

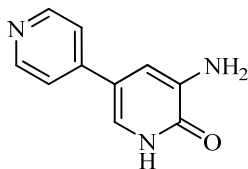
А. С. Фисюк^{1,2*}, И. В. Кулаков¹, Д. С. Гончаров¹,
О. С. Никитина¹, Ю. П. Богза¹, А. Л. Шацаускас¹

СИНТЕЗ 3-АМИНОПИРИДИН-2(1*H*)-ОНОВ И 1*H*-ПИРИДО[2,3-*b*][1,4]ОКСАЗИН-2(3*H*)-ОНОВ

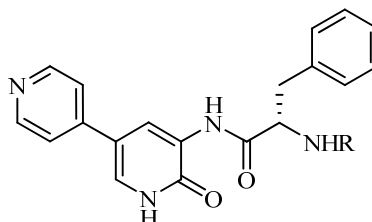
Взаимодействием 1,3-дикетонов с хлорацетамидом получены *N*-(3-оксоалкенил)-хлорацетамиды. Нагревание *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамидов с избытком пиридина в этаноле или бутаноле привело к образованию пиридин-2(1*H*)-онон, содержащих в положении 3 пиридиновый цикл. При взаимодействии этих соединений с гидразингидратом были получены 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны. Синтез 1*H*-пиридо[2,3-*b*]-[1,4]оксазин-2(3*H*)-онон был осуществлён реакцией 3-аминопиридин-2(1*H*)-онон с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты.

Ключевые слова: 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны, енаминокетоны, *N*-(3-оксоалкенил)-амиды, хлорацетамиды, внутримолекулярная циклизация.

3-Аминопиридин-2(1*H*)-оны представляют интерес в качестве биологически активных соединений [1, 2]. Среди них найдены лекарственные препараты, используемые в клинической практике, например амринон [3]. Наличие "встроенного" фрагмента аминокислоты делает 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны привлекательными строительными блоками для синтеза пептидомиметиков [4, 5], в том числе агонистов рецептора GPR142, одного из сопряжённых с G-белком рецепторов, нарушение работы которых приводит к множеству различных заболеваний [6].



Амринон

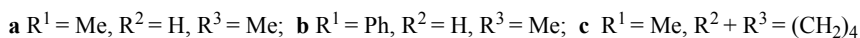
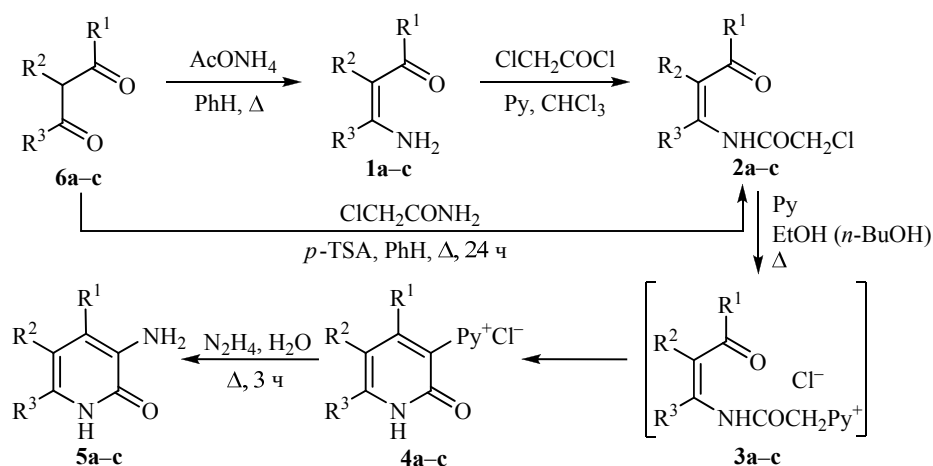


Агонист рецептора GPR142

Методы получения замещённых 3-аминопиридин-2(1*H*)-онон, как правило, основаны на превращениях 3-нитро- [7] и 3-цианопиридин-2(1*H*)-онон [1]. Ранее нами были разработаны способы синтеза пиридин-2-онон и 5,6-дигидропиридин-2(1*H*)-онон из пиридиновых и фосфониевых солей, полученных из *N*-(3-оксоалкил)хлорацетамидов [8, 9]; показана возможность внутримолекулярной циклизации амидов енаминокетонов в пиридин-2(1*H*)-оны [10, 11]. Аналогичный подход к синтезу 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она был продемонстрирован К. Гевальдом [12]. В работе [12] исходным соединением для синтеза 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она служил енаминокетон **1a**, из которого получали хлорацетамид **2a**. Нагревание соединения **2a** с пиридином в бутаноле приводило к образованию соли **3a**, циклизующейся в условиях реакции в 3-пиридинийпиридин-2(1*H*)-он **4a**. 3-Амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-он (**5a**) был получен последующим расщеплением пиридинового цикла соединения **4a** гидразингидратом.

Поскольку этот метод ранее был использован для получения лишь единственного 3-аминопиридин-2(1*H*)-она **5a**, представлялось необходимым исследовать его применимость для синтеза других 3-аминопиридин-2(1*H*)-онов – соединений **5b,c**. С целью дальнейшего упрощения метода мы изучили возможность синтеза исходных соединений **2a–c**, минуя стадию получения енаминокетонов **1a–c**, нагреванием 1,3-дикетонов **6a–c** и хлорацетамида в бензоле в колбе с насадкой Дина–Старка (метод А). Для сравнения методов соединения **2a–c** также получали ацилированием енаминокетонов **1a–c**, синтезированных из 1,3-дикетонов **6a–c** и ацетата аммония [13] (метод Б). При сокращении числа стадий нам удалось добиться значительного повышения выхода продуктов **2a,b**. Выходы соединений **2a–c**, полученных обоими методами, представлены в табл. 1.

Наиболее характерными сигналами в ИК спектрах хлорацетамидов β-енаминокетонов **2a–c** являются полоса поглощения кетонной карбонильной группы при 1713–1694 см⁻¹, а также две полосы амидной карбонильной группы при 1640–1627 и 1601–1589 см⁻¹ (табл. 2). Необходимо отметить, что в ИК спектрах соединений **2a–c**, записанных в СНСl₃, присутствуют слабо-выраженные полосы (3250–3150 см⁻¹), которые характерны для группы NH, включённой в водородную связь. Сигналы протона NH в спектрах ЯМР ¹H отмечаются в области 12.9–13.4 м. д., что также подтверждает существование соединений **2a–c** в *цис*-конфигурации с внутримолекулярной водородной связью.



Нагревание соединений **2a–c** с избытком пиридина в этаноле в течение 7–12 ч привело к пиридиновым солям **4a–c** с выходами 84–93% (табл. 1). Время реакции можно сократить до 3 ч при использовании более высококипящего растворителя, например *n*-бутанола. Строение соединений подтверждено данными элементного анализа (табл. 1), ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии (табл. 2).

В ИК спектрах пиридиновых солей **4a–c** полоса колебаний кетонной карбонильной группы отсутствует. В спектрах ЯМР ¹H исчезает сигнал протонов метиленового фрагмента в α-положении по отношению к карбамойльной группе и появляются сигналы, характерные для протонов пиридинового цикла в области 8.1–9.2 м. д.

Физико-химические характеристики соединений 2а–с, 4а–с, 5а–с, 7а,б, 8а,б, 9а,б

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
2а	C ₇ H ₁₀ ClNO ₂	–	–	–	67–68 (67–68 [10])	75 (А) 68 (Б) 53*
2б	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂	<u>60.95</u> 60.64	<u>5.02</u> 5.09	<u>6.20</u> 5.89	64–65	64 (А) 68 (Б) 29*
2с	C ₁₀ H ₁₄ ClNO ₂	<u>55.37</u> 55.69	<u>6.33</u> 6.54	<u>6.17</u> 6.49	масло	27 (А) 87 (Б) 45*
4а	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₂ O	–	–	–	>290 (303–305 [12])	84
4б	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O	<u>68.10</u> 68.34	<u>4.82</u> 5.06	<u>11.66</u> 11.87	>290	90
4с	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O	<u>65.40</u> 65.10	<u>6.10</u> 6.19	<u>10.31</u> 10.12	>290	93
5а	C ₇ H ₁₀ N ₂ O	–	–	–	202–203 (200–202 [12])	66
5б	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	<u>72.10</u> 71.98	<u>6.13</u> 6.04	<u>13.91</u> 13.99	194–195	69
5с	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O	<u>67.26</u> 67.39	<u>7.78</u> 7.92	<u>15.79</u> 15.72	>260 (с разл.)	57
7а	C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	<u>49.93</u> 50.36	<u>5.42</u> 5.17	<u>13.29</u> 13.05	219–220	47
7б	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O ₂	<u>60.21</u> 60.77	<u>5.09</u> 4.74	<u>10.51</u> 10.12	204–205	69
8а	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>60.92</u> 60.66	<u>5.89</u> 5.66	<u>16.11</u> 15.72	200–202	51 (А) 81 (Б)
8б	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70.23</u> 69.99	<u>5.34</u> 5.03	<u>11.87</u> 11.66	180–181	55
9а	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>58.56</u> 58.17	<u>5.85</u> 5.49	<u>17.38</u> 16.96	210–211	26
9б	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>68.40</u> 68.71	<u>5.27</u> 4.88	<u>12.76</u> 12.33	180–183	19

* Выход по методу Б в пересчёте на дикетон **ба–с**.

3-Аминопиридин-2(1*H*)-оны **5а–с** были получены с выходами 57–69% нагреванием соединений **4а–с** в растворе 50% гидразингидрата. Увеличение концентрации гидразингидрата до 80% приводило к небольшому увеличению выхода.

В ИК спектрах соединений **5а–с** валентные колебания связей N–H отмечаются при 3361–3283 и 3452–3400 см⁻¹. Протоны аминогруппы в спектрах ЯМР ¹H присутствуют в области 4.2–4.4 м. д. в виде уширенного синглета.

3-Аминопиридин-2(1*H*)-оны являются бинуклеофилами и могут быть использованы для синтеза конденсированных по связи C(2)–C(3) производных пиридина, например 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинов, методы получения которых из различных производных пиридина описаны на немногочисленных примерах [14–17].

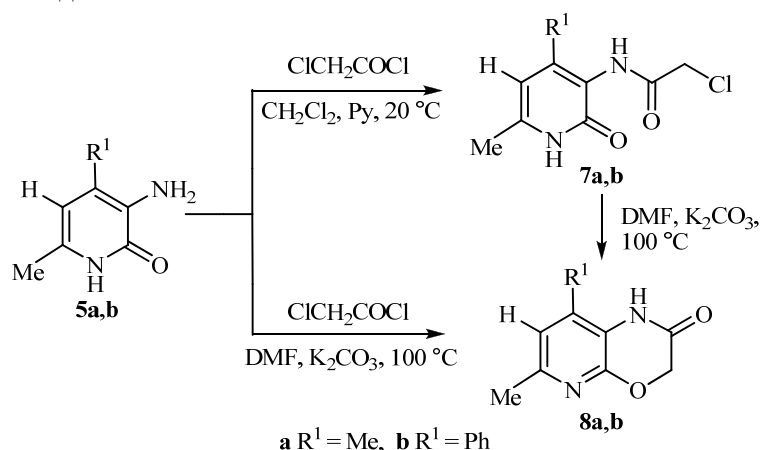
Спектральные характеристики соединений 2a–c, 4a–c, 5a–c, 7a,b, 8a,b, 9a,b*

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}			Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.
	N–H	C=O	NC=O		
2a	3250–3150	1706	1651, 1601	–	–
2b	3250–3150	1713	1627, 1598	2.54 (3H, д, $^4J = 0.9$, CH_3); 4.16 (2H, с, CH_2); 6.18 (1H, к, $^4J = 0.9$, =CH); 7.41–7.60 (3H, м, H Ph); 7.89–8.02 (2H, м, H Ph); 13.37 (1H, уш. с, NH)	22.4 (CH_3); 43.2 (CH_2); 103.6 (=CH); 127.8, 128.6, 132.6, 138.3 (C Ph); 155.6 (=C–N); 166.3 (NHCO); 191.5 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$)
2c	3250–3150	1694	1640, 1589	1.60–1.73 (4H, м, CH_2CH_2); 2.25 (3H, с, CH_3); 2.39–2.47 (2H, м, CH_2); 2.96–3.05 (2H, м, CH_2); 4.06 (2H, с, CH_2Cl); 13.35 (1H, уш. с, NH)	21.4, 21.9, 26.5, 28.4 (CH_2); 29.0 (CH_3); 43.4 (CH_2Cl); 113.5 (=C); 150.8 (=C–N); 165.9 (NHCO); 202.8 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$)
4a	3250–3150	–	1632	–	–
4b	3505, 3414	–	1643	2.40 (3H, с, CH_3); 6.43 (1H, с, H-5); 7.11–7.42 (5H, м, H Ph); 8.10–8.25 (2H, м, H Py^+); 8.68 (1H, т, $^3J = 7.7$, H Py^+); 9.02–9.10 (2H, м, Py^+); 13.03 (1H, уш. с, NH)	18.8 (CH_3); 106.3 (C-5); 127.0 (C-3,4,5 Ph); 127.6 (C-2,6 Ph); 128.9 (C-3,5 Py^+); 129.6 (C-1 Ph); 133.7 (C-4); 147.5 (C-2,4,6 Py^+); 149.3 (C-3); 149.4 (C-6); 157.9 (C-2)
4c	3471, 3403	–	1653	1.66–1.79 (4H, м, CH_2CH_2); 1.90 (3H, с, CH_3); 2.40–2.47 (2H, м, CH_2); 2.59–2.68 (2H, м, CH_2); 8.30–8.39 (2H, д. д, $^3J = 6.8$, $^3J = 5.7$, H Py^+); 8.83 (1H, т, $^3J = 6.8$, H Py^+); 9.04–9.13 (2H, д, $^3J = 5.7$, H Py^+); 12.46 (1H, уш. с, NH)	14.5 (CH_3); 20.8, 21.8, 23.5, 26.8 (CH_2); 112.3 (C-5); 128.6 (C-3,5 Py^+); 129.4 (C-4); 145.6 (C-3); 147.2 (C-2,6 Py^+); 147.4 (C-4 Py^+); 147.9 (C-6); 156.5 (C-2)
5a	3440, 3326	–	1639	–	–
5b	3452, 3354	–	1634	2.33 (3H, с, CH_3); 4.22 (2H, уш. с, NH_2); 5.98 (1H, с, 5-CH); 7.32–7.55 (5H, м, H Ph); 12.89 (1H, уш. с, NHCO)	18.3 (CH_3); 108.1 (C-5); 127.8 (C-4 Ph); 128.0 (C-4); 128.1 (C-3,5 Ph); 128.9 (C-2,6 Ph); 131.0 (C-4); 131.2 (C-1 Ph); 138.0 (C-6); 159.9 (C-2)
5c	3400, 3283	–	1644	1.57–1.68 (4H, м, CH_2CH_2); 1.86 (3H, с, CH_3); 2.26–2.40 (4H, м, 2CH_2); 4.44 (2H, уш. с, NH_2); 11.02 (1H, уш. с, NHCO)	12.5 (CH_3); 21.6, 22.6, 24.0, 25.9 (CH_2); 111.3 (C-5); 122.2 (C-4); 127.4 (C-3); 132.8 (C-6); 156.8 (C-2)
7a	3259	–	1678, 1655	1.94 (3H, с, 4- CH_3); 2.13 (3H, с, 6- CH_3); 4.23 (2H, с, CH_2Cl); 5.89 (1H, с, 5-CH); 9.29 (1H, с, 3-NHCO); 11.63 (1H, с, 1-NH)	18.5 (4- CH_3); 18.6 (6- CH_3); 43.1 (CH_2); 107.2 (C-5); 122.1 (C-3); 142.3 (C-4); 146.6 (C-6); 160.5 (C-2); 165.2 (3-NHCO)

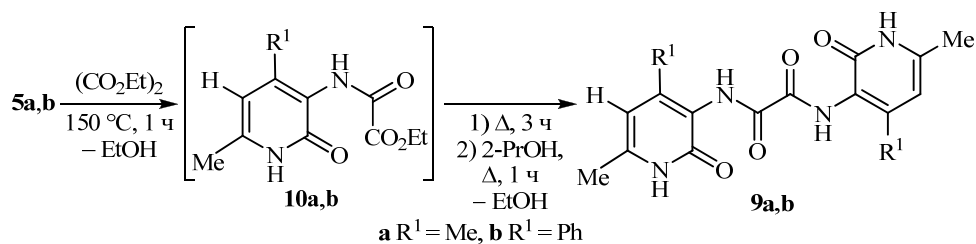
7b	3270	–	1675, 1633	2.37 (3H, c, 6-CH ₃); 3.98 (2H, c, CH ₂ Cl); 6.14 (1H, c, 5-CH); 7.35–7.40 (5H, м, H Ph); 8.06 (1H, c, 3-NHCO); 12.74 (1H, уш. c, 1-NH)	19.0 (CH ₃); 42.7 (CH ₂ Cl); 108.5 (C-5); 119.9 (C-3); 127.4 (C-2,6 Ph); 128.6 (C-3,5 Ph); 128.7 (C-4 Ph); 137.8 (C-1 Ph); 142.9 (C-4); 149.3 (C-6); 162.1 (C-2); 164.7 (3-NHCO)
8a	3197	–	1692	2.29 (3H, c, 8-CH ₃); 2.39 (3H, c, 6-CH ₃); 4.76 (2H, c, CH ₂); 6.86 (1H, c, 7-CH); 9.72 (1H, c, NH)	16.1 (8-CH ₃); 23.3 (6-CH ₃); 67.2 (C-3); 117.0 (C-8a); 120.3 (C-7); 134.8 (C-8); 150.2 (C-6); 150.8 (C-4a); 165.8 (C-2)
8b	3212	–	1697	2.47 (3H, c, 6-CH ₃); 4.80 (2H, c, CH ₂); 6.79 (1H, c, 7-CH); 7.35–7.55 (5H, м, H Ph), 7.62 (1H, уш. c, NH)	23.5 (6-CH ₃); 67.3 (C-3); 115.2 (C-8a); 118.9 (C-7); 128.3 (C-2,6 Ph); 129.4 (C-4 Ph); 129.6 (C-3,5 Ph); 134.1 (C-1 Ph); 137.7 (C-8); 150.4 (C-6); 151.2 (C-4a); 163.7 (C-2)
9a	3466	–	1693, 1642	2.03 (6H, c, 4-CH ₃); 2.16 (6H, c, 6-CH ₃); 5.90 (2H, c, 5-CH); 9.35 (2H, c, 3-NHCO); 11.49 (2H, уш. c, 1-NH)	17.8 (6-CH ₃); 18.0 (C-4); 106.4 (C-5); 120.9 (C-3); 141.9 (C-6); 145.3 (C-4); 159.1 (3-NHCO); 160.4 (C-2)
9b	3430, 3205	–	1708, 1633	2.20 (6H, c, 6-CH ₃); 5.99 (2H, c, 5-CH); 7.37–7.50 (10H, м, H Ph); 9.42 (2H, уш. c, 3-NHCO); 11.83 (2H, уш. c, 1-NH)	18.8 (6-CH ₃); 106.0 (C-5); 120.5 (C-3); 127.8 (C-2,6 H Ph); 128.5 (C-3,4,5 Ph); 138.1 (C-1 Ph); 143.7 (C-6); 148.6 (C-4); 159.0 (3-CONH); 160.5 (C-2)
10a	–	–	–	1.30 (3H, т, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃); 1.98 (3H, c, 4-CH ₃); 2.14 (3H, c, 6-CH ₃); 4.48 (2H, к, ³ J = 7.0, CH ₂ CH ₃); 5.88 (1H, c, 5-CH); 9.45 (1H, уш. c, 3-NHCO); 11.49 (1H, c, 1-NH)	–

* Спектры соединений **4b,c**, **5c**, **7a**, **9a,b**, **10a** записаны в DMSO-d₆, соединений **2b,c**, **5b**, **7b**, **8a**, **10b** – в CDCl₃.

Мы также изучили реакцию соединений **5a,b** с хлорангидридом хлоруксусной кислоты. Соединения **5a,b** ацилируются достаточно гладко в среде хлористого метилена в присутствии пиридина при комнатной температуре, но продукты **7a,b** образуются с невысокими выходами (45–55%). Замена хлористого метилена на ДМФА и повышение температуры реакционной среды до 80–100 °С приводит к циклизации промежуточно образующихся хлорацетамидов **7a,b** в 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-оны **8a,b**. Необходимо отметить, что попытка заменить атом хлора атомом азота при нагревании соединения **7a** с анилином также приводит к продукту **8a**. Это же соединение образуется при нагревании хлорацетамида **7a** с K₂CO₃ в ДМФА. Сравнение спектров ЯМР ¹H соединений **7a,b** и **8a,b** показывает, что при циклизации сигнал протона у пиридинового цикла смещается в слабое поле на 0.5–1.0 м. д.



Получить 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2,3-дионы **8a,b** из 3-аминопиридин-2-онов **5a,b** и диэтилоксалата нам не удалось. При нагревании соединений **5a,b** с 1.5-кратным избытком диэтилоксалата при температуре 150 °С в течение 3–4 ч были получены диамиды **9a,b**. Непродолжительный нагрев реагентов приводил к смеси продуктов **9a,b** и **10a,b**, образование которых было зафиксировано спектроскопией ЯМР ¹H.



В спектрах ЯМР ¹H соединений **9a,b** при 9.35–9.42 и 11.49–11.83 м. д. присутствуют два уширенных сигнала протонов, связанных с атомами азота, при этом существенного изменения химического сдвига протона при атоме С-5 соединения **10a** и полученных продуктов **9a,b** не наблюдается.

Таким образом, нами значительно упрощён способ получения *N*-(3-оксоалкенил)хлорацетамидов и 3-пиридинийпиридин-2(1*H*)-онов. Модификация метода позволяет получать 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны из 1,3-дикетонров в три стадии. Показано, что 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны могут быть использованы для синтеза 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-онов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ФТ-801 в CHCl_3 (соединения **2a–c**) и в таблетках с KBr (остальные соединения). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (400 и 100 МГц соответственно). Внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проведён на приборе Carlo Erba 1106 CHN. Температуры плавления определены на столике Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil АФ-А-УФ. Енаминокетоны **1a–c** получены нагреванием растворов 1,3-дикарбонильных соединений **6a–c** в бензоле с ацетатом аммония в колбе с насадкой Дина–Старка [13] со следующими выходами: соединение **1a** – 78%, соединение **1b** – 43%, соединение **1c** – 52%. ИК спектры и спектры ЯМР соединений **2a**, **4a**, **5a** полностью соответствуют спектрам описанных ранее соединений [10, 12].

N-(1-Метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)-2-хлорацетамид (2a), **N-(3-оксо-1-фенилбут-1-ен-1-ил)-2-хлорацетамид (2b)**, **N-(2-ацетилциклогекс-1-ен-1-ил)-2-хлорацетамид (2c)** (общая методика). А. Растворяют 20 ммоль diketон **6a–c** в 20 мл бензола, вносят 2.413 г (26 ммоль) хлорацетамида и 0.950 г (5 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь кипятят в колбе с обратным холодильником и насадкой Дина–Старка в течение 24 ч. По завершении реакции реакционную смесь пропускают через фильтр Шотта для удаления избытка хлорацетамида, осадок промывают бензолом. Органические фракции объединяют и промывают водой до нейтральной среды и сушат над Na_2SO_4 . Бензол отгоняют при пониженном давлении. Продукт очищают перекристаллизацией из гексана.

Б. К смеси енаминокетона 10.0 ммоль **1a–c** и 1.0 мл (11.0 ммоль) безводного пиридина в 15 мл абсолютного хлороформа при перемешивании добавляют по каплям 0.84 мл (1.186 г, 10.5 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Смесь перемешивают в течение 1 ч при охлаждении льдом и в течение 1–5 ч при комнатной температуре. Затем разбавляют 10 мл хлороформа и промывают 10% раствором HCl (30 мл) и водой до нейтральной реакции. Органическую фазу сушат над безводным Na_2SO_4 , хлороформ упаривают. Остаток очищают перекристаллизацией из смеси растворителей этилацетат–гексан, 4:7 (соединение **2a**) или флеш-хроматографией (Al_2O_3 , элюент дихлорметан–гексан, градиент 3:7 → 6:4).

Синтез хлоридов (2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)пиридиния 4a–c (общая методика). К раствору 10 ммоль хлорацетамида **2a–c** в 20 мл абсолютного этанола добавляют 2.4 мл (30 ммоль) пиридина. Реакционную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 7–12 ч. При замене этанола на *n*-бутанол время реакции сокращается до 3–5 ч. Растворитель упаривают, остаток растирают с безводным ацетоном, отфильтровывают и промывают несколько раз на фильтре ацетоном, высушивают под давлением при нагревании.

Синтез 3-аминопиридин-2(1H)-онов 5a–c (общая методика). В 4.9 мл (50 ммоль) 50% гидразингидрата растворяют 10 ммоль пиридиниевой соли **4a–c**. Смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают и разбавляют водой (5.0 мл). Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси растворителей этанол–вода, 1:1.

N-(4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамид (7a). К раствору 828 мг (6 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1H)-она (**5a**) в 20 мл хлористого метилена добавляют 1.0 мл (12 ммоль) пиридина и при охлаждении до 5 °C прикапывают 1.0 мл (12 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Перемешивают в течение 15 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают, остаток обрабатывают ледяной водой. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и перекристаллизовывают из 50% этанола. Выход 600 мг. Белые игольчатые кристаллы.

N-(6-Метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамид (7b) получают аналогично из 0.2 г (1 ммоль) 3-амино-4-фенилпиридин-2-она **5b**, 0.17 мл (2 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты при перекристаллизации из 70% этанола.

6,8-Диметил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он (8а). А. К раствору 207 мг (1.5 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она (**5а**) в 5 мл ДМФА добавляют 414 мг (3.0 моль) K_2CO_3 и при охлаждении прикапывают 0.2 мл (3.0 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. Перемешивают при температуре 80–100 °С в течение 15 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в стакан с 150 мл ледяной воды. Водный слой экстрагируют хлороформом (3 × 25 мл), органический слой сушат над $CaCl_2$, растворитель отгоняют, остаток растирают гексаном. Перекристаллизовывают из смеси растворителей 2-PrOH–гексан, 1:1. Выход 136 мг.

Б. К раствору 215 мг (1.0 ммоль) *N*-(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-2-хлорацетамида (**7а**) в 3 мл ДМФА добавляют 207 мг (1.5 ммоль) K_2CO_3 , 93 мг (1.0 ммоль) анилина. Перемешивают при температуре 80 °С в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и выливают в стакан с 100 мл ледяной воды. Водный слой экстрагируют хлороформом (3 × 25 мл), органический слой сушат над $CaCl_2$, растворитель отгоняют, остаток растирают гексаном. Перекристаллизовывают из смеси растворителей 2-PrOH–гексан, 1:1, получают 144 мг продукта **8а**. Аналогичные результаты получены и при нагревании соединения **7а** в ДМФА с K_2CO_3 и без анилина.

6-Метил-8-фенил-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он (8б). Получают аналогично соединению **8а** (метод А) из 200 мг (1 ммоль) 3-амино-6-метил-4-фенилпиридин-2(1*H*)-она (**5б**) и 226 мг (2 ммоль) хлорангидрида монохлоруксусной кислоты. После завершения реакции раствор охлаждают и выливают в стакан с водой и льдом. Выпавшие белые игольчатые кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 131 мг.

***N,N'*-Бис(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)этандиаמיד (9а).** К 276 мг (2 ммоль) 3-амино-4,6-диметилпиридин-2(1*H*)-она (**5а**) приливают 0.4 мл (3 ммоль) диэтилоксалата и кипятят в течение 3 ч в колбе с обратным холодильником. Затем приливают 1 мл 2-PrOH и ещё кипятят в течение 1 ч. Выпавший при охлаждении осадок фильтруют, промывают холодным 2-PrOH и сушат. Выход 102 мг. Мелкокристаллический белый порошок. Аналитически чистый образец получают перекристаллизацией из смеси ДМФА–2-PrOH, 1:3.

***N,N'*-Бис(6-метил-2-оксо-4-фенил-1,2-дигидропиридин-3-ил)этандиаמיד (9б).** Получают аналогично соединению **9а** из 200 мг (1.0 ммоль) 3-амино-4-фенилпиридин-2-она **2б**, 0.2 мл (1.5 ммоль) диэтилоксалата. Выход 49 мг. Мелкокристаллический белый порошок. Аналитически чистый образец получают перекристаллизацией из смеси ДМФА–2-PrOH, 1:3.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 11-03-00338-а) и Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания ВУЗам на 2014–2016 гг. (проект 2596).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Kusakabe, Y. Tada, Y. Iso, M. Sakagami, Y. Morioka, N. Chomei, S. Shinonome, K. Kawamoto, H. Takenaka, K. Yasui, H. Hamana, K. Hanasaki, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 2045 (2013).
2. Y.-M. Zhang, X. Fan, D. Chakaravarty, B. Xiang, R. H. Scannevin, Z. Huang, J. Ma, S. L. Burke, P. Karnachi, K. J. Rhodes, P. F. Jackson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 409 (2008).
3. A. Ward, R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery, *Drugs*, **26**, 468 (1983).
4. E. Verissimo, N. Berry, P. Gibbons, M. Lurdes S. Cristiano, P. J. Rosenthal, J. Gut, S. A. Ward, P. M. O'Neill, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 4210 (2008).
5. R. Ettari, C. Bonaccorso, N. Micale, C. Heindl, T. Schirmeister, M. L. Calabrò, S. Grasso, M. Zappalà, *ChemMedChem*, **6**, 1228 (2011).

6. M. Lizarzaburu, S. Turcotte, X. Du, J. Duquette, A. Fu, J. Houze, L. Li, J. Liu, M. Murakoshi, K. Oda, R. Okuyama, F. Nara, J. Reagan, M. Yu, J. C. Medina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 5942 (2012).
7. В. П. Кислый, А. М. Шестопапов, Н. Д. Каграманов, В. В. Семенов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 559 (1997). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **46**, 539 (1997).]
8. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, *Molecules*, **7**, 124 (2002).
9. A. S. Fisyuk, N. V. Poendaev, Y. G. Bundel', *Mendeleev Commun.*, **8**, 12 (1998).
10. Д. С. Гончаров, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк, *ХГС*, 1005 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 793 (2009).]
11. А. С. Фисюк, Ю. П. Богза, Н. В. Поендаев, Д. С. Гончаров, *ХГС*, 1044 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 844 (2010).]
12. K. Gewald, M. Rehwald, H. Müller, P. Bellmann, *Liebigs Ann.*, **5**, 787 (1995).
13. P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis*, 902 (1983).
14. T. W. Balko, R. S. Brinkmeyer, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 901 (1987).
15. G. Brooks, S. Dabbs, D. T. Davies, A. J. Hennessy, G. E. Jones, R. E. Markwell, T. J. Miles, N. A. Owston, N. D. Pearson, T. W. Peng, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5035 (2010).
16. N. Nishiwaki, M. Hisaki, M. Ono, M. Ariga, *Tetrahedron*, **65**, 7403 (2009).
17. Sh. P. Hameed, G. Shanbhag, V. Shinde, M. Chinnapattu, P. Manjrekar, J. Puttur, V. Patil, B. Ugarkar, *Synth. Commun.*, **43**, 3315 (2013).

¹ Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского,
пр. Мира, 55а, Омск 644077, Россия
e-mail: fisyuk@chemotmsu.ru

Поступило 28.12.2013

² Омский государственный
технический университет,
пр. Мира, 11, Омск 644050, Россия