

СИНТЕЗ ДИЭТИЛ-6-АМИНО-1-АРИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3,5-КАРБОКСИЛАТОВ

© 2024 г. А. Х. Хачатрян^{1,2}, К. А. Авагян^{1,*}, А. Э. Бадасян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения, Ереван, 0014 Армения

² Государственная академия кризисного управления Министерства внутренних дел Республики Армения,
Ереван, 0040 Армения

*e-mail: avagyan9248@gmail.com

Поступило в редакцию 11 июня 2024 г.

После доработки 24 июля 2024 г.

Принято к печати 25 июля 2024 г.

Установлено, что взаимодействие N-ариламидоэфиров малоновой кислоты с этил-2-циано-3-этоксикакрилатом в этаноле в присутствии эквимольных количеств триэтиламина как при комнатной температуре, так и при кипячении приводит к образованию ранее неизвестных диэтил-6-амино-1-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-карбоксилатов с выходами 40–70%. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР, ИК спектроскопии. Изучена антибактериальная активность некоторых полученных соединений.

Ключевые слова: N-ариламидоэфир малоновой кислоты, этил-2-циано-3-этоксикакрилат, аддукты Михаэля, внутримолекулярная гетероциклизация, 1,2-дигидропиридин

DOI: 10.31857/S00444460X24040011, **EDN:** ECIZJX

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия синтез производных азотсодержащих гетероциклов, в частности функционально-замещенных пиридинов, привлекают исследователей своим разнообразием биологической активности [1–4]. Производные пиридина являются удобными синтетическими предшественниками хиральных дигидро- и тетрагидропиридинов [5–8]. В частности, 1,2-дигидропиридины являются ценными, реакционноспособными синтонами и особенно полезными для синтеза распространенных структурных компонентов фармацевтических препаратов [9, 10]. Кроме того, производные дигидропиридина проявляют многообразие фармакологических эффектов в качестве лекарственных средств, в основном как антигипертензивные и антиаритмические препараты [11], противомикробные и противовирусные агенты [12, 13], противораковые средства [14, 15].

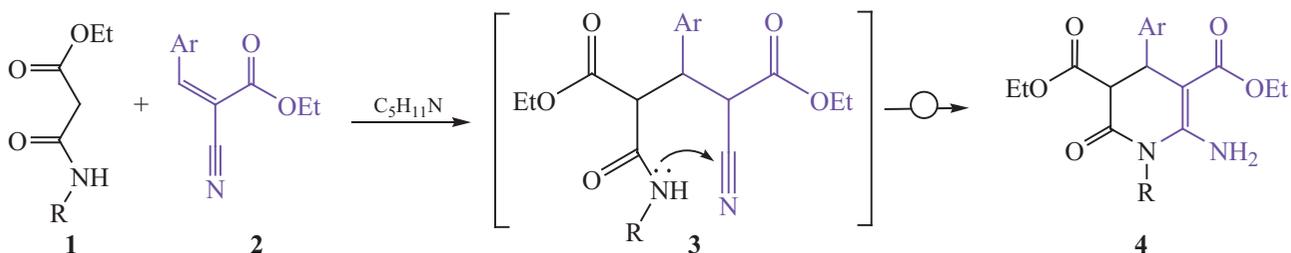
Исходя из вышеизложенного, синтез функционально-замещенных 1,2-дигидропиридинов является весьма актуальной задачей современной органической химии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Один из методов синтеза замещенных пиридинов, в частности 1,2-дигидропиридинов, основан на взаимодействии активных метиленовых соединений (СН-нуклеофилы) с активированными алкенами, несущими электроноакцепторные группы (реакция Михаэля). В качестве потенциального нуклеофила наименее изучены амидоэфиры малоновой кислоты [16–18].

Ранее нами было показано, что при взаимодействии N-ариламидоэфиров малоновой кислоты **1** с арилметилиденциануксусным эфиром **2** в присутствии каталитических количеств пиперидина

Схема 1.



образующийся промежуточный аддукт Михаэля **3** подвергается гетероциклизации только по нитрильной группе, образуя диэтил-6-амино-1,4-диарил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилаты **4** с выходами 15–83% (схема 1) [19].

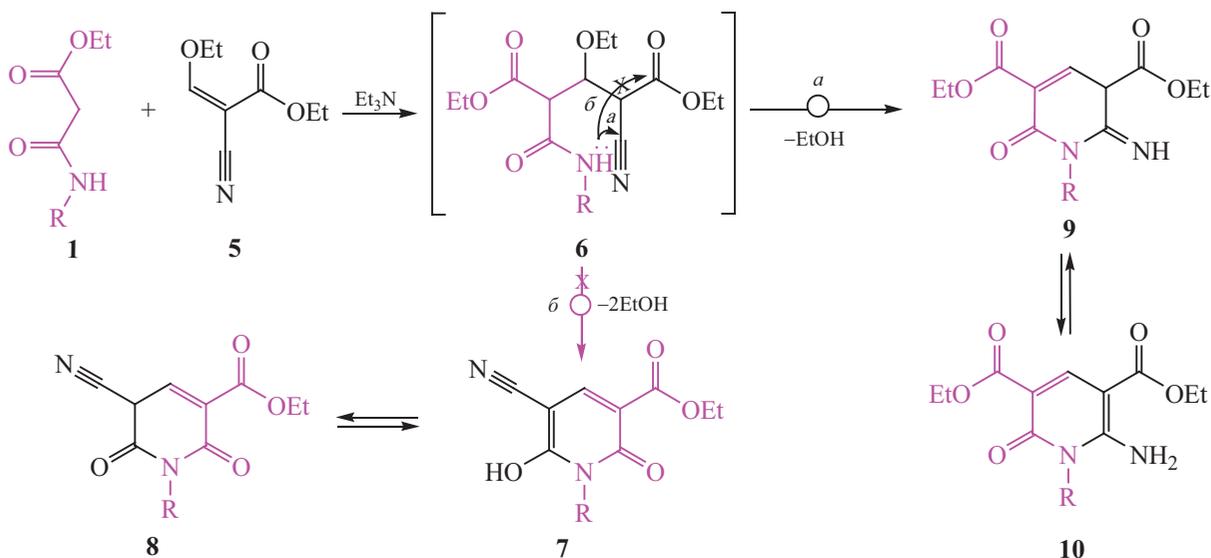
Эти исследования интересны тем, что дают возможность изучить влияние природы реакционного центра на региоселективность внутримолекулярной гетероциклизации. Известны работы, в которых промежуточные аддукты Михаэля, содержащие разные реакционные центры [20, 21], в частности циано- и этоксикарбонильную группы, подвергаются гетероциклизации с участием как сложноэфирной

группировки [22], так и цианогруппы [23], а также обеих групп одновременно [24].

С целью создания нового способа получения функционально-замещенных 1,2-дигидропиридинов и установления региоселективности внутримолекулярной гетероциклизации промежуточного аддукта Михаэля в представленной работе исследовано взаимодействие N-ариламиноэфиров малоновой кислоты **1** с этил-2-циано-3-этоксикарилатом **5** (схема 2).

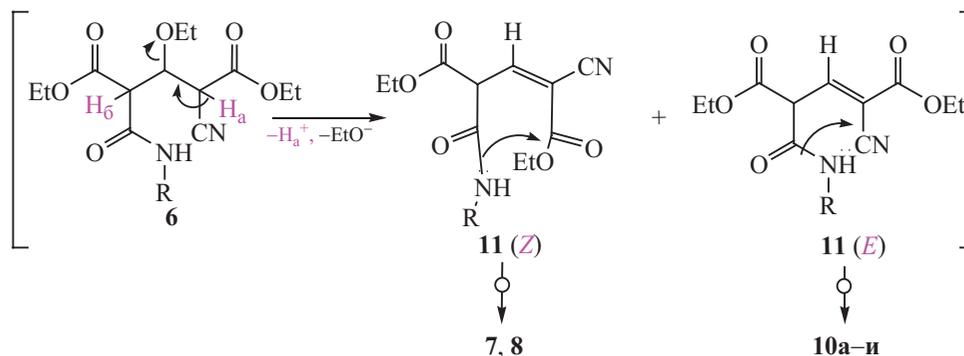
Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает в абсолютном этаноле в присутствии триэтиламина при комнатной температуре, а также при кипячении. Как видно из схемы 2,

Схема 2.



R = 4-NO₂C₆H₄ (**10a**), 2-CH₃-4-NO₂C₆H₃ (**10б**), 2-CH₃OC₆H₄ (**10в**), 2,4-CH₃C₆H₃ (**10г**), 4-BrC₆H₄ (**10д**), C₆H₁₁ (**10е**), CH₂C₆H₅ (**10ж**), 3,4-ClC₆H₃ (**10з**), 4-Cl-2-NO₂C₆H₃ (**10и**).

Схема 3.



в промежуточном ациклическом аддукте Михаэля **8**, образующемся в результате взаимодействия N-арил-амидоэфиров малоновой кислоты **1** с этил-2-циано-3-этоксикарилатом **5**, одновременно присутствуют циано- и этоксикарбонильные группы, т. е. указанный аддукт может подвергаться гетероциклизации как по циано- (путь *a*), так и по этоксикарбонильной группе (путь *b*). Согласно данным ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, единственным продуктом

реакции являются диэтил-6-амино-1-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилаты **10a–и**, образующиеся с выходами 40–70%. Соединения **7–9** выделить или обнаружить в реакционной смеси нам не удалось. По всей вероятности, это свидетельствует о региоселективности гетероциклизации по нитрильной группе и последующей изомеризации иминопроизводного **9** в соответствующий таутомер – енамин **10**.

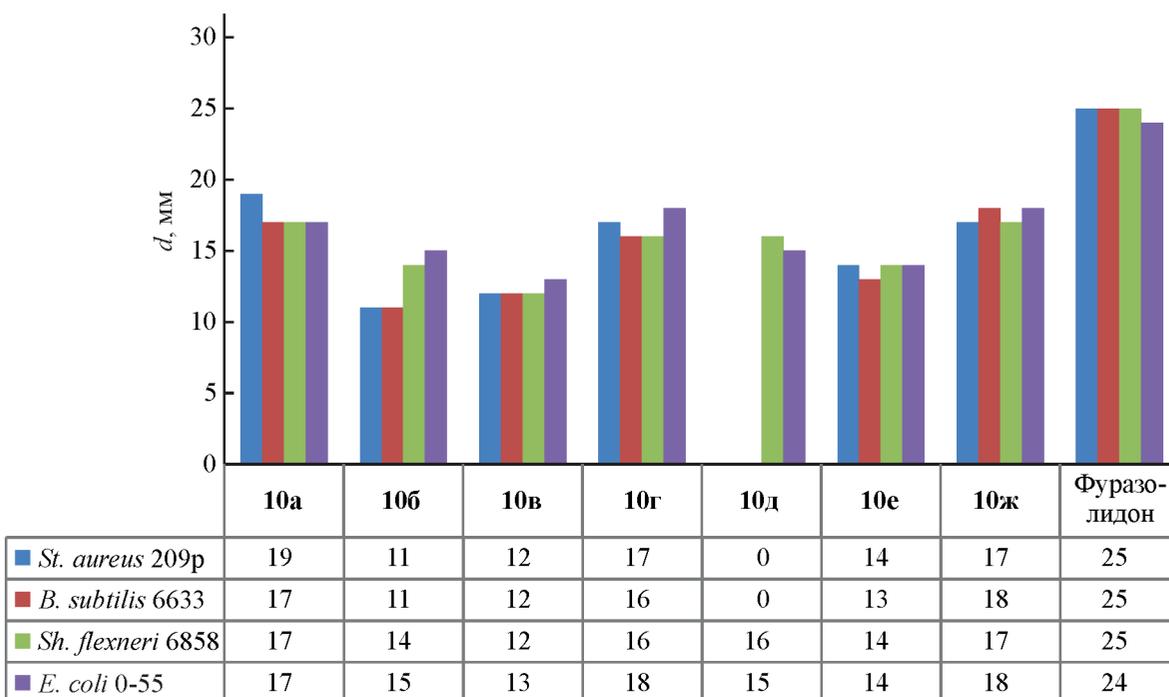


Рис. 1. Антибактериальная активность соединений **10a–ж** в отношении штаммов *E. coli* 0-55, *Sh. flexneri* 6858, *B. subtilis* 6633, *St. aureus* 209p.

Образование соединений **10а–и** можно объяснить тем, что промежуточный ациклический аддукт Михаэля **6** до циклизации, в отличие от аддукта Михаэля **3**, по-видимому, подвергается элиминированию с отщеплением этилат-аниона и протона H_a^+ с образованием замещенных олефинов **11** (*Z,E*)-конфигурации. На наш взгляд, из-за пространственных затруднений в изомере (*Z*)-**11**, дальнейшей циклизации подвергается изомер (*E*)-конфигурации с образованием соединений **10а–и** (схема 3).

Исследования антибактериальной активности показали, что изученные соединения обладают антибактериальными свойствами. Однако по активности они несколько отличаются между собой. Так, соединения **10б, в, е** проявляют слабую активность, подавляя рост всех использованных микроорганизмов в зоне диаметром 11–15 мм (рис. 1). Соединения **10а, г, ж** оказались более эффективными (подавление роста микроорганизмов составляет $d = 16–19$ мм), а соединение **10д** проявляет умеренную активность только в отношении грамотрицательных штаммов ($d = 15–16$ мм). Следует отметить, что изученные соединения по активности значительно уступают контрольному препарату – фуразолидону ($d = 24–25$ мм).

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан новый доступный метод синтеза ранее неизвестных функционально-замещенных дигидропиридинов – диэтил-6-амино-1-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатов **10а–и** – с выходами 40–70% на основе взаимодействия *N*-ариламидоэфиров малоновой кислоты с этил-2-циано-3-этоксикарилатом. Установлено, что образующийся по последовательному тандемному АЕ (присоединение/отщепление) механизму промежуточный ациклический аддукт Михаэля подвергается нуклеофильной гетероциклизации только с участием нитрильной группы. Ряд полученных соединений проявляет антибактериальную активность, однако значительно уступают контрольному препарату – фуразолидону.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы получены из коммерческих источников и использованы без дополнительной очистки. Растворители перед использованием очищены пе-

регонкой, кристаллические исходные соединения предварительно перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

ИК спектры сняты на спектрофотометре Nicolet Avatar 330 FT-IR (США) в вазелиновом масле в тонком слое. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 300VX (США) с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно в растворе $DMCO-d_6-CCl_4$ (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на приборе Коршун–Климовой для С и Н и методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius (Германия).

Общая методика получения диэтил-6-амино-1-арил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатов 10а–и. Смесь эквимольных количеств (1.5 ммоль) соединений **1а–в, 5** и триэтиламина в абсолютном этаноле перемешивали при комнатной температуре в течение 3 сут (**10а–в**) либо при кипячении в течение 10 ч (**10г–и**). После отгонки основной части этанола к остатку добавляли воду и подкисляли соляной кислотой до $pH = 1–2$. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой, диэтиловым эфиром и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Диэтил-6-амино-1-(4-нитрофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10а). Выход 0.28 г (50%), желтые кристаллы, т. пл. 332°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3401 (NH_2), 1732 (COOC), 1681 (CO), 1652 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.30 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.39 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.19 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.30 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 7.22 уш. с (1H, NH_2), 7.56 д. д (2H, $C_6H_4NO_2$, J 8.8, 4.8 Гц), 8.43 д. д (2H, $C_6H_4NO_2$, J 8.8, 4.8 Гц), 8.64 с (1H, CH), 8.87 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.8 (CH_3), 14.0 (CH_3), 59.0 (CH_2), 59.8 (CH_2), 88.3, 103.8, 125.0 (2CH), 130.5 (2CH), 140.5, 146.4, 147.9, 156.6, 157.6, 163.3, 165.5. Найдено, %: С 53.87; Н 4.53; N 11.09. $C_{17}H_{17}N_3O_7$. Вычислено, %: С 54.40; Н 4.57; N 11.20.

Диэтил-6-амино-1-(2-метил-4-нитрофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10б). Выход 0.34 г (60%), бежевые кристаллы, т. пл. 280°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3273 (NH_2), 1717 (COOC), 1690 (CO), 1636 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.40 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.21 с (3H, CH_3 -Ar), 4.20 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.31 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 7.18 уш. с (1H, NH_2), 7.43 д (1H,

C_6H_3 , J 7.1 Гц), 8.19–8.31 м (2H, $C_6H_4NO_2$), 8.64 с (1H, CH), 8.83 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.9 (CH_3), 14.0 (CH_3), 16.6 (CH_3), 59.1 (CH_2), 59.7 (CH_2), 88.2, 103.9, 122.4, 125.9, 130.2, 138.4, 139.5, 146.6, 148.0, 156.1, 156.9, 163.2, 165.5. Найдено, %: С 54.97; Н 4.95; N 10.68. $C_{18}H_{19}N_3O_7$. Вычислено, %: С 55.53; Н 4.92; N 10.79.

Диэтил-6-амино-1-(2-метоксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10в). Выход 0.27 г (50%), белые кристаллы, т. пл. 165°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3358 (NH_2), 1773 (COOC), 1677 (CO), 1623 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.36 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.43 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 3.99 с (3H, OCH_3-Ar), 4.26 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.38 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 7.02–7.26 м (3H, C_6H_4), 7.93–8.01 м (1H, C_6H_4), 8.53 уш. с (1H, NH_2), 8.64 с (1H, CH), 11.63 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.9 (CH_3), 14.0 (CH_3), 53.6 (CH_3), 55.5 (CH_2), 59.6 (CH_2), 68.1, 88.1, 110.7, 120.5, 120.8, 123.8, 126.1, 149.3, 150.7, 152.5, 162.2, 162.4, 164.6. Найдено, %: С 59.39; Н 5.53; N 7.69. $C_{18}H_{20}N_2O_6$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.59; N 7.77.

Диэтил-6-амино-1-(2,4-диметилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10г). Выход 0.21 г (40%), белые кристаллы, т. пл. 205°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435 (NH_2), 1731 (COOC), 1696 (CO), 1651 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.40 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.04 с (3H, CH_3-Ar), 2.43 с (3H, CH_3-Ar), 4.20 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.31 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.48 уш. с (1H, NH_2), 6.98 д (1H, C_6H_3), 7.17–7.26 м (2H, C_6H_3), 8.64 с (1H, CH), 8.81 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0 (CH_3), 14.1 (CH_3), 16.4 (CH_3), 20.6 (CH_3), 58.9 (CH_2), 59.5 (CH_2), 87.9 (CH), 104.1 (CH), 127.9 (2CH), 130.6 (CH), 131.8, 135.3, 138.6, 146.1, 156.4, 157.1, 163.4, 165.5. Найдено, %: С 63.81; Н 6.12; N 7.74. $C_{19}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 63.67; Н 6.19; N 7.82.

Диэтил-6-амино-1-(4-бромфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10д). Выход 0.36 г (59%), бежевые кристаллы, т. пл. 320°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3266 (NH_2), 1713 (COOC), 1678 (CO), 1629 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.39 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.19 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.30 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.97 уш. с (1H, NH_2), 7.15–7.20 м (2H, C_6H_4Br), 7.71–7.76 м (2H, C_6H_4Br), 8.61 с (1H, CH), 8.85 уш. с (1H, NH_2).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0 (CH_3), 14.1 (CH_3), 58.9 (CH_2), 59.6 (CH_2), 88.1, 104.0, 122.6, 130.6 (2CH), 132.8 (2CH), 133.7, 146.1 (CH), 156.7, 157.6, 163.4, 165.5. Найдено, %: С 49.39; Н 4.14; Br 19.33; N 6.78. $C_{17}H_{17}BrN_2O_5$. Вычислено, %: С 49.89; Н 4.19; Br 19.53, N 6.85.

Диэтил-6-амино-1-циклогексил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10е). Выход 0.35 г (70%), белые кристаллы, т. пл. 225°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3129 (NH_2), 1723 (COOC), 1694 (CO), 1664 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.24 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.26 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.38–1.45 м (2H, CH_2), 1.46–1.50 м (2H, CH_2), 1.51–1.53 м (2H, CH_2), 1.55–1.58 м (2H, CH_2), 1.59–1.61 м (2H, CH_2), 3.09–3.13 м (1H, CH), 4.08 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.37 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 7.93 уш. с (1H, NH_2), 8.56 с (1H, CH), 9.84 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0 (2 CH_3), 25.1 (CH_2), 25.3 (2 CH_2), 31.5 (2 CH_2), 61.0 (CH_2), 61.1 (CH_2), 61.8 (CH), 88.4, 124.4, 152.3, 154.9, 156.3, 165.1, 165.5. Найдено, %: С 60.09; Н 7.11; N 8.24. $C_{17}H_{24}N_2O_5$. Вычислено, %: С 60.70; Н 7.19; N 8.33.

Диэтил-6-амино-1-бензил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10ж). Выход 0.33 г (64%), белые кристаллы, т. пл. 240°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3366 (NH_2), 1722 (COOC), 1676 (CO), 1644 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.38 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.21 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.28 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 5.29 с (2H, CH_2), 7.19 уш. с (1H, NH_2), 7.20–7.32 м (5H, C_6H_5), 8.02 с (1H, CH), 8.60 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0 (CH_3), 14.1 (CH_3), 59.0 (CH_2), 59.6 (CH_2), 88.2, 103.4, 126.4 (2CH), 126.6 (2CH), 127.9 (2CH), 135.0, 145.5, 156.6, 157.7, 163.6, 165.8. Найдено, %: С 62.15; Н 5.79; N 8.04. $C_{18}H_{20}N_2O_5$. Вычислено, %: С 62.78; Н 5.85; N 8.13.

Диэтил-6-амино-1-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10з). Выход 0.36 г (59%), бежевые кристаллы, т. пл. 320°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (NH_2), 1736 (COOC), 1689 (CO), 1651 (CON). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.40 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 4.20 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 4.30 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 7.10 уш. с (1H, NH_2), 7.19 д (1H, C_6H_3 , J 2.4 Гц), 7.22 д (1H, C_6H_3 , J 2.4 Гц), 7.47 д (1H, C_6H_3 , J 2.4 Гц), 8.61 с (1H, CH), 8.90 уш. с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 14.0 (CH_3), 14.2 (CH_3), 61.0 (CH_2), 61.8 (CH_2),

84.2, 124.4, 128.5, 129.0 (2·CH), 131.1, 131.2, 133.4, 154.9, 157.5, 160.7, 165.0, 165.5 Найдено, %: С 50.62; Н 3.99; Cl 17.58; N 6.94. C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₅. Вычислено, %: С 51.14; Н 4.04; Cl 17.76; N 7.02.

Диэтил-6-амино-1-(4-хлор-2-нитрофенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (10и). Выход 0.25 г (41%), желтые кристаллы, т. пл. 240°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3265 (NH₂), 1728 (COOC), 1705 (CO), 1681 (CON). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.30 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.41 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 4.18 к (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 4.32 к (2H, CH₂, J 7.1 Гц), 7.46 уш. с (1H, NH₂), 7.48–7.54 м (1H, C₆H₃), 7.90–7.99 м (2H, C₆H₃), 8.67 с (1H, CH), 8.97 уш. с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.2 (2CH₃), 61.1 (CH₂), 61.7 (CH₂), 84.4, 123.9, 124.4, 125.8, 129.2, 131.4, 135.1, 143.8, 154.9, 157.5, 160.7, 165.0, 165.5. Найдено, %: С 49.33; Н 3.97; Cl 8.56; N 10.14. C₁₇H₁₆ClN₃O₇. Вычислено, %: С 49.83; Н 3.94; Cl 8.65; N 10.25.

Антибактериальная активность соединений 10а–ж изучена методом «диффузии в агаре» при бактериальной нагрузке 20 млн микробных тел на 1 мл среды [25]. В опытах использованы четыре штамма микроорганизмов: грамположительные стафилококки (*St. aureus* 209p, *B. subtilis* 6633) и грамотрицательные палочки (*Sh. flexneri* 6858, *E. coli* 0-55), в качестве положительного контроля выступал лекарственный препарат фуразолидон [26].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Хачатрян Ануш Хачиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1210-9903>

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

Бадасян Алик Эдуардович, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6123-9867>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Центру исследования строения молекул Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии за полученные физико-химические данные, а также биологическому отделению Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии за исследования антибактериальной активности полученных соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Государственного комитета по науке Республики Армения (исследовательский проект № 23AA-1D001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joy M., Anabha E.R., Gopi S., Mathew B., Kumar A.S., Mathews A. // *Acta Crystallogr.* 2018. Vol. 74. P. 807. doi:10.1107/S2053229618007490
2. Saleem F., Khan K.M., Ullah N., Özil M., Baltaş N., Ha-meed Sh., Salar U., Wadood A., Rehman A.Ur., Kumar M., Taha M., Haider S.M. // *Arch. Pharm.* 2022. Vol. 356. N 1. doi 10.1002/ardp.202200400
3. Patel N.B., Sharma R.D. // *Synth. Commun.* 2013. Vol. 43. N 9. P. 1250. doi 10.1080/00397911.2011.630771
4. 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
5. Duttwyler S., Chen S., Lu C., Mercado B.Q., Bergman R.G., Ellman J.A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. Vol. 53. N 15. P. 3877. doi 10.1002/anie.201310517
6. Bull J.A., Mousseau J.J., Pelletier G., Charette A.B. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. N 5. P. 2642. doi.org/10.1021/cr200251d
7. Mu B.Sh., Cui X.Y., Zeng X.P., Yu J.Sh., Zhou J. // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. N 1. P. 2219. doi 10.1038/s41467-021-22374-y
8. Tejedor D., Cotos L., Méndez A.G., García-Tellado F. // *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79. N 21. P. 10655. doi 10.1021/jo501991s
9. Silva E.M.P., Varandas P.A.M.M., Silva A.M.S. // *Synthesis.* 2013. Vol. 45. N 22. P. 3053. doi 10.1055/s-0033-1338537
10. Pathak Sh., Jain S., Pratap A. // *Lett. Drug Design Discov.* 2024. Vol. 21. N 1. P. 15. doi 10.2174/1570180820666230508100955
11. Altalbawy F.M.A. // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14. P. 2967. doi 10.3390/ijms14022967
12. Karci F., Karci F., Demirçali A., Yamaç M. // *J. Mol. Liq.* 2013. Vol. 187. P. 302. doi 10.1016/j.molliq.2013.08.005
13. Chen W., Zhan P., Rai D., De Clercq E., Pannecouque C., Balzarini J., Zhou Z., Liu H., Liu X. // *Bioorg. Med. Chem.* 2014. Vol. 22. N 6. P. 1863. doi 10.1016/j.bmc.2014.01.054
14. Al-Said M.S., Bashandy M.S., Al-Qasoumi S.I., Ghorab M.M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. N 1. P. 137. doi 10.1016/j.ejmech.2010.10.024

15. *Abdel-Fattah M.O.A., El-Naggar M.A.M., Rashied R.M.H., Gary B.D., Piazza G.A., Abadi A.H.* // *Med. Chem.* 2012. Vol. 8. N 3. P. 392. doi 10.2174/1573406411208030392
16. *Мохареб Р.М., Эл-Омран Ф.А., Но J.Z.* // *Heteroatom Chem.* 2001. Vol. 12. N 3. P. 168. doi 10.1002/hc.1027
17. *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.
18. *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. № 10. С. 1685; *Hayotsyan S.S., Kon'kova S.G., Nasratyan 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
19. *Авагян К.А., Саргсян М.С., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Манукян А.Г., Паносян Г.А., Айвазян А.Г., Хачатрян А.Х.* // *ЖОХ.* 2023. Т. 93. № 4. С. 516. doi 10.31857/S0044460X23040030; *Avagyan K.A., Sargsyan M.S., Badasyan A.E., Sargsyan A.A., Manukyan A.G., Panosyan H.A., Avazuzyan A.G., Khachatryan A.Kh.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. Vol. 93. N 4. P. 787. doi 10.1134/S1070363223040035
20. *Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.* // *ЖОрХ.* 2003. Т. 39. № 6. С. 807; *Dyachenko V.D., Tkachev R.P.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. N 6. P. 757. doi 10.1023/B:RUJO.0000003153.20325.22
21. *Krauze A., Duburs G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1999. Vol. 35. N 4. P. 446. doi 10.1007/bf02319332
22. *Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Литвинов В.П.* // *ХГС.* 2000. Т. 36. № 4. 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
23. *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
24. *Айоцян С.С., Саргсян А.А., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Авагян К.А., Саргсян М.С.* // *ЖОрХ.* 2019. Т. 55. № 2. С. 321; *Hayotsyan S.S., Sargsyan A.A., Kon'kova S.G., Khachatryan A.Kh., Badasyan A.E., Avagyan K.A., Sargsyan M.S.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 55. N 2. P. 282. doi 10.1134/S051474921902023X
25. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. С. 509.*
26. *Машиковский М.Д.* *Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 851.*

Synthesis of Diethyl 6-Amino-1-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-carboxylate

A. Kh. Khachatryan^{a,b}, K. A. Avagyan^{a,*}, and A. E. Badasyan^a

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

^b *Crisis Management State Academy of the Ministry of Internal Affairs, Yerevan, 0040 Armenia*

*e-mail: avagyan9248@gmail.com

Received June 11, 2024; revised July 24, 2024; accepted July 25, 2024

It was found that the reaction of malonic acid *N*-arylamidoesters with ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate in ethanol in the presence of equimolar amounts of triethylamine both at room temperature and under reflux leads to the formation of previously unknown diethyl 6-amino-1-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-carboxylates with yields of 40–70%. Structure of the obtained compounds was confirmed by NMR and IR spectroscopy data. Antibacterial activity of some of the obtained compounds was studied.

Keywords: malonic acid *N*-arylamidoester, ethyl 2-cyano-3-ethoxyacrylate, Michael adduct, intramolecular heterocyclization, 1,2-dihydropyridine