

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АЦЕТИЛ- И 4-БЕНЗОИЛПИРИДИНА С 1,2-АЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Е. А. Акишина<sup>а</sup>, Е. А. Дикусар<sup>а</sup>, С. Г. Степин<sup>б</sup>, Р. С. Алексеев<sup>с</sup>,  
Н. А. Бумагин<sup>с</sup>, В. И. Поткин<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,  
ул. Сурганова 13, Минск, 220072 Беларусь

<sup>б</sup> Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, 210009 Беларусь

<sup>с</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Поступило в редакцию 22 февраля 2022 г.

После доработки 22 февраля 2022 г.

Принято к печати 17 марта 2022 г.

Разработан метод синтеза производных 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот на основе 4-ацетил- и 4-бензоилпиридина. Сложные эфиры и амиды были получены ацилированием (пиридин-4-ил)метанолов и (пиридин-4-ил)метанаминов хлорангидами замещенных 1,2-азол-3-карбоновых кислот в эфире или хлористом метиле в присутствии триэтиламина. Также получены четвертичные аммониевые соли синтезированных производных пиридина.

**Ключевые слова:** 4-ацетилпиридин, 4-бензоилпиридин, изотиазол, изоксазол, сложные эфиры, амиды, метилиодиды

**DOI:** 10.31857/S0044460X22050031, **EDN:** CIUZRB

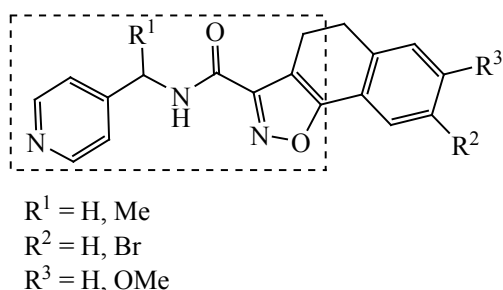
Производные пиридина широко представлены среди природных веществ, таких как витамины, коферменты, алкалоиды, а также в качестве лекарственных средств могут быть использованы для лечения самых разнообразных болезней [1]. В то же время изоксазольный гетероцикл является фрагментом молекул большого числа фармацевтических субстанций, например, лефлюномида, валдекоксиба, сульфизоксазола. Наиболее важными производными изотиазола, нашедшими практическое применение, являются антибактериальный препарат сульфаметизол, нейролептики зипразидон и пероспирон [2–4]. Предыдущие исследования показали, что производные изоксазола и изотиазола оказывают синергетический эффект в их композиции с известными инсектицидами, а также с химиотерапевтическими средствами, что

позволяет уменьшить дозу этих агентов и, таким образом, снизить риск побочных токсических эффектов в химиотерапии рака [5].

Сочетание в одной молекуле фрагментов пиридина и 1,2-азолов может придать новые полезные свойства их конъюгатам. Кроме того, производные изоксазола, изотиазола и пиридина образуют комплексы с палладием(II), которые проявляют высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания в водных средах [6, 7].

Ацетил- и бензоилпиридины и их производные являются удобными исходными соединениями и широко используются при разработке стратегии создания препаратов различного назначения [8–10]. Полученные в работе [11] производные 4,5-дигидрофтаизооксазола (схема 1) проявили себя как ингибиторы фермента CYP1B1 и в со-

Схема 1.



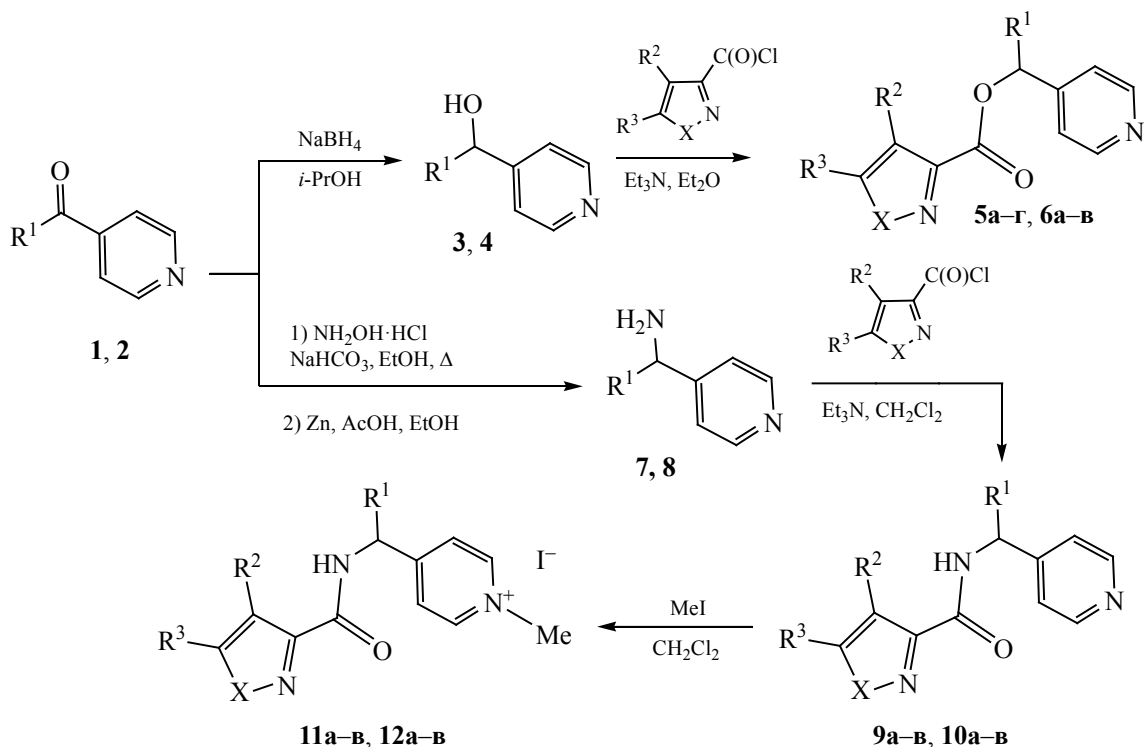
четании с традиционными противоопухолевыми препаратами могут повысить специфичность и эффективность их действия.

Целью данной работы является разработка методики синтеза полиазотсодержащих производных 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот на основе 4-ацетил- и 4-бензоилпиридина.

Сложные эфиры **5а–в**, **6а–г** и амиды **9а–в**, **10а–в** были получены ацилированием (пиридин-4-ил)метанолов **3**, **4** и (пиридин-4-ил)метанаминов **7**, **8** хлорангидридами замещенных 1,2-азол-3-карбоновых кислот в присутствии триэтиламина при комнатной температуре. Выход сложных эфиров и амидов составил 85–91 и 81–86% соответственно (схема 2).

Также были получены четвертичные аммониевые соли **11а–в**, **12а–в** производных пиридина **9а–в** и **10а–в** выдерживанием в течение 5 сут в смеси безводного хлористого метилена с избытком метилиодида (схема 2). N-Замещенные соли пиридиния представляют большой интерес, благодаря широкому их применению в качестве алкилирующих агентов, катализаторов межфазного переноса, антисептиков с широким спектром антимикробного действия, красителей, ионных жидкостей, поверхностно-активных веществ [12].

Схема 2.



$R^1 = \text{Me}$  (**3**, **5а–г**, **7**, **9а–в**, **11а–в**);  $\text{Ph}$  (**4**, **6а–в**, **8**, **10а–в**, **12а–в**);  $\text{X} = \text{S}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Cl}$  (**а**);  $\text{X} = \text{O}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$  (**б**),  $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$  (**в**),  $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$  (**г**).

Полученные соединения **3–12** идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР спектроскопии ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и элементного анализа. В ИК спектрах (пиридин-4-ил)метанолов **3**, **4** отсутствует полоса поглощения валентных колебаний группы  $\text{C}=\text{O}$ , наблюдаемая в спектрах исходных ацетил- и бензоилпиридинов **1** и **2** в области  $1697\text{--}1653\text{ см}^{-1}$ . Наличие аминогруппы в соединениях **7** и **8** подтверждается присутствием полос поглощения валентных колебаний группы  $\text{NH}_2$  в области  $3283\text{--}3362\text{ см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  спирта **4** группа  $\text{CH}-\text{O}$  проявляется в виде уширенного синглета при  $6.02$  м. д., а в спектрах ЯМР аминов **7**, **8** протону  $\text{CH}-\text{N}$  соответствуют синглет при  $5.16$  м. д. и квартет при  $3.98$  м. д. соответственно. В ИК спектрах сложных эфиров **5а–г**, **6а–в** и амидов **9а–в**, **10а–в** появляются полосы поглощения связи  $\text{C}=\text{O}$  в области  $1651\text{--}1664$  и  $1731\text{--}1738\text{ см}^{-1}$  соответственно. В спектрах ЯМР  $\text{N}^1$  сложных эфиров **5а–г**, **6а–в** группы  $\text{CH}-\text{O}$  проявляются в виде синглетов при  $7.05\text{--}7.09$  м. д. и квартетов при  $6.08\text{--}6.14$  м. д., а в спектрах амидов **9а–в**, **10а–в** наблюдаются дублеты в области  $6.32\text{--}6.39$  м. д. и мультиплеты при  $5.13\text{--}5.32$  м. д., соответствующие протонам группы  $\text{CH}-\text{N}$ ; единственному протону  $\text{N}^4$  изоксазольного гетероцикла соответствуют синглеты в области  $6.87\text{--}6.97$  м. д. В ИК спектрах метилиодидов **11а–в**, **12а–в** происходит удвоение полос поглощения колебаний связи  $\text{C}=\text{O}$ , а также заметное смещение сигналов протонов пиридинового фрагмента на  $0.38\text{--}0.94$  м. д. и группы  $\text{NH}$  на  $2.02\text{--}2.45$  м. д. в спектрах ЯМР.

Таким образом, разработан эффективный метод синтеза полиазотистых полигетероциклических соединений на основе 4-ацетил- и 4-бензоилпиридинов, которые содержат ряд фармакофорных групп и являются потенциальными лекарственными средствами. Полученные соединения переданы для исследования их каталитической активности в составе комплексов  $\text{Pd}(\text{II})$  в реакциях кросс-сочетания, протекающих в водных средах.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с  $\text{KBr}$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в  $\text{CDCl}_3$  (**3–10**) или  $\text{DMCO}-d_6$  (**11а–в**, **12а–в**) относительно

остаточных сигналов растворителя. Элементный анализ  $\text{C}$ ,  $\text{H}$ ,  $\text{N}$ ,  $\text{S}$ -содержащих соединений выполнен на  $\text{CHNS}$ -анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7, а для галогенсодержащих соединений – методом стандартного микроанализа.

**(Пиридин-4-ил)метанолы (3, 4).** К раствору  $30$  ммоль 4-бензоилпиридина или 4-ацетилпиридина в  $50$  мл безводного *i*-PrOH порциями прибавляли  $30$  ммоль боргидрида натрия. Полученную смесь перемешивали  $24$  ч при  $20\text{--}23^\circ\text{C}$ , затем выливали в  $150$  мл 5%-ного водного раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и перемешивали  $3$  ч. Осадок отфильтровывали, промывали  $500$  мл холодной воды и сушили в вакууме.

**1-(Пиридин-4-ил)этанол (3).** Выход  $74\%$ , т. пл.  $53\text{--}54^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :  $3172, 2977, 2928, 2849, 2693, 1606, 1560, 1464, 1413, 1365, 1340, 1315, 1282, 1236, 1224, 1203, 1113, 1078, 1063, 1021, 1003, 904, 826, 773, 614, 551$ . Найдено, %:  $\text{C } 68.55; \text{H } 7.40; \text{N } 7.18$ .  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ . Вычислено, %:  $\text{C } 68.27; \text{H } 7.37; \text{N } 11.37$ . *M*  $123.15$ .

**Фенил(пиридин-4-ил)метанол (4).** Выход  $75\%$ , т. пл.  $119\text{--}120^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :  $3141, 3079, 3063, 3029, 2829, 1598, 1556, 1492, 1454, 1412, 1352, 1329, 1296, 1253, 1222, 1190, 1174, 1094, 1064, 1046, 1024, 1002, 925, 880, 867, 860, 787, 762, 701, 658, 617, 603, 552, 473$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $500$  МГц),  $\delta$ , м. д.:  $5.71$  с ( $1\text{H}, \text{CH}$ ),  $6.02$  уш. с ( $1\text{H}, \text{OH}$ ),  $7.20\text{--}7.35$  м ( $7\text{H}, 5\text{H}_{\text{Ar}}+2\text{H}_{\text{Py}}$ ),  $8.23$  д. д ( $2\text{H}_{\text{Py}}, J 6.2, 1.5$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $125$  МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.:  $74.59$  ( $\text{CH}$ ),  $121.60$  ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $126.92$  ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.04$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.75$  ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $149.01$  ( $2\text{CH}_{\text{Py}}$ ),  $143.25, 153.99$  ( $2\text{C}_{\text{четв}}$ ). Найдено, %:  $\text{C } 78.11; \text{H } 6.23; \text{N } 7.16$ .  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ . Вычислено, %:  $\text{C } 77.81; \text{H } 5.99; \text{N } 7.56$ . *M*  $185.22$ .

**Сложные эфиры (5а–г, 6а–в).** К раствору  $10$  ммоль (пиридин-4-ил)метанола **3** или **4** в  $50$  мл безводного диэтилового эфира добавляли при перемешивании  $11$  ммоль безводного триэтиламина и  $11$  ммоль хлорангидрида 1,2-азол-3-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали  $8$  ч при  $23^\circ\text{C}$ , затем отфильтровывали осадок, промывали  $5\text{--}10$  мл холодного ( $5\text{--}10^\circ\text{C}$ ) диэтилового эфира,  $200\text{--}300$  мл холодной воды ( $15\text{--}20^\circ\text{C}$ ),  $150\text{--}200$  мл 5%-ного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ ,  $200\text{--}300$  мл теплой воды ( $45\text{--}50^\circ\text{C}$ ) и сушили в вакууме.

**1-(Пиридин-4-ил)этил-4,5-дихлоризотиа-**

**зол-3-карбоксилат (5а).** Выход 91%, т. пл. 75–78°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3041, 3033, 2980, 2932, 2854, 1732 (C=O), 1603, 1561, 1497, 1483, 1447, 1405, 1375, 1352, 1318, 1305, 1220, 1093, 1080, 1066, 1007, 993, 971, 825, 782, 738, 640, 591, 550, 516. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.68 д (3H, Me,  $J$  6.7 Гц), 6.08 к (1H, CH,  $J$  6.7 Гц), 7.33 дд (2H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.4 Гц), 8.59 д. д (2H $_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.00 (Me), 73.11 (CH), 120.81 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 150.36 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 125.86, 149.45, 150.95, 154.00, 158.29 (5C $_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: C 43.69; H 2.80; Cl 23.11; N 9.11; S 10.33.  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 43.58; H 2.66; Cl 23.39; N 9.24; S 10.58. *M* 303.16.

**1-(Пиридин-4-ил)этил-5-фенилизоксазол-3-карбоксилат (5б).** Выход 90%, т. пл. 89–90°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3151, 3058, 3022, 2924, 2854, 1731 (C=O), 1613, 1602, 1590, 1572, 1563, 1451, 1441, 1417, 1387, 1363, 1317, 1247, 1141, 1059, 1015, 995, 948, 923, 827, 766, 689, 673, 629, 559. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.70 д (3H, Me,  $J$  6.7 Гц), 6.12 к (1H, CH,  $J$  6.7 Гц), 6.92 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.35 д. д (2H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.5 Гц), 7.45–7.49 м (3H $_{\text{Ar}}$ ), 7.77–7.81 м (2H $_{\text{Ar}}$ ), 8.61 дд (2H $_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.01 (Me), 72.82 (CH), 100.09 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 120.82 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 126.07 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 129.31 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 131.06 (CH $_{\text{Ar}}$ ), 150.25 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 126.61, 149.71, 156.71, 159.30, 172.11 (5C $_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: C 69.55; H 4.89; N 9.13.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 69.38; H 4.79; N 9.52. *M* 294.31.

**1-(Пиридин-4-ил)этил-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксилат (5в).** Выход 87%, т. пл. 113–115°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3135, 3035, 2986, 2922, 2875, 1733 (C=O), 1605, 1563, 1510, 1446, 1413, 1376, 1320, 1244, 1208, 1140, 1112, 1063, 1040, 1003, 948, 821, 809, 774, 680, 597, 564, 497. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.70 д (3H, Me,  $J$  6.7 Гц), 2.4 с (3H, Me), 6.12 к (1H, CH,  $J$  6.7 Гц), 6.87 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.28 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.0 Гц), 7.35 д (2H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.0, 1.5 Гц), 7.68 д (2H $_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.2 Гц), 8.61 дд (2H $_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.67 (Me), 22.04 (Me), 72.79 (CH), 99.50 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 120.79 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 126.03 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 129.99 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 150.39 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 123.95, 141.53, 149.61, 156.67, 159.40, 172.33 (6C $_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: C 70.35; H 5.54; N 8.86.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: C 70.12; H 5.23; N 9.09. *M* 308.34.

**1-(Пиридин-4-ил)этил-5-(4-нитрофенил)-изоксазол-3-карбоксилат (5г).** Выход 85%, т. пл. 137–139°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3124, 3089, 3033, 2982, 2933, 2850, 1736 (C=O), 1603, 1578, 1520 (NO $_2$ ), 1461, 1445, 1411, 1344 (NO $_2$ ), 1308, 1250, 1145, 1110, 1061, 1003, 949, 853, 846, 818, 773, 754, 693, 627, 569. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.72 д (3H, Me,  $J$  6.7 Гц), 6.14 к (1H, CH,  $J$  6.7 Гц), 7.12 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.35 д. д (2H,  $\text{CH}_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.4 Гц), 7.99 д. т (2H $_{\text{Ar}}$ ,  $J$  8.1, 2.0 Гц), 8.34–8.38 м (2H $_{\text{Ar}}$ ), 8.62 д. д (2H $_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 22.01 (Me), 73.25 (CH), 102.67 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 120.80 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 124.73 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 126.98 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 150.46 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 131.92, 149.09, 149.34, 157.11, 158.83, 169.48 (6C $_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: C 60.35; H 4.11; N 12.12.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 60.18; H 3.86; N 12.38. *M* 339.31.

**Фенил(пиридин-4-ил)метил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат (6а).** Выход 87%, т. пл. 83–85°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3083, 3050, 3033, 2942, 2925, 2854, 1731 (C=O), 1600, 1557, 1494, 1453, 1408, 1362, 1314, 1267, 1210, 1191, 1159, 1079, 981, 962, 928, 907, 847, 827, 790, 767, 740, 703, 657, 633, 598, 518, 483. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 7.05 с (1H, CH), 7.27–7.38 м (5H, 3H $_{\text{Ar}}$  + 2H $_{\text{Py}}$ ), 7.41–7.47 м (2H $_{\text{Ar}}$ ), 8.58 д. д (2H $_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 77.44 (CH), 127.68 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 128.97 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 128.99 (CH $_{\text{Ar}}$ ), 150.20 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 125.83, 137.83, 147.99, 150.90, 153.68, 157.94 (6C $_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: C 52.99; H 3.05; Cl 19.31; N 7.60; S 8.55.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 52.62; H 2.76; Cl 19.41; N 7.67; S 8.78. *M* 365.23.

**Фенил(пиридин-4-ил)метил-5-фенилизоксазол-3-карбоксилат (6б).** Выход 88%, т. пл. 105–107°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3147, 3133, 3059, 3032, 1723 (C=O), 1599, 1589, 1571, 1556, 1496, 1442, 1412, 1326, 1313, 1295, 1251, 1144, 1093, 1072, 1045, 1006, 948, 932, 818, 789, 768, 739, 700, 690, 677, 658, 628, 598, 574, 477. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 6.95 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.09 с (1H, CH), 7.32–7.41 м (5H, 3H $_{\text{Ar}}$  + 2H $_{\text{Py}}$ ), 7.42–7.49 м (5H, 5H $_{\text{Ar}}$ ), 7.76–7.82 м (2H $_{\text{Ar}}$ ), 8.61 д. д (2H $_{\text{Py}}$ ,  $J$  6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 77.20 (CH), 100.13 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 121.62 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 126.05 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 127.74 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 129.10 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 129.15 (CH $_{\text{Ar}}$ ), 129.30 (CH $_{\text{Ar}}$ ), 131.07 (2CH $_{\text{Ar}}$ ), 150.03 (2CH $_{\text{Py}}$ ), 126.54,

137.87, 148.39, 156.55, 159.06, 172.16 ( $6C_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 74.26; Н 4.68; N 7.58.  $C_{22}H_{16}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 74.15; Н 4.53; N 7.86. *M* 356.38.

**Фенил(пиридин-4-ил)метил-5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксилат (6в).** Выход 89%, т. пл. 113–115°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3083, 3058, 3032, 2923, 1738 (C=O), 1650, 1601, 1557, 1507, 1493, 1445, 1417, 1320, 1293, 1280, 1240, 1192, 1134, 1121, 1070, 1038, 1005, 947, 923, 827, 806, 782, 769, 697, 657, 623, 597, 500. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 2.41 т (3H, Me), 6.9 с (1H,  $CH_{\text{изокс}}$ ), 7.09 с (1H, CH), 7.29 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  7.9 Гц), 7.33–7.42 м (5H, 3H<sub>Ar</sub> + 2H<sub>py</sub>), 7.43–7.47 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.70 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.1 Гц), 8.63 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  4.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц),  $\delta_C$ , м. д.: 21.72 ( $CH_3$ ), 77.20 (CH), 99.57 ( $CH_{\text{изокс}}$ ), 121.76 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.08 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.82 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.17 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.22 (CH<sub>Ar</sub>), 130.05 (2CH<sub>Ar</sub>), 149.96 (2CH<sub>py</sub>), 123.95, 137.93, 141.63, 148.64, 156.54, 159.22, 172.46 ( $7C_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 74.69; Н 5.10; N 7.25.  $C_{23}H_{18}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 74.58; Н 4.90; N 7.56. *M* 370.40.

**(Пиридин-4-ил)метанамины (7, 8).** Смесь 20 ммоль 4-ацетил- или 4-бензоилпиридина, гидрохлорида гидроксиламина (3.47 г, 50 ммоль) и бикарбоната натрия (4.20 г, 50 ммоль) в 40 мл этанола кипятили в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры выливали в воду, осадок отфильтровывали и сушили в вакууме.

Цинковую пыль (3.10 г, 47 ммоль) небольшими порциями при перемешивании добавляли к раствору оксима (17 ммоль) в смеси этанола (50 мл) и уксусной кислоты (20 мл). После 48 ч перемешивания при комнатной температуре осадок отфильтровывали, растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 10 н. NaOH и экстрагировали смесью ТГФ–бензол (50:50 об.). Экстракт сушили карбонатом натрия, растворитель упаривали при пониженном давлении.

**1-(Пиридин-4-ил)этанамин (7).** Выход 64%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3356, 3283, 3071, 3028, 2968, 2926, 2870, 1664, 1601, 1559, 1490, 1449, 1413, 1371, 1314, 1220, 1114, 1066, 1036, 994, 928, 873, 823, 762, 598, 562. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.26 д (3H,  $CH_3$ ,  $J$  6.7 Гц), 2.12 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 3.98 к (1H, CH,  $J$  6.7 Гц), 7.37–7.41 м (2H<sub>py</sub>), 8.48 д. д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц),  $\delta_C$ , м. д.: 26.04 ( $CH_3$ ), 50.33 (CH), 121.83

(2CH<sub>py</sub>), 149.92 (2CH<sub>py</sub>), 157.96 ( $C_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 68.99; Н 8.50; N 22.81.  $C_7H_{10}N_2$ . Вычислено, %: С 68.82; Н 8.25; N 22.93. *M* 122.17.

**Фенил(пиридин-4-ил)метанамин (8).** Выход 65%. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3362, 3284, 3060, 3027, 2850, 1665, 1597, 1559, 1423, 1452, 1413, 1346, 1305, 1156, 1066, 1027, 994, 912, 842, 823, 782, 756, 701, 644, 692, 563, 478. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.80 уш. с (2H,  $NH_2$ ), 5.16 с (1H, CH), 7.23–7.36 м (7H, 5H<sub>Ar</sub>+2H<sub>py</sub>), 8.51 дд (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.1, 1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц),  $\delta_C$ , м. д.: 59.03 (CH), 122.05 (2CH<sub>py</sub>), 127.02 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.65 (CH<sub>Ar</sub>), 128.84 (2CH<sub>Ar</sub>), 149.95 (2CH<sub>py</sub>), 144.29, 154.17 ( $2C_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 78.39; Н 6.71; N 15.09.  $C_{12}H_{12}N_2$ . Вычислено, %: С 77.23; Н 6.57; N 15.21. *M* 184.24.

**Амиды (9а–в, 10а–в).** К раствору 10 ммоль (пиридин-4-ил)метанамина **7** или **8** в 50 мл безводного дихлорметана, предварительно выдержанного 1 сут над  $CaCl_2$  (с целью удаления 0.5% этанола, используемого для стабилизации дихлорметана) добавляли при перемешивании 11 ммоль безводного триэтиламина и 11 ммоль хлорангидрида 1,2-азол-3-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали 8 ч при 23°C, промывали водой (2×200 мл, по 1 ч при перемешивании) и 5%-ным раствором бикарбоната натрия (1×200 мл, 1 ч перемешивания). Органический слой отделяли и сушили безводным  $Na_2SO_4$ . Растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из смеси дихлорметан–диэтиловый эфир.

**4,5-Дихлор-N-[1-(пиридин-4-ил)этил]изоксазол-3-карбоксамид (9а).** Выход 85%, т. пл. 120–121°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3307 (N–H), 3068, 3026, 2990, 2935, 1651 (C=O), 1601, 1560, 1560, 1536, 1486, 1456, 1412, 1359, 1294, 1246, 1131, 1082, 1017, 990, 971, 865, 833, 815, 731, 693, 654, 560, 512, 469. Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.55 д (3H, Me,  $J$  7.0 Гц), 5.13–5.21 м (1H, CH), 7.23 д. д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.1, 1.3 Гц), 7.57 д (1H, NH,  $J$  7.6 Гц), 8.50 д. д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц),  $\delta_C$ , м. д.: 21.42 (Me), 48.18 (CH), 121.20 (2CH<sub>py</sub>), 150.20 (2CH<sub>py</sub>), 125.06, 150.79, 151.64, 156.36, 158.44 ( $5C_{\text{четв}}$ ). Найдено, %: С 43.82; Н 3.05; Cl 23.39; N 13.85; S 10.58.  $C_{11}H_9Cl_2N_3OS$ . Вычислено, %: С 43.72; Н 3.00; Cl 23.46; N 13.91; S 10.61. *M* 302.18.

**5-Фенил-N-[1-(пиридин-4-ил)этил]изокса-**

**зол-3-карбоксамид (9б).** Выход 86%, т. пл. 127–128°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3357 (N–H), 3150, 3134, 3071, 3046, 3021, 2983, 2933, 1665 (C=O), 1612, 1599, 1573, 1533, 1496, 1449, 1414, 1248, 1228, 1157, 990, 946, 847, 823, 763, 685, 673, 610, 569. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.59 д (3H, Me,  $J$  7.0 Гц), 5.22–5.32 м (1H, CH), 6.95 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.28 д д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  6.0, 1.4 Гц), 7.31 д (1H, NH,  $J$  7.6 Гц), 7.44–7.49 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.74–7.80 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.57 д д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  6.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.59 (Me), 48.33 (CH), 99.32 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 121.24 (2CH<sub>Py</sub>), 126.07 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.29 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.96 (CH<sub>Ar</sub>), 150.37 (2CH<sub>Py</sub>), 126.77, 151.61, 158.51, 158.99, 171.97 (5C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 69.75; H 5.18; N 14.29.  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 69.61; H 5.15; N 14.33.  $M$  293.32.

**N-[1-(Пиридин-4-ил)этил]-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамид (9в).** Выход 82%, т. пл. 164–165°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3339 (N–H), 3136, 3032, 2989, 2938, 2920, 1663 (C=O), 1615, 1600, 1564, 1535, 1508, 1449, 1417, 1247, 1231, 1156, 946, 845, 817, 775, 666, 612, 569, 498. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.59 д (3H,  $\text{CH}_3\text{CHNH}$ ,  $J$  7.0 Гц), 2.39 с (3H, Me), 5.22–5.31 м (1H, CH), 6.89 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.26 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.0 Гц), 7.28 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  6.1 Гц), 7.32 д (1H, NH,  $J$  7.8 Гц), 7.65 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.2 Гц), 8.57 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  5.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.58 ( $\text{CH}_3\text{CHNH}$ ), 21.65 (Me), 48.31 (CH), 98.72 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 121.26 (2CH<sub>Py</sub>), 126.00 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.96 (2CH<sub>Ar</sub>), 150.29 (2CH<sub>Py</sub>), 124.08, 141.40, 151.73, 158.61, 158.94, 172.17 (6C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 70.41; H 5.65; N 13.58.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 70.34; H 5.58; N 13.67.  $M$  307.35.

**4,5-Дихлор-N-[фенил(пиридин-4-ил)метил]-изотиазол-3-карбоксамид (10а).** Выход 86%, т. пл. 152–153°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3266 (N–H), 3065, 3028, 2923, 1659 (C=O), 1595, 1560, 1536, 1494, 1450, 1412, 1348, 1267, 1238, 1200, 1101, 1053, 980, 897, 753, 720, 698, 637, 519. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 6.32 д (1H, CH,  $J$  8.1 Гц), 7.23 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  5.8 Гц), 7.24–7.28 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.30–7.40 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.80 д (1H, NH,  $J$  8.0 Гц), 8.55 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  5.9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 56.48 (CH), 122.29 (2CH<sub>Py</sub>), 127.90 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.59 (CH<sub>Ar</sub>), 129.32 (2CH<sub>Ar</sub>), 150.30 (2CH<sub>Py</sub>), 125.37, 139.47, 149.80, 151.10, 156.15, 158.37 (6C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 52.91; H 3.15; Cl 19.34; N 11.42; S 8.72.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: C 52.76; H 3.04; Cl

19.47; N 11.54; S 8.80.  $M$  364.25.

**5-Фенил-N-[фенил(пиридин-4-ил)метил]-изоксазол-3-карбоксамид (10б).** Выход 87%, т. пл. 177–178°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3301 (N–H), 3121, 3031, 2975, 2958, 2921, 1663 (C=O), 1597, 1583, 1573, 1537, 1495, 1447, 1414, 1242, 947, 780, 764, 733, 690, 673, 647, 627, 580. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 6.39 д (1H, CH,  $J$  8.1 Гц), 6.97 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.22–7.25 м (2H<sub>Py</sub>), 7.23–7.29 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.31–7.40 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.45–7.47 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.47–7.49 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.61 д (1H, NH,  $J$  8.0 Гц), 7.75–7.80 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.57 д д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  6.0, 1.5 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 55.54 (CH), 99.38 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 122.30 (2CH<sub>Py</sub>), 126.09 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.96 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.61 (CH<sub>Ar</sub>), 129.31 (3CH<sub>Ar</sub>), 131.01 (2CH<sub>Ar</sub>), 150.33 (2CH<sub>Py</sub>), 126.75, 139.36, 149.68, 158.50, 158.84, 172.07 (6C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 74.56; H 4.93; N 11.75.  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74.35; H 4.82; N 11.82.  $M$  355.39.

**N-[Фенил(пиридин-4-ил)метил]-5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксамид (10в).** Выход 81%, т. пл. 193–194°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3329 (N–H), 3143, 3033, 2919, 2854, 1657 (C=O), 1619, 1596, 1560, 1534, 1508, 1493, 1447, 1415, 1241, 1033, 814, 774, 747, 699, 627, 576. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 2.41 с (3H, Me), 6.39 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 6.92 с (1H,  $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 7.25 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  5.8 Гц), 7.26–7.30 м (4H<sub>Ar</sub>), 7.31–7.40 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.55 д (1H, NH,  $J$  8.0 Гц), 7.65–7.69 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.58 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  5.7 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.68 (Me), 56.55 (CH), 98.78 ( $\text{CH}_{\text{изокс}}$ ), 122.31 (2CH<sub>Py</sub>), 126.06 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.97 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.63 (CH<sub>Ar</sub>), 129.33 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.00 (2CH<sub>Ar</sub>), 150.35 (2CH<sub>Py</sub>), 124.08, 139.39, 141.48, 149.72, 158.60, 158.80, 172.31 (7C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 74.92; H 5.25; N 11.28.  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 74.78; H 5.18; N 11.37.  $M$  369.42.

**Метилиодиды (11а–в, 12а–в).** Смесь из 5 ммоль третичного амина **9а–с** или **10а–в**, 30 мл безводного дихлорметана, предварительно выдержанного 1 сут над  $\text{CaCl}_2$  (с целью удаления 0.5% этанола, используемого для стабилизации дихлорметана) и 3 мл безводного иодметана выдерживали 5 сут в темноте. После удаления растворителей и вакуумирования получали готовые целевые продукты с практически количественным выходом.

**4-[1-(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)-этил]-1-метилпиридин-1-ия иодид (11а).** Выход

86%, т. пл. 157–158°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3392 (N–H), 3301 (N–H), 3160, 3112, 3002, 2968, 2926, 2855; 1660, 1639 (C=O); 1573, 1516, 1484, 1474, 1452, 1377, 1360, 1327, 1275, 1234, 1211, 1185, 1124, 1099, 1078, 1016, 967, 913, 867, 847, 783, 720, 650, 558, 543, 507. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.54 д (3H, Me,  $J$  7.2 Гц), 4.33 с (3H, NMe), 5.25–5.35 м (1H, CH), 8.10 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.6 Гц), 8.97 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.6 Гц), 9.59 д (1H, NH,  $J$  7.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.25(Me), 48.02 (NMe), 48.73 (CH), 125.22 (2CH<sub>py</sub>), 146.05 (2CH<sub>py</sub>), 123.50, 150.13, 157.96, 159.88, 162.99 (5C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 32.61; H 2.82; Cl + I 44.35; N 9.35; S 7.09. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: C 32.45; H 2.72; Cl 15.97; I 28.57; N 9.46; S 7.22. *M* 444.12.

**1-Метил-4-[1-(5-фенилизоксазол-3-карбоксамидо)этил]пиридин-1-ия иодид (11б).** Выход 86%, т. пл. 221–222°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3355 (NH), 3165, 3152, 3140, 3060, 3023, 2994, 2970, 2887, 2850; 1668, 1641 (C=O); 1611, 1571, 1536, 1494, 1449, 1375, 1330, 1274, 1247, 1235, 1188, 1154, 1090, 1020, 1003, 947, 920, 855, 848, 823, 765, 689, 680, 665, 596, 577, 554. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.57 д (3H, CH<sub>3</sub>CHNH,  $J$  7.2 Гц), 4.34 с (3H, NMe), 5.32–5.41 м (1H, CH), 7.40 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.51–7.59 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.91–7.96 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.14 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.7 Гц), 8.98 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.2 Гц), 9.61 д (1H, NH,  $J$  7.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.21 (CH<sub>3</sub>CHNH), 48.03 (NMe), 48.75 (CH), 100.56 (CH<sub>изокс</sub>), 125.30 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.32 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.89 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.47 (CH<sub>Ar</sub>), 146.04 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.68, 159.05, 159.62, 163.05, 171.08 (5C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 49.82; H 4.25; I 29.01; N 9.58. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 49.67; H 4.17; I 29.16; N 9.65. *M* 435.26.

**1-Метил-4-{1-[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо]этил}пиридин-1-ия иодид (11в).** Выход 82%, т. пл. 245–246°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3363 (NH), 3165, 3136, 3102, 3070, 3022, 2994, 2970, 2920, 2886, 2850; 1664, 1641 (C=O); 1613, 1533, 1508, 1450, 1440, 1376, 1327, 1275, 1246, 1186, 1155, 1113, 1030, 1002, 947, 857, 847, 816, 777, 720, 586, 570, 535. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 1.56 д (3H, CH<sub>3</sub>CHNH,  $J$  7.1 Гц), 2.37 с (3H, Me), 4.32 (NMe), 5.31–5.40 м (1H, CH), 7.31 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.36 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.0 Гц), 7.82 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.1 Гц), 8.12 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.7 Гц), 8.95 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.4 Гц), 9.60 д (1H, NH,  $J$  7.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.:

21.21 (CH<sub>3</sub>CHNH), 21.59 (Me), 48.03 (NMe), 48.76 (CH), 99.91 (CH<sub>изокс</sub>), 125.32 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.30 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.44 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.07 (2CH<sub>Ar</sub>), 124.07, 141.49, 159.12, 159.59, 163.11, 171.28 (6C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 50.85; H 4.53; I 28.02; N 9.28. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 50.79; H 4.49; I 28.25; N 9.35. *M* 449.29.

**4-[(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)-(фенил)метил]-1-метилпиридин-1-ия иодид (12а).** Выход 85%, т. пл. 137–138°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3270 (N–H), 3105, 3031, 2957, 2926, 2869; 1664, 1643 (C=O), 1576, 1532, 1518, 1495, 1485, 1469, 1446, 1395, 1355, 1355, 1319, 1262, 1239, 1222, 1205, 1186, 1148, 1100, 1054, 1031, 977, 928, 901, 833, 741, 729, 694, 675, 659, 622, 580, 525. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 4.33 с (3H, NMe), 6.59–6.65 м (1H, CH), 7.33–7.38 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.39–7.44 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.44–7.48 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.14 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.5 Гц), 9.00 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.6 Гц), 9.95 д (1H, NH,  $J$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 48.11 (NMe), 56.24 (CH), 126.05 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.69 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.96 (CH<sub>Ar</sub>), 129.48 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.22 (2CH<sub>Ar</sub>), 123.31, 126.99, 130.76, 138.77, 149.99, 158.28, 160.21 (7C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 40.51; H 2.85 Cl + I 38.95; N 8.11; S 6.06. C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: C 40.34; H 2.79; Cl 14.01; I 25.07; N 8.30; S 6.33. *M* 506.19.

**1-Метил-4-фенил(5-фенилизоксазол-3-карбоксамидо)метилпиридин-1-ия иодид (12б).** Выход 87%, т. пл. 228–229°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3321 (NH), 3165, 3155, 3110, 3103, 3055, 3034, 3010, 2995, 2980, 2960, 2923, 2879, 2855; 1668, 1644 (C=O); 1610, 1540, 1494, 1449, 1260, 1223, 947, 901, 769, 735, 690. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 4.33 с (3H, NMe), 6.70 д (1H, CH,  $J$  8.2 Гц), 7.35–7.40 м (1H<sub>Ar</sub>), 7.40–7.45 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.46 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.46–7.50 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.49–7.459 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.92–7.97 м (2H<sub>Ar</sub>), 8.17 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.7 Гц), 8.98 д (2H<sub>py</sub>,  $J$  6.7 Гц), 10.02 д (1H, NH,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 48.09 (NMe), 56.21 (CH), 100.72 (CH<sub>изокс</sub>), 126.27 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.35 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.82 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.47 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.94 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.53 (CH<sub>Ar</sub>), 146.20 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.73, 138.92, 159.32, 159.63, 160.25, 171.09 (6C<sub>четв</sub>). Найдено, %: C 55.68; H 3.94; I 25.41; N 8.34. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.55; H 4.05; I 25.52; N 8.45. *M* 497.33.

**1-Метил-4-фенил[5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксамидо]метилпиридин-1-ия иодид**

**(12в).** Выход 88%, т. пл. 160–161°C. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3301 (NH), 3163, 3103, 3065, 3031, 3015, 2975, 2956, 2922, 2876, 2856; 1669, 1642 (C=O); 1616, 1533, 1507, 1495, 1470, 1446, 1278, 1258, 1237, 1224, 1187, 1149, 1115, 1030, 947, 930, 901, 813, 799, 765, 728, 696, 621, 580. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц),  $\delta$ , м. д.: 2.36 с (3H, Me), 4.34 с (3H, NMe), 6.70 д (1H, CH,  $J$  8.2 Гц), 7.32–7.36 м (3H<sub>Ar</sub>), 7.38 с (1H, CH<sub>изокс</sub>), 7.40–7.45 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.45–7.51 м (2H<sub>Ar</sub>), 7.82 д (2H<sub>Ar</sub>,  $J$  8.0 Гц), 8.17 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  6.4 Гц), 9.00 д (2H<sub>Py</sub>,  $J$  6.3 Гц), 10.00 д (1H, NH,  $J$  8.2 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 21.59 (Me), 48.11 (NMe), 56.19 (CH), 100.04 (CH<sub>изокс</sub>), 126.27 (4CH<sub>Ar</sub>), 128.81 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.92 (CH<sub>Ar</sub>), 129.44 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.43 (2CH<sub>Ar</sub>), 146.17 (2CH<sub>Ar</sub>), 124.06, 138.91, 141.49, 159.37, 159.55, 160.25, 171.24 (7C<sub>четв</sub>). Найдено, %: С 56.61; Н 4.38; I 24.69; N 8.05.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 56.37; Н 4.34; I 24.82; N 8.22. *M* 511.35.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Акишина Екатерина Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0803-8623>

Дикусар Евгений Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-1871>

Алексеев Роман Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3714-0379>

Бумагин Николай Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8371-900X>

Поткин Владимир Иванович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0250-837X>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-58-00005-Бел\_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X20P-017).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Altaf A.A., Shahzad A, Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E.* // J. Drug Design Med. Chem. 2015. Vol. 1. N 1. P. 1. doi 10.11648/j.jddmc.20150101.11
2. *Clerici F., Gelmi M.L., Pellegrino S., Pocar D.* Chemistry of Biologically Active Isothiazoles. In: Bioactive Heterocycles III. Berlin: Springer-Verlag, 2007. P. 179.
3. *Talley J.J., Brown D.L., Carter J.S., Graneto M.J., Koboldt C.M., Masferrer J.L., Perkins W.E., Rosgers R.S.* // Med. Chem. 2000. Vol. 43. N 5. P. 775. doi 10.1021/jm990577v
4. *Chikkula K.V., Raja S.* // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2017. Vol. 9. N 7. P. 13. doi 10.22159/ijpps.2017.v9i7.19097
5. *Kulchitsky V.A., Alexandrova R., Suziedelis K., Paschkevich S.G., Potkin V.I.* // Recent Pat. Nanomed. 2014. Vol. 4. N 2. P. 82.
6. *Бумагин Н.А., Поткин В.И.* // Изв. АН. Сер. хим. 2016. № 2. С. 321; *Bumagin N.A., Potkin V.I.* // Russ. Chem. Bull. 2016. Vol. 65. N 2. P. 321–332. doi 10.1007/s11172-016-1306-2
7. *Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V. I.* // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 2. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
8. *Wang L., Ouyang B., Fan M., Qi J., Yao L.* // Iran J. Pharm. Res. 2021. Vol. 20. N 3. P. 121. doi 10.22037/IJPR.2020.114468.14866
9. *Gritzapis P.S., Varras P.C., Andreou N.-P., Katsani K.R., Dafnopoulos K., Psomas G., Peitsinis Z.V., Koumbis A.E., Fylaktakidou K.C.* // Beilstein J. Org. Chem. 2020. Vol. 16. P. 337. doi 10.3762/bjoc.16.33
10. *Жмуренко Л.А., Воронина Т.А., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О., Мокров Г.В., Гудашева Т.А.* // Хим.-фарм. ж. 2018. Т. 52. № 1. С. 42; *Zhmurenko L.A., Voronina T.A., Litvinova S.A., Nerobkova L.N., Gaidukov I.O., Mokrov G.V., Gudasheva T.A.* // Pharm. Chem. J. 2018. Vol. 52. N 1. P. 42. doi 10.1007/s11094-018-1763-z
11. *Yang J.* Pat. CN 113416171A (2021). China.
12. *Madaan P., Tyagi V.K.* // J. Oleo Sci. 2008. Vol. 57. N 4. P. 197. doi 10.5650/jos.57.197



# Synthesis of 4-Acetyl- and 4-Benzoylpyridine Derivatives with 1,2-Azole Fragments

E. A. Akishina<sup>a,\*</sup>, E. A. Dikisar<sup>a</sup>, S. G. Stepin<sup>b</sup>, R. S. Alekseyev<sup>c</sup>,  
N. A. Bumagin<sup>c</sup>, and V. I. Potkin<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, 220072 Belarus*

<sup>b</sup>*Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, 210023 Belarus*

<sup>c</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

\*e-mail: che.semenovaea@mail.ru

Received February 22, 2022; revised February 22, 2022; accepted March 17, 2022

A method for the synthesis of 5-arylisoxazole- and 4,5-dichloro-isothiazole-3-carboxylic acids derivatives based on 4-acetyl- and 4-benzoylpyridine has been developed. Esters and amides were prepared by acylation of (pyridin-4-yl)methanols and (pyridin-4-yl)methanamines with acid chlorides of substituted 1,2-azole-3-carboxylic acids in ether or methylene chloride in the presence of triethylamine. Quaternary ammonium salts of synthesized pyridine derivatives were also obtained.

**Keywords:** 4-benzoylpyridine, 4-acetylpyridine, isothiazole, isoxazole, esters, amides, methyl iodides