УДК 547.327;547.822.1;547.461.3

# СИНТЕЗ ДИЭТИЛ-6-АМИНО-1,4-ДИАРИЛ- 2-ОКСО-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОКСИЛАТОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ АРИЛМЕТИЛИДЕНЦИАНУКСУСНЫХ ЭФИРОВ С N-АРИЛАМИДОЭФИРАМИ МАЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. К. А. Авагян<sup>1</sup>, М. С. Саргсян<sup>1</sup>, А. Э. Бадасян<sup>1</sup>, А. А. Саргсян<sup>1</sup>, А. Г. Манукян<sup>1</sup>, Г. А. Паносян<sup>1</sup>, А. Г. Айвазян<sup>1</sup>, А. Х. Хачатрян<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения

<sup>2</sup> Государственная академия кризисного управления Министерства чрезвычайных ситуаций Республики Армения, Ереван, 0040 Армения

\*e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Поступило в редакцию 23 января 2023 г. После доработки 9 февраля 2023 г. Принято к печати 14 февраля 2023 г.

Взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров с N-ариламидами малоновой кислоты приводит к ранее неизвестным диэтил- 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилатам с выходами 15–83%. Изучена антибактериальная активность некоторых полученных соединений.

**Ключевые слова:** ариламидоэфир малоновой кислоты, арилметилиденциануксусный эфир, реакция Михаэля, внутримолекуляная циклизация, тетрагидропиридин

DOI: 10.31857/S0044460X23040030, EDN: ATJZFC

Производные пиридина, содержащие 2-пиридоновый фрагмент, обладают разнообразной биологической активностью [1], в частности, противоопухолевой [2], противомалярийной [3], противовоспалительной [4], противовирусной [5]. Они используются в медицине, сельском хозяйстве, а также являются синтонами для синтеза гетероциклических соединений [6]. В связи с этим, в последнее время синтез новых аналогов пиридина является актуальным [7, 8]. В литературе описаны различные методы синтеза полифункционально-замещенных пиридинов в присутствии различных катализаторов основного характера в многокомпонентных системах [9, 10], реакцией нуклеофильного присоединения к двойной связи С=С. В качестве потенциального нуклеофила чаще всего используются амиды различных СН-кислот, в ряду которых наименее изучены амидоэфиры малоновой кислоты [11–14].

Ранее нами в качестве нуклеофильных агентов были изучены N-ариламиды ацетоуксусной кислоты. Было показано, что взаимодействие указанных ариламидов 1 с арилметилиденциануксусными эфирами 2 происходит в абсолютном этаноле при комнатной температуре без катализатора. Согласно данным ИК и ЯМР спектроскопии, образуются этил-5-ацетил-1,4-диарил-2-имино-6-оксопиперидин-3-карбоксилаты **4а**–в с выходами 72–85% (схема 1) [15].

В представленной работе изучены особенности взаимодействия арилметилиденциануксусных Схема 1.



Ar =  $C_6H_5$ , R = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> $C_6H_3$  (a); Ar = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> $C_6H_3$  (**6**); Ar =  $C_6H_5$ , R = 2-CH<sub>3</sub> $C_6H_4$  (B).



 $\begin{array}{l} \operatorname{Ar}=\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{5}\left(2a\right), 4-\operatorname{ClC}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(26\right), 4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(2e\right), 4-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{OC}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(2r\right); R=2-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(5a\right), 2,4-(\operatorname{CH}_{3})_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{3}\left(56\right), 4-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(5e\right), 4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(5e\right), 2-\operatorname{CH}_{3}-4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(5e\right); R=2-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8a\right), 4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(86\right), Ar=4-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8e\right), Ar=4-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8e\right), Ar=4-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8e\right), Ar=4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8a\right); 4-\operatorname{ClC}_{6}\operatorname{H}_{4}, R=4-\operatorname{CH}_{3}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8e\right), Ar=4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{4}\left(8a\right); 2,4-(\operatorname{CH}_{3})_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{3}\left(8a\right), 2-\operatorname{CH}_{3}-4-\operatorname{NO}_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{3}\left(8a\right); R=2,4-(\operatorname{CH}_{3})_{2}\operatorname{C}_{6}\operatorname{H}_{3}\left(7\right). \end{array}$ 

эфиров **2а**–г с N-ариламидами малоновой кислоты **5а**–д в абсолютном этаноле с целью получения новых производных пиридина и выяснения региоселективности внутримолекулярной циклизации промежуточного аддукта Михаэля **6** (схема 2).

Показано, что реакция протекает в абсолютном этаноле при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств катализатора

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

основного характера (**8а–в**) – пиперидина, а также при кипячении как в отсутствие катализатора (**7**, **8**г), так и в его присутствии (**8д–и**). Проведенные опыты показали, что при кипячении в присутствии катализатора выход полученных продуктов реакции увеличился. Как видно из схемы 2, образовавшийся в результате взаимодействия арилметилиденциануксусных эфиров **2** с N-ариламидами



**Рис. 1.** Общий вид молекулы **8a** в кристалле. Эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с вероятностью 30%.

малоновой кислоты 5, промежуточный аддукт Михаэля 6 может подвергаться гетероциклизации как по циано- (путь а), так и по этоксикарбонильной группе (путь  $\delta$ ). Согласно данным ИК, ЯМР <sup>1</sup>Н, <sup>13</sup>С спектроскопии и рентгеноструктурного анализа, единственными продуктами реакции оказались диэтил- 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилаты 8а-и, выделенные с выходами 15-83%, тогда как региоизомерные соединения 9 выделить или обнаружить не удалось. По всей вероятности, это свидетельствует о региоселективности гетероциклизации по нитрильной группе и последующей изомеризации иминопроизводного 7 в соответствующий термодинамически стабильный таутомер – енамин 8, за исключением одного случая [Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  $R = 2,4-(CH_3)_2C_6H_3$ ], когда, по данным ИК [3253 см<sup>-1</sup> (NH)], ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии [9.47 м. д. (1H, NH)] образуется иминопроизводное – диэтил-4-(4-хлорфенил)-1-(2,4-диметилфенил)-2-имино-6-оксопиперидин-3,5-дикарбоксилат 7 (30%). Следует отметить, что в литературе описаны случаи, когда промежуточные аддукты Михаэля, содержащие одновременно циано- и этоксикарбонильную группы, подвергаются гетероциклизации как с участием сложноэфирной группировки [16, 17], так и цианогруппы [18].

Согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, соединения **8a**, **3**, **и**, в которых ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит *орто*-заместитель, в растворе находятся в виде двух ротамеров



**Рис. 2.** Схема межмолекулярных водородных связей в соединении **8a**, образующих димер.

(в Экспериментальной части приведены соотношения ротамеров). В пользу того, что указанные соединения существуют в виде двух ротамеров свидетельствует и тот факт, что при наличии двух метильных заместителей в *орто-* и *пара*-положениях в соединении **83** химический сдвиг протонов *пара*-заместителя не меняется.

Структура соединения **8a** была подтверждена также данными PCA (рис. 1). Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в табл. 1. По данным рентгеноструктурного анализа, в молекуле присутствуют два ароматических кольца – фенильное и толильное, и один цикл тетрагидропиридина. Максимальное отклонение атомов от плоскостей ароматических колец не превышает 0.0067(1) Å. Тетрагидропиридиновое кольцо имеет конформацию искаженного *полукресла*, отклонения атомов N<sup>1</sup>, C<sup>2</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>,

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

Параметр	Значение
Брутто-формула	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M	375.42
Сингония	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	7.9275(16)
b, Å	8.6548(17)
<i>c</i> , Å	14.846(3)
α, град	86.47(3)
β, град	80.14(3)
ү, град	86.43(3)
V, Å <sup>3</sup>	1000.3(4)
Ζ	2
<i>d</i> <sub>выч</sub> , г/см <sup>3</sup>	1.246
$\mu(MoK_a)$ , мм <sup>-1</sup>	0.084
F(000)	396
Размер кристалла, мм	0.12×0.20×0.26
Температура, К	293
Излучение, Å	0.71073
$\theta_{\min}/\theta_{\max}$ , град	1.4/30.0
Область сканирования	$0 \le h \le 11, -12 \le k \le 12, -20 \le l \le 20$
Число измеренных отражений	6181
Число наблюдаемых отражений с [ $I > 2.0\sigma(I)$ ]	2599
N <sub>ref</sub> /N <sub>par</sub>	5787, 347
<i>R</i> , <i>wR</i> <sup>2</sup> , <i>S</i>	0.0688, 0.1940, 1.01

Таблица 1. Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные для соединения 8а

С<sup>5</sup> и С<sup>6</sup> от усредненной плоскости составляют -0.1695(4), 0.1509(4), 0.1048(4), -0.3520(4), 0.3414(4) и -0.0756(4) Å соответственно. В молекуле соединения 8а имеются асимметричные атомы С<sup>4</sup> и С<sup>5</sup>. Учитывая, что соединения кристаллизовались в центросимметричной пространственной группе *P*-1, кристалл является рацемической смесью (3R,4S)- и (3S,4R)-энантиомеров. В ходе расшифровки анализ эллипсоидов тепловых колебаний и разностных синтезов Фурье электронной плотности указал на возможность статистической неупорядоченности атома С<sup>20</sup> этилацетатной группы. Окончательная структура была уточнена с учетом расщепления позиций атома С<sup>20</sup>, что указывало на статистическое заселение позиций с вероятностью 24 и 76%. В структуре соединения 8а имеется внутримолекулярная водородная связь N<sup>8</sup>-H<sup>8A</sup>...O<sup>17</sup>, длина донорно-акцепторной связи

2.685(3) Å. Анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы связываются в димеры с помощью межмолекулярных водородных связей N<sup>8</sup>–H<sup>8B</sup>…O<sup>28i</sup> и N<sup>8i</sup>…H<sup>8Bi</sup>–O<sup>28</sup>, длина донорно-акцепторной связи 2.973(3) Å (рис. 2). Связь между димерами осуществляется за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Исследования антибактериальной активности показали, что соединения 7, 86, в, д проявляют умеренную, а остальные вещества слабую антибактериальную активность (табл. 2), подавляя рост как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Все изученные соединения по активности уступают контрольному препарату фурадонину (*d* 23–25мм).

Таким образом, предложен эффективный метод синтеза неизвестных ранее диэтил-6-амино-1,4-диарил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-ди-

Соединение	Диаметр зоны отсутствия роста микроорганизмов, мм				
	St. aureus 209p	B. subtilis 6633	Sh. flexneri	E. coli 0-55	
7	15	16	15	15	
<b>8</b> a	10	14	11	10	
<b>8</b> 6	14	13	11	11	
8в	15	16	15	14	
8г	12	12	14	10	
8д	16	16	16	15	
8ж	12	14	12	14	
83	13	10	10	12	
Фурадонин	25	25	25	23	

Таблица 2. Антибактериальная активность соединений 7, 8а-3

карбоксилатов на основе реакции арилметилиденциануксусных эфиров с N-ариламидами малоновой кислоты в присутствии каталитических количеств пиперидина. Синтезированные соединения проявляют умеренную антибактериальную активность.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записаны на спектрометре Varian Mercury 300VX с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно в растворе ДМСО- $d_6$ -CCl<sub>4</sub> (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой для С и H, и методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Boetius.

Рентгенодифракционный анализ соединения **8a** проведен при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, Мо $K_{\alpha}$ -излучение,  $\theta/2\theta$ -сканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, были получены путем медленного упаривания раствора соединения **8a** в смеси EtOH и ацетонитрила. Параметры триклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с 13.08 <  $\theta$  < 15.75. Структура расшифрована прямыми методами, координаты атомов водорода были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели *наездника* со следующими условиями: длина связей С–Н равна 0.93–0.98 Å,  $U_{iso}(H) = 1.2-1.5U_{eq}(C)$ .

Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [19]. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (ССDC 2184599).

Антибактериальная активность изучена методом диффузии в агаре при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [20]. В опытах использованы четыре штамма микроорганизмов – грамположительные стафилаккоки (*St. aureus* 209р, *B. subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55), в качестве положительного контроля использован лекарственный препарат фурадонин [21].

Взаимодействие арилметилиденциануксусных эфиров 2 с N-ариламидами малоновой кислоты 5. Раствор эквимольных количеств соединений 2а–г и 5а–д в абсолютном этаноле в присутствии 0.1 г пиперидина оставляли при комнатной температуре до прекращения выделения кристаллов (5 сут). Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали абсолютным эфиром и перекристаллизовывали из изопропилого спирта (8а–в). Аналогично были получены соединения 8г, 7 при кипячении в течение 12 ч (без катализатора) и соединения 8д–и (в присутствии пиперидина).

Диэтил-6-имино-2-оксо-4-фенил-1-(2-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-ди-

карбоксилат (8а). Выход 38%, белые кристаллы, т. пл. 138°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3439 (NH<sub>2</sub>), 1727 (СООС), 1702 (СО), 1661 (СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (85:15): 1.18\* т (0.45H, *J* 7.1 Гц) и 1.19 т (2.55Н, СН<sub>2</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.31\* т (0.45Н, *J* 7.1 Гц) и 1.34 т (2.55H, CH<sub>2</sub>, J 7.1 Гц), 1.87 с (2.55H) и 2.28\* с (0.45H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.77\* д (0.15H, J 2.0 Гц) и 3.90 д (0.85H, CH, J 2.1 Гц), 4.01–4.17 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.21–4.38 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.67\* д (0.15H, *J* 2.0 Гц) и 4.68 д (0.85Н, СН, Ј 2.1 Гц), 6.86–6.90 м (0.15Н, С<sub>6</sub>Н<sub>4</sub>), 6.95 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.16–7.38 м (8.85H,  $C_6H_5$  и  $C_6H_4$ ). Здесь и далее сигналы второго ротамера обозначены звездочкой. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б<sub>с</sub>, м. д. (основной ротамер): 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>3</sub>), 37.6 (CH), 54.6 (CH), 58.1 (OCH<sub>2</sub>), 60.9 (OCH<sub>2</sub>), 75.8 (=CCO), 126.1 (CH), 126.3 (2CH), 126.7 (CH), 127.8 (2CH), 128.8 (CH), 129.1 (CH), 130.7 (CH), 133.2, 136.7, 141.0, 153.6, 165.1, 167.8, 168.1. Найдено, %: С 67.61; Н 6.14; N 6.59. С<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 68.23; Н 6.20; N 6.63.

Диэтил-6-амино-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (86). Выход 38%, желтые кристаллы, т. пл. 185°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3427 (NH<sub>2</sub>), 1730 (СООС), 1713 (СО), 1665 (СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.18 т (3Н, СН<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 1.33 т (3Н, СН<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 3.76 д (1H, CH, J 2.2 Гц), 4.05 д. к (1H, J 10.9, 7.1 Гц) и 4.12 д. к (1Н, ОСН<sub>2</sub>, *J* 10.9, 7.1 Гц), 4.22-4.37 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.66 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), ~7.2 ш (2H, NH<sub>2</sub>), 7.18-7.36 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.30-8.35 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH), 55.5 (CH), 58.3 (OCH<sub>2</sub>), 61.0 (OCH<sub>2</sub>), 77.0 (=CCO), 124.1 (2CH), 126.2 (2CH), 126.4 (CH), 128.2 (2CH), 130.2 (2CH), 140.6, 140.8, 147.2, 153.9, 164.9, 167.3, 167.8. Найдено, %: С 60.37; Н 5.06; N 9.36. С<sub>23</sub>Н<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 60.92; H 5.11; N 9.27.

Диэтил-6-амино-4-(4-метоксифенил)-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (8в). Выход 26%, белые кристаллы, т. пл. 165°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3468 (NH<sub>2</sub>), 1728 (СООС), 1713 (СО), 1657(СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.20 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.33 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 3.73 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99–4.18 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.29– 4.36 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), 6.83– 6.88 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe), 7.19 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.19– 7.24 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe), 7.43–7.58 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>),

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

8.30–8.35 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 37.5 (CH), 54.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (CH), 58.3 (OCH<sub>2</sub>), 60.9 (OCH<sub>2</sub>), 77.5 (=<u>C</u>CO), 113.7 (2CH), 124.1 (2CH), 127.2 (2CH), 130.3 (2CH), 132.5, 140.7, 147.1, 153.8, 157.9, 165.0, 167.3, 167.8. Найдено, %: С 59.08; H 5.16; N 8.61. C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 59.62; H 5.21; N 8.69.

Диэтил-6-амино-2-оксо-4-фенил-1-(4-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (8г). Выход 29%, белые кристаллы, т. пл. 170°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3484 (NH<sub>2</sub>), 1735 (СООС), 1715 (СО), 1656 (СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.16 т (3H, CH<sub>3</sub>, J7.1 Гц), 1.32 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 2.44 с (3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.67 д (1H, CH, J2.1 Гц), 4.04 д. к (1H, J 10.9, 7.1 Гц) и 4.09 д. к (1H, OCH<sub>2</sub>, J 10.9, 7.1 Гц), 4.26 д. к (1Н, J 10.8, 7.1 Гц) и 4.29 д. к (1Н, ОСН<sub>2</sub>, *J* 10.8, 7.1 Гц), 4.62 д (1Н, СН, *J* 2.1 Гц), 6.9 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.03-7.09 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.18-7.24 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.27–7.36 м (6H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 13.7 (СН<sub>3</sub>), 14.1 (СН<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>-Ar), 38.2 (CH), 55.6 (CH), 58.1 (OCH<sub>2</sub>), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 76.2 (=<u>C</u>CO), 126.20 (2CH), 126.24 (CH), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 129.7 (2CH), 131.7, 138.1, 141.2, 154.2, 164.8, 167.4, 167.8. Найдено, %: С 67.61; Н 6.27; N 6.57. С<sub>24</sub>Н<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 68.23; H 6,20; N 6.63.

Диэтил-4-(4-хлорфенил)-1-(2,4-диметилфенил)-2-имино-6-оксопиперидин-3,5-дикарбоксилат (7). Выход 30%, белые кристаллы, т. пл. 185°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3253 (NH), 1745 (СООС), 1726 (CO), 1649 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д.: 1.16 т (3Н, СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.34 т (3Н, СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.83 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 2.22 с (3Н, СН<sub>3</sub>), 4.06 к (2Н, ОСН<sub>2</sub> J 7.1 Гц), 4.07 д. д (1Н, CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, J 11.9, 4.8 Гц), 4.19–4.37 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 д (1H, CH, J 2.2 Гц), 4.61 д (1Н, СН, J 4.8 Гц), 6.65 д (1Н, С<sub>6</sub>Н<sub>2</sub> J 8.0 Гц), 6.78 д (1Н, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> J 8.0, 1.7 Гц), 6.84 д (1Н, С<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, *J* 1.7 Гц), 7.27–7.32 м (2Н, С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.39–7.44 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.3 (СН<sub>3</sub>), 13.6 (СН<sub>3</sub>), 16.8 (СН<sub>3</sub>), 20.2 (СН<sub>3</sub>), 41.3 (CH), 42.7 (CH), 53.7 (CH), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 61.6 (OCH<sub>2</sub>), 124.7, 125.7, 127.6 (2CH), 127.8, 130.1, 130.3 (2CH), 131.6, 132.4, 133.0, 134.0, 134.2, 163.2, 163.9, 167.7. Найдено, %: С 64.27; Н 5.70; N 5.89; Cl 7.61. C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.76; Н 5.78; N 5.95; Cl 7.53.

Диэтил-6-амино-1,4-бис(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (8д). Выход 49%, коричневые кристаллы, т. пл. 195°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3429 (NH<sub>2</sub>), 1737 (СООС), 1706 (СО), 1666 (СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 1.18 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.33 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 3.89 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), 3.98–4.17 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.31 к (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.77 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), 7.35 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.47–7.52 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58–7.63 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.19–8.24 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.30–8.35 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{C}$ , м. д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 38.3 (CH), 54.8 (CH), 58.4 (OCH<sub>2</sub>), 61.3 (OCH<sub>2</sub>), 7.5.9 (=<u>C</u>CO), 123.5 (2CH), 124.2 (2CH), 127.7 (2CH), 130.3 (2CH), 140.2, 146.5, 147.3, 148.5, 154.2, 164.5, 166.8, 167.5. Найдено, %: C 54.92; H 4.40; N 11.13. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено, %: C 55.42; H 4.45; N 11.24.

Диэтил-6-амино-4-(4-хлорфенил)-2-оксо-1-(4-метилфенил)-1,2,3,4тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (8е). Выход 15%, белые кристаллы, т. пл. 165°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3456 (NH<sub>2</sub>), 1731 (COOC), 1713 (CO), 1658 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.18 т (3Н, СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.32 т (3Н, СН<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 2.44 с (3Н, СН<sub>3</sub>-Аг), 3.69 д (1Н, СН, Ј 2.2 Гц), 4.03 д. к (1Н, Ј 10.8, 7.1 Гц) и 4.09 д. к (1Н, ОСН<sub>2</sub>, J 10.8, 7.1 Гц), 4.21–4.35 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.61 д (1H, CH, J 2.2 Гц), 6.95 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.03-7.09 м (2H) и 7.27-7.36 м (6H, 2C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (<u>C</u>H<sub>3</sub>-Ar), 37.7 (CH), 55.3 (CH), 58.2 (OCH<sub>2</sub>), 60.9 (OCH<sub>2</sub>), 75.8 (=<u>C</u>CO), 127.9 (2CH), 128.2 (2CH), 128.5 (2CH), 129.7 (2CH), 131.5, 131.7, 138.2, 140.0, 154.3, 164.6, 167.2, 167.7. Найдено, %: С 62.52; Н 5.59; СІ 7.69; N 6.07. С<sub>24</sub>Н<sub>25</sub>СІN<sub>2</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.09; Н 5.51; Сl 7.76; N 6.13.

Диэтил-6-амино-4-(4-хлорфенил)-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (8ж). Выход 30%, белые кристаллы, т. пл. 160°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3473, 3421 (NH<sub>2</sub>), 1732 (СООС), 1715 (СО), 1654 (СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д.: 1.19 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.32 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 3.78 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), 4.04 д. к (1H, *J* 10.8, 7.1 Гц) и 4.11 д. к (1H, OCH<sub>2</sub>, *J* 10.8, 7.1 Гц), 4.24–4.34 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 4.65 д (1H, CH, *J* 2.2 Гц), 7.26 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.32 с (4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl), 7.43–7.49 м (2H) и 8.30–8.35 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta_{\rm C}$ , м. д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 37.7 (CH), 55.3 (CH), 58.3 (OCH<sub>2</sub>), 61.1 (OCH<sub>2</sub>), 76.6 (=<u>С</u>СО), 124.2 (2CH), 127.9 (2CH), 128.3 (2CH), 130.3 (2CH), 131.8, 139.5, 140.5, 147.2, 154.0, 164.7, 167.1, 167.7. Найдено, %: С 56.11; Н 4.60; Cl 7.20; N 8.53. С<sub>23</sub>Н<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 56.62; Н 4.55; Cl 7.27; N 8.61.

Диэтил-6-амино-1-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (83). Выход 54%, белые кристаллы, т. пл. 150°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3478 (NH<sub>2</sub>), 1732 (СООС), 1713 (СО), 1655 (СОN). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м. д. (50:50): 1.18 т (1.5Н, *J* 7.1 Гц) и 1.19 т (1.5Н, СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.31 т (1.5Н, *J* 7.1 Гц) и 1.33 т (1.5Н, СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.83 с (1.5Н) и 2.23 с (1.5Н, 2-CH<sub>3</sub>-Ar), 2.38 с (3H, 4-CH<sub>3</sub>-Ar), 3.75 д (0.5H, J 2.0 Гц) и 3.88 д (0.5Н, СН, Ј 2.2 Гц), 3.98-4.17 м (2Н, ОСН<sub>2</sub>), 4.18–4.37 м (2Н, ОСН<sub>2</sub>), 4.66 д (0.5Н, J 2.2 Гц) и 4.67 д (0.5H, CH, J 2.0 Гц), 6.76 д (0.5H, H-6 C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J 8.0 Гц), 6.9 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.03–7.38 м (7.5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и H<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 13.68 и 13.71 (СН<sub>3</sub>), 14.14 и 14.15 (СН<sub>3</sub>), 16.9 и 17.0 (СН<sub>3</sub>), 20.55 и 20.57 (СН<sub>3</sub>), 37.7 и 38.1 (СН), 54.7 и 55.7 (СН), 58.1 (ОСН<sub>2</sub>), 60.81 и 60.86 (ОСН<sub>2</sub>), 75.7 и 76.1 (=ССО), 126.1 и 126.3, 126.2 и 126.3 (2СН), 127.3 и 127.4, 127.8 и 128.1 (2СН), 127. и 128.8, 130.5 и 130.7, 131.4 и 131.5, 136.3 и 137.5, 138.2 и 138.4, 141.1 и 141.5, 153.7 и 154.2, 163.7 и 165.0, 167.4 и 167.8, 167.9 и 168.1. Найдено, %: С 68.17; Н 6.41; N 6.36. С25Н28N2O5. Вычислено, %: C 68.79; H 6.47; N 6.42.

Диэтил-6-амино-1-(2-метил-4-нитрофенил)-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3.5-дикарбоксилат (8и). Выход 83%, желтые кристаллы, т. пл. 205°С. ИК спектр, v, см<sup>-1</sup>: 3433 (NH<sub>2</sub>), 1726 (COOC), 1705 (CO), 1655 (CON). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м. д. (55:45): 1.18\* т (1.65Н, J 7.1 Гц) и 1.20 т (1.35Н, СН<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 1.3\* т (1.65Н, J 7.1 Гц) и 1.33 т (1.35H, CH<sub>3</sub>, J 7.1 Гц), 1.96\* с (1.35H) и 2.39 с (1.65H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.96 д (0.55H, J 2.1 Гц) и 3.99\* д (0.45Н, СН, Ј 2.2 Гц), 3.99-4.16 м (2Н, ОСН<sub>2</sub>), 4.19–4.37 м (2Н, ОСН<sub>2</sub>), 4.69 д (0.55Н, Ј 2.1 Гц) и 4.70\* д (0.45Н, СН, Ј 2.2 Гц), 7.11 д (0.55H, H<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J 8.6 Гц), 7.15 уш. с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.17–7.43 м (5.45H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> и H<sup>6</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.07 д. д (0.55H, H<sup>5</sup>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J 8.6, 2.6 Гц), 8.13–8.17 м (1H) и 8.20 д (0.45H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, J 2.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ<sub>C</sub>, м. д.: 14.16 и 14.19 (СН<sub>3</sub>), 14.65 и 14.67 (СН<sub>3</sub>), 17.3 и 17.7 (СН<sub>3</sub>), (СН<sub>2</sub>), 38.0 и 38.5 (СН), 54.9 и 56.2 (СН), 59.0 (ОСН<sub>2</sub>), 61.9 и 62.0 (ОСН<sub>2</sub>), 76.7 и 77.0 (=ССО), 122.3 и 122.6, 126.1 и 126.2, 126.76 и 126.80 (2СН), 127.1 и 127.2, 128.6 и 129.0 (2СН),

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

130.0 и 131.5, 139.4 и 139.8, 140.2 и 140.9, 141.2 и 141.3, 147.9 и 148.1, 153.8 и 154.4, 164.6 и 166.3, 167.9 и 168.4, 168.5 и 168.8. Найдено, %: С 61.10; Н 5.34; N 8.90. С<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 61.66; Н 5.39; N 8.99.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Авагян Катя Арсеновна, ORCID: https://orcid. org/0000-0002-5370-041X

Бадасян Алик Эдуардович, ORCID: https://orcid. org/0000-0003-3574-5443

Айвазян Армен Григорьевич, ORCID: https:// orcid.org/0000-0002-3224-0549

Хачатрян Ануш Хачиковна, ORSID: https:// orcid.org/0000-0003-1210-9903

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Patel N.B., Sharma R.D. // Synth. Commun. 2013. Vol. 43. N 9. P. 1250. doi 10.1080/00397911.2011.630771
- Pemberton N., Pinkner J. S., Jones J. M., Jakobsson L., Hultgren S. J., Almqvist F. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. N 26. P. 4543. doi 10.1016/j.tetlet.2007.04.142
- Audu O., Stander A., Ajani O., Egieyeh S., October N. // Chem. Biol. Drug Des. 2022 May. Vol. 99. N 5. P. 674. doi 10.1111/cbdd.13987
- Uscumlic G., Mijin D., Valentic N., Vajs V., Susic B. // Chem. Phys. Lett. 2004. Vol. 397. N 1–3. P. 148. doi 10.1016/j.cplett.2004.07.057
- Forlani L., Cristoni G., Boga C., Todesco P.E., Del Vecchio Er., Selva S., Monari M. // Arkivoc. 2002. Vol. 11. P. 198.
- Sangwan S., Yadav N., Kumar R., Chauhan S., Dhanda V., Walia P., Duhan A. // Eur. J. Med. Chem. 2022. Vol. 232. P. 114199. doi 10.1016/j. ejmech.2022.114199
- 7. Li Q., Mitscher L.A., Shen L.L. // Med. Res. Rev. 2000. Vol. 20. N 4. P. 231. doi 10.1002/ 1098-1128(200007)20:4<231::aid-med1>3.0.co;2-n
- Aridoss G., Amirthaganesan Sh., Kumar N.A., Kim J.T., Lim K.T., Kabilan S., Jeong Y.T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. N 24. P. 6542. doi 10.1016/j. bmcl.2008.10.045
- Sarkar S., Das D.K., Khan A.T. // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 96. P. 53752. doi 10.1039/c4ra08237k
- Blümel M., Chauhan P., Hahn R., Raabe G., Ender D. // Org. Lett. 2014. Vol. 16. № 22. P. 6012. doi 10.1021/ o1503024d

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 93 № 4 2023

- Саргсян М.С., Авагян К.А., Саргсян А.А., Бадасян А.Э., Хачатрян А.Х., Айвазян А.Г., Балян А.А., Конькова С. Г., Айоцян С.С. // Хим. ж. Армении. 2019. Т. 72. № 3. С. 304.
- Айоцян С.С., Асратян А.Г., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 6. С. 871; Hayotsyan S.S., Hasratyan A.H., Sargsyan А.А., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Kon'kova S.G., Sargsyan M.S. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 6. P. 857. doi 10.1134/s1070428016060166
- Айоцян С.С., Конькова С.Г., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 10. С. 1685; Hayotsyan S.S., Kon'kova S.G., Hasratyan A.G., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Sargsyan A.A., Panosyan G.A., Sargsyan M.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 10. P. 2332. doi 10.1134/ S1070363216100145
- Айоцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С. // ХГС. 2014. № 8. С. 1221; Hayotsyan S.S., Hasratyan A.H., Kon'kova S.G., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Ayvazyan A.G., Panosyan G.A., Sargsyan M.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 8. P. 122. doi 10.1007/s10593-014-1572-6
- Саргсян А.А., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Паносян Г.А., Конькова С.Г., Саргсян М.С. // Хим. ж. Армении. 2019. Т. 72. № 3. С. 362.
- 16. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // ХГС. 2000. № 8. С. 554; Dyachenko A.D., Desenko S.M., Dyachenko V.D., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2000. Vol. 36. N 4. P. 480. doi 10.1007/BF02269551
- Дьяченко В.Д., Литвинов В.П. // ХГС. 1998. № 2. С. 208; Dyachenko V.D., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 1998. Vol. 34. N 2. P. 183. doi 10.1007/BF02315181
- Фефелова С.Р., Красников Д.А., Дяченко В.Д., Дяченко А.Д. // ХГС. 2014. Т. 50. № 8. С. 1228; Fefelova S.R., Krasnikov D.A., Dyachenko V.D., Dyachenko A.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 8. P. 1133. doi 10.1007/s10593-014-1573-5
- Sheldrick G.M. // Acta Crystalogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 640.
- 21. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 852.

# Synthesis of Diethyl 6-Amino-1,4-diaryl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3,5-dicarboxylates Based on the Reaction of Arylmethylidenecyanoacetic Esters with N-Arylamido Esters of Malonic Acid

K. A. Avagyan<sup>a</sup>, M. S. Sargsyan<sup>a</sup>, A. E. Badasyan<sup>a</sup>, A. A. Sargsyan<sup>a</sup>, A. G. Manukyan<sup>a</sup>, G. A. Panosyan<sup>a</sup>, A.G. Ayvazyan<sup>a</sup>, and A. Kh. Khachatryan<sup>a,b,\*</sup>

 <sup>a</sup> Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia
<sup>b</sup> Crisis Management State Academy, Yerevan, 0040 Armenia
\*e-mail: khachatryan-ax@mail.ru

Received January 23, 2023; revised February 9, 2023; accepted February 14, 2023

The reaction of arylmethylidenecyanoacetic esters with *N*-arylamides of malonic acid led to the formation of previously unknown diethyl 6-amino-1,4-diaryl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5-dicarboxylates in 15–83% yields. Antibacterial activity of some obtained compounds was studied.

Keywords: malonic acid arylamidoesters, arylmethylidenecyanoacetic acid ester, Michael reaction, tetrahydropyridine