8; 134.0; 136.3; 138.9; 139.2; 139.3; 140.5; 161.1; 165.1.

***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-2-(4-метоксифенил)-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо-**



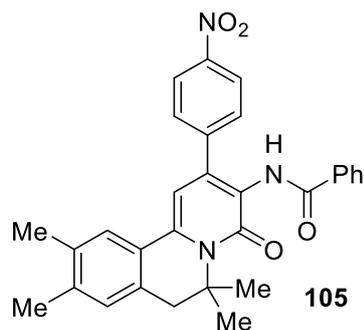
[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (103). Выход 184 мг (36%), бесцветные кристаллы, т. пл. 246-247°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3349, 2969, 2936, 2840, 1666, 1645, 1607, 1511, 1467, 1455, 1446, 1384, 1369, 1294, 1273, 1250, 1222, 1179, 1158, 1098, 1028, 1007, 826, 707. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 6-Me₂); 2.91 (2H, с, 7-CH₂); 3.77 (3H, с, 4'-OMe); 3.90 (3H, с, 9-OMe); 3.92 (3H, с, 10-OMe); 6.62 (1H, с, H-1); 6.67 (1H, с, H-8); 6.89-6.92 (2H, м, H Ar); 7.03 (1H, с, H-11); 7.34-7.40 (2H, м, H Ph); 7.43-7.48 (1H, м, H Ph); 7.51-7.55 (2H, м, H Ar); 7.77-7.80 (2H, м, H Ph); 8.33 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.8; 44.6; 55.1; 56.0; 56.3; 59.5; 105.1; 108.7; 110.4; 114.1; 122.0; 122.8; 126.0; 127.5; 128.1; 128.4; 131.3; 131.6; 134.6; 139.1; 140.9; 148.6; 150.7; 159.4; 161.4; 165.2.

***N*-(2-(4-Метоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-**



изохинолин-3-ил)бензамид (104). Выход 182 мг (38%), бесцветные кристаллы, т. пл. 230-231°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3416, 3035, 2995, 2937, 2836, 1678, 1640, 1602, 1580, 1513, 1470, 1384, 1364, 1296, 1247, 1178, 1034, 849, 820, 715, 707. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (6H, с, 6-Me₂); 2.28 (6H, с, 9,10-Me); 2.91 (2H, с, 7-CH₂); 3.77 (3H, с, 4'-OMe); 6.77 (1H, с, H-1); 6.89-6.93 (2H, м, H Ar); 6.95 (1H, с, H-8); 7.35-7.39 (3H, м, H-11, H Ph); 7.43-7.47 (1H, м, H Ph); 7.54-7.58 (2H, м, H Ar); 7.78-7.82 (2H, м, H Ph); 8.44 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.5; 19.6; 25.9; 44.5; 55.0; 59.5; 105.5; 114.0; 123.1; 126.4; 127.37; 127.42; 128.1; 128.3; 128.9; 130.0; 131.3; 131.5; 134.5; 135.8; 138.6; 139.2; 140.8; 159.3; 161.4; 165.2.

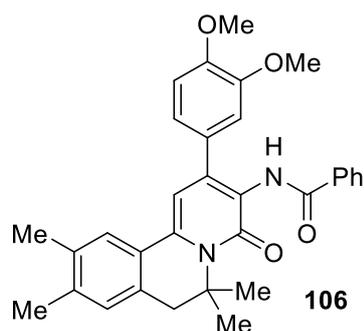
***N*-(2-(4-Нитрофенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-**



изохинолин-3-ил)бензамид (105). Выход 390 мг (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3297, 3065, 3021, 2965, 2942, 2921, 1682, 1659, 1638, 1603, 1582, 1512, 1482, 1456, 1374, 1343, 1300, 1246, 1179, 1107, 1022, 857, 812, 801, 716, 700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.73 (6H, с, 6- Me_2); 2.29 (3H, с, 9-Me);

2.30 (3H, с, 10-Me); 2.94 (2H, с, 7- CH_2); 6.70 (1H, с, H-1); 6.98 (1H, с, H-8); 7.34 (1H, с, H-11); 7.37-7.43 (2H, м, H Ph); 7.47-7.52 (1H, м, H Ph); 7.70-7.78 (4H, м, H Ar); 8.22-8.26 (2H, м, H Ph); 8.64 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 19.7; 25.9; 44.4; 60.1; 104.4; 123.8; 124.0; 126.4; 127.0; 127.4; 127.7; 128.6; 129.1; 130.0; 132.1; 134.0; 136.2; 137.4; 139.2; 139.5; 146.3; 147.2; 160.9; 165.1.

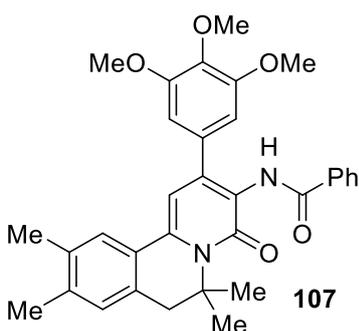
***N*-(2-(3,4-Диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо-**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (106). Выход 214 мг (42%), бесцветные кристаллы, т. пл. $139\text{-}140^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3289, 2973, 2938, 2836, 1669, 1638, 1599, 1541, 1514, 1472, 1260, 1213, 1175, 1137, 1026, 810, 706. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.71 (6H, с, 6- Me_2); 2.29 (6H, с, 9,10-Me); 2.91 (2H, с, 7- CH_2); 3.76 (3H, с, OMe); 3.86 (3H, с,

OMe); 6.76 (1H, с, H-1); 6.91 (1H, д, $J=8.4$, H-5'); 6.96 (1H, с, H-8); 7.14 (1H, д, $J=2.0$, H-2'); 7.20 (1H, дд, $J=8.4, 2.0$, H-6'); 7.35-7.43 (3H, м, H-11, H Ph); 7.45-7.49 (1H, м, H Ph); 7.75-7.85 (2H, м, H Ph); 8.36 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 19.7; 25.9 (2C); 44.5; 55.7; 55.8; 59.7; 105.4; 110.0; 111.2; 119.6; 123.0; 126.4; 127.4; 127.5; 128.5; 129.0; 130.1; 131.6; 131.7; 134.5; 135.9; 138.7; 139.2; 140.6; 148.7; 148.9; 161.4; 165.4.

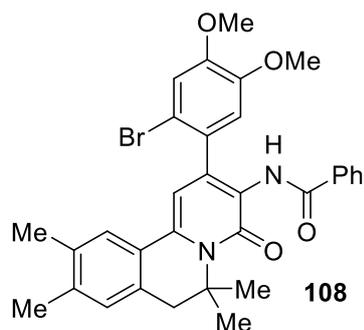
***N*-(6,6,9,10-Тетраметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо-**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (107). Выход 237 мг (44%), бесцветные кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3225, 2969, 2938, 2843, 2828, 1664, 1642, 1632, 1608, 1582, 1530, 1511, 1468, 1417, 1382, 1363, 1312, 1255, 1130, 1010, 822, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.71 (6H, с, 6- Me_2); 2.29 (6H, с, 9,10-Me); 2.91 (2H, с, 7- CH_2);

3.79 (6H, с, 3',5'-OMe); 3.84 (3H, с, 4'-OMe); 6.75 (1H, с, H-1); 6.83 (с, 2H, H-2',6'); 6.96 (1H, с, H-8); 7.35 (1H, с, H-11); 7.37-7.42 (2H, м, H Ph); 7.45-7.50 (1H, м, H Ph); 7.78-7.82 (2H, м, H Ph); 8.33 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.6; 19.7; 25.9; 44.5; 56.1 (2C); 59.9; 60.8; 104.3 (2C); 105.3; 123.2; 126.5; 127.3; 127.4; 128.5; 129.0; 130.1; 131.8; 134.2; 134.5; 136.0; 138.0; 138.9; 139.6; 141.2; 153.3 (2C); 161.3; 165.7.

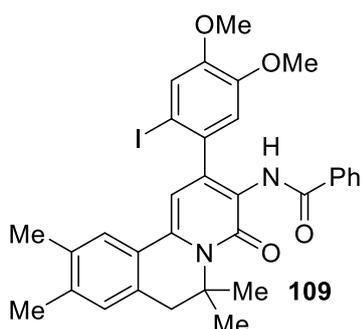
***N*-(2-(2-Бromo-4,5-диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4H-**



пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (108). Выход 300 мг (51%), бесцветные кристаллы, т. пл. 237-238°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3364, 3022, 2965, 2922, 2843, 1678, 1641, 1608, 1597, 1544, 1509, 1502, 1475, 1470, 1451, 1409, 1385, 1366, 1344, 1326, 1287, 1253, 1207, 1176, 1152, 1043, 1026, 993, 879, 836, 828, 787, 749, 704. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.67 (3H, с, 6-Me); 1.73 (3H, с, 6-Me); 2.26 (3H, с, 9-Me); 2.27 (3H, с, 10-Me); 2.88 (1H, д, $J=15.7$, 7-CH); 2.95 (1H, д, $J=15.7$, 7-CH); 3.78 (3H, с, 4'-OMe); 3.85 (3H, с, 5'-OMe); 6.77 (1H, с, H-1); 6.85 (1H, с, H-6'); 6.97 (1H, с, H-8); 7.13 (1H, с, H-3'); 7.33 (1H, с, H-11); 7.34-7.38 (2H, м, H Ph); 7.44-7.48 (1H, м, H Ph); 7.71-7.75 (2H, м, H Ph); 8.47 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.8; 19.9; 25.4; 25.9; 44.0; 55.8; 55.9; 59.9; 106.4; 110.8; 111.6; 115.3; 123.9; 126.3; 126.9; 127.3; 128.4; 128.9; 129.8; 131.1; 131.8; 134.1; 136.0; 138.4; 138.9; 139.4; 147.7; 148.4; 160.8; 165.4.

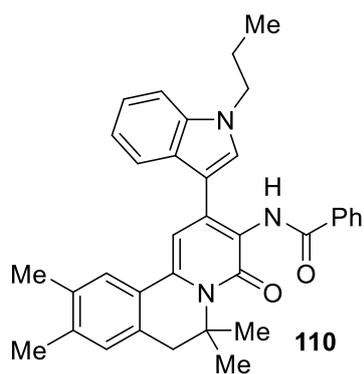
***N*-(2-(2-Иодо-4,5-диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4H-**



пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (109). Выход 318 мг (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 226-227°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3337, 2975, 2934, 2834, 1694, 1645, 1611, 1592, 1547, 1499, 1474, 1443, 1254, 1208, 1177, 1032, 853, 785, 700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.72 (3H, с, 6-Me); 1.74 (3H, с, 6-Me); 2.27 (3H, с, 9-Me); 2.28 (3H, с, 10-Me);

2.93 (2H, с, 7-CH $_2$); 3.80 (3H, с, 4'-OMe); 3.82 (3H, с, 5'-OMe); 6.67 (1H, с, H-1); 6.94 (1H, с, H-8); 6.95 (1H, с, H-6'); 7.29 (1H, с, H-11); 7.32-7.38 (3H, м, H-3', H Ph); 7.42-7.47 (1H, м, H Ph); 7.73-7.76 (2H, м, H Ph); 8.22 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.57; 19.64; 25.8; 26.0; 44.5; 56.0; 59.9; 84.7; 106.2; 112.0; 121.7; 124.0; 126.4; 127.3; 127.5; 128.4; 129.0; 130.0; 131.6; 134.5; 135.7; 135.9; 138.8; 139.1; 143.3; 148.8; 149.2; 161.2; 165.5.

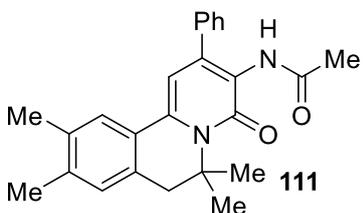
***N*-(2-(1-Пропил-1*H*-индол-3-ил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (110).**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (110). Выход 281 мг (53%), бесцветные кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3338, 3094, 3052, 3021, 2965, 2932, 2873, 1680, 1639, 1615, 1603, 1596, 1548, 1531, 1500, 1470, 1386, 1368, 1325, 1284, 1231, 1211, 748, 703. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.82 (3H, т, $J=7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.74 (6H, с, 6-Me); 1.75-1.84 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.28 (3H, с, 9-Me); 2.29

(3H, с, 10-Me); 2.93 (2H, с, 7- CH_2); 4.05 (2H, т, $J=6.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.97 (1H, с, H-1); 7.03 (1H, с, H-8); 7.11-7.16 (1H, м, H Ind); 7.18-7.23 (1H, м, H Ind); 7.31-7.38 (4H, м, H-11, H Ph); 7.4-7.46 (1H, м, H Ind); 7.49 (1H, с, H Ind); 7.76-7.84 (3H, м, H Ph, H Ind); 8.22 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 11.3; 19.6; 19.7; 23.3; 26.0; 44.7; 48.2; 59.4; 105.7; 109.9; 112.4; 120.0; 120.4; 121.8; 122.5; 126.1; 126.5; 127.5; 127.7; 127.8; 128.3; 128.9; 130.3; 131.4; 134.8; 135.8; 136.4; 137.4; 138.5; 139.5; 161.8; 166.1.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)ацетамид (111).**



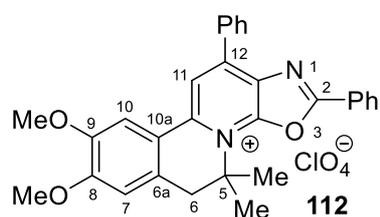
ил)ацетамид (111). Выход 248 мг (64%), бесцветный порошок, т. пл. 225-226°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3243, 3029, 2971, 2940, 1640, 1605, 1578, 1541, 1497, 1456, 1385, 1366, 1277, 1215, 974, 830, 774, 698. Спектр ЯМР ^1H

(CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.69 (6H, с, 6-Me); 1.98 (3H, с, COMe); 2.25 (3H, с, 9-Me); 2.27 (3H, с, 10-Me); 2.90 (2H, с, 7- CH_2); 6.71 (1H, с, H-1); 6.96 (1H, с, H-8); 7.31 (1H, с, H-11); 7.34-7.38 (1H, м, H Ph); 7.40-7.45 (2H, м, H Ph); 7.49-7.53 (2H, м, H Ph); 8.04 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.80; 19.83; 23.5; 25.7; 44.0; 59.6; 105.4; 122.4; 126.4; 126.7; 126.8; 128.2; 128.5; 128.8; 129.9; 135.9; 138.4; 139.0; 140.0; 143.1; 161.4; 168.6.

Синтез **5,6-дигидро[1,3]оксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-ия перхлоратов 112–117** (общая методика). Смесь 1 ммоль тетрагидро-2*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолина **82**, **84**, **88**, **89**, **91**, **92** (Метод А) или амида **99**, **106**, **107** (Метод Б) и 3 мл POCl_3 кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1–2 ч. Затем реакционную смесь упаривают досуха, разбавляют 10 мл холодной H_2O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают H_2O (3 × 5 мл). После этого осадок растворяют в 5 мл смеси $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (1:1) и к нему при перемешивании добавляют

раствор 146 мг (1.2 ммоль) NaClO_4 в 1 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают и промывают H_2O .

5,5-Диметил-8,9-диметокси-2,12-дифенил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло[4',5':5,6]пиридо-

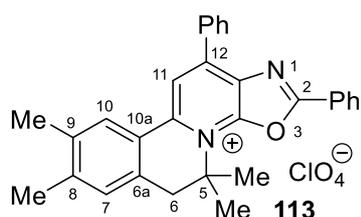


[2,1-a]изохинолин-4-ия перхлорат (112). Метод А. Выход

360 мг (64%), желтый порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3072, 2980, 2946, 2845, 1625, 1601, 1593, 1573, 1522, 1465, 1443, 1383, 1253, 1238, 1219, 1095, 1072,

786, 761, 697, 622. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.96 (6H, с, 5- Me_2); 3.33 (2H, уш. с, 6- CH_2); 3.93 (3H, с, 8-OMe); 3.98 (3H, с, 9-OMe); 7.12 (1H, с, H-7); 7.73-7.87 (6H, м, H Ph); 7.90 (1H, с, H-10); 8.20-8.41 (2H, м, H Ph); 8.46-8.60 (2H, м, H Ph); 8.71 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 25.7 (5- Me_2); 40.3; 56.0; 56.5; 67.7; 111.4; 111.6; 117.4; 117.7; 124.1; 127.8; 128.2; 129.3; 129.8; 130.3; 131.8; 132.1; 133.8; 134.5; 143.3; 146.1; 148.9; 153.2; 153.8; 162.0.

2,12-Дифенил-5,5,8,9-тетраметил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло[4',5':5,6]пиридо[2,1-a]-

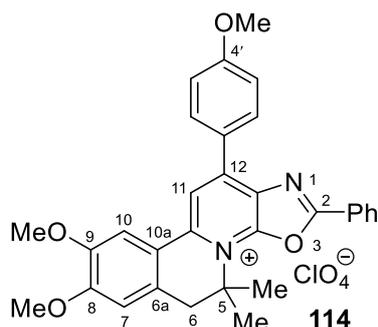


изохинолин-4-ия перхлорат (113). Метод А. Выход 350 мг

(66%). Метод Б. Выход 430 мг (81%), желтый порошок, т. пл. $239-240^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3058, 2973, 2922, 1629, 1608, 1570, 1471, 1451, 1383, 1270, 1234, 1215, 1179,

1160, 1126, 1093, 1048, 1021, 1000, 912, 781, 765, 706, 694. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.95 (6H, с, 5- Me_2), 2.37 (3H, с, 8-Me), 2.40 (3H, с, 9-Me), 3.38 (2H, с, 6- CH_2), 7.28 (1H, с, H-7), 7.73-7.84 (6H, м, H Ph), 8.27-8.39 (3H, м, H Ph, H-10), 8.53-8.58 (2H, м, H Ph), 8.76 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 19.0; 19.5; 25.7 (5- Me_2); 40.2; 68.1; 117.3; 123.3; 124.0; 128.3; 128.9; 129.4; 129.7; 129.9; 130.3; 130.8; 131.7; 132.3; 133.9; 135.0; 137.1; 142.8; 143.5; 146.0; 154.0; 162.3.

5,5-Диметил-8,9-диметокси-12-(4-метоксифенил)-2-фенил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло-



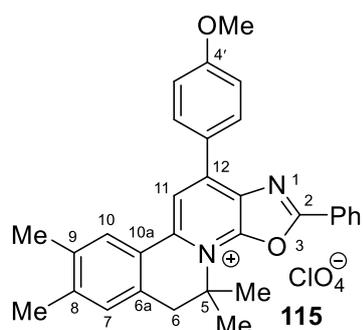
[4',5':5,6]пиридо[2,1-a]изохинолин-4-ия перхлорат (114).

Метод А. Выход 308 мг (52%), оранжевый порошок, т. пл. $206-207^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3015, 2975, 2939, 1632, 1608, 1595, 1572, 1520, 1471, 1453, 1390, 1258,

1218, 1190, 1162, 1089, 1019, 840, 706, 696. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.96 (6H, с, 5- Me_2); 3.34 (2H, с, 6- CH_2); 3.77 (3H, с, 4'-OMe); 3.94 (3H, с, 8-OMe); 4.15 (3H, с, 9-OMe); 6.88 (1H, с, H-7);

7.06-7.10 (2H, м, H Ar); 7.53-7.57 (2H, м, H Ar); 7.60-7.64 (1H, м, H Ar); 7.67 (1H, с, H-10); 8.16-8.19 (2H, м, H Ar); 8.49 (1H, с, H-11); 8.71-8.78 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.5 (5- Me_2); 41.0; 55.5; 56.4; 57.2; 67.4; 110.0; 110.9; 114.7; 116.3; 117.1; 123.0; 123.1; 126.9; 127.8; 129.5; 132.3; 133.0; 133.8; 143.9; 147.1; 149.0; 152.0; 153.1; 161.5; 163.1.

12-(4-Метоксифенил)-5,5,8,9-тетраметил-2-фенил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло[4',5':5,6]-



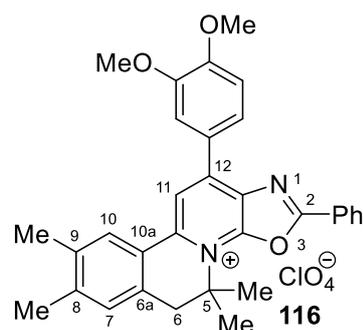
пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-ия перхлорат (115). Метод А.

Выход 286 мг (51%), желтый порошок, т. пл. 245-246°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3057, 2975, 2940, 2842, 1629, 1609, 1594, 1568, 1519, 1474, 1453, 1432, 1385, 1315, 1258, 1215, 1191, 1176, 1159, 1093, 1019, 910, 841, 775, 704, 687.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.01 (6H, с, 5- Me_2);

2.27 (3H, с, 8-Me); 2.37 (3H, с, 9-Me); 3.42 (2H, с, 6- CH_2); 3.82 (с, 3H, 4'-OMe); 7.08 (1H, с, H-7); 7.10-7.15 (2H, м, H Ar); 7.53-7.62 (2H, м, H Ar); 7.67-7.69 (1H, м, H Ar); 8.01 (1H, с, H-10); 8.15-8.25 (2H, м, H Ar); 8.38 (1H, с, H-11); 8.60 (2H, д, $J=8.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.7, 20.1, 26.7 (5- Me_2), 41.1, 55.6, 67.9, 114.9, 115.9, 122.5, 123.1, 123.3, 128.0, 128.5, 129.5, 129.95, 130.03, 132.6, 133.1, 133.9, 138.0, 143.8, 144.0, 147.0, 152.3, 161.9, 163.3.

12-(3,4-Диметоксифенил)-5,5,8,9-тетраметил-2-фенил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло-



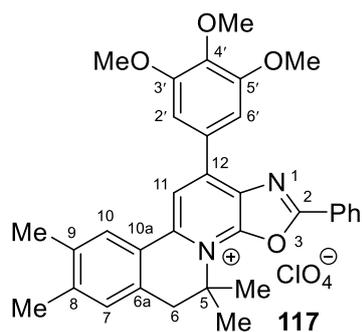
[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-ия перхлорат (116). Метод А.

Выход 325 мг (55%). Метод Б. Выход 467 мг (79%), желтый порошок, т. пл. 176-177°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3014, 2940, 2837, 1631, 1611, 1592, 1572, 1521, 1453, 1429, 1377, 1332, 1266, 1230, 1145, 1093, 1019, 705, 623.

Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.93 (6H, с, 5- Me_2);

2.36 (3H, с, 8-Me); 2.40 (3H, с, 9-Me); 3.36 (2H, с, 6- CH_2); 3.94 (3H, с, OMe); 3.99 (3H, с, OMe); 7.27 (1H, с, H-7); 7.30-7.33 (1H, м, H Ar); 7.73-7.82 (3H, м, H Ar); 8.24 (1H, с, H-10); 8.29-8.39 (4H, м, H Ar); 8.70 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 19.1; 19.5; 25.5 (5- Me_2); 40.3; 55.9; 56.0; 67.6; 112.1; 113.4; 116.1; 123.4; 123.8; 124.1; 124.6; 128.1; 128.9; 129.7; 129.9; 130.8; 133.8; 134.0; 137.0; 142.6; 143.1; 145.5; 149.1; 152.7; 153.8; 161.7.

12-(3,4,5-Триметоксифенил)-5,5,8,9-тетраметил-2-фенил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло-



[4',5':5,6]пиридо[2,1-*a*]изохино-лин-4-ия перхлорат (117).

Метод А. Выход 335 мг (54%). Метод Б. Выход 484 мг (78%), желтый порошок, т. пл. 234-235°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr),

ν , см⁻¹: 3004, 2971, 2944, 2834, 1629, 1608, 1588, 1574, 1514, 1469, 1458, 1380, 1322, 1227, 1175, 1131, 1092, 1017, 923, 857, 769, 710, 703, 623. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц):

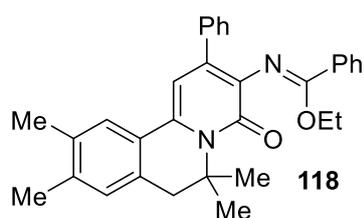
1.95 (6H, с, 5-Me₂); 2.37 (3H, с, 8-Me); 2.40 (3H, с, 9-Me); 3.38 (2H, с, 6-CH₂); 3.84 (3H, с, 4'-OMe); 4.00 (6H, с, 3',5'-OMe); 7.29 (1H, с, H-7); 7.73-7.83 (3H, м, H Ph); 7.85 (2H, с, H-2',6'); 8.27 (1H, с, H-10); 8.32-8.38 (2H, м, H Ph); 8.74 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 19.2; 19.5; 25.4 (5-Me₂); 40.2; 56.5; 60.3; 67.9; 108.2 (2C); 117.2; 123.3; 124.0; 126.8; 128.2; 129.1; 129.7; 129.9; 130.8; 133.9; 134.7; 137.0; 141.2; 142.7; 143.2; 145.7; 153.3; 153.8 (2C); 162.1.

Гидролиз 2,12-дифенил-5,5,8,9-тетраметил-5,6-дигидро[1,3]оксазоло[4',5':5,6]-

пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-ия перхлората 113. К 531 мг (1 ммоль) соединения **113** в 7 мл EtOH прибавляют раствор 120 мг (3 ммоль) NaOH в 0.8 мл H₂O. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме до 1/3 объема и разбавляют 10 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-EtOAc, 10:1). Выход 295 мг, коричневый порошок. По данным спектра ЯМР ¹H, продукт представляет собой смесь бензамида **99** и бензимидата **118** в соотношении 1:1. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3345, 3061, 3019, 2969, 2926, 2865, 1686, 1640, 1603, 1581, 1541, 1497, 1474, 1456, 1385, 1363, 1279, 1215, 1175, 1111, 1028, 752, 698.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (99).** Выход 32%. Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C аналогичны приведенным выше.

Этил *N*-(6,6,9,10-тетраметил-4-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-



изохинолин-3-ил)бензимидаат (118). Выход 32%. Спектр

ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.39 (3H, т, *J*=7.0, CH₂CH₃); 1.76 (6H, с, 6-Me₂); 2.25 (3H, с, 9-Me); 2.26 (3H, с, 10-Me); 2.90 (2H, с, 7-CH₂); 4.39 (2H, кв, *J*=7.0, CH₂CH₃); 6.62 (1H, с, H-1);

6.91 (1H, с, H-8); 7.28-7.63 (9H, м, H-11, H Ph); 8.02-8.07 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃), δ, м. д.: 14.3; 19.4; 19.6; 26.2 (2C); 44.9; 59.4; 60.9; 105.9; 123.3; 125.4; 127.7; 128.3; 128.5; 128.8; 129.0; 129.1; 129.5 (2C); 131.1; 132.7; 134.1; 135.5; 136.7; 137.9; 139.3; 159.2; 166.6.

Синтез пиридо[2,1-а]изохинолинов 99, 106, 107 (общая методика). К 1 ммоль соединения **113, 116** или **117** в 7 мл EtOH прибавляют раствор 120 мг (3 ммоль) NaOH в 0.8 мл H₂O. Смесь кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме до 1/3 объема и разбавляют 2 мл 6N HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-EtOAc, 10:1).

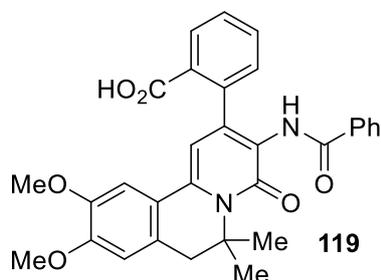
N-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-фенил-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)бензамид (99). Выход 247 мг (55%). Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C аналогичны приведенным выше.

N-(2-(3,4-Диметоксифенил)-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)бензамид (106). Выход 255 мг (50%). Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C аналогичны приведенным выше.

N-(6,6,9,10-Тетраметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-а]изохинолин-3-ил)бензамид (107). Выход 280 мг (52%). Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C аналогичны приведенным выше.

Синтез пиридо[2,1-а]изохинолинонов 119–124 (общая методика). Смесь (12 ммоль) 1-метил-3,4-дигидроизохинолина **27–31** или **35** и 291 мг (10 ммоль) азлактона **14** в 100 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем смесь охлаждают на ледяной бане, а выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодным MeCN.

2-(3-Бензамидо-6,6-диметил-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-а]-



изохинолин-2-ил)бензойная кислота (119). Выход 4.35 г

(83%), бежевый порошок, т. пл. 231-232°C (DMCO-H₂O). ИК

спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3217, 3067-2736, 1735, 1661, 1648,

1607, 1584, 1520, 1496, 1496, 1461, 1438, 1350, 1320, 1309,

1288, 1271, 1262, 1231, 1219, 1195, 1170, 1160, 1100, 1035,

1011, 812, 775, 768, 759, 721, 699, 656. Спектр ЯМР ¹H (CF₃CO₂D), δ, м. д. (J, Гц): 1.99

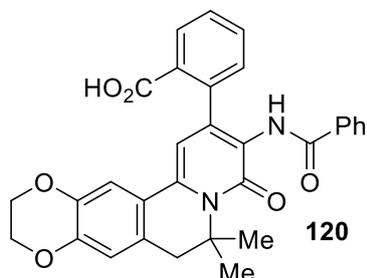
(3H, с, 6-Me); 2.07 (3H, с, 6-Me); 3.32 (1H, д, J=16.6, 7-CH); 3.42 (1H, д, J=16.6, 7-CH);

4.01 (3H, с, 9-OMe); 4.09 (3H, с, 10-OMe); 7.03 (1H, с, H-1); 7.38 (1H, с, H-8); 7.46-7.61

(5H, м, H-11, H Ar); 7.67-7.78 (2H, м, H Ar); 7.88 (1H, т, J=7.7, H Ar); 7.97 (1H, т, J=7.7, H

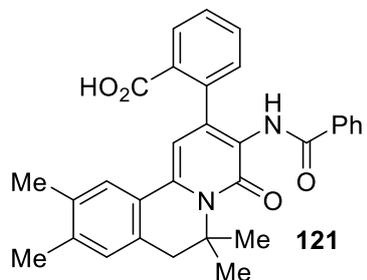
Ar); 8.46 (1H, д, $J=7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 26.6; 27.6; 45.4; 57.5; 57.9; 70.5; 112.4; 112.9; 116.8; 122.9; 129.2; 129.6; 130.8; 131.3; 132.0; 133.5; 134.7; 136.35; 136.39; 137.0; 137.1; 148.55; 148.60; 150.9; 155.6; 156.0; 156.1; 160.0; 172.8; 174.2. Найдено, %: C 70.91; H 5.41; N 5.32. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.98; H 5.38; N 5.34.

2-(3-Бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7,10,11-тетрагидро-4H-[1,4]диоксино[2,3-g]-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил)бензойная кислота (120).



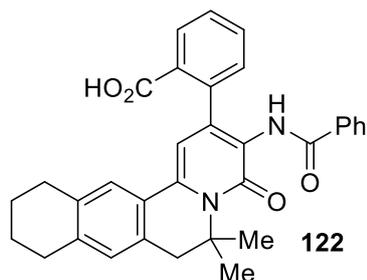
Выход 4.18 г (80%), бежевый порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3304, 3104-2475, 1735, 1673, 1644, 1601, 1587, 1581, 1539, 1506, 1488, 1438, 1384, 1368, 1350, 1320, 1304, 1245, 1191, 1162, 1066, 927, 895, 874, 812, 795, 769, 721, 700, 656. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.64 (6H, с, 6- Me_2); 2.93 (2H, с, 7- CH_2); 4.20-4.33 (4H, м, 10,11- $(\text{CH}_2)_2$); 6.50 (1H, с, H-1); 6.79 (1H, с, H-8); 7.14 (1H, с, H-13); 7.35-7.45 (4H, м, H Ar); 7.46-7.54 (2H, м, H Ar); 7.70-7.74 (2H, м, H Ar); 7.77-7.81 (1H, м, H Ar); 9.18 (1H, уш.с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 25.2 (2C); 43.0; 58.5; 63.8; 64.3; 103.9; 113.9; 115.8; 122.3; 123.5; 126.2; 127.3; 127.8; 127.9; 129.1; 129.2; 130.6; 130.8; 131.1; 134.0; 137.1; 139.0; 142.7; 144.9; 145.5; 160.7; 165.8; 167.8. Найдено, %: C 71.10; H 4.90; N 5.14. $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 71.25; H 5.02; N 5.36.

2-(3-Бензамидо-4-оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил)бензойная кислота (121).



Выход 3.85 г (78%), бежевый порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3388, 3130-2611, 1735, 1665, 1645, 1608, 1578, 1543, 1507, 1484, 1450, 1366, 1304, 1292, 1255, 1229, 1218, 1209, 1198, 1126, 899, 878, 826, 795, 776, 754, 714, 668. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.63 (6H, с, 6- Me_2); 2.23 (3H, с, 9-Me); 2.24 (3H, с, 10-Me); 2.97 (2H, уш.с, 7- CH_2); 6.65 (1H, с, H-1); 7.06 (1H, с, H-8); 7.37-7.42 (4H, м, H Ar); 7.47-7.54 (3H, м, H-11, H Ar); 7.71-7.83 (2H, м, H Ar); 7.80-7.82 (1H, м, H Ar); 9.37 (1H, уш.с, 3- NHCOPh); 12.73 (1H, уш.с, CO_2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 18.6; 18.7; 25.2 (2C); 43.3; 58.4; 104.0; 123.8; 126.0; 126.6; 127.1; 127.6; 127.7; 128.5; 129.0; 129.1; 129.8; 130.57; 130.60; 130.9; 134.0; 135.2; 137.2; 138.1; 139.2; 145.2; 160.6; 165.5; 167.6. Найдено, %: C 75.42; H 5.76; N 5.71. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75.59; H 5.73; N 5.69.

2-(3-Бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7,9,10,11,12-гексагидро-4H-бензо[g]пиридо-



[2,1-a]изохинолин-2-ил)бензойная кислота (122). Выход

3.94 г (76%), бежевый порошок, т. пл. 237-238°C (PhCl). ИК

спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3280, 3061-2446, 1734, 1674, 1637, 1599,

1575, 1538, 1517, 1506, 1490, 1474, 1390, 1369, 1287, 1239,

1211, 1143, 1083, 898, 780, 771, 703, 668, 641. Спектр ЯМР ^1H

($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.84-1.93 (4H, м, 10,11-(CH_2) $_2$); 1.98 (3H, с, 6-Me); 2.05 (3H, с,

6-Me); 2.82-2.89 (2H, м, 12- CH_2); 2.90-2.97 (2H, м, 9- CH_2); 3.28 (1H, д, $J=16.4$, 7-CH); 3.36

(1H, д, $J=16.4$, 7-CH); 7.14 (1H, с, H-1); 7.46-7.54 (3H, м, H-8, H Ar); 7.54-7.56 (2H, м, H

Ar); 7.59-7.62 (1H, м, H Ar); 7.67-7.71 (1H, м, H Ar); 7.76 (1H, с, H-11); 7.86-7.90 (1H, м, H

Ar); 7.96-8.00 (1H, м, H Ar); 8.45-8.49 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.:

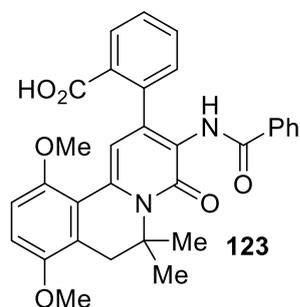
24.1; 24.3; 26.8; 27.6; 30.8; 31.2; 45.4; 71.1; 117.2; 122.8; 125.2; 129.2; 129.6; 129.8; 130.9;

131.3; 131.4; 131.7; 132.1; 133.5; 134.7; 136.5; 137.0; 137.1; 141.1; 147.5; 150.0; 156.1;

159.7; 172.9; 174.2. Найдено, %: C 76.12; H 5.99; N 5.37. $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C

76.43; H 5.83; N 5.40.

2-(3-Бензамидо-6,6-диметил-8,11-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-a]-



изохинолин-2-ил)бензойная кислота (123). Выход 4.04 г (82%),

бежевый порошок, т. пл. 230-231°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν ,

cm^{-1} : 3263, 3057-2444, 1735, 1674, 1645, 1631, 1601, 1590, 1566,

1534, 1491, 1450, 1439, 1381, 1366, 1343, 1300, 1287, 1267, 1245,

1181, 1142, 1130, 1101, 1080, 1073, 994, 921, 900, 868, 814, 800, 774,

758, 744, 721, 701, 686, 668, 640, 557. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$),

δ , м. д. (J , Гц): 1.58 (6H, уш.с, 6-Me $_2$); 2.94 (2H, уш.с, 7- CH_2); 3.76 (3H, с, 11-OMe); 3.78

(3H, с, 8-OMe); 6.98 (1H, д, $J=9.2$, H-10); 7.00 (1H, с, H-1); 7.06 (1H, д, $J=9.2$, H-9); 7.25-

7.44 (4H, м, H Ar); 7.46-7.56 (2H, м, H Ar); 7.64-7.83 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C

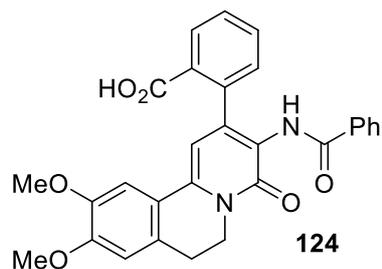
($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 18.9 (2C); 37.2; 56.16; 56.20; 58.0; 110.3; 111.3; 113.1; 118.5; 123.2;

123.7; 127.7; 128.3; 128.4; 129.1; 129.8; 131.1; 131.2; 131.7; 133.8; 136.1; 137.4; 145.3;

149.7; 150.4; 161.3; 166.4; 168.1. Найдено, %: C 71.05; H 5.42; N 5.20. $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$.

Вычислено, %: C 70.98; H 5.38; N 5.34.

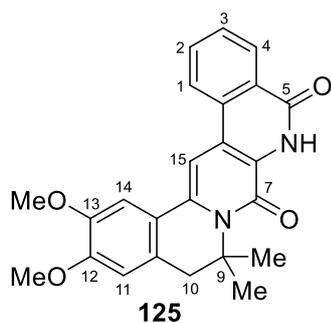
2-(3-Бензамидо-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-



ил)бензойная кислота (124). Выход 3.68 г (74%), бежевый порошок, т. пл. 194-195°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3182, 3061-2615, 1726, 1632, 1579, 1512, 1391, 1290, 1273, 1232, 1159, 1102, 1028, 1001, 895, 839, 770, 707. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.27-3.39 (2H, м, 7- CH_2); 4.01 (3H, с, 9-OMe); 4.09 (3H, с, 10-OMe); 4.79-4.92 (2H, м, 6- CH_2); 7.08 (1H, с, H-1); 7.46-7.54 (5H, м, H-8, H-11, H Ph); 7.59 (1H, д, *J*=7.7, H Ar); 7.67-7.71 (м, 2H, H Ph); 7.90 (1H, т.д., *J*=7.7, 1.2, H Ar); 7.99 (1H, т.д., *J*=7.7, 1.2, H Ar); 8.46-8.53 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 27.8 (2C); 46.6; 57.5; 57.9; 111.7; 112.9; 115.9; 120.7; 121.8; 129.3; 129.6; 131.4; 132.0; 133.3; 133.6; 134.8; 136.5; 137.0; 137.2; 147.3; 147.4; 150.8; 155.7 (2C); 157.0; 172.8; 174.1. Найдено, %: C 70.09; H 4.88; N 5.61. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.15; H 4.87; N 5.64.

Синтез 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов 125–130 (общая методика). Смесь (1.5 ммоль) пиридо[2,1-*a*]изохинолинонов 119–124 в 6 мл $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 6 ч. Затем смесь охлаждают, разбавляют 25 мл H_2O и подкисляют 6*N* HCl до pH~3, а выпавший осадок отфильтровывают и промывают H_2O .

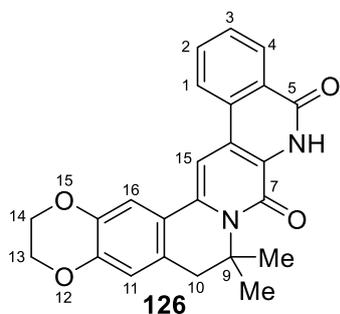
9,9-Диметил-12,13-диметокси-9,10-дигидро-5*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]наф-



тиридин-5,7(6*H*)-дион (125). Выход 561 мг (93%), бежевый порошок, т. пл. >250°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3221, 2970, 2936, 2837, 1665, 1649, 1609, 1584, 1519, 1495, 1460, 1438, 1389, 1358, 1336, 1286, 1269, 1231, 1218, 1159, 1099, 1032, 1009, 817, 775, 758. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.69 (6H, с, 9- Me_2); 2.96 (2H, с, 10- CH_2); 3.85 (3H, с, 12-OMe); 3.92 (3H, с, 13-OMe); 6.89 (1H, с, H-15); 7.45 (1H, с, H-11); 7.53 (1H, с, H-14); 7.74 (1H, т, *J*=7.4, H-2); 7.91 (1H, т, *J*=7.4, H-3); 8.38 (1H, д, *J*=7.8, H-1); 8.58 (1H, д, *J*=7.8, H-4); 10.01 (1H, уш.с, 6-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д.: 25.2 (2C); 43.2; 55.6; 56.2; 58.8; 96.4; 110.3; 111.2; 118.8; 121.8; 124.2; 125.0; 125.3; 127.2; 127.7; 129.1; 132.3; 132.4; 135.3; 148.3; 150.2; 156.2; 159.5. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.91 (6H, с, 9- Me_2); 3.18 (2H, с, 10- CH_2); 4.08 (3H, с, 12-OMe); 4.12 (3H, с, 13-OMe); 6.99 (1H, с, H-11); 7.50 (1H, с, H-14); 8.07 (1H, т, *J*=7.7, H-2); 8.25 (1H, т, *J*=7.7, H-3); 8.63 (1H, д, *J*=8.1, H-

1); 8.76 (1H, д, $J=8.1$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 27.5 (2C); 46.5; 58.0; 58.8; 65.6; 113.8; 119.2; 124.4; 125.0; 126.2; 126.8; 129.6; 130.8; 131.0; 134.7; 136.1; 139.1; 143.5; 151.0; 154.2; 160.8; 165.5. Найдено, %: С 71.58; Н 5.54; N 6.94. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

9,9-Диметил-9,10,13,14-тетрагидро-6H-бензо[с][1,4]диоксино[2',3':6,7]изохинолино-

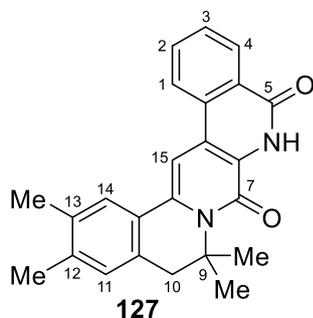


[1,2-g][1,7]нафтиридин-5,7-дион (126). Выход 552 мг (92%),

бежевый порошок, т. пл. $>250^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3218, 2970, 2939, 2885, 1664, 1648, 1609, 1585, 1514, 1490, 1469, 1436, 1354, 1340, 1300, 1260, 1228, 1215, 1193, 1172, 1159, 1068, 932, 893, 817, 761. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.90 (6H, с, 9- Me_2); 3.12 (2H, уш.с, 10- CH_2); 4.50 (4H,

уш.с, 13,14- $(\text{CH}_2)_2$); 6.94 (1H, с, H-11); 7.59 (1H, с, H-16); 8.07 (1H, т, $J=7.7$, H-2); 8.25 (1H, т, $J=7.7$, H-3); 8.69 (1H, д, $J=8.0$, H-1); 8.75 (1H, д, $J=8.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 27.9 (2C); 46.6; 66.0; 67.6; 67.8; 118.1; 119.6; 121.5; 125.7; 126.9; 127.2; 130.6; 131.2; 134.8; 136.5; 139.1; 143.4; 146.1; 151.3; 153.9; 160.8; 166.0. Найдено, %: С 72.28; Н 4.90; N 6.84. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.99; Н 5.03; N 7.00.

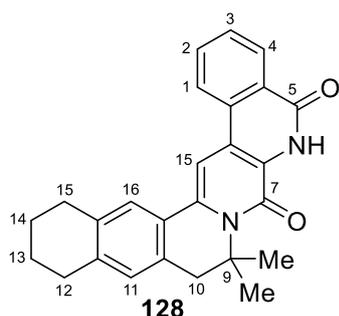
9,9,12,13-Тетраметил-9,10-дигидро-5H-бензо[с]изохинолино[1,2-g][1,7]нафтиридин-



5,7(6H)-дион (127). Выход 522 мг (94%), бежевый порошок, т.

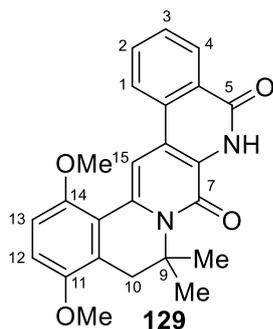
пл. $>250^\circ\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3204, 2969, 2959, 2935, 1666, 1649, 1607, 1584, 1492, 1461, 1442, 1387, 1338, 1217, 1171, 957, 819, 757, 609. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.89 (6H, с, 9- Me_2); 2.42 (3H, уш.с, 12- Me); 2.44 (3H, с, 13- Me); 3.13 (2H, уш.с, 10- CH_2); 7.14 (1H, с, H-11); 7.63 (1H, с, H-

14); 8.07 (1H, т, $J=7.6$, H-2); 8.26 (1H, т, $J=7.3$, H-3); 8.64 (1H, д, $J=8.2$, H-1); 8.75 (1H, д, $J=8.0$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 20.75; 20.76; 27.7 (2C); 46.5; 65.9; 124.7; 126.0; 126.9; 128.5; 129.5; 129.8; 130.9; 131.8; 132.9; 134.7; 136.1; 139.0; 140.1; 144.3; 144.6; 160.7; 165.3. Найдено, %: С 77.72; Н 5.90; N 7.82. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.81; Н 5.99; N 7.56.

9,9-Диметил-9,10,12,13,14,15-гексагидро-6H-бензо[с]бензо[6,7]изохинолино[1,2-g]-

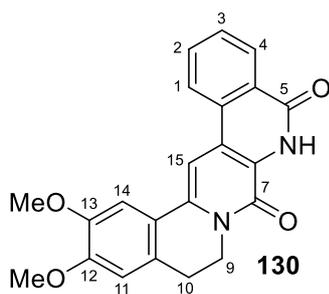
[1,7]нафтиридин-5,7-дион (128). Выход 564 мг (95%), бежевый порошок, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3163, 3094, 2963, 2948, 2924, 2857, 1664, 1649, 1611, 1586, 1489, 1460, 1443, 1387, 1336, 1245, 1216, 1171, 816, 781, 763, 609. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.88 (6H, с, 9-Me₂); 1.90-1.96 (4H, м, 13,14-(CH₂)₂); 2.80-2.99 (4H, м, 12,15-(CH₂)₂); 3.11 (2H, уш.с, 10-CH₂); 7.05 (1H, с, H-11); 7.55 (1H, уш.с, H-16); 8.06 (1H, т, $J=7.6$, H-2); 8.25 (1H, т, $J=7.6$, H-3); 8.63 (1H, д, $J=8.2$, H-1); 8.74 (1H, д, $J=8.2$, H-4).

Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 25.0; 25.2; 27.6; 31.6 (2C); 46.5; 66.0; 124.6; 125.9; 126.8; 128.2; 129.2; 129.8; 130.9; 131.1; 132.3; 134.7; 136.1; 139.0; 140.7; 144.8; 144.9; 160.6; 165.2. Найдено, %: С 78.99; Н 5.83; N 7.01. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78.76; Н 6.10; N 7.07.

9,9-Диметил-11,14-диметокси-9,10-дигидро-5H-бензо[с]изохинолино[1,2-g][1,7]нафтиридин-5,7(6H)-дион (129).

Выход 555 мг (92%), бежевый порошок, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3223, 2973, 2964, 2930, 2834, 1667, 1646, 1607, 1582, 1502, 1490, 1461, 1442, 1334, 1262, 1227, 1184, 1136, 1099, 1071, 995, 809, 789, 778, 761, 742, 723. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 1.88 (6H, с, 9-Me₂); 3.24 (2H, с, 10-CH₂); 4.03 (3H, с, 14-OMe); 4.05 (3H, с, 11-OMe); 7.19 (1H, д, $J=9.2$, H-13); 7.32 (1H, д, $J=9.2$, H-12); 8.07 (1H, т, $J=7.6$, H-2); 8.23-8.28 (1H, м, H-3); 8.58 (1H, д, $J=8.1$, H-1); 8.77 (1H, д, $J=8.1$, H-4).

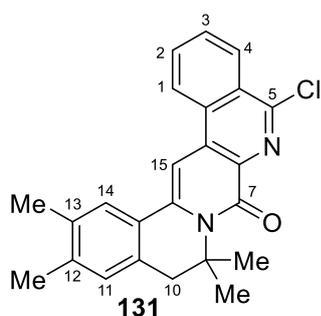
Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д.: 27.4 (2C); 40.1; 58.5; 60.6; 65.1; 115.2; 120.2; 121.2; 124.9; 126.2; 126.8; 127.9; 129.1; 130.9; 134.6; 136.3; 139.1; 139.3; 152.5; 155.0; 160.8; 165.7. Найдено, %: С 71.70; Н 5.66; N 6.80. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

12,13-Диметокси-9,10-дигидро-6H-бензо[с]изохинолино[1,2-g][1,7]нафтиридин-5,7-

дион (130). Выход 533 мг (95%), бежевый порошок, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$ (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3180, 3004, 2940, 2836, 1658, 1648, 1610, 1592, 1581, 1514, 1494, 1475, 1462, 1443, 1382, 1347, 1270, 1229, 12001, 1166, 1105, 997, 855, 761, 616. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$), δ , м. д. (J , Гц): 3.19 (2H, т, $J=6.2$, 10-CH₂); 4.07 (3H, с, 12-OMe); 4.14 (3H, с, 13-OMe); 4.64 (2H, т,

$J=6.2$, 9-CH₂); 7.04 (1H, с, H-11); 7.66 (1H, с, H-14); 8.08 (1H, т, $J=7.4$, H-2); 8.25 (1H, т, $J=7.4$, H-3); 8.66 (1H, д, $J=8.0$, H-1); 8.76 (1H, д, $J=8.0$, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃CO₂D), δ, м. д.: 28.7 (2C); 44.2; 57.4; 58.2; 111.7; 113.1; 117.6; 123.1; 126.3; 129.9; 130.6; 132.6; 134.4; 135.4; 138.4; 142.1; 150.4; 153.8; 158.3; 164.2; 165.4. Найдено, %: С 70.79; Н 4.80; N 7.45. C₂₂H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.85; N 7.48.

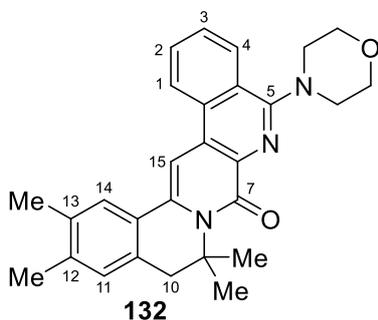
Синтез 9,9,12,13-тетраметил-5-хлор-9,10-дигидро-7H-бензо[с]изохинолино[1,2-g]-



[1,7]нафтиридин-7-она (131). Смесь 370 мг (1 ммоль) нафтиридин-5,7-диона **127** и 3 мл POCl₃ кипятят в колбе с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 30 мин. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении досуха, а остаток при охлаждении разбавляют 10 мл H₂O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают

водой. Продукт очищают перекристаллизацией из *i*-PrOH. Выход 292 мг (75%), бежевые кристаллы, т. пл. 246-247°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2965, 2936, 1667, 1597, 1545, 1497, 1445, 1385, 1364, 1306, 1271, 1221, 1175, 963, 820, 774, 760, 689. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.77 (6H, с, 9-Me₂); 2.32 (3H, с, 12-Me); 2.35 (3H, с, 13-Me); 2.93 (2H, с, 10-CH₂); 6.99 (1H, с, H-15); 7.43 (1H, с, H-11); 7.51 (1H, с, H-14); 7.80-7.85 (1H, м, H-2); 7.87-7.93 (1H, м, H-3); 8.42-8.47 (2H, м, H-1,4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 19.67; 19.74; 25.7 (2C); 44.6; 59.6; 95.6; 123.5; 126.8; 127.60; 127.61; 127.7; 129.2; 129.2; 130.1; 131.0; 131.5; 133.0; 135.2; 136.0; 139.3; 140.9; 150.0; 161.7. Найдено, %: С 74.04; Н 5.39; N, 7.23. C₂₄H₂₁ClN₂O. Вычислено, %: С 74.12; Н 5.44; N, 7.20.

5-Морфолино-9,9,12,13-тетраметил-9,10-дигидро-7H-бензо[с]изохинолино[1,2-g]-



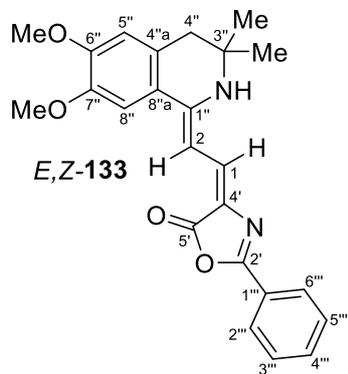
[1,7]нафтиридин-7-он (132). Смесь 389 мг (1 ммоль) 5-хлорнафтиридин-7-она **131** и 0.5 мл морфолина при перемешивании в атмосфере азота нагревают при 120°C в течение 40 мин. Затем смесь охлаждают, разбавляют 10 мл H₂O и растирают до однородного порошка, который отфильтровывают и промывают водой. Продукт очищают

перекристаллизацией из EtOH. Выход 282 мг (64%), бежевые кристаллы, т. пл. >250°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3025, 2961, 2917, 2849, 1662, 1615, 1599, 1545, 1503, 1453, 1441, 1428, 1377, 1368, 1337, 1308, 1283, 1258, 1219, 1210, 1111, 1019, 897, 887, 768. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.64 (6H, с, 9-Me₂); 2.25 (3H, с, 12-Me); 2.30

(3H, с, 13-Me); 2.90 (2H, с, 10-CH₂); 3.33-3.38 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.84-3.92 (4H, м, O(CH₂)₂ морфолин); 7.02 (1H, с, H-15); 7.71 (1H, с, H-11); 7.78-7.83 (2H, м, H-14, H-3); 7.89 (1H, т, $J=7.3$, H-2); 8.22 (1H, д, $J=8.1$, H-4); 8.79 (1H, д, $J=8.1$, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 19.1; 19.2; 25.5 (2C); 43.6; 51.5; 58.3; 66.1; 95.9; 122.0; 124.8; 125.7; 125.9; 126.8; 127.7; 128.6; 128.9; 130.1; 130.5; 133.0; 134.3; 135.3; 137.6; 137.9; 158.7; 161.4. Найдено, %: С 76.36; Н 6.76; N 9.44. C₂₈H₂₉N₃O₂. Вычислено, %: С 76.51; Н 6.65; N 9.56.

Синтез соединения 133. Смесь 350 мг (1.5 ммоль) 6,7-диметокси-1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолина **27** и 217 мг (1.0 ммоль) (4*Z*)-2-фенил-4-(этоксиметилиден)-1,3-оксазол-5(4*H*)-она **15** в 10 мл MeCN кипятят в течение 2 ч в колбе с обратным холодильником при перемешивании. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃) и перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 307 мг (76%), ярко-бордовые кристаллы, т. пл. 218-219°C (*i*-PrOH). По данным спектра ЯМР ¹H, продукт представляет собой смесь *E*-,*Z*- и *E*-,*E*-изомеров в соотношении 1.4:1.0. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3310, 3019, 2969, 2941, 2895, 2830, 1740, 1617, 1591, 1575, 1560, 1545, 1510, 1490, 1460, 1429, 1420, 1390, 1365, 1266, 1230, 1184, 1171, 1153, 1067, 988, 896, 866, 858, 848, 839, 829, 810, 696, 688, 677, 668. Найдено, %: 71.06; Н 6.01; N 6.98. C₂₄H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: С 71.27; Н 5.98; N 6.93.

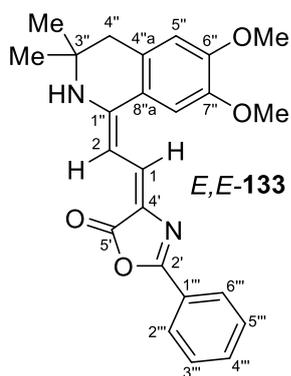
(*E*)-4-((*Z*)-2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-он (*E*,*Z*-133). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц):



1.46 (6H, с, 3''-Me₂); 2.84 (2H, с, 4''-CH₂); 3.94 (3H, с, 6''-OMe); 3.95 (3H, с, 7''-OMe); 5.45 (1H, д, $J=11.4$, H-2); 6.66 (1H, с, H-5''); 7.02 (1H, д, $J=11.4$, H-1); 7.21 (1H, с, H-8''); 7.42-7.50 (3H, м, H-3''', 4''', 5'''); 7.90-7.97 (2H, м, H-2''', 6'''); 11.85 (1H, уш.с, 2''-NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 27.83 (3''-Me₂), 40.80 (4''-CH₂), 50.94 (C-3'''), 55.95 (6''-OMe или 7''-OMe), 56.00 (6''-OMe или 7''-OMe), 92.08 (C-2), 108.51 (C-8'''), 110.75 (C-5'''), 117.61 (C-4'''), 120.54 (C-8''a), 125.98 (C-2''', C-6'''), 126.50 (C-1'''), 128.69 (C-3''', C-5'''), 129.25 (C-4''a), 130.60 (C-4'''), 132.23 (C-1), 147.24 (C-7'''), 150.63 (C-2'), 151.35 (C-6'''), 154.97 (C-1'''), 168.46 (C-5').

117.61 (C-4'''), 120.54 (C-8''a), 125.98 (C-2''', C-6'''), 126.50 (C-1'''), 128.69 (C-3''', C-5'''), 129.25 (C-4''a), 130.60 (C-4'''), 132.23 (C-1), 147.24 (C-7'''), 150.63 (C-2'), 151.35 (C-6'''), 154.97 (C-1'''), 168.46 (C-5').

(E)-4-((E)-2-(3,3-Диметил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-этилиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (E,E-133). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц):



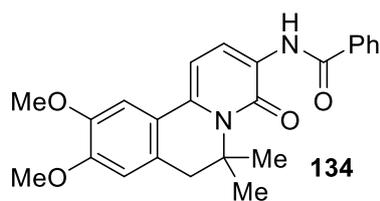
1.37 (6H, с, 3''-Me₂); 2.84 (2H, с, 4''-CH₂); 3.94 (3H, с, 6''-OMe); 3.99 (3H, с, 7''-OMe); 6.38 (1H, д, $J=13.6$, H-2); 6.65 (1H, с, H-5''); 6.78 (1H, уш.с, 2''-NH); 7.35 (1H, с, H-8''); 7.42-7.50 (3H, м, H-3''', 4''', 5'''); 7.76 (1H, д, $J=13.6$, H-1); 7.98-8.04 (2H, м, H-2''', 6'''). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.81 (3''-Me₂), 41.31 (4''-CH₂), 50.89 (C-3'''), 55.95 или 56.00 (6''-OMe), 56.17 (7''-OMe), 92.55 (C-2), 108.43 (C-8''), 110.83 (C-5''), 120.08 (C-8''a), 120.74 (C-4'), 126.42 (C-2''', C-6'''), 126.56 (C-1'''), 128.62 (C-3''', C-5'''), 129.41 (C-4''a), 130.87 (C-4'''), 131.11 (C-1), 147.20 (C-7''), 151.45 (C-6''), 153.64 (C-1''), 155.59 (C-2'), 168.46 (C-5').

Синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолинов 134–154 (общая методика).

Метод А. Смесь (1.5 ммоль) 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина **27-35** и (1.0 ммоль) соответствующего азлактона **15-21** в 8 мл ДМФА кипятят в колбе с обратным холодильником при перемешивании в течение 1-2 ч (азлактоны **15-20**) или 5 ч (азлактон **21**). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 50 мл воды и экстрагируют EtOAc (3 x 15 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-EtOAc, 10:1) и перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

Метод Б. Смесь (1.5 ммоль) 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолина **27-32, 34, 35** и 257 мг (1.0 ммоль) 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4H)-она **21** нагревают при 180°C в течение 3–4 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-EtOAc, 10:1), а затем перекристаллизовывают из *i*-PrOH.

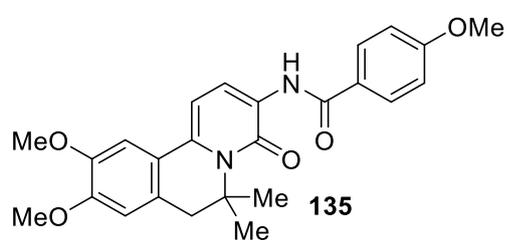
Синтез N-(6,6-диметил-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-*a*]-изохинолин-3-ил)бензамида (134). Раствор 404 мг (1 ммоль) соединения **133** в 8 мл ДМФА кипятят в колбе с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 ч.



Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-EtOAc, 10:1) и перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 360 мг (89%). Метод А:

выход 291 мг (72%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 214-215°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3362, 3004, 2981, 2968, 2935, 2840, 1671, 1639, 1597, 1503, 1468, 1468, 1456, 1442, 1454, 1381, 1351, 1266, 1217, 1208, 1157, 1129, 1074, 1007, 901, 890, 880, 836, 813, 796, 778, 719, 662, 655. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.73 (6H, с, 6- Me_2); 2.90 (2H, с, 7- CH_2); 3.91 (3H, с, 9-OMe); 3.92 (3H, с, 10-OMe); 6.63 (1H, д, $J=7.8$, H-1); 6.64 (1H, с, H-8); 7.01 (1H, с, H-11); 7.43-7.48 (2H, м, H Ph); 7.50-7.54 (1H, м, H Ph); 7.92-7.95 (2H, м, H Ph); 8.49 (1H, д, $J=7.8$, H-2); 9.33 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.0 (2C); 44.6; 56.0; 56.2; 59.8; 103.1; 108.5; 110.4; 121.2; 122.2; 125.3; 127.1; 128.6; 128.6; 131.8; 134.5; 136.8; 148.6; 150.4; 159.1; 165.4. Найдено, %: C 71.41; H 6.01; N 6.97. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 71.27; H 5.98; N 6.93.

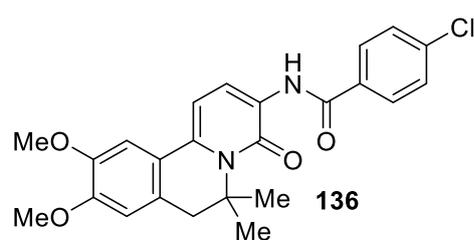
***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**



ил)-4-метоксибензамид (135). Метод А: выход 304 мг (70%), бежевые кристаллы, т. пл. 187-188°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3346, 3042, 2999, 2968, 2935, 2901, 2839, 1667, 1635, 1595, 1578, 1560, 1498, 1470, 1440, 1376, 1353, 1261, 1220, 1208, 1184,

1153, 1130, 1069, 1026, 1007, 870, 849, 824, 781, 762, 684, 654. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.73 (6H, с, 6- Me_2); 2.90 (2H, с, 7- CH_2); 3.85 (3H, с, 4'-OMe); 3.91 (3H, с, 9-OMe); 3.92 (3H, с, 10-OMe); 6.62 (1H, д, $J=7.8$, H-1); 6.64 (1H, с, H-8); 6.92-6.97 (2H, м, H Ar); 7.00 (1H, с, H-11); 7.88-7.93 (2H, м, H Ar); 8.46 (1H, д, $J=7.8$, H-2); 9.25 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.0; 44.7; 55.4; 56.0; 56.2; 59.8; 103.2; 108.4; 110.4; 113.9; 120.9; 122.3; 125.2; 126.8; 128.8; 129.0; 136.5; 148.6; 150.3; 159.1; 162.5; 165.0. Найдено, %: C 69.05; H 6.00; N 6.41. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 69.11; H 6.03; N 6.45.

***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**

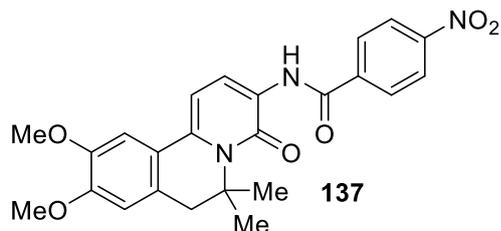


ил)-4-хлорбензамид (136). Метод А: выход 378 мг (86%), бежевые кристаллы, т. пл. 218-219°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3356, 3085, 3033, 2980, 2966, 2944, 2927, 2843, 1676, 1640, 1594, 1502, 1486, 1381, 1350, 1262, 1218, 1209, 1156, 1130, 1104, 1088, 1071,

1016, 1004, 903, 890, 853, 830, 778, 755, 654, 622. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.73 (6H, с, 6- Me_2); 2.90 (2H, с, 7- CH_2); 3.91 (3H, с, 9-OMe); 3.92 (3H, с, 10-OMe); 6.62

(1H, д, $J=7.8$, H-1); 6.64 (1H, с, H-8); 7.00 (1H, с, H-11); 7.43 (2H, ддд, $J=8.9, 2.4, 2.2$, H Ar); 7.87 (2H, ддд, $J=8.9, 2.4, 2.2$, H Ar); 8.45 (1H, д, $J=7.8$, H-2); 9.28 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.0; 44.6; 56.0; 56.2; 59.9; 103.1; 108.5; 110.4; 121.4; 122.1; 125.3; 128.4; 128.6; 128.9; 132.8; 137.0; 138.1; 148.7; 150.4; 159.0; 164.3. Найдено, %: С 65.75; Н 5.25; N 6.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.68; Н 5.28; N 6.38.

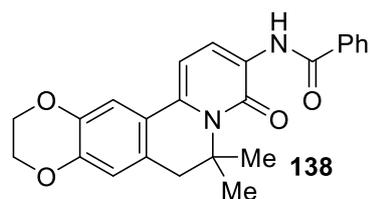
***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**



ил)-4-нитробензамид (137). Метод А: выход 400 мг (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 223-224°C (EtOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3356, 3108, 3088, 3024, 2994, 2971, 2938, 2836, 1674, 1642, 1601, 1527, 1502, 1484, 1458, 1438, 1387, 1355, 1345, 1322, 1291,

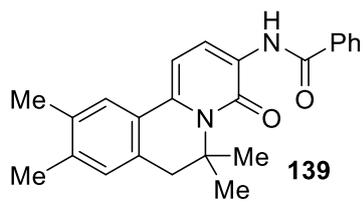
1262, 1221, 1208, 1153, 1075, 1010, 863, 854, 820, 713, 653. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.73 (6H, с, 6-Me₂); 2.92 (2H, с, 7-CH₂); 3.92 (3H, с, 9-OMe); 3.93 (3H, с, 10-OMe); 6.64 (1H, д, $J=7.9$, H-1); 6.66 (1H, с, H-8); 7.02 (1H, с, H-11); 8.10 (2H, дт, $J=9.1, 2.2$, H Ar); 8.31 (2H, дт, $J=9.1, 2.2$, H Ar); 8.47 (1H, д, $J=7.9$, H-2); 9.38 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.0; 44.6; 56.0; 56.2; 60.0; 103.0; 108.6; 110.4; 121.95; 121.97; 123.9; 125.4; 127.9; 128.3; 137.7; 139.9; 148.7; 149.8; 150.7; 159.0; 163.1. Найдено, %: С 64.00; Н 5.14; N 9.30. Вычислено, %: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$. С 64.13; Н 5.16; N 9.35.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-6,7,10,11-тетрагидро-4*H*-[1,4]диоксино[2,3-*g*]пиридо[2,1-*a*]-**



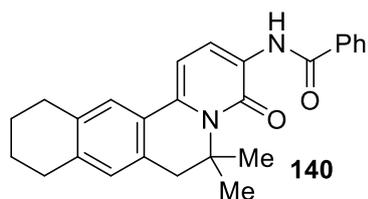
изохинолин-3-ил)бензамид (138). Метод А: выход 293 мг (73%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 205-206°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3354, 3031, 2961, 2935, 2876, 2829, 1668, 1640, 1597, 1581, 1523, 1503, 1488, 1464, 1445, 1377,

1367, 1335, 1307, 1286, 1260, 1238, 1208, 1152, 1069, 1026, 936, 924, 901, 876, 831, 798, 789, 777, 711, 694, 667, 630. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (6H, с, 6-Me₂); 2.85 (2H, с, 7-CH₂); 4.25-4.30 (4H, м, 10,11-(CH₂)₂); 6.60 (1H, д, $J=7.8$, H-1); 6.65 (1H, с, H-8); 7.04 (1H, с, H-13); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.50-7.55 (1H, м, H Ph); 7.91-7.94 (2H, м, H Ph); 8.47 (1H, д, $J=7.8$, H-2); 9.34 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.9 (2C); 43.9; 59.8; 64.1; 64.5; 103.4; 114.2; 115.9; 121.3; 123.0; 125.6; 127.0; 128.3; 128.6; 131.9; 134.1; 136.5; 142.8; 144.5; 158.8; 165.4. Найдено, %: С 71.70; Н 5.53; N 6.99. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.51; N 6.96.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (139).**

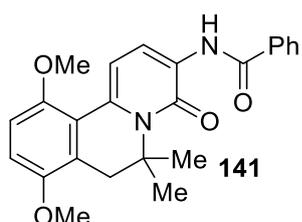
Метод А: выход 264 мг (71%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 212-213°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3363, 3024, 2967, 2917, 2873, 2849, 1674, 1638, 1604, 1597, 1513, 1501, 1486, 1460, 1389, 1370, 1212, 1134, 841, 799, 776,

715, 692, 652. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.71 (6H, с, 6- Me_2); 2.26 (3H, с, 9-Me); 2.27 (3H, с, 10-Me); 2.91 (2H, с, 7- CH_2); 6.75 (1H, д, $J=7.8$, H-1); 6.94 (1H, с, H-8); 7.32 (1H, с, H-11); 7.45-7.49 (2H, м, H Ph); 7.52-7.55 (1H, м, H Ph); 7.93-7.95 (2H, м, H Ph); 8.51 (1H, д, $J=7.8$, H-2); 9.38 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.7; 19.8; 25.9 (2C); 44.2; 59.8; 103.7; 121.2; 126.2; 127.0; 127.2; 128.55; 128.61; 128.8; 129.4; 131.9; 134.1; 135.9; 136.9; 138.3; 158.9; 165.5. Найдено, %: С 77.48; Н 6.44; N 7.57. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.39; Н 6.49; N 7.52.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-6,7,9,10,11,12-гексагидро-4*H*-бензо[*g*]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (140).**

Метод А: выход 275 мг (69%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 156-158°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3343, 3014, 2967, 2931, 2917, 2852, 2844, 1668, 1638, 1607, 1594, 1579, 1555, 1520, 1502, 1487, 1442,

1387, 1371, 1231, 1211, 1188, 1175, 1130, 814, 794, 706, 691, 643. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.71 (6H, с, 6- Me_2); 1.76-1.81 (4H, м, 10,11- $(\text{CH}_2)_2$); 2.75-2.80 (4H, м, 9,12- $(\text{CH}_2)_2$); 2.90 (2H, с, 7- CH_2); 6.74 (1H, д, $J=7.8$, H-1); 6.87 (1H, с, H-8); 7.25 (1H, с, H-13); 7.45-7.49 (2H, м, H Ph); 7.52-7.56 (1H, м, H Ph); 7.93-7.96 (2H, м, H Ph); 8.50 (1H, д, $J=7.8$, H-2); 9.38 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.8; 22.9; 26.0 (2C); 29.1; 29.2; 44.3; 59.9; 103.7; 121.3; 125.8; 127.00; 127.04; 128.1; 128.5; 128.6; 129.0; 131.9; 134.1; 136.3; 137.0; 138.8; 158.9; 165.5. Найдено, %: С 78.28; Н 6.62; N 7.05. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78.36; Н 6.58; N 7.03.

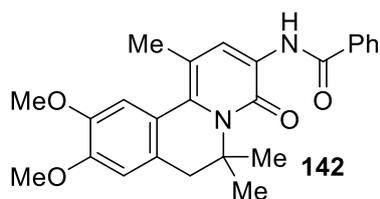
***N*-(6,6-Диметил-8,11-диметокси-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-**

ил)бензамид (141). Метод А: выход 274 мг (68%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 210-211°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3356, 3040, 3001, 2969, 2935, 2897, 2835, 1673, 1637, 1605, 1597, 1591, 1580, 1554, 1506, 1484, 1460, 1447, 1437, 1368, 1347, 1309,

1293, 1256, 1238, 1222, 1180, 1141, 1095, 1055, 986, 938, 891, 826, 802, 798, 717, 693, 648. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.68 (6H, с, 6- Me_2); 2.95 (2H, с, 7- CH_2); 3.79 (3H,

с, 11-ОМе); 3.80 (3H, с, 8-ОМе); 6.79-6.84 (2H, м, H-9,10); 7.26 (1H, д, $J=8.0$, H-1); 7.43-7.53 (3H, м, H Ph); 7.93-7.95 (2H, м, H Ph); 8.46 (1H, д, $J=8.0$, H-2); 9.36 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.8 (2C); 37.8; 56.0; 56.1; 59.2; 110.2; 110.5; 111.4; 119.9; 120.4; 123.4; 127.1; 128.6; 128.8; 131.8; 132.7; 134.5; 150.1; 150.5; 159.3; 165.4. Найдено, %: 71.19; Н 6.00; N 6.95. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.27; Н 5.98; N 6.93.

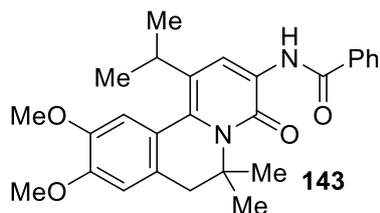
***N*-(9,10-Диметокси-4-оксо-1,6,6-триметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-**



3-ил)бензамид (142). Метод А: выход 284 мг (68%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 174-175°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3369, 3031, 2970, 2944, 2926, 2864, 2838, 1665, 1640, 1597, 1500, 1485, 1473, 1445, 1399, 1384, 1357, 1292,

1270, 1219, 1190, 1178, 1141, 1095, 1075, 1029, 903, 878, 793, 710, 690, 670, 642. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.63 (6H, с, 6-Me₂); 2.43 (3H, с, 1-Me); 2.84 (2H, с, 7-CH₂); 3.86 (3H, с, 9-ОМе); 3.92 (3H, с, 10-ОМе); 6.69 (1H, с, H-8); 6.95 (1H, с, H-11); 7.43-7.48 (2H, м, H Ph); 7.50-7.55 (1H, м, H Ph); 7.93-7.95 (2H, м, H Ph); 8.41 (1H, с, H-2); 9.34 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.2; 25.3 (2C); 45.2; 56.0; 56.2; 60.4; 110.4; 112.6; 113.3; 122.4; 125.2; 127.1; 127.6; 127.9; 128.7; 131.9; 134.3; 134.4; 147.2; 149.4; 158.5; 165.5. Найдено, %: С 71.81; Н 6.29; N 6.73. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 71.75; Н 6.26; N 6.69.

***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-1-изопропил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-**

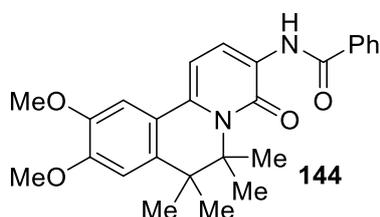


изохинолин-3-ил)бензамид (143). Метод А: выход 299 мг (67%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 188-189°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3330, 3020, 2999, 2966, 2931, 2872, 2832, 1664, 1637, 1604, 1598, 1548, 1521, 1505, 1487, 1466,

1453, 1395, 1380, 1355, 1283, 1269, 1226, 1222, 1189, 1174, 1150, 1129, 1096, 1064, 1040, 1018, 970, 911, 893, 869, 798, 782, 757, 749, 694. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, уш.с, CHMe); 1.25 (3H, уш.с, CH₂CHMe); 1.46 (3H, уш.с, 6-Me); 1.96 (3H, уш.с, 6-Me); 2.54 (1H, д, $J=14.7$, 7-CH); 3.15 (1H, д, $J=14.7$, 7-CH); 3.35-3.45 (1H, м, CHMe); 3.86 (3H, с, 9-ОМе); 3.94 (3H, с, 10-ОМе); 6.71 (1H, с, H-8); 6.87 (1H, с, H-11); 7.45-7.49 (2H, м, H Ph); 7.52-7.56 (1H, м, H Ph); 7.93-7.95 (2H, м, H Ph); 8.58 (1H, с, H-2); 9.41 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 23.85; 23.87; 29.7 (2C); 45.3; 55.98; 56.01; 60.5; 110.5; 112.4; 120.5; 122.3; 124.7; 127.1; 127.7; 128.66; 128.68; 131.9; 133.6;

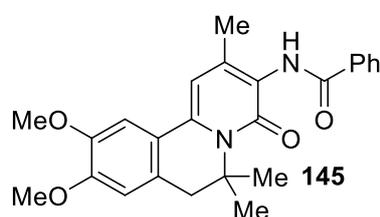
134.5; 147.4; 149.5; 158.3; 165.5. Найдено, %: С 72.54; Н 6.72; N 6.24. $C_{27}H_{30}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.62; Н 6.77; N 6.27.

***N*-(9,10-Диметокси-4-оксо-6,6,7,7-тетраметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохи-**

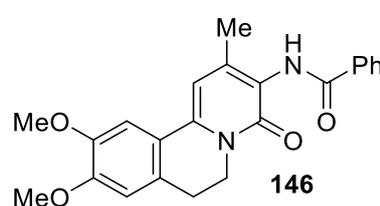


нолин-3-ил)бензамид (144). Метод А: выход 286 мг (66%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 89-90°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3358, 3058, 2978, 2934, 2868, 2838, 1673, 1641, 1599, 1505, 1487, 1463, 1378, 1347, 1282, 1209, 1157, 1059, 1027, 998, 907, 882, 859, 816, 795, 755, 705, 694, 667, 656, 651. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.06 (3H, с, 7-Me); 1.32 (3H, с, 7-Me); 1.51 (3H, с, 6-Me); 2.01 (3H, с, 6-Me); 3.93 (3H, с, 9-OMe); 3.95 (3H, с, 10-OMe); 6.64 (1H, д, *J*=7.8, H-1); 6.85 (1H, с, H-8); 6.95 (1H, с, H-11); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.51-7.55 (1H, м, H Ph); 7.92-7.94 (2H, м, H Ph); 8.50 (1H, д, *J*=7.8, H-2); 9.37 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 20.4; 22.0; 22.1; 25.5; 41.8; 55.8; 55.9; 66.4; 102.6; 106.6; 108.2; 121.0; 121.3; 127.0; 128.56; 128.62; 131.9; 134.1; 134.6; 137.2; 147.6; 149.7; 159.4; 165.4. Найдено, %: С 72.27; Н 6.57; N 6.52. $C_{26}H_{28}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.20; Н 6.53; N 6.48.

***N*-(9,10-Диметокси-4-оксо-2,6,6-триметил-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-**



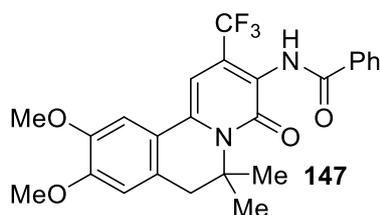
3-ил)бензамид (145). Метод А: выход (из азлактона **19**) 293 мг (70%), выход (из азлактона **20**) 63 мг (15%), бесцветные кристаллы, т. пл. 196-197°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3276, 3030, 3002, 2970, 2930, 2876, 2844, 1664, 1643, 1598, 1514, 1490, 1468, 1456, 1443, 1430, 1378, 1367, 1292, 1272, 1264, 1243, 1218, 1157, 1102, 1066, 1032, 1003, 902, 856, 801, 764, 705, 668. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.67 (6H, с, 6-Me₂); 2.27 (3H, с, 2-Me); 2.87 (2H, с, 7-CH₂); 3.91 (3H, с, 9-OMe); 3.93 (3H, с, 10-OMe); 6.47 (1H, с, H-1); 6.64 (1H, с, H-8); 7.02 (1H, с, H-11); 7.41-7.47 (2H, м, H Ph); 7.48-7.54 (1H, м, H Ph); 7.91-7.96 (2H, м, H Ph); 8.31 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 19.8; 25.9; 44.7; 56.0; 56.2; 59.3; 106.2; 108.7; 110.4; 122.0; 124.8; 125.9; 127.6; 128.5; 131.8; 134.4; 138.7; 140.0; 148.6; 150.6; 160.9; 165.9. Найдено, %: С 71.66; Н 6.31; N 6.72. $C_{25}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 71.75; Н 6.26; N 6.69.



***N*-(9,10-Диметокси-2-метил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)-бензамид (146).** Метод А: выход 289 мг (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 204-205°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3210, 3011, 2963, 2938,

2833, 1640, 1598, 1540, 1512, 1465, 1392, 1313, 1293, 1267, 1231, 1211, 1164, 1104, 1023, 906, 892, 845, 829, 803, 772, 715. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.25 (3H, с, 2-Me); 2.80-2.86 (2H, м, 7- CH_2); 3.87 (3H, с, 9-OMe); 3.90 (3H, с, 10-OMe); 4.15-4.22 (2H, м, 6- CH_2); 6.49 (1H, с, H-1); 6.68 (1H, с, H-8); 7.11 (1H, с, H-11); 7.39 (2H, т, $J=7.4$, H Ph); 7.44-7.48 (1H, м, H Ph); 7.88-7.90 (2H, м, H Ph); 8.41 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 19.9; 27.3; 39.8; 55.9; 56.1; 105.1; 107.7; 110.4; 121.2; 123.2; 127.5; 128.1; 128.4; 131.6; 134.2; 138.4; 141.9; 148.4; 150.6; 159.0; 165.8. Найдено, %: С 70.62; Н 5.60; N 7.24. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.75; Н 5.68; N 7.18.

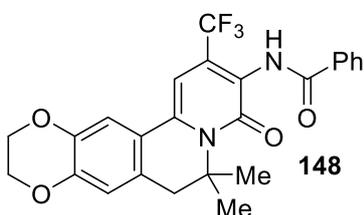
***N*-(6,6-Диметил-9,10-диметокси-4-оксо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо-**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (147). Метод А: выход 156 мг (33%). Метод Б: выход 245 мг (52%), бежевые кристаллы, т. пл. 212-213°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3310, 3068, 3035, 3024, 2998, 2974, 2954, 2841, 1678, 1655,

1623, 1608, 1561, 1518, 1505, 1478, 1405, 1373, 1274, 1263, 1228, 1172, 1153, 1130, 1096, 1032, 1028, 1021, 1009, 934, 865, 811, 767, 717, 698, 689. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.67 (6H, с, 6- Me_2); 2.91 (2H, с, 7- CH_2); 3.93 (3H, с, 9-OMe); 3.94 (3H, с, 10-OMe); 6.65 (1H, с, H-1); 6.66 (1H, с, H-8); 7.01 (1H, с, H-11); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.52-7.56 (1H, м, H Ph); 7.93-7.95 (2H, м, H Ph); 8.24 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.4 (2C); 44.3; 56.1; 56.3; 60.2; 98.5 (к, $J=3.5$); 108.6; 110.4; 121.0; 124.4 (к, $J=274.0$); 124.2 (к, $J=1.7$); 126.1; 127.7; 128.6; 129.9 (к, $J=32.9$); 132.3; 133.6; 140.4; 148.9; 151.3; 160.6; 166.9. Найдено, %: С 63.49; Н 4.87; N 5.95. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.55; Н 4.91; N 5.93.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-(трифторметил)-6,7,10,11-тетрагидро-4*H*-[1,4]диоксино-**

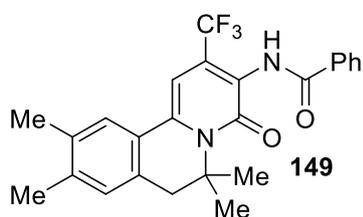


[2,3-*g*]пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (148). Метод А: выход 127 мг (27%). Метод Б: выход 254 мг (54%), бежевые кристаллы, т. пл. >250°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3318, 3047, 2967, 2978, 2953, 2884, 2837, 1673, 1649, 1615,

1586, 1556, 1510, 1503, 1477, 1446, 1406, 1380, 1365, 1334, 1320, 1306, 1273, 1241, 1225, 1207, 1181, 1140, 1101, 1065, 934, 929, 889, 881, 818, 768, 715. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.66 (6H, с, 6- Me_2); 2.86 (2H, с, 7- CH_2); 4.24-4.32 (4H, м, 10,11- $(\text{CH}_2)_2$); 6.64 (1H, с, H-1); 6.68 (1H, с, H-8); 7.10 (1H, с, H-11); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.51-7.56 (1H, м, H Ph); 7.93-7.95 (2H, м, H Ph); 8.22 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.

(*J*, Гц): 25.5 (2C); 44.0; 60.4; 64.2; 64.7; 98.7 (к, *J*=4.3); 114.6; 116.3; 122.2; 122.6 (к, *J*=274.0); 124.2 (к, *J*=1.7); 126.4; 127.8; 128.7; 129.9 (к, *J*=33.0); 132.3; 133.7; 140.1; 143.3; 145.8; 160.6; 166.9. Найдено, %: С 63.70; Н 4.53; N 5.92. C₂₅H₂₁F₃N₂O₄. Вычислено, %: С 63.83; Н 4.50; N 5.95.

***N*-(4-Оксо-6,6,9,10-тетраметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-**



изохинолин-3-ил)бензамид (149). Метод А: выход 141 мг

(32%). Метод Б: выход 220 мг (50%), бесцветные кристаллы,

т. пл. 237-238°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3333, 3036,

3015, 2981, 2944, 1681, 1658, 1630, 1614, 1556, 1503, 1475,

1447, 1402, 1387, 1383, 1378, 1365, 1301, 1283, 1269, 1260, 1252, 1225, 1211, 1187, 1178,

1142, 1121, 1075, 1026, 957, 887, 811, 800, 715. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц):

1.64 (6H, с, 6-Me₂); 2.28 (3H, с, 9-Me); 2.30 (3H, с, 10-Me); 2.90 (2H, с, 7-CH₂); 6.80 (1H, с,

H-1); 6.97 (1H, с, H-8); 7.34 (1H, с, H-11); 7.45-7.49 (2H, м, H Ph); 7.54-7.58 (1H, м, H Ph);

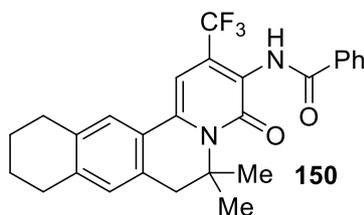
7.94-7.96 (2H, м, H Ph); 8.44 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 19.9;

25.4; 43.7; 60.3; 99.2 (q, *J*=3.5 Hz); 122.4 (q, *J*=274.0 Hz); 123.9; 126.0; 126.4; 127.7; 128.6;

128.9; 129.5; (q, *J*=33.0 Hz); 129.8; 132.5; 133.0; 136.3; 139.7; 140.2; 160.4; 167.0. Найдено,

%: С 68.25; Н 5.30; N 6.34. C₂₅H₂₃F₃N₂O₂. Вычислено, %: С 68.17; Н 5.26; N 6.36.

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-(трифторметил)-6,7,9,10,11,12-гексагидро-4*H*-бензо[*g*]-**



пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (150). Метод А:

выход 130 мг (28%). Метод Б: выход 238 мг (51%),

бесцветные кристаллы, т. пл. 242-243°C (*i*-PrOH). ИК спектр

(KBr), ν , см⁻¹: 3321, 3036, 2976, 2933, 2860, 2841, 1679, 1658,

1633, 1621, 1614, 1556, 1504, 1476, 1442, 1402, 1384, 1379, 1365, 1301, 1278, 1246, 1225,

1210, 1183, 1175, 1139, 940, 814, 714. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.67 (6H, с,

6-Me₂); 1.80-1.84 (4H, м, 10,11-(CH₂)₂); 2.75-2.83 (4H, м, 9,12-(CH₂)₂); 2.90 (2H, с, 7-CH₂);

6.77 (1H, с, H-1); 6.88 (1H, с, H-8); 7.27 (1H, с, H-11); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.52-7.56

(1H, м, H Ph); 7.94-7.96 (2H, м, H Ph); 8.28 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃),

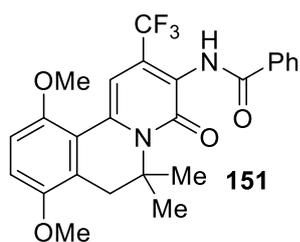
δ , м. д.: 22.9; 23.0; 25.5 (2C); 29.25; 29.28; 44.3; 60.5; 99.0 (к, *J*=4.3); 122.6 (к, *J*=274.8);

124.4 (к, *J*=1.7); 126.2; 126.3; 127.7; 128.3; 128.6; 129.6; 129.8 (к, *J*=32.9); 132.3; 133.6;

136.9; 140.3; 140.7; 160.6; 166.9. Найдено, %: С 69.41; Н 5.43; N 6.04. C₂₇H₂₅F₃N₂O₂.

Вычислено, %: С 69.52; Н 5.40; N 6.01.

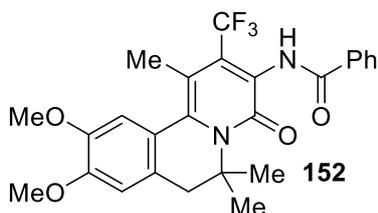
***N*-(6,6-Диметил-8,11-диметокси-4-оксо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо-**



[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (151). Метод А: выход 137 мг (29%). Метод Б: выход 264 мг (56%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 212-213°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3269, 3061, 3035, 3024, 3011, 2970, 2938, 2840, 1666, 1661, 1649, 1622, 1602, 1556, 1509, 1484, 1461, 1443, 1380, 1345, 1305, 1287, 1278, 1264, 1254,

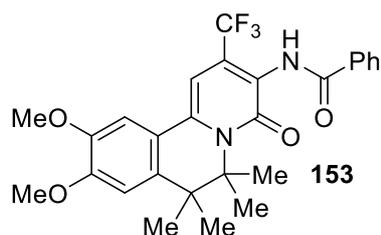
1234, 1173, 1142, 1132, 1099, 1071, 1001, 949, 929, 910, 831, 802, 713, 690, 618. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.64 (6H, с, 6- Me_2); 2.96 (2H, с, 7- CH_2); 3.81 (3H, с, 11-OMe); 3.83 (3H, с, 8-OMe); 6.84 (1H, д, $J=9.0$, H-10); 6.90 (1H, д, $J=9.0$, H-11); 7.42 (1H, с, H-1); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.52-7.56 (1H, м, H Ph); 7.94-7.97 (2H, м, H Ph); 8.35 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.3 (2C); 37.4; 56.0; 56.1; 59.7; 105.6 (к, $J=4.3$); 110.5; 112.5; 118.6; 122.7 (к, $J=274.5$); 123.7; 124.5 (к, $J=1.7$); 127.8; 128.6; 128.8 (к, $J=32.1$); 132.3; 133.7; 136.0; 150.0; 150.7; 160.7; 166.8. Найдено, %: С 63.64; Н 4.87; N 5.90. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.55; Н 4.91; N 5.93.

***N*-(9,10-Диметокси-4-оксо-1,6,6-триметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-**



пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (152). Метод А: выход 78 мг (16%). Метод Б: выход 141 мг (29%); светло-желтые кристаллы, т. пл. 220-221°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3369, 2970, 2944, 2919, 2864, 2838, 1665, 1640,

1597, 1501, 1485, 1473, 1445, 1399, 1384, 1357, 1292, 1270, 1229, 1219, 1190, 1178, 1160, 1141, 1095, 1075, 1029, 1023, 903, 892, 878, 840, 793, 772, 763, 711, 690, 670, 642. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (6H, уш.с, 6- Me_2); 2.51 (3H, с, 2- Me); 2.84 (2H, уш.с, 7- CH_2); 3.86 (3H, с, 9-OMe); 3.93 (3H, с, 10-OMe); 6.70 (1H, с, H-8); 6.93 (1H, с, H-11); 7.44-7.48 (2H, м, H Ph); 7.52-7.57 (1H, м, H Ph); 7.95-7.98 (2H, м, H Ph); 8.66 (1H, с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 17.3; 25.3 (2C); 44.8; 56.0; 56.2; 60.9; 110.2; 110.3; 113.4; 121.6; 124.5 (к, $J=276.6$); 125.4 127.8; 128.3; 128.7; 128.9 (к, $J=30.3$); 132.4; 133.5; 138.3; 147.3; 150.1; 159.5; 167.1. Найдено, %: С 64.27; Н 5.15; N 5.73. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.19; Н 5.18; N 5.76.

***N*-(9,10-Диметокси-4-оксо-6,6,7,7-тетраметил-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-****пиридо[2,1-*a*]изохинолин-3-ил)бензамид (153).** Метод А:

выход 135 мг (27%). Метод Б: выход 260 мг (52%), светло-бежевые кристаллы, т. пл. 119-120°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3324, 3068, 2981, 2944, 2908, 2881, 2841, 1680, 1656, 1609, 1561, 1516, 1481, 1426, 1405, 1381, 1367, 1280,

1236, 1209, 1173, 1149, 1132, 1073, 1028, 1007, 941, 894, 836, 773, 759, 715, 706, 681.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.04 (3H, с, 7-Me); 1.25 (3H, с, 7-Me); 1.48 (3H, с, 6-Me); 1.89 (3H, с, 6-Me); 3.93 (3H, с, 9-OMe); 3.94 (3H, с, 10-OMe); 6.65 (1H, с, H-1);

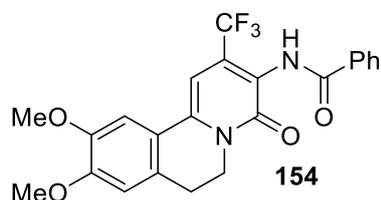
6.85 (1H, с, H-8); 6.92 (1H, с, H-11); 7.38-7.41 (2H, м, H Ph); 7.47-7.51 (1H, м, H Ph); 7.91-

7.93 (2H, м, H Ph); 8.63 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.0; 21.3;

21.9; 25.8; 41.9; 56.0; 56.2; 66.9; 97.6 (к, $J=4.3$); 107.3; 109.1; 120.2; 122.6 (к, $J=274.0$);

124.4; 127.7; 128.6; 129.9 (к, $J=33.0$); 132.2; 133.6; 135.8; 140.9; 148.3; 151.2; 161.2; 166.8.

Найдено, %: С 64.60; Н 5.41; N 5.57. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.79; Н 5.44; N 5.60.

***N*-(9,10-Диметокси-4-оксо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохи-****нолин-3-ил)бензамид (154).** Метод Б: выход 244 мг (55%),

светло-бежевые кристаллы, т. пл. 88-89°C (*i*-PrOH). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3327, 3006, 2965, 2936, 2834, 1674,

1651, 1602, 1555, 1516, 1479, 1398, 1275, 1245, 1213, 1173,

1158, 1139, 1097, 1028, 1004, 937, 827, 770, 710. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц):

2.92-2.95 (2H, м, 7-CH₂); 3.93 (3H, с, 9-OMe); 3.97 (3H, с, 10-OMe); 4.27-4.30 (2H, м, 6-

CH₂); 6.72 (1H, с, H-1); 6.74 (1H, с, H-8); 7.14 (1H, с, H-11); 7.43-7.48 (3H, м, H Ph); 7.91-

7.95 (2H, м, H Ph); 8.16 (1H, с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.2; 40.7;

56.1; 56.4; 97.8 (к, $J=4.3$); 107.9; 110.5; 120.5; 122.6 (к, $J=274.0$); 122.9 (к, $J=1.7$); 127.7;

128.5; 128.7; 132.3; 132.8 (к, $J=32.1$); 133.6; 140.7; 148.9; 151.6; 159.3; 167.1. Найдено, %:

С 62.40; Н 4.38; N 6.26. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.16; Н 4.31; N 6.30.

Синтез 3-амино-6,6-диметил-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]-

изохинолин-4-онов 155-157 (общая методика). Смесь 1 ммоль амида **97**, **134** или **147**, 4

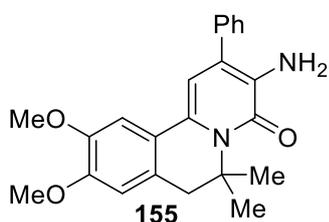
мл концентрированной H_2SO_4 и 3 мл H_2O кипятят в колбе с обратным холодильником в

течение 0.5-1.5 ч (контроль по данным ТСХ). Затем смесь охлаждают, выливают в 5 мл

холодной H_2O и при охлаждении обрабатывают 10% раствором NaOH до pH~7.

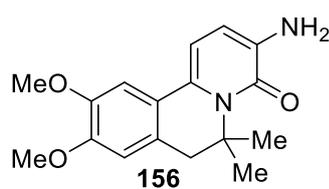
Выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой. Продукт очищают перекристаллизацией из EtOH.

3-Амино-6,6-диметил-9,10-диметокси-2-фенил-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-a]изохи-



нолин-4-он (155). Выход 256 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3484, 3372, 3048, 3018, 2972, 2957, 2859, 1633, 1568, 1561, 1523, 1460, 1345, 1282, 1267, 912, 885, 761, 705, 645. Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.73 (6H, с, 6-Me $_2$); 2.50 (2H, с, 7-CH $_2$); 3.89 (3H, с, 9-OMe); 3.90 (3H, с, 10-OMe); 6.73 (1H, с, H-1); 6.90 (1H, с, H-8); 7.22-7.26 (2H, м, H Ph); 7.39-7.43 (1H, м, H Ph); 7.47-7.52 (2H, м, H Ph); 7.61 (с, 1H, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 27.8 (2C); 34.4; 45.6; 56.0; 56.3; 101.3; 107.3; 109.9; 121.9; 122.3; 126.5; 126.8; 127.0; 129.7; 130.2; 131.9; 140.0; 146.0; 146.8; 159.3.

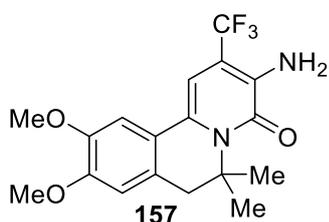
3-Амино-6,6-диметил-9,10-диметокси-6,7-дигидро-4H-пиридо[2,1-a]изохинолин-4-он



(156). Выход 192 мг (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3530, 3393, 3155, 2960, 2833, 1644, 1621, 1598, 1582, 15001, 1445, 1431, 1388, 1341, 1309, 1267, 1258, 1185, 1166, 1130, 1124, 1085, 895, 702, 647, 590.

Спектр ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (6H, с, 6-Me $_2$); 2.81 (2H, с, 7-CH $_2$); 3.90 (3H, с, 9-OMe); 3.93 (3H, с, 10-OMe); 6.53 (1H, д, $J=7.7$, H-1); 6.55 (1H, с, H-8); 6.89 (1H, с, H-11); 6.98 (1H, д, $J=7.7$, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 27.2 (2C); 41.5; 53.0; 56.3; 57.6; 102.0; 106.5; 111.4; 120.5; 122.7; 129.1; 141.8; 146.5; 150.3; 150.4; 160.1.

3-Амино-6,6-диметил-9,10-диметокси-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4H-пиридо-

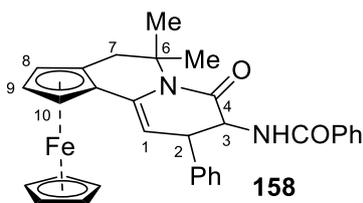


[2,1-a]изохинолин-4-он (157). Выход 258 мг (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. $>250^{\circ}\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3454, 3326, 3128, 3050, 2993, 2924, 2835, 1638, 1634, 1592, 1514, 1447, 1358, 1301, 1269, 1249, 1177, 1019, 894, 883, 856, 670, 667. Спектр

ЯМР ^1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (6H, с, 6-Me $_2$); 2.52 (2H, с, 7-CH $_2$); 3.90 (3H, с, 9-OMe); 3.92 (3H, с, 10-OMe); 6.75 (1H, с, H-1); 6.76 (1H, с, H-8); 7.00 (1H, с, H-11). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м. д.: 26.1 (2C); 40.4; 52.4; 56.1; 57.2; 96.8 (к, $J=3.5$); 104.6 (к, $J=32.8$); 109.6; 111.7; 121.4; 126.2 (к, $J=273.0$); 127.0 (к, $J=1.6$); 131.3; 133.2; 146.0; 148.4; 163.9.

Синтез тетрагидро-2H-ферроцено[а]хинолизинов 158, 159 (общая методика). Раствор 1 ммоль 3,4-дигидроферроцено[с]пиридина **36, 37** и 249 мг (1 ммоль) 4-бензилиден-2-фенилоксазол-5(4H)-она **1** в 10 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃-EtOAc, 10:1).

N-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2H-ферроцено[а]хинолизин-3-



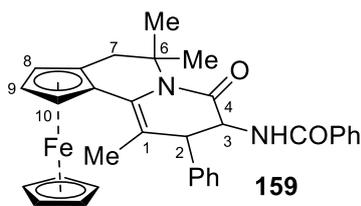
ил)бензамид (158). Выход 482 мг (91%), оранжевый порошок. По данным спектра ЯМР ¹H, продукт представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомера в соотношении 1:4.4. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3396, 3084, 3061, 3028, 2967, 2928, 2915,

1675, 1654, 1647, 1602, 1580, 1510, 1482, 1477, 1454, 1366, 1338, 1315, 1251, 1176, 1146, 1105, 1081, 1026, 1000, 820, 756, 701, 625. Найдено, %: С 72.68; Н 5.74; N 5.17. C₃₂H₃₀FeN₂O₂. Вычислено, %: С 72.46; Н 5.70; N 5.28.

Изомер *цис*-158. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.36 (3H, с, 6-Me); 1.88 (3H, с, 6-Me); 2.60 (1H, д, *J*=15.5, 7-CH); 3.15 (1H, д, *J*=15.5, 7-CH); 3.65-3.72 (1H, м, H-2); 4.06-4.10 (1H, м, H-9); 4.11 (5H, с, C₅H₅); 4.47 (1H, д, д, *J*=2.2, 1.1, H-8); 4.55 (1H, д, д, *J*=2.2, 1.1, H-10); 4.89 (1H, д, д, *J*=7.2, 5.4, H-3); 6.01 (1H, д, *J*=7.2, H-1); 6.93 (1H, д, *J*=5.4, 3-NHCOPh); 7.19-7.51* (8H, м, H Ph); 7.69-7.74 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 26.6; 28.7; 39.3; 40.6; 55.6; 58.9; 65.0; 66.1; 66.3; 70.5; 77.5; 80.8; 106.2; 127.0; 127.3; 128.2; 128.6; 128.8; 131.5; 134.3; 136.4; 138.1; 167.2; 167.9.

Изомер *транс*-158. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, с, 6-Me); 1.86 (3H, с, 6-Me); 2.49 (1H, д, *J*=15.5, 7-CH); 3.11 (1H, д, *J*=15.5, 7-CH); 3.90 (1H, д, д, *J*=13.1, 3.0, H-2); 4.02 (5H, с, C₅H₅); 4.15 (1H, т, *J*=2.3, H-9); 4.20-4.23 (1H, м, H-8); 4.24-4.27 (1H, м, H-10); 4.86 (1H, д, д, *J*=13.1, 8.6, H-3); 5.74 (1H, д, *J*=3.0, H-1); 6.50 (1H, д, *J*=8.6, 3-NHCOPh); 7.19-7.51* (8H, м, H Ph); 7.60-7.64 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 24.8; 29.4; 40.8; 44.1; 56.7; 59.0; 64.9; 66.1; 66.5; 70.6; 77.8; 81.1; 107.5; 127.0; 127.4; 128.3; 128.5; 128.9; 131.3; 134.4; 137.4; 140.4; 167.6; 169.2.

***N*-(1,6,6-Триметил-4-оксо-2-фенил-3,4,6,7-тетрагидро-2*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-3-ил)бензамид (159).**



Выход 528 мг (97%), оранжевый порошок. По данным спектра ЯМР ^1H , продукт представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомера в соотношении 1:1.6. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3351, 3093, 3062, 3029, 2964, 2927, 2857,

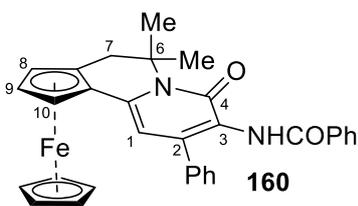
1697, 1637, 1603, 1578, 1524, 1491, 1455, 1339, 1259, 1199, 1174, 1105, 999, 822, 749, 696. Найдено, %: С 72.51; Н 5.90; N 5.17. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{FeN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.80; Н 5.92; N 5.15.

Изомер *цис*-159. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, с, 6-Me); 1.63 (3H, с, 6-Me); 2.17 (3H, с, 1-Me); 2.47 (1H, д, $J=15.3$, 7-CH); 3.23 (1H, д, $J=15.3$, 7-CH); 3.67-3.79 (1H, м, H-2); 4.15 (5H, с, C_5H_5); 4.16-4.19 (1H, м, H-9); 4.32 (1H, уш.с, H-8); 4.41 (1H, уш.с, H-10); 4.93 (1H, д. д, $J=7.9$, 5.4, H-3); 6.38 (1H, д, $J=5.4$, 3-NHCOPh); 7.17-7.25 (8H, м, H Ph); 7.60-7.76 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.1; 24.2; 29.3; 41.3; 49.8; 57.8; 59.1; 65.9; 66.6; 67.4; 70.2; 78.4; 82.1; 115.9; 127.0; 127.4; 128.4; 128.5; 128.7; 131.6; 131.7; 134.3; 139.0; 167.3; 169.8.

Изомер *транс*-159. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, с, 6-Me); 1.80 (3H, с, 6-Me); 1.95 (3H, с, 1-Me); 2.44 (1H, д, $J=14.6$, 7-CH); 3.10 (1H, д, $J=14.6$, 7-CH); 3.88 (1H, д, $J=14.3$, H-2); 4.07 (5H, с, C_5H_5); 4.09-4.13 (1H, м, H-9); 4.23 (1H, уш.с, H-8); 4.26 (1H, уш.с, H-10); 5.08 (1H, д. д, $J=14.3$, 9.5, H-3); 6.20 (1H, д, $J=9.5$, 3-NHCOPh); 7.25-7.41 (8H, м, H Ph); 7.46-7.52 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.4; 23.4; 29.5; 41.4; 48.6; 54.0; 59.7; 66.0; 66.4; 67.6; 70.0; 79.4; 82.4; 118.5; 127.0; 127.2; 128.2; 128.3; 129.5; 130.2; 131.2; 134.7; 137.9; 168.1; 169.7.

Синтез ферроцено[*a*]хинолизинов 160, 161 (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **158, 159** в 10 мл CHCl_3 при перемешивании добавляют 227 мг (1 ммоль) DDQ. Спустя 20 мин растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1).

***N*-(6,6-Диметил-4-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-3-ил)-**

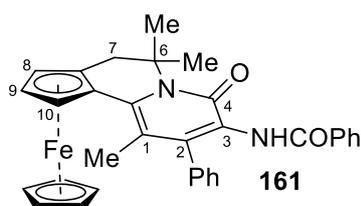


бензамид (160). Выход 312 мг (59%), оранжевый порошок, т. пл. 226-227°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3371, 3059, 3031, 2970, 2927, 1727, 1675, 1639, 1607, 1595, 1580, 1549, 1509, 1467, 1444, 1371, 1277, 1255, 1224, 1181, 1135, 1105, 1026,

1001, 821, 772, 709. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, с, 6-Me); 2.03 (3H,

с, 6-Me); 2.63 (1H, д, $J=15.8$, 7-CH); 3.37 (1H, д, $J=15.8$, 7-CH); 4.10 (5H, с, C_5H_5); 4.25 (1H, т, $J=2.3$, H-9); 4.37 (1H, д, д, $J=2.3$, 1.0, H-8); 4.60 (1H, д, д, $J=2.3$, 1.0, H-10); 6.54 (1H, с, H-1); 7.29-7.48 (6H, м, H Ph); 7.55-7.58 (2H, м, H Ph); 7.75-7.79 (2H, м, H Ph); 8.28 (1H, уш.с, 3-NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 25.0; 29.3; 41.1; 62.1; 65.1; 67.55; 67.57; 71.0; 75.9; 79.9; 105.2; 122.0; 126.9; 127.5; 128.1; 128.4; 128.6; 131.6; 134.8; 139.1; 141.1; 142.2; 161.9; 165.2. Найдено, %: С 72.94; Н 5.48; N 5.23. $C_{32}H_{28}FeN_2O_2$. Вычислено, %: С 72.73; Н 5.34; N 5.30.

***N*-(1,6,6-Триметил-4-оксо-2-фенил-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-3-ил)-**

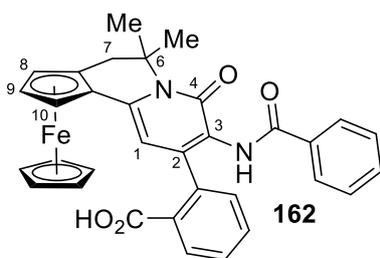


бензамид (161). Выход 385 мг (71%), оранжевый порошок, т. пл. 201-202°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3324, 3084, 3060, 3029, 2965, 2922, 2869, 1675, 1623, 1603, 1592, 1523, 1482, 1454, 1442, 1386, 1367, 1343, 1280, 1247, 1177, 1140, 1105,

1030, 1001, 939, 909, 892, 816, 776, 755, 708, 628. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, с, 6-Me); 1.97 (3H, с, 6-Me); 2.34 (3H, с, 1-Me); 2.54 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 3.33 (1H, д, $J=15.1$, 7-CH); 4.12 (5H, с, C_5H_5); 4.25 (1H, т, $J=2.4$, H-9); 4.35-4.39 (1H, м, H-8); 4.40-4.43 (1H, м, H-10); 7.22-7.41 (8H, м, H Ph); 7.56-7.65 (3H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 18.0; 22.8; 29.6; 41.3; 62.6; 67.0; 67.8; 69.3; 70.4; 76.6; 81.2; 113.0; 123.6; 127.4; 127.5; 128.0; 128.2; 128.5; 131.3; 134.7; 137.2; 140.0; 146.9; 161.5; 165.9. Найдено, %: С 72.76; Н 5.60; N 5.20. $C_{33}H_{30}FeN_2O_2$. Вычислено, %: С 73.07; Н 5.57; N 5.16.

Синтез соединений 162, 163 (общая методика). Смесь 1 ммоль 3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридина **36, 37** и 291 мг (1 ммоль) 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенилоксазол-5(4*H*)-она **14** в 10 мл MeCN кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем смесь охлаждают на ледяной бане, а выпавший осадок отфильтровывают и промывают холодным MeCN.

2-(3-Бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-2-ил)-

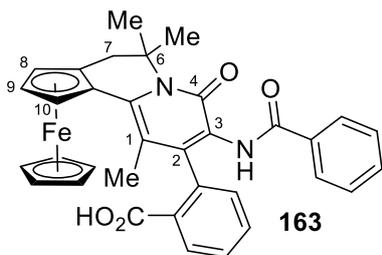


бензойная кислота (162). Выход 292 мг (51%), оранжевый порошок, т. пл. >250°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3275, 3082-2457, 1706, 1716, 1635, 1601, 1568, 1539, 1477, 1449, 1389, 1368, 1298, 1290, 1240, 1181, 1140, 1105, 1075, 1053, 1026, 1001, 932, 891, 827, 782, 770, 760, 713, 669, 655, 625. Спектр

ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, с, 6-Me); 1.95 (3H, с, 6-Me); 2.70 (1H, д, $J=16.0$, 7-CH); 3.43 (1H, д, $J=16.0$, 7-CH); 4.13 (5H, с, C_5H_5); 4.28 (1H, уш.с, H-9); 4.47

(1H, уш.с, H-8); 4.83 (1H, уш.с, H-10); 6.42 (1H, с, H-1); 7.10-7.44 (4H, м, H Ar); 7.45-7.60 (2H, м, H Ar); 7.72 (2H, д, $J=7.0$, H Ar); 7.80 (1H, д, $J=7.0$, H Ar); 9.39 (1H, уш.с, 3-NHCOPh); 12.75 (1H, уш.с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 24.5; 28.8; 40.1; 61.1; 65.1; 67.5 (2 C); 70.8; 75.0; 79.7; 104.1; 121.8; 127.4; 128.0; 128.8; 128.9; 129.4; 130.9; 131.1; 131.3; 133.9; 137.2; 143.2; 146.1; 161.3; 165.8; 167.9. Найдено, %: C 69.51; H 4.90; N 4.96. C₃₃H₂₈FeN₂O₄. Вычислено, %: C 69.24; H 4.93; N 4.89.

2-(3-Бензамидо-1,6,6-триметил-4-оксо-6,7-дигидро-4H-ферроцено[а]хинолизин-2-



ил)бензойная кислота (163). Выход 445 мг (76%), оранжевый порошок, т. пл. >250°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3324, 3094-2619, 1720, 1640, 1625, 1619, 1607, 1578, 1517, 1484, 1449, 1386, 1366, 1347, 1308, 1295, 1244, 1171, 1138, 1003, 943, 899, 853, 777, 750, 703. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-

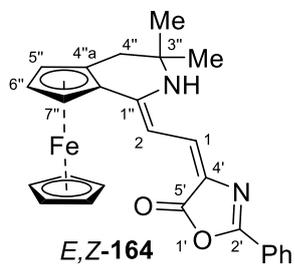
*d*₆), δ, м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, с, 6-Me); 1.85 (3H, с, 6-Me); 2.14 (3H, с, 1-Me); 2.68 (1H, д, $J=15.5$, 7-CH); 3.30 (1H, д, $J=15.5$, 7-CH); 4.17 (5H, с, C₅H₅); 4.26-4.32 (1H, м, H-9); 4.50-4.55 (2H, м, H-8, 10); 7.24 (1H, д, $J=7.6$, H Ar); 7.33 (2H, т, $J=7.5$, H Ar); 7.38-7.45 (2H, м, H Ar); 7.53 (1H, т, $J=7.6$, H Ar); 7.58 (2H, д, $J=7.4$, H Ar); 7.89 (1H, д, $J=7.6$, H Ar); 9.11 (1H, уш.с, 3-NHCOPh); 12.70 (1H, уш.с, CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 17.6; 22.6; 29.3; 40.4; 61.1; 66.9; 67.5; 69.2; 70.3; 76.0; 81.1; 112.3; 123.0; 127.4; 127.7; 127.9; 129.1; 129.6; 130.0; 131.0; 131.4; 134.4; 137.5; 139.0; 150.7; 161.0; 165.8; 167.2. Найдено, %: C 69.49; H 5.08; N 4.60. C₃₄H₃₀FeN₂O₄. Вычислено, %: C 69.63; H 5.16; N 4.78.

Синтез соединений 164, 165 (общая методика). Раствор 1 ммоль 3,4-дигидроферроцено[с]пиридина **36, 37** и 217 мг (1 ммоль) 4-(этоксиметил)-2-фенилоксазол-5(4H)-она **15** в 10 мл MeCN при перемешивании кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и растворитель удаляют при пониженном давлении. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃).

4-[2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридин-1(2H)-илиден)этилиден]-2-фенилоксазол-5(4H)-он (164). Выход 312 мг (69%), ярко-бордовый порошок. По данным спектра ЯМР ¹H, продукт представляет собой смесь *E,E*- и *E,Z*-изомеров в соотношении 1:2.9. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3273, 3088, 2969, 2910, 1710, 1611, 1588,

1568, 1544, 1489, 1465, 1448, 1396, 1382, 1355, 1338, 1313, 1285, 1254, 1231, 1192, 1180, 1170, 1123, 1105, 988, 963, 895, 852, 821, 749, 696, 668. Найдено, %: С 68.96; Н 5.28; N 6.34. $C_{26}H_{24}FeN_2O_2$. Вычислено, %: С 69.04; Н 5.35; N 6.19.

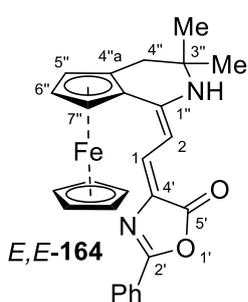
Изомер *E,Z*-164. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (3H, с, 3''-Me); 1.70 (3H, с,



3''-Me); 2.56 (1H, д, $J=15.5$, 4''-CH); 3.17 (1H, д, $J=15.5$, 4''-CH); 4.10 (5H, с, C_5H_5); 4.41 (1H, т, $J=2.5$, H-6''); 4.51-4.53* (1H, м, H-5''); 4.71-4.73 (1H, м, H-7''); 5.25 (1H, д, $J=11.2$, H-2); 6.94 (1H, д, $J=11.2$, H-1); 7.42-7.48* (3H, м, H-3''', 4''', 5'''); 7.90-7.96 (2H, м, H-2''', 6'''); 11.68 (1H, уш.с, 2''-NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.:

27.7 (3''-CH₃); 29.4 (3''-CH₃); 36.8 (4''-CH₂); 53.5 (C-3''); 67.1 (C-7''); 69.3 (C-6''); 70.1* (C-5''); 71.6* (C_5H_5); 73.4 (C-7''a); 81.6 (C-4''a); 93.8 (C-2); 116.4 (C-4'); 125.9 (C-2''', 6'''); 126.7 (C-3''', C-5'''); 128.7* (C-1'''); 130.3 (C-4'''); 131.6 (C-1); 150.0 (C-2'); 162.8 (C-1''); 168.5 (C-5').

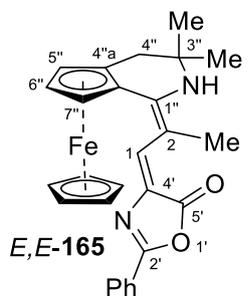
Изомер *E,E*-164. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.08 (3H, с, 3''-Me); 1.52 (3H, с,



3''-Me); 2.54 (1H, д, $J=15.5$, 4''-CH); 3.13 (1H, д, $J=15.5$, 4''-CH); 4.14 (5H, с, C_5H_5); 4.43 (1H, т, $J=2.3$, H-6''); 4.51-4.53* (1H, м, H-5''); 4.84-4.87 (1H, м, H-7''); 6.15 (1H, д, $J=13.9$, H-2); 6.18 (1H, уш.с, 2''-NH); 7.55 (1H, д, $J=13.9$, H-1); 7.42-7.48* (3H, м, H-3''', 4''', 5'''); 8.03-8.08 (2H, м, H-2''', 6'''). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 27.6 (3''-CH₃); 29.5 (3''-CH₃); 37.1 (4''-CH₂); 53.6 (C-3''); 66.3 (C-7''); 69.6 (C-6''); 70.1* (C-5'');

71.6* (C_5H_5); 73.1 (C-7''a); 82.1 (C-4''a); 94.2 (C-2); 119.4 (C-4'); 126.5 (C-2''', 6'''); 126.8 (C-3''', C-5'''); 128.7* (C-1'''); 129.7 (C-4'''); 130.7 (C-1); 155.3 (C-2'); 161.5 (C-1''); 168.8 (C-5').

4-[2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроферроцено[с]пиридин-1(2H)-илиден)пропилиден]-2-



фенилоксазол-5(4H)-он (*E,E*-165). Выход 368 мг (79%), ярко-бордовый порошок, т. пл. $>250^\circ C$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3327, 3093, 2971, 2913, 2863, 1704, 1614, 1596, 1563, 1500, 1472, 1452, 1396, 1378, 1352, 1336, 1319, 1297, 1260, 1230, 1188, 1157, 1124, 1105, 1013, 982, 874, 862, 842, 753, 695, 602. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J ,

Гц): 0.94 (3H, с, 3''-Me); 1.47 (3H, с, 3''-Me); 2.44 (3H, с, 2-Me); 2.50 (1H, д, $J=14.7$, 4''-CH); 2.96 (1H, д, $J=14.7$, 4''-CH); 4.24 (5H, с, C_5H_5); 4.36-4.41 (1H, м, H-5''); 4.44 (1H, т, $J=2.4$, H-6''); 4.72-4.74 (1H, м, H-7''); 5.43 (1H, с, 2''-NH); 7.41-7.45 (3H, м, H-3''', 4''', 5''');

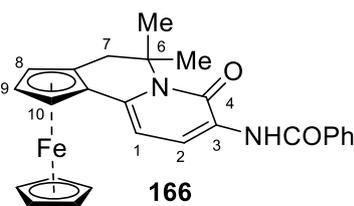
8.03-8.05 (2H, м, Н-2", 6"); 8.39 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 12.3 (3- CH_3); 26.8 (3"- CH_3); 29.4 (3"- CH_3); 37.6 (4"- CH_2); 53.0 (C-3"); 69.1 (C-6"); 69.5 (C-7"); 70.0 (C-4"a); 71.5 (C_5H_5); 73.6 (C-5"); 82.1 (C-7"a); 104.5 (C-2); 118.3 (C-4'); 126.2 (C-2", 6"); 127.3 (C-1"); 128.5 (C-3", C-5"); 130.2 (C-4"); 135.5 (C-1); 154.0 (C-2'); 161.9 (C-1"); 170.0 (C-5'). Найдено, %: С 69.74; Н 5.90; N 6.34. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.54; Н 5.62; N 6.01.

Синтез ферроцено[а]хинолизинов **166**, **167** (общая методика).

Метод I. Раствор соединений **164**, **165** в 8 мл ДМФА при перемешивании кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл холодной H_2O , выпавший осадок отфильтровывают и промывают H_2O . Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1).

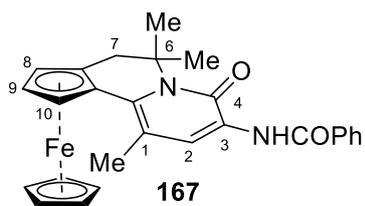
Метод II. Смесь 1 ммоль 3,4-дигидроферроцено[с]пиридина **36**, **37** и 217 мг (1 ммоль) азлактона **15** в 8 мл ДМФА при перемешивании кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 50 мл холодной H_2O , выпавший осадок отфильтровывают и промывают H_2O . Осадок очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl_3 -EtOAc, 10:1).

N-(6,6-Диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[а]хинолизин-3-ил)бензамид (**166**).



Выход 194 мг (43%, метод I), 154 мг (34%, метод II), оранжевый порошок, т. пл. 200-201°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3356, 3084, 2969, 2932, 2914, 1668, 1643, 1596, 1579, 1569, 1513, 1490, 1473, 1384, 1375, 1366, 1221, 1180, 1152, 1124,

1104, 1028, 1002, 819, 689, 668. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, с, 6-Me); 2.05 (3H, с, 6-Me); 2.62 (1H, д, $J=15.8$, 7-CH); 3.35 (1H, д, $J=15.8$, 7-CH); 4.06 (5H, с, C_5H_5); 4.22-4.27 (1H, м, Н-9); 4.33 (1H, уш.с, Н-8); 4.60 (1H, уш.с, Н-10); 6.52 (1H, д, д, $J=7.5$, 0.9, Н-1); 7.44-7.54 (3H, м, Н Ph); 7.94 (2H, д, $J=7.8$, Н Ph); 8.43 (1H, д, д, $J=7.5$, 0.9, Н-2); 9.33 (1H, уш.с, 3- NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 25.2; 29.5; 41.0; 62.3; 64.7; 67.3; 67.4; 70.9; 76.1; 79.4; 103.6; 121.5; 127.1; 127.5; 128.7; 131.7; 134.7; 139.4; 159.6; 165.4. Найдено, %: С 69.24; Н 5.30; N 6.11. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FeN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.04; Н 5.35; N 6.19.

***N*-(1,6,6-Триметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-3-ил)бензамид**

(167). Выход 233 мг (50%, метод I), 214 мг (46%, метод II)

оранжевый порошок, т. пл. 217-218°C. ИК спектр (КВг), ν , cm^{-1}

1 : 3376, 3091, 2994, 2961, 2914, 1670, 1640, 1594, 1546, 1515, 1490, 1464, 1452, 1445, 1405, 1383, 1363, 1240, 1176, 1139,

1105, 1018, 999, 909, 889, 822, 809, 802, 775, 758, 748, 703, 695, 687, 664, 633, 608. Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.26 (3H, с, 6-Me); 1.96 (3H, с, 6-Me); 2.55 (1H, д, *J*=15.1,

7-CH); 2.57 (3H, с, 1-Me); 3.33 (1H, д, *J*=15.1, 7-CH); 4.12 (5H, с, C_5H_5); 4.21 (1H, т, *J*=2.4,

H-9); 4.37 (1H, д, д, *J*=2.4, 1.0, H-8); 4.45 (1H, д, д, *J*=2.4, 1.0, H-10); 7.43-7.48 (2H, м, H

Ph); 7.50-7.54 (1H, м, H Ph); 7.93-7.96 (2H, м, H Ph); 8.34 (1H, с, H-2); 9.33 (1H, уш.с, 3-

NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 20.1; 23.0; 29.9; 41.5; 62.6; 66.9; 67.4; 68.0;

70.4; 76.7; 80.6; 114.2; 125.4; 127.1; 127.3; 128.6; 131.8; 134.6; 135.2; 159.3; 165.4.

Найдено, %: C 69.39; H 5.40; N 5.87. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 69.54; H 5.62; N

6.01.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан способ получения 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-онов, основанный на превращении амидов 3-амино-4-арил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-она в 7-арил-4,7-дигидрооксазоло[5,4-*b*]пиридины, окисляющихся в реакционной среде до 7-арил-4,7-оксазоло[5,4-*b*]пиридинов и последующим их гидролизе.
2. Разработан синтез пиридо[2,1-*a*]изохинолин-4-онов взаимодействием 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов с 2-арил-4-(1-этокси(гидрокси)метилен)-1,3-оксазол-5(4*H*)-онами. Предложен механизм этой реакции, выделены и охарактеризованы ее интермедиаты, найдены ограничения, установлено влияние строения исходных соединений и условий на выход и состав продуктов.
3. Впервые установлено, что 1-алкил-(*rac*)-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридины вступают во взаимодействие с 4-бензилиден-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-оном и с 2-фенил-4-(1-этоксиметилен)оксазол-5(4*H*)-онами с образованием ранее неизвестных производных 3-амино-6,7-дигидроферроцено[*a*]хинолизин-4-она. Выделены и охарактеризованы промежуточные продукты.
4. Изучено взаимодействие 4-(3-оксоизобензофуран-1(3*H*)-илиден)-2-фенил-1,3-оксазол-5(4*H*)-она и 2-фенил-4-(2,2,2-трифторацетил)оксазол-5(4*H*)-она с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-алкил-3,4-дигидроферроцено[*c*]пиридинами и показано, что продуктами этих реакций являются ранее неизвестные 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойные кислоты, 2-(3-бензамидо-6,6-диметил-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-ферроцено[*a*]хинолизин-2-ил)бензойные кислоты и 3-бензамидо-2-(трифторметил)-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолины.
5. Установлено, что 2-(3-бензамидо-4-оксо-6,7-дигидро-4*H*-пиридо[2,1-*a*]изохинолин-2-ил)бензойные кислоты при нагревании с гидразингидратом подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием ранее неизвестных 9,10-дигидро-6*H*-бензо[*c*]изохинолино[1,2-*g*][1,7]нафтиридин-5,7-дионов.
6. Показано, что эфиры 7-арилоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-карбоновых кислот, а также 4-арил-1*H*-оксазоло[5,4-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридины при нагревании в присутствии хлорида алюминия способны перегруппировываться в соответствующие производные бензо[*c*][1,7]нафтиридин-4(3*H*)-она.

7. Изучены фотофизические свойства синтезированных соединений и установлены закономерности влияния на них строения. Из числа синтезированных соединений найдены эффективные люминофоры.

Перспективы дальнейшей разработки темы автор диссертационного исследования видит в расширении области применения разработанных подходов синтеза новых производных 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она, например, аннелированных другими гетероциклическими системами. Полученные таким образом производные 3-амино-4-арилпиридин-2(1*H*)-она, имеющие в своей структуре фрагмент аминокислоты, представляют интерес как перспективные биологически активные соединения и люминесцентные зонды для визуализации биохимических процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sośnicki, J. G. Pyridones – Powerful Precursors for the Synthesis of Alkaloids, Their Derivatives, and Alkaloid-Inspired Compounds / J. G. Sośnicki, T. J. Idzik // *Synthesis*. – 2019. – Vol. 51. – P. 3369–3396. – DOI: 10.1055/s-0037-1611844.
2. Mishra, P. S. Synthetic Routes and Natural Sources of 2-Pyridone Derivatives and Their Pharmacological Activity / P. S. Mishra, R. V, V. A. M // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2017. – Vol. 10. – P. 87–94. – DOI: 10.22159/ajpcr.2017.v10i7.17989.
3. Liu, Y. M. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current Status, Recent Progress, and Emerging Targets / Y. M. Liu, K. Nepali, J. P. Liou // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60. – P. 527–553. – DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00935.
4. Hamama, W. S. Developments in the Chemistry of 2-Pyridone / W. S. Hamama, M. Waly, I. El-Hawary, H. H. Zoorob // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1730–1759. – DOI: 10.1080/00397911.2013.862836.
5. Heravi, M. M. Recent Advances in Synthesis of 2-Pyridones: A Key Heterocycle Is Revisited / M. M. Heravi, H. Hamidi // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2013. – Vol. 10. – P. 265–273. – DOI: 10.1007/s13738-012-0155-7.
6. Torres, M. New Synthetic Methods to 2-Pyridone Rings / M. Torres, S. Gil, M. Parra // *Curr. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 9. – P. 1757–1779. – DOI: 10.2174/138527205774610886.
7. Pan, S. Transition metal catalysed direct construction of 2-pyridone scaffolds through C-H bond functionalizations / S. Pan, S. Sarkar, B. Ghosh, R. Samanta // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – P. 10516–10529. – DOI: 10.1039/d1ob01856f.
8. Fearon, D. Synthesis and Profiling of a 3-Aminopyridin-2-one-based Kinase Targeted Fragment Library: Identification of 3-Amino-5-(pyridin-4-yl)pyridin-2(1*H*)-one Scaffold for Monopolar Spindle 1 (MPS1) and Aurora Kinases Inhibition / D. Fearon, I. M. Westwood, R. L. M. van Montfort, R. Bayliss, K. Jones, V. Bavetsias // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 26. – P. 3021–3029. – DOI: 10.1016/j.bmc.2018.04.033.
9. Lim, N. K. A Fit for Purpose Synthesis of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor GDC-0852 / N. K. Lim, H. Zhang, C. G. Sowell, F. Gosselin // *Tetrahedron Lett.* – 2020. – Vol. 61. – P. 152447. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152447.
10. Crawford, J. J. Stereochemical Differences in Fluorocyclopropyl Amides Enable Tuning of Btk Inhibition and Off-Target Activity / J. J. Crawford, W. Lee, A. R. Johnson, K. J. Delatorre, J. Chen, C. Eigenbrot, J. Heidmann, S. Kakiuchi-Kiyota, A. Katewa, J. R. Kiefer,

- L. Liu, J. W. Lubach, D. Misner, H. Purkey, K. Reif, J. Vogt, H. Wong, C. Yu, W. B. Young // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1588–1597. – DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00249.
11. Semple, G. Pyridone-Based Peptidomimetic Inhibitors of Interleukin-1 β -Converting Enzyme (ICE) / G. Semple, D. M. Ashworth, G. R. Baker, A. R. Batt, A. J. Baxter, D. W. Benzies, L. H. Elliot, D. M. Evans, R. J. Franklin, P. Hudson, P. D. Jenkins, G. R. Pitt, D. P. Rooker, A. Sheppard, M. Szelke, S. Yamamoto, Y. Isomura // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – Vol. 7. – P. 1337–1342. – DOI: 10.1016/S0960-894X(97)00220-5.
12. Bernstein, P. R. Nonpeptidic Inhibitors of Human Leukocyte Elastase. 3. Design, Synthesis, X-ray Crystallographic Analysis, and Structure-Activity Relationships for a Series of Orally Active 3-Amino-6-phenyl-2-pyridinyl Trifluoromethyl Ketones / P. R. Bernstein, D. Andisik, P. K. Bradley, C. B. Bryant, C. Ceccarelli, J. R. Damewood, R. Earley, P. D. Edwards, S. Feeney, B. C. Gomes, B. J. Kosmider, G. B. Steelman, R. M. Thomas, E. P. Vacek, C. A. Veale, J. C. Williams, D. J. Wolanin, S. A. Woolson // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 3313–3326. – DOI: 10.1021/jm00046a016.
13. Zhang, L. Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease Provides a Basis for Design of Improved α -Ketoamide Inhibitors / L. Zhang, D. Lin, X. Sun, U. Curth, C. Drosten, L. Sauerhering, S. Becker, K. Rox, R. Hilgenfeld // *Science*. – 2020. – Vol. 368. – P. 409–412. – DOI: 10.1126/science.abb3405.
14. Mengist, H. M. Designing of Improved Drugs for COVID-19: Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease M^{pro} / H. M. Mengist, X. Fan, T. Jin // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2020. – Vol. 5. – P. 67. – DOI: 10.1038/s41392-020-0178-y.
15. Ettari, R. Development of Novel Peptidomimetics Containing a Vinyl Sulfone Moiety as Proteasome Inhibitors / R. Ettari, C. Bonaccorso, N. Micale, C. Heindl, T. Schirmeister, M. L. Calabrò, S. Grasso, M. Zappalà // *ChemMedChem*. – 2011. – Vol. 6. – P. 1228–1237. – DOI: 10.1002/cmdc.201100093.
16. Yu, M. Discovery of 4-(Dihydropyridinon-3-yl)amino-5-methylthieno[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives as Potent Mnk Inhibitors: Synthesis, Structure-activity Relationship Analysis and Biological Evaluation / M. Yu, P. Li, S. K. C. Basnet, M. Kumarasiri, S. Diab, T. Teo, H. Albrecht, S. Wang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 95. – P. 116–126. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.03.032.

17. Loughlin, W.A. 2-Oxo-1,2-dihydropyridinyl-3-yl Amide-based GPa Inhibitors: Design, Synthesis and Structure-activity Relationship Study / W. A. Loughlin, I. D. Jenkins, N. D. Karis, S. S. Schweiker, P. C. Healy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 111. – P. 1–14. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.031.
18. Gado, F. Identification of the First Synthetic Allosteric Modulator of the CB 2 Receptors and Evidence of Its Efficacy for Neuropathic Pain Relief / F. Gado, L. Di Cesare Mannelli, E. Lucarini, S. Bertini, E. Cappelli, M. Digiacomo, L. A. Stevenson, M. Macchia, T. Tuccinardi, C. Ghelardini, R. G. Pertwee, C. Manera // *J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 62. – P. 276–287. – DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00368.
19. Brown, F. J. Design of Orally Active, Non-Peptidic Inhibitors of Human Leukocyte Elastase / F. J. Brown, D. W. Andisik, P. R. Bernstein, C. B. Bryant, C. Ceccarelli, J. R. Damewood, P. D. Edwards, R. A. Earley, S. Feeney, R. C. Green, B. Gomes, B. J. Kosmider, R. D. Krell, A. Shaw, G. B. Steelman, R. M. Thomas, E. P. Vacek, C. A. Veale, P. A. Tuthill, P. Warner, J. C. Williams, D. J. Wolanin, S. A. Woolson // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 1259–1261. – DOI: 10.1021/jm00035a004.
20. Warner, P. Non-peptidic Inhibitors of Human Leukocyte Elastase. 1. The Design and Synthesis of Pyridone-Containing Inhibitors / P. Warner, R. C. Green, B. Gomes, A. M. Strimpler, // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 3090–3099. – DOI: 10.1021/jm00045a014.
21. Verissimo, E. Design and Synthesis of Novel 2-Pyridone Peptidomimetic Falcipain 2/3 Inhibitors / E. Verissimo, N. Berry, P. Gibbons, M. L. S. Cristiano, P. J. Rosenthal, J. Gut, S. A. Ward, P. M. O'Neill // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 4210–4214. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.05.068.
22. Kusakabe, K. I. Design, Synthesis, and Binding Mode Prediction of 2-Pyridone-based Selective CB2 Receptor Agonists / K. I. Kusakabe, Y. Tada, Y. Iso, M. Sakagami, Y. Morioka, N. Chomei, S. Shinonome, K. Kawamoto, H. Takenaka, K. Yasui, H. Hamana, K. Hanasaki // *Bioorganic Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 2045–2055. – DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.006.
23. Li, Y. H. 3-Urea-1-(phenylmethyl)-pyridones as Novel, Potent, and Selective EP 3 Receptor Antagonists / Y. H. Li, P. S. Tseng, K. A. Evans, J. P. Jaworski, D. M. Morrow, H. E. Fries, C. W. Wu, R. M. Edwards, J. Jin, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 6744–6747. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.08.137.

24. Meesters, C. A Chemical Inhibitor of Jasmonate Signaling Targets JAR1 in *Arabidopsis Thaliana* / C. Meesters, T. Mönig, J. Oeljeklaus, D. Krahn, C. S. Westfall, B. Hause, J. M. Jez, M. Kaiser, E. Kombrink // *Nat. Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 830–836. – DOI: 10.1038/nchembio.1591.
25. Ward, A. Amrinone A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use / A. Ward, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery // *Drugs.* – 1983. – Vol. 26. – P. 468–502. – DOI: 10.2165/00003495-198326060-00002.
26. Pashev, A. S. Synthetic Approaches Toward the Benzo[*a*]Quinolizidine System. A Review / A. S. Pashev, N. T. Burdzhiev, E. R. Stanoeva // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2016. – Vol. 48. – P. 425–467. – DOI: 10.1080/00304948.2016.1234820.
27. Akinboye, E. S. Biological Activities of Emetine / E. S. Akinboye, O. Bakare // *Open Nat. Prod. J.* – 2011. – Vol. 4. – P. 8–15. – DOI: 10.2174/1874848101104010008.
28. Chrzanowska, M. Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids: 2004–2015 / M. Chrzanowska, A. Grajewska, M. D. Rozwadowska // *Chem. Rev.* – 2016. – Vol. 116. – P. 12369–12465. – DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00315.
29. Johannes, M. A Ring-closing Metathesis-based Approach to the Synthesis of (+)-Tetrabenazine / M. Johannes, K.-H. Altmann // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 3752–3755. – DOI: 10.1021/ol301612q.
30. Siva Senkar Reddy, N. The Stereoselective Total Synthesis of (–)-Dihydrotetrabenazine / N. Siva Senkar Reddy, A. Srinivas Reddy, J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 6916–6918. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.10.017.
31. Chrzanowska, M. Asymmetric Synthesis of (R)-(+)- and (S)-(–)-2,3-Methylenedioxy-8-oxoberbine (Gusanlung D) / M. Chrzanowska, A. Dreas, M. D. Rozwadowska // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1113–1120. – DOI: 10.1016/j.tetasy.2004.02.017.
32. Liu, X. Natural Alkaloid 8-Oxo-epiberberine Inhibited TGF- β 1-triggered Epithelial-mesenchymal Transition by Interfering Smad3 / X. Liu, Y. Zhang, G.-J. Zhou, Y. Hou, Q. Kong, J.-J. Lu, Q. Zhang, X. Chen // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 404. – P. 115179. – DOI: 10.1016/j.taap.2020.115179.
33. Han, A. R. Isoquinoline Alkaloids from *Corydalis pallida* / A.-R. Han, H. R. Kim, Y. S. Kil, U. Kang, D. S. Jang, E. K. Seo // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – Vol. 54. – P. 1020–1022. – DOI: 10.1007/s10600-018-2541-6.

34. Bentley, K. W. β -Phenylethylamines and the Isoquinoline Alkaloids / K. W. Bentley // Nat. Prod. Rep. – 2001. – Vol. 18. – P. 148–170. – DOI: 10.1039/A909672H.
35. Nishiyama, T. Total Synthesis of Two 8-Oxoprotoberberine Alkaloids: Alangiumkaloids A and B / T. Nishiyama, M. Hironaka, M. Taketomi, E. Taguchi, R. Kotouge, Y. Shigemori, N. Hatae, M. Ishikura, T. Choshi // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – Vol. 2018. – P. 673–678. – DOI: 10.1002/ejoc.201701557.
36. Kulkarni, S. K. Berberine: a Plant Alkaloid with Therapeutic Potential for Central Nervous System Disorders / S. K. Kulkarni, A. Dhir // Phyther. Res. – 2010. – Vol. 24. – P. 317–324. – DOI: 10.1002/ptr.2968.
37. Sharma, N. *Thalictrum foliolosum*: A Lesser Unexplored Medicinal Herb from the Himalayan Region as a Source of Valuable Benzyl Isoquinoline Alkaloids / N. Sharma, V. Kumar, M. P. Chopra, A. Sourirajan, K. Dev, M. El-Shazly // J. Ethnopharmacol. – 2020. – Vol. 255. – P. 112736. – DOI: 10.1016/j.jep.2020.112736.
38. Jung, M. Antidiabetic Agents from Medicinal Plants / M. Jung, M. Park, H. Lee, Y.-H. Kang, E. Kang, S. Kim // Curr. Med. Chem. – 2006. – Vol. 13. – P. 1203–1218. – DOI: 10.2174/092986706776360860.
39. Yue, S. J. System Pharmacology-based Dissection of the Synergistic Mechanism of Huangqi and Huanglian for Diabetes Mellitus / S.-J. Yue, J. Liu, W.-W. Feng, F.-L. Zhang, J.-X. Chen, L.-T. Xin, C. Peng, H.-S. Guan, C.-Y. Wang, D. Yan // Front. Pharmacol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1–17. – DOI: 10.3389/fphar.2017.00694.
40. Wang, Y. M. Isoquinolines from National Herb *Corydalis Tomentella* and Neuroprotective Effect Against Lipopolysaccharide-induced BV2 Microglia Cells / Y.-M. Wang, W.-Z. Ming, H. Liang, Y.-J. Wang, Y.-H. Zhang, D.-L. Meng, // Bioorg. Chem. – 2020. – Vol. 95. – P. 103489. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103489.
41. Hostalkova, A. Isoquinoline Alkaloids from *Berberis Vulgaris* as Potential Lead Compounds for the Treatment of Alzheimer's Disease / A. Hostalkova, J. Marikova, L. Opletal, J. Korabecny, D. Hulcova, J. Kunes, L. Novakova, D. I. Perez, D. Jun, T. Kucera, V. Andrisano, T. Siatka, L. Cahlikova // J. Nat. Prod. – 2019. – Vol. 82. – P. 239–248. – DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00592.
42. Li, C. Oxyberberine, a Novel Gut Microbiota-Mediated Metabolite of Berberine, Possesses Superior Anti-Colitis Effect: Impact on Intestinal Epithelial Barrier, Gut Microbiota Profile and TLR4-MyD88-NF-KB Pathway / C. Li, G. Ai, Y. Wang, Q. Lu, C. Luo, L. Tan, G. Lin,

- Y. Liu, Y. Li, H. Zeng, J. Chen, Z. Lin, Y. Xian, X. Huang, J. Xie, Z. Su // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 152. – P. 104603. – DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104603.
43. Guo, W. Integrating Network Pharmacology and Pharmacological Evaluation for Deciphering the Action Mechanism of Herbal Formula Zuojin Pill in Suppressing Hepatocellular Carcinoma / W. Guo, J. Huang, N. Wang, H.-Y. Tan, F. Cheung, F. Chen, Y. Feng // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1185–1205. – DOI: 10.3389/fphar.2019.01185.
44. Pailee, P. Protoberberine Alkaloids and Cancer Chemopreventive Properties of Compounds from *Alangium Salviifolium* / P. Pailee, V. Prachyawarakorn, C. Mahidol, S. Ruchirawat, P. Kittakoop // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – № 20–21. – P. 3809–3814. – DOI: 10.1002/ejoc.201100423.
45. Kanintronkul, Y. Overcoming Multidrug Resistance in Human Lung Cancer with Novel Benzo[*a*]quinolizin-4-ones / Y. Kanintronkul, R. Worayuthakarn, N. Thasana, P. Winayanuwattikun, K. Pattanapanyasat, R. Surarit, S. Ruchirawat, J. Svasti // *Anticancer Res.* – 2011. – Vol. 928. – P. 921–927.
46. Ning, H. Discovery of Oxyepiberberine as a Novel Tubulin Polymerization Inhibitor and an Anti-Colon Cancer Agent against LS-1034 Cells / H. Ning, W. Lu, Q. Jia, J. Wang, T. Yao, S. Lv, Y. Li, H. Wen // *Invest. New Drugs.* – 2021. – Vol. 39. – P. 386–393. – DOI: 10.1007/s10637-020-01006-0.
47. Barbosa-Filho, J. M. Anti-Inflammatory Activity of Alkaloids: A Twenty-Century Review / J. M. Barbosa-Filho, M. R. Piuvezam, M. D. Moura, M. S. Silva, K. V. B. Lima, E. V. L. Da-Cunha, I. M. Fachine, O. S. Takemura // *Rev. Bras. Farmacogn.* – 2006. – Vol. 16. – P. 109–139. – DOI: 10.1590/S0102-695X2006000100020.
48. Küpeli, E. A Comparative Study on the Anti-Inflammatory, Antinociceptive and Antipyretic Effects of Isoquinoline Alkaloids from the Roots of Turkish *Berberis* Species / E. Küpeli, M. Koşar, E. Yeşilada, K. H. C. Başer // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 72. – P. 645–657. – DOI: 10.1016/s0024-3205(02)02200-2.
49. Li, C. L. Comparison of Anti-Inflammatory Effects of Berberine, and Its Natural Oxidative and Reduced Derivatives from Rhizoma Coptidis *in Vitro* and *in Vivo* / C.-L. Li, L.-H. Tan, Y.-F. Wang, C.-D. Luo, H.-B. Chen, Q. Lu, Y.-C. Li, X.-B. Yang, J.-N. Chen, Y.-H. Liu, J.-H. Xie, Z.-R. Su // *Phytomedicine.* – 2019. – Vol. 52. – P. 272–283. – DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.228.

50. Kulakov, I. V. Synthesis, Structure and Biological Activity 3-(Arylmethyl)aminopyridine-2(1*H*)-ones and 1*H*-Pyrido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ones / I. V. Kulakov, I. V. Palamarchuk, Z. T. Shulgau, T. M. Seilkhanov, Y. V. Gatilov, A. S. Fisyuk // *J. Mol. Struct.* – 2018. – Vol. 1166. – P. 262–269. – DOI: 10.1016/j.molstruc.2018.04.036.
51. Kulakov, I. V. Synthesis and Antiradical Activity of 4-Aryl(hetaryl)-substituted 3-Aminopyridin-2(1*H*)-ones / I. V. Kulakov, M. V. Matsukevich, Z. T. Shulgau, S. Sergazy, T. M. Seilkhanov, A. Puzari, A. S. Fisyuk // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51. – P. 991–996. – DOI: 10.1007/s10593-016-1809-7.
52. Shatsauskas, A. Synthesis and Application of New 3-Amino-2-pyridone Based Luminescent Dyes for ELISA / A. Shatsauskas, Y. Shatalin, V. Shubina, Y. Zablodtskii, S. Chernenko, A. Samsonenko, A. Kostyuchenko, A. Fisyuk // *Dye. Pigment.* – 2021. – Vol. 187. – P. 109072. – DOI: 10.1016/j.dyepig.2020.109072.
53. Shatsauskas, A. L. Synthesis and Photophysical Properties of 3-Amino-4-arylpyridin-2(1*H*)-ones / A. L. Shatsauskas, A. A. Abramov, S. A. Chernenko, A. S. Kostyuchenko, A. S. Fisyuk // *Synthesis.* – 2020. – Vol. 52. – P. 227–238. – DOI: 10.1055/s-0039-1690231.
54. Åberg, V. Design, Synthesis and Evaluation of Peptidomimetics Based on Substituted Bicyclic 2-Pyridones—Targeting Virulence of Uropathogenic *E. coli*. / V. Åberg, M. Sellstedt, M. Hedenström, J. S. Pinkner, S. J. Hultgren, F. Almqvist // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 7563–7581. – DOI: 10.1016/j.bmc.2006.07.017.
55. Sellstedt, M. Synthesis of a Novel Tricyclic Peptidomimetic Scaffold / M. Sellstedt, F. Almqvist // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10. – P. 4005–4007. – DOI: 10.1021/ol801506y.
56. Ban, H. Synthesis of SMP-797: A New Potent ACAT Inhibitor / H. Ban, M. Muraoka, N. Ohashi // *Tetrahedron.* – 2005. – Vol. 61. – P. 10081–10092. – DOI: 10.1016/j.tet.2005.08.009.
57. Messaoudi, S. An Expedient Copper-Catalyzed Access to 3-Aminoquinolinones, 3-Aminocoumarins and Anilines Using Sodium Azide / S. Messaoudi, J. D. Brion, M. Alami // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – Vol. 352. – P. 1677–1687. – DOI: 10.1002/adsc.201000149.
58. Yure, M. V. 7-Trifluoromethyl-5-phenyl-2-oxo-(1*H*)-oxazolo[5,4-*b*]pyridine and Some of Its Properties / M. V. Yure, D. V. Shantare, E. Y. Gurdinietse // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1996. – Vol. 32. – P. 473–476. – DOI: 10.1007/BF01165915.
59. Ban, H. Synthesis and Biological Activity of Novel 4-Phenyl-1,8-naphthyridin-2(1*H*)-on-3-yl Ureas: Potent Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase Inhibitor with Improved Aqueous

- Solubility / H. Ban, M. Muraoka, K. Ioriya, N. Ohashi // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 44–48. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.09.056.
60. Zhang, X. Design and Synthesis of 6-Amino-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinecarboxylic Acids as β -Sheet Peptidomimetics / X. Zhang, A. C. Schmitt, C. P. Decicco // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 9663–9666. – DOI: 10.1016/S0040-4039(02)02447-4.
61. Fisyuk, A. S. Camps Reaction and Related Cyclizations / A. S. Fisyuk, A. S. Kostyuchenko, D. S. Goncharov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 56. – P. 1863–1892. – DOI: 10.1134/S1070428020110019.
62. Maquestiau, A. Étude de la Réactivité D'Ylideneoxazoline-5-ones vis-à-Vis de Composés Enaminocarbonyles / A. Maquestiau, J.-J. Vanden Eynde, P. Papeux // *Bull. des Sociétés Chim. Belges.* – 2010. – Vol. 94. – P. 849–857. – DOI: 10.1002/bscb.19850941112.
63. Vanden Eynde, J. J. Microwave-Mediated Domino Reactions in Dry Medium. Preparation of Dihydropyridinones and Pyridinones Structurally Related to Hantzsch Esters / J. J. Vanden Eynde, N. Labuche, Y. Van Haverbeke // *Synth. Commun.* – 1997. – Vol. 27. – P. 3683–3690. – DOI: 10.1080/00397919708007288.
64. Cunha, S. Synthesis of Multi-Functionalized 1-Azabicycles through MAOS Acid Catalyzed Formal Aza-[3+3]cycloaddition of Heterocyclic Enaminones with Oxazolones / S. Cunha, R. F. dos Santos Filho, K. H. Saraiva, A. V. Azevedo-Santos, D. Menezes // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54. – P. 3366–3370. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.04.055.
65. Chiba, T. Studies on Amino Acid Derivatives. IV. Synthesis of 3-Amino-2(1*H*)-pyridone Derivatives Using 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5-oxazolone / T. Chiba, T. Takahashi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – Vol. 33. – P. 2731–2734. – DOI: 10.1248/cpb.33.2731.
66. Chiba, T. Studies on Amino Acid Derivatives. V. Synthesis of Pyridobenzazoles / T. Chiba, T. Takahashi, C. Kaneko // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – Vol. 33. – P. 4002–4004. – DOI: 10.1248/cpb.33.4002.
67. Benovsky, P. Aza-Annulation as a Versatile Approach to the Synthesis of Non-Benzodiazepene Compounds for the Treatment of Sleep Disorders / P. Benovsky, J. R. Stille // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38. – P. 8475–8478. – DOI: 10.1016/S0040-4039(97)10297-0.
68. Worayuthakarn, R. Three Distinct Reactions of 3,4-Dihydroisoquinolines with Azlactones: Novel Synthesis of Imidazoloisoquinolin-3-ones, Benzo[*a*]quinolizin-4-ones, and

- Benzo[*d*]azocin-4-ones / R. Worayuthakarn, N. Thasana, S. Ruchirawat // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8. – P. 5845–5848. – DOI: 10.1021/ol062429m.
69. Горленко, В. А. Органическая химия Части V-VI: Учебное пособие / В. А. Горленко, Л. В. Кузнецова, Е. А. Яныкина. – М.: Изд-во МПГУ. – 2012. – С. 398. – Текст: электронный. – URL: <https://znanium.com/catalog/product/757756> (дата обращения: 05.11.2021). – Режим доступа: по подписке.
70. Эльдерфильд, Р. Гетероциклические соединения / Р. Эльдерфильд. – М.: Изд-во иностр. лит-ры. – Т. 5. – 1961. – С. 602.
71. Plöchl, J. Ueber Phenylglycidasäure (Phenylloxacrylsäure) / J. Plöchl // *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft.* – 1883. – Vol. 16. – P. 2815–2825. – DOI: 10.1002/cber.188301602235.
72. Erlenmeyer, E. Ueber Die Condensation Der Hippursäure Mit Phtalsäureanhydrid Und Mit Benzaldehyd / E. Erlenmeyer // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1893. – Vol. 275. – P. 1–8. – DOI: 10.1002/jlac.18932750102.
73. Erlenmeyer, E. Zwei Neue Synthesen Des Tyrosins / E. Erlenmeyer, J. T. Halsey // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1899. – Vol. 307. – P. 138–145. – DOI: 10.1002/jlac.18993070107.
74. Erlenmeyer, E. Zur Kenntniss Der α -Amidosäuren / E. Erlenmeyer // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1900. – Vol. 33. – P. 2036–2041. – DOI: 10.1002/cber.190003302104.
75. Erlenmeyer, E. Ueber Azlactone Und Ihre Umwandlungsproducte / E. Erlenmeyer // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1904. – Vol. 337. – P. 265–271. – DOI: 10.1002/jlac.19043370302.
76. Wang, Z. Erlenmeyer-Plöchl Azlactone Synthesis. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA. – 2010. – Vol. 217. – P. 997–1000. – DOI: 10.1002/9780470638859.conrr217.
77. Rostami, M. Novel and Chemoselective One-pot Synthesis of 4-Arylidene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones Starting from Benzyl Alcohols Promoted by [(C₁₄H₂₄N₄)₂W₁₀O₃₂]-[bmim]NO₃ / M. Rostami, A. R. Khosropour, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad // *Monatsh. Chem.* – 2011. – Vol. 142. – P. 1175–1180. – DOI: 10.1007/s00706-011-0533-3.
78. Paul, S. Calcium Acetate Catalyzed Synthesis of 4-Arylidene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones Under Solvent-free Conditions / S. Paul, P. Nanda, R. Gupta, A. Loupy // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45. – P. 425–427. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2003.10.125.

79. Krawczyk, P. Experimental and Theoretical Insight Into Spectroscopic Properties and Bioactivity of 4-(4-Formylbenzylidene)-2-phenyloxazol-5(4*H*)-one Dye for Future Applications in Biochemistry / P. Krawczyk, M. Bratkowska, T. Wybranowski, I. Hołyńska-Iwan, P. Cysewski, B. Jędrzejewska // *J. Mol. Liq.* – 2020. – Vol. 314. – P. 113632. – DOI: 10.1016/j.molliq.2020.113632.
80. Eldehna, W. M. Synthesis, Biological Evaluation and *in Silico* Studies with 4-Benzylidene-2-phenyl-5(4*H*)-imidazolone-Based Benzenesulfonamides as Novel Selective Carbonic Anhydrase IX Inhibitors Endowed with Anticancer Activity / W. M. Eldehna, M. A. Abdelrahman, A. Nocentini, S. Bua, S. T. Al-Rashood, G. S. Hassan, A. Bonardi, A. A. Almezizia, H. M. Alkahtani, A. Alharbi, P. Gratteri, C. T. Supuran // *Bioorg. Chem.* – 2019. – Vol. 90. – P. 103102. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103102.
81. Khosropour, A. R. A New, Efficient and Chemoselective One-pot Protocol for Synthesis of 4-Arylidene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones from Aryl Aldehyde Bisulfite Adducts Promoted By POCl₃ / A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, S. J. Hoseini Jomor // *J. Heterocycl. Chem.* – 2008. – Vol. 45. – P. 683–686. – DOI: 10.1002/jhet.5570450308.
82. Punna Rao, A. M. L. Triphenylphosphine (PPh₃) Catalyzed Erlenmeyer Reaction for Azlactones Under Solvent-Free Conditions / A. M. L. Punna Rao, A. Sridhar Rao, M. Saratchandra Babu, M. Krishnaji Rao // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54. – P. 429–435. – DOI: 10.1002/jhet.2600.
83. Pattarawarapan, M. A Convenient Synthesis of 4-Arylidene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones under Solvent-Assisted Grinding / M. Pattarawarapan, S. Jaita, W. Phakhodee // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – P. 3171–3174. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.06.029.
84. Moghanian, H. Microwave-assisted Efficient Synthesis of Azlactone Derivatives Using TsCl/DMF under Solvent-free Conditions / H. Moghanian, M. Shabaniyan, H. Jafari // *C. R. Chimie.* – 2012. – Vol. 15. – P. 346–349. – DOI: 10.1016/j.crci.2011.11.011.
85. Conway, P. A., K. Devine, F. Paradisi. A Simple and Efficient Method for the Synthesis of Erlenmeyer Azlactones / P. A. Conway, K. Devine, F. Paradisi // *Tetrahedron.* – 2009. – Vol. 65. – P. 2935–2938. – DOI: 10.1016/j.tet.2009.02.011.
86. Yu, C. Erlenmeyer Synthesis for Azlactones Catalyzed by Ytterbium(III) Triflate under Solvent-Free Conditions / C. Yu, B. Zhou, W. Su, Z. Xu // *Synth. Commun.* – 2006. – Vol. 36. – P. 3447–3453. – DOI: 10.1080/00397910600941521.

87. Parveen, M. [Et₃NH][HSO₄]-Mediated Functionalization of Hippuric Acid: an Unprecedented Approach to 4-Arylidene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones / M. Parveen, F. Ahmad, A. M. Malla, S. Azaz, M. R. Silva, P. S. P. Silva // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 52330–52346. – DOI: 10.1039/C5RA09290F.
88. Anandgaonker, P. Nanocrystalline Titanium Dioxide Catalyst for the Synthesis of Azlactones / P. Anandgaonker, G. Kulkarni, S. Gaikwad, A. Rajbhoj // Chin. J. Catal. – 2014. – Vol. 35. – P. 196–200. – DOI: 10.1016/s1872-2067(12)60741-4.
89. Karade, N. N. Montmorillonite K-10 Mediated Erlenmeyer Synthesis of 4-Arylmethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones / N. N. Karade, S. G. Shirodkar, B. M. Dhoot, P. B. Waghmare // J. Chem. Res. – 2005. – P. 46–47. – DOI: 10.3184/0308234053431176.
90. Kiyani, H. Synthesis of Erlenmeyer-Plöchl Azlactones Promoted by 5-Sulfosalicylic Acid / H. Kiyani, S. Aslanpour // Heterocycles. – 2017. – Vol. 94. – P. 1314–1321. – DOI: 10.3987/COM-17-13711.
91. Siddaiah, V. Practical Synthesis of 4-Benzylidene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolones / V. Siddaiah, G. M. Basha, D. Sudhakar, R. Srinuvasarao, Y. S. Kumar // Synth. Commun. – 2013. – Vol. 43. – P. 2191–2197. – DOI: 10.1080/00397911.2012.696301.
92. Rostamizadeh, N. Microwave-Assisted Erlenmeyer Synthesis of Azlactones Catalyzed by MgO/Al₂O₃ under Solvent-Free Conditions / N. Rostamizadeh, A. Khajeh-Amiri, H. Moghanian // Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem. Nano-Met. Chem. – 2016. – Vol. 46. – P. 631–634. – DOI: 10.1080/15533174.2014.989575.
93. Ahmadi, S. J. A Green Protocol for Erlenmeyer–Plöchl Reaction by using Iron Oxide Nanoparticles under Ultra Sonic Irradiation / S. J. Ahmadi, S. Sadjadi, M. Hosseinpour // Ultrason. Sonochem. – 2013. – Vol. 20. – P. 408–412. – DOI: 10.1016/j.ultsonch.2012.07.008.
94. Baltazzi, E. The Chemistry of 5-Oxazolones / E. Baltazzi // Q. Rev. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 9. – P. 150. – DOI: 10.1039/qr9550900150.
95. Carter, H. E. Azlactones / H. E. Carter // Org. React. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. – 2011. – P. 198–239. – DOI: 10.1002/0471264180.or003.05.
96. Cativiela, C. A Theoretical (AM1) and Experimental Dipole Moment Study of 5(4*H*)-Oxazolones / C. Cativiela, M. D. Díaz De Villegas, J. P. Fayet, J. I. García, J. A. Mayoral, M. C. Vertut // Bull. des Sociétés Chim. Belges. – 1992. – Vol. 101. – P. 945–951. – DOI: 10.1002/bscb.19921011107.

97. Rao, Y. S. Geometric Isomers of 2-Aryl(arylalkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4*H*)-oxazolones / Y. S. Rao, R. Filler // *Synthesis*. – 1975. – P. 749–764. – DOI: 10.1055/s-1975-23919.
98. Rao, Y. S. Reactions in Polyphosphoric Acid. I. New Stereospecific Synthesis of the *E*-Isomers of 2-Phenyl-4-arylmethylene-2-oxazolin-5-ones / Y. S. Rao // *J. Org. Chem.* – 1976. – Vol. 41. – P. 722–725. – DOI: 10.1021/jo00866a037.
99. Shinkai, H. *N*-Acylphenylalanines and Related Compounds. A New Class of Oral Hypoglycemic Agents / H. Shinkai, K. Toi, I. Kumashiro, Y. Seto, M. Fukuma, K. Dan, S. Toyoshima // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31. – P. 2092–2097. – DOI: 10.1021/jm00119a007.
100. Cativiela, C. On the Synthesis of Geometric Isomers of 2-Methyl (or Phenyl)-4-[α -arylethylidene]-5(4*H*)-oxazolones / C. Cativiela, M. D. D. De Villegas, E. Meléndez // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – Vol. 22. – P. 1655–1657. – DOI: 10.1002/jhet.5570220637.
101. Blanco-Lomas, M. Benzylidene-Oxazolones as Molecular Photoswitches / M. Blanco-Lomas, P. J. Campos, D. Sampedro // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14. – P. 4334–4337. – DOI: 10.1021/ol301741g.
102. Mukerjee, A. K. Azlactones: Retrospect and Prospect / A. K. Mukerjee // *Heterocycles*. – 1987. – Vol. 26. – P. 1077–1097. – DOI: 10.3987/R-1987-04-1077.
103. Cornforth, J. W. XXI. Oxazoles and Oxazolones. In *Chemistry of Penicillin* / J. W. Cornforth. – Princeton University Press. – 1949. – P. 688–848. – DOI: 10.1515/9781400874910-022.
104. El-Mekabaty, A. Erlenmeyer Azlactones: Synthesis, Reactions and Biological Activity / A. El-Mekabaty // *Int. J. Mod. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 2. – P. 40–66. – DOI: 10.1002/chin.201334216.
105. Curran, T. C. Structure-Reactivity Studies on the Equilibrium Reaction Between Phenolate Ions and 2-Aryloxazolin-5-ones: Data Consistent with a Concerted Acyl-Group-Transfer Mechanism / T. C. Curran, C. R. Farrar, O. Niazy, A. Williams // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – Vol. 102. – P. 6828–6837. – DOI: 10.1021/ja00542a028.
106. Liu, S. Synthesis And Biological Evaluation of 7*H*-Thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazin-7-one Derivatives as Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors / S. Liu, R. Shang, L. Shi, D. C. Wan, H. Lin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 81. – P. 237–244. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.05.020.

107. Jin, Z. Synthesis, Biological Activity, Molecular Docking Studies of a Novel Series of 3-Aryl-7*H*-thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazin-7-one Derivatives as the Acetylcholinesterase Inhibitors / Z. Jin, C. Zhang, M. Liu, S. Jiao, J. Zhao, X. Liu, H. Lin, D. Chi-cheong Wan, C. Hu // *J. Biomol. Struct. Dyn.* – 2021. – Vol. 39. – P. 2478–2489. – DOI: 10.1080/07391102.2020.1753576.
108. Arava, V. R. Asymmetric Synthesis of Unnatural Amino Acids and Tamsulosin Chiral Intermediate / V. R. Arava, S. R. Amasa, B. K. Goud Bhatthula, L. S. Kompella, V. P. Matta, M. C. S. Subha // *Synth. Commun.* – 2013. – Vol. 43. – P. 2892–2897. – DOI: 10.1080/00397911.2012.748075.
109. Vela, M. A. Syntheses of 1- and 2-Naphthol Analogues of DL-Tyrosine. Potential Fluorescent Probes of Peptide Structure and Dynamics in Complex Environments / M. A. Vela, F. R. Fronczek, G. W. Horn, M. L. McLaughlin // *J. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 55. – P. 2913–2918. – DOI: 10.1021/jo00296a064.
110. Ali, A. Diastereoselective Synthesis of 5-Iminooxazolines and Their Subsequent Transformation to α,α -Disubstituted Dipeptide Esters: a Formal [4+1] Cycloaddition Reaction of Cyclohexyl Isocyanide and *Z*-Alkyl- α -benzoyl Amino-Acrylates / A. Ali, S. Shahmansouri, A. Habibi, A. Reza // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 8046–8051. – DOI: 10.1016/j.tet.2012.06.073.
111. Kidwai, M. Solid Supported Reaction of Substituted 2-Oxazoline with Amines under Microwave Irradiation / M. Kidwai, R. Mohan // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 50. – P. 1075–1078. – DOI: 10.1002/jccs.200300152.
112. Fahmy, A. F. M. Oxazolones. Part 3. Reactions of 4-Phthalylidene-2-[2-furyl]-5(4)-oxazolones / A. F. M. Fahmy, A. A. Afifi, I. G. Shenouda // *Rev. Roum. Chim.* – 1979. – Vol. 24. – P. 373–378. – DOI: 10.1002/chin.197926246.
113. Geng, Z. C. Enantioselective Synthesis of Optically Active *cis*- β -thio- α -amino Acid Derivatives Through an Organocatalytic Cascade Thio-Michael/Ring Opening Process / Z. C. Geng, N. Li, J. Chen, X. F. Huang, B. Wu, G. G. Liu, X. W. Wang // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – P. 4713–4715. – DOI: 10.1039/c2cc30799e.
114. Tikdari, A. M. Reaction of 4-Benzylidene-2-phenyloxazol-5(4*H*)-one with 3,4-Dithio-toluene in the Presece of Triethylamine / A. M. Tikdari, S. Fozooni // *Heterocycl. Commun.* – 2003. – Vol. 9. – P. 473–478. – DOI: 10.1515/HC.2003.9.5.473.

115. Mukerjee, A. K. Reaction of Unsaturated Azlactones with Sulfur Nucleophiles: Some Observations / A. K. Mukerjee, L. Rao, S. S. Homami, K. Joseph // *Can. J. Chem.* – 1994. – Vol. 72. – P. 1383–1387. – DOI: 10.1139/v94-173.
116. Busca, P. Enantioselective Synthesis of Non-Natural Amino Acids Using Phenylalanine Dehydrogenases Modified by Site-Directed Mutagenesis / P. Busca, F. Paradisi, E. Moynihan, A. R. Maguire, P. C. Engel // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 2684. – DOI: 10.1039/b406364c.
117. Wong, H. N. C. A Modified Synthesis of (\pm)- β -Aryllactic Acids / H. N. C. Wong, Z. Le Xu, H. M. Chang, C. M. Lee // *Synthesis.* – 1992. – Vol. 1992. – P. 793–797. – DOI: 10.1055/s-1992-26228.
118. Meiwes, J. Asymmetric Synthesis of L-Thienylalanines / J. Meiwes, M. Schudok, G. Kretzschmar // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1997. – Vol. 8. – P. 527–536. – DOI: 10.1016/S0957-4166(97)00016-5.
119. Kharitonov, Y. V. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids: XV. Transformations of Azlactone Derived from 16-Formyllambertianic Acid Methyl Ester / Y. V. Kharitonov, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov, G. A. Tolstikov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 43. – P. 839–851. – DOI: 10.1134/S1070428007060073.
120. Sierra, S. Reactivity of (*Z*)-4-Aryliden-5(4*H*)-thiazolones: [2+2]-Photocycloaddition, Ring-Opening Reactions, and Influence of the Lewis Acid BF₃ / S. Sierra, D. Dalmau, S. Higuera, D. Cortés, O. Crespo, A. I. Jimenez, A. Pop, C. Silvestru, E. P. Urriolabeitia // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86. – P. 12119–12140. – DOI: 10.1021/acs.joc.1c01458.
121. Behringer, H. Notiz zur Reaktion von Azlactonen mit Thiosäuren / H. Behringer, J. B. Jepson // *Chem. Ber.* – 1952. – Vol. 85. – P. 138–138. – DOI: 10.1002/cber.19520850210.
122. Vinograd, L. K. Indole Derivatives. XCIV. Synthesis of Mercapto Derivatives of Tryptophan from Acetamidoindolylacrylic Acid Esters / L. K. Vinograd, N. N. Suvorov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1974. – Vol. 10. – P. 1072–1074. – DOI: 10.1007/BF00472125.
123. Behringer, H. Über die Umsetzung von Azlactonen mit Thiosäuren. (Vorläufige Mitteilung) / H. Behringer, H. W. Stein // *Chem. Ber.* – 1949. – Vol. 82. – P. 209–212. – DOI: 10.1002/cber.19490820307.
124. Wiczorek-Błauż, A. The Synthesis and Biological Activity of the 3-Ferrocenylpropenamides Derived from 5(4*H*)-Oxazolones / A. Wiczorek-Błauż, A. Błauż,

- B. Rychlik, D. Plažuk // *J. Organomet. Chem.* – 2021. – Vol. 953. – P. 122026. – DOI: 10.1016/j.jorganchem.2021.122026.
125. Mavridis, E. 5-(4*H*)-Oxazolones and their Benzamides as Potential Bioactive Small Molecules / E. Mavridis, E. Bermperoglou, E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – P. 3173. – DOI: 10.3390/molecules25143173.
126. Wang, P. Phenylpropenamide Derivatives: Anti-Hepatitis B Virus Activity of the *Z* Isomer, SAR and the Search for Novel Analogs / P. Wang, D. Naduthambi, R. T. Mosley, C. Niu, P. A. Furman, M. J. Otto, M. J. Sofia // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 4642–4647. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.077.
127. Youssef, A. S. A. Reaction of 2-Phenyl-4-arylidene-1,3-oxazolones with Different Nucleophiles for Synthesis of Some New Heterocycles / A. S. A. Youssef, F. A. El-Mariah, F. T. Abd-Elmottaleb, H. E. Hashem // *J. Heterocycl. Chem.* – 2019. – Vol. 56. – P. 456–463. – DOI: 10.1002/jhet.3419.
128. Sofan, M. A. Synthesis of Novel 5-substituted Imidazolinones as Insecticides Against Cotton Leaf Worm (*Spodoptera Littoralis*) / M. A. Sofan, T. M. Abou Elmaaty, A. M. Elkafafy, A. E. M. Abdel Mageed // *J. Heterocycl. Chem.* – 2020. – Vol. 57. – P. 377–389. – DOI: 10.1002/jhet.3788.
129. Mesaik, M. Immunomodulatory Properties of Synthetic Imidazolone Derivatives / M. Mesaik, K. Khan, S. Rahat, Z.-U. Zia-Ullah, M. Choudhary, S. Murad, N. Abdullah, A.-R. Atta-ur-Rahman, A. Ahmad, R. Siddiqui // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2005. – Vol. 2. – P. 490–496. – DOI: 10.2174/1570180054771554.
130. Khadse, S. C. Aminocarbonyl Arylvinylbenzamides as Gastric Sparing Anti-inflammatory Agents / S. C. Khadse, G. S. Talele, S. S. Agrawal // *Arch. Pharm.* – 2011. – Vol. 344. – P. 292–300. – DOI: 10.1002/ardp.201000096.
131. Mustafa, A. Reactivity of Unsaturated Centres in Heterocycles and Chalkones Toward Diazoalkanes / A. Mustafa, W. Asker, A. H. Harhash, A. M. Fleifel // *Tetrahedron*. – 1965. – Vol. 21. – P. 2215–2229. – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)93877-3.
132. Ibrahim, T. S. Discovery of Novel Quinoline-Based Analogues of Combretastatin A-4 as Tubulin Polymerisation Inhibitors with Apoptosis Inducing Activity and Potent Anticancer Effect / T. S. Ibrahim, M. M. Hawwas, A. M. Malebari, E. S. Taher, A. M. Omar, T. Neamatallah, Z. K. Abdel-Samii, M. K. Safo, Y. A. M. M. Elshaier // *J. Enzym.*

- Inhib. Med. Chem. – 2021. – Vol. 36. – P. 802–818. – DOI: 10.1080/14756366.2021.1899168.
133. Risitano, F. Pyridinium *N*-Ylides and (Arylmethylene)azol-5-ones. Reaction Cascade Leading to an Unusual Spiroisoxazolinone Ring / F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, C. Bilardo // Tetrahedron. – 2000. – Vol. 56. – P. 9669–9674. – DOI: 10.1016/S0040-4020(00)00921-2.
134. Bansal, R. K. A Facile Synthesis of 2,5,7-Triaryloxazolo[5,4-*b*]pyridines / R. K. Bansal, J. K. Jain // Synthesis. – 1986. – P. 840–842. – DOI: 10.1055/s-1986-31797.
135. Tikdari, A. M. Reactions of Some 1,3-Diaminonucleophiles with Azlactones / A. M. Tikdari, P. K. Tripathy, A. K. Mukerjee // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1988. – Vol. 5. – P. 1659. – DOI: 10.1039/p19880001659.
136. Shi, F. Efficient Microwave-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 4-Arylidene-2-phenyl-1*H*-imidazol-5(4*H*)-ones / F. Shi, X.-N. Zeng, F.-Y. Wu, S. Yan, W.-F. Zheng, S.-J. Tu // J. Heterocycl. Chem. – 2012. – Vol. 49. – P. 59–63. – DOI: 10.1002/jhet.766.
137. Saravanan, S. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Imidazole-5-(4*H*)one Derivatives / S. Saravanan, P. S. Selvan, N. Gopal, J. K. Gupta, B. De // Arch. Pharm. – 2005. – Vol. 338. – P. 488–492. – DOI: 10.1002/ardp.200400944.
138. Keel, K. L. The Preparation of (4*H*)-Imidazol-4-ones and their Application in the Total Synthesis of Natural Products / K. L. Keel, J. J. Tepe // Org. Chem. Front. – 2020. – Vol. 7. – P. 3284–3311. – DOI: 10.1039/d0qo00764a.
139. Anwar, H. F. The Behaviour of 4-Alkoxymethylene-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-one and 4-Dimethylaminomethylene-2-phenyl-4*H*-oxazol-5-one Toward Nitrogen Nucleophiles Under Microwave Heating / H. F. Anwar, N. H. Metwally, H. Gaber, M. H. Elnagdi // J. Chem. Res. – 2005. – Vol. 2005. – P. 29–31. – DOI: 10.3184/0308234053431059.
140. Kóczán, G. Synthesis and Characterization of 4-Ethoxymethylene-2-[1]-naphthyl-5(4*H*)-oxazolone and Its Fluorescent Amino Acid Derivatives / G. Kóczán, G. Csík, A. Csámpai, E. Balog, S. Bősze, P. Sohár, F. Hudecz // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – P. 4589–4598. – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00332-5.
141. Tehovnik, M. D. The Use of 4-Cyanoaminomethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolone in the Synthesis of Some Heteroarylaminoethylene Substituted 5(4*H*)-Oxazolones / M. D.

- Tehovnik, B. Verček // *Synth. Commun.* – 1996. – Vol. 26. – P. 4487–4494. – DOI: 10.1080/00397919608003850.
142. Polak, M. Synthesis of β -(*N*-1,2,3-Triazolyl)-Substituted α,β -Unsaturated α - Amino Acid Derivatives. A New Example of 1*H*- to 2*H*-1,2,3-Triazole Isomerisation / M. Polak, B. Verček // *Synth. Commun.* – 2000. – Vol. 30. – P. 2863–2871. – DOI: 10.1080/00397910008087437.
143. Dudley, K. H. Chemical Studies of Potential Relevance to Penicillin Hypersensitivity. The Synthesis of DL-2-Phenoxyethylpenicillenic Acid And of DL-2-(2,6-Dimethoxyphenyl)penicillenic Acid / K. H. Dudley, D. L. Bius, D. Johnson // *J. Heterocycl. Chem.* – 1973. – Vol. 10. – P. 935–941. – DOI: 10.1002/jhet.5570100609.
144. Kocevar, M. 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolone as a Synthone for the Synthesis of Some Fused Pyrimidines / M. Kocevar, V. Kepe, S. Polanc // *Heterocycles.* – 1993. – Vol. 35. – P. 955. – DOI: 10.3987/COM-92-S(T)90.
145. Tikdari, A. M. Reaction of 2-Aminothiazoles with 5-Oxazolones / A. M. Tikdari, A. K. Mukerjee // *Indian J. Chem., Sect. B.* – 1987. – Vol. 26 – P. 478–479. – DOI: 10.1002/chin.198747199.
146. Tsuge, O. Reactions of 4-Ethoxyalkylidene-2-phenyl-2-oxazolin-5-ones with 1,3-Binucleophilic Heteroaromatic Systems / O. Tsuge, M. Noguchi // *Heterocycles.* – 1981. – Vol. 16. – P. 2149. – DOI: 10.3987/R-1981-12-2149.
147. Gilbert, A. M. Anthranilate 4*H*-Oxazol-5-ones: Novel Small Molecule Antibacterial Acyl Carrier Protein Synthase (AcpS) Inhibitors / A. M. Gilbert, M. Kirisits, P. Toy, D. S. Nunn, A. Failli, E. G. Dushin, E. Novikova, P. J. Petersen, D. Joseph-McCarthy, I. McFadyen, C. C. Fritz // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 37–41. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.10.032.
148. Pozgan, F. 4-Acylhydrazinomethylene-2-phenyloxazol-5(4*H*)-ones as Acylating Agents: Synthesis of Salicylanilides and 1,2,4-Triazolo[4,3-*b*]pyridazines / F. Pozgan, S. Polanc, M. Kocevar // *Heterocycles.* – 2001. – Vol. 54. – P. 1011–1019. – DOI: 10.3987/COM-00-S(I)73.
149. Bullerwell, R. A. F. 247. 2-Mercaptoglyoxalines. Part VI. The Preparation of Mono- and Di-carbon-substituted 2-Mercaptoglyoxalines by Means of the Dakin and West Reaction / R. A. F. Bullerwell, A. Lawson // *J. Chem. Soc.* – 1952. – P. 1350. – DOI: 10.1039/jr9520001350.

150. Madkour, H. M. F. Simple One-step Syntheses of Heterocyclic Systems from 2-Phenyl-4-thienylmethylidene-5(4*H*)-oxazolone / H. M. F. Madkour // *Heterocycl. Commun.* – 2002. – Vol. 8. – P. 501–508. – DOI: 10.1515/HC.2002.8.5.501.
151. Awad, W. I. Studies on the Azidolysis of 4-Arylidene and 4-Alkylidene 5(4)-Oxazolones / W. I. Awad, A. F. M. Fahmy // *Can. J. Chem.* – 1968. – Vol. 46. – P. 2207–2216. – DOI: 10.1139/v68-360.
152. Баранов, М. С. Синтез Хромофоров Флуоресцентных Белков и их Аналогов / М. С. Баранов, К. А. Лукьянов, И. В. Ямпольский // *Биорг. химия.* – 2013. – Т. 39. – С. 255–276. – DOI: 10.7868/S0132342313030044.
153. Marra, I. F. S. Recent Advances in Azlactone Transformations / I. F. S. Marra, P. P. de Castro, G. W. Amarante // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 5830–5855. – DOI: 10.1002/ejoc.201901076.
154. Steglich, W. Fortschritte in der Chemie der Oxazolinone-(5) / W. Steglich // *Fortschr. Chem. Forsch.* – 1969. – Vol. 12. – P. 77–118. – DOI: 10.1007/BFb0050745.
155. Sharma, N. A Review on Oxazolone, Method of Synthesis and Biological Activity / N. Sharma, J. Banerjee, N. Shrestha, D. Chaudhury // *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 2. – P. 964–987.
156. Хромоны: Химия и Биологическая Активность / под ред. В. Г. Карцева. – М. Издано МБФНП. – 2019. – С. 536.
157. Кумарины: Химия и Биологическая Активность / под ред. В. Г. Карцева. – М. Издано МБФНП. – 2019. – С. 888.
158. Thakur, A. Coumarins as Anticancer Agents: a Review on Synthetic Strategies, Mechanism of Action and SAR Studies / A. Thakur, R. Singla, V. Jaitak // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 101. – P. 476–495. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.07.010.
159. Hamama, W. S. Recent Synthetic Aspects on the Chemistry of Aminocoumarins / W. S. Hamama, M. E. Ibrahim, A. E. Metwalli, H. H. Zoorob // *Res. Chem. Intermed.* – 2017. – Vol. 43. – P. 5943–5983. – DOI: 10.1007/s11164-017-2973-9.
160. Trebše, P. Selective and Efficient Transformation of 5,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-1-benzopyran-2,5-diones with Hydrazines to 5-Hydrazono-2*H*-1-benzopyran-2-ones and Quinoline-2,5-diones. Extension to Related Systems / P. Trebše, S. Polanc, M. Kočevar, T. Šolmajer, S. G. Grdadolnik // *Tetrahedron.* – 1997. – Vol. 53. – P. 1383–1390. – DOI: 10.1016/S0040-4020(96)01050-2.

161. Gerus, I. I. A Convenient Synthesis and Chemical Properties of 3-Acylamino-6-polyfluoroalkyl-2*H*-pyran-2-ones / I. I. Gerus, N. A. Tolmachova, S. I. Vdovenko, R. Fröhlich, G. Haufe // *Synthesis*. – 2005. – P. 1269–1278. – DOI: 10.1055/s-2005-865290.
162. Tolmachova, N. A. Catalytic Hydrogenation of 3-Amino-6-(trifluoromethyl)-5,6-dihydropyridin-2(1*H*)-ones and its Use in the Synthesis of Trifluoromethyl-containing Mimetics of Ornithine and Thalidomide / N. A. Tolmachova, V. G. Dolovanyuk, I. I. Gerus, I. S. Kondratov, V. V. Polovinko, K. Bergander, G. Haufe // *Synthesis*. – 2011. – Vol. 2. – P. 1149–1156. – DOI: 10.1055/s-0030-1258448.
163. Shi, F. Efficient Microwave-assisted Synthesis of Novel 3-Aminohexahydrocoumarin Derivatives and Evaluation on Their Cytotoxicity / F. Shi, A. Dai, S. Zhang, X. Zhang, S. Tu // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 953–960. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.12.013.
164. Yang, X. Diastereo- and Enantioselective Construction of the Hexahydrocoumarin Scaffold *via* an Organocatalytic Asymmetric [3+3] Cyclization / X. Yang, Y. Zhang, Q. Zhu, M. Tu, F. Shi // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81. – P. 5056–5065. – DOI: 10.1021/acs.joc.6b00603.
165. Chandrasekhar, D. B. Syntheses of Chroman-2-ones and α -Amino Acids through a Diastereoselective Domino Reaction / D. B. Chandrasekhar, S.-C. Tsay, T. K. Pradhan, J. R. Hwu // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 5524–5537. – DOI: 10.1021/acs.joc.7b00260.
166. Awad, W. I. Studies of the Friedel Crafts Reaction on Unsaturated Azlactones / W. I. Awad, M. S. Hafez // *J. Org. Chem.* – 1961. – Vol. 26. – P. 2055–2057. – DOI: 10.1021/jo01065a091.
167. An, Q. Construction of Chiral-Fused Tricyclic γ -Lactams *via* a *trans*-Perhydroindolic Acid-catalyzed Asymmetric Domino Reaction / Q. An, J. Shen, D. Liu, Y. Liu, W. Zhang // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19. – P. 2925–2928. – DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01160.
168. Rostami, M. A Simple Conversion of Azlactones into Indenones *via* H₃PW₁₂O₄₀/Al₂O₃ Catalyzed Intramolecular Friedel–Crafts Reaction / M. Rostami, A. R. Khosropour, V. Mirkhani, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, I. Mohammadpoor-Baltork // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 7149–7152. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.10.120.
169. Rostami, M. An Efficient, Simple, and Scaleable Domino Reaction to Diverse *N*-(1-Oxo-1*H*-inden-2-yl)benzamides Catalyzed by HPW@nano-SiO₂ under Microwave Irradiation / M. Rostami, A. Khosropour, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, M.

- Moghadam, S. Tangestaninejad // *Synlett.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1677–1682. – DOI: 10.1055/s-0030-1260938.
170. Filler, R. Chemistry of Lactones. VI. Reaction of Unsaturated Azlactones under Friedel-Crafts Conditions / R. Filler, Y. S. Rao // *J. Org. Chem.* – 1962. – Vol. 27. – P. 2403–2406. – DOI: 10.1021/jo01054a029.
171. Salami-Ranjbaran, E. A Domino Approach for the Synthesis of Naphtho[2,1-*b*]furan-2(1*H*)-ones from Azlactones / E. Salami-Ranjbaran, A. R. Khosropour, I. Mohammadpoor-Baltork // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70. – P. 9268–9273. – DOI: 10.1016/j.tet.2014.05.067.
172. Jia, R. A New Approach to the Synthesis of Poly-Functionalized Pyrano[2,3-*d*]pyrimidines Derivatives via Microwave-Assisted Multi-Component Reactions without Catalyst / R. Jia, J. Peng, B. Jiang, J. Zhang, S. Tu // *J. Heterocycl. Chem.* – 2015. – Vol. 52. – P. 193–196. – DOI: 10.1002/jhet.2017.
173. Tian, L. An Efficient Strategy for the Synthesis of Polysubstituted Chromeno[4,3-*b*]pyrrolidine Derivatives / L. Tian, G.-Q. Xu, Y.-H. Li, Y.-M. Liang, P.-F. Xu // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 2428–2430. – DOI: 10.1039/c3cc49504c.
174. Behringer, H. Synthesen mit Vinylogen Säurehalogeniden, VI. Ringisomerisierung bei der Kondensation von Äthoxyalkyliden-2-phenyl-oxazolonen-(5) mit Aktiven Methylenverbindungen / H. Behringer, K. Falkenberg // *Chem. Ber.* – 1963. – Vol. 96. – P. 1428–1435. – DOI: 10.1002/cber.19630960536.
175. Kočevár, M. An «One-pot» Synthesis of Substituted 3-Benzoylamino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrocoumarins / M. Kočevár, S. Polanc, M. Tišler, B. Verček // *Synth. Commun.* – 1989. – Vol. 19. – P. 1713–1719. – DOI: 10.1080/00397918908051070.
176. Gelmi, M. L. α -Pyranones; I. Reaction of 4-Ethoxy- and 4-Chloromethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolone with Ethyl 3-Oxo-4-(triphenylphosphoranylidene)butyrate: a New Synthesis of 2*H*-Pyran-2-one Compounds / M. L. Gelmi, D. Pocar // *Synthesis.* – 1992. – Vol. 1992. – P. 453–455. – DOI: 10.1055/s-1992-26133.
177. Kočevár, M. Investigation of the One-pot Synthesis of *N*-(5,6,7,8-Tetrahydro-7,7-dimethyl-2,5-dioxo-2*H*-1-benzopyran-3-yl-2,5-dioxo-2*H*-1-benzopyran-3-yl)benzamide / M. Kočevár, S. Polanc, B. Verček, M. Tišler // *Liebigs Ann. der Chemie.* – 1990. – Vol. 1990. – P. 501–503. – DOI: 10.1002/jlac.199019900195.

178. Kepe, V. A Simple and General One-pot Synthesis of Some 2*H*-Pyran-2-ones and Fused Pyran-2-ones / V. Kepe, M. Kocevar, S. Polanc, B. Verček, M. Tišler // *Tetrahedron*. – 1990. – Vol. 46. – P. 2081–2088. – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)89774-X.
179. Kocevar, M. One-Pot Synthesis of Some Fused Pyran-2-ones / M. Kocevar, V. Kepe, S. Polanc // *Heterocycles*. – 1995. – Vol. 41. – P. 1299. – DOI: 10.3987/COM-95-7062.
180. Kocevar, M. 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolone as a Synthone for the Synthesis of Some 2*H*-Pyran-2-ones / M. Kocevar, V. Kepe, A. Petric, S. Polanc, B. Verček // *Heterocycles*. – 1992. – Vol. 33. – P. 843. – DOI: 10.3987/COM-91-S91.
181. Arsenyeva, M. Y. Synthesis of Novel Tricyclic 2*H*,7*H*-Furo[3',4':6,7]cyclohepta[1,2-*b*]pyran System / M. Y. Arsenyeva, V. G. Arsenyev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2008. – Vol. 44. – P. 1328–1333. – DOI: 10.1007/s10593-009-0199-5.
182. Yu, X.-Y. Catalytic Asymmetric Cycloaddition of in Situ-Generated *ortho*-Quinone Methides and Azlactones by a Triple Brønsted Acid Activation Strategy / X.-Y. Yu, J.-R. Chen, Q. Wei, H.-G. Cheng, Z.-C. Liu, W.-J. Xiao // *Chem. Eur. J.* – 2016. – Vol. 22. – P. 6774–6778. – DOI: 10.1002/chem.201601227.
183. Chatterjee, T. Chemical Tweaking of a Non-fluorescent GFP Chromophore to a Highly Fluorescent Coumarinic Fluorophore: Application Towards Photo-uncaging and Stem Cell Imaging / T. Chatterjee, D. Roy, A. Das, A. Ghosh, P. P. Bag, P. K. Mandal // *RSC Adv.* – 2013. – Vol. 3. – P. 24021. – DOI: 10.1039/c3ra44034f.
184. Cornforth, J. 4-(2'-Hydroxyphenylmethylene)-2-phenyloxazol-5(4*H*)-one: A Comedy of Errors / J. Cornforth, D. Ming-hui // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1991. – P. 2183–2187. – DOI: 10.1039/P19910002183.
185. Sivakumar, K. A Fluorogenic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of 3-Azidocoumarins and Acetylenes / K. Sivakumar, F. Xie, B. M. Cash, S. Long, H. N. Barnhill, Q. Wang // *Org. Lett.* – 2004. – Vol. 6. – P. 4603–4606. – DOI: 10.1021/ol047955x.
186. Durgapal, S. D. Evaluation of Novel Coumarin-Proline Sulfonamide Hybrids as Anticancer and Antidiabetic Agents / S. D. Durgapal, S. S. Soman // *Synth. Commun.* – 2019. – Vol. 49. – P. 2869–2883. – DOI: 10.1080/00397911.2019.1647439.
187. Kadhum, A. A. H. Antimicrobial and Antioxidant Activities of New Metal Complexes Derived from 3-Aminocoumarin / A. A. H. Kadhum, A. B. Mohamad, A. A. Al-Amiery, M. S. Takriff // *Molecules*. – 2011. – Vol. 16. – P. 6969–6984. – DOI: 10.3390/molecules16086969.

188. Yadav, L. D. S. A One-pot [Bmim]OH-Mediated Synthesis of 3-Benzamidocoumarins / L. D. S. Yadav, S. Singh, V. K. Rai // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2208–2212. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.02.166.
189. Tripathy, P. K. Condensation of 2-Pheny-2-oxazolin-5-one with *o*-Hydroxyacetophenoneimines / P. K. Tripathy, A. K. Mukerjee // *Heterocycles.* – 1987. – Vol. 26. – P. 1517–1520. – DOI: 10.3987/R-1987-06-1517.
190. Ghareeb, E. A. Synthesis, DFT, and Eco-Friendly Insecticidal Activity of Some *N*-Heterocycles Derived from 4-((2-Oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methylene)-2-phenyloxazol-5(4*H*)-one / E. A. Ghareeb, N. F. H. Mahmoud, E. A. El-Bordany, E. A. E. El-Helw // *Bioorg. Chem.* – 2021. – Vol. 112. – P. 104945. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104945.
191. Cornforth, J. Syntheses of 3-Methylpyrrole *via* Methyl 4-Methylpyrrole-2-carboxylate. A Thermal Oxazolone–Pyrone Rearrangement / J. Cornforth, D. Ming-Hui // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1990. – P. 1459–1462. – DOI: 10.1039/P19900001459.
192. Al-Omran, F. 1-Substituted 3-Dimethylaminoprop-2-en-1-ones as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Routes to 6-Aryl- and 6-Heteroaryl-2*H*-pyran-2-ones and 6- and 4-Arylpyridin-2(1*H*)-ones / F. Al-Omran, N. Al-Awadhi, M. M. A. Khalik, K. Kaul, A. A. EL-Khair, M. H. Elnagdi // *J. Chem. Res.* – 1997. – P. 84–85. – DOI: 10.1039/a605368h.
193. Hassanien, A. Z. A. Studies with Functionally Substituted Methylbenzotriazoles: Novel Synthesis of Functionally Substituted Pyrazolo[5,1-*c*]-1,2,4-triazines Benzotriazol-1-yl, 1-Pyrazol-4-yl Benzotriazoles and 1-Isoxazol-4-yl Benzotriazoles / A. Z. A. Hassanien, S. A. S. Ghozlan, M. H. Elnagdi // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 51. – P. 575–579. – DOI: 10.1002/jccs.200400088.
194. Kepe, V. One-Pot Synthesis of Some 2*H*-Pyran-2-one Derivatives / V. Kepe, M. Kočevár, S. Polanc // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. – Vol. 33. – P. 1707–1710. – DOI: 10.1002/jhet.5570330626.
195. Kočevár, M. A Simple Preparation of Some 4-Methyl-2*H*-Pyran-2-ones / M. Kočevár, V. Kepe, S. Polanc // *Heterocycles.* – 1998. – Vol. 48. – P. 671. – DOI: 10.3987/com-97-8048.
196. El-Taweel, F. M. A. A. Studies with Enaminones: Synthesis of New Coumarin-3-yl Azoles, Coumarin-3-yl Azines, Coumarin-3-yl Azoloazines, Coumarin-3-yl Pyrone and Coumarin-2-yl Benzo[*b*]furans / F. M. A. A. El-Taweel, M. H. Elnagdi // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – Vol. 38. – P. 981–984. – DOI: 10.1002/jhet.5570380428.

197. Halawa, A. H. Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Docking Studies of New Heterocycles Linked to Sulfonamide Moiety as Novel Human Topoisomerase Types I and II Poisons / A. H. Halawa, W. E. Elgammal, S. M. Hassan, A. H. Hassan, H. S. Nassar, H. Y. Ebrahim, A. B. M. Mehany, A. M. El-Agrody // *Bioorg. Chem.* – 2020. – Vol. 98. – P. 103725. – DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103725.
198. Gamal-Eldeen, A. M. Induction of Intrinsic Apoptosis Pathway in Colon Cancer HCT-116 Cells by Novel 2-Substituted-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene Derivatives / A. M. Gamal-Eldeen, N. A. Hamdy, H. A. Abdel-Aziz, E. A. El-Hussieny, I. M. I. Fakhr // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 77. – P. 323–333. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.03.021.
199. Gomha, S. M. Enaminones as Building Blocks in Heterocyclic Preparations: Synthesis of Novel Pyrazoles, Pyrazolo-[3,4-*d*]pyridazines, Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines, Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines Linked to Imidazo[2,1-*b*]thiazole System / S. M. Gomha, H. A. Abdel-Aziz // *Heterocycles.* – 2012. – Vol. 85. – P. 2291–2303. – DOI: 10.3987/COM-12-12531.
200. Abdel-Megid, M. Substituted Quinolinones. Part 13. A Convenient Route to Heterocyclization Reactions with 3-Substituted 4-Hydroxyquinolin-2(1*H*)-one / M. Abdel-Megid, M. Abass, M. Hassan // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 315–322. – DOI: 10.1002/jhet.5570440206.
201. Abdelrazek, F. M. A Facile Synthesis and Drug Design of Some New Heterocyclic Compounds Incorporating Pyridine Moiety and their Antimicrobial Evaluation / F. M. Abdelrazek, S. M. Gomha, A. H. Abdelrahman, P. Metz, M. A. Sayed // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2017. – Vol. 14. – P. 752–762. – DOI: 10.2174/1570180814666161128120240.
202. Abdel-Megid, M. A New Route for the Synthesis of Substituted Pyridazines / M. Abdel-Megid // *Synth. Commun.* – 2007. – Vol. 37. – P. 3211–3218. – DOI: 10.1080/00397910701547847.
203. Abbas, A. A. Bis(enaminones): Key Intermediates for Novel α,ω -Bis(pyrazolylphenoxy), Bis(pyranylphenoxy), and Bis(benzo[*b*]furanylphenoxy) Alkanes / A. A. Abbas // *J. Heterocycl. Chem.* – 2009. – Vol. 46. – P. 340–346. – DOI: 10.1002/jhet.40.
204. Abdelal, M. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles, α -Pyranone, Pyridine, Polysubstituted Benzene from 1,3,4-Thiadiazolyl Ethanone and Testing Against Tuberculosis Based on Molecular Docking Studies / M. Abdelal // *Orient. J. Chem.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1099–1109. – DOI: 10.13005/ojc/300321.

205. Darweesh, A. F. Efficient, Microwave-Mediated Synthesis of Benzothiazole- and Benzimidazole-based Heterocycles / A. F. Darweesh, A. E. M. Mekky, A. A. Salman, A. M. Farag // *Res. Chem. Intermed.* – 2015. – Vol. 42. – P. 4341–4358. – DOI: 10.1007/s11164-015-2279-8.
206. Eldebss, T. M. A. Novel Pyrrole Derivatives as Selective CHK1 Inhibitors: Design, Regioselective Synthesis and Molecular Modeling / T. M. A. Eldebss, S. M. Gomha, M. M. Abdulla, R. K. Arafa // *MedChemComm.* – 2015. – Vol. 6. – P. 852–859. – DOI: 10.1039/c4md00560k.
207. El-Taweel, F. M. A. A. Studies with Quinolines: New Synthetic Routes to 4*H*,5*H*,6*H*,9*H*-Benzo[*ij*]pyrano[2,3-*b*]quinolizine-8-one, 4*H*-Pyrano[2,3-*b*]pyridine, 2*H*-Pyran-2-one and Pyranopyridoquinoline Derivatives / F. M. A. A. El-Taweel // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – Vol. 42. – P. 943–946. – DOI: 10.1002/jhet.5570420529.
208. Farag, A. M. Synthesis of Some New Azole, Pyrimidine, Pyran, and Benzo/Naphtho[*b*]furan Derivatives Incorporating Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole Moiety / A. M. Farag, K. M. Dawood, H. A. Abdel-Aziz, N. A. Hamdy, I. M. I. Fakhr // *J. Heterocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 48. – P. 355–360. – DOI: 10.1002/jhet.584.
209. Keshk, E. M. Benzofuranyl-pyran-2-ones, -pyridazines, and -pyridones from Naturally Occurring Furochromones (Visnagin and Khellin) / E. M. Keshk // *Heteroat. Chem.* – 2004. – Vol. 15. – P. 85–91. – DOI: 10.1002/hc.10219.
210. Shaaban, M. R. A Convenient Synthesis of Pyrazole-substituted Heterocycles / M. R. Shaaban, T. M. A. Eldebss, A. F. Darweesh, A. M. Farag // *J. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 34. – P. 8–11. – DOI: 10.3184/030823409X12608188070442.
211. Al-Zaydi, K. Microwave Assisted Synthesis, Part 1: Rapid Solventless Synthesis of 3-Substituted Coumarins and Benzocoumarins by Microwave Irradiation of the Corresponding Enaminones / K. Al-Zaydi // *Molecules.* – 2003. – Vol. 8. – P. 541–555. – DOI: 10.3390/80700541.
212. Al-Shiekh, M. A. α -Enones in Heterocyclic Synthesis, Part I. Classical Synthetic and Environmentally Friendly Synthetic Approaches to Alkyl and Acyl Azoles and Azines / M. A. Al-Shiekh, A. M. S. El-Din, E. A. Hafez, M. H. Elnagdi // *J. Chem. Res.* – 2004. – Vol. 2004. – P. 174–179. – DOI: 10.3184/0308234041640807.
213. Ho, Y. Reactions of 6-Acetyl-4-methyl-5-(1-pyrrolyl)-2-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine in Heterocyclic Synthesis: Convenient Route to Some Schiff's Bases, Chalcones, Pyridines,

- Pyridin-2(1*H*)-ones and 2*H*-Pyran-2-one Derivatives Incorporating a 5-(1-Pyrrolyl)-2-phenylthieno[2,3-*d*]pyrimidine Moiety / Y. Ho, W. Yao // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 52. – P. 313–325. – DOI: 10.1002/jccs.200500048.
214. Altalbawy, F. M. A. Synthesis, Electronic Absorption, Fluorescence and Live Time Spectroscopic Study of Some New 3,7-Disubstituted Coumarin Derivatives as New Fluorescent Probes / F. M. A. Altalbawy, M. H. Abdelkader, E. S. S. Darwish, M. H. Elnagdi // *Asian J. Chem.* – 2016. – Vol. 28. – P. 2303–2310. – DOI: 10.14233/ajchem.2016.19975.
215. Worayuthakarn, R. Synthesis of Benzoindoloquinolizines *via* a Cu(I)-mediated C–N Bond Formation / R. Worayuthakarn, P. Nealmongkol, S. Ruchirawat, N. Thasana // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 2864–2875. DOI: 10.1016/j.tet.2012.01.094.
216. Gelmi, M. L. Oxazol-5(4*H*)-ones. Part 7. New Synthesis of Oxazolo[5,4-*b*]pyridines / M. L. Gelmi, D. Pocar, M. Viziano, R. Destro, F. Merati // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1992. – Vol. 5. – P. 701. – DOI: 10.1039/p19920000701.
217. Takahashi, T. Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. CXIX. Syntheses of Oxazolopyridines and Related Compounds / T. Takahashi, A. Koshiro // *Chem. Pharm. Bull.* – 1959. – Vol. 7. – P. 720–725. – DOI: 10.1248/cpb.7.720.
218. Savarino, P. Aminophenyl-*X*-Azolopyridines as Precursors of Heterocyclic Azo Dyes / P. Savarino, G. Viscardi, R. Carpignano, A. Borda, E. Barni // *J. Heterocycl. Chem.* – 1989. – Vol. 26. – P. 289–292. – DOI: 10.1002/jhet.5570260205.
219. Donati, D. Trapping of Photochemical Intermediates as a Tool in Organic Synthesis. Preparation of Spiroaziridinopyridones, a New Heterocyclic System / D. Donati, S. Fusi, F. Ponticelli // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 9527–9530. – DOI: 10.1016/S0040-4039(02)02438-3.
220. Chen, X. Cascade Reaction Synthesis of Multisubstituted Bicyclic Pyridone Derivatives / X. Chen, D. Zhu, X. Wang, S. Yan, J. Lin // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69. – P. 9224–9236. – DOI: 10.1016/j.tet.2013.08.052.
221. Liu, X.-Q. Synthesis and Insecticidal Evaluation of Tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-5(1*H*)-one Derivatives / X.-Q. Liu, Y. Liu, X. Shao, Z.-P. Xu, X. Xu, Z. Li // *Chin. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 27. – P. 7–10. – DOI: 10.1016/j.cclet.2015.10.002.

222. Dzvinchuk, I. B. Cycloaddition of 2-Acylmethyl-1*H*-benzimidazoles to 4-Arylidene-1,3-oxazol-5-ones / I. B. Dzvinchuk, M. O. Lozinskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2007. – Vol. 43. – P. 850–855. – DOI: 10.1007/s10593-007-0135-5.
223. Tu, S. An Efficient Route for the Synthesis of a New Class of Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine Derivatives / S. Tu, J. Zhang, R. Jia, B. Jiang, Y. Zhang, H. Jiang // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1450. – DOI: 10.1039/b617201f.
224. Shi, F. An Efficient Synthesis of New Class of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-6-one Derivatives by a Novel Cascade Reaction / F. Shi, J. Zhang, S. Tu, R. Jia, Y. Zhang, B. Jiang, H. Jiang // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1013–1017. – DOI: 10.1002/jhet.5570440506.
225. Kim, H. S. Discovery of Novel Pyrazolo-pyridone DCN1 Inhibitors Controlling Cullin Neddylation / H. S. Kim, J. T. Hammill, D. C. Scott, Y. Chen, J. Min, J. Rector, B. Singh, B. A. Schulman, R. K. Guy // *J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 62. – P. 8429–8442. – DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00410.
226. Kim, H. S. Improvement of Oral Bioavailability of Pyrazolo-pyridone Inhibitors of the Interaction of DCN1/2 and UBE2M / H. S. Kim, J. T. Hammill, D. C. Scott, Y. Chen, A. L. Rice, W. Pistel, B. Singh, B. A. Schulman, R. K. Guy // *J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 64. – P. 5850–5862. – DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00035.
227. Wu, L.-L. Organocatalyzed Enantioselective [3+3] Annulation for the Direct Synthesis of Conformationally Constrained Cyclic Tryptophan Derivatives / L.-L. Wu, Y. Zheng, Y.-M. Wang, Z.-H. Zhou // *RSC Adv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 11602–11608. – DOI: 10.1039/C5RA24288F.
228. Hamama, W. S. Efficient Regioselective Synthesis and Potential Antitumor Evaluation of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines and Related Annulated Compounds / W. S. Hamama, M. E. Ibrahim, H. H. Zoorob // *Arch. Pharm.* – 2012. – Vol. 345. – P. 468–475. – DOI: 10.1002/ardp.201100258.
229. Wen, L. Application of β -(2-Chloroaryl) Thioacetanilides in Synthesis: An Unusual and Highly Efficient Access to Thiochromeno[2,3-*b*]pyridine Derivatives / L. Wen, J.-H. Sun, M. Li, E. Sun, S. Zhang // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73. – P. 1852–1863. – DOI: 10.1021/jo7024702.
230. Jiang, H. Asymmetric Trienamine Catalysis for the Construction of Structurally Rigid Cyclic α,α -Disubstituted Amino Acid Derivatives / H. Jiang, B. Gschwend, Ł. Albrecht, S.

- G. Hansen, K. Anker // Chem. Eur. J. – 2011. – P. 9032–9036. – DOI: 10.1002/chem.201101539.
231. Mahto, P. Organocatalytic Asymmetric Synthesis of Pyrrolo[3,2-*c*]quinolines *via* a Formal [3+2] Cycloaddition-Lactamization Cascade Reaction Using a Bifunctional Squaramide Catalyst / P. Mahto, K. Shukla, A. Das, V. K. Singh // Tetrahedron. – 2021. – Vol. 87. – P. 132115. – DOI: 10.1016/j.tet.2021.132115.
232. Gucký, T. Cyclocondensation Reactions of Heterocyclic Carbonyl Compounds VIII. Synthesis of Some [1,2,4]triazino[6,5-*b*]quinoline Derivatives / T. Gucký, J. Slouka, I. Wiedermannová // Heterocycl. Commun. – 2003. – Vol. 9. – P. 4–9. – DOI: 10.1515/HC.2003.9.5.437.
233. Kametani, T. Nitrenes. Part IV. Synthesis of Oxazolo[5,4-*b*]quinoline through a Nitrene Intermediate / T. Kametani, T. Yamanaka, K. Ogasawara // J. Chem. Soc. C Org. – 1969. – P. 385–387. – DOI: 10.1039/j39690000385.
234. Juárez-Gordiano, C. An Improved Method for the Synthesis of 3-Amino-1*H*-quinolin-2-one / C. Juárez-Gordiano, A. Hernández-Campos, R. Castillo // Synth. Commun. – 2002. – Vol. 32. – P. 2959–2963. – DOI: 10.1081/SCC-120012984.
235. Mazurov, A. A. 2-Methyl-4-(*o*-nitrobenzylidene)oxazol-5-ones / A. A. Mazurov, S. A. Andronati, V. V. Antonenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 1985. – Vol. 21. – P. 514–515. – DOI: 10.1007/BF00506062.
236. Han, W. Lewis Acid Catalyzed Formation of 3-Amino-3-carboxy-tetrahydroquinoline Derivatives *via* Tandem 1,5-Hydride Transfer/Cyclization Process / W. Han, J. Zuo, Z. Wu, X. Zhang, W. Yuan // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 7019–7025. – DOI: 10.1016/j.tet.2013.06.047.
237. Copar, A. Amino Acids in the Synthesis of Heterocyclic Systems a Novel Synthesis of Fused Pyridinones / A. Copar, B. Stanovnik, M. Tišler // Bull. des Sociétés Chim. Belges. – 1991. – Vol. 100. – P. 533–538. – DOI: 10.1002/bscb.19911000708.
238. Svete, J. The Synthesis of β -Heteroaryl-amino- α,β -dehydro- α -amino Acid and β -Heteroaryl-amino- α -amino Acid Derivatives / J. Svete, B. Stanovnik, M. Tišler, L. Golič, I. Leban // J. Heterocycl. Chem. – 1989. – Vol. 26. – P. 145–153. – DOI: 10.1002/jhet.5570260127.
239. Stanovnik, B. Transformations of *N*-Heteroarylformamidines Into Derivatives of β -Heteroaryl-amino- α,β -dehydro- α -amino Acids, β -Heteroaryl-amino- α -amino Acids, and

- Dipeptides / B. Stanovnik, J. Svete, M. Tišler // J. Heterocycl. Chem. – 1987. – Vol. 24. – P. 1809–1810. – DOI: 10.1002/jhet.5570240659.
240. Gelmi, M. L. α -Pyrone. III. Synthesis of 5,6-Dihydro-1*H*-benzo[*c*]quinolizin-1-ones from 6-(2-Nitrostyryl)-2*H*-pyran-2-ones / M. L. Gelmi, D. Pocar // J. Heterocycl. Chem. – 1993. – Vol. 30. – P. 483–485. – DOI: 10.1002/jhet.5570300234.
241. Tripathy, P. K. Reaction of 2-Phenyl-2-oxazolin-5-one with 3-*N*-Alkyl/Arylisatinimines: one Flask Synthesis of *N*-Substituted 3-Benzoylamino-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-4-carboxamides / P. K. Tripathy, A. Jain, A. K. Mukerjee // J. Prakt. Chemie. – 1988. – Vol. 330. – P. 313–315. – DOI: 10.1002/prac.19883300221.
242. Li, G. Highly Stereoselective Synthesis of *anti*-Tetrahydropyrimidine Derivatives Under Microwave Heating / G. Li, S.-J. Tu, A.-X. Dai, M.-S. Yi, B. Jiang, Q. Wang // Heterocycles. – 2012. – Vol. 86. – P. 411. – DOI: 10.3987/COM-12-S(N)40.
243. Parhizkar, G. CsF-Catalyzed Transannulation Reaction of Oxazolones: Diastereoselective Synthesis of Diversified *trans-N*-(6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-yl)benzamides with Arylidene Azlactones and Amidines / Parhizkar, G., A. R. Khosropour, I. Mohammadpoor-Baltork, E. Parhizkar, H. Amiri Rudbari // ACS Comb. Sci. – 2018. – Vol. 20. – P. 358–365. – DOI: 10.1021/acscombsci.8b00027.
244. Parhizkar, G. Unique Cascade Ring-Opening/Cyclization Reaction of Azlactones and DBU or DBN: Synthesis of New Pyrrolam a Analogues / G. Parhizkar, A. R. Khosropour, I. Mohammadpoor-Baltork, E. Parhizkar, H. A. Rudbari // Tetrahedron. – 2017. – Vol. 73. – P. 1397–1406. – DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.036.
245. Chebanov, V. A. Reactions of 2-Aryl-4-arylidene-4*H*-oxazol-5-ones with 3-Amino-1,2,4-triazole, 5-Aminotetrazole, and 2-Aminobenzimidazole / V. A. Chebanov, S. M. Desenko, S. A. Kuzmenko, V. A. Borovskoy, V. I. Musatov, Y. V. Sadchikova // Russ. Chem. Bull. – 2004. – Vol. 53. – P. 2845–2849. – DOI: 10.1007/s11172-005-0200-0.
246. Yadav, L. D. S. Synthesis and Fungitoxicity of New Peptidyl 1,3,4-Oxadiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-ones / L. D. S. Yadav, D. S. Yadav, R. Yadav // J. Agric. Food Chem. – 1996. – Vol. 44. – P. 1565–1568. – DOI: 10.1021/jf950499u.
247. Rajanarendar, E. An Elegant One-pot Synthesis of Isoxazolo[2,3-*a*]pyrimidines / E. Rajanarendar, S. Raju, M. N. Reddy, K. R. Murthy // Indian J. Chem. – 2010. – Vol. 49B. – P. 1422–1427. – DOI: 10.1002/chin.201110165.

248. Yadav, L. D. S. Thiourea to Bicyclic Scaffolds: Highly Regio- and Stereoselective Routes to Dithiazolopyrimidines / L. D. S. Yadav, V. K. Rai. *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 6924–6931. – DOI: 10.1016/j.tet.2007.04.033.
249. Tu, S. Synthesis of *N*-(3-Arylmethyl-2-oxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)benzamides / S. Tu, J. Zhang, R. Jia, B. Jiang, Y. Zhang, C. Yao, H. Jiang // *Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 36. – P. 222–223. – DOI: 10.1246/cl.2007.222.
250. Tu, S. A Novel Reaction of 4-(Arylmethylene)-2-phenyloxazol-5(4*H*)-ones with Pyridin-2-amine: Formation of 3-(Arylmethyl)-3-(benzoylamino)imidazo-[1,2-*a*]pyridin-2(3*H*)-ones / S. Tu, J. Zhang, R. Jia, Y. Zhang, B. Jiang, F. Shi // *Synthesis*. – 2007. – P. 558–564. – DOI: 10.1055/s-2007-965898.
251. Hemasritlatha, S. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Imidazo[1,2-*a*]pyridinyl/pyrazinyl Benzamides and Acetamides / S. Hemasritlatha, K. Sruthi, A. Manjula, V. H. Babu, B. V. Rao // *Indian J. Chem.* – 2012. – Vol. 51B. – P. 981–987. – DOI: 10.1002/chin.201244166.
252. Sruthi K. Nitrogen Bridged Imidazo Pyrimidine Acetamides: Synthesis, Molecular Docking, Toxicity Prediction and Anti-Proliferative Studies / K. Sruthi, M. Sumakanth, K. C. B. Mahendra, K. Naresh // *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 4. – P. 313–320.
253. Yadav, L. D. S. A New Route for the Convenient Synthesis of 5-Acylamino-3,6-diarylperhydro-2-thioxo-1,3-thiazin-4-ones / L. D. S. Yadav, S. Sharma // *Synthesis*. – 1992. – P. 919–920. – DOI: 10.1055/s-1992-26259.
254. Hansen, F. Expedient Microwave-Assisted Synthesis of 5-Benzoylamino-2-(aralkylsulfanyl)pyrimidin-4(3*H*)-ones / F. Hansen, D. Geffken // *Synthesis*. – 2010. – P. 2583–2587. – DOI: 10.1055/s-0029-1218841.
255. Takahashi, D. Syntheses of 5-Amino-2-phenyl-4(3*H*)-pyrimidinone Derivatives Starting with Glycine / D. Takahashi, K. Izawa, Y. Honda // *Heterocycles*. – 2012. – Vol. 85. – P. 1089–1103. – DOI: 10.3987/COM-12-12432.
256. Flack, T. Design, Synthesis, and Conformational Analysis of Oligobenzanilides as Multifacial α -Helix Mimetics / T. Flack, C. Romain, A. J. P. White, P. R. Haycock, A. Barnard // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – P. 4433–4438. – DOI: 10.1021/acs.orglett.9b01115.
257. Takahashi, D. An Improved Synthesis of 5-Acylamino-6-oxo-2-phenyl-1(6*H*)-pyrimidineacetic Acid from Glycine with Readily Removable Protecting Groups / D.

- Takahashi, K. Izawa, T. Kashiwagi, H. Onoye, R. M. Williams // *Heterocycles*. – 2012. – Vol. 85. – P. 2213–2229. – DOI: 10.3987/COM-12-12518.
258. Daisuke, T. Production Method of Aminopyrimidine Compound / T. Daisuke, I. Kunisuke // *Pat. EP 1577304 A1*. – 17.03.2005.
259. Stanovnik, B. Transformation of Amines and *N*-Heteroarylformamidines Into Esters of Substituted β -Amino- α,β -dehydro- α -amino Acids / B. Stanovnik, J. Svete, M. Tisler, L. Zorz, A. Hvala, I. Simoncic // *Heterocycles*. – 1988. – Vol. 27. – P. 903–909. – DOI: 10.1002/chin.198837227.
260. Kulakov, I. V. A New Approach to the Synthesis of Benzo[*c*][1,7]naphthyridin-4(3*H*)-ones / I. V. Kulakov, A. L. Shatsauskas, M. V. Matsukevich, I. V. Palamarchuk, T. M. Seilkhanov, Y. V. Gatilov, A. S. Fisyuk // *Synthesis* – 2017. – Vol. 49. – P. 3700–3709. – DOI: 10.1055/s-0036-1590470.
261. Shatsauskas, A. L. Rearrangement of 7-Aryloxazolo[5,4-*b*]pyridines to Benzo[*c*][1,7]naphthyridine-4(3*H*)-ones and Thieno[3,2-*c*][1,7]naphthyridine-6(7*H*)-ones / A. L. Shatsauskas, T. E. Mamonova, A. J. Stasyuk, S. A. Chernenko, P. A. Slepukhin, A. S. Kostyuchenko, A. S. Fisyuk // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – P. 10072–10082. – DOI: 10.1021/acs.joc.0c01299.
262. Issa, D. A. E. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1,2,4-Triazolo and 1,2,4-Triazino[4,3-*a*]quinoxalines as Potential Anticancer and Antimicrobial Agents / D. A. E. Issa, N. S. Habib, A. E. Abdel Wahab // *Med. Chem. Comm.* – 2015. – Vol. 6. – P. 202–211. – DOI: 10.1039/C4MD00257A.
263. Puodzhyunas, A. S. Phthalazine and Heterocycles Related to It / A. S. Puodzhyunas, A. N. Kost, A. A. Lubas // *Pharm. Chem. J.* – 1973. – Vol. 7. – P. 566–570. – DOI: 10.1007/BF00757660.
264. Gilbert, A. M. Anthranilate 4*H*-Oxazol-5-ones: Novel Small Molecule Antibacterial Acyl Carrier Protein Synthase (AcpS) Inhibitors / A. M. Gilbert, M. Kirisits, P. Toy, D. S. Nunn, A. Failli, E. G. Dushin, E. Novikova, P. J. Petersen, D. Joseph-McCarthy, I. McFadyen, C. C. Fritz // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 37–41. – DOI: 10.1016/j.bmcl.2003.10.032.
265. Bland, J. M. Synthesis of (*E*)- and (*Z*)-Cyclopropyl-3-chloroalanine / J. M. Bland, C. H. Stammer, K. I. Varughese // *J. Org. Chem.* – 1984. – Vol. 49. – P. 1634–1636. – DOI: 10.1021/jo00183a027.

266. Bell, R. A. The Geometry of 4-(1-Ethoxyethylidene)-5-oxazolones and Thiazolones: ^1H and ^{13}C Studies and the Crystal Structure of 4-[(Z)-1-Ethoxyethylidene]-2-phenyl-5-oxazolone / R. A. Bell, R. Faggiani, C. J. L. Lock, R. A. McLeod // *Can. J. Chem.* – 1985. – Vol. 63. – P. 3618–3630. – DOI: 10.1139/v85-594.
267. Kawase, M. 4-Trifluoroacetyl-2-phenyloxazol-5-one: Versatile Template for Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted Heterocycles / M. Kawase, R. Saijo, K. Kurihara // *Heterocycles*. – 2013. – Vol. 87. – P. 2533. – DOI: 10.3987/COM-13-12838.
268. Chandran, R. Copper-Catalyzed Thiolation of Terminal Alkynes Employing Thiocyanate as the Sulfur Source Leading to Enaminone-Based Alkynyl Sulfides Under Ambient Conditions / R. Chandran, A. Pise, S. K. Shah, D. Rahul, V. Suman, K. N. Tiwari // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22. – P. 6557–6561. – DOI: 10.1021/acs.orglett.0c02308.
269. Xia, B. Synthesis of Functionalized Imidazolium Salts *via* Iodine-Mediated Annulations of Enamines / B. Xia, W. Chen, Q. Zhao, W. Yu, J. Chang // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – P. 2583–2587. – DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00541.
270. Singh, B. A Facile and Novel Synthesis of 1,6-Naphthyridin-2(1*H*)-ones / B. Singh, G. Y. Leshner // *J. Heterocycl. Chem.* – 1990. – Vol. 27. – P. 2085–2091. – DOI: 10.1002/jhet.5570270743.
271. Katritzky, A. R. α -Nitro Ketone Synthesis Using *N*-Acylbenzotriazoles / A. R. Katritzky, A. A. A. Abdel-Fattah, A. V Gromova, R. Witek, P. J. Steel // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 9211–9214. – DOI: 10.1021/jo051231x.
272. Takamoto, M. Phenylation Reaction of α -Acylnitromethanes to Give 1,2-Diketone Monooximes: Involvement of Carbon Electrophile at the Position α to the Nitro Group / M. Takamoto, H. Kurouchi, Y. Otani, T. Ohwada // *Synthesis*. – 2009. – P. 4129–4136. – DOI: 10.1055/s-0029-1217036.
273. Shuvalov, V. Y. Synthesis of δ -Carbolines and the Alkaloid Quindoline Through a Molybdenum-Catalyzed Cadogan Cyclization and their Photoluminescent Properties / V. Y. Shuvalov, A. S. Rupp, A. K. Kuratova, A. S. Fisyuk, A. A. Nefedov, G. P. Sagitullina // *Synlett*. – 2019. – Vol. 30. – P. 919–923. – DOI: 10.1055/s-0037-1612416.
274. Ganesan, A. Synthesis of Unsymmetrical Pyrazines by Reaction of an Oxadiazinone with Enamines / A. Ganesan, C. H. Heathcock // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58. – P. 6155–6157. – DOI: 10.1021/jo00074a058.

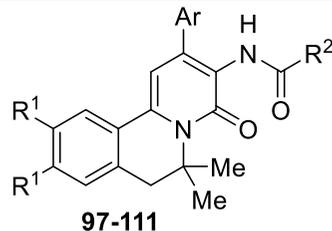
275. ShklyaeV, Yu. V. A New Approach to Synthesis of 3,3-Dialkyl-3,4-dihydroisoquinoline Derivatives / Yu. V. ShklyaeV, M. A. Yeltsov, Yu. S. Rozhkova, A. G. Tolstikov, V. M. Dembitsky // *Heteroat. Chem.* – 2004. – Vol. 15. – P. 486–493. – DOI: 10.1002/hc.20049.
276. ShklyaeV, Y. V. Three Component Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinoline Derivatives / Y. V. ShklyaeV, Y. V. Nifontov // *Russ. Chem. Bull.* – 2002. – Vol. 51. – P. 844–849. – DOI: 10.1023/A:1016045103414.
277. J. V. Shkljaev, M. J. Gilev // Russian Federation patent RU 2 326 114 C1. – 10.06.2008. – Bull. 16.
278. Moreno, L. Synthesis of Pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-4-ones and Oxazino[2,3-*a*]isoquinolin-4-ones: New Inhibitors of Mitochondrial Respiratory Chain / L. Moreno, N. Cabedo, A. Boulangé, J. Párraga, A. Galán, S. Leleu, M.-J. Sanz, D. Cortes, X. Franck // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 69. – P. 69–76. – DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.08.013.
279. Rozhkova, Yu. S. Synthesis of Novel Racemic 3,4-Dihydroferroceno[*c*]pyridines *via* the Ritter Reaction / Yu. S. Rozhkova, I. V. Plekhanova, A. A. Gorbunov, O. G. Stryapunina, E. N. Chulakov, V. P. Krasnov, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin, Yu. V. ShklyaeV // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Vol. 60. – P. 768–772. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.02.009.
280. Shin, C. Useful Synthesis of 2,3,6-Tri- and 2,3,5,6-Tetrasubstituted Pyridine Derivatives from Aspartic Acid / C. Shin, Y. Yonezawa, A. Konn // *Heterocycles* – 2004. – Vol. 63. – P. 2735. – DOI: 10.3987/COM-04-10206.
281. Hussenether, T. Synthesis of 5-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridines and 5-Phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-pyrido[3,2-*c*]azepines as Potential D1 Receptor Ligands / T. Hussenether, R. Troschütz // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – Vol. 41. – P. 857–865. – DOI: 10.1002/jhet.5570410602.
282. Wang, S. FeCl₃-Promoted Intramolecular Annulation of δ -Keto Nitriles: Facile Approach to Prepare 3-Acetamido-2-pyridone Derivatives / S. Wang, J. Pan, Y. Hu, H. Hu // *Synthesis*. – 2005. – Vol. 2005. – P. 753–756. – DOI: 10.1055/s-2005-861785.
283. Liu, J. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Chemically and Biologically Diverse Pyrroquinoline Pseudo Natural Products / J. Liu, G. S. Cremosnik, F. Otte, A. Pahl, S. Sievers, C. Strohmam, H. Waldmann // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – Vol. 60. – P. 4648–4656. – DOI: 10.1002/anie.202013731.

284. Mitchinson, A. Synthesis of Pyrido[2,3-*d*]pyridazines and Pyrazino[2,3-*d*]pyridazines— Novel Classes of GABAA Receptor Benzodiazepine Binding Site Ligands / A. Mitchinson, W. P. Blackaby, S. Bourrain, R. W. Carling, R. T. Lewis // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 2257–2260. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2006.01.084.
285. Sahoo, K. Access to C4-Arylated Benzoxazoles from 2-Amidophenol Through C-H Activation / K. Sahoo, P. Pradhan, N. Panda // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1820–1832. – DOI: 10.1039/d0ob00061b.
286. Davydov, V. V. Synthesis, Structure, and Physico-Chemical Properties of 3-Methyl and 3,3-Dimethyl Derivatives of 1-(4',4'-Dimethyl-2',6'-dioxocyclohex-1'-yl)-3,4-dihydroisoquinoline / V. V. Davydov, V. L. Sokol, E. V. Balebanova, Y. V. Shklyayev, S. V. Sergeev, V. A. Nikanorov, B. E. Zaitsev, M. A. Porai-Koshits // *Russ. Chem. Bull.* – 1993. – Vol. 42. – P. 288–294. – DOI: 10.1007/BF00697079.
287. Denislamova, E. S. Synthesis and Analgesic Activity of 1-Aryl-3-aryl-4-hydroxy-5',5'-dimethyl-8',9'-diethoxy-5',6'-dihydro-3'*H*-spiro {pyrrole-2,2'-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline} - 3',5'(1*H*)-diones / E. S. Denislamova, Y. V. Shklyayev, R. R. Makhmudov, A. N. Maslivets // *Pharm. Chem. J.* – 2012. – Vol. 46. – P. 551–552. – DOI: 10.1007/s11094-012-0845-6.
288. Khalturina, V. V. Reaction of 1-Methyl-3,4-dihydroisoquinolines with Alkyl 4-aryl-2,4-dioxobutanoates / V. V. Khalturina, Y. V. Shklyayev, A. N. Maslivets // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45. – P. 953–954. – DOI: 10.1134/S107042800906030X.
289. Korotaev, V. Y. Synthesis of Novel 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines *via* Grob Reaction Between (*E*)-1,1,1-Trifluoro-3-nitro-2-butene and 3,4-dihydroisoquinolines / V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, A. Y. Barkov, P. A. Slepukhin, Y. V. Shklyayev // *J. Heterocycl. Chem.* – 2012. – Vol. 49. – P. 856–860. – DOI: 10.1002/jhet.881.
290. Korotaev, V. Y. A Facile Route to the Pentacyclic Lamellarin Skeleton *via* Grob Reaction Between 3-Nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes and 1,3,3-Trimethyl-3,4-dihydroisoquinolines / V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh, I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, Y. V. Shklyayev // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 5376–5379. – DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.06.122.
291. Pashev, A. One-step Route to Tricyclic Fused 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline Systems *via* the Castagnoli–Cushman Protocol / A. Pashev, N. Burdzhiev, E. Stanoeva // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 16. – P. 1456–1464. – DOI: 10.3762/bjoc.16.121.

292. Katritzky, A. R. Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds / A. R. Katritzky, M. Karelson, P. A. Harris // *Heterocycles*. – 1991. – Vol. 32. – P. 329. – DOI: 10.3987/REV-90-421.
293. Savchenko, O. A. Intramolecular Cyclization of 2-(Heteroarylsulfanyl)-*N*-(3-oxoalkenyl)acetamides: Synthesis of 3-(Heteroarylsulfanyl)- and 3-Sulfanylpiperidin-2(1*H*)-ones / O. A. Savchenko, V. V. Musiyak, D. S. Goncharov, Y. P. Bogza, A. L. Shatsauskas, V. P. Talzi, S. N. Evdokimov, E. B. Ulyankin, A. S. Fisyuk // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2020. – Vol. 56. – P. 1180–1186. – DOI: 10.1007/s10593-020-02795-1.
294. Calabrese, C. Effects of Chlorination on the Tautomeric Equilibrium of 2-Hydroxypyridine: Experiment and Theory / C. Calabrese, A. Maris, I. Uriarte, E. J. Cocinero, S. Melandri // *Chem. Eur. J.* – 2017. – Vol. 23. – P. 3595–3604. – DOI: 10.1002/chem.201604891.
295. Kuo, J. Disentangling the Complex Vibrational Spectra of Hydrogen-Bonded Clusters of 2-Pyridone with *Ab Initio* Structural Search and Anharmonic Analysis / Kuo, J. // *J. Phys. Chem. A*. – 2021. – Vol. 125. – P. 4306–4312. – DOI: 10.1021/acs.jpca.1c00587.
296. Katritzky, A. R. Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: II. Six-Membered Rings / A. R. Katritzky, J. M. Lagowski // *Heterocycles*. – 1963. – Vol. 32. – P. 339–437. – DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60529-2.
297. Oki, M. *Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*; VCH Publishers, 1985.
298. Shatsauskas, A. L. Synthesis of Benzo[*c*][1,7]naphthyridine Derivatives / A. L. Shatsauskas, E. R. Saibulina, Y. V. Gatilov, A. S. Kostyuchenko, A. S. Fisyuk // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol. 55. – P. 1080–1086. – DOI: 10.1007/s10593-019-02581-8.
299. Цюпко, Т. Г. Определение суммарного содержания фенольных антиоксидантов в чае с применением разных вариантов метода FRAP / Т. Г. Цюпко, Н. С. Бриленок, К. С. Гушаева, В. И. Вершинин // *Аналитика и контроль*. – 2019. – Vol. 23. – P. 143–151.
300. Williams, A. T. R. Relative Fluorescence Quantum Yields Using a Computer-controlled Luminescence Spectrometer / A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller // *Analyst*. – 1983. – Vol. 108. – P. 1067. – DOI: 10.1039/an9830801067.

301. Kumar, A. Molar Extinction Coefficients of Some Commonly Used Solvents / A. Kumar, S. Singh, G. Singh Mudahar, K. Singh Thind // *Radiat. Phys. Chem.* – 2006. – Vol. 75. – P. 737–740. – DOI: 10.1016/j.radphyschem.2005.12.035.
302. Brouwer, A. M. Standards for Photoluminescence Quantum Yield Measurements in Solution (IUPAC Technical Report) / A. M. Brouwer // *Pure Appl. Chem.* – 2011. – Vol. 83. – P. 2213–2228. – DOI: 10.1351/PAC-REP-10-09-31.
303. *CrysAlisPro*, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014), Agilent Technologies
304. Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. A.* – 2008. – Vol. 64. – P. 112–122. – DOI: 10.1107/S0108767307043930.
305. Sheldrick, G. M. Crystal Structure Refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. C.* – 2015. – Vol. 71. – P. 3–8. – DOI: 10.1107/S2053229614024218.
306. Dolomanov, O. V. OLEX2 : a Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – Vol. 42. – P. 339–341. – DOI: 10.1107/S0021889808042726.
307. Титце, Л. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер; перевод с нем. – М.: Мир. – 1999. – С. 704.
308. Aradi, K. Copper-Catalyzed *N*-Arylation of Nitroenamines with Diaryliodonium Salts / K. Aradi, Á. Mészáros, B. L. Tóth, Z. Vincze, Z. Novák // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82. – P. 11752–11764. – DOI: 10.1021/acs.joc.7b01591.
309. Tokumitsu, T. Reaction of β -Nitroenamines with Electrophilic Reagents. Synthesis of β -Substituted β -Nitroenamines and 2-Imino-5-nitro-4-thiazolines / T. Tokumitsu, T. Hayashi // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50. – P. 1547–1550. – DOI: 10.1021/jo00209a042.
310. Kuwabara, J. Copper-Mediated Reactions of Nitriles with Nitromethanes: Aza-Henry Reactions and Nitrile Hydrations / J. Kuwabara, Y. Sawada, M. Yoshimatsu // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20. – P. 1130–1133. – DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00058.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Данные спектров поглощения в растворе EtOH^a и флуоресценции в кристаллическом состоянии соединений **97-111**

Соединение				УФ спектр		Флуоресценция	
№	R ¹	R ²	Ar	^{max} λ _{abs} , нм	ε, 10 ³ M ⁻¹ ·см ⁻¹ , (λ, нм)	λ _{ex} , нм	^{max} λ _{em} , нм ^б
97	OMe	Ph	Ph	227; 268; 368	16.9±0.5 (λ = 368 нм)	360	488
98		Ph	Ph	225; 269; 366	23.9±0.8 (λ = 366 нм)	360	445
99		Ph	Ph	263; 362	13.3±0.4 (λ = 362 нм)	360	473
100	Me	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	261; 362	20.5±0.7 (λ = 362 нм)	360	465
101		4-O ₂ NC ₆ H ₄	Ph	264; 362	15.8±0.3 (λ = 362 нм)	—	— ^б
102		Ph	Ph	266; 362	18.5±0.3 (λ = 362 нм)	355	449
103	OMe	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	228; 274; 367	18.1±0.2 (λ = 367 нм)	360	486
104			4-MeOC ₆ H ₄	270; 361	18.6±0.3 (λ = 361 нм)	355	475
105			4-O ₂ NC ₆ H ₄	271; 302; 374	18.7±0.2 (λ = 374 нм)	—	— ^б
106			3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	269; 359	21.6±0.6 (λ = 359 нм)	350	474
107	Me	Ph	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	271; 360	19.1±0.2 (λ = 360 нм)	355	452
108			2-Br-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	265; 360	17.4±0.2 (λ = 360 нм)	360	470
109			2-I-4,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₂	265; 361	16.4±0.4 (λ = 361 нм)	—	— ^б
110			1-пропил-1H-индол-3-ил	225; 269; 352	21.1±0.4 (λ = 352 нм)	350	457
111	Me	Me	Ph	264; 360	18.7±0.3 (λ = 360 нм)	355	467

^aспектры зарегистрированы в концентрации (10⁻⁷–10⁻⁵ моль/л); ^бМаксимум испускания в кристаллическом состоянии, ^вНе флуоресцирует

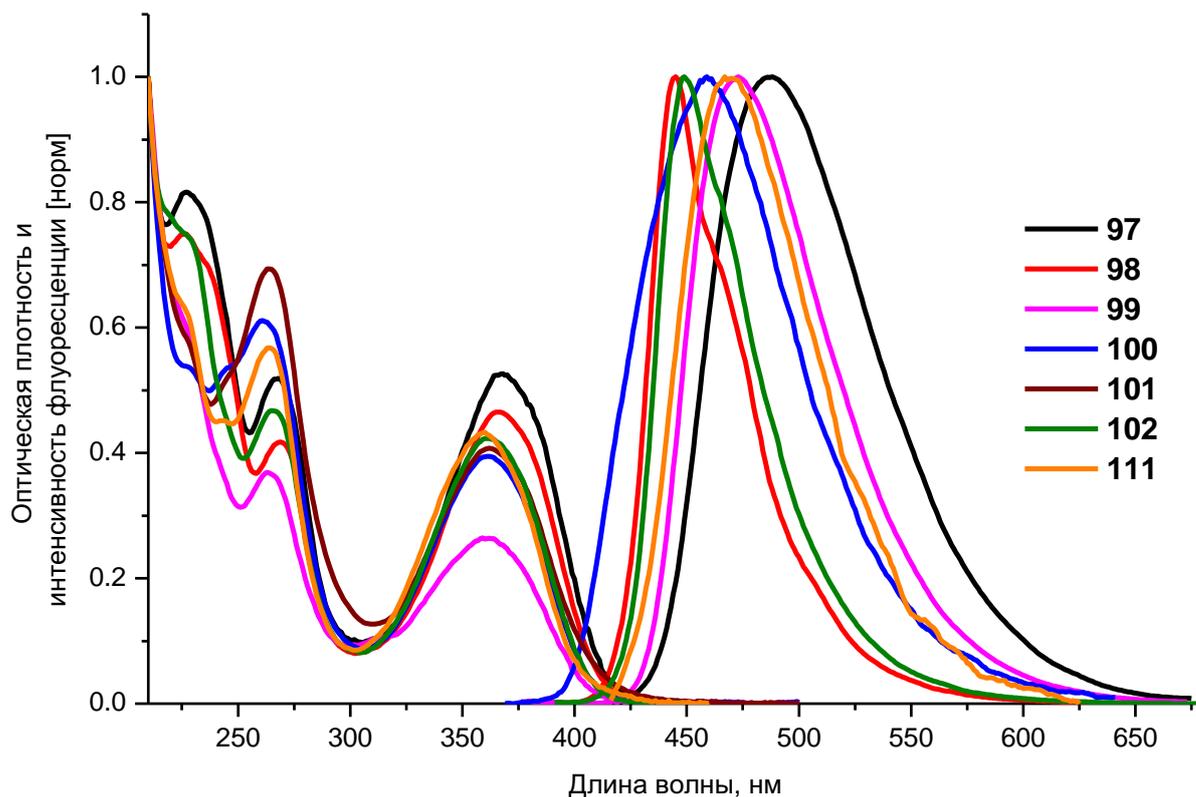


Рисунок П1. Нормализованные спектры поглощения (EtOH, 10^{-7} – 10^{-5} моль/л) и флуоресценции в кристаллическом состоянии соединений **97–102** и **111**.

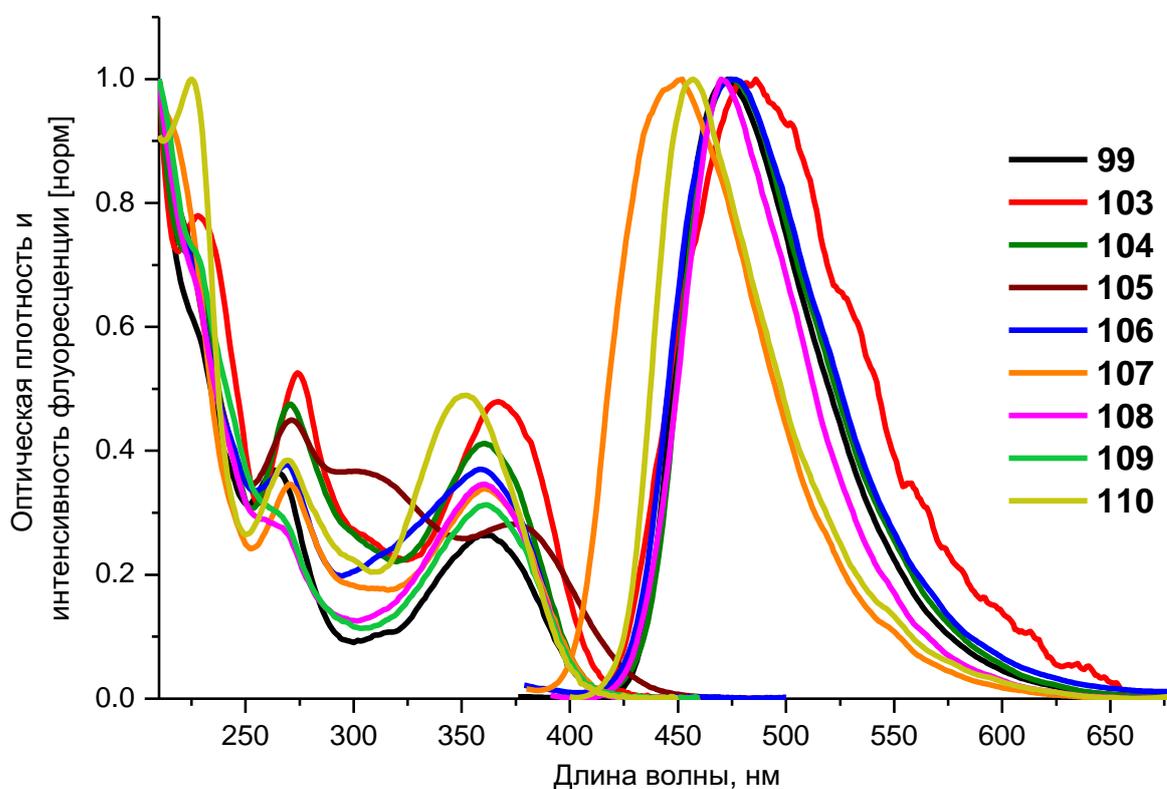


Рисунок П2. Нормализованные спектры поглощения (EtOH, 10^{-7} – 10^{-5} моль/л) и флуоресценции в кристаллическом состоянии соединений **99** и **103–110**.