

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



ИЛИЯСОВ ТАЙГИБ МАГОМЕДСАЛАМОВИЧ

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., ведущий научный сотрудник

ВЕРЕЩАГИН АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ

Москва – 2026

Оглавление

<i>Список сокращений и условных обозначений</i>	4
<i>Введение</i>	6
<i>Глава 1. Обзор литературы. Мультикомпонентный синтез тетрагидропиридинов.</i>	9
1.1. Синтез моноциклических α-ненасыщенных тетрагидропиридинов	11
1.1.1. Трёхкомпонентный синтез α -ненасыщенных тетрагидропиридинов	11
1.1.2. Четырёхкомпонентный синтез α -ненасыщенных тетрагидропиридинов	18
1.2. Синтез моноциклических β-ненасыщенных тетрагидропиридинов	21
1.2.1. Трёхкомпонентный синтез β -ненасыщенных тетрагидропиридинов	21
1.3. Синтез конденсированных тетрагидропиридинов	26
1.3.1. трёхкомпонентный синтез конденсированных тетрагидропиридинов	26
1.3.2. четырёхкомпонентный синтез конденсированных тетрагидропиридинов	33
<i>ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</i>	39
2.1. Трёхкомпонентный синтез эфиров 2-алкил-4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот	39
2.2 Четырёхкомпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот	42
2.3 Псевдопятикомпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот	44

2.4 Мультикомпонентная реакция с этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом с образованием 2-гидроксипиперидина.	57
<i>Глава 3. Экспериментальная часть</i>	64
3.1 Общая методика синтеза тетрагидропиперидинов.....	65
3.2 Методика синтеза производных 2-фенил-2-гидрокси-пиперидинов (11a-d).....	82
3.3 Общая методика синтеза производных 2-(трифторметил)-2-гидрокси -пиперидинов.....	85
<i>Выводы</i>	97
<i>Список литературы</i>	98
<i>Приложение</i>	115

Список сокращений и условных обозначений

МКР Мультикомпонентные реакции

ЯМР Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ТСХ Тонкослойная хроматография

ИК Инфракрасная спектроскопия

РСА Рентгеноструктурный анализ

HRMS (ESI) Масс-спектрометрия высокого разрешения
с ионизацией распылением в электрическом поле

HSQC 2D ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N гетероядерная корреляция на
ближних константах

HMBC 2D ^1H - ^{13}C гетероядерная корреляция на дальних
константах

NOESY 2D ^1H - ^1H гомоядерная корреляция через
пространство с использованием ядерного эффекта

Оверхаузера

MW Микроволновое излучение

one-pot Химические реакции в одном реакторе

solvent-free Реакции без растворителя

on-solvent Реакции в небольшом количестве растворителя

ТПП/ТНР тетрагидропиридин

ДМСО Диметилсульфоксид

ТГФ/THF Тетрагидрофуран

CAN/ЦАН Церий аммоний нитрат

$t_{\text{комн}}$ /r.t комнатная температура

$t_{\text{кип}}$ температура кипения

T_{пл} температура плавления
Me Метил
Et Этил
Pr Пропил
Bu Бутил
Pip Пиперидин
Py Пиридин
Ac Ацетил
Ph Фенил
Ar Арил
Bz Бензоил
HFIP Гексафторизопропанол
TBPAc Тетрабутилфосфония ацетат
DMFA Диметилформамид
p-TsOH п-Толуолсульфо кислота
ЦНС Центральная нервная система
DMAD Диметилацетилендикарбоксилат
TPAB Тетрапропиламмония бромид
nAChRs никотиновый рецептор ацетилхолина

Введение

Актуальность темы. Синтез гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью - одна из главных задач химической биологии и медицинской химии.[1-5] Азотсодержащие гетероциклы являются одними из наиболее распространенных биоактивных соединений[6]. В частности, полифункционализированные пиперидины широко распространены в природных моноциклических и бициклических алкалоидах и синтетических лекарствах.[7] Пиперидинсодержащие лекарственные препараты проявляют различные типы биологической активности: антигипертензивную,[8] противомаларийную,[9] нейропротекторную,[10, 11] антибактериальную,[12] противосудорожную[13], и противовоспалительную. [14] Кроме того, следует отметить, что замещенные пиперидины являются важными терапевтическими агентами при лечении гриппа,[15-17] диабета,[18,19] вирусных инфекций, включая СПИД[20, 21] и метастазы рака.[22, 23] Было обнаружено, что производные тетрагидропиридина широко распространены в различных природных, а также в синтетических биоактивных молекулах.

Известно, что включение фтора в гетероциклы может сильно изменить биологическую активность соединения. Наиболее распространенной является замена в соединении водорода на фтор и метильной группы на трифторметильную.[24, 25] Трифторметильная группа является ключевой структурной единицей во многих фторированных соединениях, имеющих биологическое и фармацевтическое значение. В результате, фторсодержащие гетероциклы в настоящее время широко признаны как важные органические молекулы, демонстрирующие биологическую активность с потенциалом для применения в медицинских и сельскохозяйственных областях.[26-30] Например, 6-(трифторметил) пиридин-2-он является потенциальным соединением, который может использоваться в производстве фармацевтических и агрохимических продуктов. [31, 32]

Цель работы.

Исследовать трехкомпонентную реакцию между бензилиденмалоннитрилом и 2-ацетил-3-арилакрилатами в водном аммиаке с образованием замещенных 1,4,5,6-тетрагидропиридинов.

Исследовать четырехкомпонентную реакцию с образованием замещенных 1,4,5,6-тетрагидропиридинов с использованием бензилиденмалоннитрилов, альдегидов, эфиров 3-оксокарбоновых кислот и ацетата аммония в качестве источника азота.

Исследовать псевдопятикомпонентную реакцию с участием альдегидов, СН-кислот, эфиров 3-оксокарбоновых кислот и ацетата аммония с образованием замещенных 1,4,5,6-тетрагидропиридинов.

Исследовать реакцию получения 2-гидроксипиперидинов из альдегидов, СН-кислот, этил 4,4,4-трифторацетоацетата и ацетата аммония.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработаны новые селективные мультикомпонентные методы синтеза производных пиперидина с использованием ацетата аммония или аммиака в качестве источника азота для пиперидинового цикла. Осуществлены трех-, четырех- и псевдопятикомпонентные процессы получения полизамещенных пиперидинов и 1,4,5,6-тетрагидропиридинов.

Обнаружены и выделены промежуточные соединения производных 2-гидроксипиперидинов в ходе реакции 1,4,5,6-тетрагидропиридинов.

Проведен мониторинг реакции 1,4,5,6-тетрагидропиридина в результате чего был обнаружен новое промежуточное соединение - 3,4,5,6-тетрагидропиридин.

Получен новый интермедиат 3,4,5,6-тетрагидропиридин из 2-гидроксипиперидина.

Осуществлен мультикомпонентный синтез фторсодержащих производных пиперидинов. Получены индивидуальные изомеры полизамещенных 2-гидрокси-2-трифторметилпиперидинов, содержащих 4 или 5 стереоцентров.

Публикации.

По теме диссертационной работы опубликовано 7 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Степень достоверности.

Степень достоверности обеспечивается проведением экспериментальных работ и спектральных исследований синтезированных соединений на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и двумерной ((^1H - ^{13}C)-HMBC, (^1H - ^1H)-NOESY и т.д.) спектроскопии ЯМР, и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (высокого разрешения) и рентгеноструктурного анализа.

Глава 1. Обзор литературы. Мультикомпонентный синтез тетрагидропиридинов.

Производные тетрагидропиридина (ТГП) обладают широким спектром биологической и фармакологической активности,[33, 34] антибактериальным,[12] противовоспалительным,[13] нейротоксическим действием,[35] обладают ферментативной ингибирующей активностью фарнезилтрансферазы.[36]

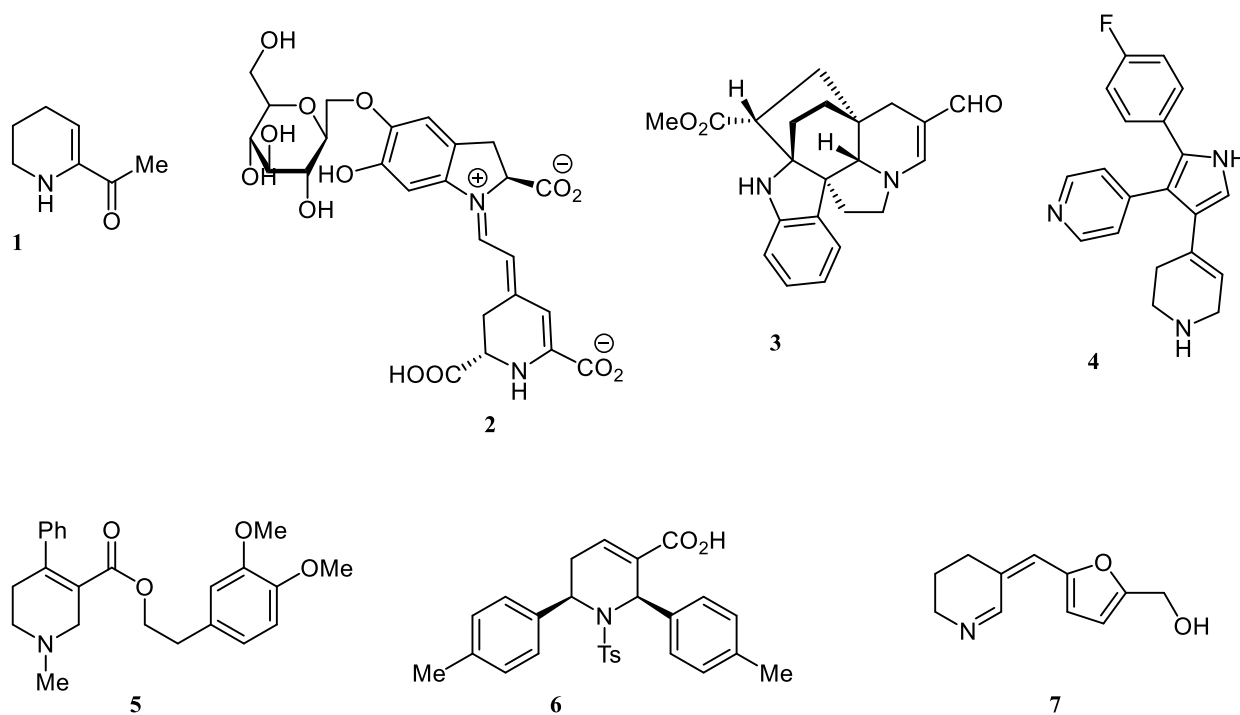


Рис.1 примеры природных и синтезированных тетрагидропиридинов

Различные ТГП содержатся в большом количестве природных соединениях. Ряд ТГП имеет промышленное значение.[37] Например, 1-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-ил)этанон **1**,[38, 39] и бетаин **2**,[40] они используются в пищевой промышленности в качестве ароматизатора и красителя соответственно. ТГП кольцо также является частью сложных полициклических структур, таких как пауцидуридин **3**, извлеченный из Копсия малоцветковая (*Kopsia pauciflora*), дерева, произрастающего на Малазийском Борнео, которое производит различные индольные алкалоиды обладающее ингибирующим действием против линий раковых клеток

человека.[41] Большой интерес представляют синтетические ТГП. Например, ТГП-замещенный пиррол **4** действует как противовоспалительное средство с превосходной активностью по сравнению с соответствующими аналогами пиперидина и пиридина.[42] Сложный эфир **5** ведет себя как антагонист мускаринового ацетилхолинового рецептора М5 - потенциальной мишени для лечения наркотической зависимости.[43] N-тозил ТНР **6** является обратимым ингибитором ацетилгидролаз фактора активации тромбоцитов, вызывая гибель раковых клеток.[44] Соединение **7** обладает активностью в предотвращении воспаления кишечника.[45] Существуют множество методов синтеза тетрагидропиридинов.[46 - 48]

Одним из эффективных методов получения ТГП являются мультикомпонентные реакции (МКР).[49, 50] МКР представляют собой реакции, в которых три или более исходных реагентов взаимодействуют в одном реакционном сосуде и образуют целевое соединение.[51] Такие реакции позволяют получать сложные по структуре соединения с минимальными затратами по времени, усилий, реагентов и растворителей.

В последнее время сообщалось о многочисленных методах синтеза полизамещенных пиперидинов реакцией ароматических альдегидов, аминов и ацетоуксусного эфира с различными катализаторами.[52] Такие реакции имеют значительные ограничения, например использование дорогих катализаторов длительное время реакции, использование агрессивных органических растворителей и других реагентов и низкие выходы. Следовательно, разработка новых эффективных методов синтеза функционализированных пиперидинов актуальная задача современной органической химии.

1.1. Синтез моноциклических α -ненасыщенных тетрагидропиридинов

1.1.1. Трёхкомпонентный синтез α -ненасыщенных тетрагидропиридинов

В 2010 году Хай Й (HaiYi) с сотрудниками осуществил мультикомпонентный синтез полизамещенных 1,2,3,4-ТГП **8** из бензальдегида, цианоацетамида и этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата в этаноле при кипячении с 25 мол% пиперидина в качестве катализатора.[53]

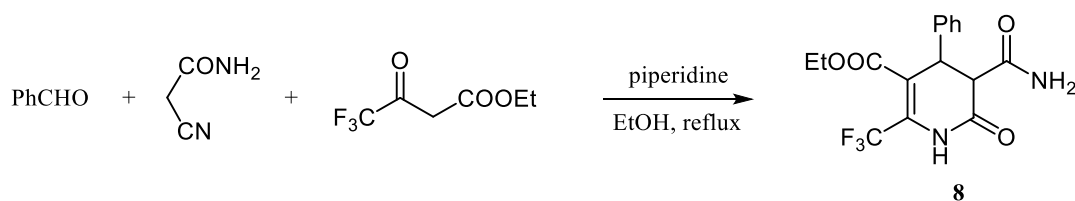


Схема 1

На схеме 2 представлен механизм МКР. Она представляет собой последовательность нескольких реакций. На первой стадии протекает конденсация Кневенагеля между бензальдегидом и цианоацетамидом с последующей реакцией присоединения этил-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата по Михаэлю к олефину с образованием соединения **A**. Далее соединение **A** циклизуется с образованием промежуточного соединения **B**, которое преобразуется в более стабильный продукт **8** за счет дегидратации и последующего гидролиза цианогруппы.

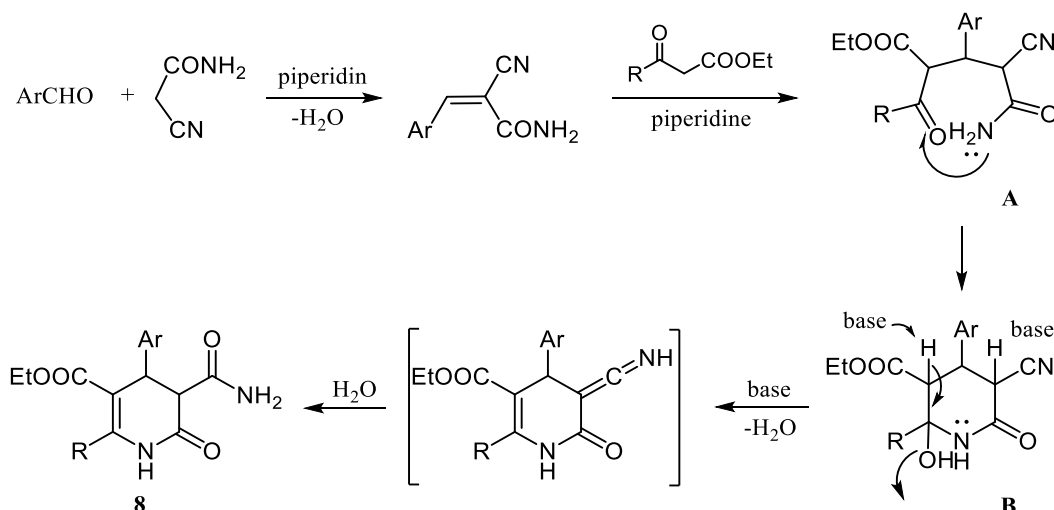


Схема 2

При изучении мультикомпонентной реакции между глиоксалем **A**, малонитрилом **Б** и аминоолефином **В** были получены ТГП **9** и **10**. Авторы приводят предполагаемый механизм образования **9** (Схема 4). МКР представляет собой домино-процесс. На первой стадии проходит конденсация Кневенагеля между 2,2-дигидрокси-1-арилэтан-1-оном **A** и малонитрилом **Б** с образованием енамина **Г**. Присоединение енамина **Г** к **В** приводит к образованию ключевого интермедиата **Д**. Установлено, что природа заместителей R^1 и R^2 влияют на ход реакции. В зависимости от природы заместителей циклизация **Д** может протекать по двум различным направлениям. Присутствие электронодонорных заместителей в *N*-фенильном кольце промежуточного соединения **Д** благоприятствует циклизации с участием вторичной аминогруппы и нитрильной группы с образованием тетрагидропиридина **9**. [54]

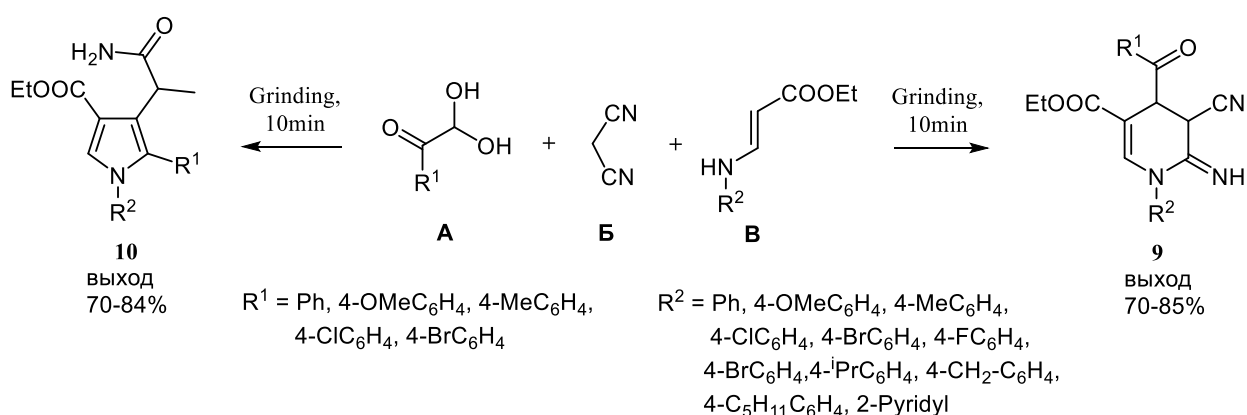
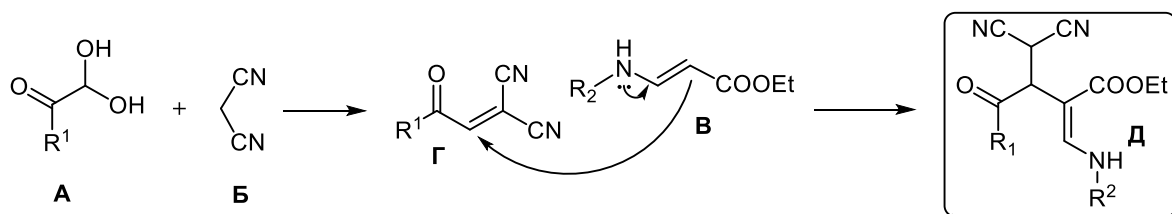


Схема 3



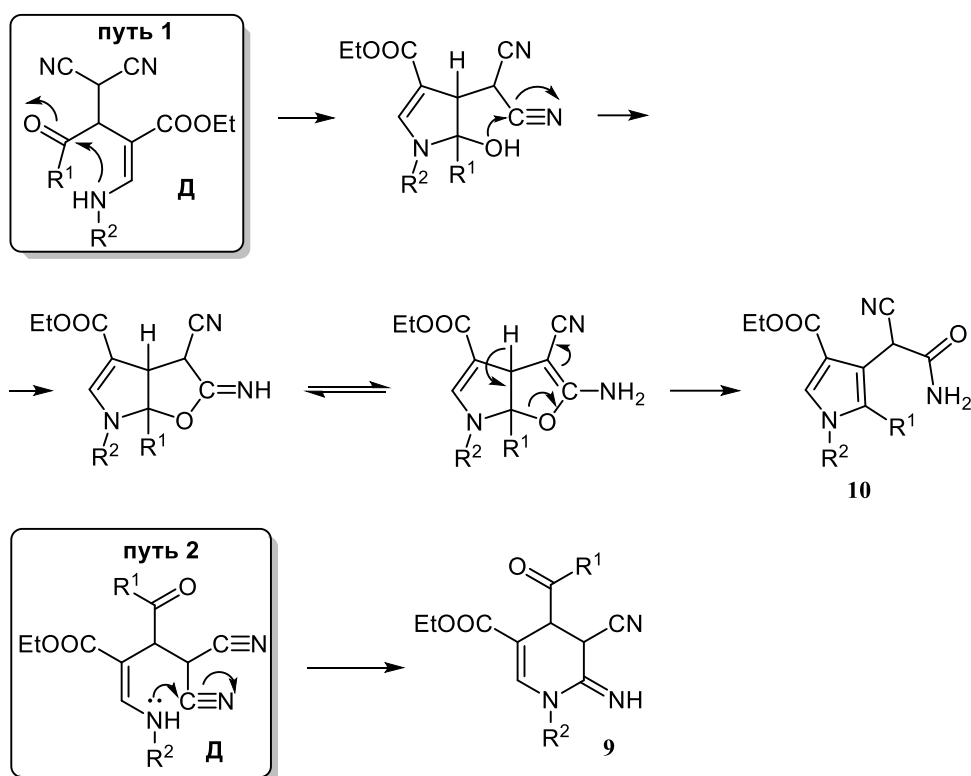


Схема 4

В 2011 году Де-Фэн Ю (De-Feng Yu) с сотрудниками синтезировали тетрагидропиридин **11** из β -кетозэфиров, формальдегида и первичных аминов в тетрагидрофуран (ТГФ) в течении 16 часов в присутствии *L*-Пролина в качестве катализатора. Вещества очищали колоночной хроматографией, выход составил 24-65% с образованием 2С-N и 3С-С связей. Данная реакция является трехкомпонентной. В образовании **11** участвует пять молекул. Реакции такого типа, когда используется два и более эквивалентов одного из компонентов называют (в данном случае) псевдопятикомпонентными, часто ошибочно называя пятикомпонентными.[55]

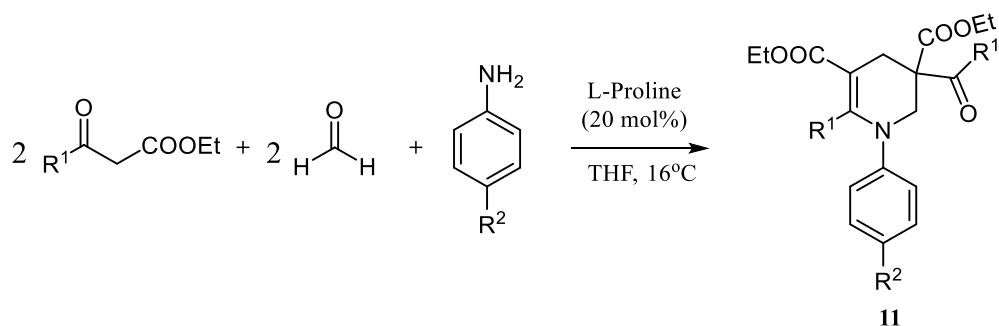


Схема 5

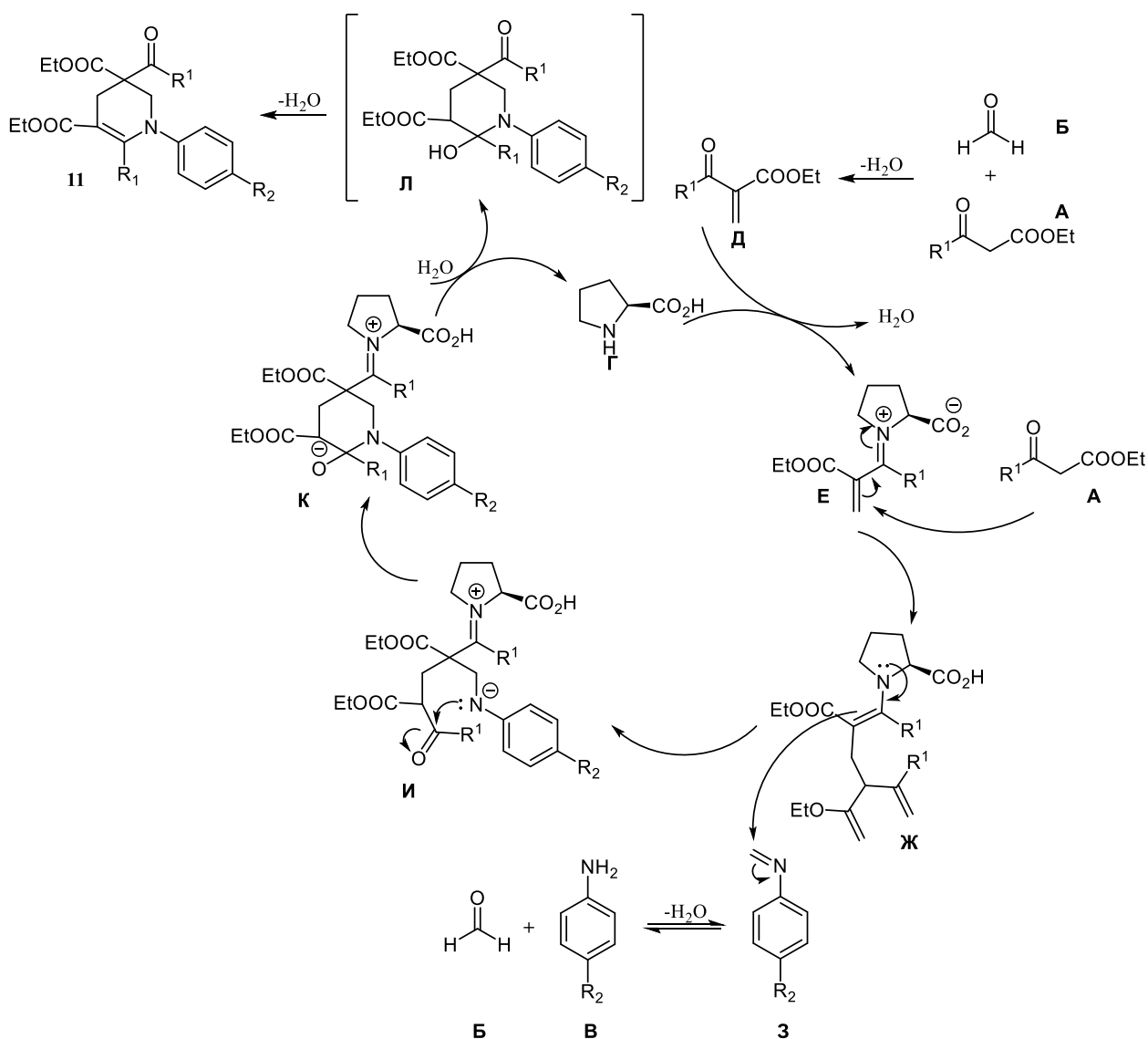


Схема 6

Предполагаемый механизм представлен на схеме 6. Сложный эфир β -кетона **A** реагирует с водным формальдегидом **Б** с образованием промежуточного соединения **Д** по реакции Кневенагеля, затем превращается в иминиевый ион **Е** в присутствии катализатора **Г**. Сложный эфир β -кетона **A** атакует ион иминиума **Е** с образованием промежуточного енамина **Ж** по реакции Михаэля. Затем енамин **Ж** вступает в реакцию Манниха с имином **З**, который образовывался конденсацией первичного амина **В** с водным формальдегидом **Б**, давая промежуточное соединение **И**. Промежуточное соединение **И** подвергалось внутримолекулярной циклизации с получением промежуточного пиперидина **Л** с регенерацией пролина **Г**. В кислых условиях

нестабильное промежуточное соединение **Л** подвергалось реакции дегидратации с образованием конечного тетрагидропиридина **11**. [56]

В 2020 году группа Киреевой провела МКР между этил бензоилацетатом **А**, водным раствором формальдегида (33%) и первичным амином **Б** в метаноле при кипячении в соотношении (**А**: CH_2O :**Б**) 1:15:2, в этом случае основным продуктом являлся пиримидин **12** с выходом 30-54%. В результате данного мультикомпонентного процесса образуется 2С-N и 3С-С связи (Схема 7).

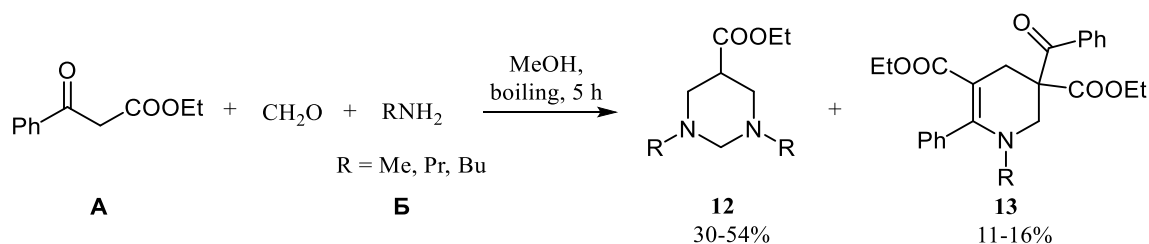


Схема 7

Изменив соотношение исходных веществ (**А**: CH_2O :**Б**) 2:2:1 и условия проведения реакции (пиридин, кипячение в течении 7 часов), основным продуктом было получено производное тетрагидропиридина **13** с выходом 58-83% (Схема 8). [57]

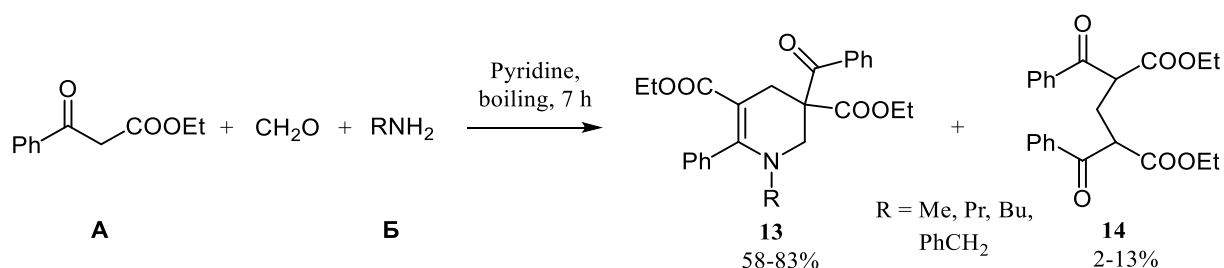


Схема 8

В 2018 году группа Виджай К. Рай (Vijai K. Rai) провела энантиоселективную МКР между замещенным акролеином, енамином и С-Н кислотой. Синтез проводили в атмосфере азота при кипячении с обратным холодильником при $80\text{ }^\circ\text{C}$ в THF / ButOH (соотношение 10 : 1). ТГП получены

с выходами 84-94%. Реакция протекает в присутствии хирального пролиносодержащего катализатора.

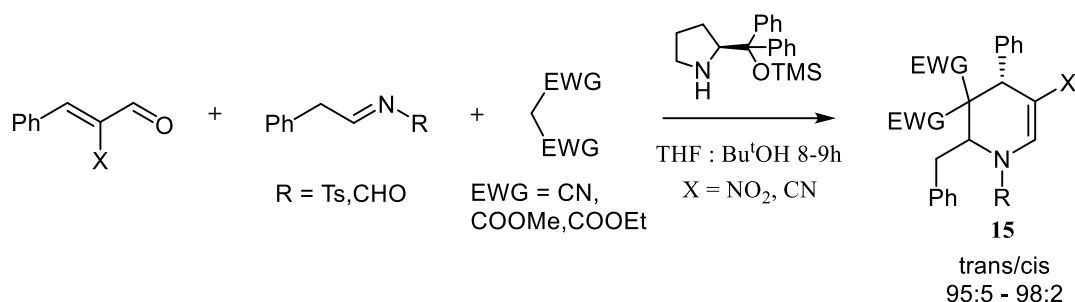


Схема 9

Образование тетрагидропиридина **15** авторы объясняют двумя последовательными каталитическими циклами, как показано на схеме 10. На первой стадии катализатор **A** активирует еналь **B**, образуя ион иминия **I**. Далее происходит присоединение по Михаэлю C-Н кислоты **B** к иону иминия. Образуется аддукт **Г** и регенерируется катализатор **A**. Таким образом, цикл **I** завершается. Затем катализатор **A** вступает в каталитический цикл **II** и соединяется с имином **Д**, образуя еще один ион иминия **II**, который далее реагирует с аддуктом **Е** с образованием енамина **III**. На следующем этапе енамин **III** подвергается реакции замыкания цикла за счет внутримолекулярной N-нуклеофильной атаки иминного азота по карбонильному углероду енального компонента с образованием аддукта **Ж**, который подвергается гидролизу за счет удаления катализатора **Г** с последующей дегидратацией с образованием конечного продукта **15** в каталитическом цикле **II**. [58]

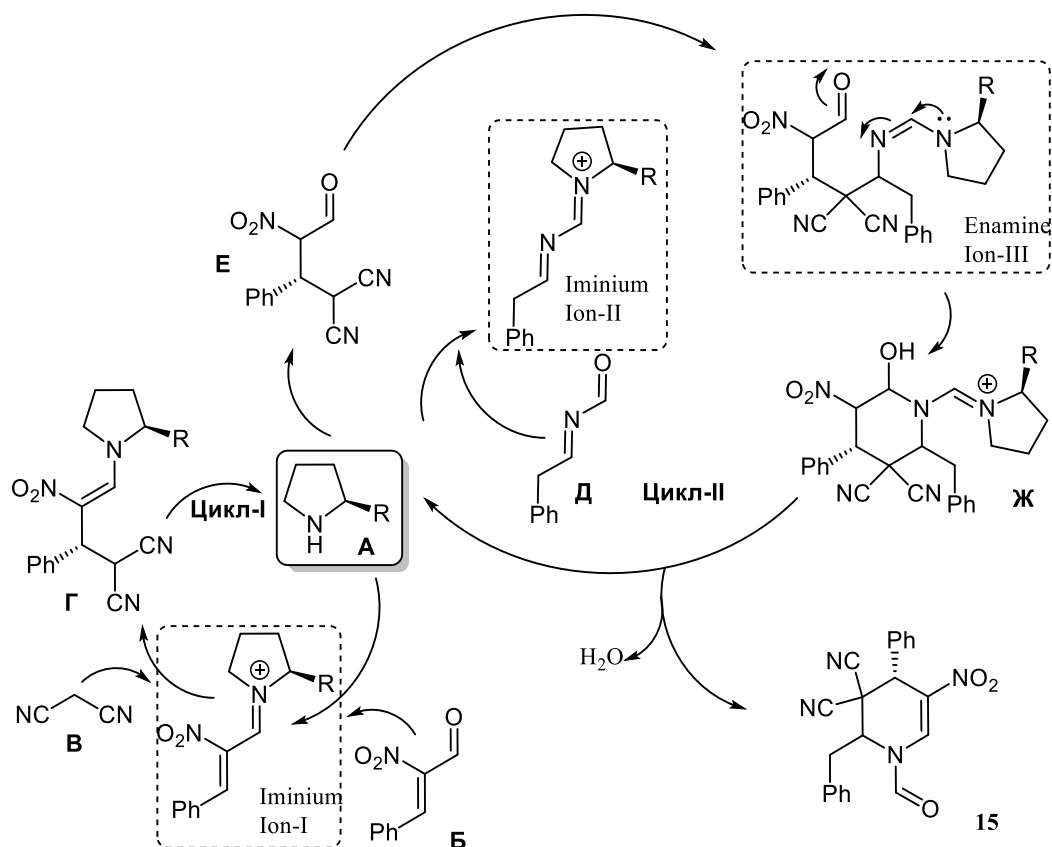


Схема 10

В 2019 году Алиреза Самзаде-Кермани (Alireza Samzadeh-Kermani) осуществил синтез тетрагидропиридина **16** из азиридина **A**, изоцианида **B** и молонитрила **B** в гексафторизопропаноле (HFIP) в присутствии катализатора тетрабутилфосфоний ацетата (ТВРАс) при 80 °С в течении 16 часов с выходами 45-91%.

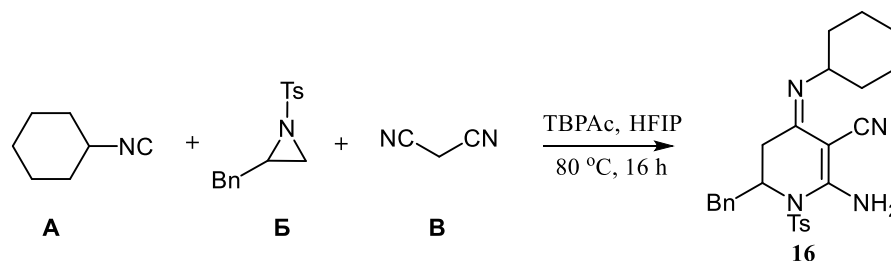


Схема 11

Автор предложил возможный механизм образования тетрагидропиридина (Схема 12). На начальном этапе азиридин **B**

координируется с ТВРАс, после чего происходит раскрытие цикла азиридина посредством присоединения **A** с получением полупродукта **Г**. Затем малононитрил **B** депротонируется ацетат-ионом, далее его анион атакует **Г**, приводя к образованию **Д**. Затем процесс циклизации с **Д** по 6-*exo-dig*-циклизации приводит к **Е**, который протонируется AcOH и высвобождает ТВРАс. Далее происходит таутомеризация **Е** в продукт **16**. [59]

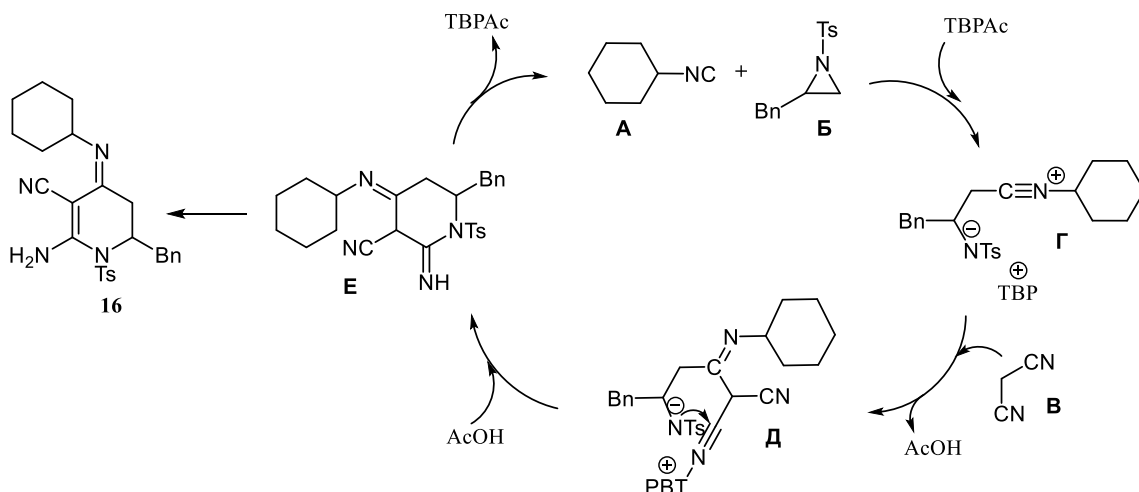


Схема 12

1.1.2. Четырехкомпонентный синтез α -ненасыщенных тетрагидропиридинов

В 2009 году Веллаисами Шридхаран (Vellaisamy Sridharan) с сотрудниками провели 4-х компонентный синтез тетрагидропиридинов **17** из первичных аминов, дикарбонильных соединений, α,β -ненасыщенных альдегидов и спиртов в ацетонитриле, катализируемый церий (IV) аммоний нитратом (CAN). [60]

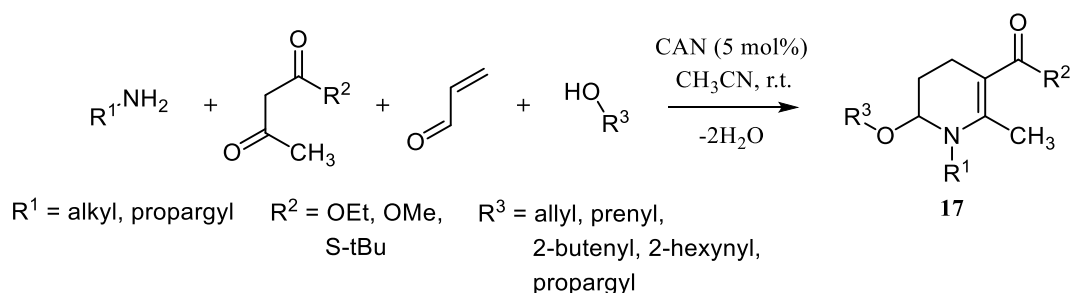


Схема 13

Далее мы приведем несколько примеров четырёхкомпонентных реакции, в которых используется два эквивалента одного из компонентов. Такие реакции в литературе часто называют псевдопятикомпонентными и ошибочно пятикомпонентными.[55]

В 2009 году Вэй-Бин Лю (Wei-Bing Liu) с сотрудниками провел синтез ТПП **18** из диэтилацетилендикарбоксилата, малононитрила, формальдегида и различных аминов в присутствии ацетата натрия в ДМСО при комнатной температуре в течении 5 часов с выходами 40-92%. В результате данного процесса образуется 2С-N и 3С-С связи.

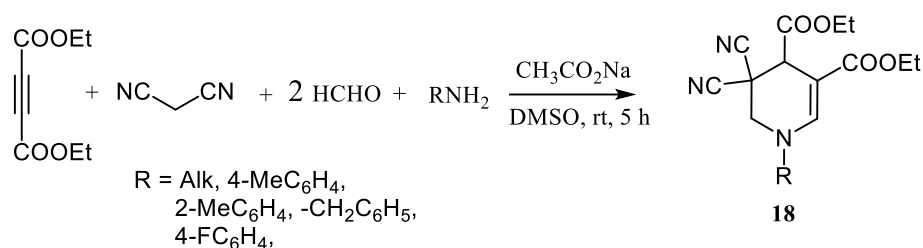


Схема 14

Авторами был предложен механизм МКР (Схема 15). Под действием основания анион малононитрила присоединяется по тройной связи с образованием аддукта Михаэля **I**. Соединение **I** реагирует с формальдегидом и аминами, по реакции Манниха с образованием интермедиата **II**, который взаимодействует формальдегидом и затем циклизуется в соединение **III**, с последующей таутомеризацией в конечный продукт **18**. [55]

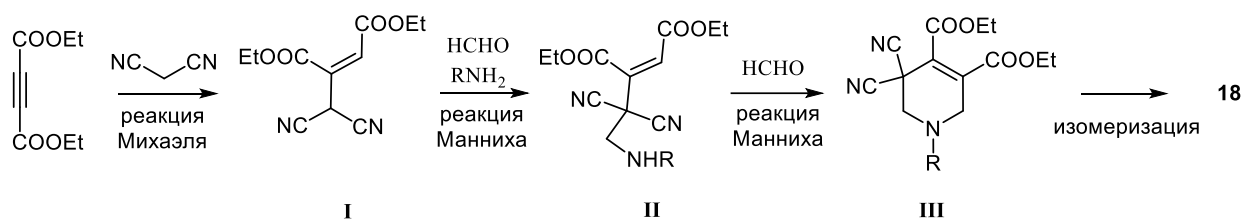


Схема 15

В 2010 году был осуществлен псевдопятикомпонентный синтез ТПП **19** из алкинонов, аминов, формальдегида и метиленовых компонентов. Реакция протекает в диметилформамиде (ДМФ) в присутствии катализатора *L*-пролина

при 100 °С в течении 12 часов с выходами 64-89% с образованием 2С-N и 3С-С связей.[61]

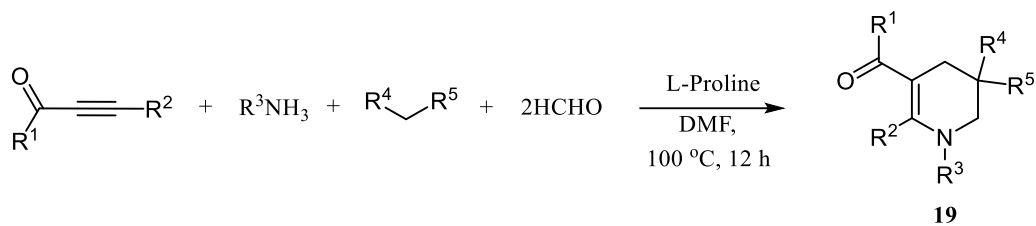


Схема 16

Авторами представлен механизм, который включает четыре последовательных стадии (Схема 17): гидроаминирование,[62] реакция Принса,[63 - 65] реакция Манниха; внутримолекулярная дегидратация-циклизация.

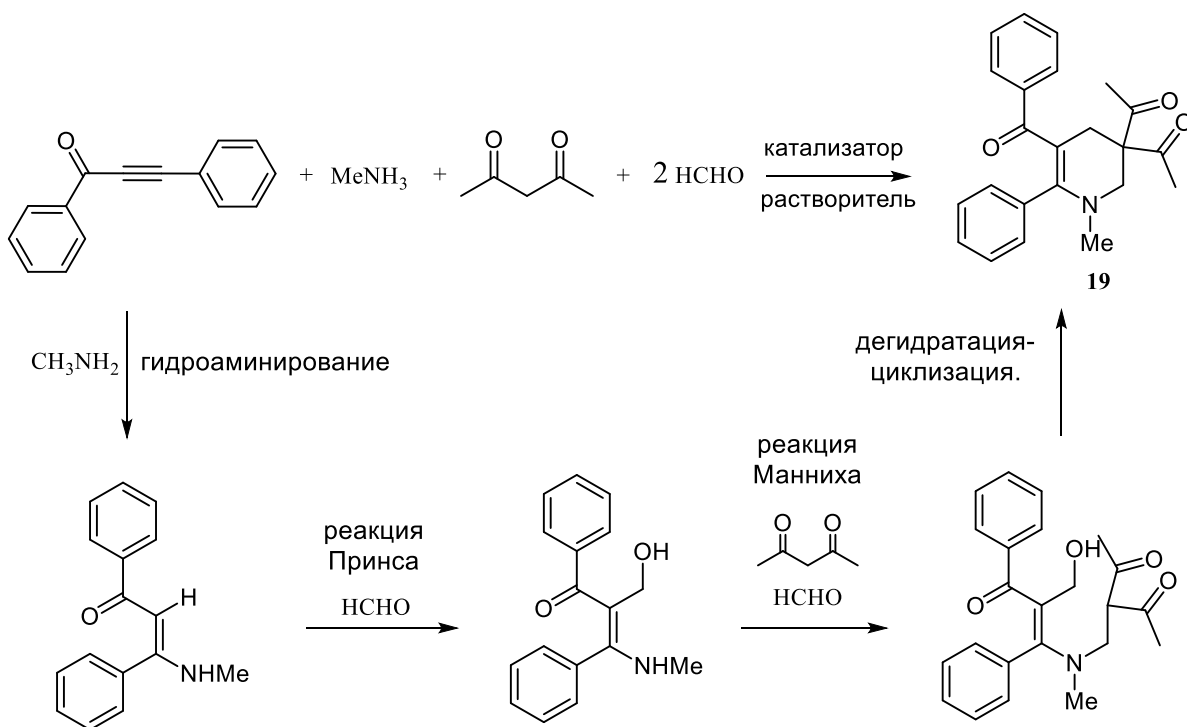


Схема 17

1.2. Синтез моноциклических β -ненасыщенных тетрагидропиридинов

1.2.1. Трёхкомпонентный синтез β -ненасыщенных тетрагидропиридинов

В 2012 Минг Ли (MingLi) с коллегами разработали новый трехкомпонентный синтез β -ненасыщенных ТПП **20** из изоцианидов **A**, диметилацетилендикарбоксилатов **B** (DMAD) и *N*-арилиден-2-цианоацетогидразидов **B**. Реакция протекает в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в отсутствие катализаторов в течении 18-26 часов с выходами 46-75%.

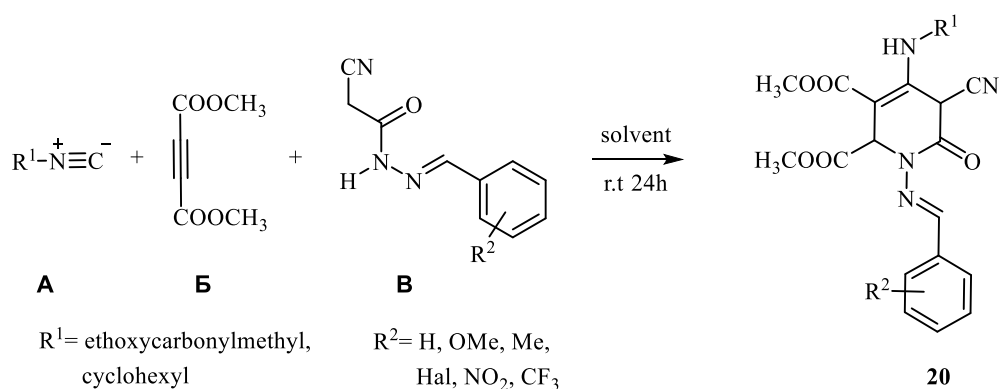
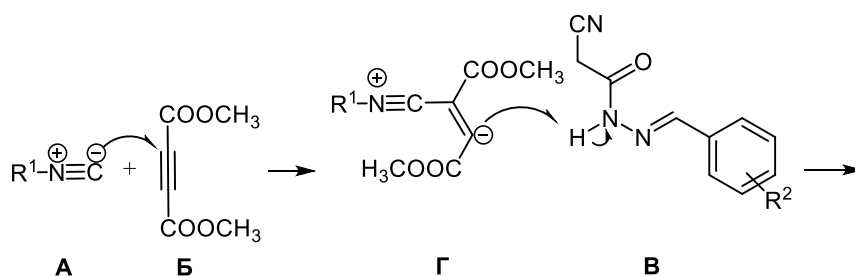


Схема 18

Механизм реакции включает в себя образования цвиттер-иона **Г** из изоцианида и DMAD, который затем реагирует с *N*-арилиден-2-цианоацетогидразидом. Далее происходит аза-присоединение по Михаэлю между **Г** и гидразидом **B** с образованием аддукта **Ж**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с получением конечного продукта **20**.



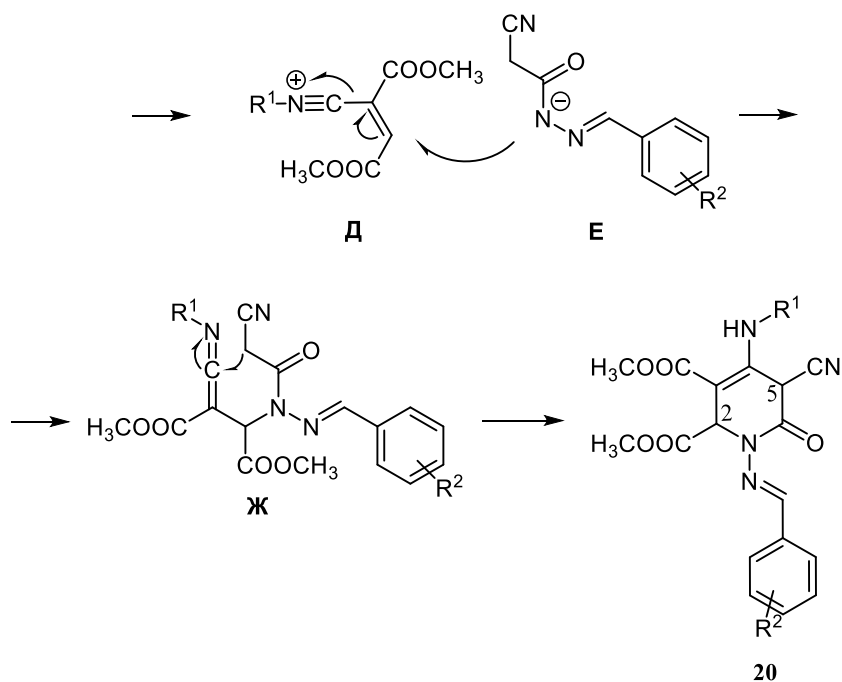


Схема 19

Доказательством механизма стала фиксация промежуточного соединения **21** (Схема 20, $R^1 = t\text{-Bu}$). Авторы предполагают, что циклизация **21** в **20** не проходит из-за стерических затруднений.[66]

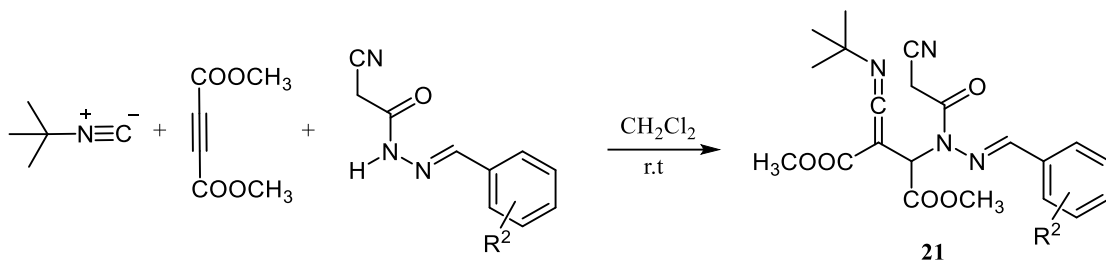


Схема 20

В 2010 году была осуществлена катализируемая церий (IV) аммоний нитратом (ЦАН) псевдопятикомпонентная реакция между ароматическими альдегидами, аминами, β -кетоксидами с выходами 51-86 % с образованием замещенных 1,2,5,6-ТГП **22** (Схема 21). В результате данного мультикомпонентного процесса образуется 2С-N и 3С-С связи. Реакция протекает в ацетонитриле при комнатной температуре в течении 15-40 часов.

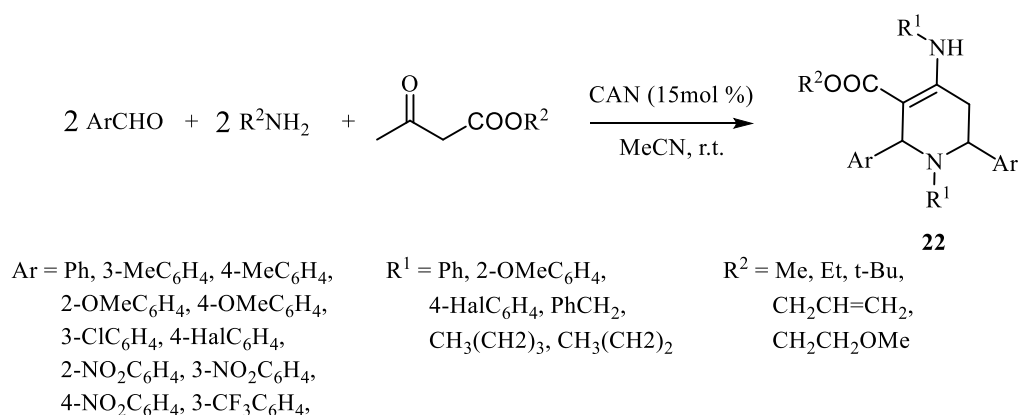


Схема 21

Авторами был предложен механизм данной псевдопятикомпонентной реакции (Схема 22). ЦАН является катализатором в реакции анилина и метилацетоацетата или 4-хлорбензальдегида. Результатом реакции является β -енаминон[67] или имин[68] соответственно. Внутримолекулярное присоединение β -енаминона **A** к имину **B** приводит к промежуточному соединению **B**. Затем образуется интермедиат **Г** реакция альдегида с соединением **B** путем отщепления воды. Интермедиат **Г** должен таутомеризироваться в соединение **Д** который стабилизирован внутримолекулярной водородной связью. Внутримолекулярная присоединение по Манниху дает соединение **Е**. Который в итоге трансформируется в конечный продукт **22**. [69]

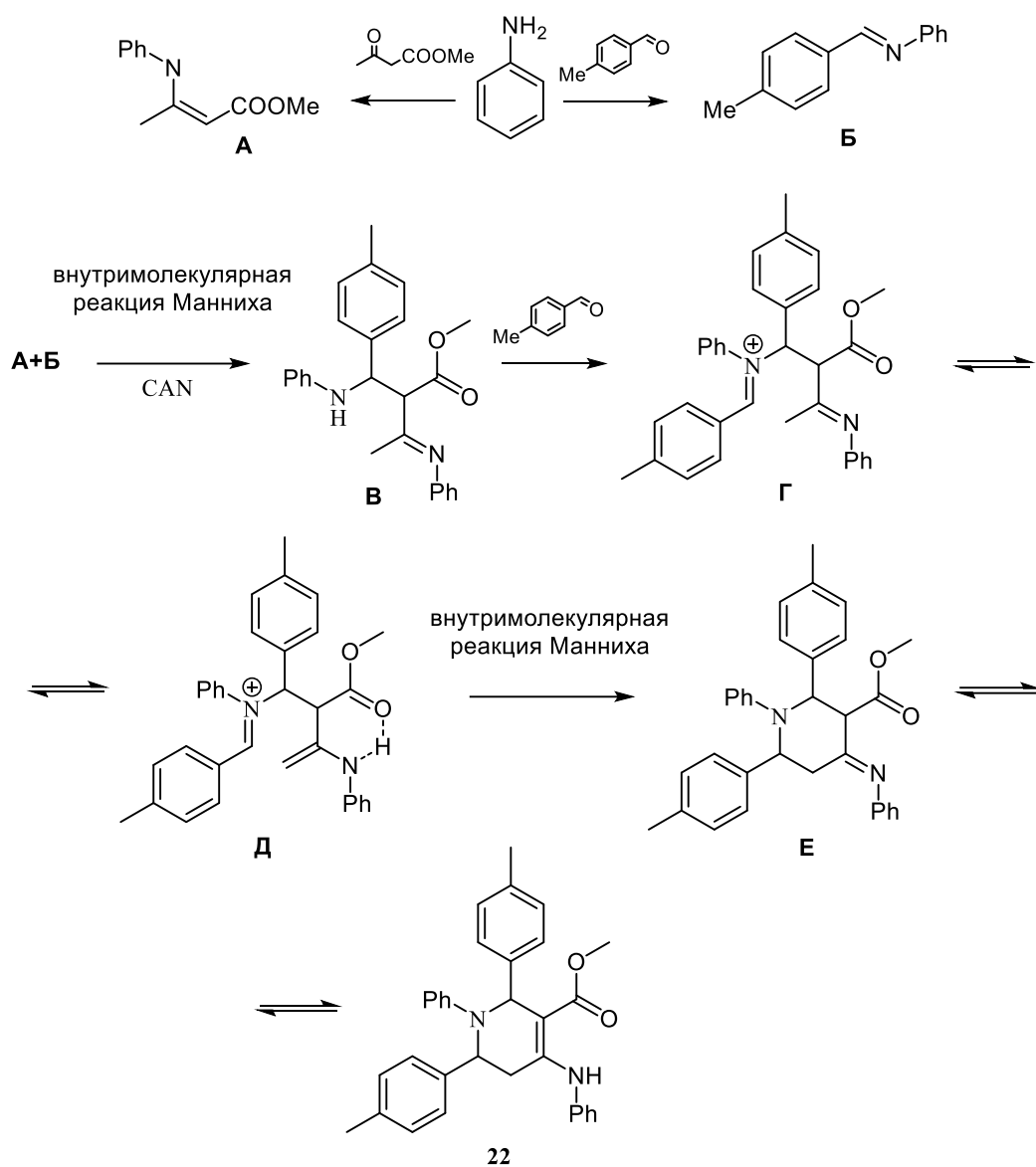


Схема 22

Помимо ЦАН существуют и другие катализаторы, применяемые в данной реакции (Таблица 1).

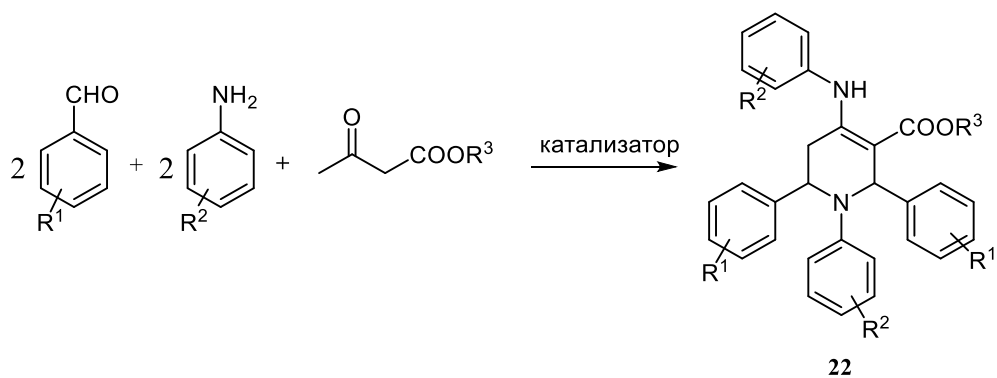


Схема 23

Таблица 1. Условия получения тетрагидропиридинов 22.

Катализаторы / условие	Загрузки катализатора	Время (ч)	Выход (%)	Лит. источник
LaCl ₃ * 7H ₂ O / MeOH, r.t	10 mol%	3-9	52-88	[70]
[Hpyro][HSO ₄]/EtOH, reflux	15mol%	8-14	33-82	[71]
Bi(NO ₃) ₃ *5H ₂ O/EtOH, r.t.	10 mol%	12-55	41-81	[72]
Ph ₃ CCl/MeOH, 50 °C	15mol%	4-24	37-84	[73]
Citric acid/MeOH, r.t.	20mol%	6-17	69-95	[52]
[Dsbim]Cl/ solvent-free, 80°C	10 mol%	25-38 мин	86-96	[74]
Fe ₃ O ₄ TDSN-Bi(III)/EtOH, r.t.	8 mol%	1-3	93-98	[75]
[CSPy]Cl / solvent-free, 50°C	10 mol%	20-40 мин	70-93	[76]
I ₂ /MeOH, rt	10 mol%	6-48	36-81	[77]
Nano ZrP ₂ O ₇ /Reflux, EtOH	5 mol%	60-75 мин	88-93	[78]
L-proline / TFA, AcCN, 20-30°C	20 mol%	16-28	60-75	[9]
Ni(SalEn)/EtOH, r.t.	10 mol%	15 мин	67-89	[79]
Cu(OTf) ₂ /EtOH, r.t.	10 mol%	4-5	84-92	[80]
Lemon juice/EtOH, r.t.	12mol%	4-5	75-88	[81]
nano-Al ₂ O ₃ /BF ₃ /Fe ₃ O ₄ / solvent-free, 80°C	0.03 г	3-4	75-85	[82]
Fe ₃ O ₄ /SiO ₂ /TiO ₂ / EtOH,50°C	2 mol%	2	50-88	[83]
Graphene oxide / CH ₃ CN (reflux)	30 мг	3-4	86-94	[84]
p-TsOH*H ₂ O	0,11 г	7-16	44-89	[85]

В качестве источника азота может быть использован диэтилфосфориламид[86] (Схема 24). Реакцию проводили в ацетонитриле в присутствии катализатора CAN при комнатной температуре в течении 12 часов. 1,2,5,6-ТПП **23** был получен с выходами 81-94%

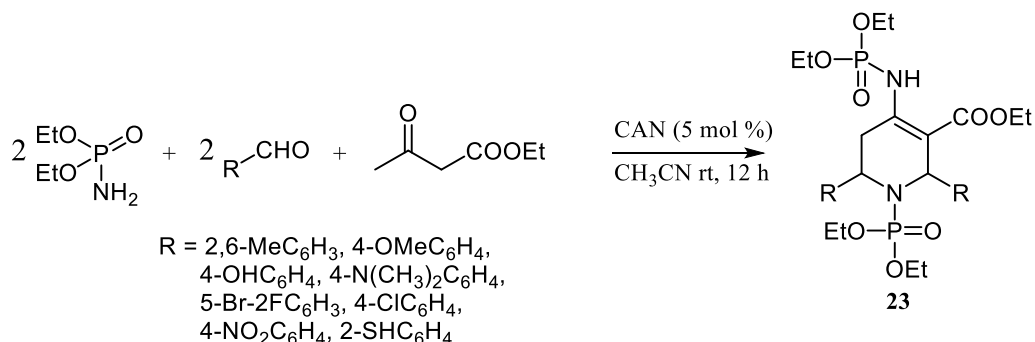


Схема 24

1.3. Синтез конденсированных тетрагидропиридинов

1.3.1. трёхкомпонентный синтез конденсированных тетрагидропиридинов

Тэйлор и Холл (Taylor and Hall) провели трехкомпонентный синтез ТГП с использованием реакции Дильса-Альдера, соотношение диена, диенофила и альдегида соответственно 1:2:1.[87] Был проведен синтез с 1-(диметиламино)-1-азадиеном, *N*-фенилмалеимидом, и бензальдегидом с образованием бициклического продукта **24**. Реакцию проводили в one-pot в толуоле при 80 °С. [88, 89]

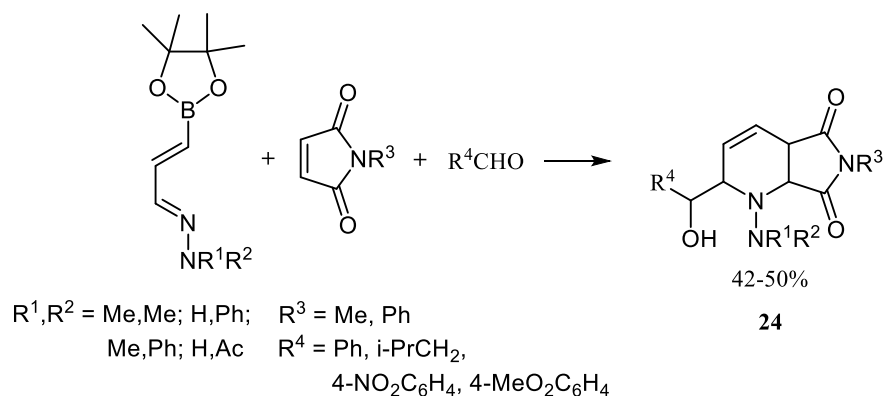


Схема 25

В 2005 году Виджей Наир (Vijay Nair) с коллегами провели трехкомпонентный синтез ТГП **25** из изохинолина, диметилбутиндиоата и арилцианоакрилата в ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре в течении 23 часов с выходами 33-51%. При использовании бензилиденмалоната реакция не проходит.[90]

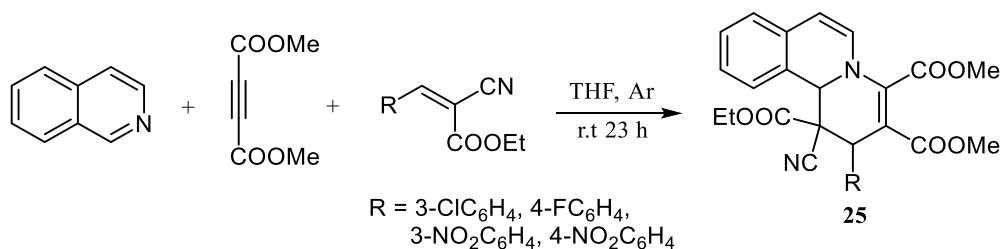


Схема 26

Возможный путь (Схема 27) протекания реакции через образование 1,4-диполярного интермедиата **В** из изохинолина **А** и бутиндиоата **Б** с последующим присоединением арилиденмалононитрила с получением конечного продукта **25**.

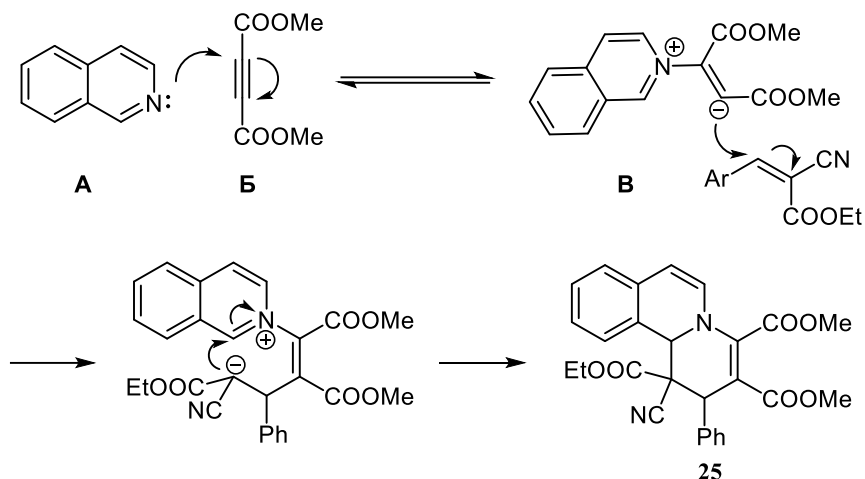


Схема 27

В 2016 году был проведен схожий мультикомпонентный синтез замещенных хинолизинов **26** из бензилиденмалононитрилов, пиридина и перфторалкил-2-иноата с выходами 41-88%. [91]

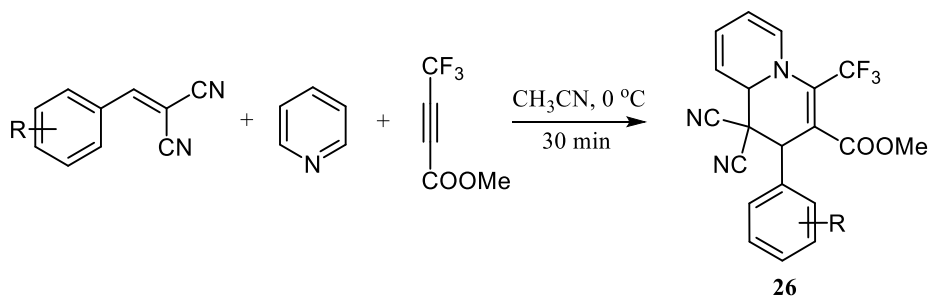


Схема 28

Ранее в 2015 году Жи-Пинг Ван (Jie-Ping Wan) с коллегами провел синтез замещенных пиридо[1,2-в]бензоксазолов **27** из енаминонов, *o*-аминофенолов и коричневых альдегидов в системе EtOH:H₂O/1:1 в присутствии катализатора молочной кислоты при 90 °C в течении 12 часов с выходами 56-80%.

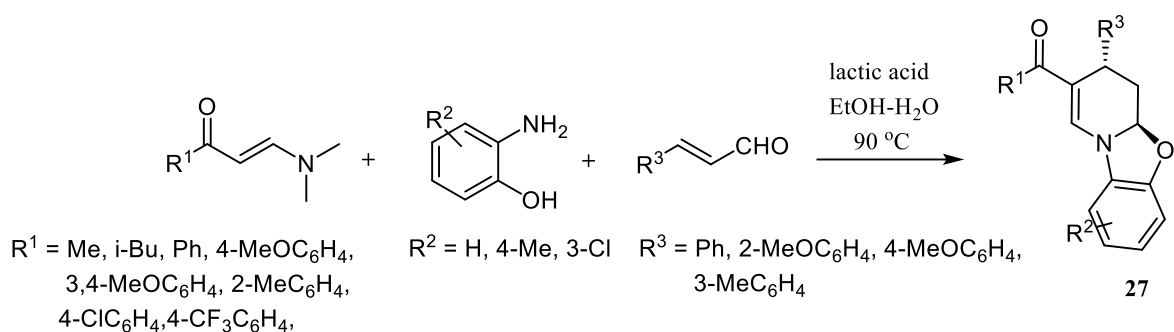


Схема 29

Возможный механизм представлен на схеме 30. Трансаминирование между енамином и *o*-аминофенолом в кислых условиях приводит к образованию NH-содержащего енаминона **A** и высвобождает диметиламин.[92] На основе активации иона иминия, инициированной диметиламином, присоединение по Михаэлю нуклеофильного α -углерода к еналю приводит к образованию промежуточного продукта **B**. Впоследствии внутримолекулярная нуклеофильная циклизация **B** дает промежуточное соединение **B**, а кислотнo-каталитическая дегидратация **B** дает возможность окончательного образования конденсированного продукта **27** через иминиевое переходное состояние **Г**. [93]

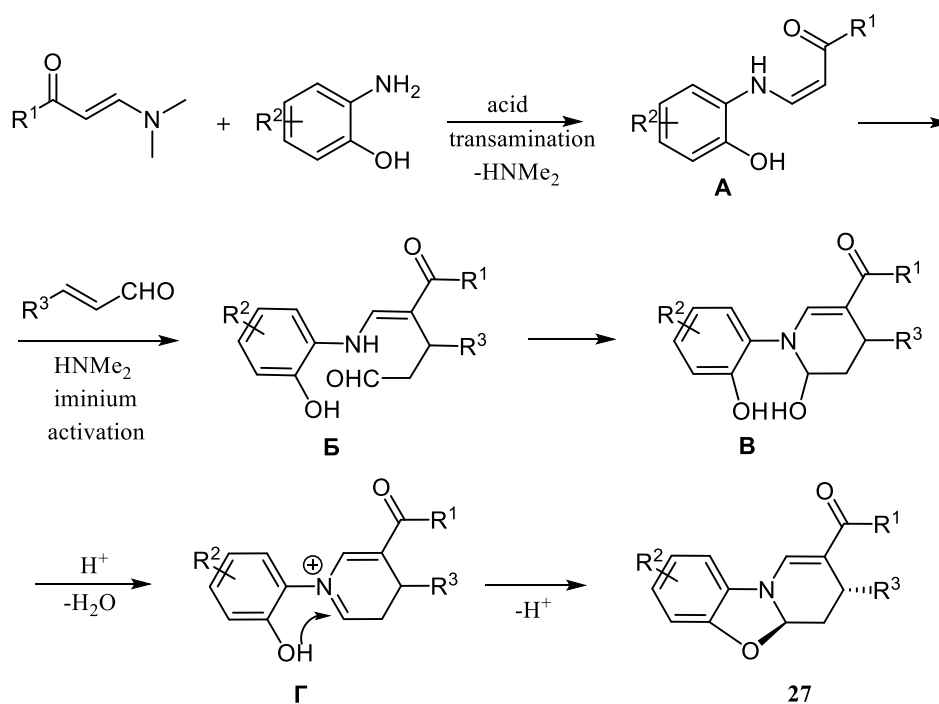


Схема 30

Фабио Ла Списа (Fabio La Spisa) с сотрудниками провел трехкомпонентный синтез Уги конденсированных ТГП **28** из *N*-алкил-*N*-(1*H*-индол-2-илметил) аминов, изоцианидов и карбонильных соединений в метаноле при комнатной температуре с выходами 20-85%. [94]

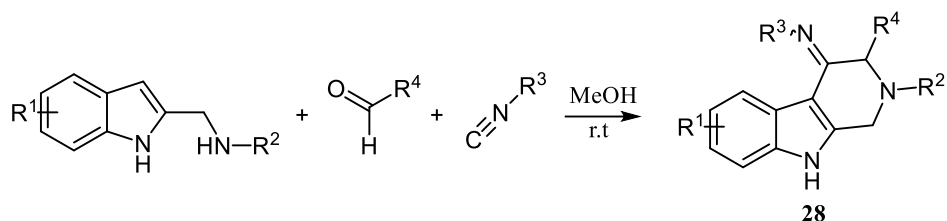


Схема 31

Предлагаемый авторами механизм представлен на схеме 32. Индол **A** реагирует с циклогексанкарбоксальдегидом **Б** с образованием иминиевого иона **В**. Иминиевый ион **В** не может участвовать в реакции Пикте-Шпенглера с ядром индола. Такое замыкание будет 5-endo-trig, что противоречит правилам Болдуина для цикла. Ион **В** достаточно электрофилен, чтобы взаимодействовать с изоцианидом с образованием электрофильного иона нитрилия **Г**. Последний затем внутримолекулярно присоединяется по атому С3 индола. [95, 96] После прототропной перегруппировки получается конечный продукт **29**.

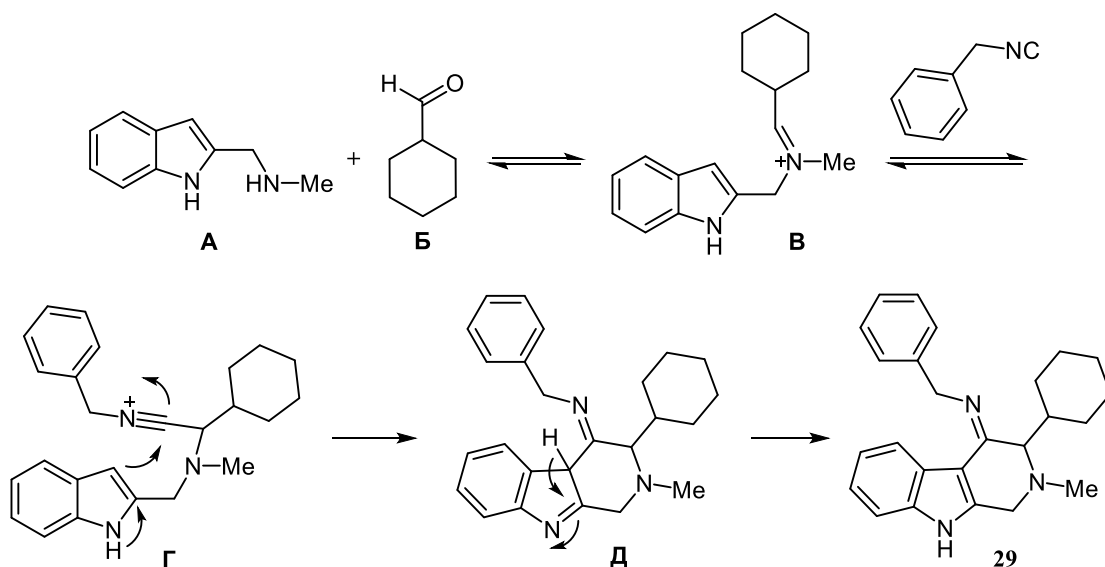


Схема 32

В 2018 году Кумари (Kumari) с коллегами осуществил реакцию между 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном, коричным альдегидом и 1,3-диметил-6-аминоурацилом в присутствии $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в качестве катализатора при микроволновом воздействии в течении 30 мин в этаноле. Получены замещенные 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-*d*]пиримидины с выходами 66-88%.

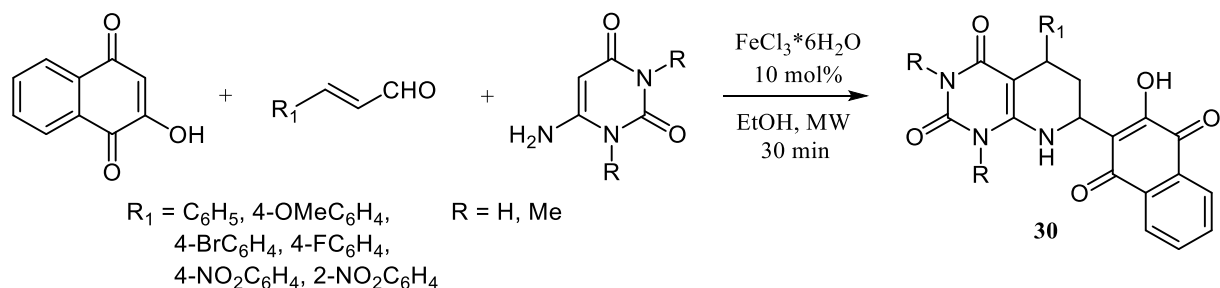


Схема 33

Авторы считают, что на начальной стадии 1,3-дикарбонил вступает в реакцию Кневенагеля с α,β -ненасыщенным альдегидом с образованием промежуточного соединения **A**. Затем 6-аминоурацил атакует **A** с получением промежуточного соединения **B**, которое таутомеризируется в соединение **C** с последующей циклизацией в продукт **30**. [97]

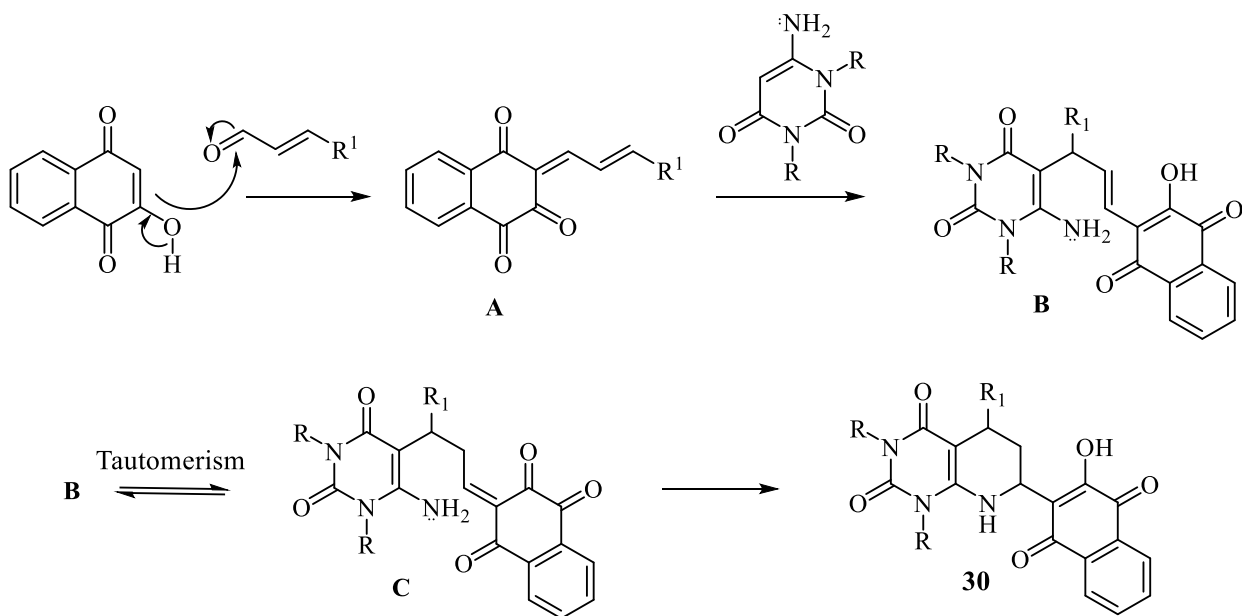


Схема 34

Неоникотиноиды, синтетические агонисты, избирательно действующие на никотиновые рецепторы ацетилхолина (nAChRs), расположенные в центральной нервной системе (ЦНС) насекомых[98, 99], являются мощными инсектицидами широкого спектра действия, которые обладают контактной, желудочной и системной активностью. Благодаря высокой эффективности, безопасности для млекопитающих, низкой токсичности и уникальному механизму действия неоникотиноиды заменили традиционные и экологически менее безопасные инсектициды, такие как фосфорорганические, карбаматы и пиретроиды[100-103].

Фан (Ye-Feng Fan) с коллегами провели синтез неоникотиноидов производные гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридина в дихлорметане при комнатной температуре.[104]

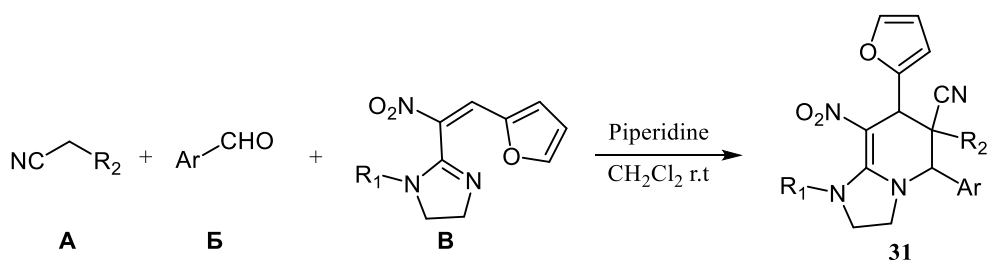


Схема 35

Авторы предполагают, что на начальной стадии соединение с цианогруппой **A** реагирует с ароматическим альдегидом **B** по реакции Кневенагеля в присутствии катализатора с образованием промежуточного соединения **Г**, далее, реагируя с диеновым соединением **В** с образованием промежуточного соединения **Д** в которой происходит внутримолекулярная циклизация с образованием конечного продукта **31**.

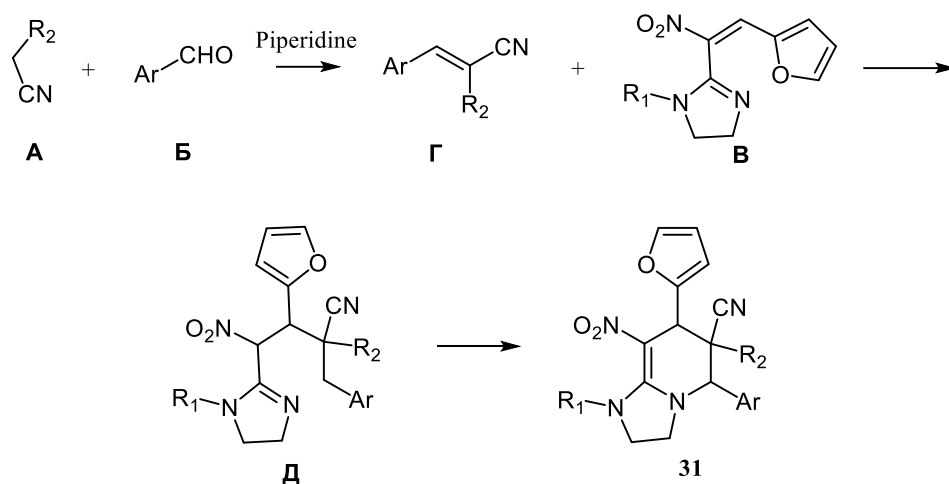


Схема 38

В 2016 году Хайинг Ду (Haiying Du) с коллегами провели энантиоселективный синтез тетрагидропиридинов двух типов **33** и **34** (Схемы 33, 34).

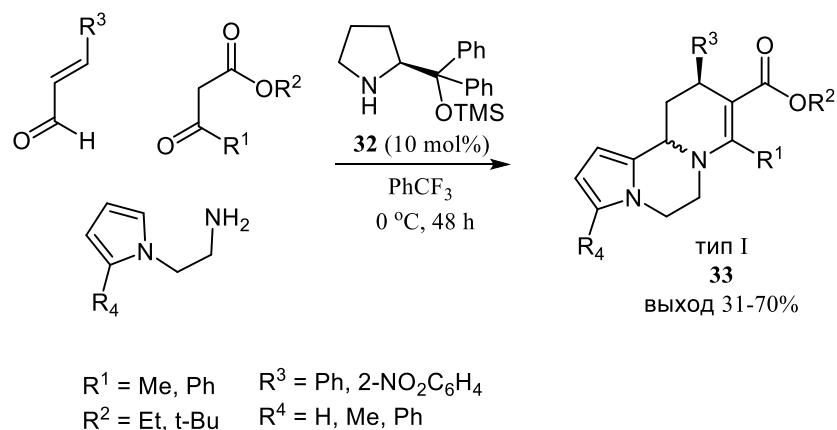


Схема 33

Реакция первого типа - образование 5,6,11,11*a*-тетрагидро-10*H*-пиридо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазина **33** в присутствии катализатора Хаяши-Йоргенсена **32** и трифтортолуола в качестве растворителя при 0 °С в течении 48 часов.

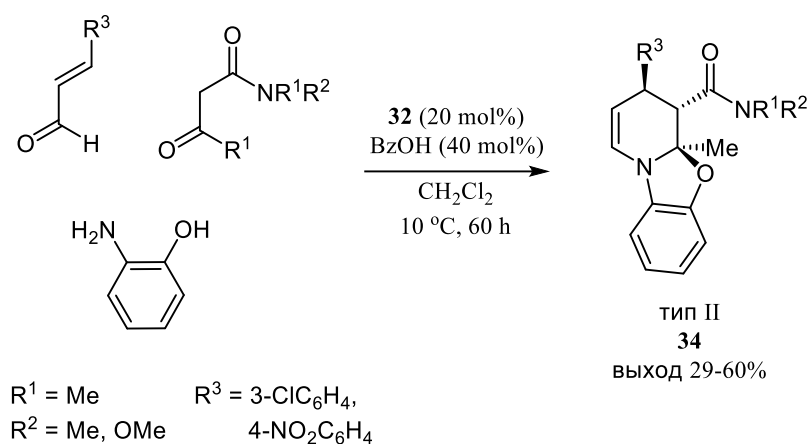


Схема 34

Реакция второго типа - образование 4,4*a*-дигидро-3*H*-бензо[4,5]оксазоло[3,2-*a*]пиридина **34**, в присутствии катализатора **32** и бензойной кислоты в дихлорметане при 10 °С в течении 60 часов.[105]

1.3.2. четырёхкомпонентный синтез конденсированных тетрагидропиридинов

В 2018 Махназ Эцати (Mahnaz Ezzati) с сотрудниками провели четырёхкомпонентный синтез пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **35** из арилглиокселей, молонитрила и 3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-5-амина в смеси ацетон/вода в присутствии тетрапропиламмония бромид (ТПАБ) с выходами 65-98%

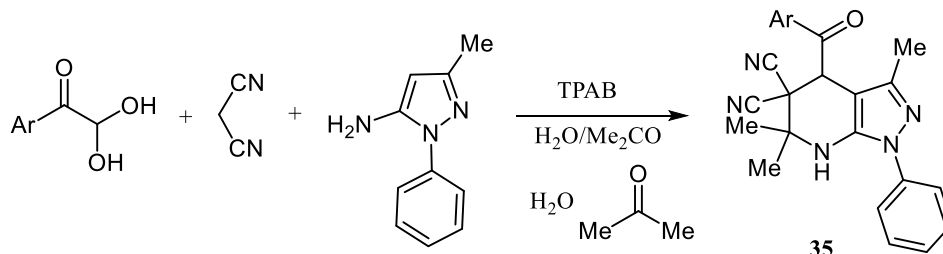


Схема 39

Авторы предполагают два возможных пути протекания реакции получения соединения **35**. Первая стадия **A** включает реакцию Кневенагеля

малононитрила с арилглиоксалями с образованием промежуточного соединения **33** с последующим добавлением по Михаэлю пиразоламина, приводит к промежуточному соединению, которое соединяется с ацетоном и затем подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием конечного продукта **35**. Путь **B**, включающий начальную реакцию глиоксаля и пиразоламина с образованием промежуточного соединения **34**, которое затем подвергается присоединению по Михаэлю с малононитрилом с последующей реакцией с ацетоном и внутримолекулярной циклизацией в **35**. [106]

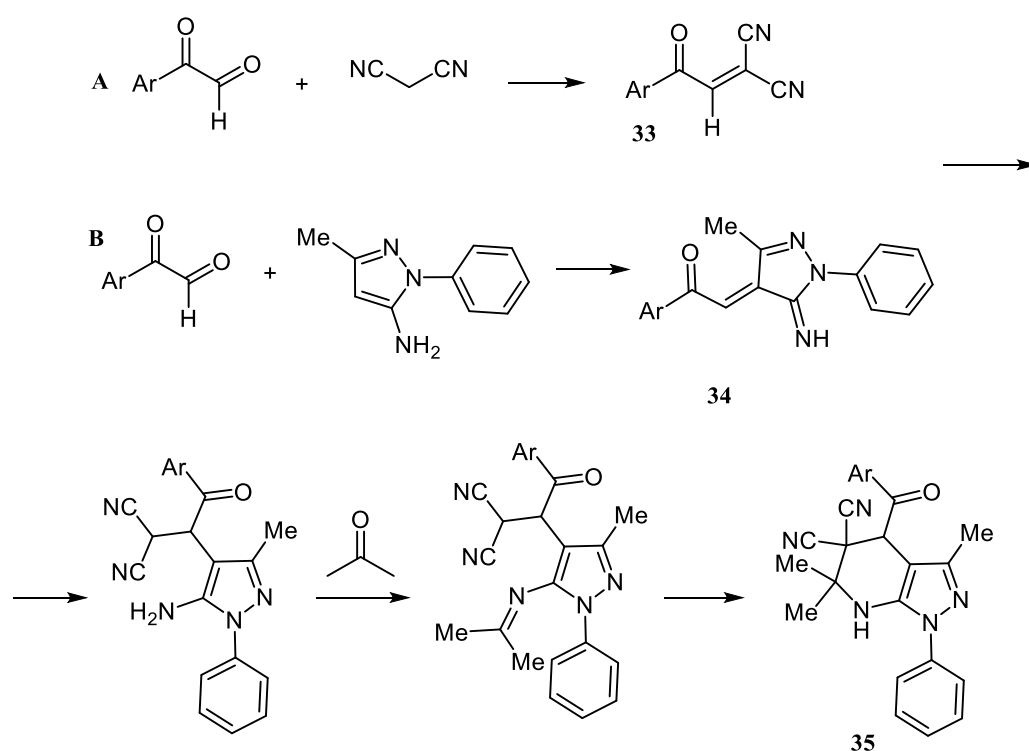


Схема 40

В 2014 году Лян-Се (Rong Liang-Se) с коллегами осуществил мультикомпанентную реакцию между ароматическими альдегидами, 5,5-диметилциклогексаном, 1,3-дионом, 4,4,4-трифтор-1-(тиен-2-ил)бутан-1,3-дионом и NH₄OAc с образованием производных 2-(трифторметил)-1,2,3,4,7,8-гексагидрохиолин-5(6*H*)-она **36** с выходами 76-90%. Реакция протекает при комнатной температуре в этаноле в течении 8 часов без катализаторов [107]

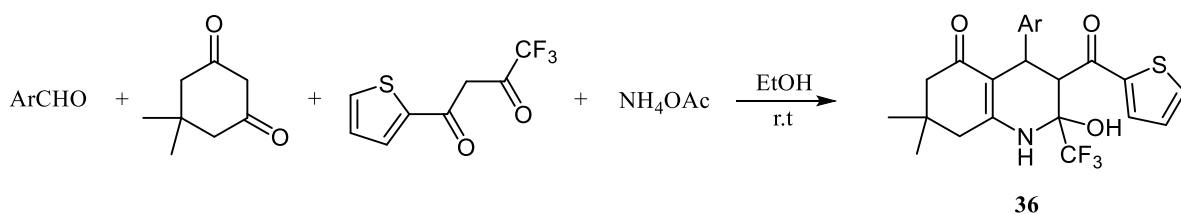


Схема 41

Хотя механизм вышеупомянутой реакции не был доказан однозначно, образование соединения **36** авторы объясняют, аналогично предыдущему примеру (Схема 40), двумя возможными путями который представлен на схеме 42.

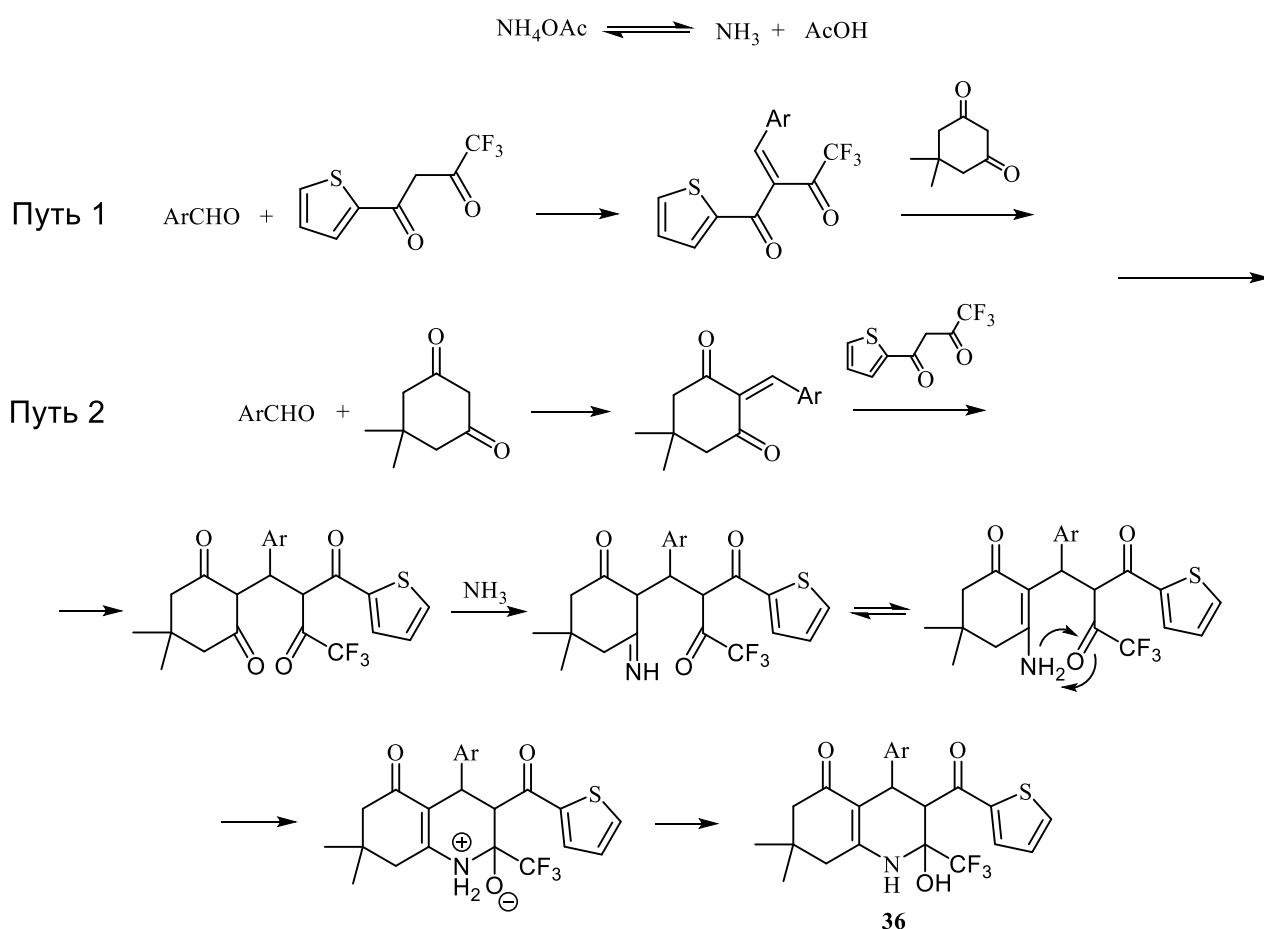


Схема 42

В 2017 году Гибадуллина с коллегами провели синтез циклоконденсацию 1,3-дикарбонильных соединений с водным 33% раствором

формальдегида и диаминами в соотношении 4:4:1 в ДМФА при 50 °С в течении 7 часов с образованием бис-тетрагидропиридинов **37**.

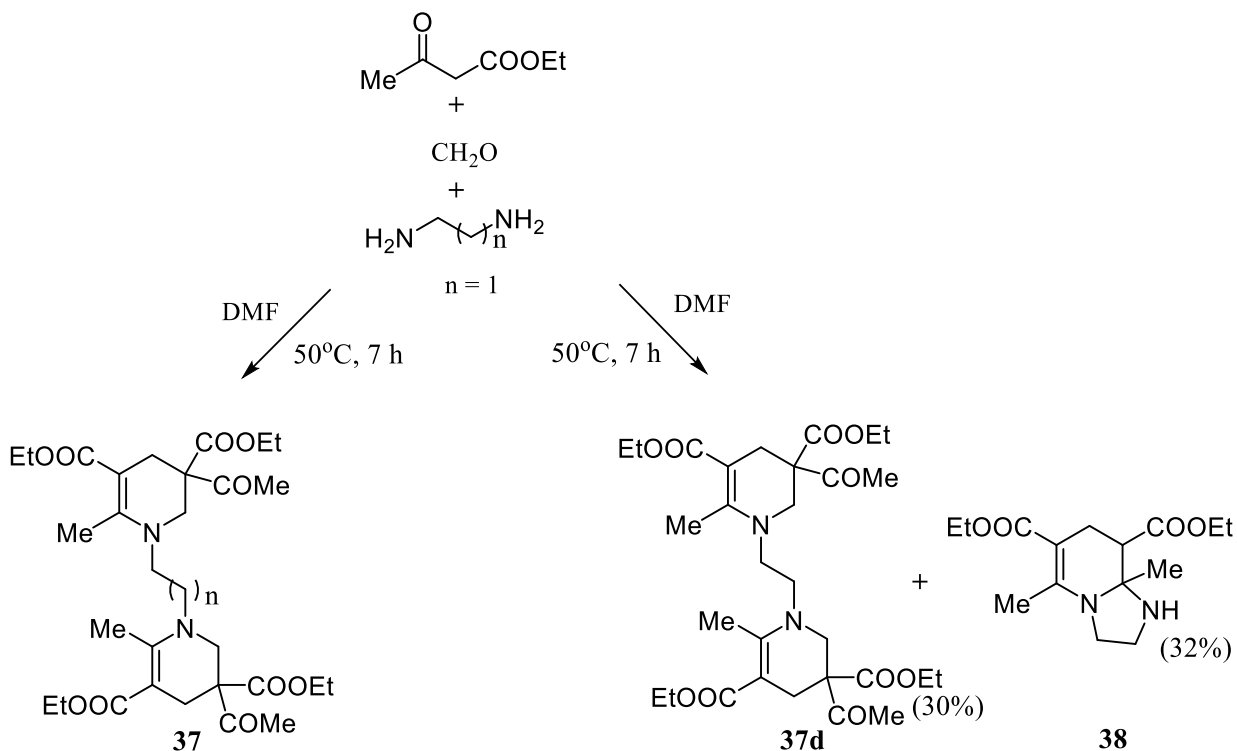


Схема 43

Таблица 2. Влияние углеродной цепи диамина на выход

Соединение	R ¹	n	Yield, %
37a	Me	1	28
37b	Me	2	62
37c	OEt	4	69
37d	OEt	1	30
37e	OEt	2	42
37f	OEt	4	54

Было установлено, что при изменении соотношении исходных веществ до 2:2:1 и повышении температуры до 100 °С выход соединения **37d** уменьшился до 15%, а соединения **38** увеличился до 74%.

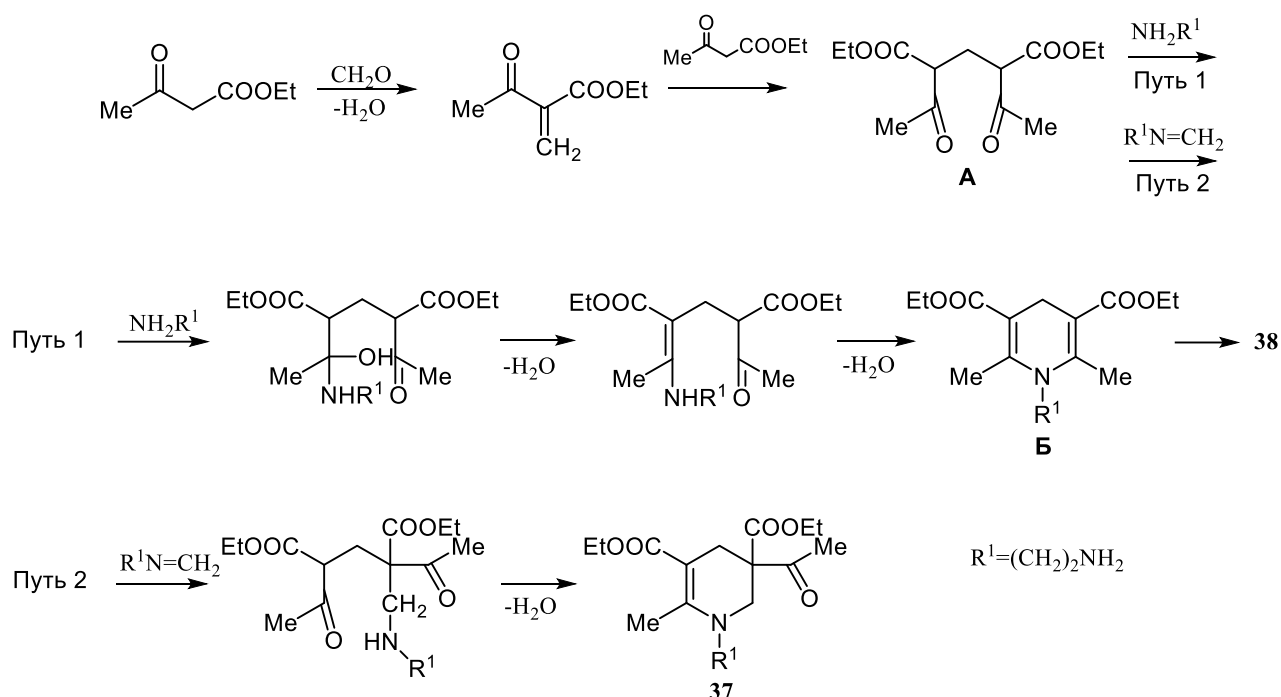


Схема 44

На основании литературных данных авторы предположили механизм образования соединений **37** и **38** (Схема 44). Первая стадия процесса циклизации включает последовательные реакции конденсации двух молекул 1,3-дикетона с молекулой формальдегида, которые приводит к образованию соединения **A**. Присоединение имида к интермедиату **A** и внутримолекулярная циклизация с последующим отщеплением воды приводит к образованию бис (1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **37**. Реакция 1,2-диаминоэтана с карбонильной группой соединения **A** с последующей дегидратацией, циклизацией и присоединением аминогруппы к активированной двойной связи 1,4-дигидропиридина **B** по реакции Михаэля приводит к образованию бициклического 1,2,3,4-тетрагидропиридина **38**. [108]

Таким образом, в настоящее время существует ряд мультикомпонентных методов получения полизамещенных, в том числе, полициклических структур, содержащих тетрагидропиридиновый фрагмент. Это трех – и четырехкомпонентные реакции с использованием карбонильных соединений, олефинов и С-Н кислот. В качестве источника азота для

шестичленного цикла используются амины, соли аммония, пиридин. Недостатком вышеупомянутых методов синтеза ТГП является то, что в большинстве случаев в реакциях используются катализаторы, а на стадии выделения колоночная хроматография. В данном диссертационном исследовании мы предлагаем мультикомпонентные методы синтеза ТГП, в которых используется аммиак или нелетучий ацетат аммония в качестве источника азота для шестичленного цикла и в тоже время в качестве катализатора мультикомпонентных процессов. В разработанных методах выделение продуктов проводится путем простого фильтрования.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно литературному обзору в большинстве мультикомпонентных методах получения тетрагидропиридинов первичные амины являются источником азота для шестичленного цикла. Недавно нами был осуществлен ряд мультикомпонентных синтезов замещенных пиперидинов и пиперидин-2-онов, в которых в качестве источника азота для цикла был использован аммиак или ацетат аммония.[109-114] Ацетат аммония применяются в органическом синтезе для получения различных гетероциклов.[115, 116]

В диссертационном исследовании будут рассмотрены трех- и четырехкомпонентные методы синтеза полизамещенных ТПП в процессах с участием активированных олефинов, ароматических альдегидов, С-Н кислот и аммиака или ацетата аммония в качестве источника азота для шестичленного цикла.

В главе «обсуждение результатов» введена новая нумерация соединения, схем, рисунков и таблиц.

2.1. Трехкомпонентный синтез эфиров 2-алкил-4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот

На первом этапе исследования была изучена мультикомпонентная реакция между бензилиденмолонитрилами и 2-ацетил-3-акрилатами в присутствии водного аммиака.[117] Ранее нами было установлено, что при действии водного аммиака на спиртовой раствор бензилиденмолонитрила образуется 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетранитрилпиперидины.[109]

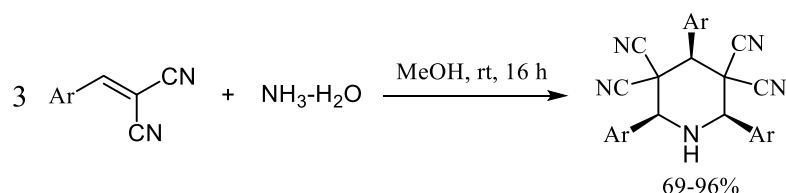


Схема 1

После перемешивания бензилиденмолонитрила **1a**, 2-ацетил-3-акрилата **2a** и водного аммиака (25%) в MeOH при комнатной температуре в

течение 2 ч наблюдалась значительная конверсия исходных олефинов и образование продукта **4a**. После 4-часового перемешивания достигается полная конверсия соединений **1a** и **2a**, выход тетрагидропиридина **4a** достигает 79%. Тетрагидропиридины **4b-h** были синтезированы в аналогичных условиях (см. табл. 1). Примечательно, что реакции с субстратами, имеющими электроноакцепторные группы при ароматическом кольце, протекают быстрее (2-4 ч, опыты 1, 4-8), чем реакции с субстратами с электронодонорными заместителями 8 и 12 ч, эксперименты 2 и 3 соответственно.[117]

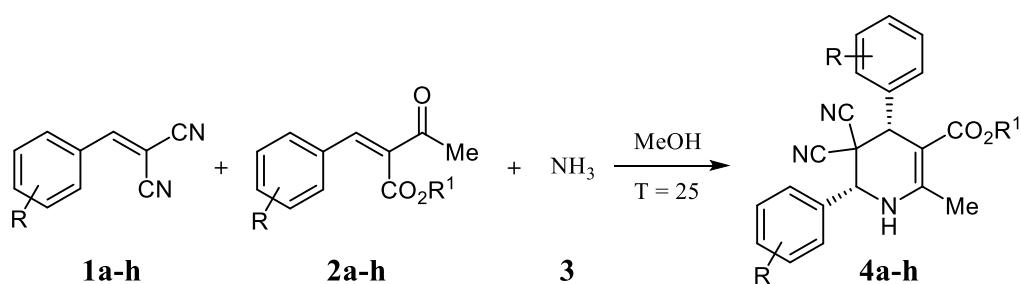


Схема 2

Таблица 1. Трехкомпонентный синтез эфиров 2-алкил-4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот **4**.

№	Олефин 1	Олефин 2	R	R ¹	Время ч.	4	Выход %
1	1a	2a	H	Me	4	4a	79
2	1b	2b	4-Me	Et	8	4b	70
3	1c	2c	4-OMe	Me	12	4c	66
4	1d	2d	4-F	Me	4	4d	78
5	1e	2e	2-Cl	Me	4	4e	73
6	1f	2f	4-Cl	Me	4	4f	72
7	1g	2g	4-Br	Me	4	4g	87
8	1h	2h	4-NO ₂	Me	4	4h	55

Условия реакции: **1** (3 ммоль), **2** (3 ммоль), MeOH (5мл), водный аммиак **3** (6 ммоль, 25% водный раствор), комнатная температура.

В спектрах ЯМР полученных тетрагидропиридинов **4a-h** наблюдается один набор сигналов. Рентгеноструктурный анализ показал, что заместители в положениях 4 и 6 имеют конфигурацию *SR* и *RS* соответственно (рис. 1).

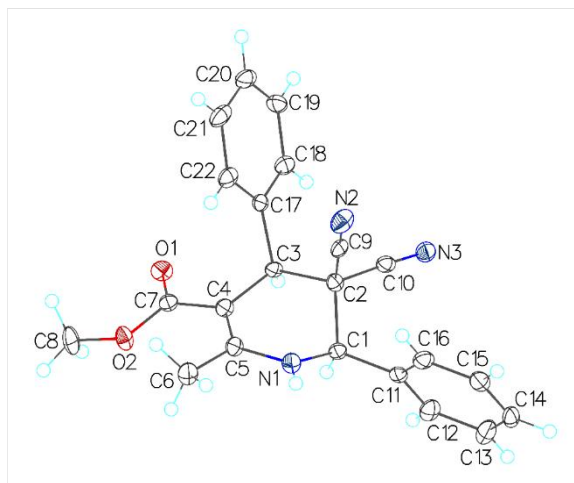


Рис.1 Структура метилового эфира (4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **4a**.

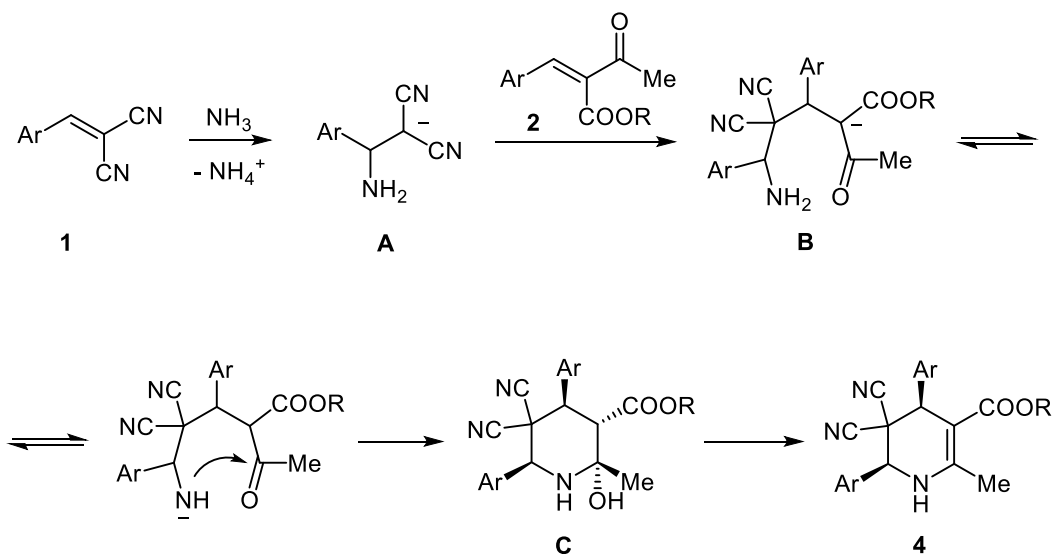


Схема 3

Возможный механизм реакции представлен на схеме 3. Аммиак, действующий и как источник азота, и как основание, присоединяется к бензилиденмалононитрилу **1** по механизму присоединения аза-Михаэля. Дальнейшее нуклеофильное присоединение аниона **A** к 2-ацетил-3-

арилакрилату **2** приводит к аниону **B**. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к интермедиату 2-гидроксипиперидину **C**. Его дегидратация приводит к конечному продукту **4**.

2.2 Четырехкомпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-карбоновых кислот

Мы исследовали возможность получения 1,4,5,6 – тетрагидропиперидинов **4** из более простых молекул и с использованием более удобного в работе ацетата аммония как источник азота для шестичленного цикла[118]. Для проведения реакции были выбраны условия, оптимальные для получения пиперидин-2-онов из производных бензилиденмалонитрила, малонового эфира, бензальдегида и ацетата аммония[113].

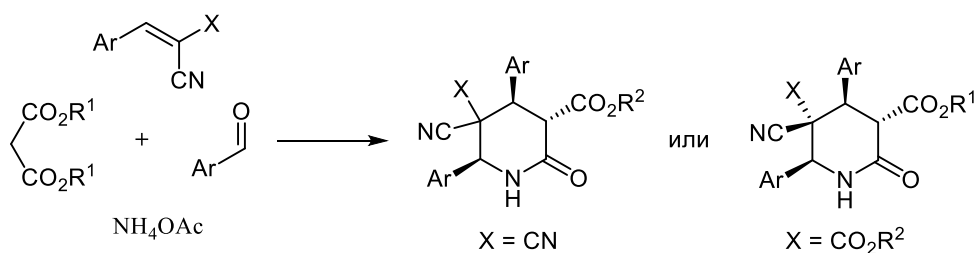


Схема 4

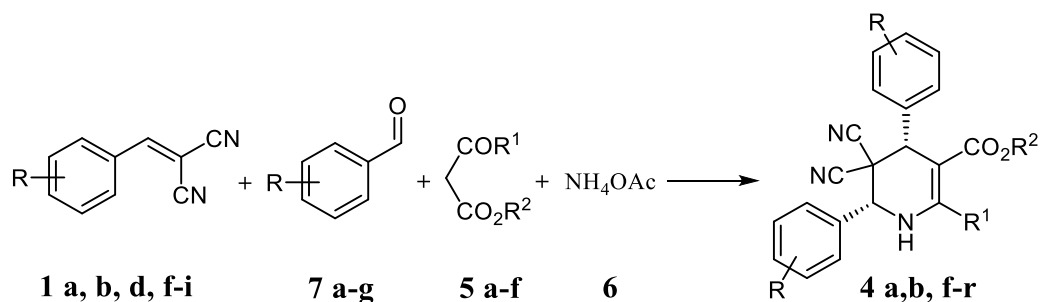


Схема 5

Кипячение бензилиденмалонитрила **1a**, ацетоуксунного эфира **5a**, бензальдегида **7a** и ацетата аммония в метаноле в течение двух часов селективно приводит к образованию тетрагидропиперидина **4a** с выходом 84%.

Мультикомпонентная реакция протекает с высокими выходами как с донорными, так и с акцепторными заместителями в ароматическом ядре. В данном процессе образуется 2C-C и 2C-N связи.

Таблица 2. Четырехкомпонентный синтез тетрагидропиридинов.

№	Олефин	Альдегид	С-Н к-та	R	R ¹	R ²	Продукт	Выход %
1	1a	7a	5a	H	Me	Me	4a	84
2	1b	7b	5a	4-Me	Me	Me	4i	80
3	1i	7c	5a	3-F	Me	Me	4j	74
4	1f	7d	5a	4-Cl	Me	Me	4f	79
5	1g	7e	5a	4-Br	Me	Me	4g	73
6	1h	7f	5a	4-NO ₂	Me	Me	4h	76
7	1b	7b	5b	4-Me	Me	Et	4b	82
8	1g	7e	5b	4-Br	Me	Et	4k	92
9	1a	7a	5c	H	Et	Me	4l	88
10	1d	7g	5c	4-F	Et	Me	4m	74
11	1g	7e	5c	4-Br	Et	Me	4n	90
12	1a	7a	5d	H	Ph	Me	4o	78
13	1f	7d	5d	4-Cl	Ph	Me	4p	72
14	1b	7b	5e	4-Me	Ph	Et	4q	66
15	1a	7a	5f	H	4-BrPh	Me	4r	69

Условия реакции: олефин **1** (3 ммоль), альдегид **7** (3 ммоль), эфир 3-оксокарбоновой кислоты **5** (3 ммоль) и ацетат аммония **6** (6 ммоль) кипятили с обратным холодильником в метаноле (10 мл) в течение 2 часов.

Предположительный механизм реакции представлен на схеме 6. Первой стадией процесса является присоединение по Михаэлю С-Н кислоты **5** к электронодефицитному стирулу **1** с образованием аддукта Михаэля **A**. Последующая реакция Манниха между интермедиатом **A**, альдегидом **7** и аммиаком образующимся из ацетата аммония приводит к интермедиату **B**. Последний циклизуется с образованием замещенного 2-гидроксипиперидина **C**. После происходит дегидратация с образованием продукта **4**.

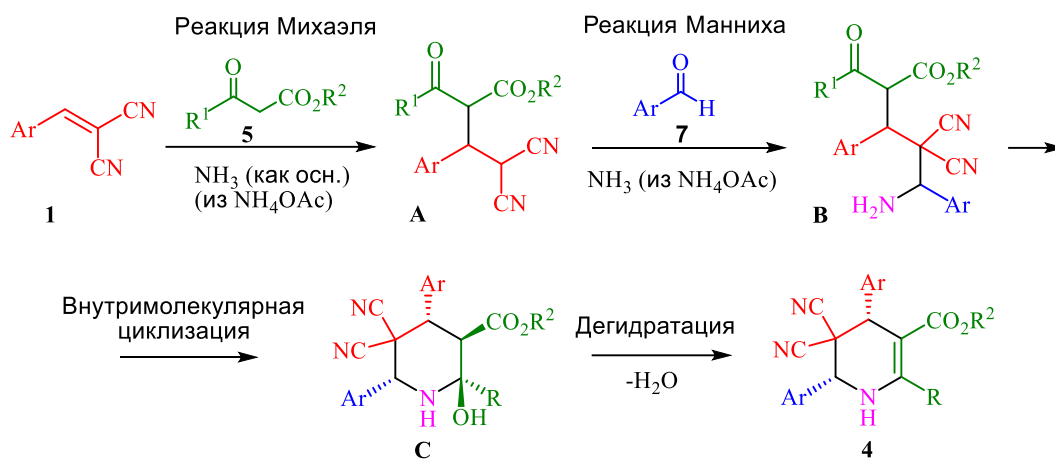


Схема 6

2.3 Псевдопятикомпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот

Мы установили, что ТГП **4** могут быть получены непосредственно из альдегидов, двух различных С-Н кислот и ацетата аммония [119, 120].

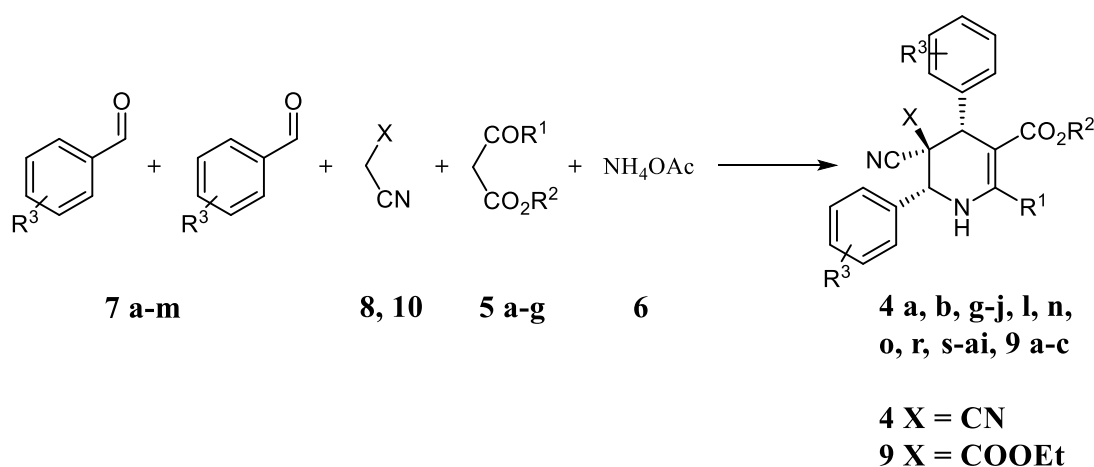


Схема 7

При кипячении исходных соединений в MeOH образуются эфиры 2-замещенных-4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот **4** (X=CN) с двумя стереогенными центрами и диэфиры 5-циано-2,4,6-триарил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоксилатов **9** (X=COOEt) с тремя стереогенными центрами (схема 7, табл. 3). Новая

многокомпонентная реакция позволяет получить 1,4,5,6-тетрагидропиридины в одну стадию из дешевых и доступных исходных реагентов по домино-процессу с образованием трех С-С и двух С-N связей. Все реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Продукт **4** выделяли с выходом 44–90% простым фильтрованием после замораживания реакционной смеси. Продукт **9** был выделен с выходами 57% и 73%.

Поскольку в спектрах ЯМР соединений **4** и **9** наблюдается только один набор сигналов, мы предположили стереоселективное образование индивидуальных диастереомеров. Структура **4ag** показана на рисунке 2. Данные РСА показали, что структура **4ag** с двумя стереогенными центрами определена как этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-метокси)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (рис. 2, 3). На рис. 3 изображена элементарная ячейка кристаллической решетки **4ag**. Соединение **9c** представляет собой 5-этил 3-метиловый эфир (4*RS*,5*SR*,6*SR*)-5-циано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоновой кислоты (рис. 4). В обоих диастереомерах **4ag**, **9c** объемные арильные заместители находятся в стерически наименее затрудненных положениях по отношению друг к другу. «Сборка» из пяти молекул протекает с образованием 3С-С и 2С-N связей. Конечные ТГП имеют конфигурацию 4*SR*, 6*RS* (для **4**) и 4*RS*, 5*SR*, 6*SR* (для **9**).

Таблица 3. Псевдопятикомпонентный синтез тетрагидропиридинов **4**, **9**.

№	Альдегид	С-Н к-та	X	Ar	R ¹	R ²	Продукт	Выход
1.	7a	5a	CN	C ₆ H ₅	Me	Me	4a	80
2.	7h	5a	CN	2-MeC ₆ H ₄	Me	Me	4s	65
3.	7i	5a	CN	3-MeC ₆ H ₄	Me	Me	4t	76
4.	7b	5a	CN	4-MeC ₆ H ₄	Me	Me	4i	72
5.	7j	5a	CN	2-F	Me	Me	4u	69
6.	7c	5a	CN	3-FC ₆ H ₄	Me	Me	4j	71
7.	7k	5a	CN	3-ClC ₆ H ₄	Me	Me	4v	68
8.	7e	5a	CN	4-Br	Me	Me	4g	73
9.	7f	5a	CN	4-NO ₂	Me	Me	4h	76
10.	7l	5a	CN	3-Py	Me	Me	4w	62
11.	7a	5b	CN	C ₆ H ₅	Me	Et	4x	86
12.	7b	5b	CN	4-Me	Me	Et	4b	82
13.	7g	5b	CN	4-FC ₆ H ₄	Me	Et	4y	69
14.	7f	5b	CN	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Et	4z	63
15.	7a	5c	CN	C ₆ H ₅	Et	Me	4l	90
16.	7b	5c	CN	4-MeC ₆ H ₄	Et	Me	4aa	82
17.	7d	5c	CN	4-Cl	Et	Me	4ab	71
18.	7e	5c	CN	4-BrC ₆ H ₄	Et	Me	4n	82
19.	7f	5c	CN	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	Me	4ac	58
20.	7a	5d	CN	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Me	4o	76
21.	7m	5d	CN	4-OMe	C ₆ H ₅	Me	4ad	58
22.	7c	5d	CN	3-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Me	4ae	52
23.	7a	5e	CN	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Et	4af	58
24.	7m	5e	CN	4-OMeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Et	4ag	44
25.	7d	5e	CN	4-Cl	C ₆ H ₅	Et	4ah	81
26.	7a	5f	CN	C ₆ H ₅	4-BrC ₆ H ₄	Me	4r	62
27.	7b	5f	CN	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	Me	4ai	75
28.	7d	5g	CO ₂ Et	4-Cl	4-ClC ₆ H ₄	Me	9a	57
29.	7e	5g	CO ₂ Et	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	Me	9b	73
30.	7e	5f	CO ₂ Et	4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	Me	9c	66

Условия реакции: альдегид **7** (6 ммоль), СН к-та **8**, **10** (3 ммоль), эфир 3-оксокарбоновой кислоты **5** (3 ммоль) и ацетат аммония **6** (6 ммоль) кипятили в 10 мл метанола в течении 2 часов.

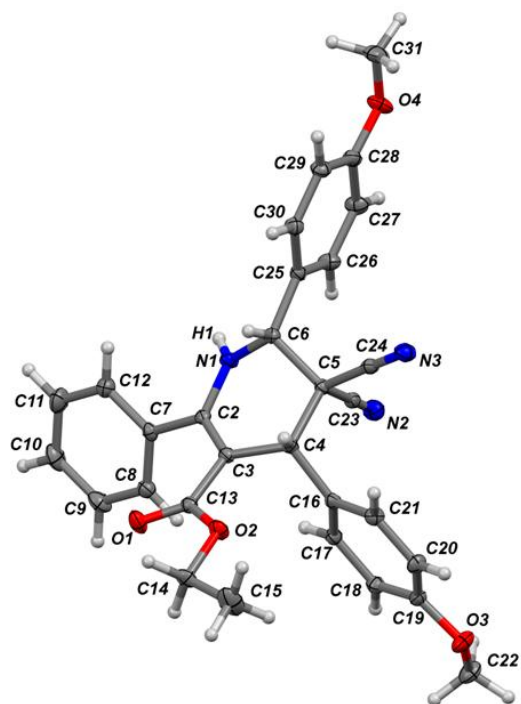


Рис.2 Структура этилового эфира (4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-метокси)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **4ag**

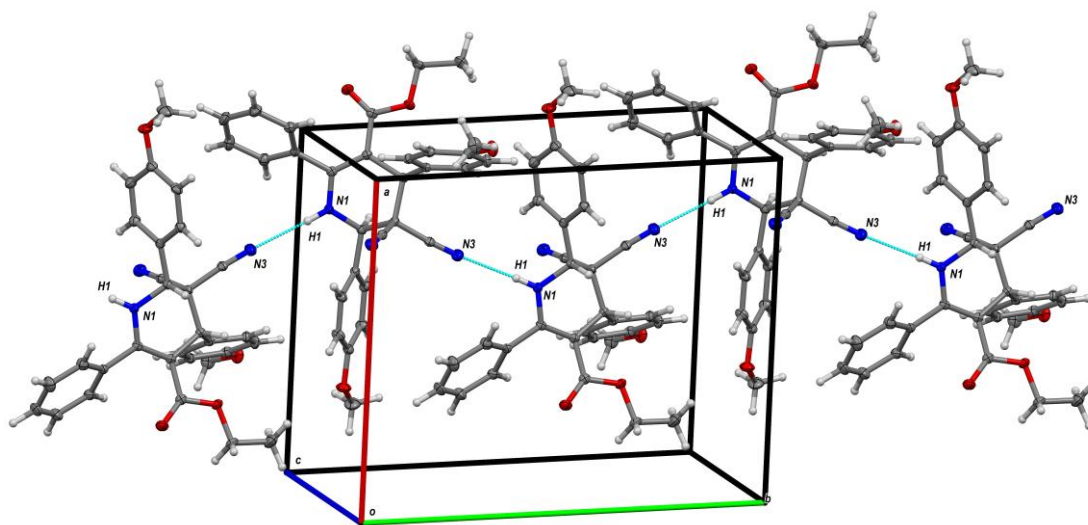


Рис.3 Элементарная ячейка кристаллической решетки **4ag** ($\rho=50\%$).

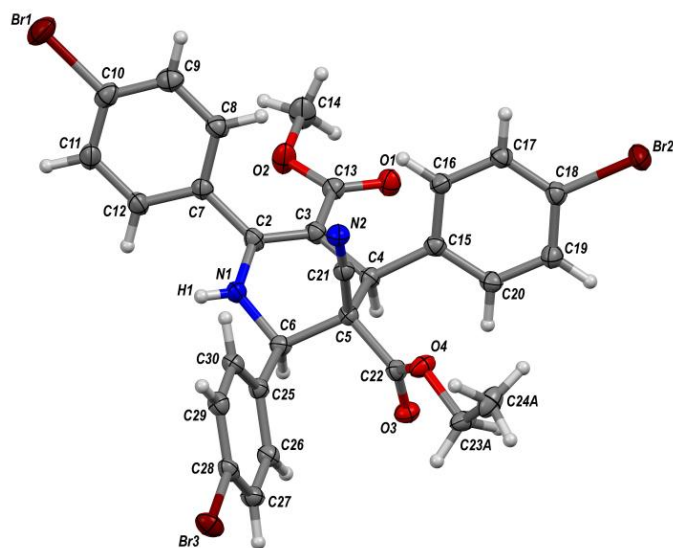


Рис.4 Структура 5-этил 3-метилового эфира (4*RS*,5*SR*,6*SR*)-5-циано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-карбоновой кислоты **9c**.

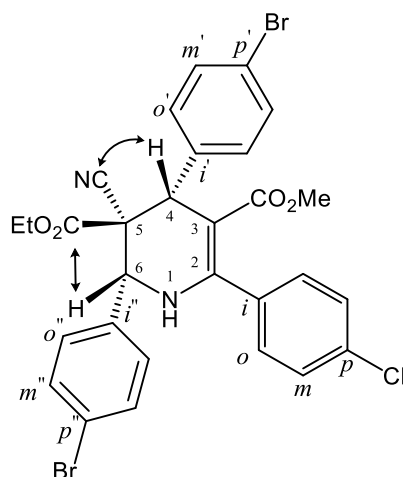


Рис.5 Протон-углеродная корреляция ЯМР НМВС соединения **9b**.

Также было проведено дополнительное исследование ЯМР. Полное определение сигналов ЯМР для **9b** было выполнено с использованием методов ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC, спектры **9b** представлены в Приложении (стр. 116-118). Были идентифицированы сигналы тетрагидропиридинового цикла в спектрах ^1H и ^{13}C . Протон-углеродные корреляции НМВС соединения **9b** изображены на рис. 5.

Для подтверждения предложенного механизма мы провели реакцию между альдегидами **7**, малононитрилом **8**, арилсодержащими эфирами 3-оксокарбоновых кислот **5** и ацетатом аммония в метаноле при комнатной температуре (схема 8, табл. 4). Во всех случаях при перемешивании реакционной массы в течение 40–45 мин выпадал белый осадок. В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединений **11** наблюдается один набор сигналов, свидетельствующий об образовании одного диастереомера. Структура **11d** показана на (рис. 6). Данные рентгеноструктурного анализа показали, что структура **11d** с четырьмя стереогенными центрами является метиловым эфиром (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

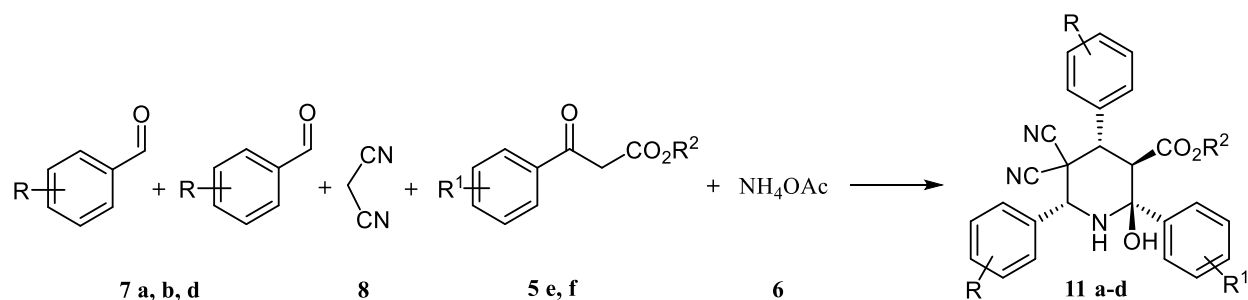


Схема 8

Таблица 4. Псевдопятикомпонентный синтез 2-гидроксипиперидинов.

№	Альдегид	С-Н к-та	Ar	Ar ¹	R ²	Продукт	Выход %
1	7a	5e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Et	11a	72
2	7b	5e	4-MeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Et	11b	61
3	7d	5e	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Et	11c	56
4	7b	5f	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	Me	11d	87

Условия реакции: альдегид **7** (6 ммоль), малононитрил **8** (3 ммоль), эфир 3-оксокарбоновой кислоты **5** (3 ммоль) и ацетат аммония **6** (6 ммоль), комнатная температура, 10 мл метанола. Перемешивании в течении 40-45 мин.

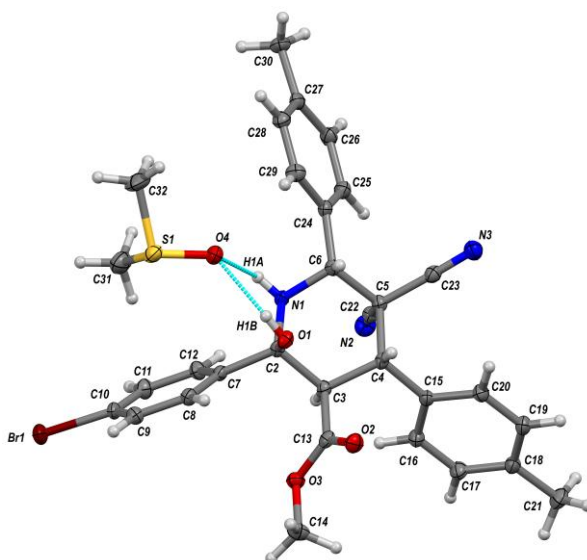


Рис.6 Структура метилового эфира (2*SR*, 3*RS*, 4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты **11d**. Водородная связь между молекулами **11d** и ДМСО ($\rho = 50\%$).

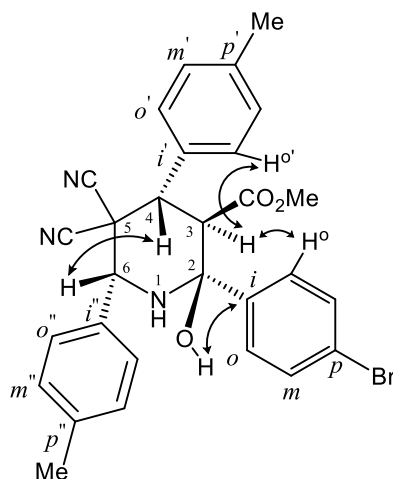


Рис.7 Протонная корреляция ЯМР NOESY и протон-углеродная корреляция ЯМР НМВС соединения **11d**.

Было проведено дополнительное исследование ЯМР-спектроскопии, включая методы 2D ЯМР, такие как ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C НМВС и ^1H - ^1H NOESY, спектры **11d** представлены в Приложении (стр. 119-121). Корреляции NOESY и НМВС изображены на рис. 7.

Следует отметить, что при введении в реакцию алкилзамещенных эфиров 3-оксокарбоновой кислоты **5** (Схема 7, $R_1 = \text{Alk}$), 2-гидроксипиперидин **11** не удается зафиксировать. По-видимому, арильный заместитель в

положении 2 является «стабилизатором» молекулы в целом. Таким образом, мы обнаружили, что 2-гидроксипиперидины **11** образуются в результате «быстрой» домино-последовательности: конденсации Кнёвенагеля, присоединения Михаэля, реакции Манниха и внутримолекулярной циклизации. Эта последовательность реакций проходит всего за 40 минут при комнатной температуре. Необычные результаты были получены при оставлении одной из реакционных смесей на длительное время без перемешивания. ТСХ-мониторинг реакционной смеси, содержащей 4-метилбензальдегид **7b**, малонитрил **8**, метил-3-(4-бромфенил)-3-оксопропаноат **5f** и ацетат аммония в метаноле, через полтора месяца выдержки при комнатной температуре показал наличие нового вещества, отличное (по ТСХ) от 2-гидроксипиперидина **11d** и конечного 1,4,5,6-тетрагидропиридина **4ai**. Мы наблюдали за этой реакцией в течение 4,5 месяцев. Отбирая пробы осадка из реакционной смеси и анализировали их с помощью ЯМР 1H спектроскопии (рис. 8).

Мы обнаружили полную конверсию 2-гидроксипиперидина **11d** в течение недели. В осадке из реакционной смеси наблюдали набор сигналов неизвестного соединения **12** и 1,4,5,6-тетрагидропиридина **4ai**. Далее в течение 4-х месяцев мы наблюдали медленную трансформацию из **12** в **4ai**. Для выделения соединения **12** мы сделали следующее предположение. В условиях реакции ацетат аммония диссоциирует на аммиак и уксусную кислоту. Аммиак расходуется на образование шестичленного азотсодержащего кольца, а уксусная кислота остается в реакционной смеси. Поэтому дегидратацию **11d** в **4ai** следует проводить в кислых условиях. Кислотность реакционной среды должна влиять на ход реакции (схема 10, табл. 5). Действительно, при кипячении **11d** в метаноле в отсутствие кислоты в течение 2 ч конверсии не наблюдалось (табл. 3, запись 1). При подкислении 2 экв. уксусной кислоты соединение **11d** полностью израсходовалось после кипячения с обратным холодильником в течение 2 ч (табл. 5, № - 2, контроль ТСХ, элюент гексан –

этилацетат, 3:1). Наблюдается образование интермедиата **12**. Увеличение количества кислоты привело к полной конверсии **12** в **4ai** в течении двух часов (табл. 5).

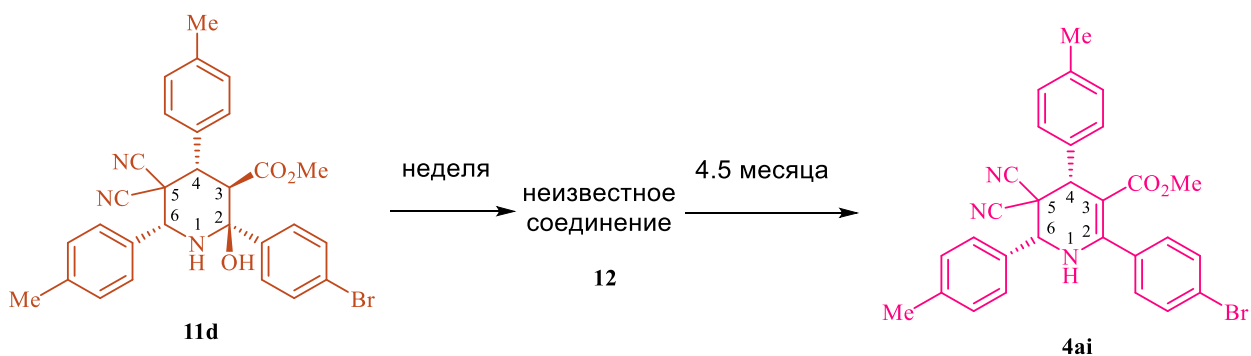


Схема 9

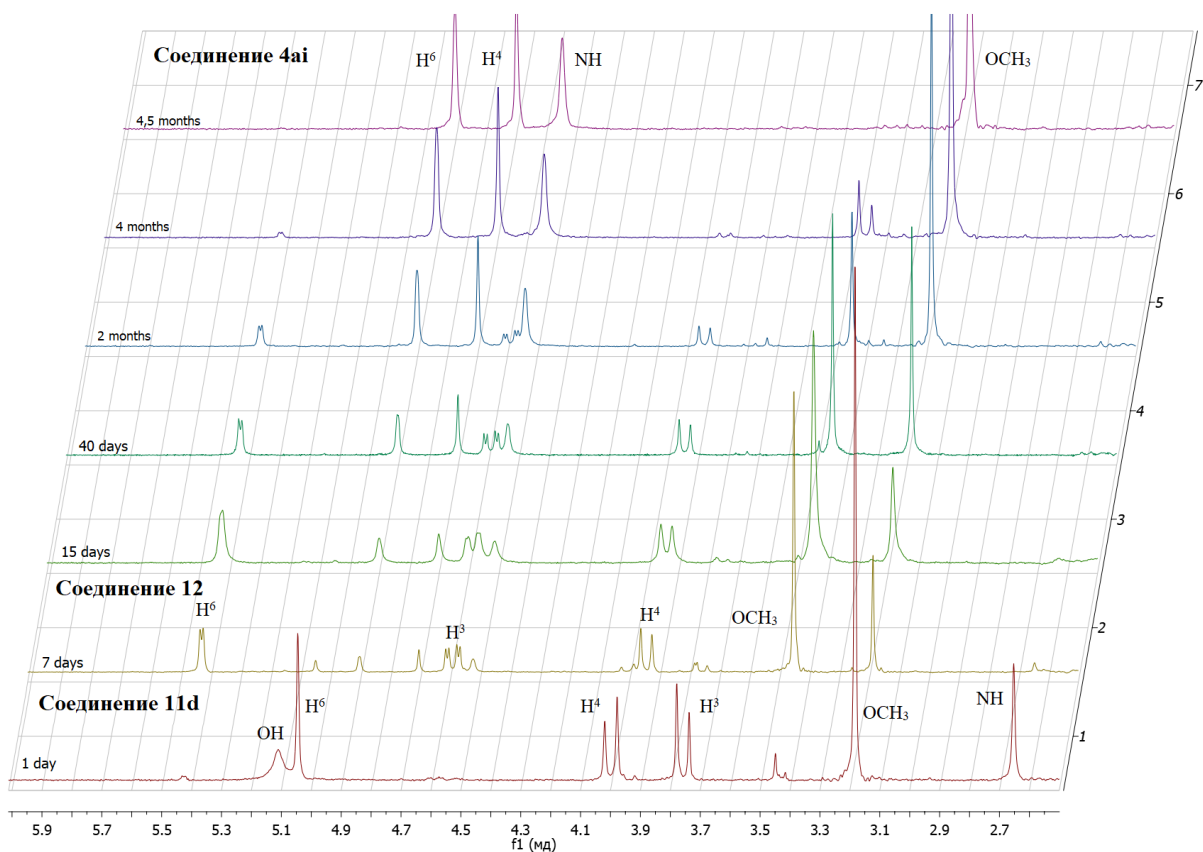


Рис.8 ^1H ЯМР-мониторинг характеристических сигналов **11d**, неизвестного соединения **12** и **4ai** в течении 4,5 месяцев.

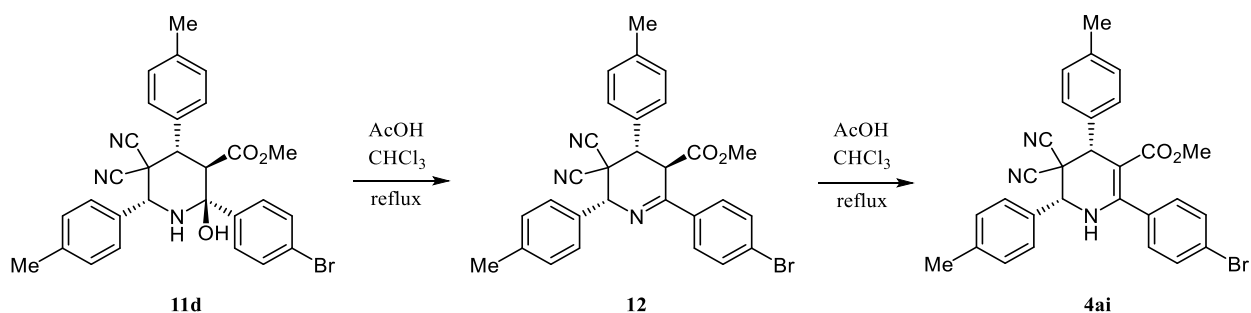


Схема 10

Таблица 5. Дегидратация метилового эфира (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенилпиперидин-3-карбоксилата **11d**.

№	AcOH, mol.eq.	Время, ч	Тетрагидропиридин	Выход (%)
1	0	2	-	-
2	2	2	12	90
3	4	2	12	88
4	10	2	12/4ai = 1:1	90
5	10	4	12/4ai = 1:1.5	92
6	25	2	12/4ai = 1:2	88
7	50	2	4ai	92

Условия реакции: **11d** (1 ммоль), MeOH (8 мл), кипячение.

Структура **12** показана на рисунке 9. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что структура **12** с тремя стереогенными центрами определена как метил (3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат. Структура **12** является изомером **4ai**.

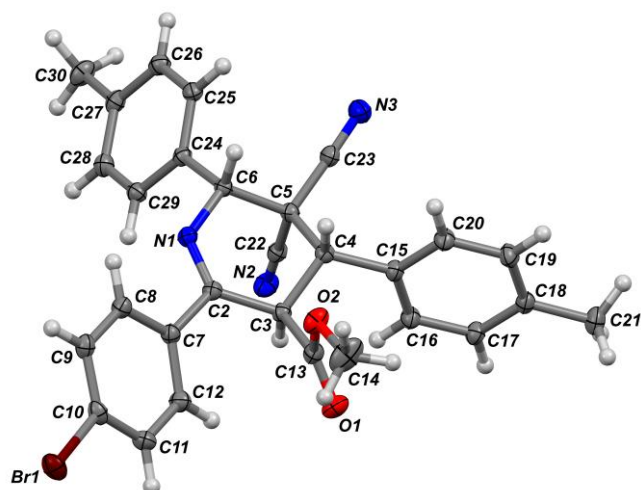


Рис. 9. Структура метилового эфира-(3*RS*, 4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **12**.

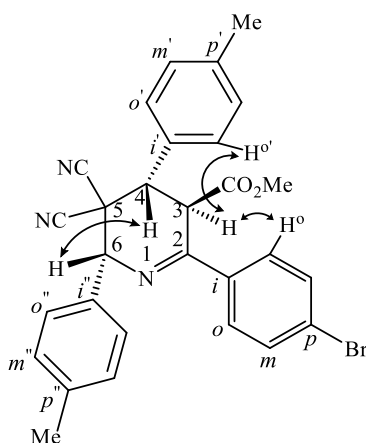


Рис. 10. Корреляция протонов ЯМР NOESY соединения **12**.

Пространственное расположение H^3 , H^4 и H^6 было определено с помощью эксперимента 2D NOESY. Был обнаружен эффект NOE между H^6 с H^4 и отсутствие эффекта с H^3 , в то время как H^3 имел NOESY как с $H^{o'}$, так и с H^o . 1H , ^{13}C , 1H - 1H COSY, 1H - ^{13}C HSQC и 1H - 1H NOESY спектры **12** представлены в Приложении (стр. 122-124).

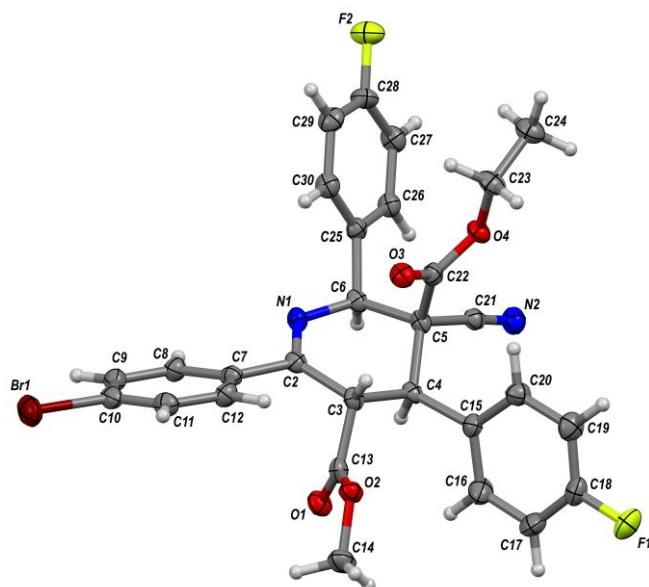


Рис. 11. Структура 5-этилового 3-метилового эфира-(3*SR*, 4*RS*, 5*SR*, 6*SR*)-5-циано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-фтор)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-карбоновой кислоты **13**.

Аналогичным образом мы исследовали мультикомпонентную реакцию между 4-фторбензальдегидом **7g**, этилцианоацетатом **10b**, метил-3-(4-бромфенил)-3-оксопропаноатом **5f** и ацетатом аммония в метаноле при комнатной температуре. ТСХ и ¹H ЯМР-мониторинг позволили установить промежуточное соединение **13**. Структура **13** показана на рисунке 11. При введении в многокомпонентную реакцию этилцианоацетата образования промежуточного замещенного 2-гидроксипиперидина не наблюдалось.

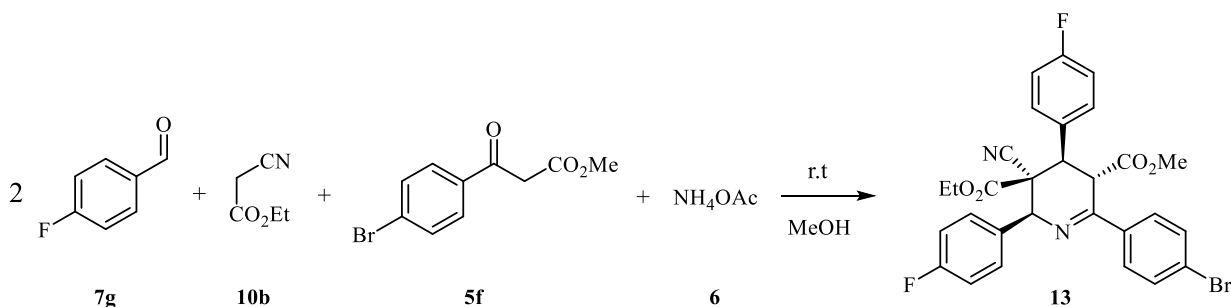


Схема 11

Таким образом, мультикомпонентная реакция между альдегидом **7**, циано-С-Н кислотами **8**, **10** (малонитрилом или этилцианоацетатом),

эфирами 3-оксокарбоновых кислот **5** и ацетатом аммония представляет собой шестистадийный домино-процесс (схема 10). На первом этапе происходит конденсация Кнёвенагеля между альдегидами и циано-С-Н кислотой. Ацетат аммония является катализатором этой реакции. Образуется цианоолефин **A**. Второй стадией процесса является присоединение по Михаэлю, С-Н кислоты **5** к стиrolу **A** с образованием аддукта Михаэля **B**. Последующая реакция Манниха **B**, альдегида **1** (второй эквивалент) и аммиака, образующегося из ацетата аммония, приводит к интермедиату **C**. Последний подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием замещенного 2-гидроксипиперидина **6**, который был выявлен и охарактеризован в данной работе впервые. Аналогичная последовательность конденсации Кнёвенагеля — присоединения Михаэля — реакция Манниха — внутримолекулярная циклизация была описана Латыповой и соавт. при изучении многокомпонентной реакции 1,3-дикарбонильных соединений (два экв.), формальдегида и диаминов с образованием замещенных бис-1,2,3,4-тетрагидропиперидинов. Ни один из промежуточных продуктов не был выделен, так как в реакционной массе через 10–30 мин от начала реакции находилось много соединений (методом ТСХ), выделить которые практически невозможно из-за быстрой скорости реакции. Полизамещенные 2-гидроксипиперидины **6** были выделены до 87% после перемешивания при комнатной температуре в течение 40 мин (см. табл. 5). Пятый этап домино-процесса - дегидратация. Нами установлено образование 3,4,5,6-тетрагидропиперидинов **7**, **8**. В результате конечной изомеризации образуются 1,4,5,6-тетрагидропиперидины **4**, **5**. Было установлено, что первые четыре стадии протекают быстро за 40-45 мин при комнатной температуре. Дегидратация 11 в 12, 13 протекает в течение примерно 7 дней. И самая медленная стадия изомеризации 12 в 4, 5 соответственно протекает за 4,5 месяца.

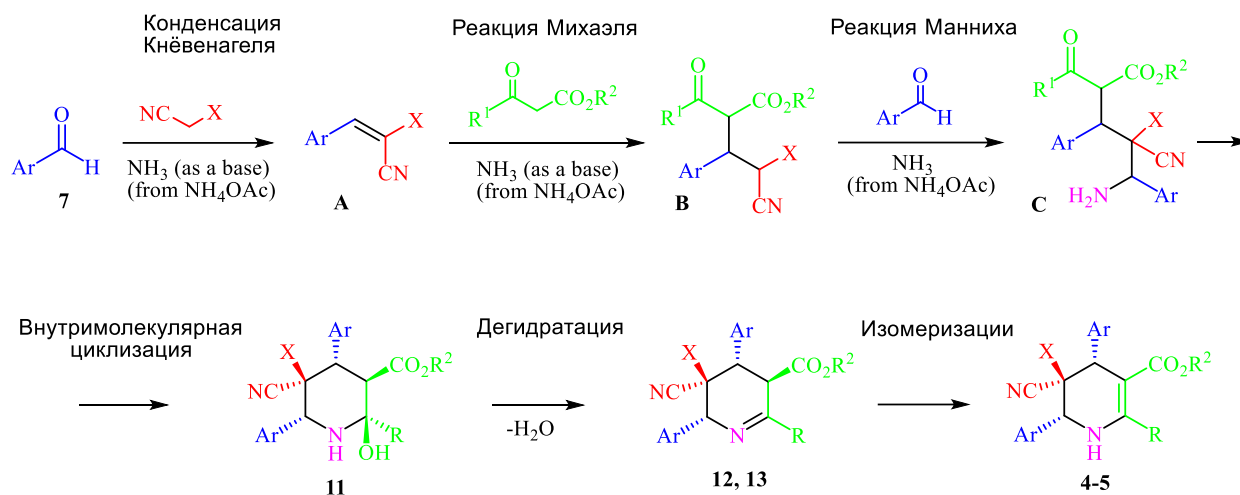


Схема 12

2.4 Мультикомпонентная реакция с этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноатом с образованием 2-гидроксипиперидина.

Пиперидин и его производные играют важную роль в открытии лекарственных средств, обладающих различной биологической активностью. 2-Гидроксипиперидины представляют собой печеночные метаболиты, обладающие биологической активностью и функциональными свойствами. Хорошо известно, что введение фтора в органические молекулы часто приводит к резким изменениям их физических, химических и биологических свойств. В частности, трифторметильная группа является ключевой структурной единицей во многих фторированных соединениях, имеющих биологическое и фармацевтическое значение. В результате фторсодержащие гетероциклы в настоящее время широко признаны важными органическими молекулами, демонстрирующее биологическую активность с потенциалом для применения в медицине и сельском хозяйстве.

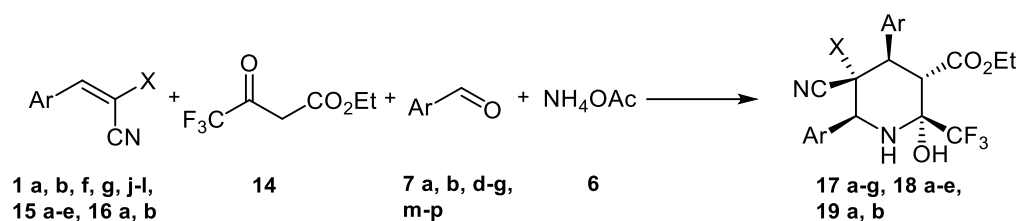


Схема 13

Таблица 6. Мультикомпонентный синтез замещенных 2-гидрокси-2-трифторметилпиперидинов

№	Олефин	Альдегид	Ar	X	Продукт	Выход
1	1a	7a	C ₆ H ₅	CN	17a	64
2	1b	7b	4-MeC ₆ H ₄	CN	17b	57
3	1j	7n	2-OMeC ₆ H ₄	CN	17c	65
4	1k	7o	3-OMeC ₆ H ₄	CN	17d	71
5	1l	7m	4-OMeC ₆ H ₄	CN	17e	55
6	1f	7g	4-FC ₆ H ₄	CN	17f	84
7	1g	7f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CN	17g	47
8	15a	7a	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	18a	79
9	15b	7b	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18b	69
10	15c	7d	4-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18c	72
11	15d	7e	4-BrC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18d	55
12	15e	7f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CO ₂ Me	18e	43
13	16a	7p	2-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	19a	35
14	16b	7d	4-ClC ₆ H ₄	CO ₂ Et	19b	55

Условия реакции: олефин (3 ммоль), этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (3 mmol), альдегид (3 ммоль), NH₄OAc (6 ммоль), MeOH (7 мл), кип. 2 ч.

Был проведен четырехкомпонентный стереоселективный
 одностадийный синтез замещенных 2-гидрокси-2-
 (трифторметил)пиперидинов с использованием цианоолефинов
 (арилиденмалонитрилов или арилиденцианоацетатов), этил 4,4,4-трифтор-
 3-оксобутаноата, ароматических альдегидов и ацетата аммония в качестве
 источника азота для пиперидинового цикла. Метод позволяет получать
 этил(2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5,5-дициано-2-гидрокси-2-

(трифторметил)пиперидин-3-карбоксилаты с четырьмя стереогенными центрами и диалкил(2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5-циано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилаты с пятью стереогенными центрами в виде отдельных диастереомеров. Продукты очищали простой фильтрацией, и колоночная хроматография полностью исключалась.

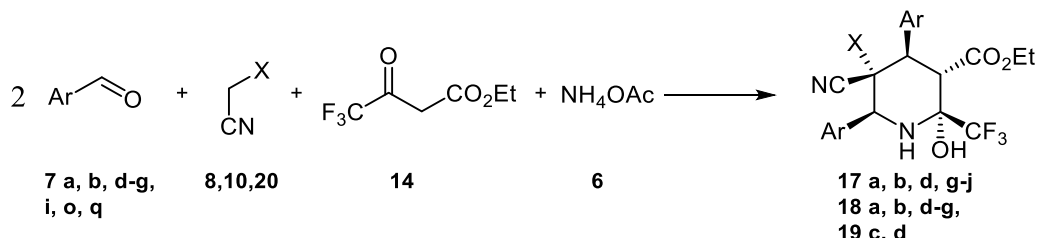


Схема 14.

Таблица 7. Мультикомпонентная реакция альдегидов, СН к-ты, этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, ацетата аммония в 5-замещенный этил-5-циано-4,6-диарил-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксилаты.

№	Альдегид	СН к-та	Ar	X	Продукт	Выход
1	7a	8	C ₆ H ₅	CN	17a	54
2	7i	8	3-MeC ₆ H ₄	CN	17h	67
3	7b	8	4-MeC ₆ H ₄	CN	17b	47
4	7o	8	3-OMeC ₆ H ₄	CN	17d	61
5	7d	8	4-ClC ₆ H ₄	CN	17i	57
6	7e	8	4-BrC ₆ H ₄	CN	17j	52
7	7f	8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CN	17g	37
8	7a	10	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	18a	69
9	7b	10	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18b	59
10	7o	10	3-OMeC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18f	72
11	7g	10	4-FC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18g	70
12	7e	10	4-BrC ₆ H ₄	CO ₂ Me	18d	45
13	7f	10	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CO ₂ Me	18e	33
14	7g	20	4-FC ₆ H ₄	CO ₂ Et	19c	52
15	7q	20	4-Py	CO ₂ Et	19d	17

Условия реакции: альдегид (6 ммоль), циано С-Н кислота (3 ммоль), этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (3 ммоль), NH₄OAc (6 ммоль), MeOH (7 мл), кип., 2 ч.

На схеме 14 представлен псевдопятикомпонентный синтез этил 5,5-дициано-4,6-диарил-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксилатов **17a, b, d, g-j** с четырьмя стереогенными центрами и диалкил-4,6-диарил-5-циано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилаты **18a, b, d-j, 19c, d** с пятью стереогенными центрами (схема 14, табл. 7). В данной реакции пиперидин **17-19** получены непосредственно из альдегидов и циано С-Н кислот с образованием 3С-С и 2С-Н связей.

Реакцию проводили при кипячении в течение 2 ч в метаноле. Все реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии ТСХ и ЯМР. Продукты **17, 18, 19** были выделены с выходом 17–84% простым фильтрованием после замораживания реакционной смеси. В ЯМР спектрах соединениях **17, 18, 19** наблюдается только один набор сигналов.

Структура 2-гидрокси-пиперидина **17d** и **18c** была определена с помощью двухмерной корреляционной методики ЯМР NOESY. NOE-взаимодействия между протонами показаны стрелками на Рис. **12** и **13**. Взаимодействие между протонами 4 и 6 пиридинового кольца и протоном ОН-группы. ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H NOESY спектры **17d** и **18c** представлены в Приложении (стр. 125-137).

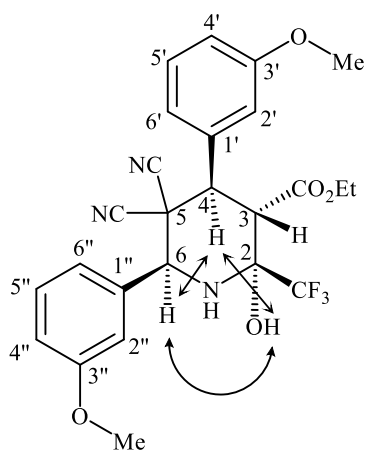


Рис.12. ^1H - ^1H корреляция в NOESY **17d**.

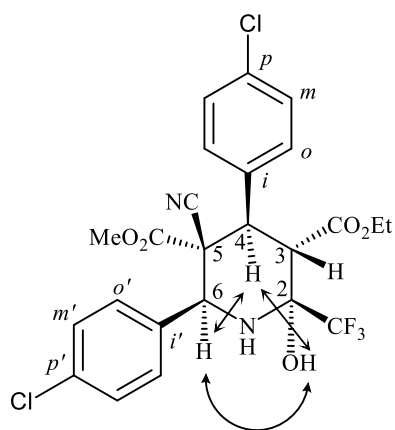


Рис.13. ^1H - ^1H корреляция в NOESY **18c**.

Данные рентгеноструктурного анализа показали, что структура **17d** на рисунке 14 с четырьмя стереогенными центрами определена как этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-гидрокси-4,6-бис(3-метоксифенил)-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

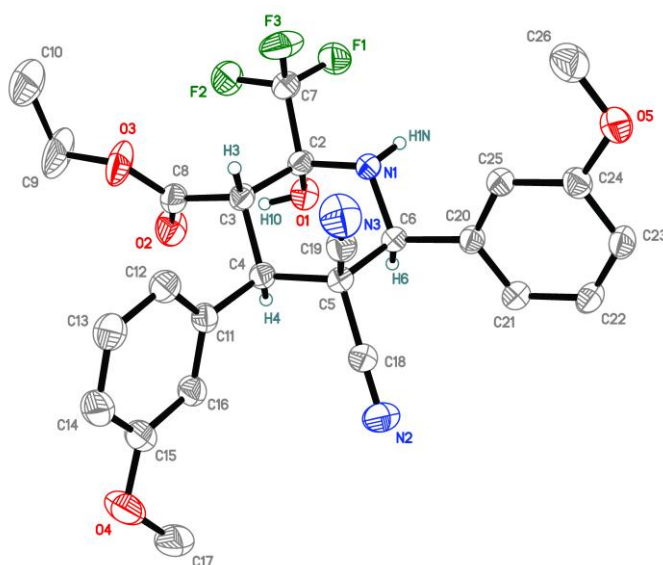


Рис.14. Структура этилового эфира (2*RS*, 3*SR*, 4*RS*, 6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(3-метокси)фенил-пиперидин-3-дикарбоновой кислоты **17d**.

Структура **18d** показана на рисунке 15. PCA показал, что структура **18d** с пятью стереогенными центрами представляет собой 3-этиловый 5-метилвый диэфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-бромфенил)-5-циано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилат. В обоих диастереоизомерах

17d, **18d** наблюдали объемные арильные заместители в стерически наименее затрудненных положениях друг относительно друга. Мы предполагаем, что образование изомеров с цис-конфигурацией 2-гидрокси- и 3-карбэтоксигрупп также связано с наличием между ними водородной связи.

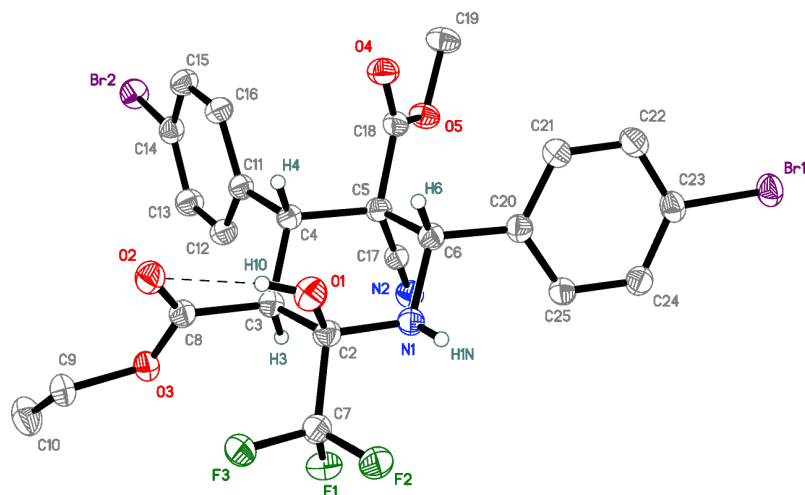


Рис.15. Структура 3-Этиловый5-метилоыйэфир (2*RS*, 3*SR*, 4*RS*, 5*RS*, 6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-бром)фенил-пиперидин-3,5-карбоновойкислоты **18d**.

На схеме 15 представлен возможный путь реакции. Механизм аналогичен выше представленной схеме 12. Особо следует отметить, что домино-процесс останавливается на стадии образования 2-гидрокси-2-трифторметилпроизводного **17**, **18**, **19**. В отличие от нефторированных аналогов, где реакция продолжалась с последующей дегидратацией до 3,4,5,6-тетрагидропиридинов и медленной изомеризацией при комнатной температуре до 1,4,5,6-тетрагидропиридинов. Подкисление реакционной среды также способствовало продолжению реакции. Но попытки провести дегидратацию **17**, **18**, **19** в любом из 2-трифторметилтетрагидропиридинов не увенчались успехом. Непрерывное кипячение или подкисление **17**, **18**, **19** не приводило к его конверсии.[121, 122]

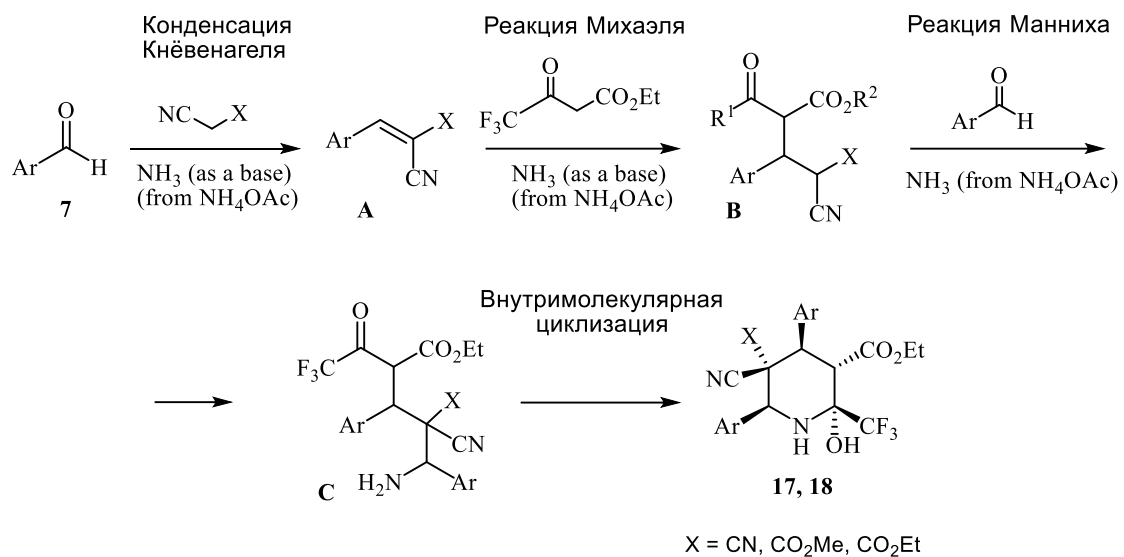


Схема 15

Глава 3. Экспериментальная часть

Температуры плавления измерены на аппарате GallenkampТпл капиллярным методом. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , а также двумерные корреляционные ЯМР спектры, получены на приборах “Bruker AM-300”, “Bruker Avance II 300”, “Bruker Avance II 400”, “Bruker DRX500” и “Bruker Avance 600” в растворах дейтеродиметилсульфоксида или дейтерохлороформа. Химические сдвиги в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР приведены в шкале δ (м.д.) относительно ТМС. Константы спин-спинового взаимодействия J приводятся в Гц. ИК-спектры зарегистрированы на спектрофотометре “Bruker ALPHA-T FTIR”. Использовалась прессовка с KBr. Частоты поглощения приведены в cm^{-1} . Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) зарегистрированы на “Bruker microTOF II” спектрометре. Внешняя и внутренняя калибровка осуществлена с помощью калибровочного раствора для ионизации электроспреем фирмы Fluka. Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИОХ РАН. Рентгеноструктурный анализ осуществлен м.н.с. Головешкиным А. С. и м.н.с. Ушаковым И. Е. в Лаборатории рентгеноструктурных исследований отдела физических и физикохимических методов изучения строения веществ ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН. Исследования проводили на дифрактометре Bruker APEX-II CCD. Двумерные корреляционные ЯМР спектры зарегистрированы лаборатории инженером отдела структурных исследований ИОХ РАН Фахрутдиновым А. Н. Исходные реагенты и катализаторы приобретены в фирмах «Sigma Aldrich», «Merk», «Acros Organic», «Fluka», «Alfa Aesar», либо являются реактивами марки «ч».

3.1 Общая методика синтеза тетрагидропиридинов

Трехкомпонентный синтез эфиров 2-алкил-4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот (4 a-h)

Смесь бензилиденмолонитрила **1** (3 ммоль), 2-ацетил-3-акрилата **2** (3 ммоль) и 25% водного аммиака **3** (3 ммоль) перемешивали в 5 мл MeOH при комнатной температуре в течение двух часов. Далее реакцию смесь охлаждали до -10 °С в течении одного часа, после осадок фильтровали и сушили.

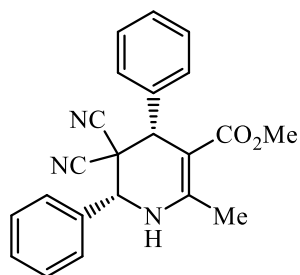
Четырехкомпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот (4 a, b, f-r)

Смесь бензилиденмолонитрила **1** (3 ммоль), ацетоуксунного эфира **5** (3 ммоль), бензальдегида **7** (3 ммоль) и ацетата аммония (6 ммоль) кипятили в 10 мл метанола в течение двух часов. Далее реакцию смесь охлаждали до -10 °С в течении одного часа, после осадок фильтровали и сушили.

Псевдопятikomпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот (4 a, b, g-j, l, n, o, r, s-ai, 9 a-c)

Смесь ароматического альдегида, циано С-Н кислоты, ацетоуксунного эфира и ацетата аммония кипятили в 10 мл метанола в течение двух часов. Далее реакцию смесь охлаждали до -10 °С в течении одного часа, после осадок фильтровали и сушили.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4a)

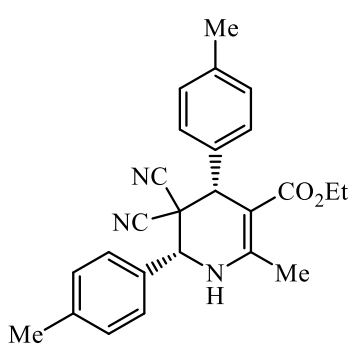


Выход 0.84г (79%) белый порошок, М.р 218–219 °С.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300.13 МГц): δ = 2.32 (с, 3H, CH₃), 3.11 (с, 3H, OCH₃), 4.83 (с, 1H, CH), 5.27 (с, 1H, CH), 7.28-7.340 (м, 4H, Ar + NH), 7.52 (д, 1H, J = 5.9 Гц, 4H, Ar), 7.63 (д, 1H, J = 4.4 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃,

100.62 МГц): $\delta = 20.3, 48.0, 50.5, 51.1, 61.9, 97.8, 111.8, 113.7, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6$ (с, 2С), 129.4 (с, 2С), $130.8, 133.5, 137.7, 152.0, 166.8$ м.д; ИК (KBr): $\nu = 3322, 2253, 1645, 1456, 1247$ cm^{-1} . MS (ESI) m/z . Найдено $[M + H]^+$ 358.1543 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 358.1550.

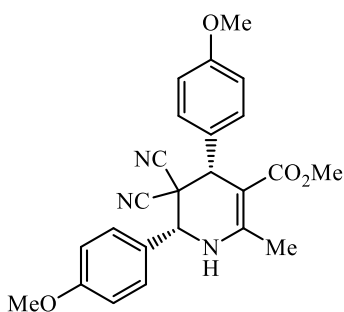
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4b)



Выход 0.83 г (70%) белый порошок, М.р 224–225 °С.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 0.59$ (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 2.31 (с, 6H, 2 CH_3), 2.37 (с, 3H, CH_3), 3.64 (кд, $J_1 = 12.2$ Гц, $J_2 = 6.6$ Гц, 2H, OCH_2), 4.76 (с, 1H, CH), 5.21 (с, 1H, CH), 7.20 (дд, $J_1 = 11.0$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 4H, Ar), 7.33 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (с, 1H, NH), 7.52 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 13.4, 18.9, 20.6, 20.8, 48.0, 48.9, 58.1, 59.3, 94.5, 113.0, 114.1, 128.2$ (с, 2С), 128.6 (с, 2С), 129.1 (с, 2С), 129.6 (с, 2С), $131.4, 136.2, 137.0, 139.5, 153.6, 165.8$ м.д. ИК (KBr): $\nu = 3366, 2263, 1676, 1448, 1250$ cm^{-1} . Найдено $[M + H]^+$ 400.2011 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 400.2020.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-метокси)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4с)

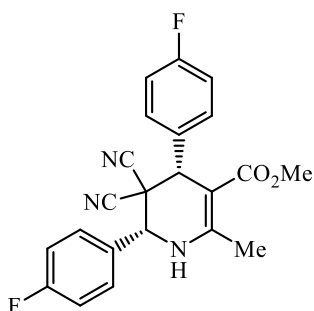


Выход 0.82 г (66%) белый порошок, М.р 155–156 °С.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 2.29$ (с, 3H, CH_3), 3.14 (с, 3H, OCH_3), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 4.73 (с, 1H, CH), 5.17 (с, 1H, CH), 6.92 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.21 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.40 (с, 1H, NH), 7.54 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц, Ar) м.д. ^{13}C -NMR(CDCl_3 , 75.47 MHz): $\delta = 20.2, 48.7, 50.4, 50.6, 55.2, 55.4, 61.3, 97.8, 112.2, 114.0$ (с, 2С), $114.0, 114.7$ (с, 2С), $125.5, 128.9$ (с, 2С), 129.2 (с, 2С), $129.8, 151.8, 159.5, 161.3,$

167.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3417, 2253, 1445, 1432, 1250 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 418.1762 HRMS (ESI) вычислено для $C_{24}H_{23}N_3O_4^+$: 418.1761.

Метилвый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-фтор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4d)

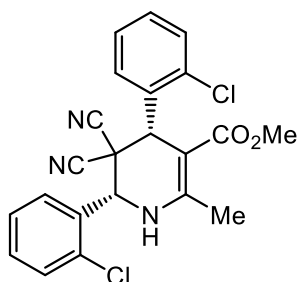


Выход 0.92 g (78%) белый порошок, М.р 210–211 °С.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 2.34$ (с, 3H, CH_3), 3.18 (с, 3H, OCH_3), 4.87 (с, 1H, CH), 5.33 (с, 1H, CH), 7.25 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.33-7.45 (м, 4H, Ar), 7.62 (с, 1H, NH), 7.69 (дд, $J_1 = 5.5$ Гц, $J_2 = 2.9$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 19.2, 47.9, 48.2, 49.9,$

58.7, 94.3, 112.8, 113.9, 115.2 (д, $J_{\text{C-F}}^2 = 22.1$ Гц, 2C), 115.7 (д, $J_{\text{C-F}}^2 = 22.1$ Гц, 2C), 130.5 (д, $J_{\text{C-F}}^3 = 8.8$ Гц, 4C), 135.2 (д, $J_{\text{C-F}}^4 = 3.3$ Гц, 2C), 154.1, 161.7 (д, $J_{\text{C-F}}^1 = 245.5$ Гц, 1C), 163.0 (д, $J_{\text{C-F}}^1 = 245.5$ Гц, 1C), 166.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3351, 2251, 1692, 1254, 1223 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 394.1358 HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{17}F_2N_3O_2^+$: 394.1362.

Метилвый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(2-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4e)

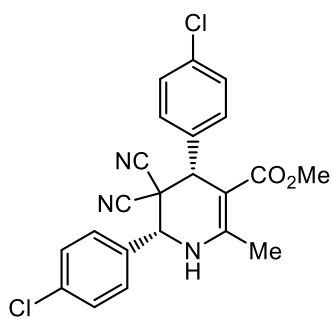


Выход 0.93 g (73%) белый порошок, М.р 230–231 °С.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300.13 МГц): $\delta = 2.41$ (с, 3H, CH_3), 3.29 (с, 3H, OCH_3), 4.37 (с, 1H, CH), 5.51 (с, 1H, CH), 5.60 (с, 1H, NH), 7.29 (д, $J = 4.5$ Hz, 2H, Ar), 7.44-7.50 (м, 3H, Ar), 7.51-7.59 (м, 2H, Ar), 7.94 (дд, $J_1 = 6.1$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 1H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц): $\delta = 20.1, 44.8, 45.7, 50.6, 57.3, 98.3, 112.0,$

112.4, 127.1, 128.0 (с, 2C), 128.1, 129.5, 129.9, 130.6, 131.0, 131.7, 134.9, 135.0, 135.3, 152.8, 166.3 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3410, 2250, 1476, 1712, 1240, 745 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 426.0764 HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2$: 426.0771.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4f)

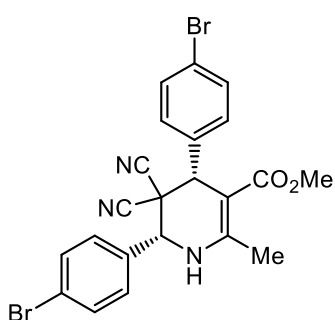


Выход 0.92 г (72%) белый порошок, М.р181-182°С.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300.13 МГц): δ = 2.33 (с, 3H, CH₃), 3.17 (с, 3H, OCH₃), 4.86 (с, 1H, CH), 5.31 (с, 1H, CH), 7.32 (д, *J* = 7.74 Гц, 2H, Ar), 7.47 (д, *J* = 8.22 Гц, 2H, Ar), 7.64 (с, 4H, Ar + NH) м.д. ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 75.47 МГц): δ = 19.7, 48.0, 48.7, 50.4, 59.1, 94.4, 113.1,

114.1, 128.8 (с, 2C), 129.2 (с, 2C), 129.7 (с, 2C), 130.6 (с, 2C), 132.9, 133.5, 135.3, 138.5, 154.8, 166.6 м.д. ИК (KBr): ν = 3403, 2250, 1708, 1459, 1253, 836 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 426.0765 HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₇Cl₂N₃O₂⁺: 426.0771.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4g)

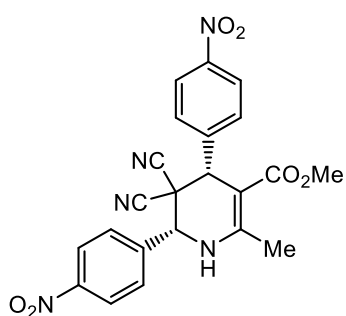


Выход 1.34 г (87%) белый порошок, М.р197–198 °С.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300.13 МГц): δ = 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.19 (с, 3H, OCH₃), 4.85 (с, 1H, CH), 5.31 (с, 1H, CH), 7.27 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.60 (дд, *J*₁ = 8.5 Гц, *J*₂ = 2.9 Гц, 4H, Ar), 7.66 (с, 1H, NH), 7.79 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-NMR(CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 20.4, 47.7, 50.4,

50.8, 61.2, 97.4, 111.6, 113.4, 122.6, 125.3, 129.5 (с, 4C), 131.9 (с, 2C), 132.1, 132.7 (с, 2C), 136.8, 152.4, 166.5 м.д. ИК (KBr): ν = 3408, 2250, 1685, 1250, 507 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 515.9726 HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₇Br₂N₃O₂⁺: 515.9741.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-нитро)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4h)

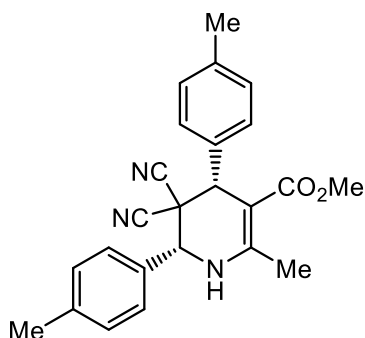


Выход 0.73 г (55%) белый порошок, М.р 250-251°С.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300.13 МГц): δ = 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.18 (с, 3H, OCH₃), 5.09 (с, H, CH), 5.54 (с, H, CH), 7.59 (д, *J* = 7.97 Гц, 2H, Ar), 7.9 (д, *J* = 8.95 Гц, 2H, Ar), 7.92 (с, 1H, NH), 8.3 (д, *J* = 8.37 Гц, 2H, Ar), 8.44 (д, *J* = 8.43 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 75.47 МГц): δ =

19.9, 47.0, 48.7, 50.5, 59.0, 94.0, 112.6, 113.6, 124.1 (с, 2C), 124.3 (с, 2C), 129.2 (с, 2C), 130.4 (с, 2C), 141.1, 147.7, 147.1, 149.1, 155.5, 166.3 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3362, 2250, 1671, 1348, 1249 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 448.1240 HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{17}N_5O_6^+$: 448.1252.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4i)

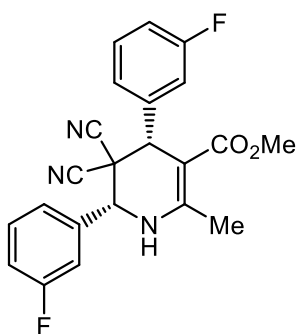


Выход 0.92 г (80%) белый порошок, М.р 208-210 °С.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 2.30$ (с, 6H, 2CH₃), 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.13 (с, 3H, OCH₃), 4.75 (с, 1H, CH), 5.19 (с, 1H, CH), 7.21-7.14 (м, 4H, Ar), 7.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar), 7.44 (с, 1H, NH), 7.51 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): $\delta = 20.3,$

21.2, 21.3, 48.4, 50.5, 50.8, 61.7, 97.8, 112.1, 113.9, 127.7 (с, 2C), 129.3, 130.0, 130.7, 134.7, 138.0, 140.8, 151.8, 167.0 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3358, 2248, 1679, 1450, 1248 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 386.1857 HRMS (ESI) вычислено для $C_{24}H_{23}N_3O_2^+$: 386.1863.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(3-фтор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4j)



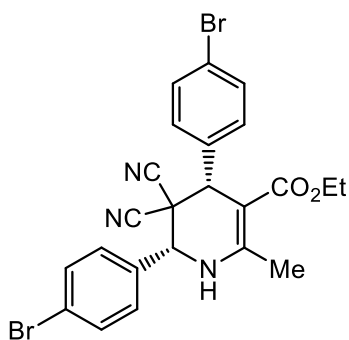
Выход 0.87 г (74%) белый порошок, М.р 174-176°С.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 2.34$ (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.17 (с, 3H, CH₃), 4.87 (с, 1H, CH), 5.32 (с, 1H, CH), 7.06 (д, $J = 10.11$ Гц, 1H, Ar), 7.13-7.7 (м, 8H, Ar + NH) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 19.1,$

47.7, 48.8, 50.4, 59.2, 93.9, 112.5, 113.5, 114.4 (д, $J_{\text{C-F}}^2 = 22.4, 1\text{C}$), 115.4 (д, $J_{\text{C-F}}^3 = 21.0, 1\text{C}$), 115.6 (д, $J_{\text{C-F}}^2 = 22.8, 1\text{C}$), 117.5 (д, $J_{\text{C-F}}^3 = 20.7, 1\text{C}$), 124.2 (д, $J_{\text{C-F}}^6 = 3, 1\text{C}$), 125.2 (д, $J_{\text{C-F}}^6 = 2.5, 1\text{C}$), 130.8 (д, $J_{\text{C-F}}^4 = 8.2, 1\text{C}$), 131.3 (д, $J_{\text{C-F}}^4 = 8.5, 1\text{C}$), 137.1 (д, $J_{\text{C-F}}^5 = 7.4, 1\text{C}$), 142.3 (д, $J_{\text{C-F}}^5 = 7, 1\text{C}$), 154.3, 162.2 (д, $J_{\text{C-F}}^1 = 244.4, 1\text{C}$), 162.3 (д, $J_{\text{C-F}}^1 = 243.6, 1\text{C}$), 166.0. м.д. ИК

(KBr): $\nu = 3349, 2252, 1693, 1453, 1248, 1157 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 394.1364 HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{17}F_2N_3O_2^+$: 394.1362.

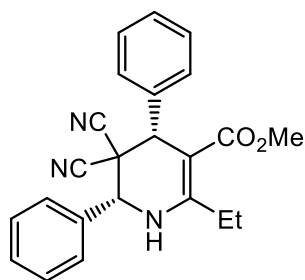
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4k)



Выход 1.46 г (92%) белый порошок, М.р 238-240°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3 300.13 МГц): $\delta = 0.73$ (т, $J = 6.84 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3), 3.72-3.92 (м, 2H CH_2), 4.39 (с, 1H, NH), 4.6 (с, 1H, CH), 4.75 (с, 1H, CH), 7.33 (д, $J = 7.8 \text{ Гц}$, 2H, Ar), 7.52 (д, $J = 8.3 \text{ Гц}$, 4H, Ar), 7.66 (д, $J = 7.85 \text{ Гц}$, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц): $\delta = 13.7, 20.3, 47.6, 50.4, 59.6, 61.2, 97.5, 111.5, 113.4, 122.5, 125.2, 129.4$ (с, 4C), 131.8 (с, 2C), 132.3, 132.7 (с, 2C), 136.9, 152.2, 165.9 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3365, 2240, 1671, 1446, 1247, 505 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 529.9897 HRMS (ESI) вычислено для $C_{23}H_{19}Br_2N_3O_2^+$: 529.9898.

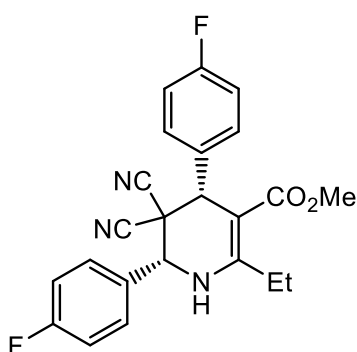
Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4l)



Выход 0.98 г (88%) белый порошок, М.р 115-117°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3 400.16 МГц): $\delta = 1.35$ (т, $J = 7.5 \text{ Гц}$, 3H, CH_3), 2.67-2.94 (м, 2H, CH_2), 3.27 (с, 3H, OCH_3), 4.54 (с, 1H, NH), 4.63 (с, 1H, CH), 4.78 (с, 1H, CH), 7.31-7.69 (м, 10H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 125.76 МГц): $\delta = 13.4, 26.9, 48.0, 50.5, 50.9, 61.7, 96.6, 111.8, 113.7, 127.9$ (с, 4C), 128.4, 128.6 (с, 2C), 129.4 (с, 2C), 130.8, 133.6, 137.9, 157.7, 166.5 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3386, 2240, 1735, 1466, 1458, 1261 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 372.1696 HRMS (ESI) вычислено для $C_{23}H_{21}N_3O_2^+$: 372.1707.

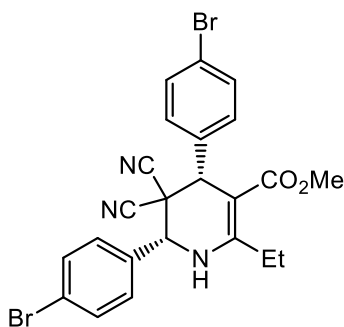
Метилый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-бис(4-фтор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4m)



Выход 0.9 г (74%) белый порошок, М.р 92-96°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 1.33 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 2.60-2.94 (м, 2H, CH₂), 3.31 (с, 3H, OCH₃), 4.47 (с, 1H, NH), 4.62 (с, 1H, CH), 4.77 (с, 1H, CH), 7.08 (т, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.22 (т, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.41 (дд, *J* = 8.7 Гц, *J*₁ = 5.2 Гц, 2H, Ar), 7.65 (дд, *J* = 8.7 Гц, *J*₁ = 5.1 2HГц, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.4, 27.0, 48.2, 50.1, 50.6, 60.9, 96.6, 111.6, 113.5, 115.6 (д, *J*_{C-F} = 21.7 Гц, 2C), 116.6 (д, *J*_{C-F} = 21.9 Гц, 2C), 129.4 (д, *J*_{C-F} = 3.3 Гц, 1C), 129.0 (с, 2C), 129.8 (д, *J*_{C-F} = 8.7 Гц, 2C), 133.5 (д, *J*_{C-F} = 3.3 Гц, 1C), 157.6, 162.4 (д, *J*_{C-F} = 247.3 Гц, 1C), 164.0 (д, *J*_{C-F} = 251 Гц, 1C), 166.2 м.д. ИК (KBr): 3358, 2250, 1702, 1466, 1262, 1234 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 408.1523 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₉F₂N₃O₂⁺: 408.1518.

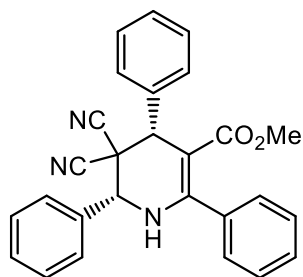
Метилый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4n)



Выход 1.4 г (90%) белый порошок, М.р 214-217°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 1.32 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 2.65-2.93 (м, 2H, CH₂), 3.33 (с, 3H, OCH₃), 4.49 (с, 1H, NH), 4.59 (с, 1H, CH), 4.74 (с, 1H, CH), 7.3 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.49-7.54 (м, 4H, Ar), 7.66 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.4, 27.0, 47.6, 50.2, 50.8, 61.0, 96.3, 111.4, 113.4, 122.5, 125.24, 129.4 (с, 4C), 131.9 (с, 2C), 132.3, 132.7 (с, 2C), 136.8, 157.9, 166.1 м.д. ИК (KBr): 3424, 2227, 1702, 1464, 1261, 507 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 529.9882 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₉Br₂N₃O₂⁺: 529.9898.

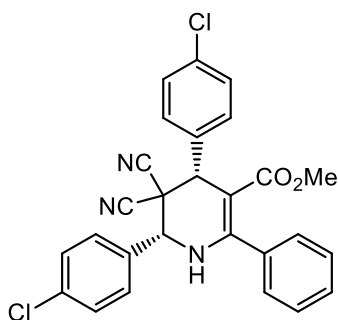
Метилловый эфир (4*SR,6RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4o)



Выход 0.98 г (78%) белый порошок, М.р 223-225°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 3.15 (с, 3H, OCH₃), 4.61 (с, 1H, NH), 4.78 (с, 1H, CH), 4.98 (с, 1H, CH), 7.33-7.73 (м, 15H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 48.2, 50.6, 62.2, 99.1, 111.8, 113.6, 127.9 (с, 2C), 128.0 (с, 2C), 128.3 (с, 2C), 128.4 (с, 2C), 128.6, 128.7 (с, 2C), 129.4 (с, 2C), 129.8, 130.8, 133.3, 136.4, 137.16, 154.0, 165.9 м.д. ИК (KBr): 3353, 2251, 1704, 1456, 1260 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 420.1716 HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₂₁N₃O₂: 420.1707.

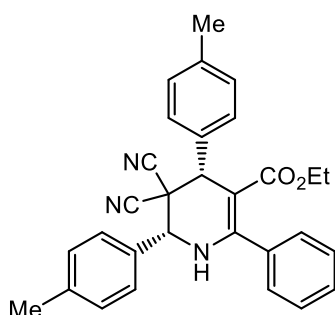
Метилловый эфир (4*SR,6RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4p)



Выход 1.05 г (72%) белый порошок, М.р 117-119°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 3.18 (с, 3H, OCH₃), 4.6 (с, 1H, NH), 4.74 (с, 1H, CH), 4.95 (с, 1H, CH), 7.4 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.46-7.52 (м, 9H, Ar), 7.61 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 48.0, 50.5, 50.8, 61.47, 98.7, 111.5, 113.3, 128.3 (с, 2C), 128.4 (с, 2C), 129.1 (с, 2C), 129.3 (с, 4C), 129.8 (с, 2C), 129.9, 131.5, 134.6, 135.6, 136.2, 137.1, 154.2, 165.7 м.д. ИК (KBr): 3498, 2250, 1712, 1450, 1253, 773 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 488.0828 HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₁₉Cl₂N₃O₂⁺: 488.0927.

Этиловый эфир (4*SR,6RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4q)

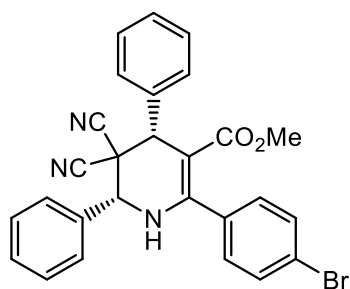


Выход 0.91 г (66%) белый порошок, М.р 230-233°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 0.62 (т, J = 7.19 Гц, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.56-3.75 (м, 2HCH₂), 4.55 (с, 1H, NH), 4.73 (с, 1H, CH), 4.93 (с, 1H, CH), 7.22 (д, J = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.3 (д, J = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.43-7.57 (м, 9H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃,

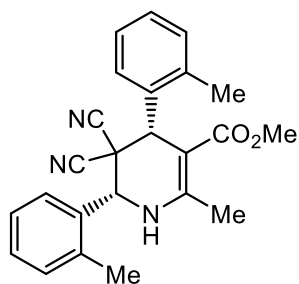
75.47 МГц): $\delta = 13.3, 21.3, 48.5, 51.0, 59.5, 62, 99.3, 112.1, 113.9, 127.8$ (с, 2C), 128.0 (с, 2C), 128.2 (с, 2C), 128.5 (с, 2C), 129.4 (с, 2C), 130.0 (с, 2C), 130.5, 134.3, 136.7, 138.3, 140.9, 153.7, 165.5 м.д. ИК (KBr): 3339, 2258, 1698, 1479, 1453, 1259 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 462.2170 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 462.2176.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил -4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4г)



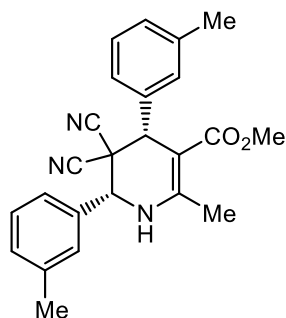
Выход 1.03 г (69%) белый порошок, М.р 167-170°C. ^1H -ЯМР (CDCl_3 300.13 МГц): $\delta = 3.17$ (с, 3H, OCH_3), 4.57 (с, 1H, NH), 4.75 (с, 1H, CH), 4.96 (с, 1H, CH), 7.33-7.69 (м, 14H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц): $\delta = 48.1, 50.8, 51.2, 62.2, 99.5, 111.7, 113.5, 124.2, 127.8$ (с, 2C), 128.0 (с, 2C), 128.7 (с, 2C), 129.6 (с, 2C), 130.2 (с, 2C), 130.9 (с, 2C), 131.5 (с, 2C), 133.1, 135.1, 136.1, 152.8, 165.7 м.д. ИК (KBr): 3305, 2258, 1713, 1262, 1212, 704 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 500.0793 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$: 500.0793.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(2-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4с)



Выход 0.75 г (65%) белый порошок, М.р 233-235 °С. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300.13 МГц): $\delta = 2.4$ (с, 3H, CH_3), 2.56 (с, 3H, CH_3), 2.59 (с, 3H, CH_3), 3.26 (с, 3H, OCH_3), 4.35 (с, 1H, NH), 5.09 (с, 1H, CH), 5.22 (с, 1H, CH), 7.51-7.18 (м 7H, Ar), 7.92-7.86 (м 1H, Ar) м.д. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.47 МГц): $\delta = 19.9, 20.0, 45.6, 46.1, 50.4, 57.5, 99.3, 112.6, 113.8, 126.2, 126.3, 126.5, 127.3, 128.0, 130.2, 130.7, 131.5, 132.0, 136.0, 136.9, 137.2, 152.0, 166.7$ м.д. ИК (KBr): $\nu = 3343, 2249, 1686, 1460, 1247 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 386.1863 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 386.1857.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(3-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4t)

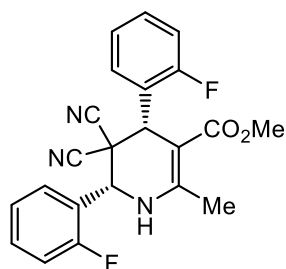


Выход 0.88 г (76%) белый порошок, М.р 191-193 °С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): δ = 2.38 (с, 3H, CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 3.30 (с, 3H, OCH₃), 4.43 (с, 1H, NH), 4.57 (с, 1H, CH), 4.72 (с, 1H, CH), 7.11-7.48 (м, 8H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 20.3, 21.5 (с, 2C), 48.0, 50.5, 51.1, 61.92, 97.8, 111.9, 113.8, 125.0 (с, 2C), 128.4, 128.5, 129.2, 129.2, 131.5, 133.6, 137.7, 138.1,

139.3, 151.9, 166.9 м.д. ИК (KBr): ν = 3422, 2252, 1655, 1453, 1248 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 386.1863 HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₃N₃O₂⁺: 386.1857.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(2-фтор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4u)

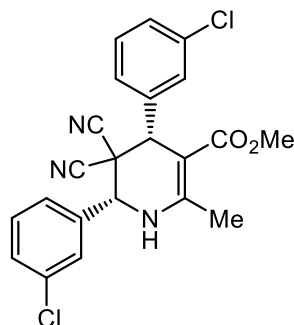


Выход 0.81 г (69%) белый порошок, М.р 191-193 °С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): δ = 2.42 (с, 3H, CH₃), 3.29 (с, 3H, OCH₃), 4.42 (с, 1H, CH), 5.18 (с, 1H, NH), 5.33 (с, 1H, CH), 7.10-7.38 (м, 5H, Ar), 7.42-7.56 (м, 2H, Ar), 7.85 (т, J = 7.19 Гц, 1H, Ar) м.д. ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 20.2, 45.9, 50.6, 53.8, 53.9, 97.2, 112.1, 112.5, 115.6 (д, J²_{C-F}

= 22.8 Гц, 1C), 116.3 (д, J²_{C-F} = 21.9 Гц, 1C), 120.9 (д, J³_{C-F} = 11.6 Гц, 1C), 124.3 (д, J⁵_{C-F} = 3.5 Гц, 1C), 125.1 (д, J³_{C-F} = 12.9 Гц, 1C), 125.3 (д, J⁵_{C-F} = 3.7 Гц, 1C), 127.6 (д, J⁶_{C-F} = 1.3 Гц, 1C), 127.9, 130.0 (д, J⁴_{C-F} = 8.4 Гц, 1C), 132.3 (д, J⁴_{C-F} = 8.6 Гц, 1C), 153.1, 160.6 (д, J¹_{C-F} = 250.5 Гц, 1C), 160.9 (д, J¹_{C-F} = 248 Гц, 1C), 166.4 м.д. ИК (KBr): ν = 3355, 2253, 1688, 1458, 1249, 1187 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 394.1362 HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₇F₂N₃O₂: 394.1362.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(3-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4v)

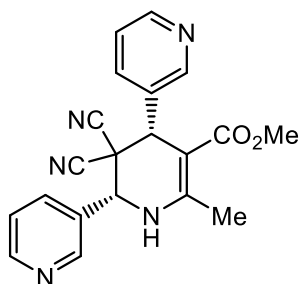


Выход 0.87 г (68%) белый порошок, М.р 210-213 °С.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300.13 МГц): δ = 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.18 (с, 3H, OCH₃), 4.86 (с, 1H, CH), 5.31 (с, 1H, CH), 7.25-7.63 (м, 7H, Ar + NH), 7.68 (д, J = 10.15 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 20.4, 47.5, 50.5, 50.7, 61.2, 97.2, 111.4, 113.2, 125.9, 126.3, 128.1 (с, 2C), 128.8, 129.9, 130.7, 131.1, 134.5, 135.2, 135.4, 139.7, 152.8, 166.4

м.д. ИК (KBr): $\nu = 3411, 2240, 1712, 1458, 1247, 711 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+ Cl$ 426.0771, HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2^+$: 427.0760.

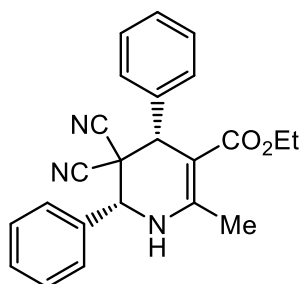
Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(3-пиридин)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4w)



Выход 0.67 г (62%) белый порошок, М.р 200-203°C.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 2.36$ (с, 3H, CH_3), 3.16 (с, 3H, OCH_3), 4.95 (с, 1H, CH), 5.42 (с, 1H, CH), 7.43 (дд, $J = 8$ Гц, $J_1 = 4.8$ Гц, 1H, Ar), 7.6 (дд, $J = 8$ Гц, $J_1 = 4.8$ Гц, 1H, Ar), 7.68 (дт, $J = 8$ Гц, $J_1 = 1.6$ Гц, 1H, Ar), 7.8 (с, 1H, NH), 8.03 (дт, $J = 8$ Гц, $J_1 = 1.7$ Гц, 1H, Ar), 8.53-8.56 (м, 2H, Ar), 8.72 (дд, $J = 4.8$ Гц, $J_1 = 1.5$ Гц, 1H, Ar), 8.81 (д, $J = 8$ Гц, 1H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 125.76 МГц): $\delta = 20.6, 47.6, 48.5, 50.8, 59.7, 97.0, 113.3, 112.9, 123.6, 124.2, 129.2, 133.5, 135.2$ (с, 2C), 149.5, 149.6, 149.9, 152.3, 153.0, 166.0 м.д. ИК (KBr): 3204, 2248, 1651, 1459, 1263 cm^{-1} . Найдено $[M + H]^+$ 460.1455 HRMS (ESI) вычислено для $C_{20}H_{17}N_5O_2^+$: 460.1456.

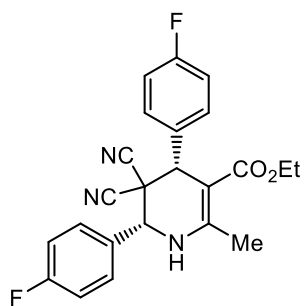
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4x)



Выход 1.00 г (90%) белый порошок, М.р 200-202 °С.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 500.13 МГц): $\delta = 0,57$ (т, $J = 7.12$ Гц, 3H, CH_3), 2.36 (с, 3H, CH_3), 3.64 (м, 2H CH_2), 4.86 (с, 1H CH), 5.31 (с, 1H, CH), 7.31-7.72 (м, 11H, Ar + NH) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 13.8, 19.4, 48.2, 49.6, 58.6, 60.0, 94.9, 113.4, 114.4, 128.3$ (с, 3C), 128.6 (с, 2C), 128.8 (с, 2C), 129.1 (с, 2C), 130.4, 134.8, 139.7, 154.3, 166.3 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3312, 2252, 1644, 1470, 1456, 1247 \text{ cm}^{-1}$. Найдено $[M + H]^+$ 372.1707 HRMS (ESI) вычислено для $C_{23}H_{21}N_3O_2^+$: 372.1700.

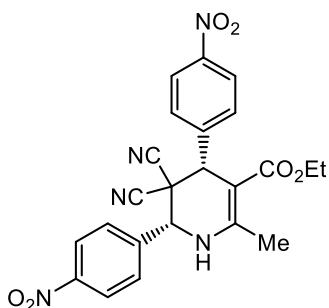
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-фтор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4y)



Выход 0.84 г (69%) белый порошок, М.р 154-156°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300.13 МГц): δ = 0.61 (т, *J* = 7.19 Гц, 3H, CH₃), 2.32 (с, 3H, CH₃), 3.54-3.77 (м, 2H, CH₂), 4.85 (с, 1H, CH), 5.31 (с, 1H, CH), 7.31 (м, 6H, Ar), 7.55 (с, 1H, NH), 7.61-7.72 (м, 2H, Ar), м.д. ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 75.47 МГц): δ = 13.9, 19.5, 48.3, 48.7, 58.7, 59.2, 94.8, 113.2, 114.3, 115.5 (д, *J*_{C-F} = 21.6 Гц, 2C), 116.1 (д, *J*_{C-F} = 21.8 Гц, 2C), 130.1 (д, *J*_{C-F} = 8.6 Гц, 2C), 131.0 (д, *J*_{C-F} = 8.7 Гц, 2C), 135.1 (д, *J*_{C-F} = 2.9 Гц, 2C), 154.5, 162.24 (д, *J*_{C-F} = 244.1 Гц, 1C), 163.4 (д, *J*_{C-F} = 246.7 Гц, 1C), 166.1 м.д. ИК (KBr): ν = 3352, 2253, 1688, 1458, 1250, 1158 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 408.1518 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₉F₂N₃O₂⁺: 408.1512.

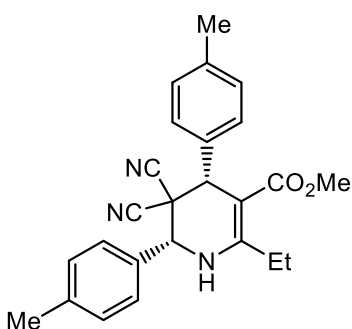
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-бис(4-нитро)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4z)



Выход 0.87 г (63%) белый порошок, М.р 242-243°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 300.13 МГц): δ = 0.62 (т, *J* = 7.07 Гц, 3H, CH₃), 3.58-3.77 (м, 2H, OCH₂), 5.09 (с, H, CH), 5.54 (с, H, CH), 7.61 (д, *J* = 8.31 Гц, 2H, Ar), 7.88 (д, *J* = 5.15 Гц, 2H, Ar), 7.92 (с, 1H, NH), 8.30 (д, *J* = 8.69 Гц, 2H, Ar), 8.43 (д, *J* = 8.66 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 125.76 МГц): δ = 13.9, 19.8, 47.0, 48.8, 59.0, 59.0, 94.0, 112.7, 113.6, 124.1 (с, 2C), 124.3 (с, 4C), 130.4 (с, 2C), 141.2, 147.3, 147.8, 149.1, 155.5, 165.7 м.д. ИК (KBr): ν = 3372, 2250, 1689, 1348, 1242 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 462.1408 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₉N₅O₆⁺: 462.1402.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-бис(4-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4аа)

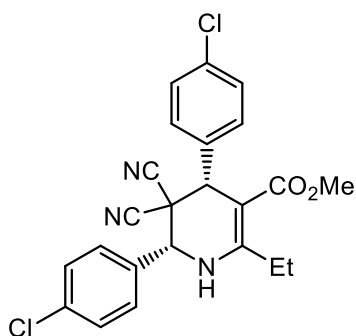


Выход 0.98 г (82%) белый порошок, М.р 112-115°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 1.33 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 2.42 (с, 3H, CH₃), 2.64-2.92 (м, 2H, CH₂), 3.30 (с, 3H, OCH₃), 4.46 (с, 1H, NH), 4.58 (с, 1H, CH), 4.72 (с, 1H, CH), 7.17 (д, *J* = 8 Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, *J* = 7.8 Гц, 4H, Ar), 7.53 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 75.47 МГц): δ = 13.4, 21.2,

21.3, 27.0, 48.3, 50.5, 50.6, 61.5, 111.9, 113.9, 127.7 (с, 4C), 129.3 (с, 2C), 130.0 (с, 2C), 130.8, 134.8, 138.0, 140.8, 157.4, 166.6 м.д. ИК (KBr): 3354, 2254, 1695, 1466, 1261 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 400.2020 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 400.2014.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-бис(4-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4ab)

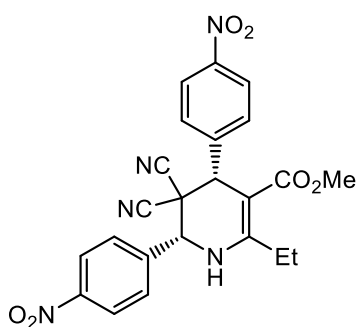


Выход 0.93 г (71%) белый порошок, М.р 132-135°C.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300.13 МГц): δ = 1.33 (т, J = 7.5 Гц, 3H, CH_3), 2.65-2.93 (м, 2H, CH_2), 3.32 (с, 3H, OCH_3), 4.50 (с, 1H, NH), 4.60 (с, 1H, CH), 4.75 (с, 1H, CH), 7.35-7.38 (м, 4H, Ar), 7.5 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.59 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75.47

МГц): δ = 13.4, 27.0, 47.8, 50.2, 50.7, 60.9, 96.3, 111.5, 113.4, 128.9 (с, 2C), 129.1 (с, 2C), 129.2 (с, 2C), 129.7 (с, 2C), 131.9, 134.3, 136.3, 137.0, 158.0, 166.1 м.д. ИК (KBr): 3420, 2255, 1705, 1464, 1260, 837 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 440.0927 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2^+$: 440.0922.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-этил-4,6-бис(4-нитро)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4ac)

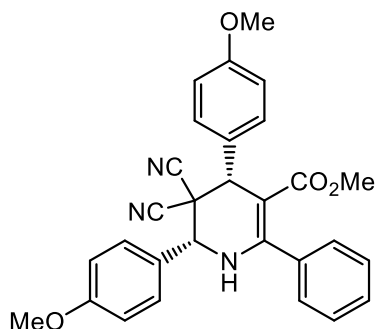


Выход 0.86 г (62%) белый порошок, М.р 243-248°C.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 300.13 МГц): δ = 1.27 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH_3), 2.65-2.88 (м, 2H, CH_2), 3.16 (с, 3H, OCH_3), 5.08 (с, 1H, CH), 5.52 (с, 1H, CH), 7.58 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.9 (д, J = 8.9 Гц, 2H, Ar), 7.92 (с, 1H, NH), 8.3 (д, J = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.44 (д, J = 8.7 Гц, 2H,

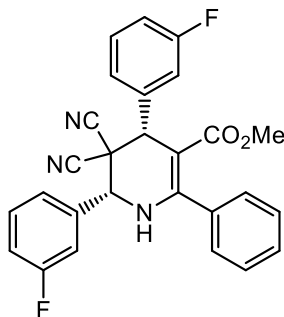
Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6 , 75.47 МГц): δ = 14.5, 26.2, 47.0, 48.5, 50.5, 59.9, 92.8, 112.5, 113.5, 124.0 (с, 2C), 124.1 (с, 2C), 129.2 (с, 2C), 130.3 (с, 2C), 141.0, 147.2, 147.7, 149.1, 161.3, 166.0 м.д. ИК (KBr): 3387, 2250, 1685, 1484, 1349, 1256 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 462.1408 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_6^+$: 462.1401.

Метилловый эфир (4*SR,6RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-метокси)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4ad)



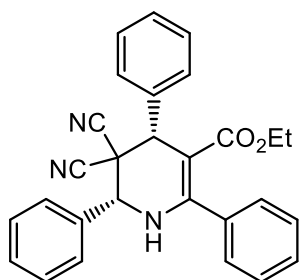
Выход 0.83 г (58%) белый порошок, М.р 133-137°C.
¹H-ЯМР (CDCl₃ 500.13 МГц): δ = 3.17 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, CH₃), 3.84 (с, 3H, CH₃), 4.68 (с, 1H, NH), 4.71 (с, 1H, CH), 4.92 (с, 1H, CH), 6.95 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 7.43-7.53 (м, 7H, Ar), 7.58 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125.76 МГц): δ = 48.8, 50.5, 50.9, 55.2, 55.4, 61.7, 99.1, 112.1, 113.9, 114.1 (с, 2C), 114.5 (с, 2C), 125.3, 128.3 (с, 2C), 128.4 (с, 2C), 129.1, 129.2 (с, 4C), 129.7, 136.6, 153.9, 159.7, 161.3, 166.2 м.д. ИК (KBr): 3440, 2250, 1460, 1263, 1133 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 480.1918 HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₅N₃O₄⁺: 480.1913.

Метилловый эфир (4*SR,6RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(3-фтор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4ae)



Выход 0.69 г (52%) белый порошок, М.р 191-193°C.
¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 3.19 (с, 3H, OCH₃), 4.62 (с, 1H, NH), 4.77 (с, 1H, CH), 4.96 (с, 1H, CH), 7.1 (т, *J* = 8 Гц, 1H, Ar), 7.19-7.55 (м, 12H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 125.76 МГц): δ = 47.6, 50.8, 50.8, 61.6, 98.7, 111.4, 113.2, 115.1, 115.3, 115.9 (д, *J*²_{C-F} = 21.1 Гц, 1C), 118.1 (д, *J*²_{C-F} = 21 Гц, 1C), 123.8 (д, *J*⁶_{C-F} = 3 Гц, 2C), 128.3 (с, 2C), 128.4 (с, 2C), 130.0, 130.3 (д, *J*³_{C-F} = 8.3 Гц, 1C), 131.3 (д, *J*³_{C-F} = 8.3 Гц, 1C), 135.3 (д, *J*⁴_{C-F} = 7.2 Гц, 1C), 136.1, 139.5 (д, *J*⁴_{C-F} = 7.1 Гц, 1C), 154.4, 162.8 (д, *J*¹_{C-F} = 247 Гц, 1C), 162.9 (д, *J*¹_{C-F} = 249.7 Гц, 1C), 165.7 м.д. ИК (KBr): 3376, 2250, 1704, 1263, 1105 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 456.1518 HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₁₉F₂N₃O₂⁺: 456.1507.

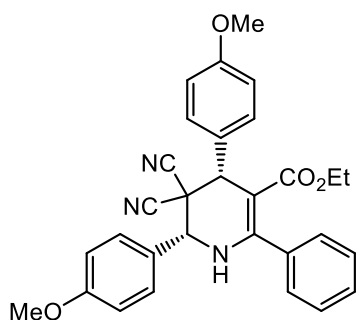
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4af)



Выход 0.84 г (65%) белый порошок, М.р 118-121°С.

¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 0.6 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.56-3.75 (м, 2H, CH₂), 4.6 (с, 1H, NH), 4.79 (с, 1H, CH), 4.98 (с, 1H, CH), 7.34-7.72 (м, 15H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.3, 48.2, 51.3, 59.5, 62.2, 99.2, 111.9, 113.7, 127.9 (с, 2C), 128.2 (с, 4C), 128.5 (с, 2C), 128.6, 128.7 (с, 2C), 129.4 (с, 2C), 129.7, 130.8, 133.3, 136.5, 137.3, 153.9, 165.4 м.д. ИК (KBr): 3385, 2240, 1699, 1466, 1260 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 434.1863 HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₃N₃O₂⁺: 434.1850.

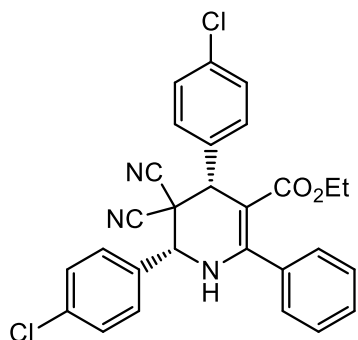
Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-метокси)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4ag)



Выход 0.65 г (44%); белый порошок, М.р 177-179 °С.

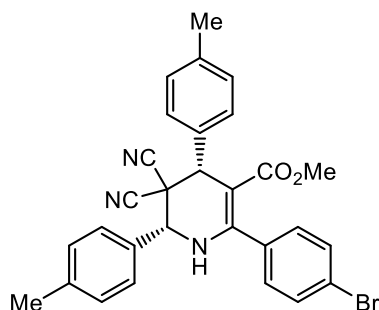
¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 0.64 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.59-3.72 (м, 2H, CH₂), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.52 (с, 1H, NH), 4.72 (с, 1H, CH), 4.92 (с, 1H, CH), 6.94 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.42-7.53 (м, 7H, Ar), 7.58 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.4, 48.8, 50.7, 55.2, 55.4, 59.5, 61.7, 99.4, 112.1, 113.9, 114.1 (с, 2C), 114.7 (с, 2C), 125.4, 128.2 (с, 2C), 128.4 (с, 2C), 129.15 (с, 2C), 129.18, 129.28 (с, 2C), 129.5, 136.7, 153.5, 159.7, 161.3, 165.5 м.д. ИК (KBr): 3345, 2256, 1699, 1445, 1252 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 494.2074 HRMS (ESI) вычислено для C₃₀H₂₇N₃O₄⁺: 494.2062.

Этиловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-4,6-бис(4-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4аh)



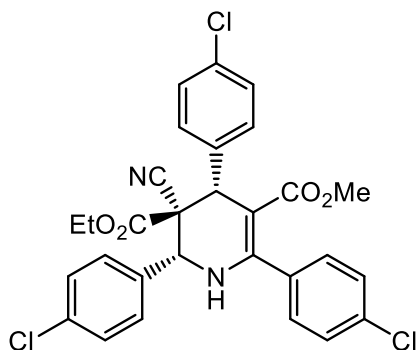
Выход 1.22 г (81%) белый порошок, М.р 193-197°С.
¹Н-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 0.64 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.57-3.76 (м, 2H CH₂), 4.55 (с, 1H, NH), 4.75 (с, 1H, CH), 4.96 (с, 1H, CH), 7.4 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.45-7.53 (м, 9H, Ar), 7.61 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д.
¹³С-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.4, 48.0, 50.5, 59.7, 61.5, 98.9, 111.5, 113.3, 128.3 (с, 4C), 129.0 (с, 2C), 129.3 (с, 2C), 129.5 (с, 2C), 129.7 (с, 2C), 129.8, 131.6, 134.6, 135.7, 136.3, 137.0, 154.1, 165.17 м.д. ИК (KBr): 3334, 2250, 1700, 1259, 771 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 502.1084, HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₁Cl₂N₃O₂⁺: 502.1075.

Метилловый эфир (4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (4аi)



Выход 1.25 г (79%) белый порошок, М.р 131-134°С.
¹Н-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 2.38 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.18 (с, 3H, OCH₃), 4.54 (с, 1H, NH), 4.70 (с, 1H, CH), 4.90 (с, 1H, CH), 7.22 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, Ar), 7.3 (д, *J* = 9 Гц, 2H, Ar), 7.39 (д, *J* = 6.6 Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, *J* = 6.3 Гц, 2H, Ar), 7.53 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H, Ar), 7.59 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³С-ЯМР (DMCO-d₆, 75.47 МГц): δ = 21.2, 21.3, 48.8, 49.5, 50.5, 60.4, 97.1, 113.3, 114.5, 122.6, 128.1 (с, 2C), 128.8 (с, 2C), 129.3 (s, 2C), 129.4 (s, 2C), 131.0 (s, 2C), 131.5 (s, 2C), 154.7, 166.0 м.д. ИК (KBr): 3484, 2255, 1690, 1433, 1262, 726 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 526.1125 HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₄BrN₃O₂⁺: 528.1115.

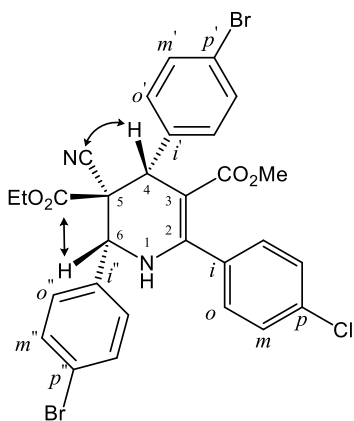
5-Этиловый 3-метиловый эфир (4*RS*,5*SR*,6*RS*)-5-циано-2-(4-хлор)фенил-4,6-бис(4-хлор)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоновой кислоты (9a)



Выход 0.97 г (57%) белый порошок, М.р 190-192°C. ¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 0.9 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H, CH₃), 3.17 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (к, *J* = 7 Гц, 2H, OCH₂), 4.49 (с, 1H, NH), 4.85 (с, 1H, CH), 4.89 (с, 1H, CH), 7.26-7.53 (м, 12H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.6, 49.2, 50.5, 57.8, 61.3, 63.1, 100.4, 114.9, 128.5 (с, 2C), 128.6

(с, 2C), 129.0 (с, 2C), 129.2 (с, 2C), 129.3 (с, 2C), 129.9 (с, 2C), 133.7, 132.7, 135.2, 135.6, 136.2, 137.0, 152.4, 166.1 (с, 2C) м.д. ИК (KBr): 3334, 2250, 1740, 1260, 811 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ ³⁵Cl 569.0796 HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₃Cl₃N₂O₄⁺: 569.0779.

5-Этиловый 3-метиловый эфир (4*RS*,5*SR*,6*RS*)-5-циано-2-(4-хлор)фенил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоновой кислоты (9b)

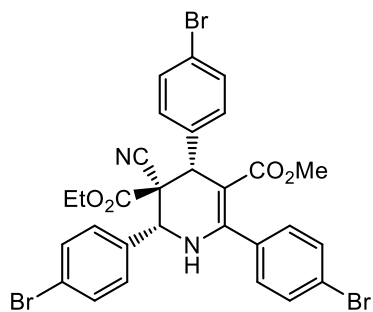


Выход 1.21 г (66%) белый порошок, М.р 205-208°C.

¹H NMR (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 0.89 (т, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.00 (с, 3H, OMe), 4.02 – 3.82 (м, 2H, CH₂), 4.75 (с, 1H, H⁴), 5.02 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H, H⁶), 7.18 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H, H^o), 7.45 – 7.39 (м, 4H, H^o, H^m), 7.47 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H^m), 7.52 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H^{m'}), 7.63 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, H^{m''}), 7.77 (д, *J* = 1.8 Гц, 1H, NH) м.д. ¹³C-

ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.6, 49.2, 50.6, 57.7, 61.3, 63.2, 100.1, 114.9, 121.8, 124.35, 128.5 (с, 2C), 129.3 (с, 2C), 129.5 (с, 2C), 129.9 (с, 2C), 131.6 (с, 2C), 132.3 (с, 2C), 133.1, 135.2, 135.7, 137.6, 152.6, 166.1, 166.2 м.д. ИК (KBr): 3333, 2247, 1739, 1259, 810, 500 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ ³⁵Cl, ⁷⁹Br 656.9786 HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₃Br₂ClN₂O₄⁺: 656.9776.

5-Этиловый 3-метиловый эфир (4*RS*,5*SR*,6*RS*)-5-циано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-бром)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоновой кислоты (9c)

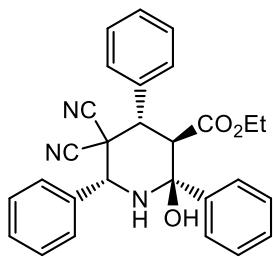


Выход 1.54 г (73%) белый порошок, М.р 221-223°C.
¹H-ЯМР (CDCl₃ 300.13 МГц): δ = 0.89 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.17 (с, 3H, OCH₃), 3.93 (к, *J* = 7 Гц, 2H, OCH₂), 4.5 (с, 1H, NH), 4.82 (с, 1H, CH), 4.87 (с, 1H, CH), 7.18-7.62 (м, 12H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): δ = 13.6, 49.2, 50.6, 57.65, 61.3, 63.1, 100.1, 114.9, 121.8, 123.9, 124.4, 129.3, 129.5 (с, 2C), 130.1 (с, 2C), 131.4 (с, 2C), 131.6 (с, 2C), 131.7, 132.3 (с, 2C), 133.1, 135.7, 137.5, 152.6, 166.1, 166.14 м.д. ИК (KBr): 3334, 2247, 1737, 1259, 501 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ ⁷⁹Br 700.9281 HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₃Br₃N₂O₄⁺: 700.9276.

3.2 Методика синтеза производных 2-фенил-2-гидрокси-пиперидинов (11a-d)

Смесь ароматического альдегида (6 ммоль), малононитрила (3 ммоль), эфир арилсодержащей 3-оксокарбоновой кислоты (3 ммоль) и ацетата аммония (6 ммоль) перемешивали в 10 мл метанола при комнатной температуре в течение 40–45 мин. Выпавший осадок отфильтровали и сушили, получая продукт.

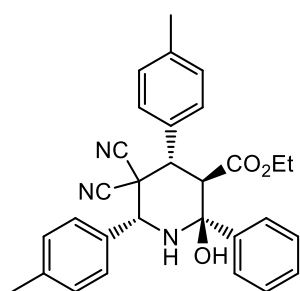
Этиловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-фенил-2-гидрокси-4,6-дифенил-пиперидин-3- карбоновой кислоты (11a)



Выход: 0.97 г (72%) белый порошок, М.р 135-137°C.
¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 300.13 МГц): 0.56 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 3.45 (д, *J* = 12.4 Гц, H, CH), 3.52 (к, *J* = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 3.58 (с, NH), 4.39 (д, *J* = 12.4 Гц, H, CH), 5.14 (с, H, CH), 6.01 (с, OH), 7.5-7.3 (м, 11H, Ar), 7.72 (д, *J* = 7.2 Гц, 4H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 75.47 МГц): 13.7, 46.7, 49.2, 54.7, 59.5, 60.1,

84.4, 113.5, 114.1, 126.5 (с, 2C), 128.3 (с, 2C), 128.4, 128.9 (с, 4C), 129.0 (с, 4C), 129.3, 130.1, 136.2, 136.9, 144.7, 168.2 м.д. ИК (ν_{\max}) (KBr), ν/cm^{-1} : 3503, 3317, 1711, 703 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 452.1969 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3^+$: 452.1977.

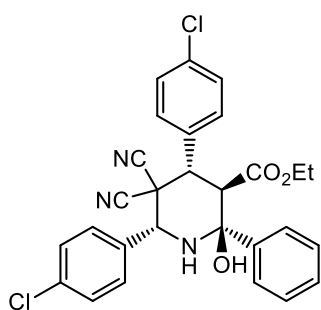
Этиловый эфир (2SR,3RS,4SR,6RS)-5,5-дициано-2-фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенил-пиперидин-3- карбоновой кислоты (11b)



Выход: 0.88 г (61%) белый порошок, М.р 130-132°C.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): 0.58 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 2.28 (с, 3H, CH_3), 2.31 (с, 3H, CH_3), 3.41 (д, $J = 12.4$ Гц, H, CH), 3.47 (с, NH), 3.51 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 4.31 (д, $J = 12.4$ Гц, H, CH), 5.06 (с, H, CH), 6 (с, OH), 7.19 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.24-7.45(м, 7H, Ar), 7.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.71 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): 13.7, 21.1, 21.3, 46.3, 49.5, 54.7, 59.2, 60.1, 84.4, 113.5, 114.2, 126.5 (с, 2C), 128.3 (с, 2C), 128.4, 128.7 (с, 2C), 128.9 (с, 2C), 129.4 (с, 2C), 129.6 (с, 2C), 133.3, 134, 138.6, 139.5, 144.8, 168.2 м.д. ИК (KBr), ν/cm^{-1} : 3498, 3320, 2224, 1713, 702 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 480.2293 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3^+$: 480.2282.

Этиловый эфир (2SR,3RS,4SR,6RS)-5,5-дициано-2-фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-хлор)фенил-пиперидин-3- карбоновой кислоты (11с)

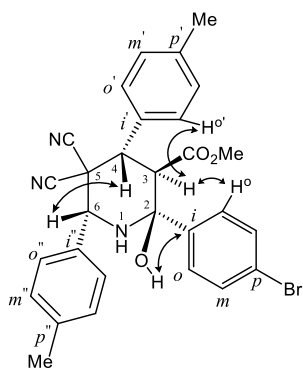


Выход: 0.87 г (56%) белый порошок, М.р 126-128°C.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): $\delta = 0.59$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3H, CH_3), 3.42 (д, $J = 12.3$ Гц, H, CH), 3.54 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H, CH_2), 3.75 (с, NH), 4.46 (д, $J = 12.4$ Гц, H, CH), 5.17 (с, H, CH), 6.07 (с, OH), 7.31-7.52 (м, 4H, Ar), 7.48 (д, $J = 2.4$ Гц, 3H, Ar), 7.56 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.69-7.73 (м, 2H, Ar), 7.72 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 13.7, 45.8, 4.0, 54.6, 58.7, 60.3, 84.5, 113.2, 113.8, 126.6$ (с, 2C), 128.3 (с, 2C), 128.4, 128.96 (с, 2C), 129.2 (с, 2C), 130.7 (с, 2C), 132.0 (с, 2C), 134.1, 134.7,

135.3, 135.8, 144.5, 168 м.д. ИК (KBr), ν/cm^{-1} : 3501, 3317, 1711, 1494, 705 cm^{-1} .
 Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+ {}^{35}\text{Cl}$ 520.1189 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3^+$:
 520.1177.

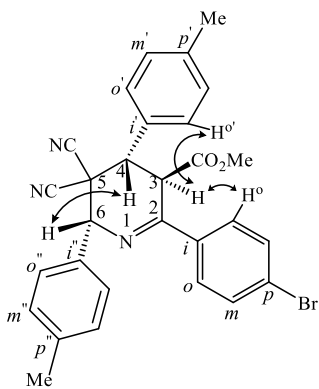
Метилвый эфир (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (11d)



Выход: 1.42 г (87%) белый порошок, М.р 144-146°C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.28 (с, 3H, Me'), 2.33 (с, 3H, Me''), 3.09 (с, 3H, OCH₃), 3.41 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H, H³), 3.64 (с, 1H, NH), 4.33 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H, H⁴), 5.05 (с, 1H, H⁶), 6.16 (с, 1H, OH), 7.19 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H^m), 7.27 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H^{m''}), 7.31 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, H^o), 7.59 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H^{o''}), 7.63 (м, 4H, H^o, H^m) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 21.1, 21.3, 46.2, 49.4, 51.6, 54.6, 59.1, 84.2, 113.4, 114.2, 121.8, 128.7$ (с, 2C), 128.8 (с, 4C), 129.4 (с, 2C), 129.7 (с, 2C), 131.2 (с, 2C), 133.2, 133.9, 138.7, 139.5, 144.4, 168.6 м.д. ИК (KBr), ν/cm^{-1} : 3490, 3316, 2250, 1715, 512 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+ {}^{79}\text{Br}$ 544.1230 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{BrN}_3\text{O}_3^+$: 544.1217.

Метилвый эфир-(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (12)

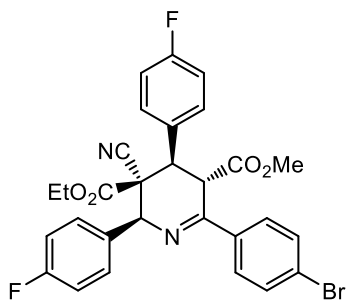


Белый порошок, М.р 235-237°C.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.34 (с, 3H, Me''), 2.35 (с, 3H, Me'), 3.34 (с, 3H, OCH₃), 4.40 (д, $J = 11.3$ Гц, 1H, H⁴), 5.00 (дд, $J = 11.3, 3.1$ Гц, 1H, H³), 6.03 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H, H⁶), 7.24 – 7.35 (м, 6H, H^{o''}, H^{m'}, H^{m''}), 7.54 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H, H^o), 7.69 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H^m), 7.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, H^o) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): $\delta = 21.2$ (с, 2C), 45.4, 47.2, 48.2, 53.3, 65.8, 112.7, 113.9, 125.2, 128.7 (с, 2C), 129.0 (с, 2C), 129.4 (с, 2C), 129.5 (с, 2C), 130.0 (с, 2C), 131.9, 132.0 (с, 2C), 134.7, 136.7, 138.8, 139.4, 163.4, 170.0 м.д. ИК (KBr), ν/cm^{-1} : 2952, 2252, 1742, 1636, 1259, 500 cm^{-1} .

Найдено $[M + H]^+$ ^{79}Br 526.1118 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$: 526.1125.

5-Этиловый 3-метиловый эфир-(3SR,4RS,5SR,6SR)-5-циано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-фтор)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоновой кислоты (13)



Выход: 0.42 г (24%) белый порошок, М.р 183-185°C.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц): δ = 0.88 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH_3), 3.32 (с, 3H, OCH_3), 3.9 (к, J = 7.2 Гц, 2H, CH_2), 4.2 (д, J = 11.2 Гц, H, CH), 4.85 (дд, J_1 = 11.2 Гц, J_2 = 2.8 Гц, H, CH), 5.92 (д, J = 2.8 Гц, H, CH), 7.18-7.45 (м, 8H, Ar), 7.67 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 7.78

(д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75.47 МГц): δ = 13.8, 47.1, 48.3, 53.0, 54.0, 63.1, 65.9, 115.5 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 21.5 Гц, 2C), 116.3 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 21.5 Гц, 2C), 117.6, 124.7, 129.2 (с, 2C), 130.6 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 8.5 Гц, 2C), 131.2 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 8.5 Гц, 2C), 132.0 (с, 2C), 132.2 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 2.9 Гц, 2C), 134.8 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 2.9 Гц, 2C), 137.4, 162.4 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 245.5 Гц, 2C), 162.7 (д, $J^{\text{C-F}}$ = 245.5 Гц, 2C), 162.8, 165.0, 170.9 м.д. ИК (KBr), ν/cm^{-1} : 2250, 1734, 1230, 1009, 517 cm^{-1} . Найдено $[M + H]^+$ ^{79}Br 581.0884 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_4^+$: 581.0882.

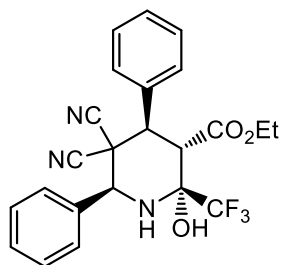
3.3 Общая методика синтеза производных 2-(трифторметил)-2-гидрокси-пиперидинов

Способ 1. Смесь цианоолефина (3 ммоль), этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (3 ммоль), ароматического альдегида (3 ммоль) и ацетата аммония (6 ммоль) кипятили в 7 мл метанола в течение двух часов. Далее реакционную смесь упаривали наполовину, затем охлаждали до -10 °С в течении одного часа. После осадок фильтровали и сушили.

Способ 2. Смесь ароматического альдегида (6 ммоль), циано С-Н кислоты (3 ммоль), этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (3 ммоль) и ацетата аммония (6 ммоль) кипятили в 7 мл метанола в течение двух часов. Далее

реакционную смесь упаривали наполовину, затем охлаждали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течении одного часа. после осадок фильтровали и сушили.

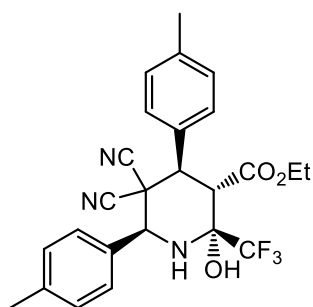
Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-дифенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17a)



Выход 0.72 (54%) белый порошок, М.р 175-177 $^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300.13 МГц) : 0.86 (т, $J= 7.1$, Гц, 3H, CH_3), 2.90 (с, NH), 3.76 (д, $J= 12.6$ Гц, H, CH), 3.85 (д, $J= 12.6$ Гц, H, CH), 3.88-3.99 (м, 2H, OCH_2), 4.89 (с, CH), 5.44 (с, OH), 7.41-7.60 (м, 8H, Ar), 7.67-7.74 (м, 2H, Ar) м.д. ^{13}C -ЯМР (DMCO-d_6 , 75.47 МГц): 13.7, 45.8, 46.7, 48.7, 58.7, 61.1, 83.2 (к, $J = 29.5$ Гц, $\text{C}(\text{CF}_3)$), 112.9, 113.4, 124.0 (к, $J = 287.8$ Гц, CF_3), 128.8 (2C), 128.9 (2C), 129.4 (4C), 129.7, 130.3, 134.6, 135.9, 167.4 м.д. ^{19}F -ЯМР (DMCO-d_6 , 282.4 МГц): -80.75 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3390, 3319, 2983, 2362, 1705, 1189 cm^{-1} . Найдено $[\text{M} + \text{H}]^+$ 444.1530 HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3^+$: 444.1520.

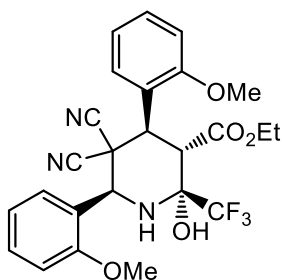
Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-гидрокси-4,6-бис(4-метилфенил)-2-(трифторметил)пиперидин-3- карбоновой кислоты (17b)



Выход 0.8г (57%) белый порошок, М.р 92-95 $^{\circ}\text{C}$.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300.13 MHz): 0.89 (t, $J = 7.1$, Hz, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.85 (s, NH), 3.72 (d, $J = 12.6$ Hz, H, CH), 3.80 (d, $J = 12.6$ Hz, H, CH), 3.94 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2), 4.83 (s, CH), 5.45 (s, OH), 7.19-7.32 (m, 4H, Ar), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.57 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.47 MHz): 13.2, 21.2, 21.3, 44.4, 48.1, 48.3, 59.6, 62.6, 82.6 (q, $J = 30.4$ Hz, $\text{C}(\text{CF}_3)$), 111.6, 112.7, 123.2 (q, $J = 286.7$ Hz, CF_3), 128.2 (2C), 129.0, 129.3(2C), 129.6 (2C), 129.7 (2C), 131.5, 140.0, 140.6, 172.1 ppm. ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 282.4 MHz): -83.91 (s, 3F) ppm. IR (KBr): 3435, 3326, 2984, 1714, 1198, 1185 cm^{-1} . LRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3^+$: 471.1843; found: 472.1847

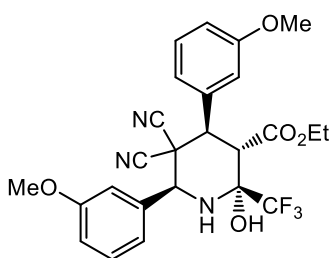
Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(2-метокси)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17c)



Выход 0.98г (65%) белый порошок, М.р 176-179°С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц) : 0.89 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.65 (с, NH), 3.71 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 3.89-3.98 (м, 2H, OCH₂), 3.91(с, 3H, OCH₃), 3.92 (с, 3H, OCH₃), 4.84 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 5.48 (с, CH), 5.61 (с, OH), 6.92-7.13 (м, 4H, Ar), 7.34-7.46 (м, 2H, Ar), 7.67 (дд, *J* = 7.7, 1.1, Гц, 1H, Ar), 7.85 (дд, *J* = 7.7, 1.1, Гц, 1H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): 13.2, 38.5, 44.2, 46.6, 51.1, 55.5, 56.0, 62.4, 82.8 (к, *J* = 30 Гц, C(CF₃)), 110.9, 111.4, 112.2, 112.3, 120.6, 120.7, 121.1, 123.3, 123.3 (к, *J* = 286.4 Гц, CF₃), 128.2, 128.8, 130.8, 131.0, 157.2, 157.7, 172.2 м.д. ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆, 282.4 МГц): -80.94 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3399, 3308, 2983, 2257, 1700, 1600, 1252, 1203 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 504.1741 HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₄F₃N₃O₅⁺: 504.1733.

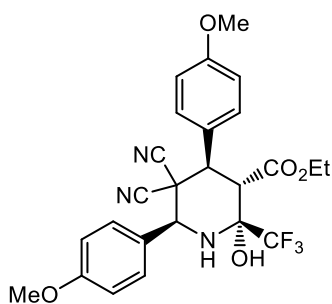
Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(3-метокси)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17d)



Выход 1.07г (71%) белый порошок, М.р 164-167 °С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц) : 0.9 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.9 (с, NH), 3.72 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.81 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.9-4.03 (м, 2H, OCH₂), 4.84 (с, CH), 5.46 (с, OH), 6.94 (м, 4H, Ar), 7.23-7.27 (м, 2H, Ar), 7.3-7.44 (м, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): 13.2, 44.4, 47.5, 48.6, 55.4, 59.9, 62.7, 82.5 (к, *J* = 30.6 Гц, C(CF₃)), 111.6, 112.4, 113.7 (2C), 115.8, 116.2, 120.6 (2C), 123.1 (к, *J* = 286.5 Гц, CF₃), 130.0, 130.1, 133.2, 135.7, 159.8, 159.9, 172.0 м.д. ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆, 282.4 МГц): -80.91 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3392, 3295, 2974, 1698, 1602, 1199 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 504.1741 HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₄F₃N₃O₅⁺: 504.1735.

Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-метокси)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17e)

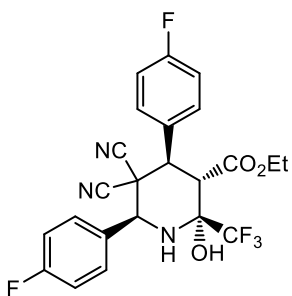


Выход 0.83g (55%) белый порошок, М.р 156-158°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.92 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.83 (с, NH), 3.70 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.79 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.95 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.81 (с, CH), 5.44 (с, OH), 6.94 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar), 6.99 (д, *J* = 8.7 Гц,

2H, Ar), 7.46 (д, *J* = 7.5 Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 75.47 МГц): 13.8, 45.1; 46.8, 49.3, 55.6, 55.6, 58.2, 61.1, 83.1 (к, *J* = 29.3 Гц, C(CF₃)), 113.1, 113.6, 114.3 (2C), 114.5 (2C), 124.0 (к, *J* = 287.8 Гц, CF₃), 126.5, 127.9, 130.0 (2C), 130.5 (2C), 160.2, 160.7, 167.5 м.д. ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆, 282.4 МГц): -81.07 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3486, 3304, 2963, 2260, 1725, 1615, 1253, 1189 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 504.1741 HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₄F₃N₃O₅⁺: 504.1737.

Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-фтор)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17f)

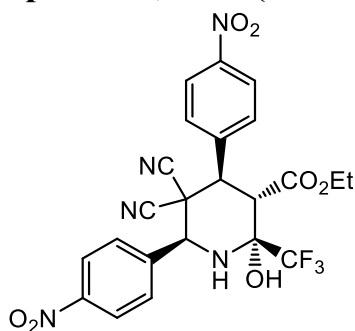


Выход 1.2г (84%) белый порошок, М.р 148-151°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц) : 0.93 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.86 (с, NH), 3.7 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.85 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.97 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.87 (с, CH), 5.43 (с, OH), 7.11-7.23 (м, 4H, Ar), 7.46-7.60 (м, 2H, Ar), 7.65-7.73 (м, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47

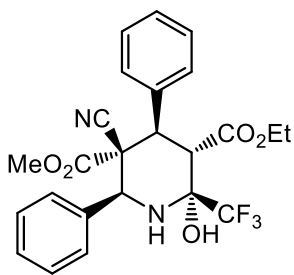
МГц): 13.3, 44.3, 47.8, 47.9, 59.2, 62.9, 82.5 (к, *J* = 30.6 Гц, C(CF₃)), 111.2, 112.3, 116.2 (д, *J*²_{C-F} = 21.8 Гц, 2C), 116.2 (д, *J*²_{C-F} = 21.8 Гц, 2C), 123.0 (к, *J* = 286.8 Гц, CF₃), 127.7 (д, *J*⁴_{C-F} = 3.1 Гц, 1C), 130.0 (д, *J*⁴_{C-F} = 3.1 Гц, 1C), 130.2 (д, *J*³_{C-F} = 8.4 Гц, 2C), 131.4 (д, *J*³_{C-F} = 8.4 Hz, 2C), 163.6 (д, *J*¹_{C-F} = 250.5 Гц, 1C), 163.9 (д, *J*¹_{C-F} = 250.5 Гц, 1C), 171.8 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -83.88 (с, 3F), -109.73 (с, F), -110.20 (с, F) м.д. ИК (KBr): 3431, 3319, 2988, 1712, 1194, 1181 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 480.1341 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₈F₅N₃O₃⁺: 480.1332.

Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-нитро)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17g)



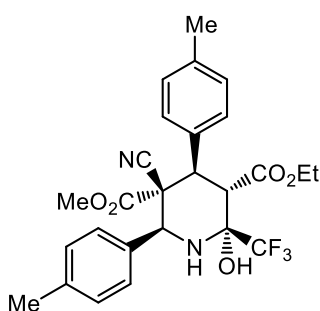
Выход 0.75g (47%) белый порошок, М.р 184-187°C.
¹H-ЯМР(ДМСО-d₆, 300.13 МГц): 0.86 (т, *J*= 7 Гц, 3H, CH₃), 3.58 (д, *J*= 12.6 Гц, H, CH), 3.84 (к, *J*= 7 Гц, 2H, OCH₂), 4.37 (с, NH), 4.71 (д, *J*= 12.6 Гц, H, CH), 5.26 (с, CH), 7.30 (с, OH), 7.80 (д, *J*= 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.89 (д, *J*= 8.4 Гц, 2H, Ar), 8.31-8.4 (м, 4H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆, 75.47 МГц): 13.8, 44.9, 46.7, 47.6, 58.1, 61.5, 83.2 (к, *J*= 29.9 Гц, C(CF₃)), 112.2, 112.7, 123.8 (к, *J*= 287.6 Гц, CF₃), 124.1 (2C), 124.4 (2C), 130.4 (2C), 13.8 (2C), 141.6, 142.5, 148.6, 148.9, 167.0 м.д. ИК (KBr): 3393, 3301, 2947, 1715, 1527, 1351, 1197 cm⁻¹. ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆, 282.4 МГц): -80.37 (с, 3F) м.д. Найдено [M + H]⁺ 532.1 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₈F₃N₅O₇⁺: 533.42.

3-Этиловый 5-метиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-дифенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18a)



Выход 1.13г (79%) белый порошок, М.р 162-163°C.
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.82 (т, *J*= 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.71 (с, NH), 3.32 (с, 3H, OCH₃), 3.80 (д, *J*= 12.7 Гц, H, CH), 3.89 (к, *J*= 6,7 Гц, 2H, OCH₂), 4.05 (д, *J*= 12.7 Гц, H, CH), 5.01 (с, CH), 5.57 (с, OH), 7.29-7.49 (м, 8H, Ar), 7.50-7.58 (м, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР(CDCl₃, 75.47 МГц): 13.2, 44.7, 47.6, 53.1, 59.2, 59.6, 62.2, 82.9 (к, *J*= 29.9 Гц, C(CF₃)), 115.1, 123.4 (к, *J*= 286.5 Гц, CF₃), 127.9 (2C), 128.57 (2C), 128.8 (2C), 129.1, 129.4 (2C), 129.7, 133.2, 135.9, 165.8, 172.9 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -84.03 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3432, 3315, 2986, 1754, 1703, 1196, 1178 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 477.1632 HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₃F₃N₂O₅⁺: 477.1635.

3-Этиловый 5-метиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-метил)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18b)



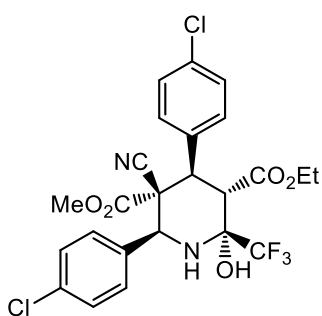
Выход 1.04г (69%) белый порошок, М.р 138-141°С.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.13 MHz): 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.66 (s, NH), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (d, *J* = 12.7 Hz, H, CH), 3.9 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂), 4 (d, *J* = 12.7 Hz, H, CH), 4.96 (s, CH), 5.53 (s, OH), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, *J* = 7.9

Hz, 2H, Ar), 7.27-7.35 (m, 2H, Ar), 7.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, Ar) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.47 MHz): 13.2, 21.1, 21.2, 44.8, 47.2, 53, 58.9, 59.8, 62.1, 82.8 (q, *J* = 30.1 Hz, C(CF₃)), 115.2, 123.4 (q, *J* = 286.8 Hz, CF₃), 127.7 (2C), 129.2 (4C), 129.4 (2C), 130.2, 133.0, 138.9, 139.5, 165.9, 172.9 ppm. ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -84.0 (s, 3F) ppm;

IR (KBr): 3433, 3321, 2982, 2247, 1736, 1718, 1183 cm⁻¹. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₆H₂₇F₃N₂O₅⁺: 505.1953; found: 505.1945

3-Этиловый 5-метиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-хлор)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18с)

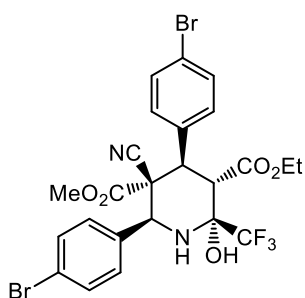


Выход 1.17г (72%) белый порошок, М.р 165-168 °С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.67 (с, NH), 3.37 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 3.94 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.02 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 4.96 (с, CH), 5.50 (с, OH), 7.30-7.43 (м, 6H, Ar), 7.48 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar)м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃,

75.47 МГц): 13.3, 44.6, 46.9, 53.4, 58.6, 59.3, 62.5, 82.8 (к, *J* = 30.3 Гц, C(CF₃)), 114.6, 123.3 (к, *J* = 286.5 Гц, CF₃), 128.9 (2C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 130.7 (2C), 131.5, 134.1, 135.4, 135.8, 165.6, 172.5 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -83.99 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3419, 3324, 2954, 1744, 1711, 1192 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ ³⁵Cl 545.0852 HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁Cl₂F₃N₂O₅⁺: 545.0845.

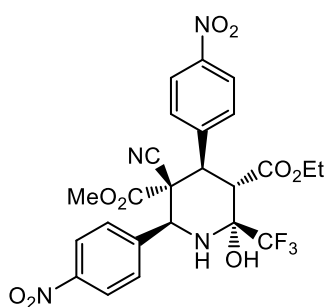
3-Этиловый 5-метиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-бром)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18d)



Выход 1.04г (55%) белый порошок, М.р 187-190°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.91 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.66 (с, NH), 3.38 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 3.94 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.01 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 4.95 (с, CH), 5.49 (с, OH), 7.31 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H, Ar), 7.49 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar), 7.53 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 75.47 МГц): 13.8, 45.2, 46.9, 54.0, 58.2, 60.4, 61.1, 83.3 (к, *J* = 29.3 Гц, C(CF₃)), 115.2, 122.6, 123.0, 124.0 (к, *J* = 288.2 Гц, CF₃), 130.3 (2C), 130.9 (2C), 132.0 (2C), 132.2 (2C), 134.5, 136.0, 165.9, 167.9 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -83.99 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3421, 3314, 2954, 2250, 1742, 1710, 1191 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ ⁷⁹Br 632.9842, HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁Br₂F₃N₂O₅⁺: 632.9841.

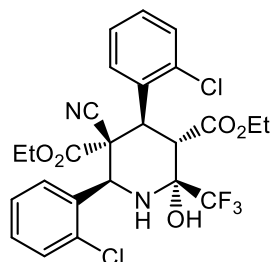
3-Этиловый 5-метиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-нитро)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18e)



Выход 0.73g (43%) белый порошок, М.р 203-206°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.92 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.77 (с, NH), 3.37(с, 3H, OCH₃), 3.82 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 3.87-4.04 (м, 2H, OCH₂), 4.22 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 5.14 (с, CH), 5.45 (с, OH), 7.60-7.72 (м, 2H, Ar), 7.75 (д, *J* = 8.6 Гц, 2H, Ar), 8.23 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar), 8.27 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): 13.3, 44.5, 47.1, 53.7, 58.6, 58.7, 62.8, 82.7 (к, *J* = 30.6 Гц, C(CF₃)), 114.0, 123.1 (к, *J* = 287 Гц, CF₃), 123.7 (2C), 124.0 (2C), 129.1 (2C), 130.3, 130.5, 139.8, 142.0, 148.4, 149.1, 165.2, 171.9 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -83.94 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3426, 3301, 2983, 1722, 1350, 1194 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 567.1333 HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁F₃N₄O₉⁺: 567.1314.

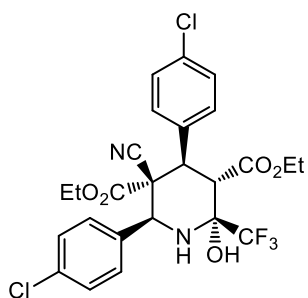
3,5-Диэтиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(2-хлор)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (19a)



Выход 0.59g (35%) белый порошок, М.р 144-147°С.

¹H-ЯМР(CDCl₃, 300.13 МГц): 0.79 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 0.82 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.60 (с, NH), 3.71 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.75-4 (м, 4H, 2OCH₂), 4.99 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 5.65 (с, CH), 5.79 (с, OH), 7.17-7.49 (м, 6H, Ar), 8.1 (дд, *J* = 7.9, 1.4, Гц, 1H, Ar), 8.17 (дд, *J* = 7.9, 1.4, Гц, 1H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР(CDCl₃, 75.47 МГц): 13.2, 13.3, 41.5, 46.0, 54.7, 57.7, 62.3, 63.3, 82.8 (к, *J* = 30.2 Гц, C(CF₃)), 116.2, 123.3 (к, *J* = 286.7 Гц, CF₃), 127.3, 127.6, 129.8, 129.8, 130.0 (2C), 130.1, 130.6, 131.8, 133.3, 134.1, 135.3, 163.7, 172.0 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -83.90 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3438, 3319, 2987, 2258, 1748, 1711, 1193 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺³⁵Cl 559.1009, HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₃Cl₂F₃N₂O₅⁺: 559.1004.

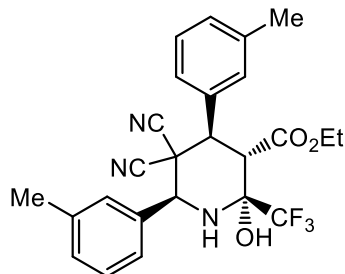
3,5-Диэтиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-хлор)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (19b)



Выход 0.92g (55%) белый порошок, М.р145-148°С.

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) : 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.65 (s, NH), 3.73 (d, *J* = 12.8 Hz, H, CH), 3.77-3.88 (m, 2H, CH₂), 3.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.01 (d, *J* = 12.8 Hz, H, CH), 4.96 (s, CH), 5.51 (s, OH), 7.29-7.45 (m, 6H, Ar), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar) ppm; ¹³C-NMR(CDCl₃, 75.47 MHz): 13.3, 13.5, 44.7, 46.9, 58.6, 59.1, 62.5, 63.0, 82.8 (q, *J*² = 30.3 Hz, C(CF₃)), 114.8, 123.3 (q, *J*¹ = 286.6 Hz, CF₃), 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.4 (2C), 130.8 (2C), 131.6, 134.2, 135.3, 135.7, 165.0, 172.5 ppm; ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 282.4 МГц): -81.19 (s, 3F) м.д. ИК (KBr): 3433, 3326, 2981, 2253, 1744, 1717, 1193 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺³⁵Cl 559.1000, HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₃Cl₂F₃N₂O₅⁺: 559.1009.

Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(3-метокси)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17h)

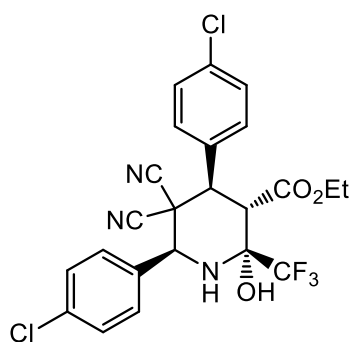


Выход 0.95 г (67%) белый порошок, М.р 147-150°С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.87 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.41 (с, 3H, CH₃), 2.44 (с, 3H, CH₃), 2.87 (с, NH), 3.74 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.8 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.85-4.03 (м, 2H, OCH₂), 4.83 (с, CH), 5.46 (с, OH), 7.21-

7.41 (м, 6H, Ar), 7.47-7.52 (м, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР(CDCl₃, 75.47 МГц): 13.2, 21.4, 21.5, 44.4, 47.7, 48.7, 59.9, 62.6, 82.5 (к, *J* = 29.9 Гц, C(CF₃)), 111.5, 112.5, 123.2 (к, *J* = 287.2 Гц, CF₃), 125.5, 128.8, 128.9 (2C), 128.9 (2C), 130.7, 131.3, 131.8, 134.3, 138.7, 138.9, 172.1 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -83.89 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3403, 3313, 2983, 2252, 1698, 1188 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 472.1843 HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₄F₃N₃O₃⁺: 472.1834.

Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-хлор)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17i)

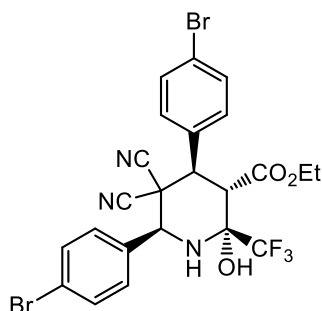


Выход 0.87 г (57%) белый порошок, М.р 167-170 °С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.94 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.86 (с, NH), 3.69 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.83 (д, *J* = 12.6 Гц, H, CH), 3.98 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.85 (с, CH), 5.42 (с, OH), 7.41-7.52 (м, 6H, Ar), 7.63 (д, *J* = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР(CDCl₃, 75.47 МГц): 13.3,

44.2, 47.5, 47.8, 59.2, 63.0, 82.5 (к, *J* = 30.6 Гц, C(CF₃)), 111.0, 112.1, 123.0 (к, *J* = 286.6 Гц, CF₃), 129.3 (2C), 129.4 (2C), 129.6 (2C), 130.2, 130.89 (2C), 132.5, 136.4, 136.8, 171.67 м.д. ¹⁹F-ЯМР (ДМСО-d₆, 282.4 МГц): -80.79 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3402, 3314, 2987, 1711, 1195, 1173 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 512.0750 HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₈Cl₂F₃N₃O₃⁺: 512.0745.

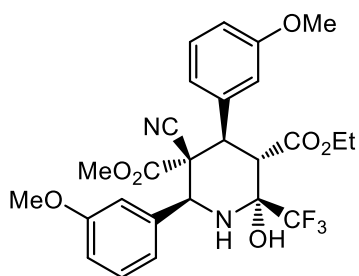
Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-бром)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (17j)



Выход 0.94 г (52%) белый порошок, М.р 181-183°С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц) : 0.94 (т, *J*= 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.86 (с, NH), 3.69 (д, *J*= 12.6 Гц, H, CH), 3.82 (д, *J*= 12.6 Гц, H, CH), 3.98 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.84 (с, CH), 5.41 (с, OH), 7.42 (д, *J*= 7.2 Гц, 2H, Ar), 7.53-7.66 (м, 6H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): 13.3, 44.1, 47.3, 47.9, 59.3, 63.0, 82.5 (к, *J* = 30.6 Гц, C(CF₃)), 111.0, 112.1, 123.0 (к, *J* = 287 Гц, CF₃), 124.7, 125.0, 129.9 (2C), 130.7, 131.0 (2C), 132.3 (2C), 132.4 (2C), 133.0, 171.7 м.д. ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆, 282.4 МГц): -80.77 (с, 3F) м.д. ИК (KBr): 3487, 3305, 2960, 2254, 1726, 1615, 1182 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺ ⁷⁹Br 599.9740, HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₁₈Br₂F₃N₃O₃⁺: 599.9754.

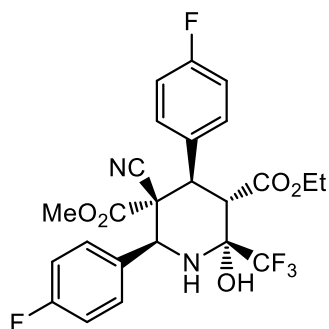
3-Этиловый 5-метилловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(3-метокси)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18f)



Выход 1.16 г (72%) белый порошок, М.р 214-217°С.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.87 (т, *J*= 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.71 (с, NH), 3.38 (с, 3H, OCH₃), 3.77 (д, *J*= 12.8 Гц, H, CH), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 3.88-3.98 (м, 2H, OCH₂), 4.02 (д, *J*= 12.8 Гц, H, CH), 4.97 (с, CH), 5.53 (s, OH), 6.83-7.09 (м, 5H, Ar), 7.15 (с, H, Ar), 7.19-7.32 (м, 2H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 75.47 МГц): 13.8 (2C), 45.8, 47.0, 53.7, 55.5 (2C), 58.6, 60.7, 60.9, 83.3 (к, *J* = 29.4 Гц, C(CF₃)), 113.9, 114.3, 114.7, 114.8, 115.6, 120.3, 121.0, 124.1 (к, *J* = 286.5 Гц, CF₃), 130.1, 130.2, 136.6, 138.2, 159.5, 159.6, 166.1, 167.9 м.д. ИК (KBr): 3466, 3294, 2975, 1742, 1721, 1202, 1173 cm⁻¹. ¹⁹F-ЯМР (DMCO-d₆, 282.4 МГц): -80.99 (с, 3F) м.д. Найдено [M + H]⁺ 537.1843 HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₂₇F₃N₂O₇⁺: 537.1840.

3-Этиловый 5-метилвый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-фтор)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18g)



Выход 1.07 g (70%); белый порошок, М.р 127-130°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.89 (т, *J* = 7 Гц, 3H, CH₃), 2.67 (с, NH), 3.36 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (д, *J* = 12.8

Гц, H, CH), 3.93 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.04 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 4.98 (с, CH), 5.52 (с, OH), 6.98-7.14 (м,

4H, Ar), 7.33-7.58 (м, 4H, Ar) м.д. ¹³C-ЯМР (CDCl₃,

75.47 МГц): 13.3, 44.7, 46.8, 53.3, 58.5, 59.7, 62.4, 82.8 (к, *J* = 30.6 Гц, C(CF₃)),

114.8, 115.7 (д, *J*²_{C-F} = 21.6 Гц, 2C), 115.8 (д, *J*²_{C-F} = 21.6 Гц, 2C), 123.3 (к, *J* =

287 Гц, CF₃), 129.0 (д, *J*⁴_{C-F} = 3.2 Гц, 1C), 129.8 (д, *J*³_{C-F} = 8.4 Гц, 4C), 131.6 (д,

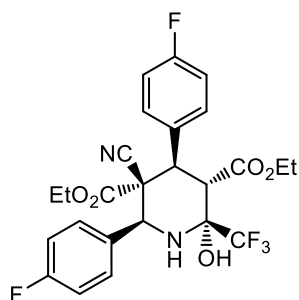
*J*⁴_{C-F} = 3.2 Гц, 1C), 163.1 (д, *J*¹_{C-F} = 249.2 Гц, 1C), 163.4 (д, *J*¹_{C-F} = 249.2 Гц, 1C),

165.7, 172.6 м.д. ¹⁹F-ЯМР (CDCl₃, 282.4 МГц): -84.02 (с, 3F), -111.2 (с, F), -111.7

(с, F) м.д. ИК (KBr): 3448, 3312, 2983, 1752, 1235, 1184 cm⁻¹. Найдено [M + H]⁺

513.1443 HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁F₅N₂O₅⁺: 513.1450.

3,5-Диэтиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(4-фтор)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (19с)



Выход 0.82 g (52%) белый порошок, М.р 180-182°C.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): 0.8 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 0.89 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₃), 2.65 (с, NH), 3.73 (д, *J* = 12.8

Гц, H, CH), 3.76-3.88 (м, 2H, OCH₂), 3.92 (к, *J* = 7,1 Гц, 2H, OCH₂), 4.02 (д, *J* = 12.8 Гц, H, CH), 4.97 (с, CH), 5.53

(с, OH), 6.98-7.14 (м, 4H, Ar), 7.35-7.63 (м, 4H, Ar) м.д.

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц): 13.3, 13.5, 44.8, 46.8, 58.5, 59.5, 62.4, 62.8, 82.8

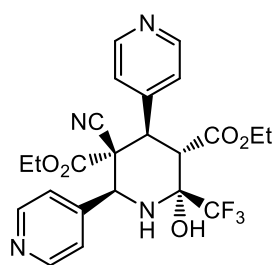
(к, *J* = 30.1 Гц, C(CF₃)), 115.0, 115.5 (д, *J*²_{C-F} = 21.6 Гц, 2C), 115.7 (д, *J*²_{C-F} = 21.6

Гц, 2C), 123.3 (к, *J* = 286.6 Гц, CF₃), 129 (д, *J*⁴_{C-F} = 3 Гц, 1C), 129.9 (д, *J*³_{C-F} = 8.3

Гц, 4C), 131.6 (д, *J*⁴_{C-F} = 3 Гц, 1C), 163.1 (д, *J*¹_{C-F} = 249.1 Гц, 1C), 163.4 (д, *J*¹_{C-F}

= 249.1 Гц, 1С), 165.2, 172.7 м.д. ¹⁹F-ЯМР (DMSO-d₆, 282.4 МГц): -81.02 (с, 3F), -112.46 (с, F), -112.98 (с, F) м.д. ИК (KBr): 3398, 3312, 2988, 1744, 1707, 1514, 1234, 1148 см⁻¹. Найдено [M + H]⁺ 527.1600 HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₃F₅N₂O₅⁺: 527.1594.

3,5-Диэтиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*) 5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-пиридил)-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (19d)



Выход 0.25 г (17%) белый порошок, М.р 193-197°C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300.13 MHz): 0.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.76 (s, NH), 2.83-3.21 (H, OH), 3.77 (d, *J* = 12.7 Hz, H, CH), 3.80-3.89 (m, 2H, OCH₂), 3.94 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 4.03 (d, *J* = 12.7 Hz, H, CH), 5.31-5.68 (H, OH), 7.4 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H, Ar), 7.5 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, Ar), 8.63 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, Ar), 8.67 (d, *J* = 6 Hz, 2H, Ar) ppm. ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75.47 MHz): 13.8, 13.9, 45.3, 46.7, 58.1, 59.1, 61.2, 63.7, 83.2 (q, *J* = 29.8 Hz, C(CF₃)), 115.0, 123.3 (2C), 124.0 (2C), 124.0 (q, *J* = 287.3 Hz, CF₃), 143.5, 144.8, 150.4 (2C), 150.6 (2C), 165.0, 167.6 ppm. ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz): -84.5 (s, 3F) ppm. IR (KBr): 3432, 3184, 2996, 2251, 1738, 1603, 1205 cm⁻¹. LRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₃H₂₃F₃N₄O₅⁺: 493.1697; found: 493.1693

Выводы

1. Разработаны новые селективные мультикомпонентные методы синтеза производных пиперидина с использованием ацетата аммония или аммиака в качестве источника азота для пиперидинового цикла. Осуществлены трех-, четырех- и псевдопятикомпонентные процессы получения полизамещенных пиперидинов и 1,4,5,6-тетрагидропиперидинов.

2. Обнаружены и выделены промежуточные соединения производных 2-гидроксипиперидина в ходе реакции 1,4,5,6-тетрагидропиперидина. В ходе таких реакций образуются 2C-C и 2C-N связи.

3. Реализован мониторинг реакции дегидратации замещенного 2-гидроксипиперидина до замещенного 1,4,5,6-тетрагидропиперидина, в результате чего был обнаружен новый интермедиат 3,4,5,6-тетрагидропиперидин, который был выделен и охарактеризован.

4. Осуществлен мультикомпонентный синтез фторсодержащих производных пиперидинов. Получены индивидуальные изомеры полизамещенных 2-гидрокси-2-трифторметилпиперидинов, содержащих 4 или 5 стереоцентров. В ходе таких реакций образуются 3C-C и 2C-N или 2C-C и 2C-N связи.

Список литературы

1. Rudrapal M., De B. Chemistry and Biological Importance of Heterocyclic Schiff's Bases // International Research Journal of Pure & Applied Chemistry –2013. – Т. 3, № 3. – С. 232-249.
2. Kale M., Patwardhan K. Synthesis of heterocyclic scaffolds with anti-hyperlipidemic potential: A review // Der Pharma Chemica. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 213-222.
3. Kashyap S. J., Sharma P. K., Garg V. K., Dudhe R., Kumar N. Review on synthesis and various biological potential of thiazolopyrimidine derivatives // J. Adv. Sci. Res. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 18-24.
4. Shi F., Zeng X.-N., Cao X.-D., Zhang S., Jiang B., Zheng W.-F., Tu S.-J. Design and diversity-oriented synthesis of novel 1,4-thiazepan-3-ones fused with bioactive heterocyclic skeletons and evaluation of their antioxidant and cytotoxic activities // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 743-746.
5. Ridley C. P., Khosla C. Synthesis and Biological Activity of Novel Pyranopyrones Derived from Engineered Aromatic Polyketides // ACS Chemical Biology. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 104-108.
6. Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals // Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Т. 57, № 24. – С. 10257-10274.
7. Watson P. S., Jiang B., Scott B. A Diastereoselective Synthesis of 2,4-Disubstituted Piperidines: Scaffolds for Drug Discovery // Organic Letters. – 2000. – Т. 2, № 23. – С. 3679-3681.
8. Petit S., Nallet J. P., Guillard M., Dreux J., Chermat R., Poncelet M., Bulach C., Simon P., Fontaine C., Barthelmebs M., Imbs J. L. Synthèses et activités psychotropes de 3,4-diarylpipéridines. Corrélation structure-activité et

- recherche d'une activité antihypertensive // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1991. – T. 26, № 1. – C. 19-32.
9. Misra M., Pandey S. K., Pandey V. P., Pandey J., Tripathi R., Tripathi R. P. Organocatalyzed highly atom economic one pot synthesis of tetrahydropyridines as antimalarials // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 17, № 2. – C. 625-633.
 10. Borza I., Domany G. NR2B Selective NMDA Antagonists: The Evolution of the Ifenprodil-Type Pharmacophore // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2006. – T. 6, № 7. – C. 687-695.
 11. Mony L., Kew J. N., Gunthorpe M. J., Paoletti P. Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – T. 157, № 8. – C. 1301-1317.
 12. Zhou Y., Gregor V. E., Ayida B. K., Winters G. C., Sun Z., Murphy D., Haley G., Bailey D., Froelich J. M., Fish S., Webber S. E., Hermann T., Wall D. Synthesis and SAR of 3,5-diamino-piperidine derivatives: Novel antibacterial translation inhibitors as aminoglycoside mimetics // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – T. 17, № 5. – C. 1206-1210.
 13. Ho B., Michael Crider A., Stables J. P. Synthesis and structure–activity relationships of potential anticonvulsants based on 2-piperidinecarboxylic acid and related pharmacophores // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2001. – T. 36, № 3. – C. 265-286.
 14. Gitto R., De Luca L., Ferro S., Occhiuto F., Samperi S., De Sarro G., Russo E., Ciranna L., Costa L., Chimirri A. Computational Studies to Discover a New NR2B/NMDA Receptor Antagonist and Evaluation of Pharmacological Profile // *ChemMedChem*. – 2008. – T. 3, № 10. – C. 1539-1548.
 15. Kim C. U., Lew W., Williams M. A., Liu H., Zhang L., Swaminathan S., Bischofberger N., Chen M. S., Mendel D. B., Tai C. Y., Laver W. G., Stevens R. C. Influenza Neuraminidase Inhibitors Possessing a Novel Hydrophobic Interaction in the Enzyme Active Site: Design, Synthesis, and Structural

- Analysis of Carbocyclic Sialic Acid Analogues with Potent Anti-Influenza Activity // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – T. 119, № 4. – C. 681-690.
16. von Itzstein M., Wu W.-Y., Kok G. B., Pegg M. S., Dyason J. C., Jin B., Van Phan T., Smythe M. L., White H. F., Oliver S. W., Colman P. M., Varghese J. N., Ryan D. M., Woods J. M., Bethell R. C., Hotham V. J., Cameron J. M., Penn C. R. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication // *Nature*. – 1993. – T. 363, № 6428. – C. 418-423.
 17. Chand P., Kotian P. L., Dehghani A., El-Kattan Y., Lin T.-H., Hutchison T. L., Babu Y. S., Bantia S., Elliott A. J., Montgomery J. A. Systematic Structure-Based Design and Stereoselective Synthesis of Novel Multisubstituted Cyclopentane Derivatives with Potent Antiinfluenza Activity // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2001. – T. 44, № 25. – C. 4379-4392.
 18. Jacob G. S. Glycosylation inhibitors in biology and medicine // *Current Opinion in Structural Biology*. – 1995. – T. 5, № 5. – C. 605-611.
 19. Treadway J. L., Mendys P., Hoover D. J. Glycogen phosphorylase inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2001. – T. 10, № 3. – C. 439-454.
 20. Groopman J. E. Management of the Hematologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection // *Reviews of Infectious Diseases*. – 1990. – T. 12, № 5. – C. 931-937.
 21. Karlsson G. B., Butters T. D., Dwek R. A., Platt F. M. Effects of the imino sugar N-butyldeoxynojirimycin on the N-glycosylation of recombinant gp120 // *Journal of Biological Chemistry*. – 1993. – T. 268, № 1. – C. 570-576.
 22. Nishimura Y., Satoh T., Adachi H., Kondo S., Takeuchi T., Azetaka M., Fukuyasu H., Iizuka Y. Synthesis and Antimetastatic Activity of l-Iduronic Acid-Type 1-N-Iminosugars // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1997. – T. 40, № 16. – C. 2626-2633.

23. Zitzmann N., Mehta A. S., Carrouée S., Butters T. D., Platt F. M., McCauley J., Blumberg B. S., Dwek R. A., Block T. M. Imino sugars inhibit the formation and secretion of bovine viral diarrhea virus, a pestivirus model of hepatitis C virus: Implications for the development of broad spectrum anti-hepatitis virus agents // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1999. – T. 96, № 21. – C. 11878-11882.
24. Kirk K. L. Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – T. 127, № 8. – C. 1013-1029.
25. Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D. Recent advances (1995–2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – T. 127, № 8. – C. 992-1012.
26. Rivkin A., Biswas K., Chou T.-C., Danishefsky S. J. On the Introduction of a Trifluoromethyl Substituent in the Epothilone Setting: Chemical Issues Related to Ring Forming Olefin Metathesis and Earliest Biological Findings // *Organic Letters*. – 2002. – T. 4, № 23. – C. 4081-4084.
27. Moseley J. D. Alternative esters in the synthesis of ZD0947 // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46, № 18. – C. 3179-3181.
28. Frezza M., Balestrino D., Soulère L., Reverchon S., Queneau Y., Forestier C., Doutheau A. Synthesis and Biological Evaluation of the Trifluoromethyl Analog of (4S)-4,5-Dihydroxy-2,3-pentanedione (DPD) // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 2006, № 20. – C. 4731-4736.
29. Leroux F., Lefebvre O., Schlosser M. The “Off-Shore” Construction of Optionally Substituted 4-Trifluoromethyl-2-quinolinones // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 2006, № 14. – C. 3147-3151.
30. Buscemi S., Pace A., Palumbo Piccionello A., Macaluso G., Vivona N., Spinelli D., Giorgi G. Fluorinated Heterocyclic Compounds. An Effective Strategy for the Synthesis of Fluorinated Z-Oximes of 3-Perfluoroalkyl-6-phenyl-2H-1,2,4-triazin-5-ones via a Ring-Enlargement Reaction of 3-

- Benzoyl-5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles and Hydrazine // The Journal of Organic Chemistry. – 2005. – T. 70, № 8. – C. 3288-3291.
31. Brown S. M., Bowden M. C., Parsons T. J., McNeilly P., de Fraine P. J. 6-(Trifluoromethyl)pyrid-2-one: Development and Scale-Up of a Ring Synthesis Route Based on Trifluoroacetic Anhydride // Organic Process Research & Development. – 1997. – T. 1, № 5. – C. 370-378.
32. Gille S., Ferry A., Billard T., Langlois B. R. Synthesis of α -Trifluoromethylated Nitrogen Heterocycles // The Journal of Organic Chemistry. – 2003. – T. 68, № 23. – C. 8932-8935.
33. O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids // Natural Product Reports. – 2000. – T. 17, № 5. – C. 435-446.
34. Natsume M., Ogawa M. TOTAL SYNTHESIS OF (±)-PALUSTRINE AND STRUCTURE REVISION // CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN. – 1984. – T. 32, № 9. – C. 3789-3791.
35. Mateeva N. N., Winfield L. L., Redda K. K. The Chemistry and Pharmacology of Tetrahydropyridines // Current Medicinal Chemistry. – 2005. – T. 12, № 5. – C. 551-571.
36. Balme G., Bossharth E., Monteiro N. Pd-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles // European Journal of Organic Chemistry. – 2003. – T. 2003, № 21. – C. 4101-4111.
37. Khan M. M., Khan S., Saigal, Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines // RSC Advances. – 2016. – T. 6, № 48. – C. 42045-42061.
38. Hofmann T., Schieberle P. Flavor Contribution and Formation of the Intense Roast-Smelling Odorants 2-Propionyl-1-pyrroline and 2-Propionyltetrahydropyridine in Maillard-Type Reactions // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 1998. – T. 46, № 7. – C. 2721-2726.
39. Blank I., Devaud S., Matthey-Doret W., Robert F. Formation of Odorants in Maillard Model Systems Based on l-Proline as Affected by pH // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2003. – T. 51, № 12. – C. 3643-3650.

40. Harmer R. A. Occurrence, chemistry and application of betanin // *Food Chemistry*. – 1980. – T. 5, № 1. – C. 81-90.
41. Yap W.-S., Gan C.-Y., Sim K.-S., Lim S.-H., Low Y.-Y., Kam T.-S. Aspidofractinine and Eburnane Alkaloids from a North Borneo Kopsia. Ring-Contracted, Additional Ring-Fused, and Paucidactine-Type Aspidofractinine Alkaloids from *K. pauciflora* // *Journal of Natural Products*. – 2016. – T. 79, № 1. – C. 230-239.
42. Nakao A., Ohkawa N., Nagasaki T., Kagari T., Doi H., Shimosato T., Ushiyama S., Aoki K. Tetrahydropyridine derivatives with inhibitory activity on the production of proinflammatory cytokines: Part 1 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – T. 19, № 16. – C. 4607-4610.
43. Zheng G., Smith A. M., Huang X., Subramanian K. L., Siripurapu K. B., Deaciuc A., Zhan C.-G., Dwoskin L. P. Structural Modifications to Tetrahydropyridine-3-carboxylate Esters en Route to the Discovery of M5-Preferring Muscarinic Receptor Orthosteric Antagonists // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – T. 56, № 4. – C. 1693-1703.
44. Chang J. W., Zuhl A. M., Speers A. E., Niessen S., Brown S. J., Mulvihill M. M., Fan Y. C., Spicer T. P., Southern M., Scampavia L., Fernandez-Vega V., Dix M. M., Cameron M. D., Hodder P. S., Rosen H., Nomura D. K., Kwon O., Hsu K.-L., Cravatt B. F. Selective Inhibitor of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolases 1b2 and 1b3 That Impairs Cancer Cell Survival // *ACS Chemical Biology*. – 2015. – T. 10, № 4. – C. 925-932.
45. Chen X.-M., Chen G., Chen H., Zhang Y., Kitts D. D. Elucidation of the Chemical Structure and Determination of the Production Conditions for a Bioactive Maillard Reaction Product, [5-(5,6-Dihydro-4H-pyridin-3-ylidenemethyl)furan-2-yl]methanol, Isolated from a Glucose–Lysine Heated Mixture // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2015. – T. 63, № 6. – C. 1739-1746.
46. Lin H., Tan Y., Liu W.-J., Zhang Z.-C., Sun X.-W., Lin G.-Q. A highly efficient access to enantiopure tetrahydropyridines: dual-organocatalyst-

- promoted asymmetric cascade reaction // *Chemical Communications*. – 2013. – T. 49, № 38. – C. 4024-4026.
47. Fernández de la Pradilla R., Simal C., Bates R. H., Viso A., Infantes L. Sulfoxide-Directed Enantioselective Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines // *Organic Letters*. – 2013. – T. 15, № 19. – C. 4936-4939.
48. Guo H., Xu Q., Kwon O. Phosphine-Promoted [3 + 3] Annulations of Aziridines With Allenates: Facile Entry Into Highly Functionalized Tetrahydropyridines // *Journal of the American Chemical Society*. – 2009. – T. 131, № 18. – C. 6318-6319.
49. Dömling A. The Discovery of New Isocyanide-Based Multicomponent Reactions // *Multicomponent Reactions*, 2005. – C. 76-94.
50. Dömling A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry // *Chemical Reviews*. – 2006. – T. 106, № 1. – C. 17-89.
51. Dömling A., Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2000. – T. 39, № 18. – C. 3168-3210.
52. Madanifar Z., Maghsoodlou M.-T., Kangani M., Hazeri N. Citric acid, a green catalyst for the one-pot, multi-component synthesis of highly substituted piperidines // *Research on Chemical Intermediates*. – 2015. – T. 41, № 12. – C. 9863-9869.
53. Yi H., Song L., Wang W., Liu J., Zhu S., Deng H., Shao M. First synthesis of 3-aryl-4-unsubstituted-6-CF₃-pyridin-2-ones via aryl migration reaction in the presence of PhI(OAc)₂/NaOH // *Chemical Communications*. – 2010. – T. 46, № 37. – C. 6941-6943.
54. Dhinakaran I., Padmini V., Bhuvanesh N. Chemodivergent, One-Pot, Multi-Component Synthesis of Pyrroles and Tetrahydropyridines under Solvent- and Catalyst-Free Conditions Using the Grinding Method // *ACS Combinatorial Science*. – 2016. – T. 18, № 5. – C. 236-242.

55. Liu W.-B., Jiang H.-F., Zhu S.-F., Wang W. Hydroalkylation leading to heterocyclic compounds (Part 2): practical synthesis of polysubstituted 1,2,3,4-tetrahydropyridines through multicomponent reactions (MCRs) // *Tetrahedron*. – 2009. – T. 65, № 38. – C. 7985-7988.
56. Yu D.-F., Wang Y., Xu P.-F. Organocatalytic enantioselective multicomponent cascade reaction: facile access to tetrahydropyridines with C3 all-carbon quaternary stereocenters // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67, № 18. – C. 3273-3277.
57. Kireeva D. R., Kamalova A. I. Synthesis of Hexahydropyrimidines and 1,2,3,4-Tetrahydropyridines by Reaction of Ethyl Benzoylacetate with Formaldehyde and Primary Amines // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 56, № 10. – C. 1733-1737.
58. Rai V. K., Verma F., Satnami M., Singh M., Rai A. Morita-Baylis-Hillman enal-based triple cascade strategy for anti-selective synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines using iminium-enamine catalysis // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – T. 59, № 18. – C. 1783-1786.
59. Samzadeh-Kermani A. Organo-catalytic synthesis of tetrahydropyridines via a domino ring opening/cyclization reaction of aziridines // *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. – 2019. – T. 150, № 8. – C. 1495-1501.
60. Sridharan V., Maiti S., Menéndez J. C. Efficient Generation of Highly Functionalized Fused Oxazepine Frameworks Based on a CAN-Catalyzed Four-Component Tetrahydropyridine Synthesis/Ring-Closing Metathesis Sequence // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74, № 24. – C. 9365-9371.
61. Jiang H.-F., Li J.-H., Chen Z.-W. l-Proline-catalyzed five-component domino reaction leading to multifunctionalized 1,2,3,4-tetrahydropyridines // *Tetrahedron*. – 2010. – T. 66, № 51. – C. 9721-9728.
62. Müller T. E., Hultsch K. C., Yus M., Foubelo F., Tada M. Hydroamination: Direct Addition of Amines to Alkenes and Alkynes // *Chemical Reviews*. – 2008. – T. 108, № 9. – C. 3795-3892.

63. Tömösközi I., Gruber L., Kovács G., Székely I., Simonidesz V. Regiospecific prins reaction, a new way to prostanoids // *Tetrahedron Letters*. – 1976. – T. 17, № 50. – C. 4639-4642.
64. Snider B. B., Rodini D. J., Kirk T. C., Cordova R. Dimethylaluminum chloride catalyzed ene reactions of aldehydes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1982. – T. 104, № 2. – C. 555-563.
65. Tian X., Jaber J. J., Rychnovsky S. D. Synthesis and Structure Revision of Calyxin Natural Products // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2006. – T. 71, № 8. – C. 3176-3183.
66. Li M., Kong W., Wen L.-R., Liu F.-H. Facile isocyanide-based one-pot three-component regioselective synthesis of highly substituted pyridin-2(1H)-one derivatives at ambient temperature // *Tetrahedron*. – 2012. – T. 68, № 24. – C. 4838-4845.
67. Mo L.-P., Liu S.-F., Li W.-Z. An Efficient Method for the Enamination of 1,3-Dicarbonyl Compounds with Ceric Ammonium Nitrate (CAN) // *Journal of the Chinese Chemical Society*. – 2007. – T. 54, № 4. – C. 879-884.
68. Sridharan V., Menéndez J. C. Cerium(IV) Ammonium Nitrate as a Catalyst in Organic Synthesis // *Chemical Reviews*. – 2010. – T. 110, № 6. – C. 3805-3849.
69. Wang H.-J., Mo L.-P., Zhang Z.-H. Cerium Ammonium Nitrate-Catalyzed Multicomponent Reaction for Efficient Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines // *ACS Combinatorial Science*. – 2011. – T. 13, № 2. – C. 181-185.
70. Umamahesh B., Sathesh V., Ramachandran G., Sathishkumar M., Sathiyarayanan K. $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ as an Efficient Catalyst for One-Pot Synthesis of Highly Functionalized Piperidines via Multi-component Organic Reactions // *Catalysis Letters*. – 2012. – T. 142, № 7. – C. 895-900.
71. Sajadikhah S. S., Hazeri N., Maghsoodlou M. T., Habibi-Khorassani S. M., Beigbabaie A., Lashkari M. One-Pot Three-Component Synthesis of Highly

- Substituted Piperidines Using 1-Methyl-2-Oxopyrrolidinium Hydrogen Sulfate // *Journal of Chemical Research*. – 2012. – T. 36, № 8. – C. 463-467.
72. Brahmachari G., Das S. Bismuth nitrate-catalyzed multicomponent reaction for efficient and one-pot synthesis of densely functionalized piperidine scaffolds at room temperature // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – T. 53, № 12. – C. 1479-1484.
73. Sajadikhah S. S., Hazeri N., Maghsoodlou M. T., Habibi-Khorassani S. M., Willis A. C. Trityl chloride as an efficient organic catalyst for one-pot, five-component and diastereoselective synthesis of highly substituted piperidines // *Research on Chemical Intermediates*. – 2014. – T. 40, № 2. – C. 723-736.
74. Abbasi M. Design, preparation and characterization of a new ionic liquid, 1,3-disulfonic acid benzimidazolium chloride, as an efficient and recyclable catalyst for the synthesis of tetrahydropyridine under solvent-free conditions // *RSC Advances*. – 2015. – T. 5, № 83. – C. 67405-67411.
75. Asadi B., Landarani-Isfahani A., Mohammadpoor-Baltork I., Tangestaninejad S., Moghadam M., Mirkhani V., Amiri Rudbari H. Diastereoselective Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Tetrahydropyridines Catalyzed by Bi(III) Immobilized on Triazine Dendrimer Stabilized Magnetic Nanoparticles // *ACS Combinatorial Science*. – 2017. – T. 19, № 6. – C. 356-364.
76. Moosavi-Zare A. R., Afshar-Hezarkhani H. Design of 2-Carboxy-1-sulfo-pyridin-1-ium Chloride as an Efficient and Eco-friendly Catalyst for the One-pot Synthesis of Highly Functionalized Tetrahydropyridines // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2020. – T. 52, № 5. – C. 410-421.
77. Khan A. T., Khan M. M., Bannuru K. K. R. Iodine catalyzed one-pot five-component reactions for direct synthesis of densely functionalized piperidines // *Tetrahedron*. – 2010. – T. 66, № 39. – C. 7762-7772.
78. Javidan A., Ziarati A., Safaei-Ghomi J. Simultaneous sonication assistance for the synthesis of tetrahydropyridines and its efficient catalyst ZrP2O7

- nanoparticles // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2014. – T. 21, № 3. – C. 1150-1154.
79. Yankin A. N., Dmitriev M. V. Nickel complexes as efficient catalysts in multicomponent synthesis of tetrahydropyridine derivatives // *Synthetic Communications*. – 2020. – T. 50, № 22. – C. 3481-3489.
80. Patil K. N., Mane R. A., Jadhav S. B., Mane M. M., Helavi V. B. One pot multicomponent synthesis of highly functionalized tetrahydropyridine using copper (II) triflate as catalyst and their anti-inflammatory activity // *Chemical Data Collections*. – 2019. – T. 21. – C. 100233.
81. Khan M. M., Khan S., Saigal, Sahoo S. C. Efficient and Eco-Friendly One-Pot Synthesis of Functionalized Furan-2-one, Pyrrol-2-one, and Tetrahydropyridine Using Lemon Juice as a Biodegradable Catalyst // *ChemistrySelect*. – 2018. – T. 3, № 5. – C. 1371-1380.
82. Babaei E., Mirjalili B. B. F. One-pot synthesis of five substituted tetrahydropyridines using nano-Al₂O₃/BF₃/Fe₃O₄ as a highly efficient nano-catalyst // *Research on Chemical Intermediates*. – 2018. – T. 44, № 5. – C. 3493-3505.
83. Hazeri N., Salahi S., Lashkari M., Maghsoodlou M. T., Esmaeili-Shahri E., Mollashahi E. Facile Diastereoselective Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines Using Fe₃O₄/SiO₂/TiO₂ Nanocomposites // *Organic Preparations and Procedures International*. – 2018. – T. 50, № 3. – C. 375-383.
84. Gupta A., Kaur R., Singh D., Kapoor K. K. Graphene oxide: A carbocatalyst for the one-pot multicomponent synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58, № 26. – C. 2583-2587.
85. Sajadikhah S. S., Maghsoodlou M. T., Hazeri N., Habibi-Khorassani S. M., Shams-Najafi S. J. One-pot multicomponent synthesis of highly substituted piperidines using p-toluenesulfonic acid monohydrate as catalyst //

- Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2012. – T. 143, № 6. – C. 939-945.
86. Madhu Kumar Reddy K., Peddanna K., Varalakshmi M., Bakthavatchala Reddy N., Sravya G., Zyryanov G. V., Suresh Reddy C. Ceric ammonium nitrate (CAN) catalyzed synthesis and α -glucosidase activity of some novel tetrahydropyridine phosphonate derivatives // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2019. – T. 194, № 8. – C. 812-819.
87. Tailor J., Hall D. G. Tandem Aza[4 + 2]/Allylboration: A Novel Multicomponent Reaction for the Stereocontrolled Synthesis of α -Hydroxyalkyl Piperidine Derivatives // Organic Letters. – 2000. – T. 2, № 23. – C. 3715-3718.
88. Vaultier M., Truchet F., Carboni B., Hoffmann R. W., Denne I. Diels-Alder reactions of 1,3-dienylboronates as a new route to functionalized carbocycles // Tetrahedron Letters. – 1987. – T. 28, № 36. – C. 4169-4172.
89. Six Y., Lallemand J.-Y. An improvement to the Vaultier tandem sequence: A practical highly stereoselective three-component reaction // Tetrahedron Letters. – 1999. – T. 40, № 7. – C. 1295-1296.
90. Nair V., Rema Devi B., Varma L. R. The Huisgen 1,4-dipolar cycloaddition involving isoquinoline, dimethyl butynedioate and activated styrenes: a facile synthesis of tetrahydrobenzoquinolizine derivatives // Tetrahedron Letters. – 2005. – T. 46, № 32. – C. 5333-5335.
91. Shen D., Xu Y., He D., Han J., Chen J., Deng H., Shao M., Zhang H., Cao W. An Efficient One-pot Three-component Process for Synthesis of Perfluoroalkylated Quinolizines // Chinese Journal of Chemistry. – 2016. – T. 34, № 5. – C. 524-532.
92. Liu Y., Zhou R., Wan J.-P. Water-Promoted Synthesis of Enaminones: Mechanism Investigation and Application in Multicomponent Reactions // Synthetic Communications. – 2013. – T. 43, № 18. – C. 2475-2483.

93. Wan* J.-P., Zhong S., Liu Y. aminone-Based Three-Component Reactions for the Diastereoselective Synthesis of Fused Tetrahydropyridines // *Synthesis*. – 2015. – T. 47, № 22. – C. 3611-3617.
94. La Spisa F., Meneghetti F., Pozzi B., Tron G. C. Synthesis of Heteroarylogous 1H-Indole-3-carboxamidines via a Three-Component Interrupted Ugi Reaction // *Synthesis*. – 2015. – T. 47, № 04. – C. 489-496.
95. Wang X., Wang S.-Y., Ji S.-J. Isocyanide-Based Multicomponent Reactions: Catalyst-Free Stereoselective Construction of Polycyclic Spiroindolines // *Organic Letters*. – 2013. – T. 15, № 8. – C. 1954-1957.
96. Kazuhiro K., Yusuke I., Kazutaka H., Osamu M., Hisatoshi K. Synthesis of 11H-Indolo[3,2-c]quinoline Derivatives Carrying a Substituent at the 6-Position // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 2005. – T. 78, № 12. – C. 2171-2174.
97. Kumari P., Yadav R., Bharti R., Parvin T. Regioselective synthesis of pyrimidine-fused tetrahydropyridines and pyridines by microwave-assisted one-pot reaction // *Molecular Diversity*. – 2020. – T. 24, № 1. – C. 107-117.
98. Tomizawa M., Casida J. E. NEONICOTINOID INSECTICIDE TOXICOLOGY: Mechanisms of Selective Action // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. – 2005. – T. 45, № 1. – C. 247-268.
99. MATSUDA K., SHIMOMURA M., IHARA M., AKAMATSU M., SATTELLE D. B. Neonicotinoids Show Selective and Diverse Actions on Their Nicotinic Receptor Targets: Electrophysiology, Molecular Biology, and Receptor Modeling Studies // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2005. – T. 69, № 8. – C. 1442-1452.
100. Tomizawa M., Talley T. T., Maltby D., Durkin K. A., Medzihradzky K. F., Burlingame A. L., Taylor P., Casida J. E. Mapping the elusive neonicotinoid binding site // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2007. – T. 104, № 21. – C. 9075-9080.
101. Kagabu S., Ishihara R., Hieda Y., Nishimura K., Naruse Y. Insecticidal and Neuroblocking Potencies of Variants of the Imidazolidine Moiety of

- Imidacloprid-Related Neonicotinoids and the Relationship to Partition Coefficient and Charge Density on the Pharmacophore // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2007. – T. 55, № 3. – C. 812-818.
102. Jeschke P., Nauen R. Neonicotinoids—from zero to hero in insecticide chemistry // *Pest Management Science*. – 2008. – T. 64, № 11. – C. 1084-1098.
103. Tomizawa M., Casida J. E. Molecular Recognition of Neonicotinoid Insecticides: The Determinants of Life or Death // *Accounts of Chemical Research*. – 2009. – T. 42, № 2. – C. 260-269.
104. Fan Y.-F., Zhang W.-W., Shao X.-S., Xu Z.-P., Xu X.-Y., Li Z. Facile three-component synthesis and insecticidal evaluation of hexahydroimidazo[1,2-a]pyridine derivatives // *Chinese Chemical Letters*. – 2015. – T. 26, № 1. – C. 1-5.
105. Du H., Dudognon Y., Duque M. d. M. S., Goudedranche S., Bonne D., Rodriguez J., Bugaut X., Constantieux T. Organocatalytic Multicomponent Reactions of 1,3-Dicarbonyls for the Synthesis of Enantioenriched Heterocycles // *SYNTHESIS*. – 2016. – T. 48. – C. 3479-3503.
106. Ezzati M., Khalafy J., Marjani A. P., Prager R. H. An Efficient One-Pot, Four-Component Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridines Catalyzed by Tetrapropylammonium Bromide (TPAB) in Water // *Australian Journal of Chemistry*. – 2018. – T. 71, № 6. – C. 435-441.
107. Liang-Ce R., Tao S., Zha Y., Xia S., Gao Y., Chen M. Convenient One-Pot Room Temperature Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,7,8-hexahydroquinolin-5(6H)-one derivatives via Catalyst-Free Multicomponent Reactions // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2015. – T. 52, № 6. – C. 1800-1805.
108. Gibadullina N. N., Latypova D. R., Nugumanov T. R., Spirikhin L. V., Dokichev V. A. Synthesis of polyfunctionalized 1,1'-(α,ω -alkanediyl)bis(1,2,3,4-tetrahydropyridines) // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2017. – T. 53, № 10. – C. 1098-1102.

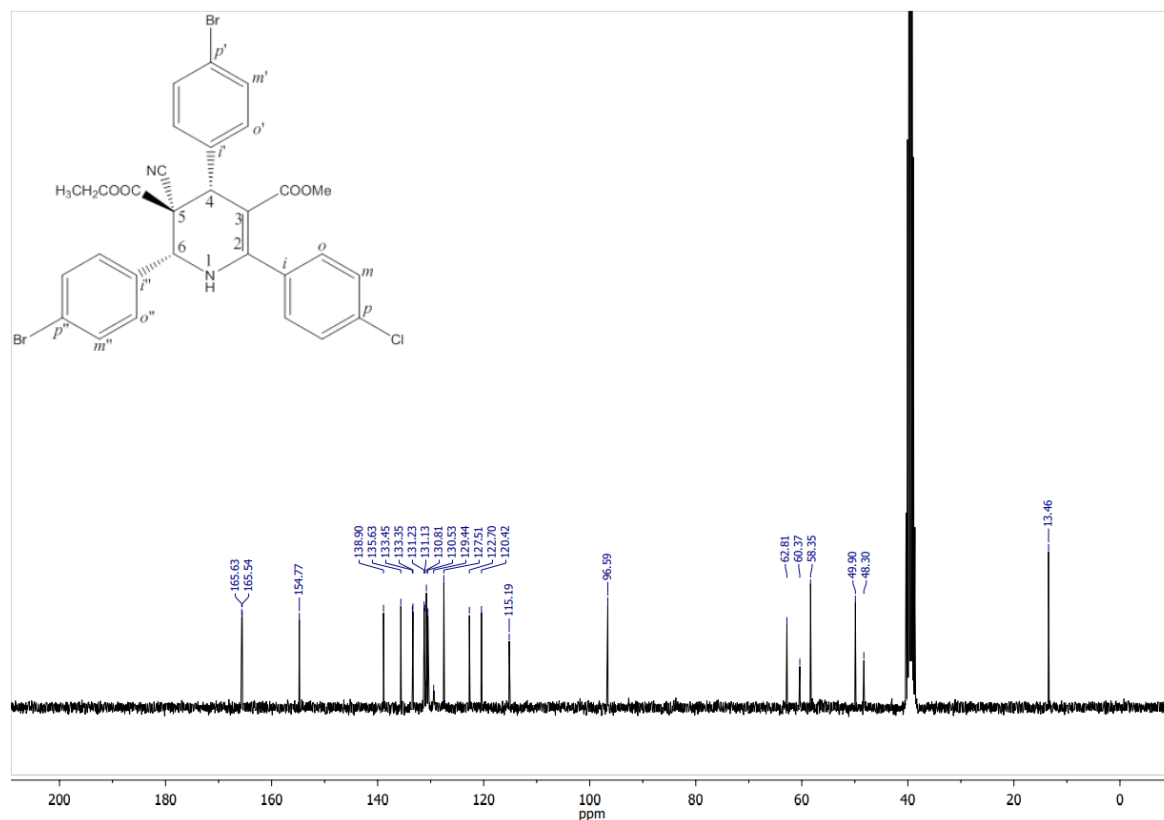
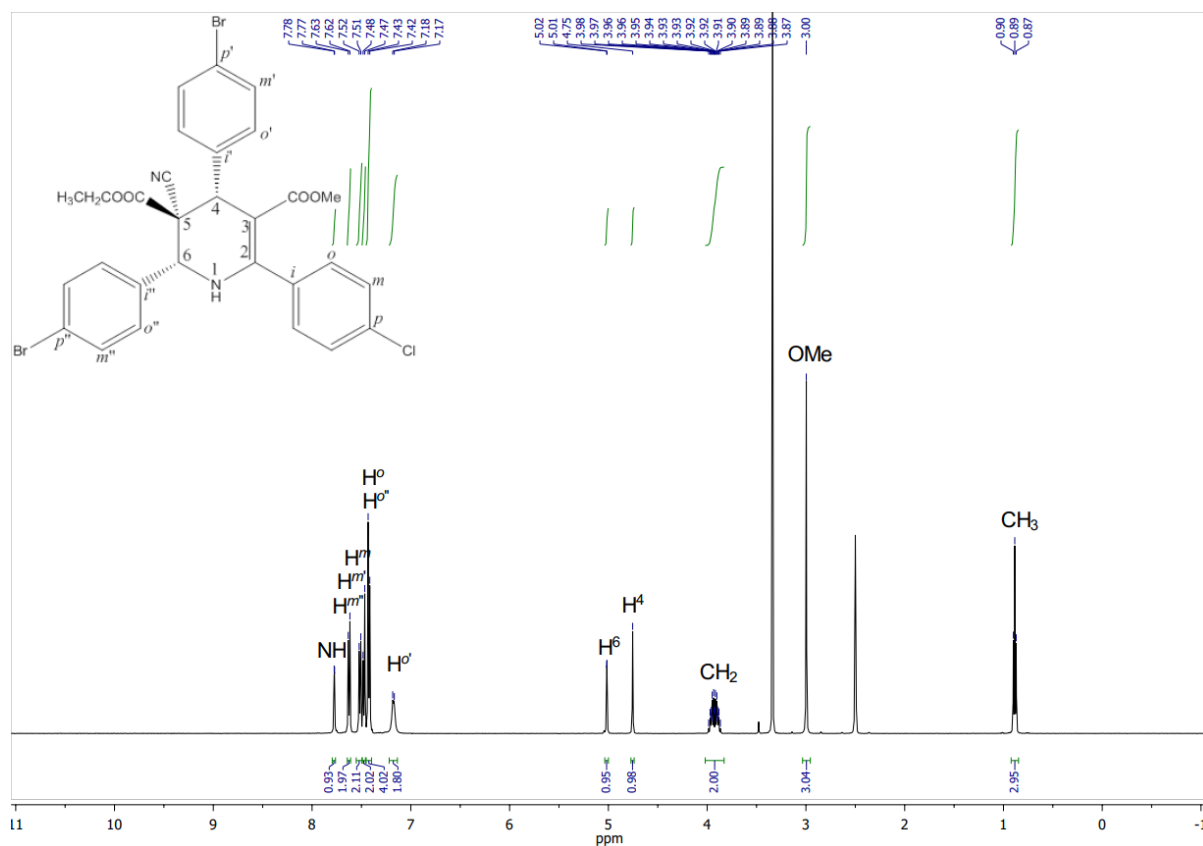
109. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Gorbunov S. V., Gordeeva A. M., Proshin P. I., Goloveshkin A. S., Egorov M. P. Stereoselective one-pot synthesis of polycyanosubstituted piperidines // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2018. – T. 149, № 11. – С. 1979-1989.
110. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Dorofeeva E. O., Goloveshkin A. S., Egorov M. P. Pseudo six-component stereoselective synthesis of 2,4,6-triaryl-3,3,5,5-tetracyanopiperidines // Mendeleev Communications. – 2018. – T. 28, № 4. – С. 384-386.
111. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Gorbunov S. V., Anisina Y. E., Egorov M. P. Stereoselective multicomponent synthesis of (2RS,6SR)-2,6-diaryl-3,3,5,5-tetracyanopiperidines // Russian Chemical Bulletin. – 2018. – T. 67, № 8. – С. 1534-1537.
112. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Goloveshkin A. S., Ushakov I. E., Egorov M. P. Four-component stereoselective synthesis of tetracyano-substituted piperidines // Research on Chemical Intermediates. – 2018. – T. 44, № 9. – С. 5623-5634.
113. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Goloveshkin A. S., Dorofeeva E. O., Egorov M. P. Highly diastereoselective four-component synthesis of polysubstituted 2-piperidinones with three and four stereogenic centers // Research on Chemical Intermediates. – 2020. – T. 46, № 2. – С. 1183-1199.
114. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Minaeva A. P., Goloveshkin A. S., Hansford K. A., Egorov M. P. One-pot five-component high diastereoselective synthesis of polysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitriles, dialkyl malonates and ammonium acetate // Molecular Diversity. – 2020. – T. 24, № 4. – С. 1327-1342.
115. Liu H., Zhou Z., Sun Q., Li Y., Li Y., Liu J., Yan P., Wang D., Wang C. Synthesis of Polysubstituted 2-Piperidinones via a Michael Addition/Nitro-

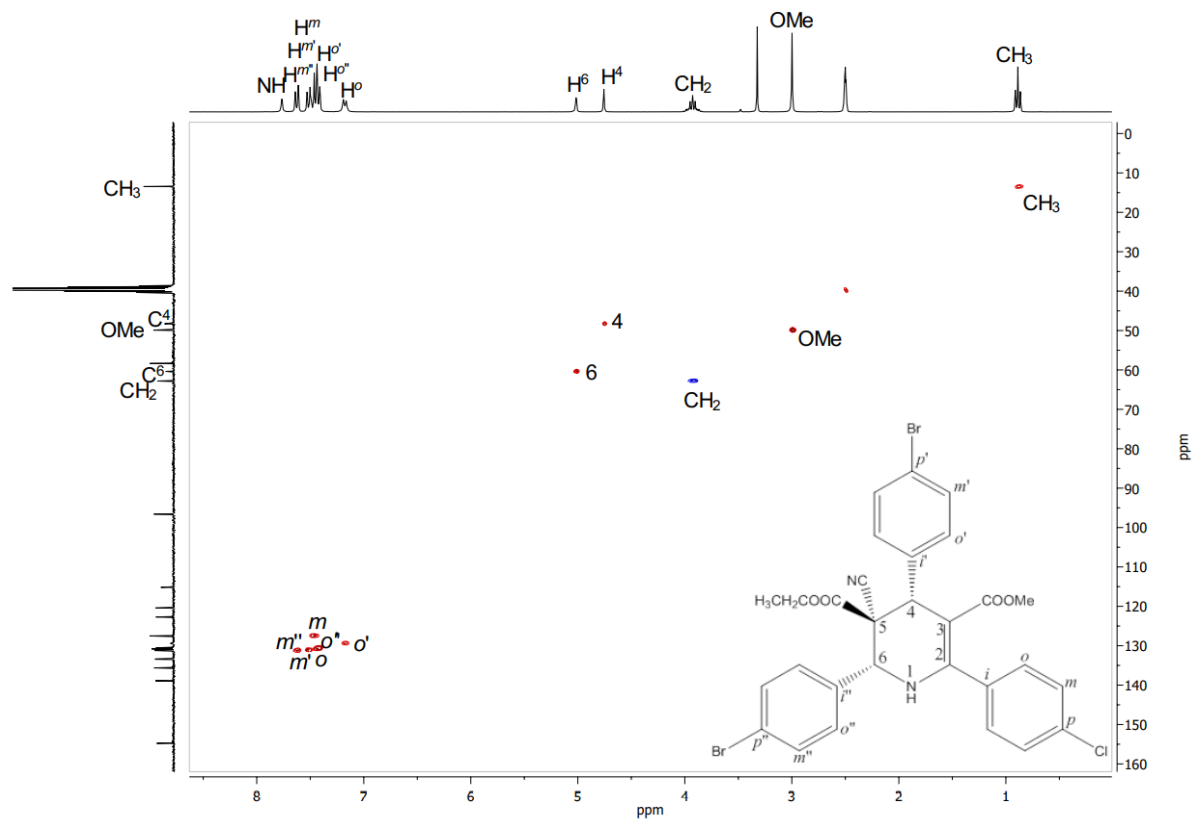
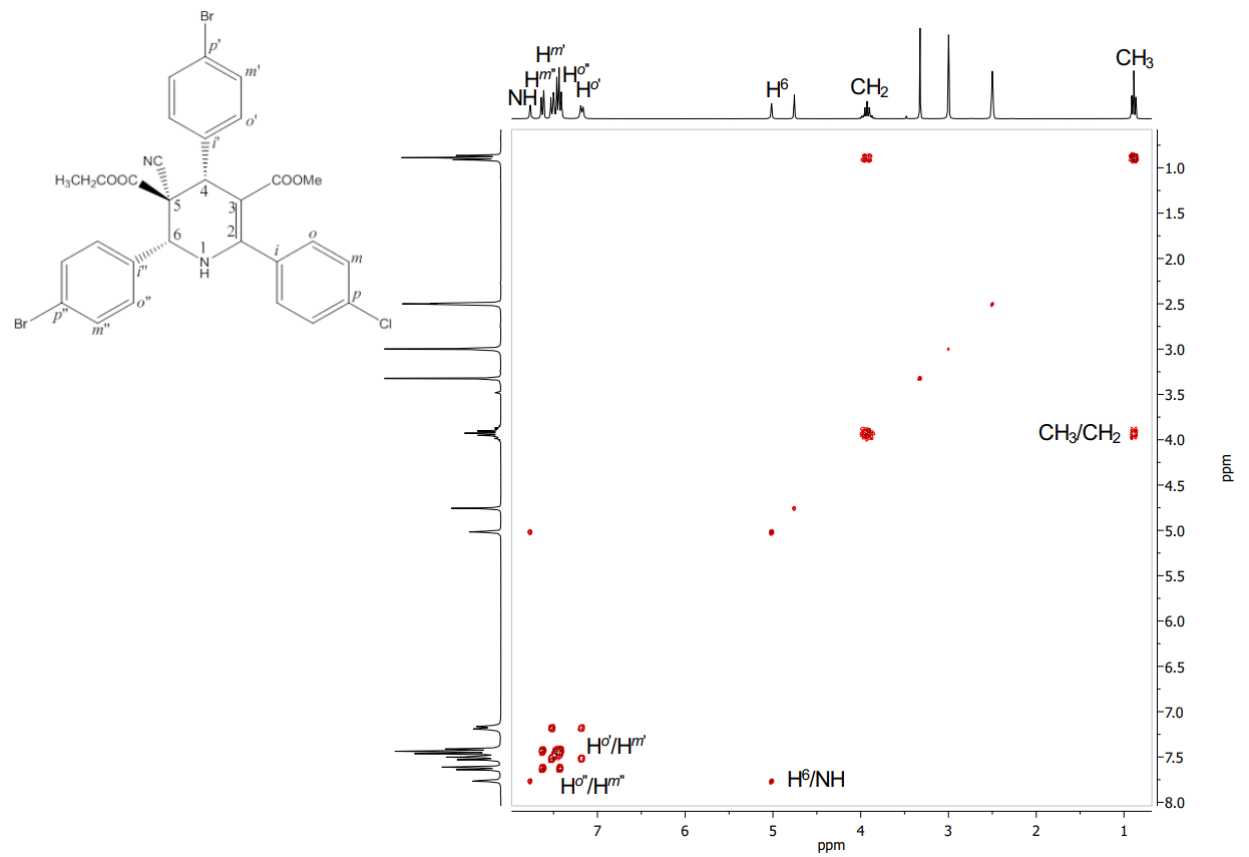
- Mannich/Lactamization Cascade // ACS Combinatorial Science. – 2012. – T. 14, № 6. – C. 366-371.
116. Liu H., Sun Q., Zhou Z., Liu J., Yang J., Wang C. One-pot synthesis of polysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitromethane, ammonium acetate, and dialkyl malonates // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. – 2013. – T. 144, № 7. – C. 1031-1041.
117. Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Ilyasov T. M., Elinson M. N., Dorofeeva E. O., Fakhrutdinov A. N., Egorov M. P. Diastereoselective multicomponent synthesis of (4*RS*,6*SR*)-4,6-diaryl-5,5-dicyano-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylates // Russian Chemical Bulletin. – 2018. – T. 67, № 11. – C. 2049-2053.
118. Vereshchagin A. N., Ilyasov T. M., Karpenko K. A., Smirnov V. A., Ushakov I. E., Elinson M. N. Highly diastereoselective four-component synthesis of polysubstituted 1,4,5,6-tetrahydropyridines // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2021. – T. 57, № 9. – C. 929-933.
119. Ilyasov T. M., Karpenko K. A., Akulinin A. S., Fakhrutdinov A. N., Korolev V. A., Elinson M. N., Vereshchagin A. N. Stereoselective one-pot five-component synthesis of polysubstituted 1,4,5,6-tetrahydropyridines with two and three stereocenters // ARKIVOC. – 2022. – T. 2022, № 5. – C. 232-244.
120. Vereshchagin A. N., Ilyasov T. M., Karpenko K. A., Akchurin R. N., Minyaev M. E. Tetrahydropyridines's Stereoselective Formation, How Lockdown Assisted in the Identification of the Features of Its Mechanism // Molecules. – 2022. – T. 27, № 14. – C. 4367.
121. Ilyasov T. M., Karpenko K. A., Vinokurov A. D., Tyutin A. A., Elinson M. N., Vereshchagin A. N. One-pot highly diastereoselective five-component synthesis of polysubstituted 2-hydroxy-2-trifluoromethylpiperidines with four and five stereogenic centers // ARKIVOC. – 2022. – T. 2022, № 9. – C. 119-132.
122. Ilyasov T. M., Karpenko K. A., Vinokurov A. D., Fakhrutdinov A. N., Tyutin A. A., Elinson M. N., Vereshchagin A. N. Highly diastereoselective

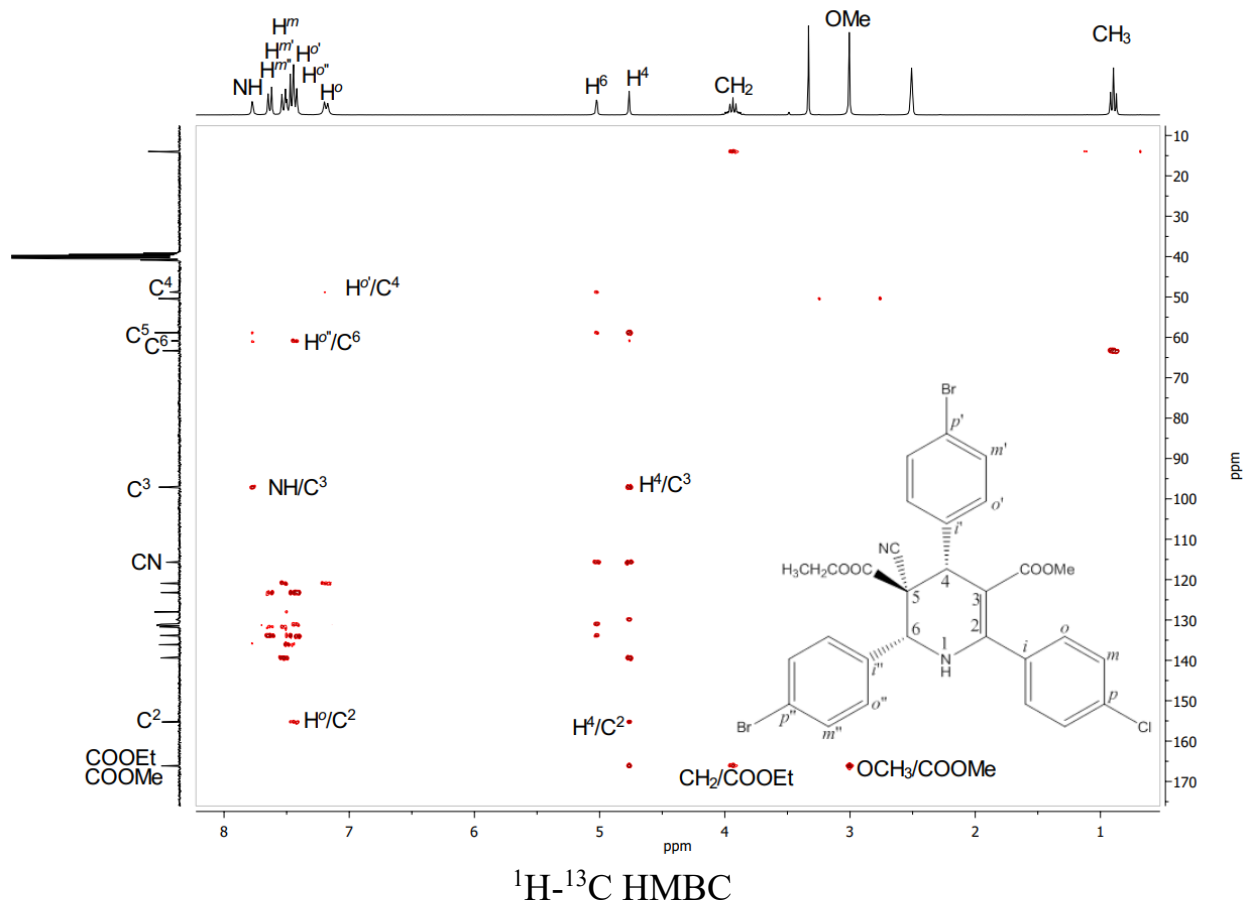
multicomponent synthesis of polysubstituted 2-hydroxy-2-trifluoromethylpiperidines with four and five stereogenic centers // Mendeleev Communications. – 2022. – T. 32, № 5. – C. 629-631.

Приложение

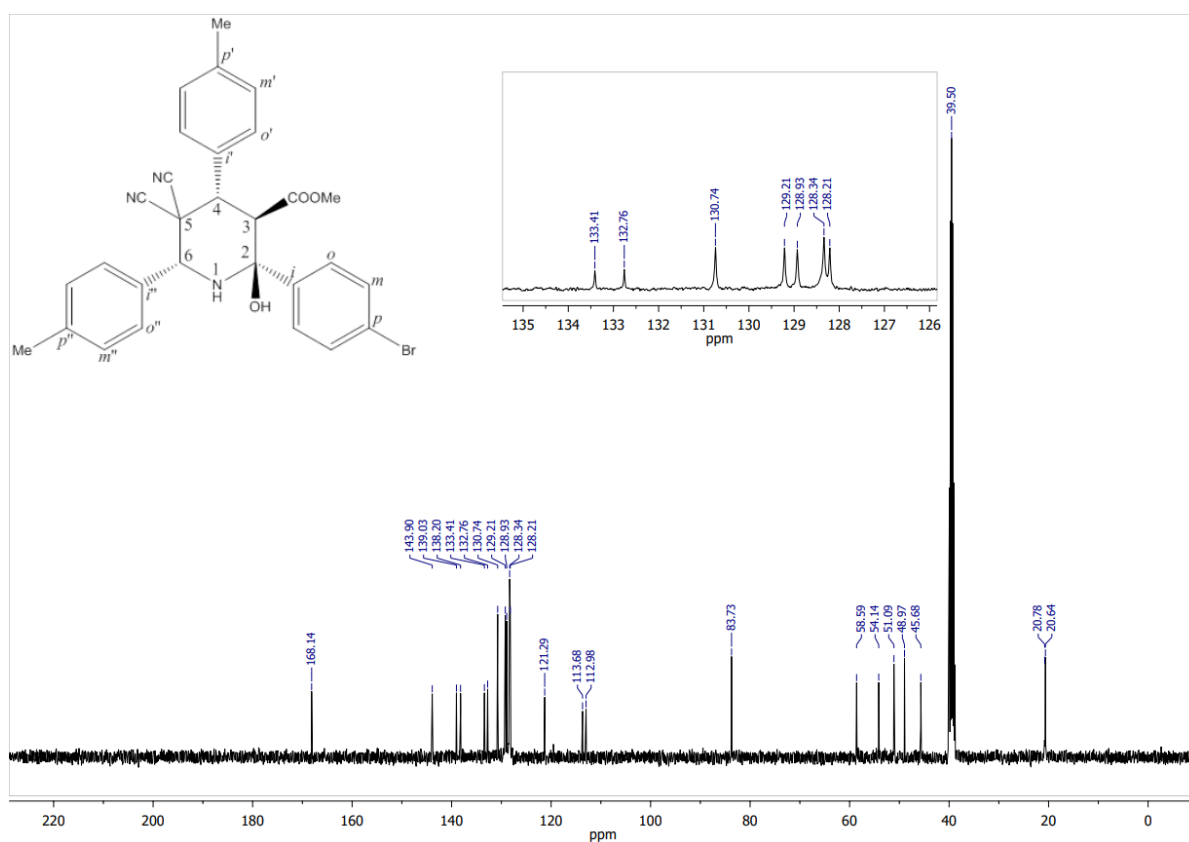
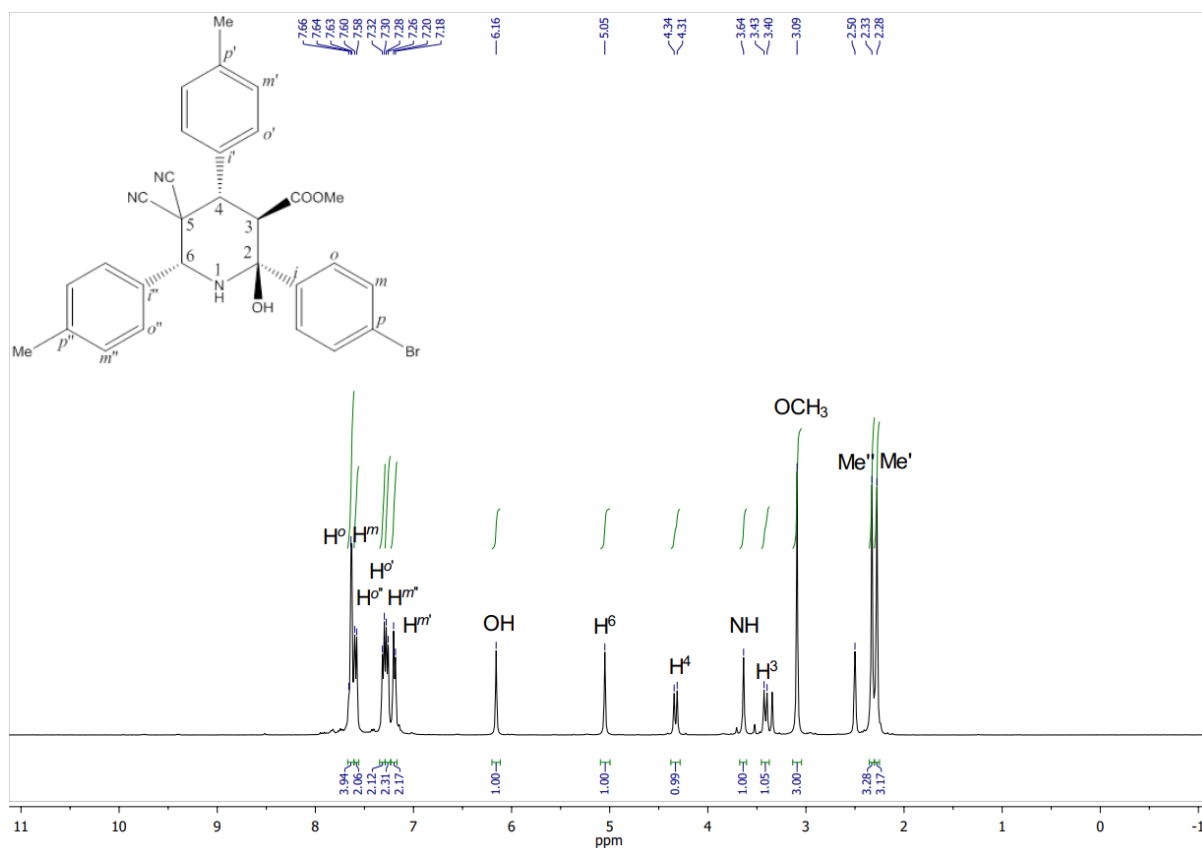
5-ethyl 3-methyl (4*RS*, 5*SR*, 6*RS*)-5-cyano-2-(4-chloro)phenyl-4,6-bis(4-bromo)phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-5,3-carboxylate(9b)

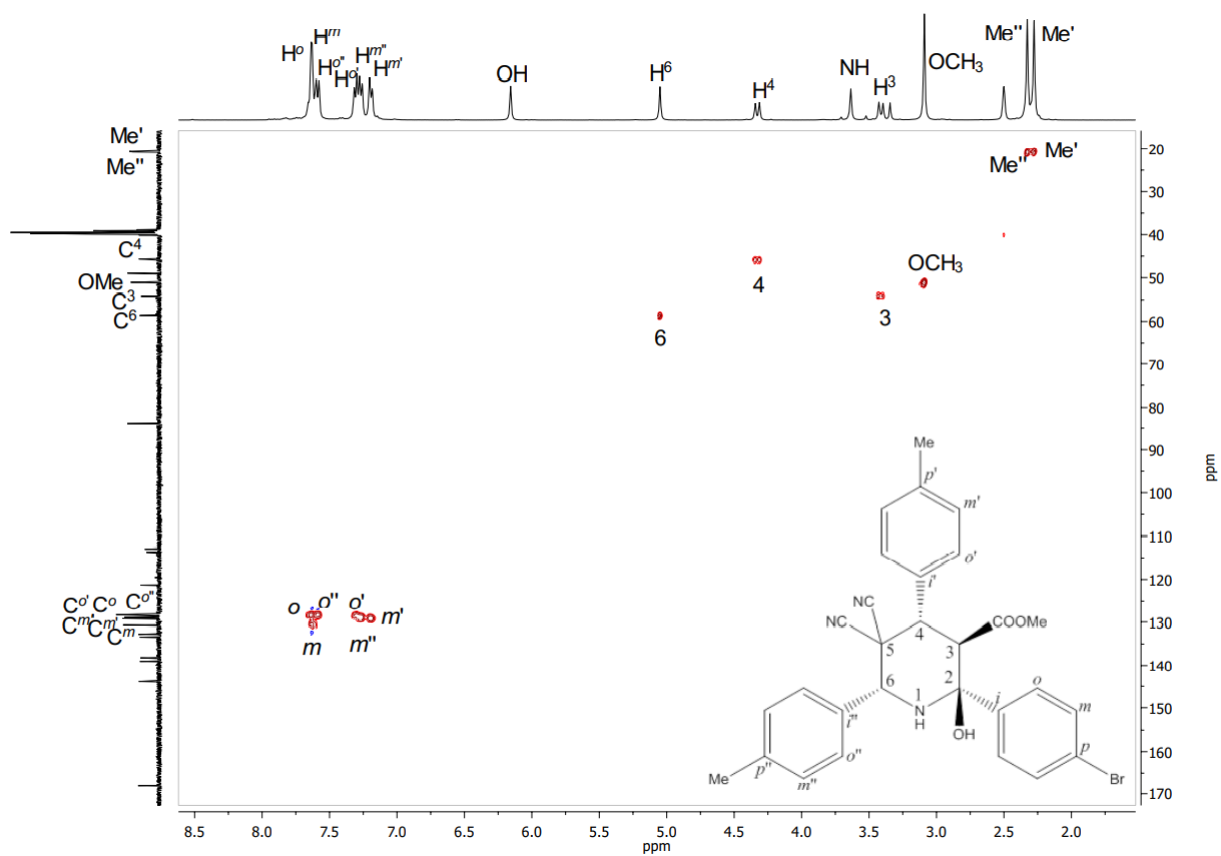
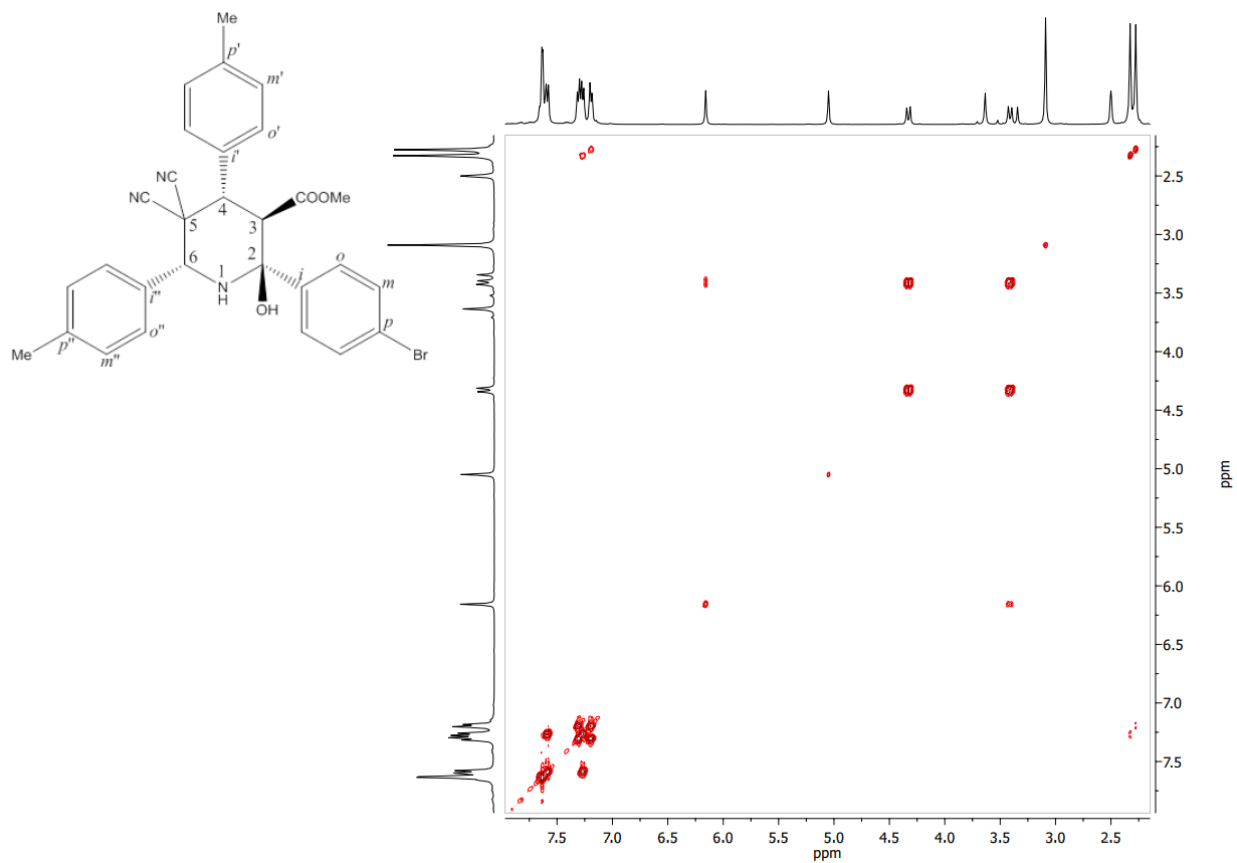


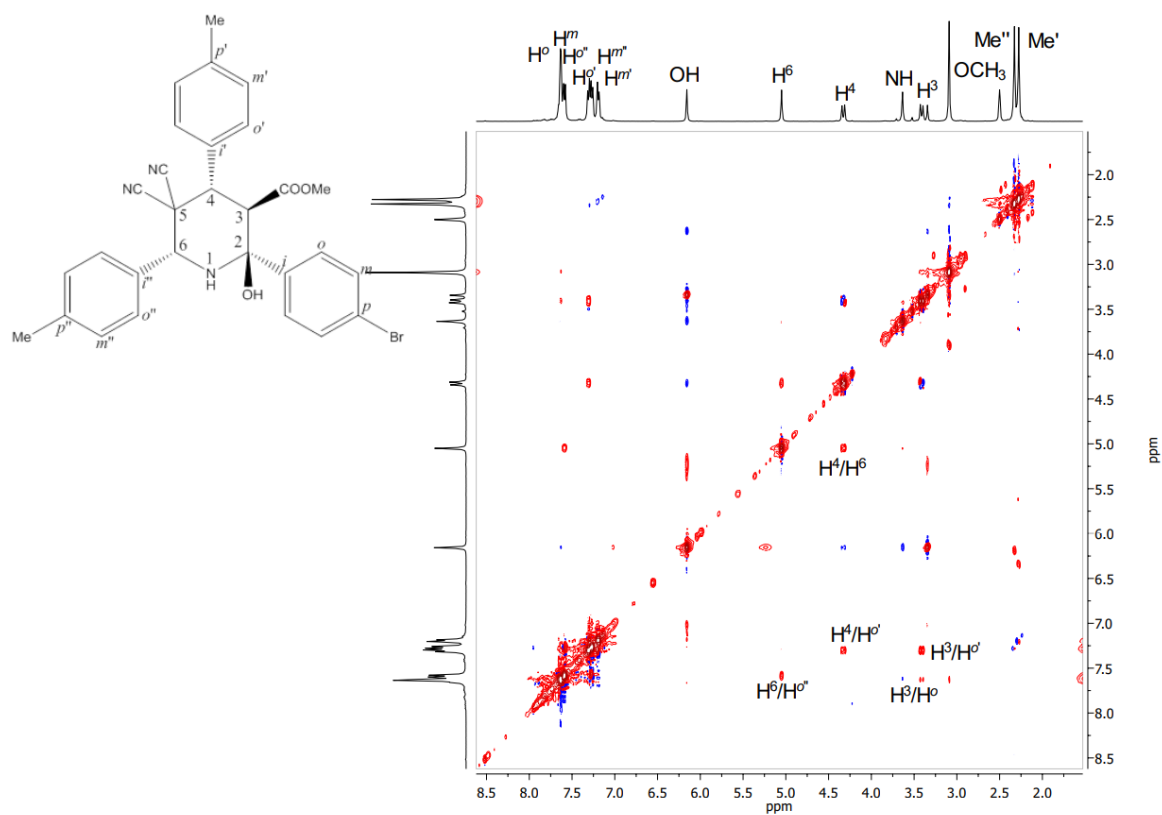
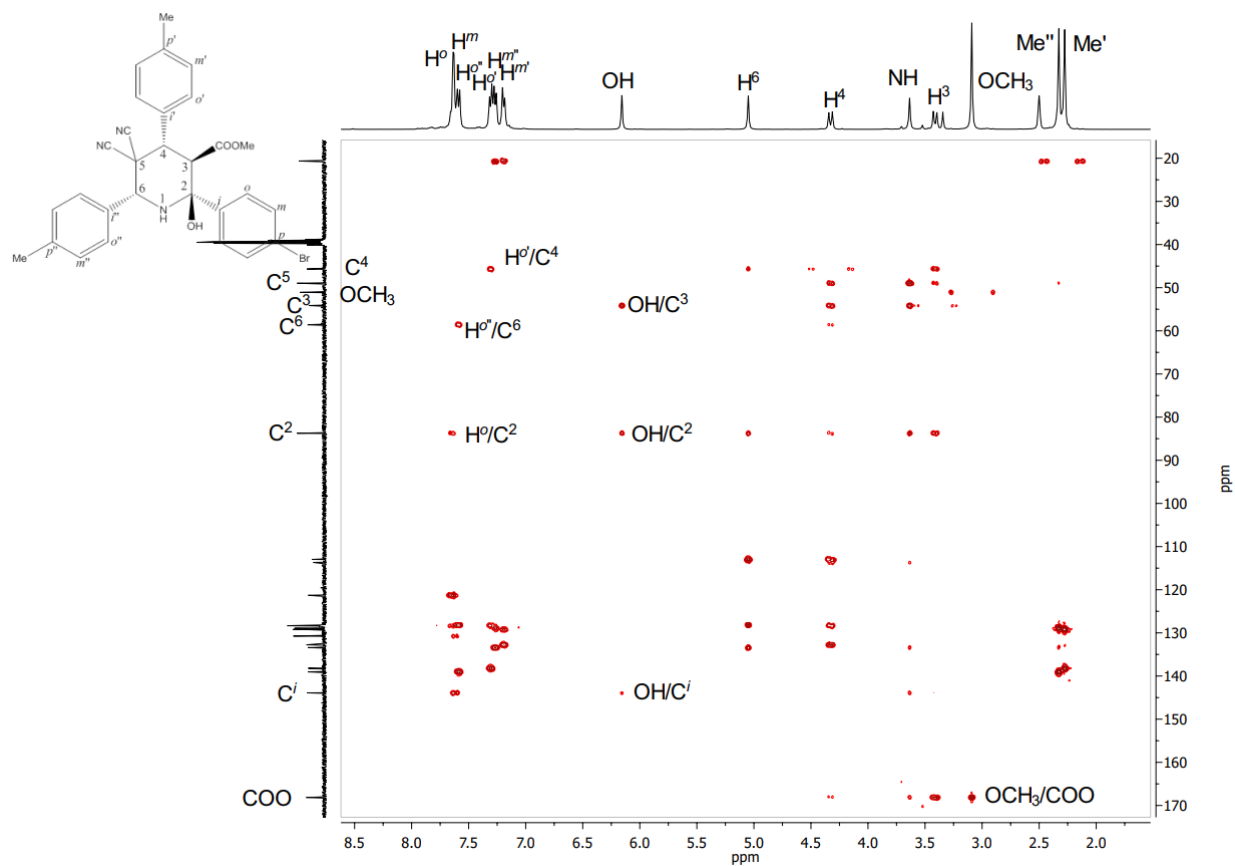




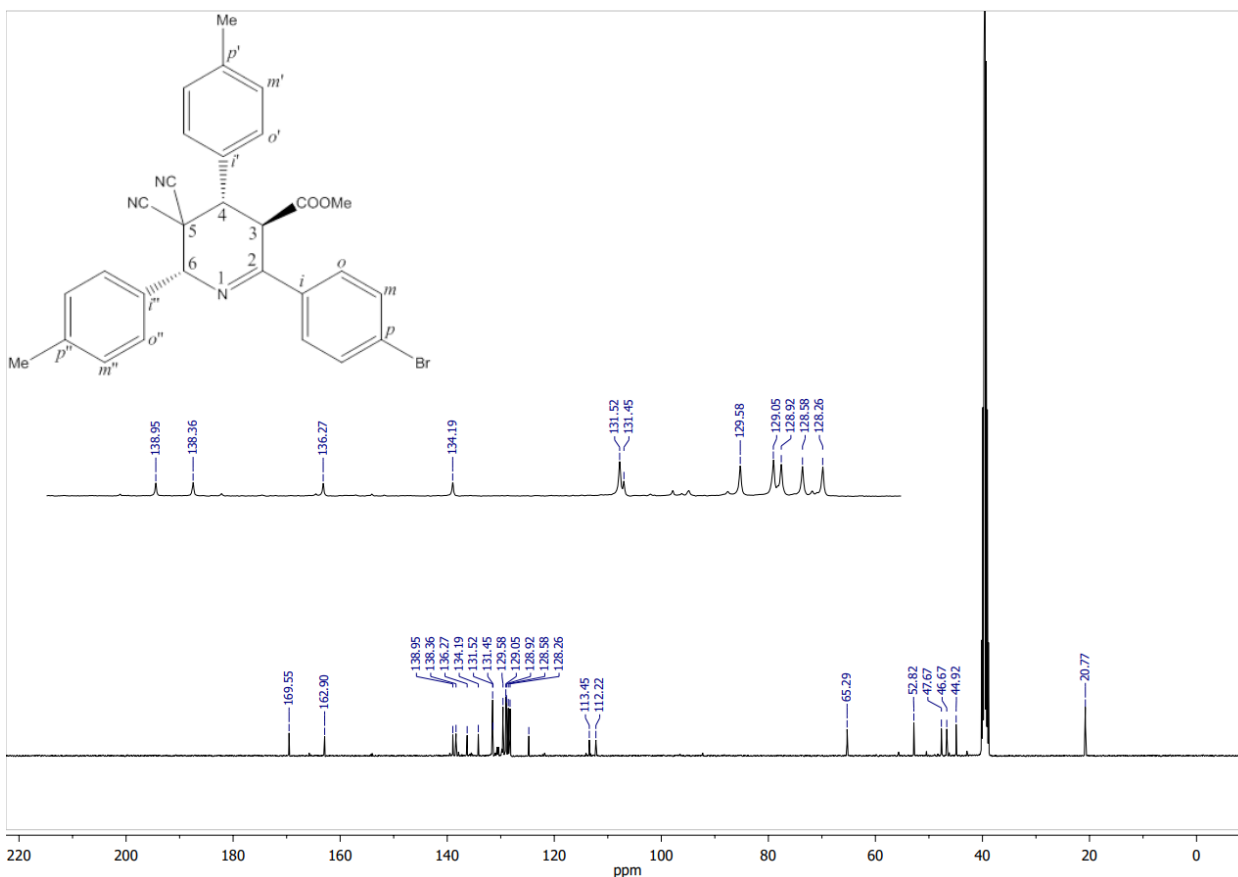
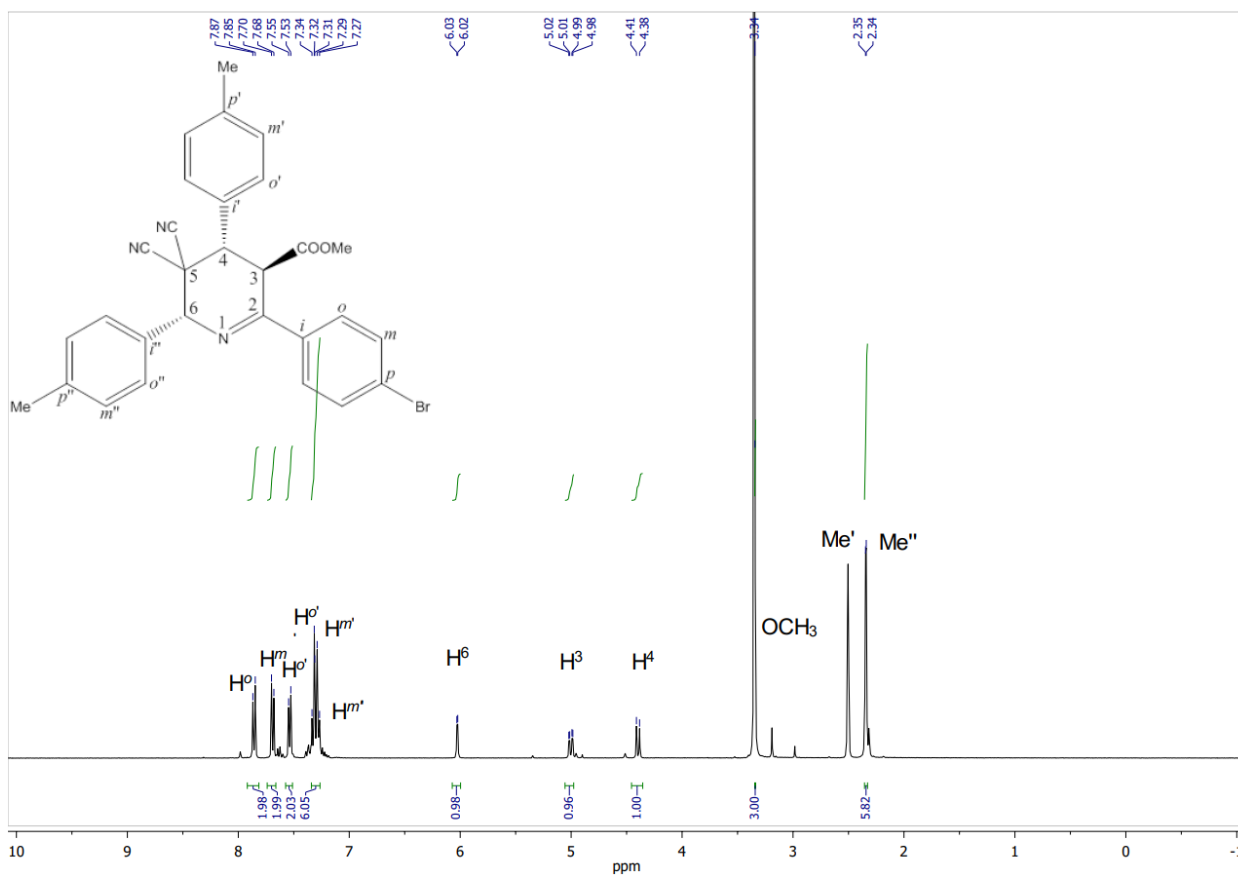
Метилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты (11d)

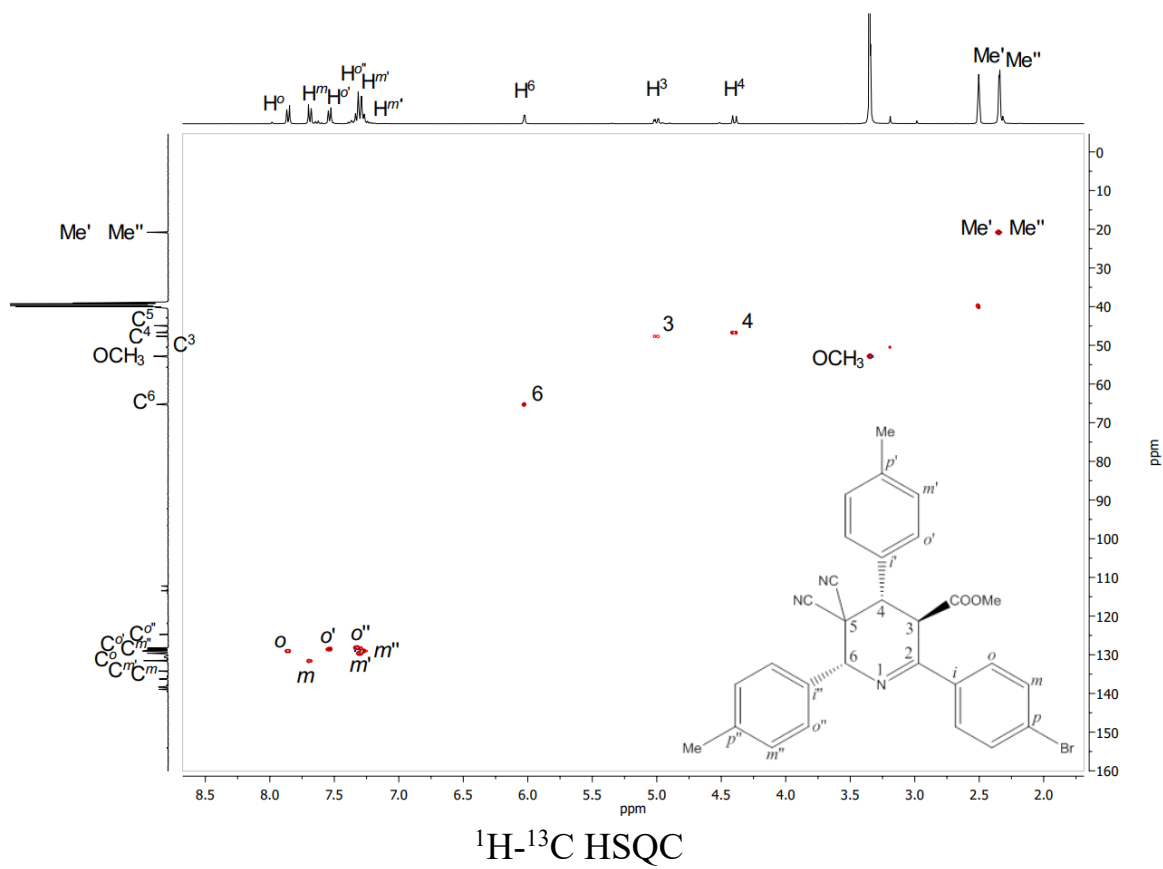
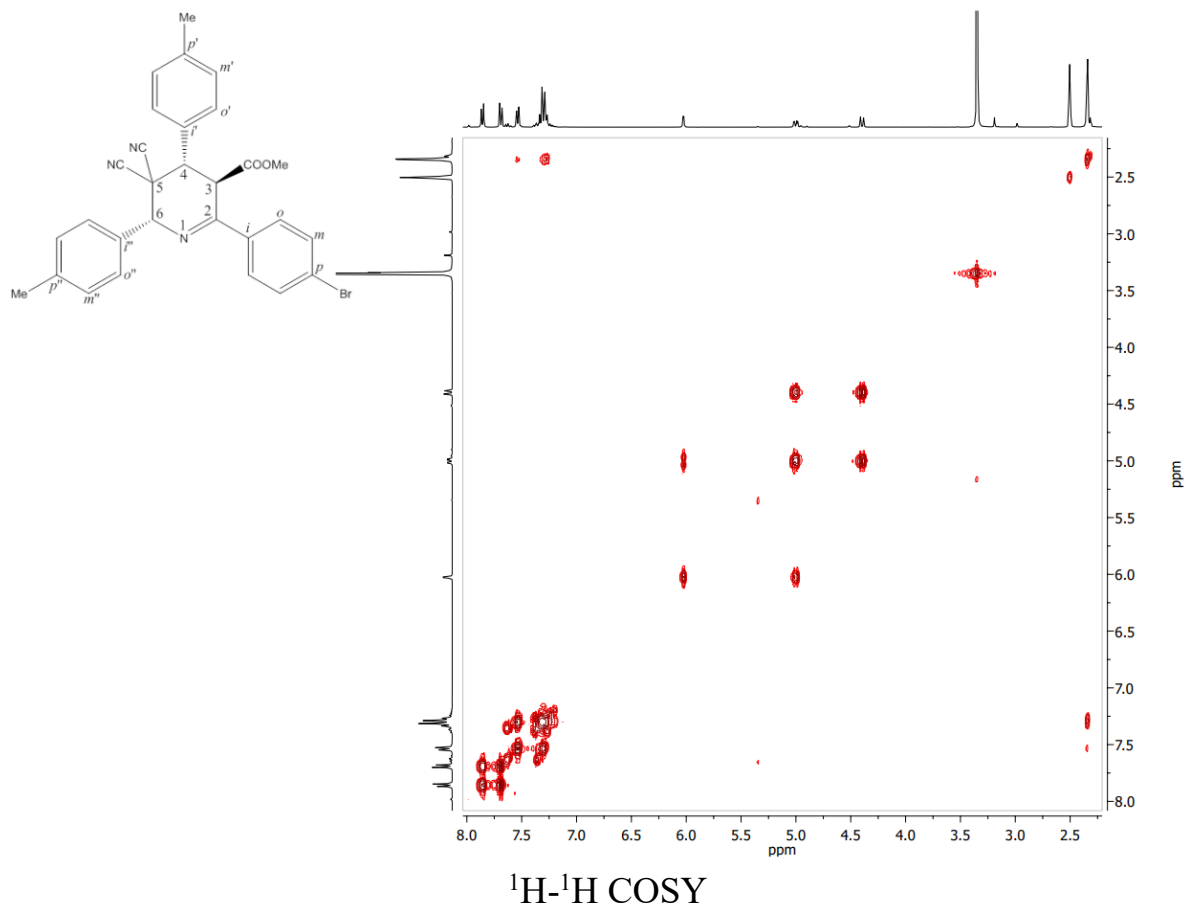


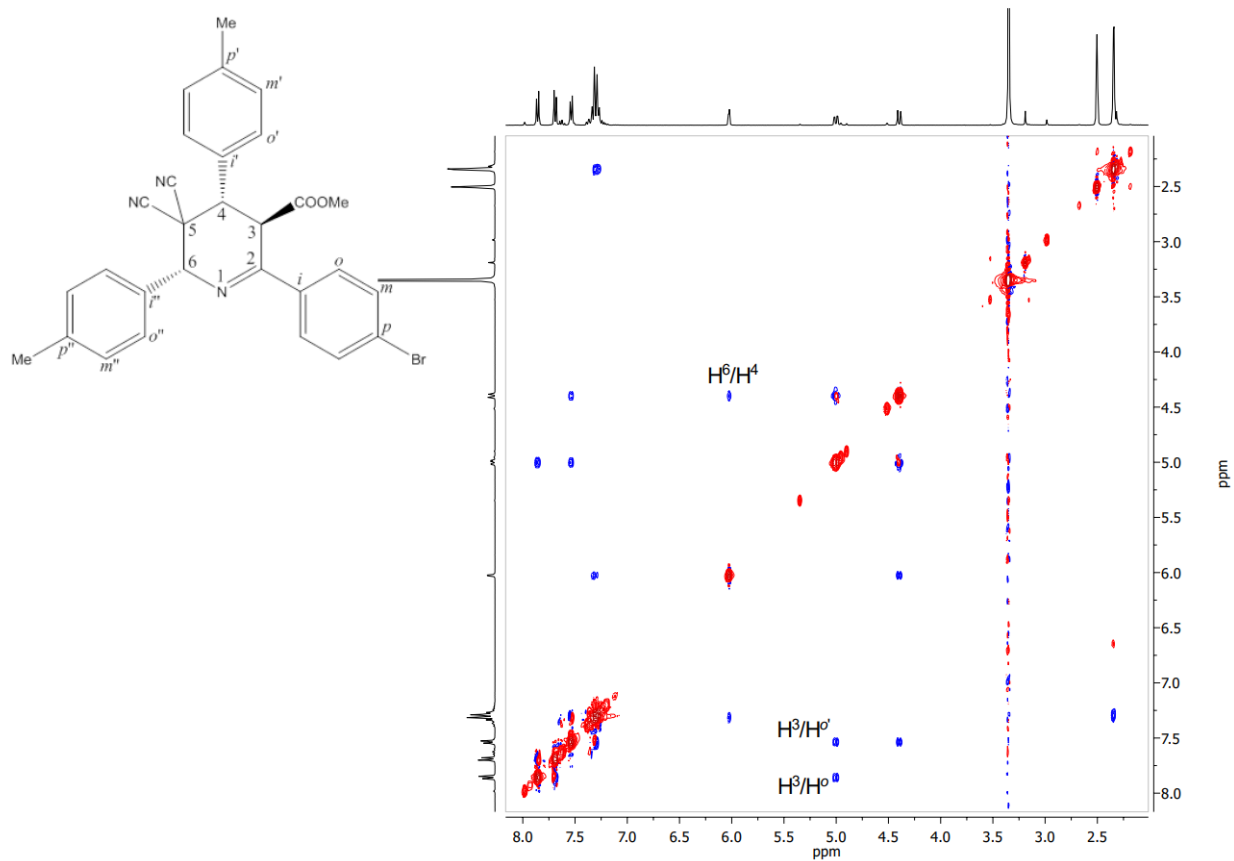




Метилвый эфир-(3*RS*,4*SR*,6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты (12)

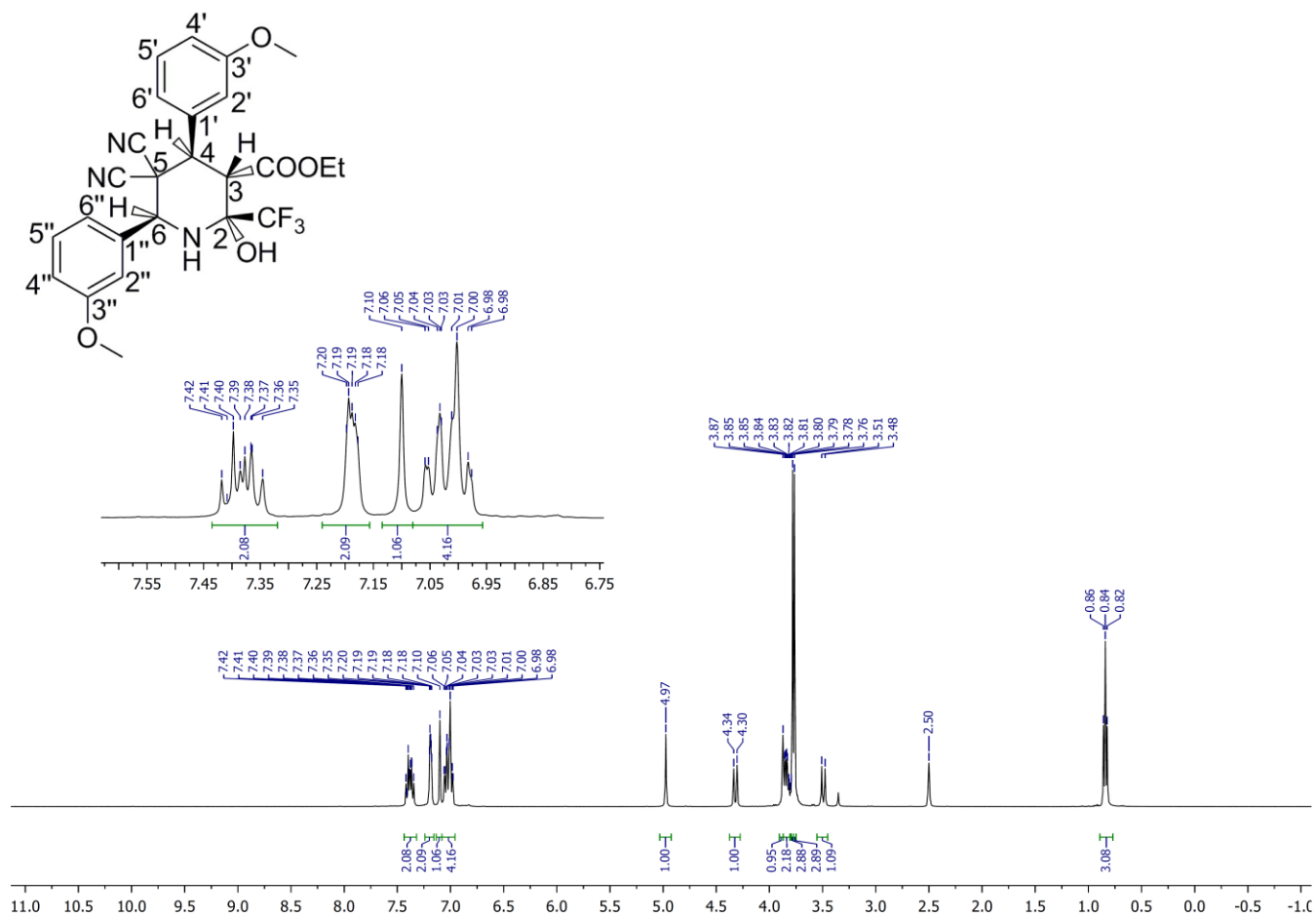


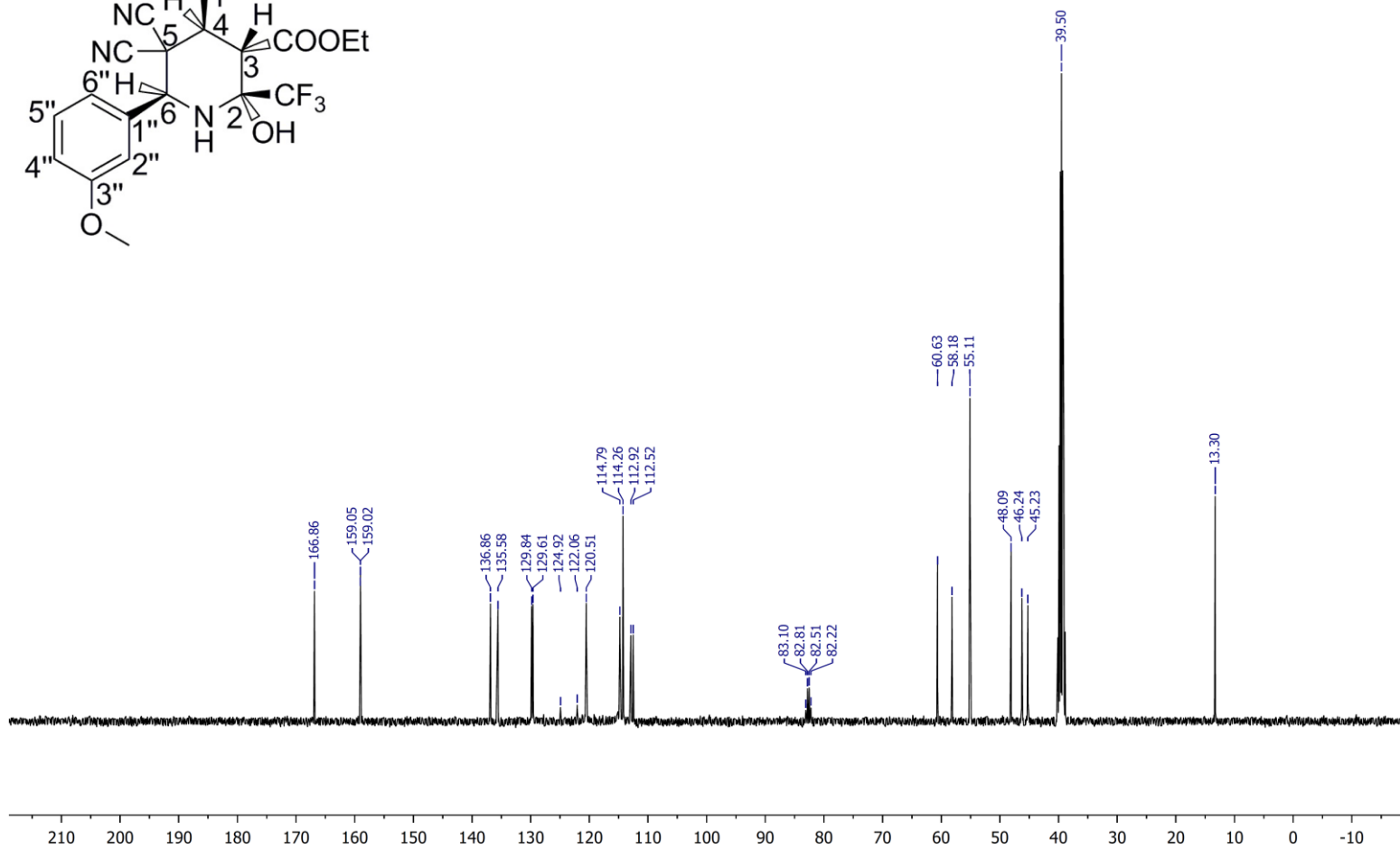
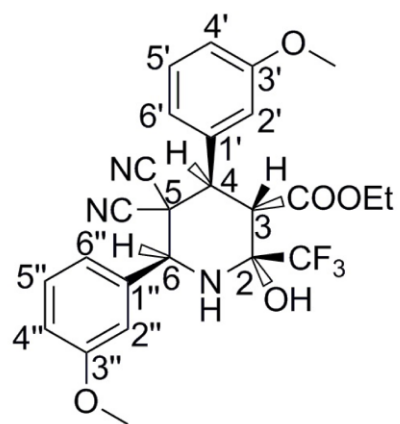


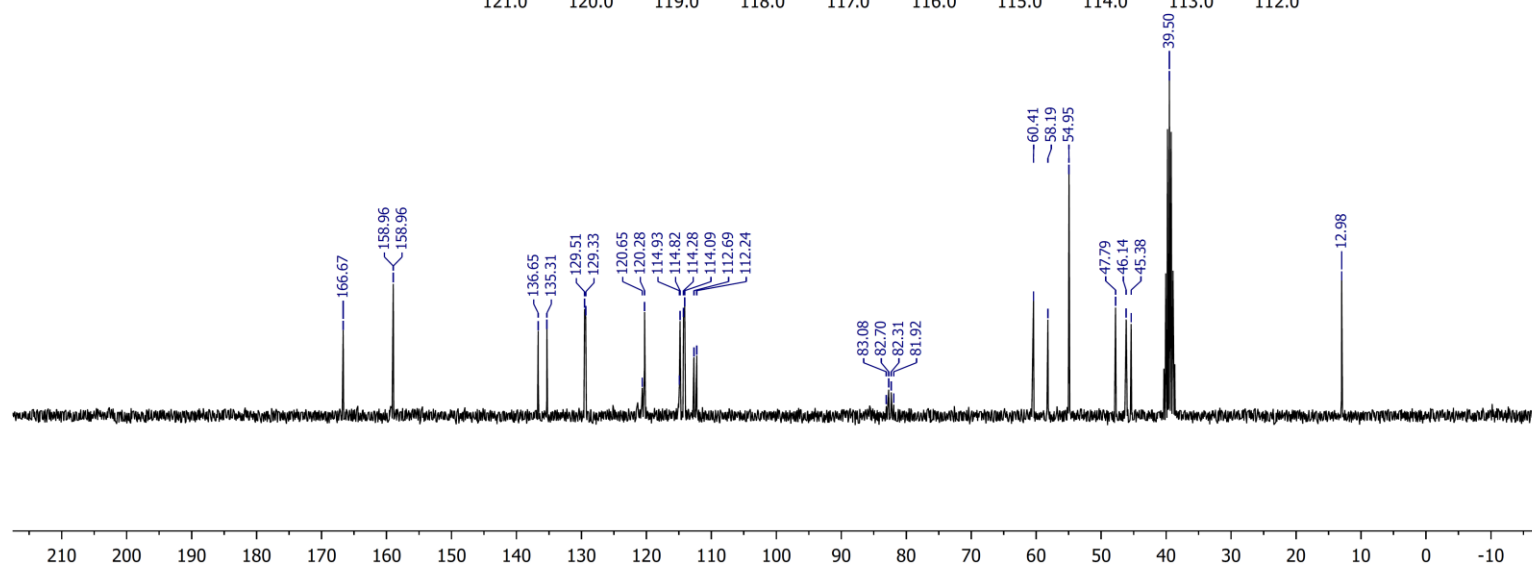
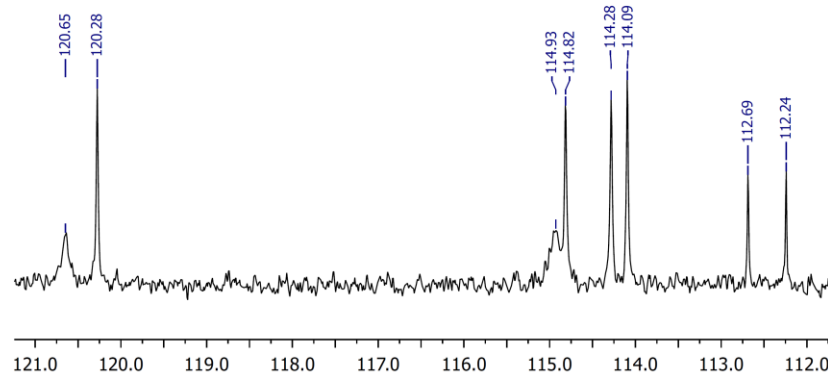
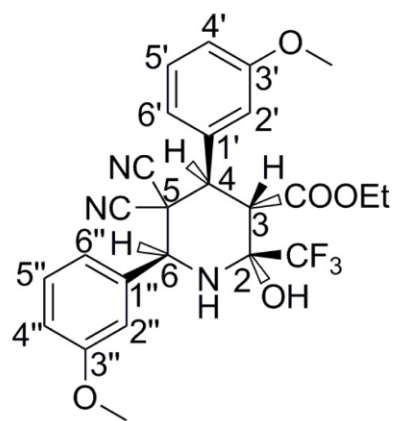


^1H - ^1H NOESY

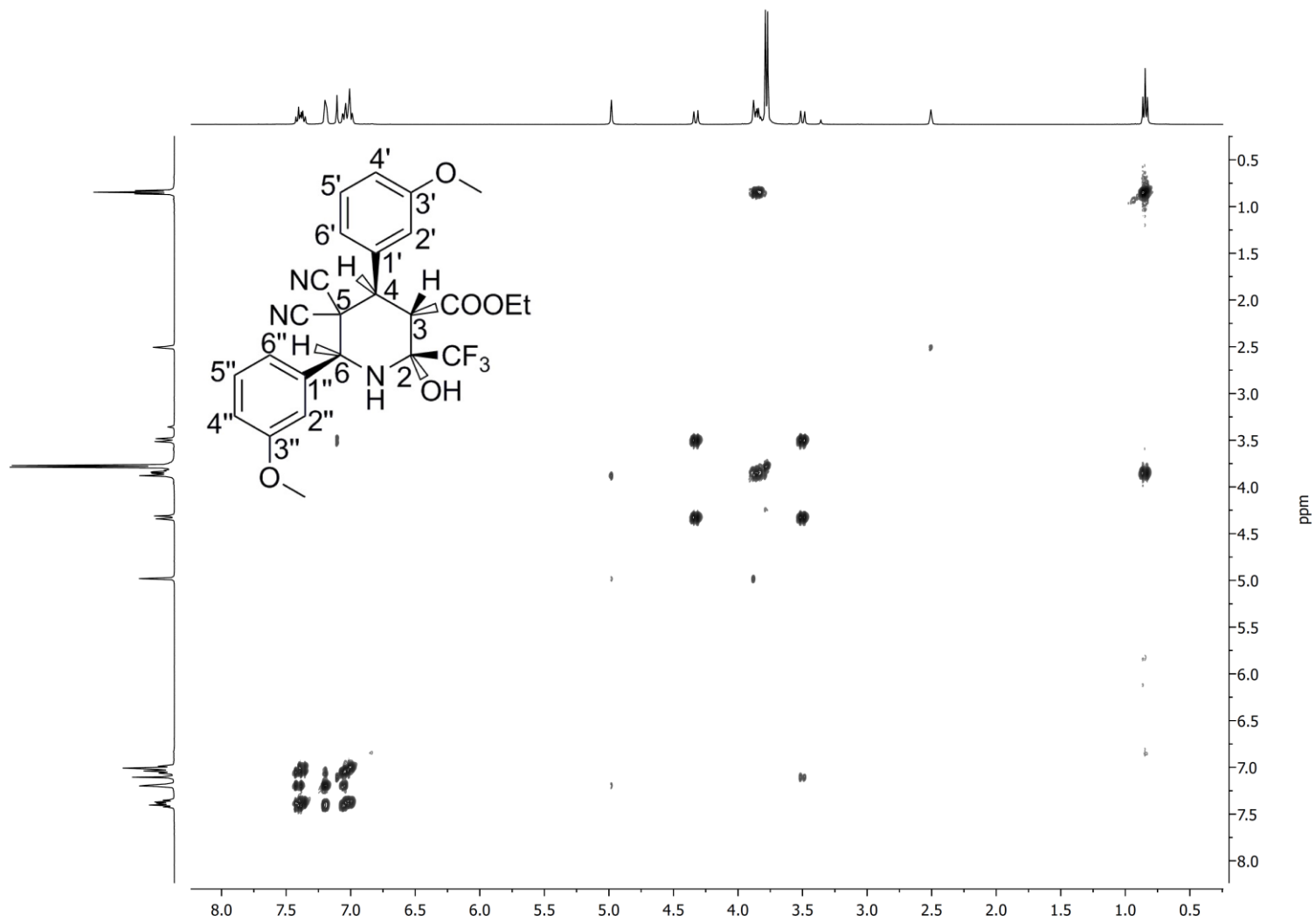
Этиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(3-метокси)фенилпиперидин-3-карбоновой кислоты (17d)



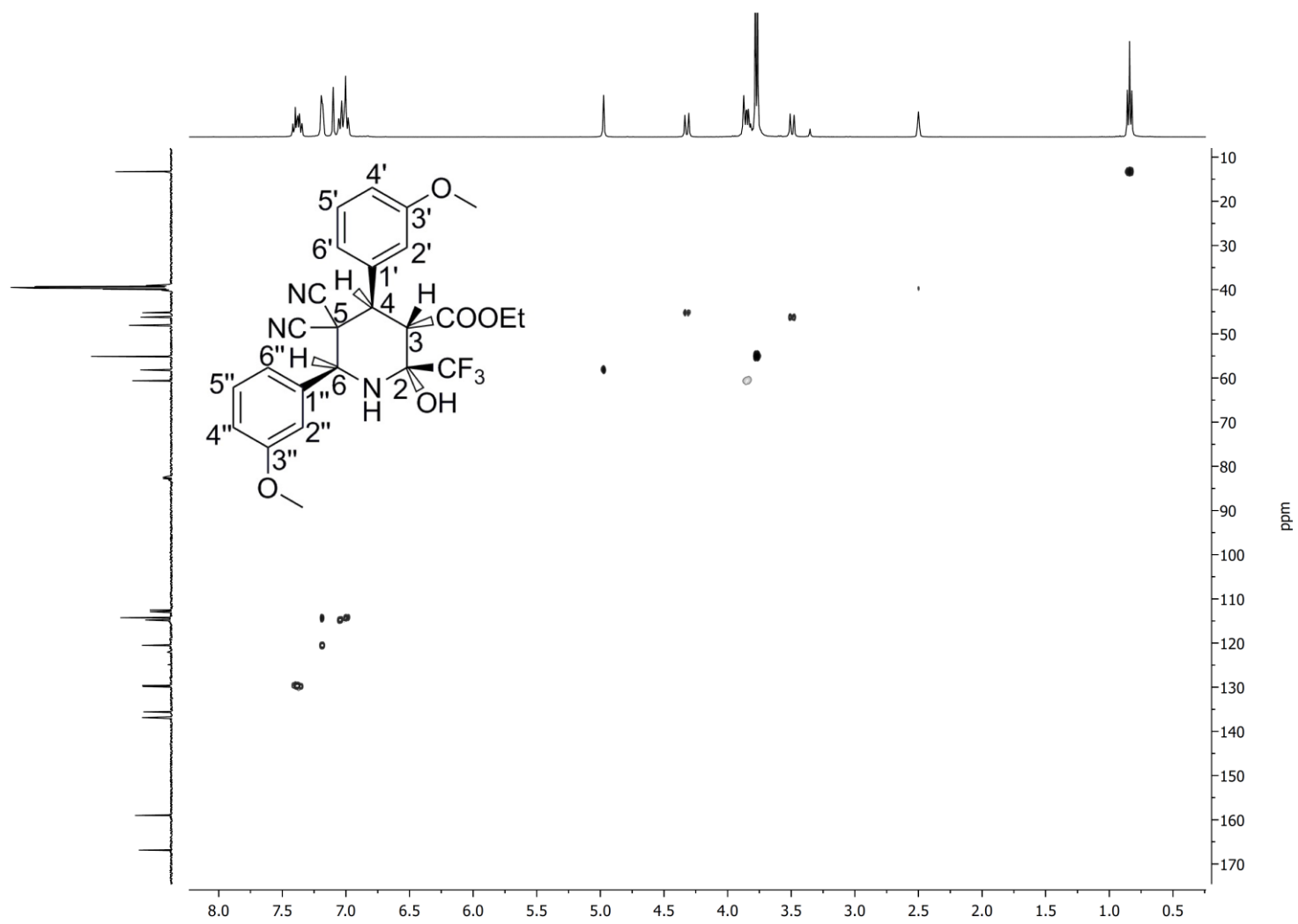




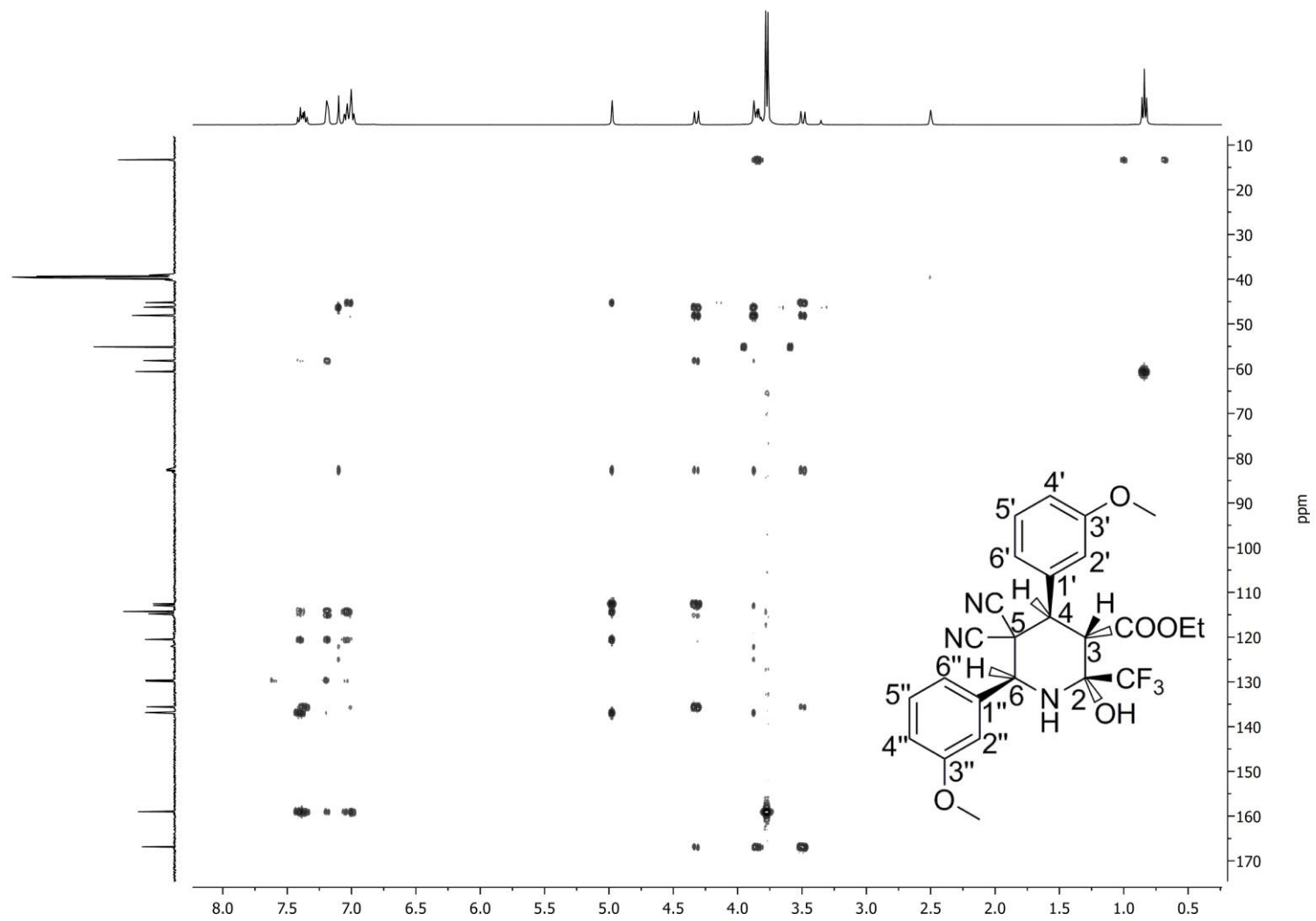
^{13}C ЯМР
126



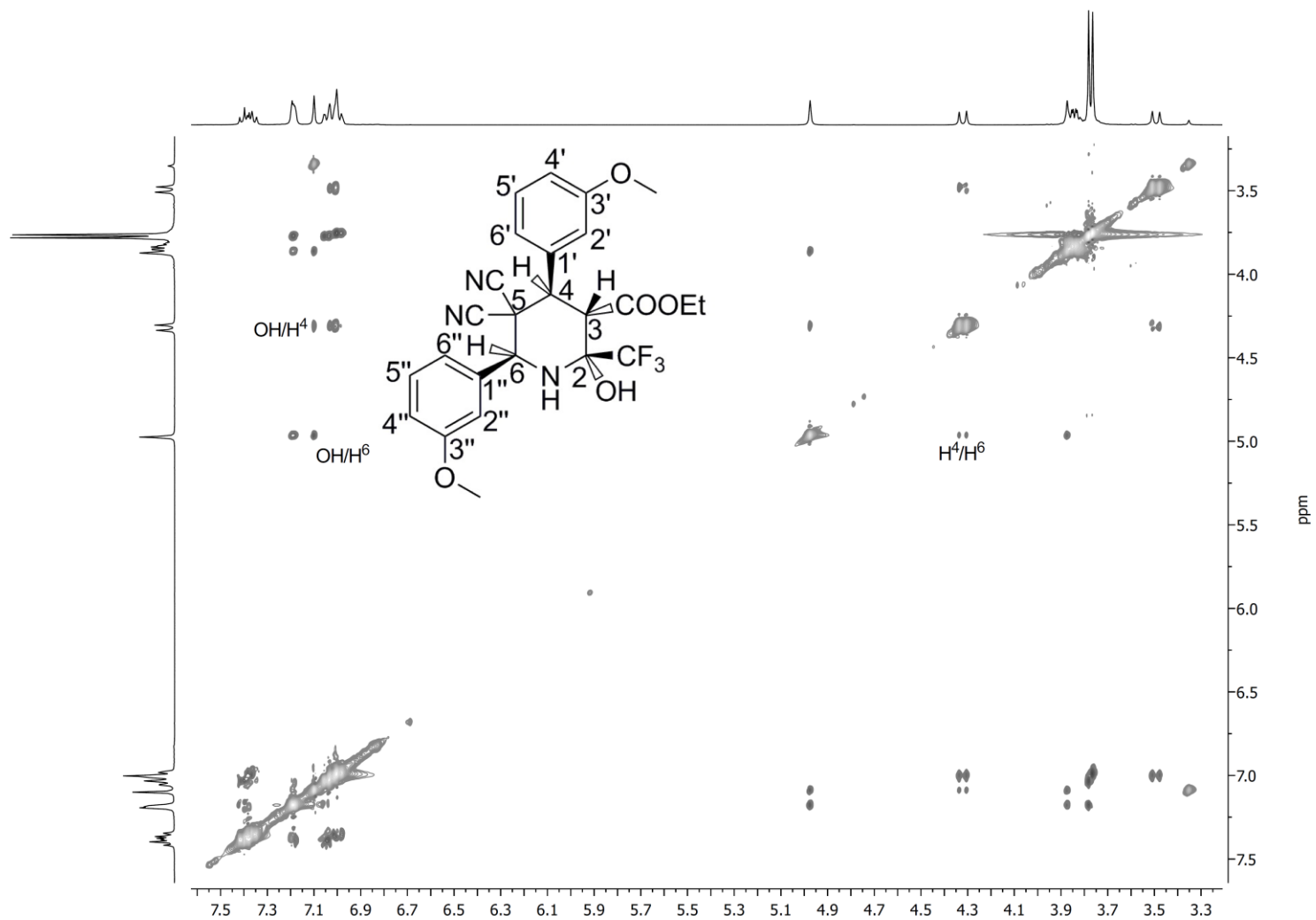
$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY



^1H - ^{13}C HSQC

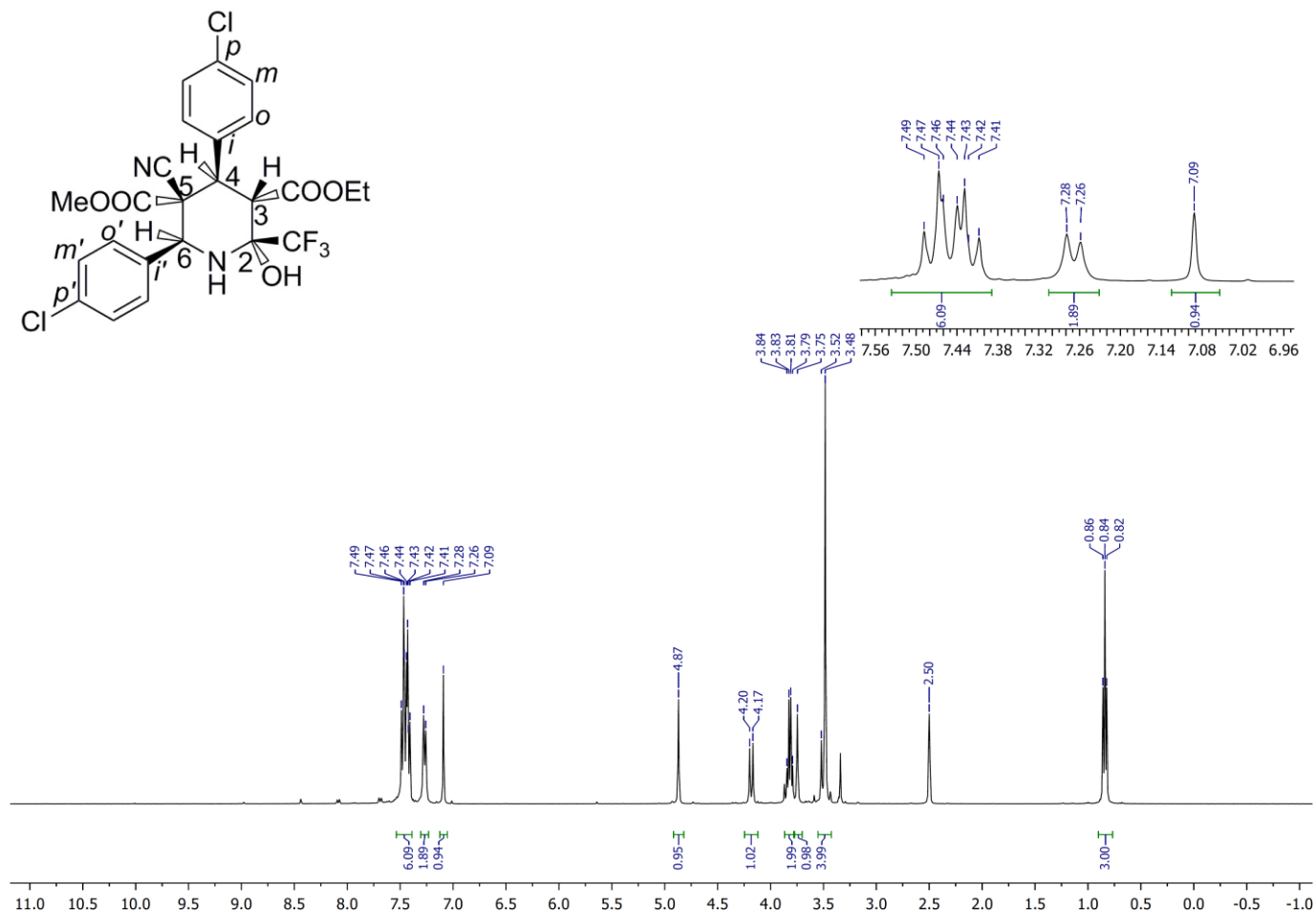


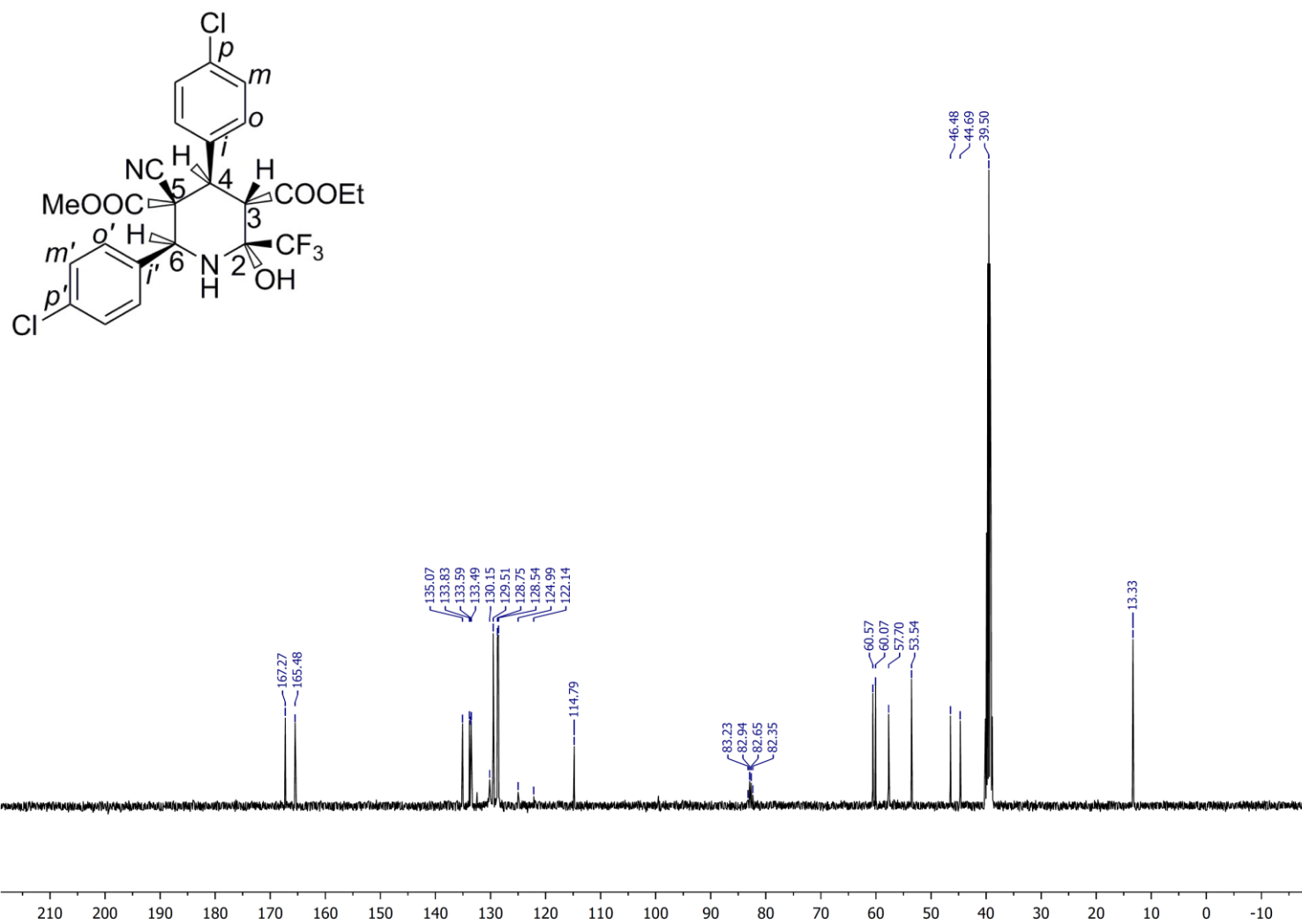
^1H - ^{13}C HMBC

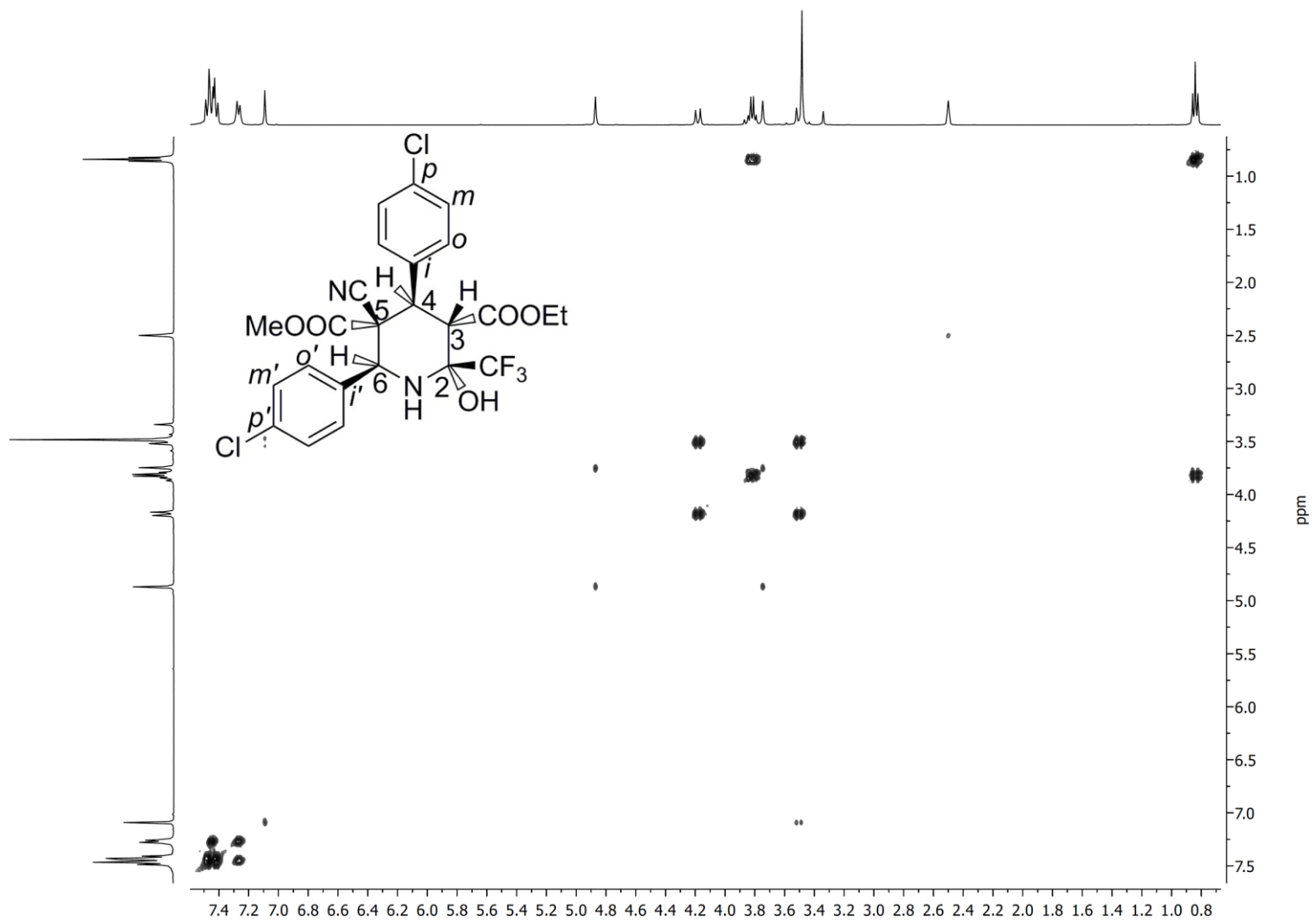


¹H-¹H NOESY

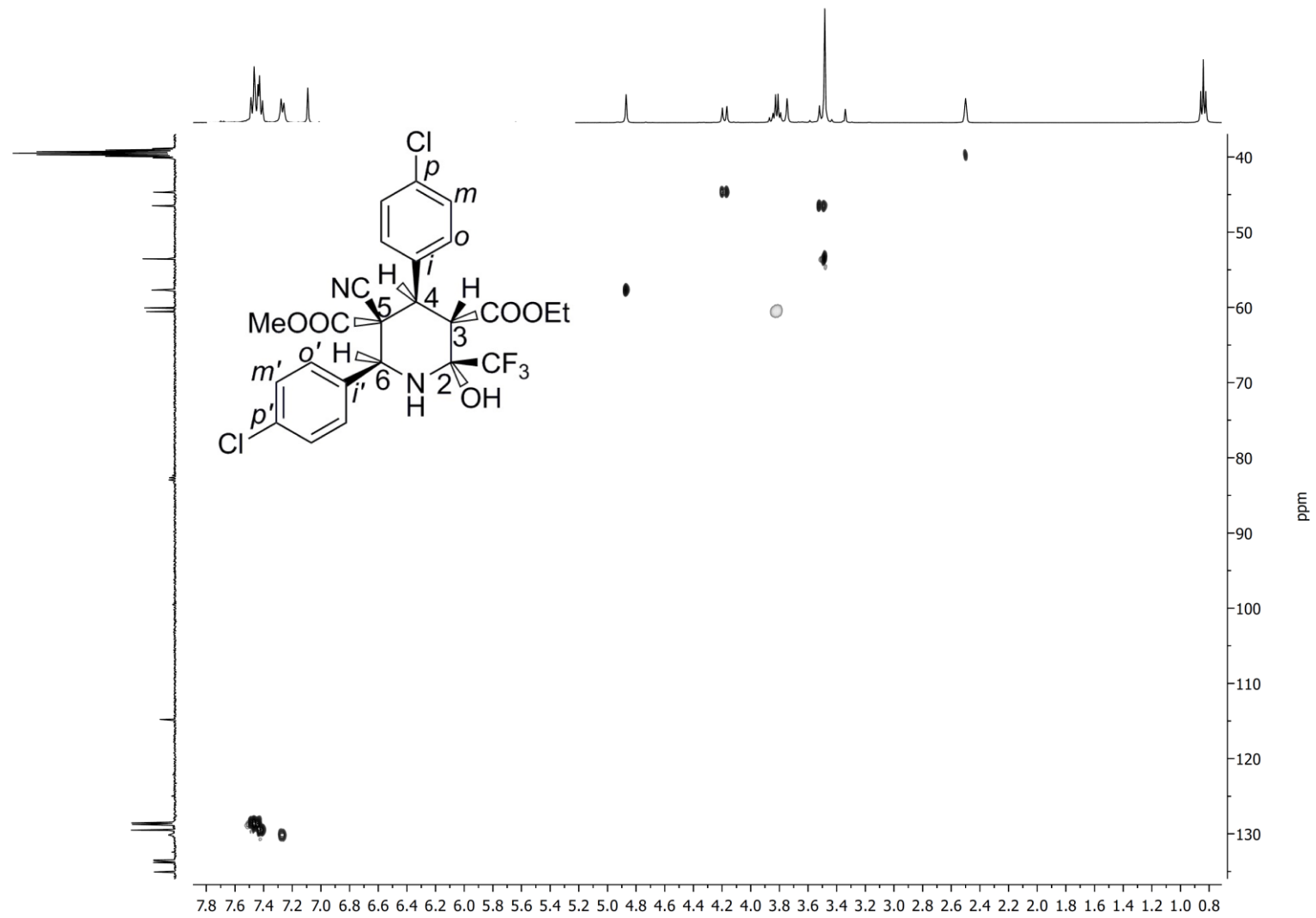
3-Этиловый 5-метиловый эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-хлор)фенил-пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (18с)



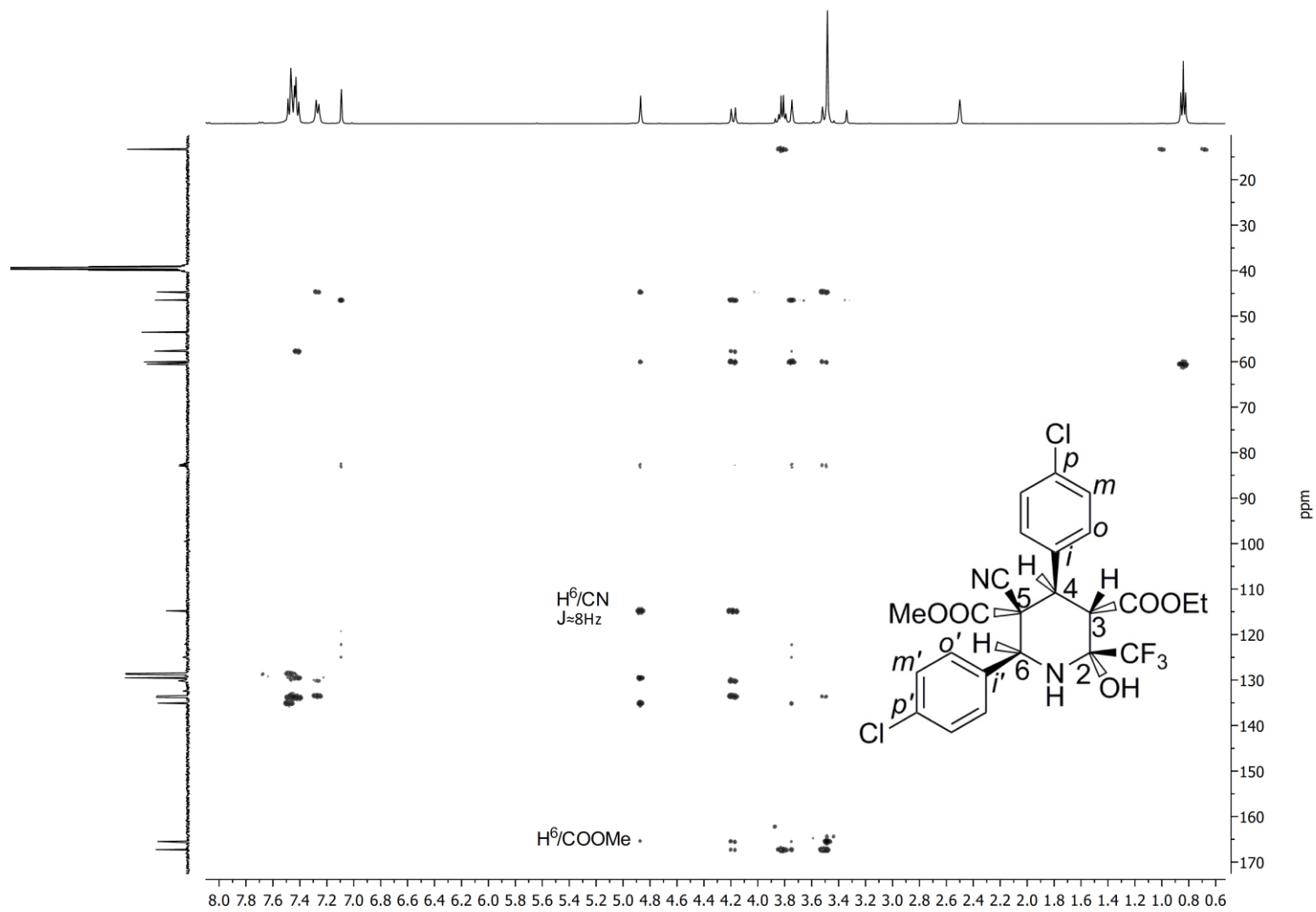




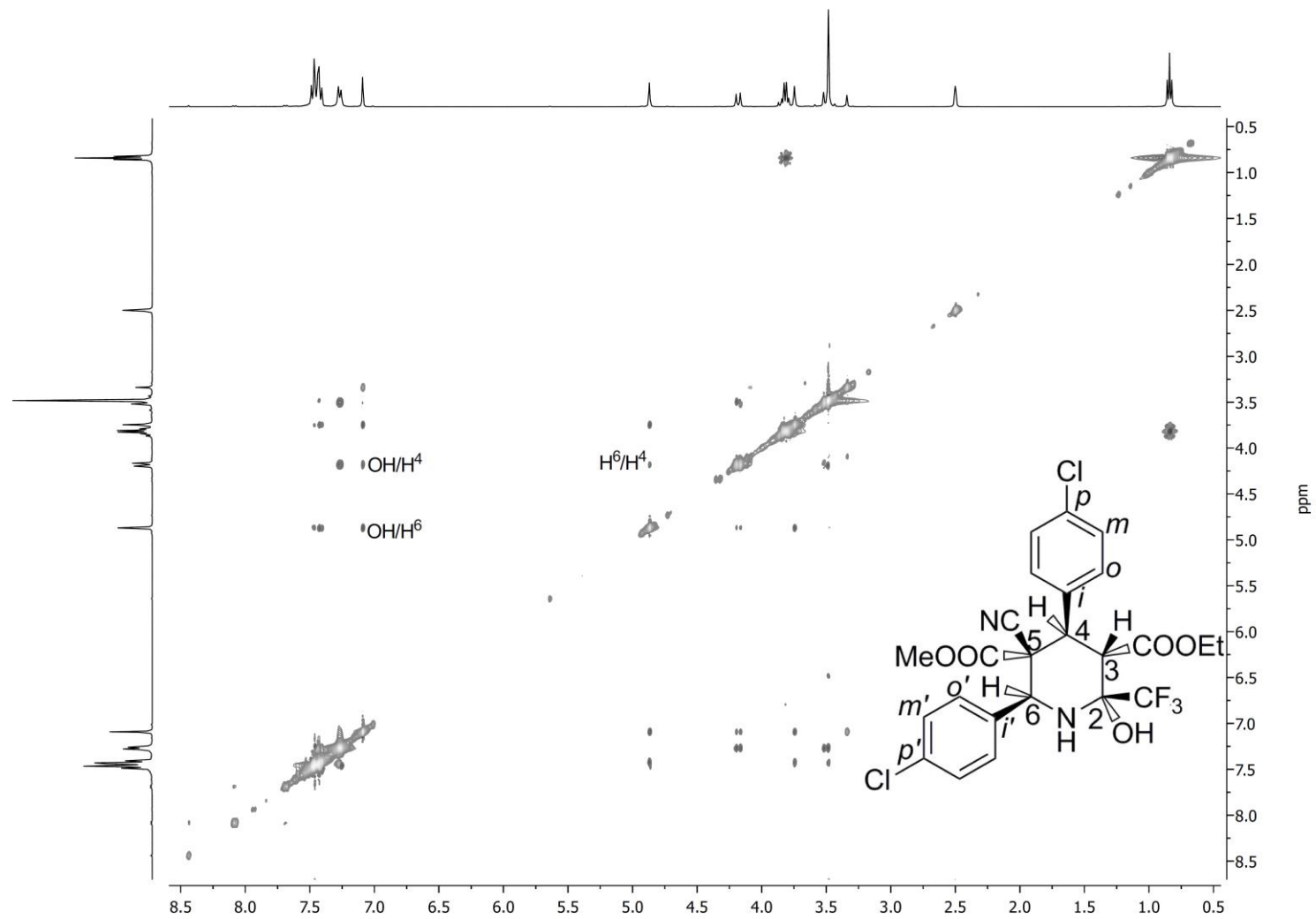
¹H-¹H COSY



^1H - ^{13}C HSQC



^1H - ^{13}C HMBC



¹H-¹H NOESY