

Химия гетероциклических соединений 2023, 59(4/5), 327-330



## Синтез 2*H*-[1,2]оксазино[3,4-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дионов из 6-оксо-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилатов

Эльвира Р. Зайцева<sup>1</sup>, Дмитрий С. Иванов<sup>1</sup>, Александр Ю. Смирнов<sup>1,2,3</sup>\*, Надежда С. Балеева<sup>1,2</sup>, Михаил С. Баранов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия; e-mail: alexmsu@yandex.ru

<sup>3</sup> Сколковский институт науки и технологий, Большой бул., д. 30, стр. 1, Москва 121205, Россия Поступило 23.01.2023 Принято после доработки 17.02.2023





Разработана методика синтеза 6-метил-1-этокси-2*H*-[1,2]оксазино[3,4-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дионов из метил 4-[2-(диметиламино)фенил]-6-оксо-5-этокси-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилатов под действием тетрахлорида титана в инертной атмосфере. Данное взаимодействие является редким примером деметилирования с последующей циклизацией, все вещества получены впервые.

Ключевые слова: оксазинохинолиндионы, оксооксазины, тетрахлорид титана, аминирование, циклизация.

Азотсодержащие гетероциклы играют важнейшую роль в медицинской химии. Особое место среди них занимают хинолиноны,<sup>1</sup> среди которых есть антибиотики,<sup>2,3</sup> психоактивные препараты,<sup>4–6</sup> противовоспалительные<sup>7,8</sup> и противоопухолевые<sup>9</sup> средства, а также многие другие биологически активные вещества<sup>10–14</sup> (рис. 1). Поэтому разработка новых подходов к синтезу соединений данного класса остается важной задачей синтетической химии.

Ранее мы выяснили, что при обработке некоторых 2-диметиламиноарилиденазолонов (в частности, бензилидентиазолидин-2,4-диона) TiCl<sub>4</sub> происходит их деметилирование с последующей циклизацией с образованием



хинолонового цикла (схема 1).<sup>15</sup> При этом более ожидаемая для таких соединений реакция [1,5]-гидридного сдвига с последующей циклизацией<sup>16,17</sup> не протекает вовсе. Обычно реакции *N*-деметилирования требуют специфических условий для третичных аминов – наличия металлоорганических катализаторов,<sup>18,19</sup> ферментов<sup>20</sup> либо облучения в специальных условиях.<sup>21</sup> Реакции *N*-деметилирования с последующей циклизацией встречаются в литературе очень редко.<sup>22</sup>

В данной работе мы решили выяснить, могут ли вступать в подобную реакцию соединения, содержащие в качестве своей основы полученные нами ранее 6-оксо-5-этокси-1,2-оксазин-3-карбоксилаты,<sup>23,24</sup> если



ввести в их состав диметиламиногруппу в положение 2 фенильного заместителя.

Исходные диметиламинопроизводные 6-оксо-5-этокси-1,2-оксазин-3-карбоксилатов 1а-f (схема 2) были синтезированы по методике, предложенной нами ранее.25,26 На первой стадии мы синтезировали оксазиновый цикл из соответствующих 2-диметиламинобензальдегидов и метилнитроацетата,<sup>24</sup> а на второй – продукты реакции алкилировали действием борфтората триэтилоксония.<sup>26</sup> Всего было получено шесть 6-оксо-5-этокси-1,2-оксазин-3-карбоксилатов **1а-f** с диметиламиногруппой в ортоположении фенильного фрагмента. Полученные соединения подвергали обработке TiCl<sub>4</sub> в C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> в инертной атмосфере. Как оказалось, при комнатной температуре никакие превращения не протекали, однако при нагревании реакционной смеси при 85°С в течение 24 ч происходило исчезновение исходного реагента и образование единственного продукта. По данным спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С, во всех случаях в продукте присутствовала лишь одна метильная группа у атома азота, а также отсутствовала метильная группа сложноэфирного фрагмента. Из данных фактов следует, что в результате реакции произошло ожидаемое нами деметилирование с последующим замыканием хинолонового цикла. Продуктов реакции [1,5]-гидридного сдвига в данном случае также не наблюдалось. При использования других кислот Льюиса (SnCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>,  $BF_3 \cdot Et_2O$ ,  $Sc(OTf)_3$ ) и растворителей (PhH, PhMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) образования продукта деметилирования не происходило, что демонстрирует уникальность системы TiCl<sub>4</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> для реакции деметилирования.



Все полученные 2*H*-[1,2]оксазино[3,4-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дионы **2а–f** были охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>С, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. На примере соединения **2а** структура была дополнительно подтверждена с помощью двумерной спектроскопии ЯМР – экспериментами <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC (рис. 2).

Мы полагаем, что в процессе реакции деметилирования 2-(диметиламино)фенил-5-этокси-6-оксо-1,2-оксазин-3-карбоксилатов **1а–f** происходит связывание TiCl<sub>4</sub> с диметиламиногруппой, что приводит к образованию устойчивого амида титана.<sup>27,28</sup> Затем происходит внутримолекулярное взаимодействие амида титана с



Рисунок 2. Результаты исследования структуры соединения 2а методами двумерной спектроскопии – экспериментами  $^{1}H^{-13}C$  HSQC и  $^{1}H^{-13}C$  HMBC. Указаны химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) протонов (красным), атомов углерода (синим), важнейшие спин-спиновые взаимодействия отмечены стрелками.

карбоксильной группой с замыканием хинолинового цикла (схема 3). Причина, по которой в процессе реакции не происходит [1,5]-гидридный сдвиг, как мы полагаем, связана с тем, что координация атома титана по карбонильному атому кислорода сильно затруднена относительно аналогичных имидазолоновых и малоновых производных.

Схема 3



Таким образом, нами разработан новый метод синтеза ранее неописанных [1,2]оксазино[3,4-*c*]хинолин-2,5(6*H*)дионов в результате необычной реакции деметилирования 2-(диметиламино)фенил-6-оксо-5-этокси-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилатов, которые, в свою очередь, могут быть получены из 2-диметиламинобензальдегидов и метилнитроацетата. Все соединения были получены с умеренными выходами и являются потенциально биологически активными.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С зарегистрированы на приборах Avance III 800 с криодатчиком (800 и 201 МГц соответственно), Bruker Avance III 700 (700 и 176 МГц соответственно) и Bruker Fourier 300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС или остаточный сигнал растворителя (для ядер <sup>1</sup>Н 2.50 м. д., для ядер <sup>13</sup>С 39.5 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе TripleTOF

5600+ ф. AB Sciex, ионизация электрораспылением. Температуры плавления определены на приборе SMP 30. Для хроматографии использован силикагель Merck Kieselgel 60.

Реагенты фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегнанные растворители. Для синтеза соединений **1а–f** использованы замещенные 2-диметиламинобензальдегиды, полученные нами в ходе предыдущей работы.<sup>15</sup>

Синтез соединений 1а-f (общая методика). К раствору 3 ммоль соответствующего 2-диметиламинобензальдегида и 548 мг (7.5 ммоль) диэтиламина в 10 мл МеОН добавляют 785 мг (6.6 ммоль) метилнитроацетата. Полученный раствор перемешивают в течение 7 сут, упаривают до объема 2-3 мл, добавляют 20 мл Et<sub>2</sub>O и полученную смесь выдерживают в холодильнике в течение 12 ч при +2°С. Осадок отфильтровывают, растворяют в 50 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывают 1% раствором HCl (3 × 20 мл). Органический слой сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают. Остаток растворяют в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. К полученному раствору добавляют 684 мг (3.6 ммоль) Et<sub>3</sub>O·BF<sub>4</sub>, 606 мг (6 ммоль) NEt<sub>3</sub> и перемешивают в течение 12 ч. К полученной смеси добавляют 100 мл EtOAc, раствор последовательно промывают насыщенными растворами NaHCO<sub>3</sub> (1 × 30 мл) и KCl (2  $\times$  30 мл), сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают насухо. Остаток очищают методом флешхроматографии (элюент гексан-EtOAc, 10:1).

**Метил-4-[2-(диметиламино)фенил]-6-оксо-5-этокси-6H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1а)**. Выход 562 мг (59%), желтый порошок, т. пл. 104–106°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.18 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.46 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.67 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.39 (1H, д. к, *J* = 9.9, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.46 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>); 7.09–7.15 (2H, м, H Ar); 7.34–7.40 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (75 МГц), δ, м. д.: 15.4; 43.2; 52.7; 69.1; 118.8; 122.5; 123.4; 125.0; 130.5; 131.2; 146.1; 151.0; 151.4; 160.6; 161.1. Найдено, *m/z*: 319.1285 [М+Н]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 319.1288.

Метил-6-оксо-4-[4-хлор-2-(диметиламино)фенил]-5-этокси-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1b). Выход 579 мг (55%), желтый порошок, т. пл. 108–110°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (700 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.48 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.42 (1H, д. к, *J* = 10.0, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.50 (1H, д. к, *J* = 10.0, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.12 (1H, д, *J* = 2.1, H Ar); 7.17 (1H, д. д, *J* = 8.4, *J* = 2.1, H Ar); 7.36 (1H, д, *J* = 8.4, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 15.3; 42.8; 52.8; 69.2; 118.9; 121.9; 122.1; 123.5; 132.6; 134.7; 146.2; 150.9; 152.5; 160.6; 160.8. Найдено, *m/z*: 353.0893 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 353.0899.

**Метил-6-оксо-4-[5-хлор-2-(диметиламино)фенил]-5-этокси-6H-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1с)**. Выход 495 мг (47%), желтый порошок, т. пл. 150–152°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.46 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.70 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.46 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.53 (1H, д. к, *J* = 9.9, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.12 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar), 7.40 (1H, д, *J* = 2.5, H Ar); 7.40–7.44 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (75 МГц), δ, м. д.: 15.4; 43.1; 52.9; 69.5; 120.7; 122.8; 125.1; 126.1; 130.0; 130.6; 146.5; 150.1; 150.8; 160.6; 160.9. Найдено, *m/z*: 353.0895 [М+Н]<sup>+</sup>. С<sub>16</sub>Н<sub>18</sub>СlN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 353.0899.

Метил-4-[4-бром-2-(диметиламино)фенил]-6-оксо-5-этокси-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1d). Выход 630 мг (53%), желтый порошок, т. пл. 139–141°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.48 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.71 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.42 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.49 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.24 (1H, д, *J* = 1.7, H Ar); 7.27–7.33 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (75 МГц),  $\delta$ , м. д.: 15.4; 42.9; 52.9; 69.3; 121.9; 122.4; 123.4; 123.5; 125.2; 132.9; 146.3; 150.8; 152.6; 160.7; 160.9. Найдено, *m*/*z*: 397.0391 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m*/*z*: 397.0394.

Метил-4-[5-бром-2-(диметиламино)фенил]-6-оксо-5-этокси-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1е). Выход 727 мг (61%), желтый порошок, т. пл. 153–155°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.21 (3Н, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.46 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.70 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.45 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.54 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.06 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar); 7.51–7.55 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 15.3; 42.9; 52.7; 69.4; 113.8; 120.9; 122.8; 125.3; 132.8; 133.3; 146.4; 150.5; 150.7; 160.5; 160.8. Найдено, *m/z*: 397.0388 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 397.0394.

Метил-4-[2-(диметиламино)-4-метоксифенил]-6-оксо-5-этокси-6*H*-1,2-оксазин-3-карбоксилат (1f). Выход 677 мг (65%), желтый порошок, т. пл. 102–104°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>3</sub>); 2.46 (6H, с, 2CH<sub>3</sub>); 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.80 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.36 (1H, д. к, *J* = 10.1, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>); 4.42 (1H, д. к, *J* = 9.9, *J* = 7.0, CH<sub>2</sub>); 6.60 (1H, д, *J* = 2.5, H Ar); 6.70 (1H, д. д, *J* = 8.5, *J* = 2.4, H Ar); 7.29 (1H, д, *J* = 8.6, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (176 МГц),  $\delta$ , м. д.: 15.3; 42.9; 52.6; 55.1; 68.8; 104.8; 107.6; 115.2; 125.1; 132.3; 145.5; 151.6; 152.6; 160.6; 161.0; 161.1. Найдено, *m/z*: 349.1391 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, *m/z*: 349.1394.

Синтез соединений 2а–f (общая методика). В атмосфере аргона к раствору 5 мл сухого  $C_2H_4Cl_2$  в 0.5 ммоль соединения 1а–f прикапывают при перемешивании в течение 5 мин раствор 143 мг (0.75 ммоль) TiCl<sub>4</sub> в 1 мл сухого  $C_2H_4Cl_2$ . Полученный раствор перемешивают при 85°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждают до 25°C, добавляют 50 мл 3% раствора NaHCO<sub>3</sub> и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 50 мл), сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают насухо. Остаток очищают методом колоночной хроматографии, элюент EtOAc.

**6-Метил-1-этокси-2***H***-[1,2]оксазино[3,4-***с***]хинолин-<b>2,5(6***H***)-дион (2а)**. Выход 65 мг (48%), желтый порошок, т. пл. 187–189°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.56 (3H, т, *J* = 7.3, CH<sub>3</sub>); 3.68 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.89 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.28–7.31 (2H, м, H Ar); 7.60 (1H, т. д, *J* = 7.9, *J* = 1.4, H Ar); 8.92 (1H, д. д, *J* = 8.6, *J* = 1.5, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (176 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 16.0; 30.6; 71.0; 114.8; 115.3; 117.7; 123.9; 130.5; 132.5; 138.0; 144.3; 145.2; 155.6; 161.4. Найдено, *m/z*: 273.0871 [M+H]<sup>+</sup>. С<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 273.0870.

6-Метил-8-хлор-1-этокси-2*H*-[1,2]оксазино[3,4-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дион (2b). Выход 63 мг (41%), коричневый порошок, т. пл. 215–217°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц),  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.44 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>3</sub>); 3.55 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 4.72 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.40 (1H, д. д, J = 8.8, J = 2.1, H Ar); 7.53 (1H, д, J = 2.1, H Ar); 8.81 (1H, д, J = 8.8, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (201 МГц),  $\delta$ , м. д.: 15.7; 30.3; 70.4; 113.4; 115.8; 123.2; 130.9; 136.6; 139.2; 144.3; 145.2; 154.9; 161.3. Найдено, m/z: 307.0483 [M+H]<sup>+</sup>. С<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, m/z: 307.0480.

**6-Метил-9-хлор-1-этокси-2H-[1,2]оксазино[3,4-с]**хинолин-2,5(6H)-дион (2с). Выход 60 мг (39%), коричневый порошок, т. пл. 173–175°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц),  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.47 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>3</sub>); 3.54 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.78 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.49 (1H, д, J = 9.2, H Ar); 7.70 (1H, д. д, J = 9.0, J = 2.3, H Ar); 8.82 (1H, д, J = 2.5, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (201 МГц),  $\delta$ , м. д.: 15.7; 30.3; 70.8; 116.0; 116.5; 117.8; 127.2; 128.4; 131.5; 136.8; 144.9; 145.1; 154.7; 161.2. Найдено, m/z: 307.0483 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, m/z: 307.0480.

**8-Бром-6-метил-1-этокси-2H-[1,2]оксазино[3,4-***c***]хинолин-2,5(6***H***)-дион (2d). Выход 74 мг (43%), желтый порошок, т. пл. 199–201°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц), \delta, м. д. (***J***, Гц): 1.44 (3H, т,** *J* **= 7.1, CH<sub>3</sub>); 3.54 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.72 (2H, к,** *J* **= 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.53 (1H, д. д,** *J* **= 8.9,** *J* **= 2.0, H Ar); 7.64 (1H, д,** *J* **= 1.9, H Ar); 8.72 (1H, д,** *J* **= 8.8, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (75 МГц), \delta, м. д.: 15.8; 30.4; 70.5; 113.8; 117.5; 118.7; 125.5; 126.3; 131.0; 139.2; 144.5; 145.2; 155.0; 161.4. Найдено,** *m/z***: 350.9979 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,** *m/z***: 350.9975.** 

**9-Бром-6-метил-1-этокси-2H-[1,2]оксазино[3,4-***c***]хинолин-2,5(6***H***)-дион (2е). Выход 82 мг (47%), желтый порошок, т. пл. 203–208°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц), \delta, м. д. (***J***, Гц): 1.47 (3H, т,** *J* **= 7.1, CH<sub>3</sub>); 3.53 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.77 (2H, к,** *J* **= 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.43 (1H, д,** *J* **= 9.0, H Ar); 7.81 (1H, д. д,** *J* **= 9.0,** *J* **= 2.3, H Ar); 8.97 (1H, д,** *J* **= 2.3, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (201 МГц), \delta, м. д.: 15.6; 30.3; 70.8; 115.1; 116.3; 118.1; 131.3; 134.4; 137.1; 144.9; 145.1; 154.7; 161.1. Найдено,** *m/z***: 350.9976 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено,** *m/z***: 350.9975.** 

**6-Метил-8-метокси-1-этокси-2***H***-[1,2]оксазино[3,4-***c***]хинолин-2,5(6***H***)-дион (2f). Выход 75 мг (50%), белый порошок, т. пл. 201–203°С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (700 МГц), \delta, м. д. (J, Гц): 1.42 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>3</sub>); 3.54 (3H, c, CH<sub>3</sub>); 3.92 (3H, c, OCH<sub>3</sub>); 4.63 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>); 6.92 (1H, д, J = 2.7, H Ar); 6.96 (1H, д. д, J = 9.1, J = 2.6, H Ar); 8.79 (1H, д, J = 9.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (176 МГц), \delta, м. д.: 15.6; 30.1; 55.7; 69.6; 101.8; 107.1; 109.1; 118.7; 131.5; 139.8; 142.0; 145.2; 155.0; 161.5; 162.2. Найдено,** *m/z***: 303.0978 [M+H]<sup>+</sup>. С<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено,** *m/z***: 303.0975.** 

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>С и масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, а также спектры <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC соединения **2***a*, доступен на сайте журнала http://hgs.osi.lv.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (проект № 20-73-10195).

## Список литературы

 Shiro, T.; Fukaya, T.; Tobe, M. Eur. J. Med. Chem. 2015, 97, 397.

- Manvar, A.; Bavishi, A.; Radadiya, A.; Patel, J.; Vora, V.; Dodia, N.; Rawal, K.; Shah, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 4728.
- 3. Haemers, A.; Leysen, D. C.; Bollaert, W.; Zhang, M. Q.; Pattyn, S. R. Antimicrob. Agents Chemother. **1990**, *34*, 496.
- Thomas, R. L.; Langmead, C. J.; Wood, M. D.; Challiss, R. A. J. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, 331, 1086.
- 5. Gibbons, A.; Dean, B. Curr. Pharm. Des. 2016, 22, 2124.
- 6. Frampton, J. E. Drugs 2017, 77, 2049.
- Coskun, M.; Vermeire, S.; Nielsen, O. H. *Trends Pharmacol.* Sci. 2017, 38, 127.
- 8. Olivera, P.; Danese, S.; Peyrin-Biroulet, L. Gut 2017, 66, 199.
- Brnardic, E. J.; Garbaccio, R. M.; Fraley, M. E.; Tasber, E. S.; Steen, J. T.; Arrington, K. L.; Dudkin, V. Y.; Hartman, G. D.; Stirdivant, S. M.; Drakas, B. A.; Rickert, K.; Walsh, E. S.; Hamilton, K.; Buser, C. A.; Hardwick, J.; Tao, W.; Beck, S. C.; Mao, X.; Lobell, R. B.; Sepp-Lorenzino, L.; Yan, Y.; Ikuta, M.; Munshi, S. K.; Kuo, L. C.; Kreatsoulas, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5989.
- 10. Sun, Y.; Han, J.; Wang, Z.; Li, X.; Sun, Y.; Hu, Z. Front. *Pharmacol.* **2021**, *11*, 621093. DOI 10.3389/fphar.2020.621093.
- 11. Staun-Ram, E.; Miller, A. Clin. Immunol. 2017, 184, 11.
- Kumar, S.; Singh, R. K.; Patial, B.; Goyal, S.; Bhardwaj, T. R. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2016, 31, 173.
- Norman, B. H.; Lander, P. A.; Gruber, J. M.; Kroin, J. S.; Cohen, J. D.; Jungheim, L. N.; Starling, J. J.; Law, K. L.; Self, T. D.; Tabas, L. B.; Williams, D. C.; Paul, D. C.; Dantzig, A. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5526.
- Potapov, A. Yu.; Paponov, B. V.; Podoplelova, N. A.; Panteleev, M. A.; Polikarchuk, V. A.; Ledenyova, I. V.; Stolpovskaya, N. V.; Kryl'skii, D. V.; Shikhaliev, Kh. S. *Russ. Chem. Bull.* 2021, *70*, 492.
- Zaitseva, E. R.; Ivanov, D. S.; Sokolov, A. I.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Korlyukov, A. A.; Myasnyanko, I. N.; Smirnov, A. Y.; Baranov, M. S. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202203294.
- Zaitseva, E. R.; Smirnov, A. Yu.; Myasnyanko, I. N.; Mineev, K. S.; Sokolov, A. I.; Volkhina, T. N.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 1805.
- Zaitseva, E. R.; Smirnov, A. Yu.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. Chem. Heterocycl. Compd. 2021, 57, 695.
- Maiti, D.; Narducci Sarjeant, A. A.; Karlin, K. D. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 6720.
- Comba, P.; Kuwata, S.; Linti, G.; Pritzkow, H.; Tarnai, M.; Wadepohl, H. Chem. Commun. 2006, 2074.
- Kedderis, G. L.; Hollenberg, P. F. Arch. Biochem. Biophys. 1984, 233, 315.
- Ripper, J. A.; Tiekink, E. R. T.; Scammells, P. J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 443.
- Shirokova, V. V.; Ikonnikova, V. A.; Solyev, P. N.; Lushpa, V. A.; Korlyukov, A. A.; Volodin, A. D.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S.; Mikhaylov, A. A. Synthesis 2021, 4689.
- 23. Baranov, M. S.; Yampolsky, I. V. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 628.
- 24. Smirnov, A. Yu.; Zaitseva, E. R.; Belozerova, O. A.; Alekseyev, R. S.; Baleeva, N. S.; Zagudaylova, M. B.; Mikhaylov, A. A.; Baranov, M. S. J. Org. Chem. 2019, 84, 15417.
- Zaitseva, E. R.; Smirnov, A. Yu.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S. Chem. Heterocycl. Compd. 2019, 55, 676.
- Nizovtsev, A. V; Sokolov, A. I.; Smimov, A. Yu.; Mikhaylov, A. A.; Myasnyanko, I. N.; Belozerova, O. A.; Baleeva, N. S.; Usmanova, L.; Baranov, M. S. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 8938.
- 27. Leggio, A.; Comandè, A.; Belsito, E. L.; Greco, M.; Lo Feudo, L.; Liguori, A. Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 5677.
- 28. Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K.; Ohmizu, H.; Kashimura, S. J. Am. Chem. Soc. **1982**, *104*, 5753.