

**ОДНОРЕАКТОРНЫЙ ТРЁХКОМПОНЕНТНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА
ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ
1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ**

**М. С. САРГСЯН^а, К. А. АВАГЯН^а, А. А. САРГСЯН^а, А. Э. БАДАСЯН^а,
А. Х. ХАЧАТРЯН^{а,б}, А. Г. МАНУКЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^а и А. Г. АЙВАЗЯН^а**

^аНаучно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Армения, 0014, Ереван, пр. Азатуян, 26

^бГосударственная академия кризисного управления МЧС РА

Армения, 0040, Ереван, ул. Ачаряна, 1

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Установлено, что трёхкомпонентное взаимодействие ариламидоэфиров малоновой кислоты, ароматических альдегидов и динитрила малоновой кислоты протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина с образованием алкил 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов с выходами 47-98%. Согласно данным ЯМР спектроскопии, если в исходных соединениях ароматическое кольцо амидной части молекулы содержит *орто*-заместитель, то полученные продукты существуют в растворе в виде двух ротамеров.

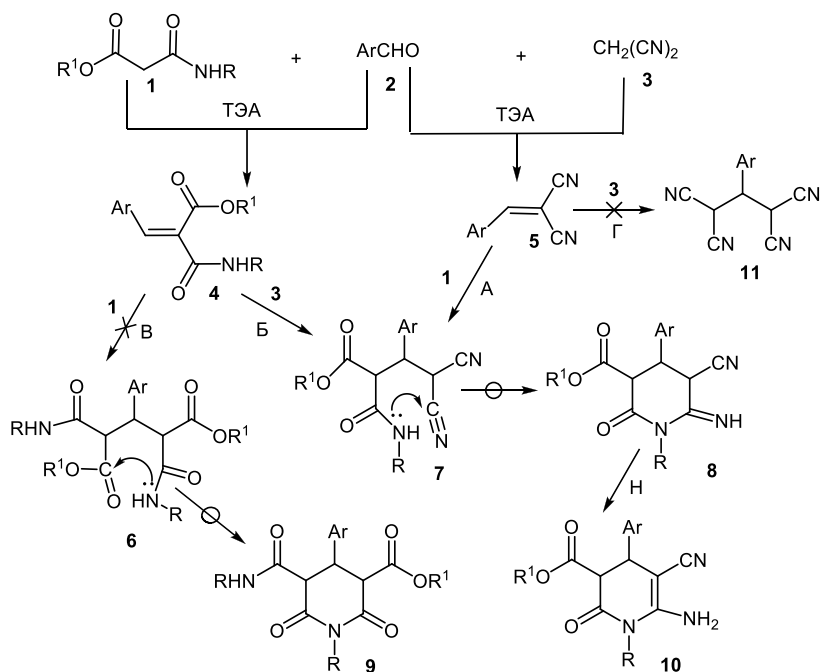
Рис. 2, табл. 1, библи. ссылок 12.

Известно, что производные пиридина широко распространены в природе и представляют большой интерес в качестве физиологически активных соединений. Функционализированные пиридины пригодны для лечения себорейного дерматита [1], болезни Альцгеймера [2], заболеваний ЦНС [3] и могут проявлять антибактериальную [4] противоопухолевую активность [5]. Для синтеза указанных типов соединений исследователи часто применяют реакции нуклеофильного присоединения к электрофильной двойной (C=C) связи. В качестве потенциального нуклеофила (C-N кислота), чаще всего, используют амиды различных кислот. В этом аспекте недавно нами было показано, что при взаимодействии ариламидоэфиров малоновой кислоты с арилметилиденмалонодинитрилом в присутствии триэтиламина или

пиперидина образуются этил 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилаты [6].

С целью расширения методов синтеза указанных соединений в данной работе исследованы одnoreакторные трёхкомпонентные взаимодействия с участием ариламиноэфиров малоновой кислоты (**1**), ароматических альдегидов (**2**) и динитрила малоновой кислоты (**3**). При трёхкомпонентном варианте взаимодействия промежуточно могут образоваться два электрофильных алкена **4**, **5** (реакция Кневенагеля), которые, реагируя с нуклеофилами **1** или **3**, могут давать либо соединение **9** [7] (путь В), либо соединение **10** [6] (путь А или Б), или же соединение **11** (путь Г, схема).

Исследования показали, что при комнатной температуре в присутствии триэтиламина взаимодействие протекает с образованием алкил 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов (**10**) с выходами 47-98%.



10a. Ar=C₆H₅, R=4-CH₃C₆H₄, R¹=C₂H₅; **10б.** Ar=C₆H₅, R=4-CH₃OC₆H₄, R¹=C₂H₅; **10в.** Ar=C₆H₅, R=3,5-(CH₃)₂C₆H₃, R¹=C₂H₅; **10г.** Ar=C₆H₅, R=4-NO₂-C₆H₄, R¹=C₂H₅; **10д.** Ar=C₆H₅, R=4-CH₃C₆H₄, R¹=CH₃; **10е.** Ar=4-ClC₆H₄, R=4-CH₃OC₆H₄, R¹=C₂H₅; **10ж.** Ar=4-ClC₆H₄, R=4-NO₂-C₆H₄, R¹=C₂H₅; **10з.** Ar=C₆H₅, R=3,5-(CH₃)₂C₆H₃, R¹=CH₃; **10и.** Ar=4-ClC₆H₄, R=2-CH₃C₆H₄, R¹=CH₃; **10к.** Ar=C₆H₅, R=2-CH₃C₆H₄, R¹=C₂H₅; **10л.** Ar=C₆H₅, R=2-NO₂C₆H₄, R¹=C₂H₅; **10м.** Ar=4-ClC₆H₄, R=2,4-(CH₃)₂C₆H₃, R¹=CH₃; **10н.** Ar=C₆H₅, R=2,4-(CH₃)₂C₆H₃, R¹=C₂H₅.

Строение производных тетрагидропиридина **10а-н** предложено на основании данных ИК, ЯМР (¹H, ¹³C) спектроскопии, а также РСА. По данным ЯМР ¹H соединений **10и-н**, если в исходных соединениях аро-

матическое кольцо амидной части молекулы содержит *орто*-заместитель, то полученные продукты в растворе находятся в виде двух ротамеров, приблизительно в равных долях [8] (в экспериментальной части сигналы второго ротамера обозначены звёздочкой). То, что указанные соединения (**10и-н**) существуют в виде двух ротамеров, свидетельствует и тот факт, что при наличии двух заместителей (CH₃) в *орто*- и *пара*-положениях соединения (**10м,н**) химсдвиг протонов *пара*-заместителя не меняется.

Трёхкомпонентное взаимодействие протекает последовательно, по типу домино: реакция Кнёвенагеля – реакция Михаэля – нуклеофильное присоединение амидной группы к карбонитрильной. По всей вероятности, на начальной стадии в реакцию Кнёвенагеля вступают соединения **2** и **3** с образованием арилметиленмалодинитрила **5**. Вторая часть взаимодействия – присоединение по реакции Михаэля, т.е. соединения **1** к непредельному динитрилу **5**, приводит к аддукту **7**, который далее подвергается внутримолекулярной циклизации (соед. **8**). Взаимодействие завершается изомеризацией соединения **8** в производное тетрагидропиридина **10**. Надо отметить, что не исключена возможность образования аддукта **7** и по пути Б, поскольку ранее было показано, что при взаимодействии амидоэфиров малоновой кислоты **1** с ароматическими альдегидами **2** образуются производные глутаримида **9** (путь В) [7]. Наличие в реакционной среде более сильной C–N кислоты **3**, чем амидоэфир **1**, объясняет отсутствие соединения **9** в продуктах трёхкомпонентной реакции. В продуктах реакции не зафиксировано также соединение **11** (путь Г). Нужно заметить, что при трёхкомпонентном взаимодействии выходы тетрагидропиридинов **10** более высоки (62-91%), чем в случае двухкомпонентных реакций (65-80%) [6], учитывая, что в последнем случае выходы выступающих в качестве исходных электрофилалкенов **5** составляют 60-80% [9].

Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре "Enraf-Nonius CAD-4" (графитовый монохроматор, Mo-K_α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). 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 C–H = $0.93 \pm 0.98 \text{ \AA}$, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \pm 1.5 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL [10].

Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC 2018177.

Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице.

Таблица

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные

<i>Кристаллографические характеристики</i>	
соединение	10к
брутто-формула	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃
молекулярный вес	375.42
сингония	<i>триклинная</i>
пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	7.9275(16), 8.6548(17), 14.846(3)
α, β, γ [град.]	86.47(3), 80.14(3), 86.43(3)
V [Å ³]	1000.3(4)
Z	2
плотность(выч.) [г/см ³]	1.246
μ(MoK _α) [mm ⁻¹]	0.084
F(000)	396
размер кристалла [мм]	0.12×0.20×0.26
<i>Экспериментальные данные</i>	
температура (K)	293
излучение [Å]	0.71073
θ _{min} , θ _{max} [град.]	1,4, 30.0
область сканирования	0≤h≤11; -12≤k≤12; -20≤l≤20
число измеренных отражений	6181
число наблюдаемых отражений с [I > 2.0 σ(I)]	2599
<i>Расчетные данные</i>	
Nref, Npar	5787, 347
R, wR2, S	0.0688, 0.1940, 1.01

Структура молекулы соединения **10к** представлена на рис. 1. В структуре участвуют два ароматических кольца: фенильное и толильное, а также цикл тетрагидропиридина. Максимальное отклонение атомов от плоскостей ароматических колец не превышает 0.0067(1)Å. Тетрагидропиридиновое кольцо имеет конформацию искаженного полукресла, отклонения атомов от усредненной плоскости составляют 0.1315(3), 0.0825(3), -0.2904(3), 0.2860(3), -0.0825(3) и -0.1272(3) Å для атомов N1, C2, C3, C4, C5 и C6, соответственно. В молекуле соединения **10к** имеются хиральные центры на асимметричных атомах C3 и C4, но в связи с тем, что соединения кристаллизовались в centrosymmetric пространственной группе P-1, в кристалле имеется рацемическая смесь (3R,4S) и (3S,4R) энантиомеров. В ходе расфторки анализ

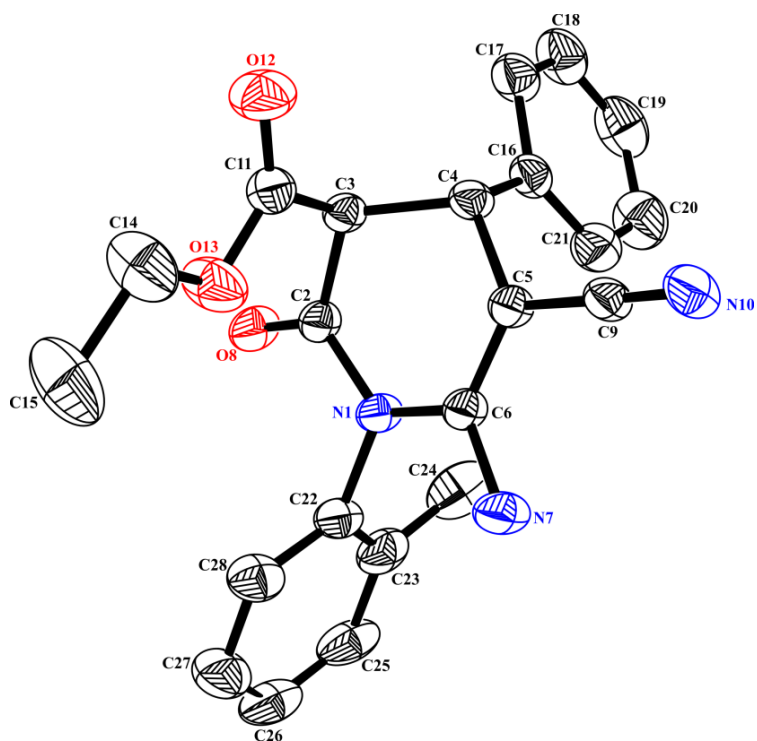


Рис. 1. Строение молекулы **10k**, эллипсоиды анизотропных тепловых колебаний изображены с 30% вероятностью.

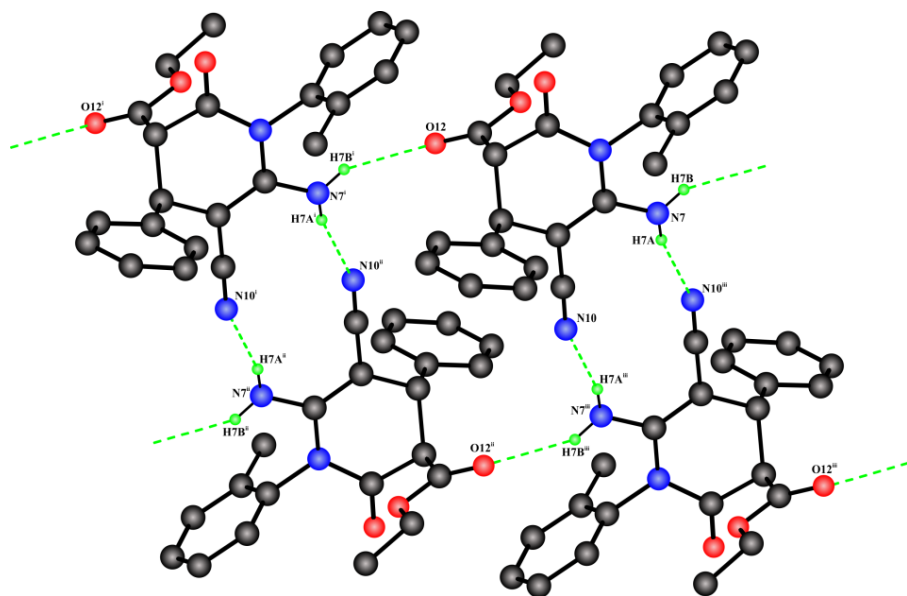


Рис. 2. Схема межмолекулярных водородных связей, образующих ленточку вдоль $[1\ 0\ 0]$.

эллипсоидов тепловых колебаний и разностных синтезов Фурье электронной плотности указал на возможность статистической неупорядоченности атомов толильного кольца и атомов C14, C15 этилацетатной группы. Окончательная модель структуры была уточнена с учетом расщепления позиций этих атомов, что указывало на статистическое заселение позиций с 40 и 60% вероятностью.

Анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы связываются в димеры с помощью межмолекулярных водородных связей $N7-H7A \cdots N10^{ii}$ и $N10 \cdots H7A^{ii}-N7^{ii}$, длина донорно-акцепторной связи $3.015(4) \text{ \AA}$ (рис. 2). Димеры в свою очередь, связываясь с помощью межмолекулярных водородных связей $N7-H7B \cdots O12^i$, длина донорно-акцепторной связи $3.080(3) \text{ \AA}$, образуют бесконечную ленточку вдоль $(1\ 0\ 0)$ (рис. 2). Связи между ленточками описываются ван-дерваальсовскими взаимодействиями.

Острую токсичность и противоопухолевую активность соединений изучали по общепринятым методам [11,12]. Токсичность веществ определяли на белых мышах обоего пола, весом 19-21 г при однократном внутривентральном введении. Для каждого соединения были установлены абсолютно смертельная (LD_{100}) и максимально переносимая (МПД) дозы. Изучение противоопухолевой активности проводили на мышах с прививаемой опухолью – саркомой -180. В химиотерапевтических опытах соединения вводили внутривентрально, ежедневно в течение 6 дней в дозах $\approx 1/15$ от LD_{100} .

Подопытные и контрольные группы состояли из 6-8 животных. Полученные результаты подвергали статистической обработке по методу Стьюдента-Фишера. При изучении острой токсичности соединений **10в,г,ж,л** установлено, что испытуемые вещества относительно малотоксичные. Их абсолютная смертельная доза (LD_{100}) выше 2000 мг/кг .

Химиотерапевтические опыты показали, что испытуемые вещества в дозах $125-150 \text{ мг/кг}$ проявляют противоопухолевую активность в отношении саркомы 180. При этом соединение **10ж** оказывает выраженное действие, подавляя рост опухоли на 69% ($P < 0.01$). Остальные вещества проявляют слабую противоопухолевую активность (торможение роста опухоли на 31-39%, $P = 0.05$).

Таким образом, нами разработан однореакторный трёхкомпонентный метод синтеза алкил 6-амино-1,4-диарил-2-оксо-5-циано-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов путём взаимодействия ариламидоэфиров малоновой кислоты, ароматических альдегидов и динитрила малоновой кислоты. Показано, что при наличии в ароматическом кольце амидной части соединений **10 орто**-заместителей вещество в растворе существует в виде двух ротамеров примерно в равных долях.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на приборе Varian “Mercury 300VX” с рабочими частотами 300.077 и 75 МГц, растворитель – ДМСО- d_6 - CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике “Boetius”.

Общая методика получения алкил 6-амино-1,4-диарил-5-циано-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилатов (10а-н). Раствор эквимольных количеств (1.5 ммоль) соединений 1-3 в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина оставляют на 3 дня при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром и перекристаллизовывают из абсолютного этанола.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(4-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10а). Выход 0.42 г (75%), т. пл. 174-175°C (этанол) [6].

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(4-метоксифенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10б). Выход 0.48 г (82%), т. пл. 164°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3460, 3362 (NH_2), 2185 (CN), 1750 (COOC), 1698 (CON), 1630 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.28 т (3H, $\text{J}=7.1$, CH_3); 3.81 д (1H, $\text{J}=5.6$, CH); 3.85 с (3H, OCH_3); 4.18 д (1H, $\text{J}=5.6$, $\underline{\text{CHPh}}$); 4.23 к (2H, $\text{J}=7.1$, OCH_2); 5.58 уш. (2H, NH_2); 6.97-7.02 ш. (2H, C_6H_4); 7.08-7.13 м (2H, C_6H_4); 7.25-7.46 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 39.7 (CH); 54.8 (CH); 55.6 (OCH_3); 57.3 ($\underline{\text{CCN}}$); 60.9 (OCH_2); 114.4 ($2\cdot\text{CH}$); 119.4 ($\underline{\text{CN}}$); 126.4; 126.7 ($2\cdot\text{CH}$); 127.0 (CH); 128.3 ($2\cdot\text{CH}$); 129.8 ($2\cdot\text{CH}$); 139.3; 153.8; 159.3; 164.6; 166.9. Найдено, %: C 67.12; H 5.64; N 10.98. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.51; H 5.41; N 10.74.

Этил 6-амино-5-циано-1-(3,5-диметилфенил)-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10в). Выход 0.47 г (81%), т. пл. 230°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3464, 3322 (NH_2), 2182 (CN), 1708 (COOC), 1643 (CON), 1586 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.30 т (3H, $\text{J}=7.1$, CH_3); 2.38 уш. (6H, 2CH_3); 3.81 д (1H, $\text{J}=5.5$, CH); 4.18 д (1H, $\text{J}=5.5$, CH); 4.20-4.28 м (2H, OCH_2); 5.56 уш. (2H, NH_2); 6.79 м (2H, $2,2^1\text{-CH}$, C_6H_3); 7.07 уш. (1H, 4-CH, C_6H_3); 7.26-7.43 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 20.6 ($2\cdot\text{CH}_3$); 39.8 (CH); 55.5 (CH); 57.3 ($\underline{\text{CCN}}$); 60.9 (OCH_2); 119.4 ($\underline{\text{CN}}$); 126.2 ($2\cdot\text{CH}$); 126.7 ($2\cdot\text{CH}$); 127.0 (CH); 128.3 ($2\cdot\text{CH}$); 130.3 (CH); 134.0; 138.5 ($2\cdot\text{CH}$); 139.3; 153.5; 164.3; 166.8. Найдено, %: C 70.71; H 5.71; N 11.02. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.93; H 5.95; N 10.79.

Этил 6-амино-5-циано-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10г). Выход 0.4 г (65%), т. пл. 190°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3325 (NH_2), 2184 (CN), 1737 (COOC),

1655 (CON), 1590 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 1.28 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.91 д (1H, J=5.8, CH); 4.22 д (1H, J=5.8, CH); 4.24 к (2H, J=7.1, OCH₂); 6.02 уш. (2H, NH₂); 7.25-7.43 м (5H, C₆H₅); 7.45-7.50 м (2H, C₆H₄); 8.28-8.33 м (2H, C₆H₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (CH₃); 39.8 (CH); 55.5 (CH); 58.6 (CCN); 61.0 (OCH₂); 119.1 (CN); 124.0 (2·CH); 126.7 (2·CH); 127.0 (CH); 128.3 (2·CH); 130.3 (2·CH); 138.9; 140.4; 147.2; 153.3; 164.6; 166.6. Найдено, %: С 61.81; Н 4.29; N 14.02. C₂₁H₁₈N₄O₅. Вычислено, %: С 62.06; Н 4.46; N 13.79.

Метил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(4-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10д). Выход 0.45 г (83%), т. пл. 206-208°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3433, 3331 (NH₂), 2180 (CN), 1737 (COOC), 1636 (CON), 1593 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 2.43 с (3H, CH₃); 3.78 с (3H, OCH₃); 3.86 д (1H, J=5.5, CH); 4.19 д (1H, J=5.5, CH); 5.55 уш. (2H, NH₂); 7.07-7.11 м (2H, C₆H₄); 7.26-7.42 м (7H, C₆H₅, C₆H₄). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.7 (CH₃); 39.6 (CH); 52.1 (CH); 55.4 (OCH₃); 57.5 (CCN); 119.3 (CN); 126.7 (2·CH); 127.0 (CH); 128.3 (2·CH); 128.5 (2·CH); 129.7 (2·CH); 131.5; 138.2; 139.3; 153.5; 164.3; 167.4. Найдено, %: С 69.43; Н 5.12; N 11.98. C₂₁H₁₉N₃O₃. Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.

Этил 6-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1-(4-метоксифенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10е). Выход 0.4 г (62%), т. пл. 175°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3462, 3311 (NH₂), 2195 (CN), 1739 (COOC), 1641 (CON), 1586 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 1.28 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.84 д (1H, J=5.9, CH); 3.85 с (3H, OCH₃); 4.18 д (1H, J=5.9, CHPh); 4.17-4.27 м (2H, OCH₂); 5.64 уш. (2H, NH₂); 6.97-7.02 м (2H, C₆H₄OMe); 7.08-7.13 м (2H, C₆H₄OMe); 7.33-7.40 м (4H, C₆H₄Cl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (CH₃); 39.1 (CH); 54.8 (CH); 55.3 (OCH₃); 56.9 (CCN); 61.0 (OCH₂); 114.4 (2·CH); 119.2 (CN); 126.3; 128.4 (2·CH); 128.5 (2·CH); 129.8 (2·CH); 132.4; 138.0; 153.9; 159.3; 164.4; 166.7. Найдено, %: С 61.75; Н 4.52; N 10.04. C₂₂H₂₀ClN₃O₄. Вычислено, %: С 62.05; Н 4.73; N 9.87.

Этил 6-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10ж). Выход 0.43 г (65%), т. пл. 238-240°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3442, 3327 (NH₂), 2181 (CN), 1785 (COOC), 1643 (CON), 1587 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $G\text{ц}$: 1.28 т (3H, J=7.1, CH₃); 3.94 д (1H, J=6.2, CH); 4.18-4.28 м (2H, OCH₂); 4.24 д (1H, J=6.2, CH); 6.07 уш. (2H, NH₂); 7.38 с (4H, C₆H₄Cl); 7.46-7.51 м (2H, C₆H₄); 8.28-8.33 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (CH₃); 39.2 (CH); 55.3 (CH); 58.2 (CCN); 61.1 (OCH₂); 119.0 (CN); 124.1 (2·CH); 128.5 (2·CH); 128.6 (2·CH); 130.4 (2·CH); 132.5; 137.7; 140.4; 147.2; 153.4; 164.5; 166.5. Найдено, %: С 56.86; Н 3.61; N 13.09. C₂₁H₁₇ClN₄O₅. Вычислено, %: С 57.22; Н 3.89; N 12.71.

Метил 6-амино-5-циано-1-(3,5-диметилфенил)-2-оксо-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10з). Выход 0.43 г (77%), т. пл. 241°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3445, 3311 (NH_2), 2183 (CN), 1750 (COOC), 1635 (CON), 1589 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.8 с (6H, CH_3); 3.78 с (3H, OCH_3); 3.86 д (1H, $J=5.5$, CH); 4.19 д (1H, $J=5.5$, CHPh); 5.57 уш. (2H, NH_2); 6.80 с (2H, C_6H_3); 7.07 с (1H, C_6H_3); 7.26-7.44 м (5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6 (2CH_3); 39.7 (CH); 52.1 (OCH_3); 55.4 (CH); 57.3 (CCN); 119.3 (CN); 126.3 (2CH); 126.7 ($2'\text{CH}$); 127.0 (CH); 128.4 ($2.\text{CH}$); 130.3 (CH); 134.0; 138.6; 139.3; 153.5; 164.2; 167.4. Найдено, %: C 70.05; H 5.38; N 11.48. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

Метил 6-амино-4-(4-хлорфенил)-5-циано-2-оксо-1-(2-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10и). Выход 0.58 г (98%), т. пл. 196°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3460, 3349 (NH_2), 2186 (CN), 1740 (COOC), 1640 (CON), 1591 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 2.02 с (1.4H) и 2.22 с (1.6H, CH_3^*); 3.77 с (1.6H) и 3.79 с (1.4H, OCH_3^*); 3.95 д (0.55 H, $J=5.5$) и 4.02 д (0.45H, $J=5.9$, CH^*); 4.22 д (0.55H, $J=5.5$) и 4.25 д (0.45H, $J=5.9$, CH^*); 5.59 уш. (0.9H) и 5.69 уш. (1.1H, NH_2^*); 6.98-7.02 м (0.55H), 7.14-7.18 м и 7.25-7.42 м (7.45H, Ar); Найдено, %: C 63.41; H 4.36; N 10.98. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.72; H 4.58; N 10.62.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(2-метилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10к). Выход 0.35 г (63%), т. пл. 190°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3419, 3310 (NH_2), 2193 (CN), 1720 (COOC), 1645 (CON), 1590 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.28 т (1.6H, $J=7.1$) и 1.30 т (1.4H, $J=7.1$, CH_3^*); 1.97 с (1.4H) и 2.25 с (1.6H, CH_3^*); 3.88 д (0.55H, $J=5.1$) и 3.96 д (0.45H, $J=5.2$, CH^*); 4.19-4.30 м (3H, CH и OCH_2); 5.53 уш. (0.9H) и 5.63 уш. (1.1H, NH_2^*); 6.96 м (0.55H) и 7.15-7.44 м (8.45H, Ar). Найдено, %: C 70.15; H 5.41; N 11.61. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 5.64; N 11.19.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(2-нитрофенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10л). Выход 0.3 г (49%), т. пл. 195°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3433, 3330 (NH_2), 2185 (CN), 1737 (COOC), 1639 (CON), 1583 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., Гц: 1.13 т (1.5H, $J=7.1$) и 1.24 т (1.5H, $J=7.1$, CH_3^*); 3.80 д (0.5H, $J=9.3$) и 3.93 д (0.5H, $J=6.3$, CH^*); 4.09 к (1H, $J=7.1$) и 4.18 к (1H, $J=7.1$, OCH_2^*); 4.23 д (0.5H, $J=6.3$) и 4.24 д (0.5H, $J=9.3$, CH^*); 6.03 уш. (1H) и 6.05 уш. (1H, NH_2^*); 7.25-7.42 м (5.5H), 7.50 дд (0.5H, $J=7.8$, 1.4), 7.65-7.87 м (2H); 8.14 дд (0.5H, $J=8.1$, 1.6) и 8.20 дд (0.5H, $J=8.1$, 1.5, Ar). Найдено, %: C 61.81; H 4.19; N 14.08. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 62.06; H 4.46; N 13.79.

Метил 6-амино-5-циано-1-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10м). Выход 0.47 г (77%), т. пл. 206-207°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3456, 3342 (NH_2), 2187

(CN), 1734 (COOC), 1635 (CON), 1592 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.97 с (1.3H) и 2.17 с (1.7H, 2-CH₃*); 2.38 с (3H, 4-CH₃); 3.76 с (1.7H) и 3.78 с (1.3H, OCH₃*); 3.92 д (0.57H, J=5.6, CH*) и 3.99 д (0.43H, J=5.8, CH*); 4.20 д (0.57H, J=5.6, CH*) и 4.23 д (0.43H, J=5.8, CH*); 5.55 уш. (0.86H) и 5.62 уш. (1.14H, NH₂*); 6.88 д (0.57H, J=7.9) и 7.03 д (0.43H, J=8.3, 6-H, C₆H₃); 7.02-7.15 м (2H) и 7.33-7.42 м (4H, Ar). Найдено, %: C 64.05; H 4.69; N 10.56. C₂₂H₂₀ClN₃O₃. Вычислено, %: C 64.47; H 4.92; N 10.25.

Этил 6-амино-5-циано-2-оксо-4-фенил-1-(2,4-диметилфенил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (10н). Выход 0.27 г (47%), т. пл. 202°C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3424, 3312 (NH₂), 2195 (CN), 1736 (COOC), 1644 (CON), 1594 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., $\Gamma\text{ц}$: 1.28 т (1.2H, J=7.1) и 1.30 т (1.8H, J=7.1, CH₃CH₂O*); 1.93 с (1.8H) и 2.20 с (1.2H, 2-CH₃*); 2.38 с (3H, 4-CH₃); 3.86 д (0.4H, J=5.1) и 3.93 д (0.6H, J=5.1, CH*); 4.19-4.29 м (3H, OCH₂ и CH); 5.49 уш. (1.2H) и 5.58 уш. (0.8H, NH₂*); 6.86 д (0.4H, J=7.9), 7.02-7.15 м (2.6H) и 7.24-7.44 м (5H, Ar). Найдено, %: C 70.56; H 6.10; N 10.80. C₂₃H₂₃N₃O₃. Вычислено, %: C 70.99; H 5.95; N 10.79.

ԲԱՐՁՐՓՈՒՆԿՅՈՒՆԱՎԱՅՎԱԾ 1,2,3,4-ՏԵՏՐԱՆՏԻՐՈՊԻՐԻՆԻՆՆԵՐԻ ԵՌԿՈՄՊՈՆԵՆՏ ՄԵԿ ՓՈՐՁԱՆՈԹԱՅԻՆ ՍԻՆԹԵԶԻ ԵՂԱՆԱԿ

Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Կ. Ա. ԱՎԱԳՅԱՆ, Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ,
Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՄԱՆՈՒԿՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ

Հաստատվել է, որ մարոնաթթվի արիլամիդոէսթերների, արոմատիկ ալդեհիդների և մարոնաթթվի դինիտրիլի եռկոմպոնենտ փոխազդեցությունը ընթանում է սենյակային ջերմաստիճանում, տրիէթիլամինի ներկայությամբ, առաջացնելով ալկիլ 6-ամինո-1,4-դիարիլ-2-օքսո-5-ցիանո-1,2,3,4-տետրազիդրոպիրիդին-3-կարբօքսիլատներ 47-98% ելքերով:

Համաձայն ՄՄՌ սպեկտրոսկոպիայի տվյալների, եթե նշված միացությունները ամիդային հատվածի արոմատիկ օղակում պարունակում են օ-տեղակալիչ, ապա դրանք լուծույթում դանդաղ են երկու ռոտամերների ձևով:

Հակառուտացքային ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ սինթեզված միացություններից մեկը ցուցաբերում է արտաՀայտված (69%), իսկ մյուսները թույլ (31-39%) արտաՀայտված հակառուտացքային ակտիվություն:

ONE-POT THREE-COMPONENT METHOD FOR THE SYNTHESIS OF HIGHLY FUNCTIONALIZED 1,2,3,4-TETRAHYDROPYRIDINES

M. S. SARGSYAN^a, K. A. AVAGYAN^a, A. A. SARGSYAN^a, A. E. BADASYAN^a,
A. Kh. KHACHATRYAN^{a,b}, A. G. MANUKYAN^a,
H. A. PANOSYAN^a and A. G. AYVAZYAN^a

^aThe Scientific Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

^bCrisis Management State Academy
1, Acharyan Str., Avan admin. district, Yerevan, 0040, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

It is established that the three-component interaction of malonic acid arylamidoesters, aromatic aldehydes and malonic acid dinitrile proceeds at room temperature in the presence of triethylamine with the formation of alkyl 6-amino-1,4-diaryl-2-oxo-5-cyano-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-carboxylates with yields of 47-98%. According to NMR spectroscopy data, if the aromatic ring of the amide part contains an ortho-substituent in these compounds, they exist in the solution as two rotamers.

The fact that these compounds (**10 i-n**) exist in the form of two rotamers is also evidenced by the fact that in the presence of two substituents (CH₃) in the *ortho*- and *para*-positions of the compound (**10 m, n**), the chemical shift of the *para*-substituent protons does not change.

The three-component interaction proceeds sequentially, according to the Domino type: Knoevenagel reaction – Michael reaction – nucleophilic addition of an amide group to a carbonitrile group.

Antitumor studies showed that one of the synthesized compounds showed pronounced activity (69%), while the other showed weak activity (31-39%).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Хехст А., Бон М., Кромер К.Т., Маркус С.А. // Заявка 99108756 (2001). Россия. РЖХим, 2001, 01.14-190.100 П.
- [2] Darvesh S., Magee D., Valenta Z., Martin E. // Pat. 6436972 (2002). США. РЖХим, 2003, 03.07-190.87. П.
- [3] Crooks P.A., Dull G.M., Caldwell W.S., Bhatti B.S., Deo N.M., Ravard A. // Pat. 6624173 (2003). США. РЖХим, 2004, 04.11-190.86 П.
- [4] Mitscher L.A., Shen L.L. // Med. Res. Rev., 2000, v. 20, p. 231. doi.org/10.1002/1098-1128(200007)20:4<231::AID-MED1>3.0.CO;2-N.
- [5] Manera C., Malfitano A.M., Parkkari T., Lucchesi V., Carpi S., Fogli S., Bertini S., Laezza C., Ligresti A., Saccomanni G., Savinainen J.R., Ciaglia E., Pisanti S., Gazzero P., Di Marzo V., Nieri P., Macchia M., Bifulco M. // Eur. J. Med. Chem., 2015, v. 97, p. 10. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.034.
- [6] 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.
- [7] Саргсян М.С., Асратян А.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А. Х., Бадасян А. Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2014, т. 67, №4, с. 431.
- [8] Алексеева А.Ю., Михайлов Д.Л., Бардасов И.Н., Тимрукова Д.В., Ершов О.В. // ЖОрХ, 2016, т. 52, вып. 10, с. 1471.
- [9] Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. М., Химия, 1976, с. 215.
- [10] Sheldrick G.M. // "Crystal structure refinement with SHELXL", Acta Cryst., 2015, C71, p. 3.
- [11] Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. М., Медицина, 1980.
- [12] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. / под. ред. А.Н. Миронова. М., Гриф и К., 2012, с. 640.