

УДК 547.735:547.83:547.853

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3-ОКСОЦИКЛОАЛКА[с]ПИРИДИНОВ

© 2021 г. С. Н. Сиракян^{а, *}, А. Героникаки^{б, **}, В. Г. Карцев^{с, ***},
Э. К.Акопян^а, А. А. Овакимян^а

^а Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, просп. Азатутян, 26

*e-mail: shnhr@mail.ru

^б Aristotle University of Thessaloniki, School of Pharmacy, Greece, 54124 Thessaloniki

**e-mail: geronik@pharm.auth.gr

^с InterBioScreen, Россия, 119019 Москва, а/я 218

***e-mail: screen@ibscreen.chg.ru

Поступила в редакцию 10.05.2021 г.

После доработки 23.05.2021 г.

Принята к публикации 25.05.2021 г.

Разработан новый эффективный однореакторный метод получения 3-оксоциклоалка[с]пиридинов. Преимуществом данного метода является сокращение времени синтеза и уменьшение количества растворителей и реагентов.

Ключевые слова: однореакторный метод, 3-оксоциклоалка[с]пиридины, енамин, дикетон, циклизация

DOI: 10.31857/S0514749221100165

Многие производные 3-оксоциклоалка[с]пиридинов проявляют высокую биологическую активность. В частности, бициклические пиперазинопроизводные обладают антибактериальными [1–7], трициклические производные фууро(тиено)-[2,3-*b*]пиридинов противовирусными [8–13], производные конденсированных тетрациклических тиено(фууро)[2,3-*d*]пиримидинов антибактериальными [14–18] и противоопухолевыми [19–22], а пентациклические производные – нейротропными [23] свойствами. В связи с этим нами разработан более эффективный метод синтеза этих исходных соединений.

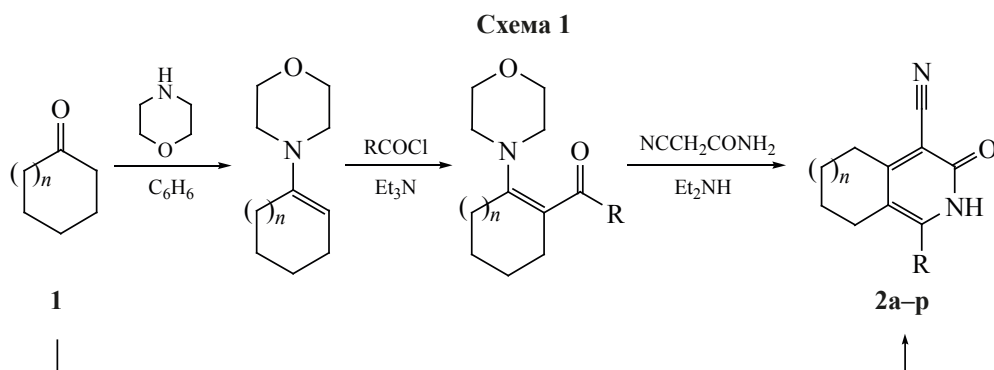
Ранее были синтезированы 3-оксоциклоалка[с]пиридины **2** в 3 стадии: получение енаминов в толуоле, ацилирование енаминов в бензоле и циклизация дикетонов в этаноле [24–26]. В настоящей работе разработан синтез целевых продуктов

однореакторным методом, в котором вместо 3 растворителей использован только бензол и реагенты взяты в эквимольных количествах (схема 1).

Общий выход конечных продуктов, полученных этим методом, сравним с выходами полученных соединений трехстадийным методом. Преимущество этого метода состоит в том, что он позволяет избежать некоторых трудоемких работ (отгонка растворителей и перегонка промежуточных продуктов), почти в 2 раза сокращает время синтеза целевых продуктов и значительно уменьшает количество токсичных растворителей и реагентов.

Строение полученных соединений доказано с помощью физико-химических методов (¹H и ¹³C ЯМР, ИК-спектроскопия, элементный анализ).

1-Алкил(арил)-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрилы



2a–p, X = CH₂, n = 0, R = H (**a–h**), R = Et (**a**), R = Pr (**b**), R = *i*-Pr (**c**), R = Bu (**d**), R = *i*-Bu (**i**), R = R = C₆H₁₁ (**f**), Ph, (**g**), R = 2-фурил (**h**); X = CH₂, n = 1, R = H (**i–p**), R = Me (**i**), R = Et (**j**), R = Pr (**k**), R = *i*-Pr (**l**), R = Bu (**m**), R = *i*-Bu (**n**), R = Ph (**o**), R = 2-фурил (**p**).

2a–h и 1-алкил(арил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидро-4-изохинолинкарбонитрилы **2i–p** (общая методика). При перемешивании раствор кетона **1** (0.1 моль), морфолина (8.7 г, 0.1 моль) и каталитического количества TsOH в безводном бензоле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После добавления триэтиламина (10.1 г, 0.1 моль) по каплям добавляли соответствующий ацилхлорид (0.1 моль), поддерживая температуру реакции при 35–40°C в течение 6 ч. Затем добавляли цианацетамид (8.4 г, 0.1 моль) и диэтиламин (7.3 г, 0.1 моль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из ДМФА. Затем отгоняли маточный бензольный раствор досуха, добавляли диэтиловый эфир и через некоторое время снова отфильтровывали выпавшие кристаллы и перекристаллизовывали из ДМФА.

2-Этил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2a). Получен из 9.25 г пропионил хлорида. Выход 6.96 г (37%), т.пл. 311–313°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1639 (C=O), 2226 (C≡N), 3141 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.18 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.01–2.15 м (2H, 6-CH₂), 2.43–2.54 м (2H, CH₂CH₃), 2.69 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.92 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.5 Гц), 12.13 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 12.18, 21.03, 24.31, 27.56, 32.77, 95.59, 115.07, 118.29, 150.05, 160.82, 167.20. Найдено, %: C 70.53; H 6.61; N 15.13. C₁₁H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

1-Пропил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2b). Получен из 10.7 г бутурил хлорида. Выход 7.88 г (39%), т.пл. 249–251°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1641 (C=O), 2223 (C≡N), 3139 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.52–1.69 м (2H, CH₂C₂H₅), 2.00–2.15 м (2H, 6-CH₂), 2.38–2.51 м (2H, CH₂C₃H₇), 2.68 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.92 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.6 Гц), 12.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 13.20, 21.05, 24.08, 27.86, 32.67, 32.81, 95.72, 114.98, 118.83, 148.68, 160.80, 166.92. Найдено, %: C 71.63; H 7.21; N 14.09. C₁₂H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

1-Изопропил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2c). Получен из 10.7 г изобутурил хлорида. Выход 7.07 г (35%), т.пл. 330–332°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1636 (C=O), 2225 (C≡N), 3142 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 1.25 д [6H, CH(CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 2.03–2.14 м (2H, 6-CH₂), 2.73 т (2H, 7-CH₂, *J* 7.3 Гц), 2.88 септет [1H, CH(CH₃)₂, *J* 7.0 Гц], 2.92 т (2H, 5-CH₂, *J* 7.5 Гц), 11.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 19.33, 23.99, 28.04, 30.80, 32.75, 95.93, 114.90, 117.32, 153.24, 161.04, 167.30. Найдено, %: C 71.58; H 7.17; N 14.07. C₁₂H₁₄N₂O. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

1-Бутил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2d). Получен из 12.1 г валерил хлорида. Выход 6.7 г (31%), т.пл. 240–241°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1647 (C=O), 2228 (C≡N), 3137 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆-CCl₄, 1:3), δ , м.д.: 0.93 т (3H, CH₂CH₃,

J 7.3 Гц), 1.28–1.41 м (2H, CH_2CH_3), 1.49–1.61 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 2.03–2.14 м (2H, 6- CH_2), 2.43–2.49 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7$), 2.68 т (2H, 7- CH_2 , J 7.3 Гц), 2.92 т (2H, 5- CH_2 , J 7.6 Гц), 12.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.31, 21.67, 24.06, 27.82, 29.74, 30.63, 32.79, 95.64, 114.96, 118.64, 148.93, 160.79, 166.90. Найдено, %: С 72.54; Н 7.67; N 13.22. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

1-Изобутил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2e). Получен из 12.1 г изовалерил хлорида. Выход 7.13 г (33%), т.пл. 230–231°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=O), 2221 (C≡N), 3133 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.99 д [6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.6 Гц], 1.92–2.04 м [1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.02–2.13 м (2H, 6- CH_2), 2.35 д (2H, CHCH_2 , J 7.4 Гц), 2.68 т (2H, 7- CH_2 , J 7.3 Гц), 2.93 т (2H, 5- CH_2 , J 7.6 Гц), 12.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 21.79, 24.12, 27.86, 28.21, 32.83, 39.57, 95.80, 114.94, 119.27, 148.04, 160.71, 166.75. Найдено, %: С 72.50; Н 7.63; N 13.17. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

1-Циклогексил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2f). Получен из 14.7 г циклогексанкарбонилхлорида. Выход 8.72 г (36%), т.пл. 326–328°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (C=O), 2220 (C≡N), 3141 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.20–1.28 м (3H, C_6H_{11}), 1.59–1.95 м (7H, C_6H_{11}), 2.01–2.17 м (2H, 6- CH_2), 2.41–2.53 м (1H, CH , C_6H_{11}), 2.74 т (2H, 7- CH_2 , J 7.4 Гц), 2.93 т (2H, 5- CH_2 , J 7.6 Гц), 11.84 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 23.97, 24.59, 25.68, 28.21, 28.85, 32.80, 41.13, 95.96, 114.89, 117.68, 152.40, 161.09, 167.17. Найдено, %: С 74.67; Н 7.71; N 11.82. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.35; Н 7.49; N 11.56.

1-Фенил-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2g). Получен из 14.1 г бензоилхлорида. Выход 9.68 г (41%), т.пл. 308–310°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O), 2223 (C≡N), 3138 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 2.01–2.12 м (2H, 6- CH_2), 2.84 т (2H, 7- CH_2 , J 7.2 Гц), 3.01 т (2H, 5- CH_2 , J 7.5 Гц), 7.43–2.59 м (5H, CH , C_6H_5), 12.17 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 76.58; Н 5.29; N 12.10. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 76.25; Н 5.12; N 11.86.

1-(2-Фурил)-3-оксо-3,5,6,7-тетрагидро-2H-циклопента[с]пиридин-4-карбонитрил (2h). Получен из 13.0 г 2-фурил хлорида. Выход 8.59 г (38%), т.пл. 356–358°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=O), 2220 (C≡N), 3117 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 2.10–2.21 м (2H, 6- CH_2), 2.98 т (2H, 7- CH_2 , J 7.7 Гц), 3.09 т (2H, 5- CH_2 , J 7.4 Гц), 6.61 д.д (1H, $\text{C}_{\text{фур}}^4$, J 3.6, 1.7 Гц), 7.50 д.д (1H, $\text{C}_{\text{фур}}^3$, J 3.6 Гц), 7.75 д.д (1H, $\text{C}_{\text{фур}}^5$, J 1.7 Гц), 12.01 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 24.11, 30.40, 32.81, 95.82, 112.81, 114.64, 115.79, 118.38, 134.73, 145.87, 146.57, 160.46, 168.92. Найдено, %: С 69.34; Н 4.66; N 12.63. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 69.02; Н 4.46; N 12.38.

1-Метил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2i). Получен из 7.85 г ацетил хлорида. Выход 7.53 г (40%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=O), 2224 (C≡N), 3129 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.61–1.79 м (4H, 6,7- CH_2), 2.28 с (3H, CH_3), 2.41–2.58 м (2H, 8- CH_2), 2.73–2.81 м (2H, 5- CH_2), 12.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 16.49, 20.94, 21.45, 23.35, 28.76, 98.44, 112.23, 115.30, 148.85, 158.88, 159.62. Найдено, %: С 70.56; Н 6.56; N 15.15. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 70.19; Н 6.43; N 14.88.

1-Этил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2j). Получен из 9.25 г пропионил хлорида. Выход 6.87 г (34%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=O), 2222 (C≡N), 3137 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.23 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.72–1.78 м (4H, 6,7- CH_2), 2.43–2.60 м (2H, 8,5- CH_2), 2.81–2.93 м (2H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 12.17 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 71.60; Н 7.19; N 14.09. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 71.26; Н 6.98; N 13.85.

1-Пропил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2k). Получен из 10.7 г бутурил хлорида. Выход 8.43 г (39%), т.пл. 256–258°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O), 2221 (C≡N), 3135 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.94 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.45–1.62 м (2H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.64–1.81 м (4H, 6,7- CH_2), 2.41–2.58 м (4H, 8- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 2.75–2.81 м (2H, 5- CH_2), 12.21 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 13.36, 21.00, 21.13, 22.00, 23.05, 28.81,

31.57, 99.27, 111.52, 114.96, 151.93, 159.01, 159.63. Найдено, %: С 72.50; Н 7.63; N 13.17. $C_{13}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

1-Изопропил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2l). Получен из 10.7 г изобутирил хлорида. Выход 8.00 г (37%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (C=O), 2220 (C≡N), 3142 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.24 д [6H, $CH(CH_3)_2$, J 6.9 Гц], 1.72–1.78 м (4H, 6,7- CH_2), 2.76–2.82 м (2H, 8- CH_2), 2.92–2.98 м (2H, 5- CH_2), 3.11 септет [1H, $CH(CH_3)_2$, J 7.0 Гц], 11.82 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 72.52; Н 7.65; N 13.20. $C_{13}H_{16}N_2O$. Вычислено, %: С 72.19; Н 7.46; N 12.95.

1-Бутил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2m). Получен из 12.1 г валерил хлорида. Выход 6.91 г (30%), т.пл. 241–243°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3355, 3120 (NH), 2222 (C≡N), 1645 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.97 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.4 Гц), 1.31–1.57 м (4H, $CH_2CH_2CH_3$), 1.68–1.74 м (4H, 6,7- CH_2), 2.35–2.51 м (4H, 8- CH_2 , $CH_2C_3H_7$), 2.72–2.80 м (2H, 5- CH_2), 12.21 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 73.39; Н 8.11; N 12.43. $C_{14}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: 73.01; Н 7.88; N 12.16.

1-Изобутил-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2n). Получен из 12.1 г изовалерил хлорида. Выход 7.60 г (33%), т.пл. 248–250°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O), 2215 (C≡N), 3138 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 0.94 д [6H, $CH(CH_3)_2$, J 6.7 Гц], 1.67–1.81 м (4H, 6,7- CH_2), 1.89–2.04 м [1H, $CH(CH_3)_2$], 2.41 д (2H, $CHCH_2$, J 7.4 Гц), 2.42–2.48 м (2H, 8- CH_2), 2.76–2.82 м (2H, 5- CH_2), 12.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 20.98, 21.79, 21.91, 23.44, 27.74, 28.81, 38.21, 99.35, 112.20, 114.94, 151.23, 158.97, 159.59. Найдено, %: С 73.30; Н 8.03; N 12.38. $C_{14}H_{18}N_2O$. Вычислено, %: 73.01; Н 7.88; N 12.16.

1-(2-Фенил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2o). Получен из 14.1 г бензоилхлорида. Выход 9.76 г (39%), т.пл. > 360°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=O), 2226 (C≡N), 3129 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.59–1.81 м (4H, 6,7- CH_2), 2.82–2.93 м (4H, 5,8- CH_2), 7.41–2.57 м (5H, CH , C_6H_5), 12.22 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- CCl_4 ,

1:3), δ , м.д.: 20.90, 21.93, 25.00, 28.77, 100.39, 113.16, 115.13, 127.99, 127.98, 128.40, 129.26, 132.62, 149.56, 159.52. Найдено, %: С 77.15; Н 5.86; N 11.45. $C_{16}H_{14}N_2O$. Вычислено, %: 76.78; Н 5.64; N 11.19.

1-(2-Фурил)-3-оксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбонитрил (2p). Получен из 13.0 г 2-фуриол хлорида. Выход 8.41 г (35%), т.пл. 330–332°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=O), 2222 (C≡N), 3135 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 - CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 1.71–1.85 м (4H, 6,7- CH_2), 2.70–2.94 м (4H, 5,8- CH_2), 6.61 д.д (1H, $C_{фур}^4$, J 3.5, 1.8 Гц), 7.22 д.д (1H, $C_{фур}^3$, J 3.5, 0.8 Гц), 7.74 д.д (1H, $C_{фур}^5$, J 1.8, 0.8 Гц), 11.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- CCl_4 , 1:3), δ , м.д.: 20.59, 21.75, 25.16, 29.19, 112.49, 115.66, 116.02, 145.84, 159.59. Найдено, %: С 70.31; Н 5.21; N 11.89. $C_{14}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: 69.99; Н 5.03; N 11.66.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C сняты на приборе Varian Mercury 300 VX (США) с частотой 300 и 75 МГц, соответственно, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записаны на спектрометре Nicolet Avatar 330-FT-IR (США) в вазелиновом масле. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой (С и Н) и методом Дюма–Прегля (N). Температуру плавления определяли на микронагревательном столике Voëtius. Реактивы были приобретены у компании Sigma-Aldrich и использованы без очистки.

ВЫВОДЫ

Предложенный способ – весьма эффективный и практичный метод для синтеза 3-оксоциклоалка[с]пиридинов **2**.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Государственного комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 20TTWS-1D009.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сиракян Самвел Наполеонович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6056-1446>

Героникаки Афина, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9894-7777>

Акопян Эльмира Карапетовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9276-4889>

Овакимян Ануш Ашотовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3342-4331>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Spinelli D., Geronikaki A., Petrou A., Ivanov M., Glamoclija J., Sokovic M., Hakobyan E.K., Hovakimyan A.A. *Arch. Pharm.* **2021**, *354*, 1–15. doi 10.1002/ardp.202000208
2. Ozdemir S.B., Cebeci Y.U., Bayrak H., Mermer A., Ceylan S., Demirbas A., Karaoglu S.A., Demirbas N. *Heterocycl. Commun.* **2017**, *23*, 43–54. doi 10.1515/hc-2016-0125
3. Nwuche Ch.O., Ujam O.T., Ibezim A., Ujam I.B. *PLoS One* **2017**, *12*, 1–11. doi 10.1371/journal.pone.0170150
4. Obniska J., Gora M., Rapacz A., Safat K., Rybka S., Abram M., Jakubiec M., Kamniski K. *Arch. Pharm.* **2020**, *354*, 1–12. doi 10.1002/ardp.202000225
5. Amani A.M. *Drug Res. (Stuttg.)*. **2015**, *65*, 5–8. doi 10.1055/s-0033-1364001
6. Patel R.V., Park S.W., *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1579. doi 10.2174/13895575113139990073
7. Chaudhary P., Kumar R., Verma A.K., Singh D., Yadav V., Chhillar A.K., Sharmab G.L., Chandra R. *Med. Chem.* **2006**, *14*, 1819. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.032
8. Sirakanyan S., Arabyan E., Hakobyan A., Hakobyan T., Chilingaryan G., Sahakyan H., Sargsyan A., Arakelov G., Nazaryan K., Izmailyan R., Abroyan L., Karalyan Z., Arakelova E., Hakobyan E., Hovakimyan A., Serobian A., Neves M., Ferreira J., Ferreira F., Zakaryan H. *Emerg. Microbes Infect.* **2021**, *10*, 783–796. doi 10.1080/22221751.2021.1902751
9. Schnute M.E., Anderson D.J., Brideau R.J., Ciske F.L., Collier S.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3349–3353. doi 10.1016/j.bmcl.2007.03.102
10. Pinheiro L.S., Borges J.C., Oliveira C.D., Ferreira V.F., Romeiro G.A., Marques I.P., Abreu P.A., Frugulheti I.C., Rodrigues C.R., Albuquerque M.G., Castro H.C., Bernardino A.M. *Arkivoc.* **2008**, *17*, 77–87. doi 10.3998/ark.5550190.0009.e09
11. Shuck-Lee D., Chen F.F., Willard R., Raman S., Ptak R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 3169–3179. doi 10.1128/AAC.00274-08
12. Hassan A.Y., Sarg M.T., Said M.M., El-Sebaey S.A. *Univers. Org. Chem.* **2013**, *1*, 1–15. doi 10.7243/2053-7670-1-2
13. Amorim R., de Meneses M.D.F., Borges J.C., Pinheiro L.S.d.S., Caldas L.A., Cirne-Santos C.C., de Melo M.V., de Souza A.M.T., Castro H.C., de Palmer Paixão I.C.N., de Mendonça Campos R., Bergmann E.I., Malirat V., Bernardino A.M.R., Rebelo M.A., Ferreira D.F. *Arch. Virol.* **2017**, *162*, 1577–1587. doi 10.1007/s00705-017-3261-0
14. Sirakanyan S.N., Kartsev V.G., Spinelli D., Geronikaki A., Petrou A., Hakobyan E.K., Glamoclija J., Ivanov M., Sokovic M., Hovakimyan A.A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, *20*, 2192–2209. doi 10.2174/156802662066620062814530
15. Alagarsamy V., Meena S., Ramseshu K.V., Solomon V.R., Thirumurugan K., Dhanabal K., Murugan M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1293–1300. doi 10.1016/j.ejmech.2006.06.005
16. De Moe J.H., Santaguida S., Daum J.R., Musacchio A., Gorbisky G.J. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 1509–1516. doi 10.1158/0008-5472.CAN-08-3133
17. Prabhakar V., Kondra S.B., Maddula S.R., Parandhama G., Latha J. *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, *5*, 1–12. doi 10.4172/2161-0401.1000169
18. Kerru N., Settypalli T., Nallapaneni H., Chunduri V.R. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 623–629. doi 10.4172/2161-0444.1000204
19. Sirakanyan S.N., Spinelli D., Geronikaki A., Hakobyan E.K., Sahakyan H., Arabyan E., Zakaryan H., Nersesyan L.E., Aharonyan A.S., Danielyan I.S., Muradyan R.E., Hovakimyan A.A. *Molecules.* **2019**, *24*, 3952. doi 10.3390/molecules24213952
20. Aziz M.A., Serya R.T., Lasheen D.S., Abouzid K.M. *Future J. Pharm. Sci.* **2016**, *2*, 1–8. doi 10.1016/j.fjps.2015.12.001
21. Elrazaz E.Z., Serya R.T., Ismail N.M., Abou El Ella D.A., Abouzid K.M. *Future J. Pharm. Sci.* **2015**, *1*, 33–41. doi 10.1016/j.fjps.2015.09.001
22. Munchhof M.J., Beebe J.S., Casavant J.M., Cooper B.A., Doty J.L., Higdon R.C., Hillerman S.M., Soderstrom C.I., Knauth E.A., Marx M.A., Rossi A.M.K., Sobolov S.B., Sun J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 21–24. doi 10.1016/j.bmcl.2003.10.030
23. Sirakanyan S.N., Geronikaki A., Spinelli D., Paronikyan R.G., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Akopyan A.G., Hovakimyan A.A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 49028–49038. doi 10.1039/c6ra06507d
24. Kamal El-Dean A.M., Abdel Hafez A.A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon.* **1989**, *46*, 1–6.
25. Rosowsky A., Papathansopoulos N. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1272–1276. doi 10.1021/jm00258a008
26. Сираканын С.Н. Дис. ... докт. хим. наук. Ереван. **2015**.

One-pot Synthesis of 3-Oxocycloalka[с]pyridines

S. N. Sirakanyan^{a, *}, A. Geronikaki^{b, **}, V. G. Kartsev^{c, ***},
E. K. Hakobyan^a, and A. A. Hovakimyan^a

^a Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of National Academy of Science of Republic of Armenia, Institute of Fine Organic Chemistry of A.L. Mnjoyan, prosp. Azatutyun, 26, Yerevan, 0014 Armenia

*e-mail: shnnr@mail.ru

^b Aristotle University of Thessaloniki, School of Pharmacy, Thessaloniki, 54124 Greece

**e-mail: geronik@pharm.auth.gr

^c InterBioScreen, a/ya 218, Moscow 119019 Russia

***e-mail: vkartsev@ibscreen.chg.ru

Received May 10, 2021; revised May 23, 2021; accepted May 25, 2021

A new and efficient “one-pot” synthesis method for the preparation of 3-oxocycloalka[с]pyridines has been developed. The advantage of this method is a reduction in the synthesis time and a decrease in the amount of solvents and reagents.

Keywords: “one-pot” method, 3-oxocycloalka[с]pyridines, enamine, diketone, cyclization