

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

На правах рукописи



КАРПЕНКО КИРИЛЛ АНАТОЛЬЕВИЧ

**МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ
ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРИДИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., ведущий научный сотрудник
ВЕРЕЩАГИН АНАТОЛИЙ НИКОЛАЕВИЧ

Москва – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы. Методы мультикомпонентного синтеза	10
замещенных пиперидинов.	10
1.1. Синтез иминов Гуареши	11
1.2. Синтез тропинона и его производных	16
1.3. Мультикомпонентный синтез пиперидиновых систем с применением ацетата аммония в качестве источника азота	24
1.4. Прочие методы мультикомпонентного синтеза пиперидинов	32
Глава 2. Обсуждение результатов. Мультикомпонентный синтез замещенных пиперидинов.	40
2.1. Стереоселективный мультикомпонентный синтез (2 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i>)-2,4,6- триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов	40
2.1.1. Мультикомпонентная реакция арилметиленмалонодинитрилов, ароматических альдегидов и ацетата аммония или аммиака	40
2.1.2. Мультикомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонодинитрила и ацетата аммония или аммиака	50
2.2. Стереоселективный мультикомпонентный синтез (2 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i>)-2,6-диарил- 3,3,5,5-тетрацианопиперидинов.....	55
2.2.1. Мультикомпонентная реакция арилметиленмалонодинитрилов, формальдегида и ацетата аммония	55
2.2.2. Стереоселективная мультикомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонодинитрила, формальдегида и ацетата аммония.....	58
2.3. Стереоселективный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиперидин-2-онов.....	63

2.3.1. Мультикомпонентная стереоселективная реакция арилметиленмалонодинитрилов или арилметиленцианоацетатов, ароматических альдегидов, диалкилмалонатов и ацетата аммония	63
2.3.2. One-pot стереоселективная четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонодинитрила или алкилцианоацетатов, диалкилмалонатов и ацетата аммония либо аммиака	68
2.4. Исследование цитотоксичности, антибактериальной и антифунгицидной активности полученных соединений	76
Глава 3. Экспериментальная часть	78
3.1. Экспериментальная часть к разделу 2.1	79
3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.2	85
3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.3	90
3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.4	113
Выводы	118
Список литературы	120
Приложение	132

Список сокращений и условных обозначений

МКР	Мультикомпонентные реакции
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ИК	Инфракрасная спектроскопия
РСА	Рентгеноструктурный анализ
m/z	Масс-спектрометрия с ионизацией распылением в электрическом поле
HRMS (ESI)	Масс-спектрометрия высокого разрешения с ионизацией распылением в электрическом поле
HSQC 2D	^1H - ^{13}C гетероядерная корреляция на ближних константах
MW	Микроволновое излучение
B	Основание
<i>one-pot</i>	Химические реакции в одном реакторе
<i>in vitro</i>	Биологические эксперименты вне живого организма
DMCO	Диметилсульфоксид
ТГФ/THF	Тетрагидрофуран
$t_{\text{комн}}$	комнатная температура
$t_{\text{кип}}$	температура кипения
$T_{\text{пл}}$	температура плавления
Me	Метил
Et	Этил
Pip	Пиперидин
Pu	Пиридин
<i>n</i> -Pr	Пропил
<i>i</i> -Pr	Изопропил
<i>n</i> -Bu	Бутил
<i>t</i> -Bu	Трет-бутил

Ac	Ацетил
Ph	Фенил
Ar	Арил
Naph	Нафтил
Bz	Бензоил

Введение

Актуальность темы. Соединения, содержащие пиперидиновый фрагмент, являются одним из наиболее важных компонентов лекарственных препаратов, а их синтез давно приобрел широкое распространение. Сегодня можно однозначно утверждать, что основу значительной части фармацевтических препаратов составляют гетероциклические соединения, а одним из самых распространенных в их структуре является пиперидиновый цикл [1]. Получение таких соединений должно осуществляться в минимальное число стадий, с применением наиболее доступных исходных веществ. Разработка быстрых и экономически оправданных методов синтеза замещенных пиперидинов является важной задачей современной органической химии [1-3].

Одной из основных задач в органической химии является сокращение синтетических стадий. Это связано с уменьшением затрат и удешевлением метода синтеза, что согласуется с положениями *зеленой химии* [4,5]. Существует широкий спектр многостадийных методов синтеза пиперидинов [1,6]. Однако, исследования в области мультикомпонентного синтеза пиперидиновых систем весьма немногочисленны [7-9]. Таким образом, разработка простых, одностадийных методов синтеза пиперидинов несомненно является актуальной задачей в настоящее время. Данная диссертационная работа посвящена разработке эффективных методов мультикомпонентного синтеза, и исследованию свойств замещенных пиперидинов.

Цель работы. В процессе исследования предполагалось разработать общие подходы для мультикомпонентного синтеза пиперидинов с использованием ацетата аммония в качестве источника азота и решить следующие задачи:

1. Разработать новые эффективные методы стереоселективного мультикомпонентного синтеза (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрациано-пиперидинов.
2. Разработать новые эффективные методы стереоселективного мультикомпонентного синтеза (2*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрациано-пиперидинов.

3. Разработать общие подходы мультикомпонентного стереоселективного синтеза эфиров (*3SR,4RS,6SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот.
4. Разработать общие подходы мультикомпонентного стереоселективного синтеза диэфиров (*2SR,3RS,4RS,5SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот.

Научная новизна и практическая значимость работы. На основе исследования мультикомпонентных реакций между арилметиленмалонодинитрилами, ароматическими альдегидами и ацетатом аммония или водным аммиаком был разработан метод стереоселективного мультикомпонентного синтеза 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов. В этом *one-pot* процессе в результате ряда последовательных превращений происходит образование четырех связей пиперидинового цикла.

Также, был исследован процесс с применением, непосредственно, ароматических альдегидов, малонодинитрила и ацетата аммония, либо водного раствора аммиака. На основе исследования был разработан эффективный метод стереоселективного синтеза (*2RS,6SR*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов из более простых исходных веществ: ароматических альдегидов, малонодинитрила и ацетата аммония, либо водного аммиака.

По результатам проведения мультикомпонентных реакций между арилметиленмалонодинитрилами, формальдегидом и ацетатом аммония, либо водным аммиаком был разработан эффективный *one-pot* метод стереоселективного синтеза (*2RS,6SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов.

(*2RS,6SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидины также были получены непосредственно из ароматических альдегидов, малонодинитрила, формальдегида и ацетата аммония либо водного раствора аммиака.

Осуществление *one-pot* реакции между арилметиленмалонодинитрилами, ароматическими альдегидами, диалкилмалонатами и ацетатом аммония легло в основу метода стереоселективного синтеза эфиров (*3SR,4RS,6SR*)-4,6-диарил-2-оксо-

5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот, содержащих 3 стереоцентра.

Данные соединения также были получены непосредственно из ароматических альдегидов, малондинитрила, различных диалкилмалонатов и ацетата аммония.

Реализация *one-pot* реакции между арилметиленцианоацетатами, ароматическими альдегидами, диалкилмалонатами и ацетатом аммония послужила разработке метода стереоселективного синтеза диэфиров (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот, содержащих 4 стереоцентра.

Также синтез этих эфиров был осуществлен из более простых соединений: ароматических альдегидов, малондинитрила, различных диалкилмалонатов, циануксусных эфиров и ацетата аммония.

Была исследована антибактериальная активность против пяти видов патогенных бактерий, противогрибковая активность против двух видов патогенных грибов, цитотоксичность и гемолитическая активность, полученных нами замещенных пиперидинов.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 6 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 10 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), Всероссийской молодёжной школе-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск-Шерегеш, 2018), Всероссийская молодёжной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2018), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), Международной конференции «Catalysis and organic

synthesis» (ICCOS-2019) (Москва, 2019), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019).

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 и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (высокого разрешения и под электронным ударом), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Личный вклад автора. Личный вклад автора состоит в поиске и обобщении научной информации по методам мультикомпонентного синтеза замещенных пиперидинов. Автор самостоятельно выполнял описанные в диссертации эксперименты. Диссертант участвовал в установлении строения полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, обрабатывал и интерпретировал полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместной работы с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 134 страницах и состоит из трех глав:

1. Обзора литературы, в котором проведена систематизация данных по методам мультикомпонентного синтеза замещенных пиперидинов.
2. Обсуждения полученных результатов, в котором детально описаны проведенные исследования методов мультикомпонентного синтеза различных замещенных пиперидинов.
3. Экспериментальной части.

Глава 1. Обзор литературы. Методы мультикомпонентного синтеза замещенных пиперидинов.

В настоящее время число работ, посвященных мультикомпонентному синтезу пиперидинсодержащих соединений относительно невелико в сравнении с количеством исследований, посвященных разработке многостадийных методов их синтеза. Согласно электронной базе данных Reaxys известно более четырех тысяч различных методов синтеза соединений, содержащих пиперидиновый фрагмент. Первые упоминания о пиперидине появились в 50-х годах девятнадцатого века [10]. И в настоящее время синтез соединений, содержащих пиперидиновый фрагмент является одной из наиболее успешно и бурно развивающихся областей органической химии [11-17]. Актуальной проблемой современной органической химии является разработка быстрых и эффективных методов синтеза.

По определению, к мультикомпонентным (МКР) относят реакции, в которых взаимодействуют три или более компонента с образованием целевого соединения, содержащего в своей структуре большинство атомов всех исходных веществ. Все реагирующие вещества смешивают в одном реакционном сосуде, без введения дополнительных реагентов во время проведения реакции. Такие процессы обладают рядом существенных преимуществ по сравнению с двухкомпонентными реакциями: простота и доступность реагентов, сокращение числа стадий синтеза, упрощение процесса выделения конечных соединений, снижение расхода растворителей, и как следствие, их экологичность и более высокая эффективность.

Мультикомпонентный синтез прочно укоренился в органической химии, как основной из способов получения различных классов соединений. Мультикомпонентный синтез часто используется в полном синтезе сложных природных соединений, требует наличия минимального набора исходных веществ и позволяет получать целые библиотеки соединений, которые имеют сходное строение с биологически активными компонентами лекарственных препаратов.

Реакции данного типа вносят большой вклад в конвергентный синтез сложных органических молекул, представляющих большую важность для

фармацевтической промышленности, биохимии и исследований в области медицины [4].

Наличие таких методов мультикомпонентного синтеза как синтез Штреккера, синтез дигидропипридинов и пирролов по Ганчу, реакция Биджинелли, реакция Манниха, реакция Уги, получение имидазолов по Радзигевскому, реакция Пассерини и многие другие является бесспорным подтверждением важности этого подхода в современной органической химии [5,18-21].

Литературный обзор посвящен рассмотрению работ по мультикомпонентному синтезу пиперидинсодержащих соединений.

1.1. Синтез имидов Гуареши

В 1897 году была опубликована работа Гуареши, по синтезу 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилов, которые в последствии были названы его именем (имидазы Гуареши) [22]. Синтез был осуществлен путем проведения реакции между метилэтилкетонном, этилцианоацетатом и аммиаком (спиртовой раствор) с получением циклического имида **1** (Схема 1). О выходе конечного имида **1** в работе не сообщается.

Эта реакция является одним из первых примеров мультикомпонентного синтеза соединений, содержащих пиперидиновый фрагмент. В дальнейшем последовала серия работ, посвященных получению имидов Гуареши в многокомпонентном варианте с использованием спиртового раствора аммиака, этилцианоацетата и кетонов различного строения [23,24].

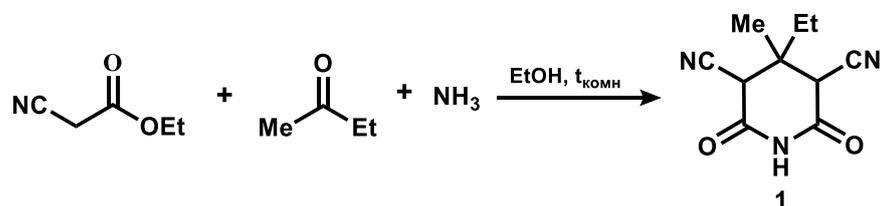


Схема 1

Данная методика в дальнейшем неоднократно использовалась и другими авторами. В 1950 году Вильям Беника (William S. Benica) опубликовал работу, в которой 2,4-дициано-3,3-диалкилглутаримидазы (имидазы Гуареши) получали с

помощью реакции соответствующего кетона, двух эквивалентов этилцианоацетата и аммиака (спиртовой раствор) [25]. В этом исследовании имиды Гуареши являлись промежуточными соединениями при получении соответствующих замещенных 3-алкил-3-метилглутаримидов. Для получения имидов Гуареши в работе [26] использовали реакцию между соответствующим кетоном, этилцианоацетатом и аммиаком (спиртовой раствор). В качестве кетонов использовались ацетон, 2-бутанон и циклогександион. Аналогичную методику использовал Нараян (C.S. Narayanan) для синтеза циклических имидов [27].

В 1960 году Хэндли (G. J. Handley) была опубликована работа по синтезу глутаримидов, глутаминовых кислот и 1,5-пентандиолов – производных β -замещенных глутаровых кислот. В качестве промежуточных соединений они использовали 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилы (имиды Гуареши), которые послужили основой для получения глутаримидов, обладающих анальгетическим и снотворным действием. Для получения соответствующих $\alpha\alpha'$ -дициано- $\beta\beta'$ -дизамещенных глутаримидов **1** (имиды Гуареши) смесь этилцианоацетата и кетона в спирте насыщали безводным аммиаком (схема 2) [28].

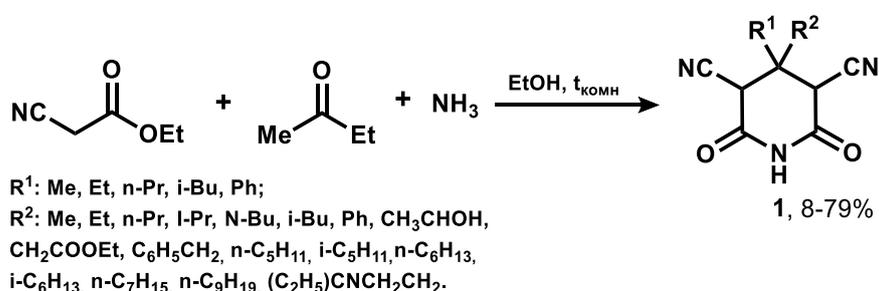


Схема 2

В 1982 году Ричард Хольдер (Richard W. Holder) осуществил [29] синтез 2,4-дициано-3,3-диэтилпентанимидов, которые были получены с помощью реакции Гуареши [30,31]. Следует отметить, что в качестве источника азота для образования цикла был использован ацетат аммония. Данная реакция была более детально исследована позднее [32,33]. Получение 2,4-дициано-3,3-диэтилпентанимида осуществляли путем проведения реакции между 3-пентаноном, этилцианоацетатом и ацетатом аммония в бензоле в присутствии уксусной кислоты при кипячении в

течении 45 часов.

Разработанный Гуареши метод синтеза циклических имидов широко используется и в настоящее время [34,35].

В 2013 году Ян Пича (J. Pícha) опубликовал работу, посвященную разработке нового класса ингибиторов бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазы. Данная трансфераза является важной цинк-зависимой метилтрансферазой и использует бетаин в качестве донора метильной группы для реметилирования гомоцистеина с образованием метионина и диметилглицина. В полном синтезе данного класса ингибиторов (Рис.1) ими был использован 3,5-дициано-4,4-диметил-2,6-диоксопиперидин (имид Гуареши) предварительно полученный реакцией этилцианоацетата, ацетона и ацетата аммония в качестве источника азота в этаноле [36]. В вышеописанных примерах синтеза имидов Гуареши источником азота для пиперидинового цикла являлись спиртовой аммиак или ацетат аммония.

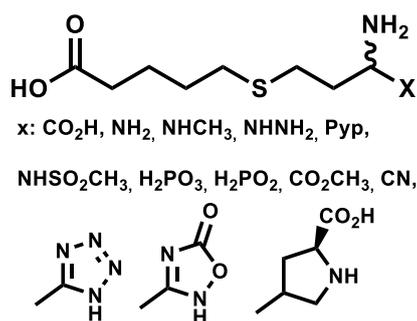


Рис. 1. Структура нового класса ингибиторов бетаин-гомоцистеин S-метилтрансферазы.

В 2009 году Ву (Liqiang Wu) осуществил синтез 4-замещенных-3,5-дициано-2,6-пиперидиндионов с использованием нитрида лития (Li₃N) в качестве источника азота. Был получен ряд 4-замещенных-3,5-дициано-2,6-пиперидиндионов **1** (Схема 3) путем реакции альдегидов или кетонов с этилцианоацетатом и нитридом лития (Li₃N) в соотношении 1:2:2 в метаноле [37].

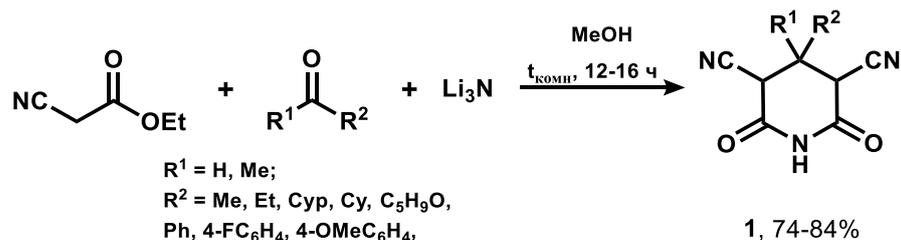


Схема 3

По мнению авторов, ключевую роль в механизме процесса играет образование метилата лития и аммиака при добавлении Li_3N к метанолу (Схема 4). Далее происходит равновесное присоединение аммиака к этилцианоацетату, сопровождаемое депротонированием гидроксигруппы. Затем происходит образование цианацетамида и его последующее депротонирование метилатом лития с получением аниона **A**. Полученный анион цианацетамида взаимодействует с карбонильным соединением по реакции Кневенагеля с образованием олефина **B**. Присоединение по Михаэлю аниона **A** к олефину **B**, последующее депротонирование образующегося интермедиата, и циклизация приводит к образованию имидов **1**.

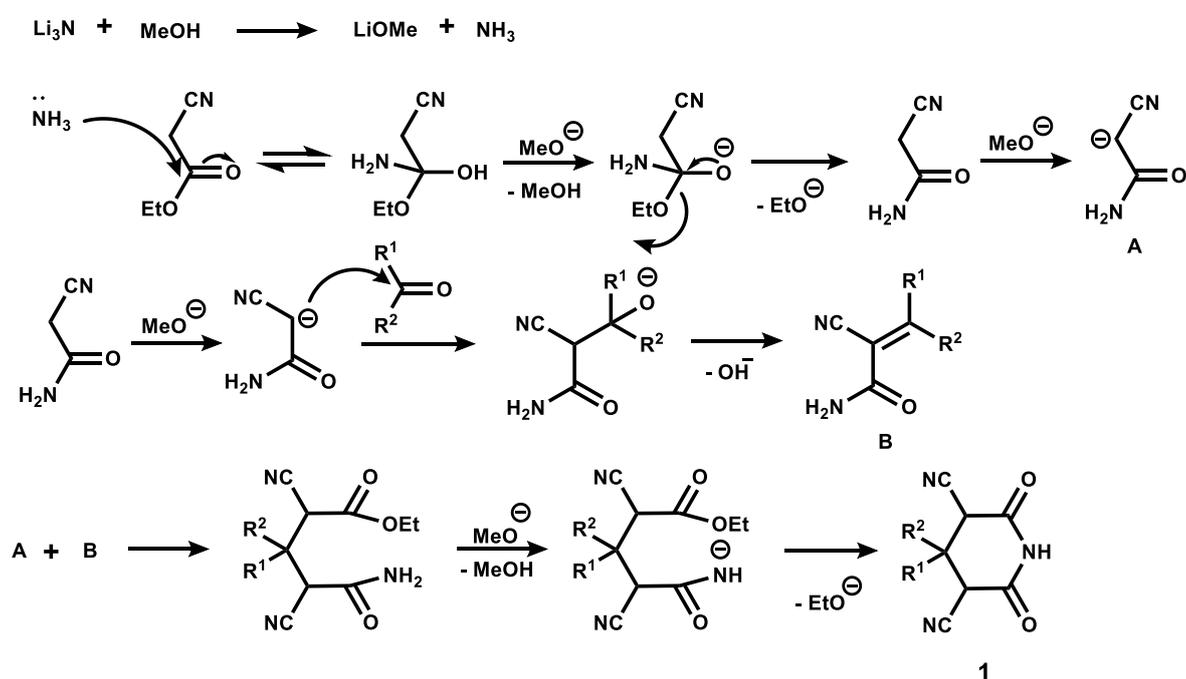


Схема 4

Для получения N-замещенных имидов Гуареши в качестве источника азота были использованы первичные амины (Схема 5) [30].

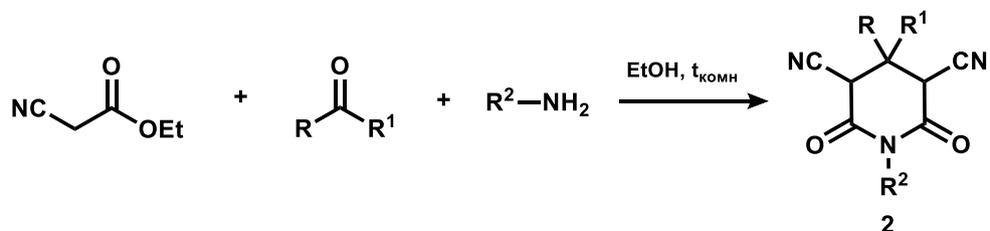


Схема 5

Получение N-замещенных имидов Гуареши **2** осуществляется путем взаимодействия двух эквивалентов этилцианоацетата, кетона и первичного амина (метиламин, этиламин, аллиламин, бензиламин и др) в этаноле. О выходе целевых соединений **2** в работе не сообщается.

1.2. Синтез тропинона и его производных

Ярким примером преимуществ мультикомпонентного синтеза по сравнению с линейным синтезом стало получение тропинона. В 1917 году Робинсон синтезировал тропинон **3** конденсацией диальдегида янтарной кислоты, ацетондикарбоновой (3-оксоглутаровой) кислоты и метиламина в воде с выходом 17% (Схема 6).

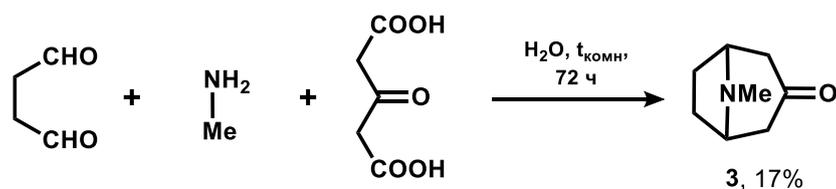


Схема 6

В дальнейшем механизм данного процесса был подробно изучен (Схема 7).

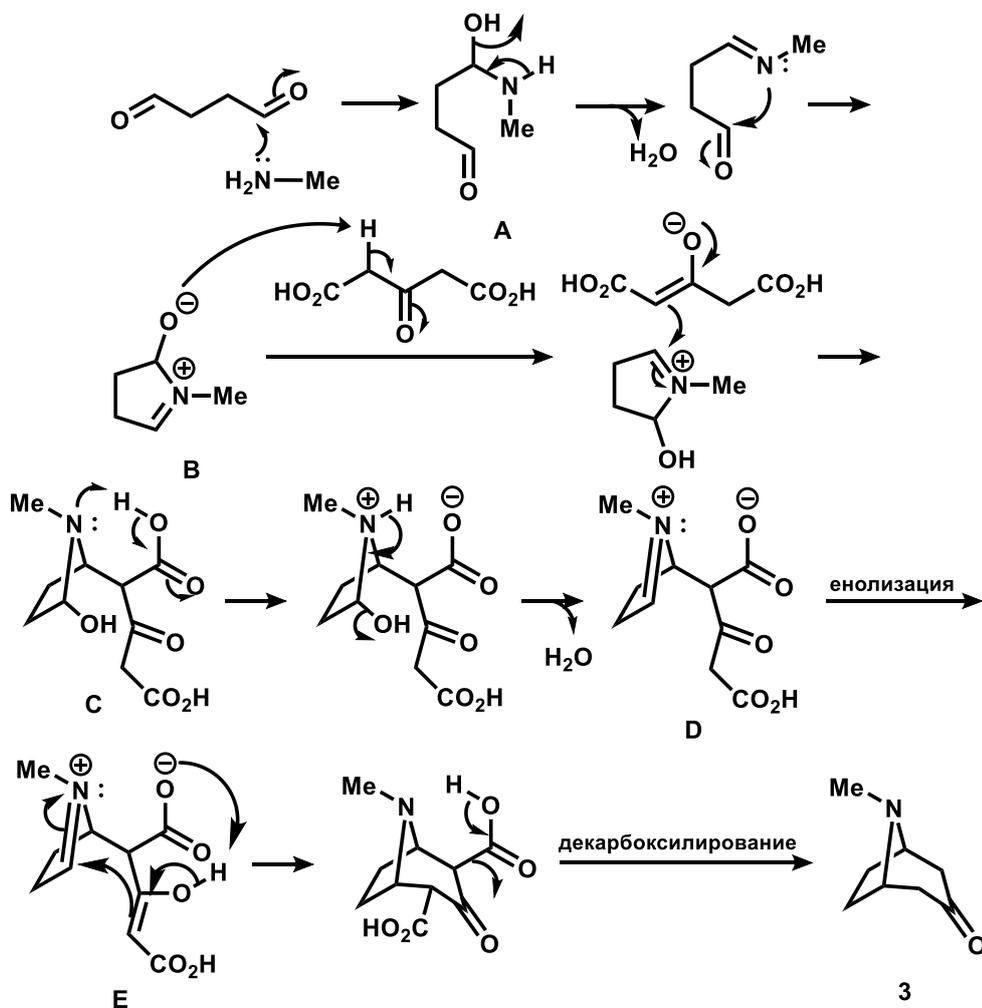


Схема 7

Работа Робинсона считается первым примером мультикомпонентного синтеза бициклических пиперидиновых структур [38,39].

На первой стадии происходит конденсация диальдегида янтарной кислоты с амином с образованием основания Шиффа **A**, которое в последствии подвергается циклоконденсации в иминиевую соль **B**. Иминиевая соль **B** атакует С-нуклеофильный центр енольной формы ацетондикарбоновой кислоты, образуется основание Манниха **C**. Далее фрагмент основания Манниха **C** претерпевает дегидратацию, происходит генерация иминиевой соли **D**, после чего происходит внутримолекулярная конденсация Манниха, в ходе которой С-электрофильный иминиевый фрагмент атакует С-нуклеофильный центр енола **E** с последующим замыканием пиперидинового фрагмента. Дальнейшее декарбоксилирование приводит к образованию тропинона **3** [40].

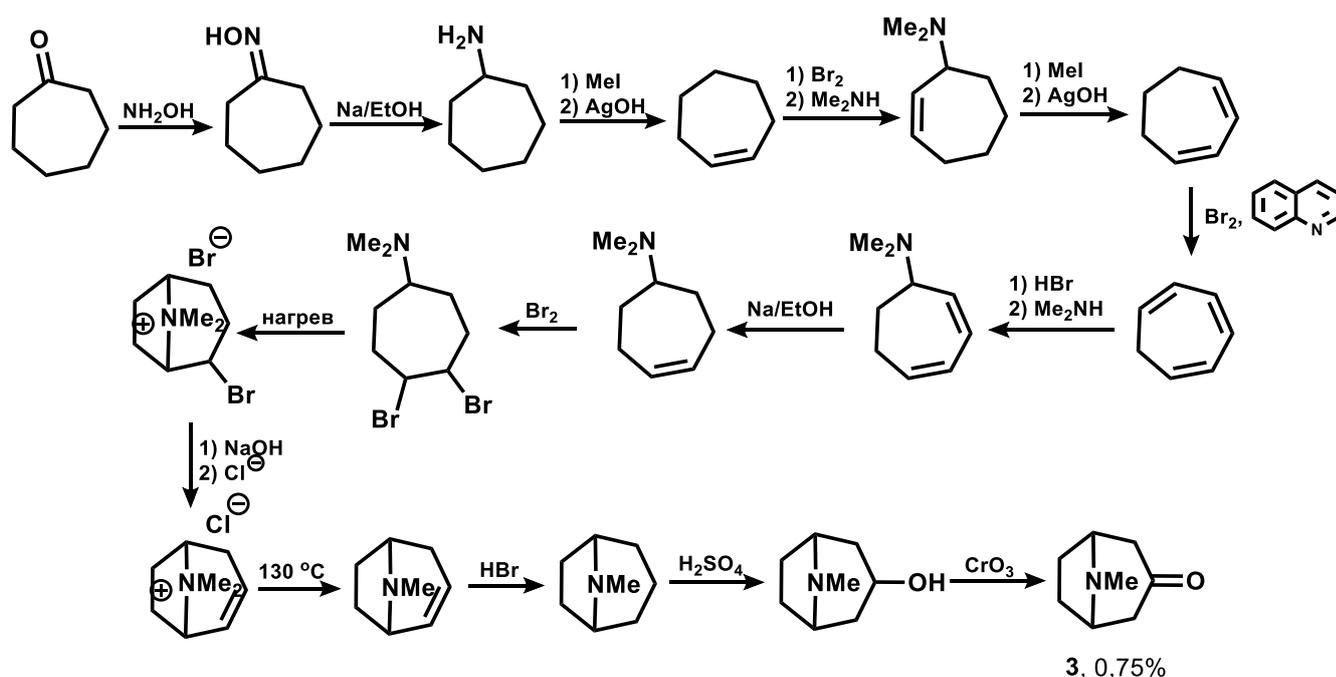


Схема 8

Ранее, в 1901 году тропинон был получен Рихардом Вильштеттером многостадийным синтезом с общим выходом всего лишь 0,75% (Схема 8) [41,42].

Большинство производных тропинона обладают ярко выраженной биологической активностью. Производные тропинона являются одними из наиболее важных с экономической точки зрения фармацевтических препаратов.

Различные фармацевтические предприятия производят более 20 активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), содержащих тропиновый фрагмент. Они применяются в качестве мидриатиков, спазмолитиков, противорвотных средств, анестетиков и бронходилататоров. Например, гиосциамин используется для облегчения симптомов при различных желудочно-кишечных расстройствах, включая спазмы, пептические язвы, синдром раздраженного кишечника, дивертикулит, панкреатит, колики и цистит. Он также использовался для облегчения некоторых проблем с сердцем, контроля некоторых симптомов болезни Паркинсона, а также для контроля респираторных симптомов (выделения слизи у пациентов с заболеваниями легких) [43-45].

В 1935 году Шепф усовершенствовал метод, разработанный Робинсоном приблизив условия проведения реакции к физиологическим. В опубликованной им работе синтез тропинона осуществлялся при комнатной температуре, при pH в диапазоне 3-11. Наилучшие выходы были получены ими при проведении реакции между диальдегидом янтарной кислоты, ацетондикарбоновой кислотой и метиламином в мягких условиях (комнатная температура, pH = 5) [46].

Позднее, используя разработанный им метод, Шепф осуществил синтез телодионона - дигидроксизамещенного тропинона [47]. Исследования Робинсона и Шепфа в дальнейшем легли в основу многочисленных работ в области синтеза тропинона и его производных [48-50].

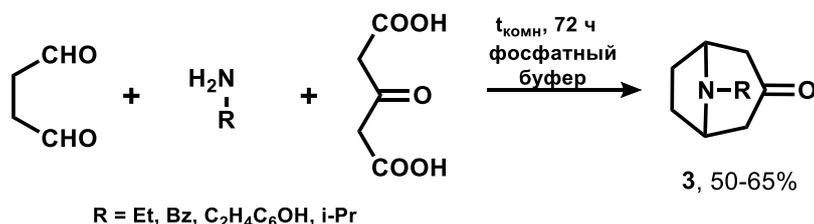


Схема 9

Так в 1946 году был осуществлен синтез тропинов **3** из диальдегида янтарной кислоты, ацетондикарбоновой кислоты и различных первичных аминов [51]. Синтез был осуществлен в фосфатном буферном растворе при комнатной температуре в течение трех дней (Схема 9).

Позднее Стивен Файндли (Stephen P. Findlay) разрабатывал методы получения 2-карбометокситропинона **4** (Схема 10). Один из них являлся мультикомпонентным, который заключался в конденсации диальдегида янтарной кислоты и монометилового эфира ацетондикарбоновой кислоты (Схема 10) [52]. Реакцию проводили в метаноле при pH = 6.8 и комнатной температуре.

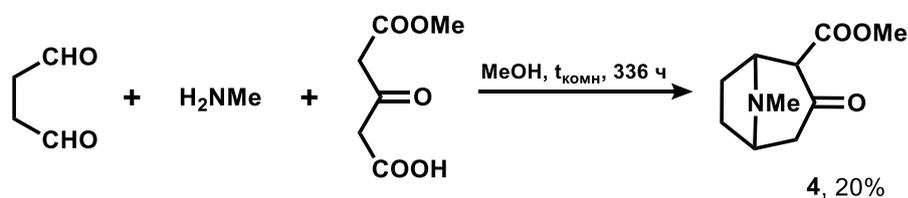


Схема 10

Автор отмечает, что из всех рассмотренных в работе подходов, мультикомпонентный является наиболее простым и эффективным.

Реакция Робинсона-Шёпфа является ключевой во многих примерах полного синтеза (total synthesis) биологически активных соединений.

Так в 1986 году Ганс Мааг (Hans Maag) осуществил полный синтез новых ингибиторов дигидрофолатредуктазы (DHFR) [53]. Дигидрофолатредуктаза относится к одним из наиболее важных ферментов во внутриклеточном метаболизме фолатов. Необходима при восстановлении дигидрофолиевой кислоты до активной коферментной формы – тетрагидрофолиевой кислоты [54]. Мутации гена дигидрофолатредуктазы вызывают редкое расстройство фолатного метаболизма, которое наследуется по рецессивному механизму. Нарушение фолатного метаболизма чаще всего проявляется пернициозной анемией, панцитопенией и выраженной церебральной фолатной недостаточностью [55]. Полупродуктами данных ингибиторов являются нортропиноны **5**, которые могут быть получены двумя способами. Первый способ – реакция анилина с циклогепта-2,6-диен-1-оном (Схема 11). О выходах целевых тропинонов **5** в данном случае не сообщается.

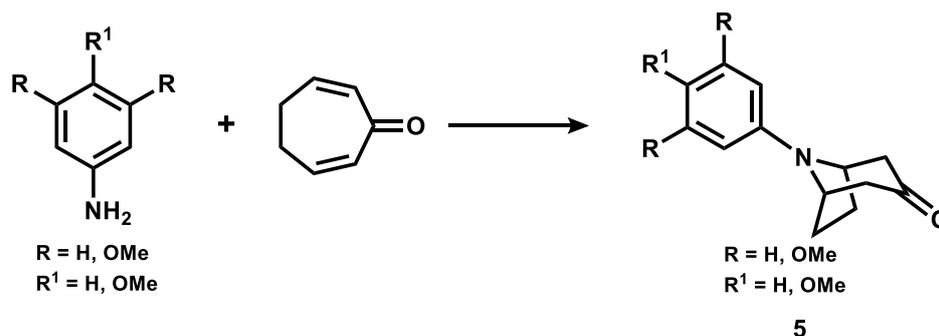


Схема 11

Второй и, по мнению авторов, более эффективный способ – реакция Манниха между 3-оксоглутаровой кислотой, замещенным анилином и 2,5-диметокситетрагидрофураном. *N*-замещенные тропиноны **5** были получены с выходами 40-71% (Схема 12).

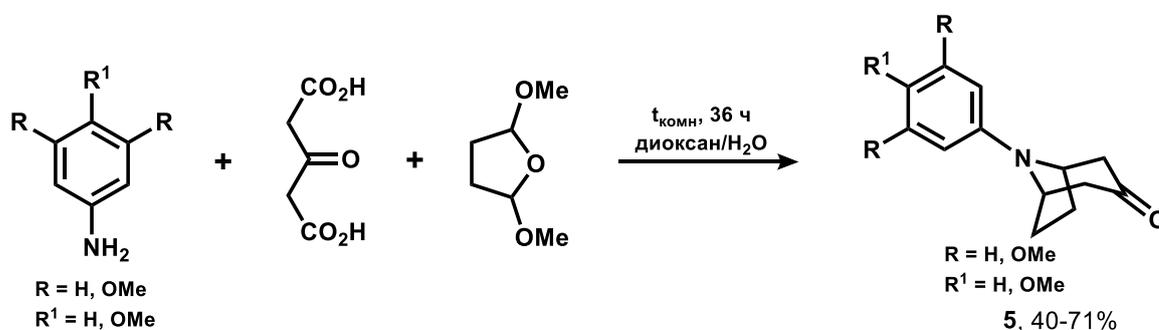


Схема 12

В 1998 году Томас Яреванг (Tomas Jarevang) получил биологически активные производные тропинона, обладающие антибактериальной активностью [56]. Данная работа является примером универсальности реакции Робинсона-Шепфа (Схема 13). В качестве исходных веществ были использованы сесквитерпеновые диальдегиды **6**, **7**, ацетондикарбоновая кислота, *n*-пропиламин. Получены пары диастереомерных производных тропинона **8-9** в соотношении 3:2 и **10-11** в соотношении 7:1, которые далее были разделены хроматографически.

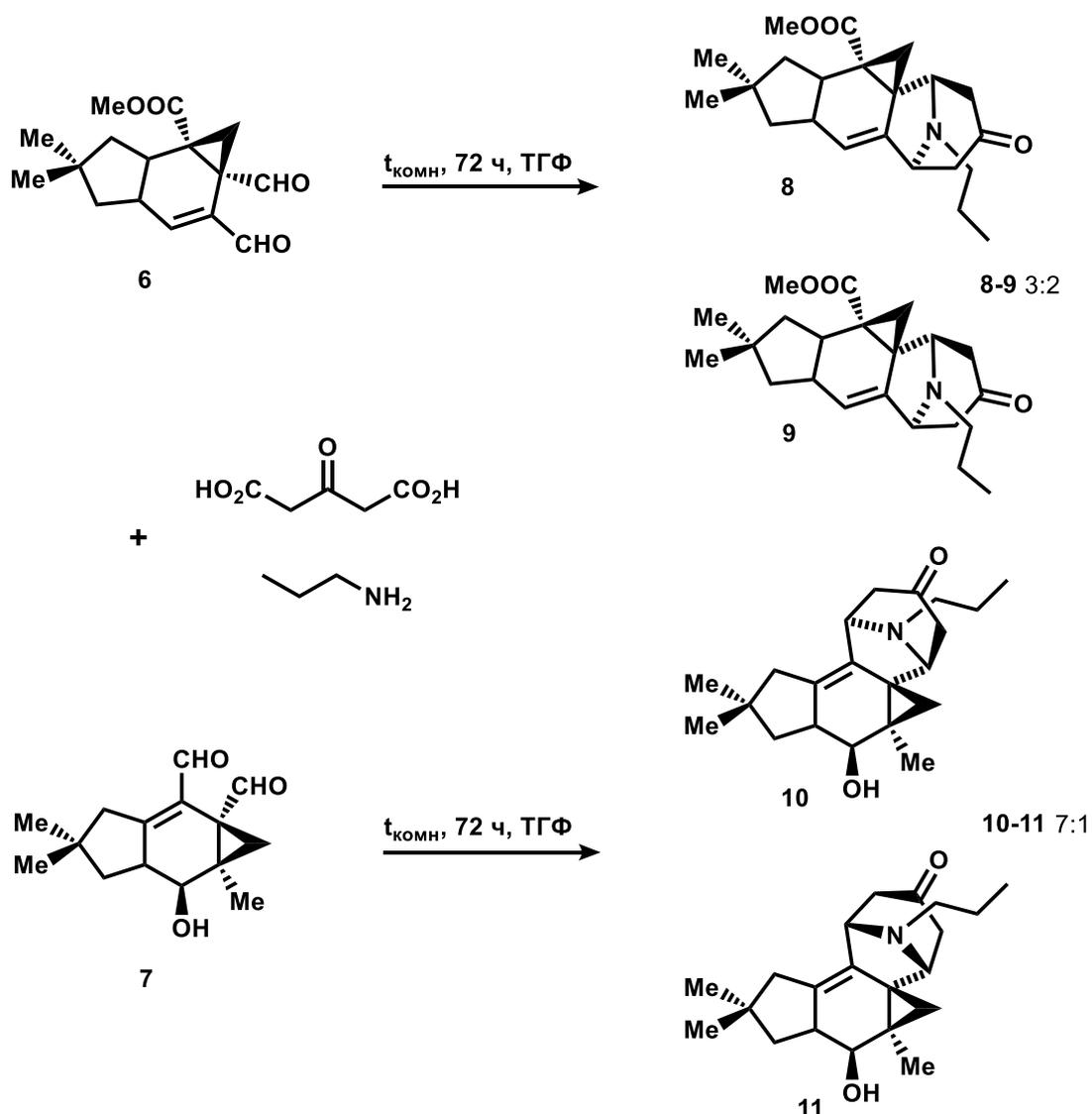


Схема 13

В 2012 году Чу (Wen-Hua Chiou) с коллегами опубликовал работу, в которой описан полный синтез алкалоида (-)-пеллеттиэрина и (-)-гомопипеколиевой кислоты. Ключевой стадией синтеза является образование тропинона **12**. Он был получен с использованием модифицированного метода Робинсона-Шёпфа. На первой стадии осуществляли гидролиз 2,5-диметокси-3,4-дигидрофурана в кислых условиях при комнатной температуре с образованием 2-гидрокси-1,4-бутандиоля. Полученный альдегид вводили в реакцию с аллиламином и ацетондикарбоновой кислотой в ацетатном буфере (pH = 5.0) и получали гидроксизамещенный тропинон **12** с выходом 46% [57].

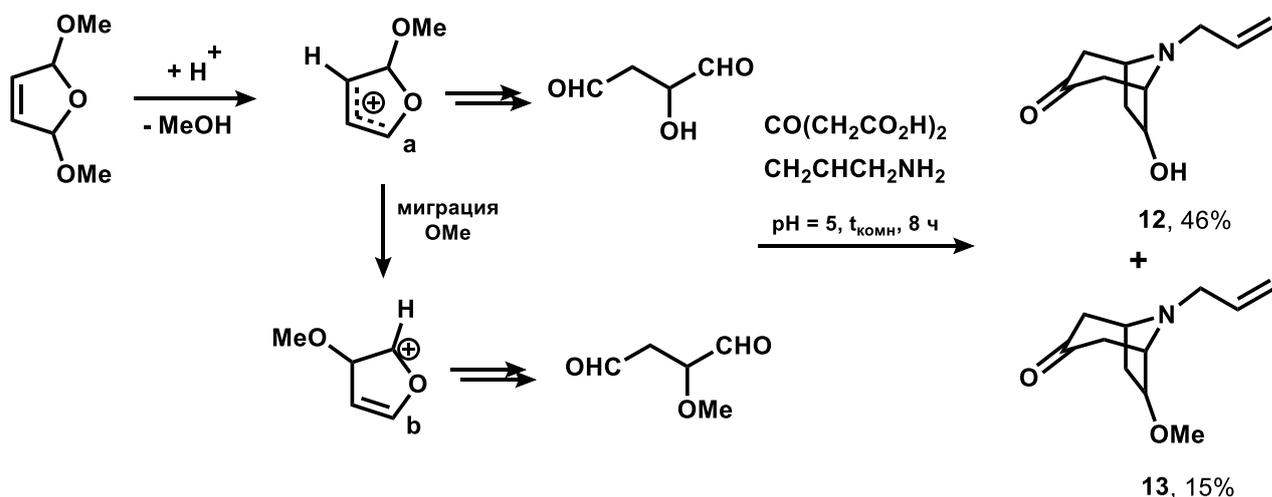


Схема 14

Авторы отмечают образование побочного продукта – метокси замещенного тропинона **13** с выходом 15%. Это связано с особенностями механизма реакции. Протонирование 2,5-диметокси-3,4-дигидрофурана с последующим отщеплением метанола приводит к образованию катиона **a**. Миграция метоксигруппы приводит к образованию катиона **b**, который является исходным для образования побочного тропинона **13** (Схема 14).

Еще одним ярким примером эффективного применения получения тропинов в мультикомпонентном варианте, как одной из стадий в полном синтезе, является работа Роберта Брима (Robert N. Bream) и его коллег. Исследование посвящено разработке синтетических подходов для получения мукаринового антагониста **14**. Данный тип антагонистов применяется в лечении заболеваний дыхательных путей [58].

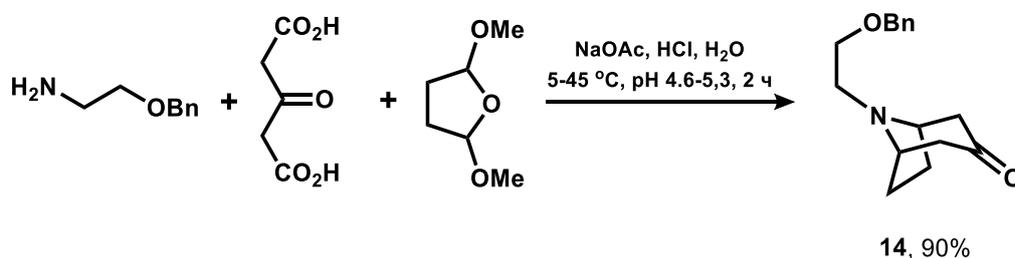


Схема 15

Авторы осуществили синтез тропинона **14** из ацетондикарбоновой кислоты, 2,5-диметокситетрагидрофурана и *O*-бензилзащищенного этаноламина (Схема 15). Реакцию проводили в воде с использованием ацетатного буфера. Выход целевого

тропинона **14** составил 90%.

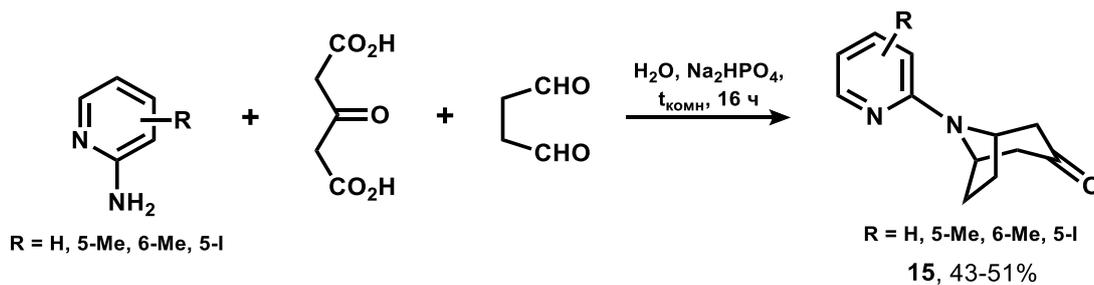


Схема 16

Недавно группа Ю. Бабкина провела синтез структурных аналогов эписбатидина [59]. Эписбатидин – алкалоид, обладающий ярко выраженным болеутоляющим действием [60,61]. В исследовании авторы описывают метод мультикомпонентного синтеза тропинов **15** – близких структурных аналогов эписбатидина – в условиях реакции Робинсона-Шепфа (Схема 16). В качестве исходных соединений были использованы различные 2-аминопиридины, ацетондикарбоновая кислота и диальдегид янтарной кислоты. выход целевых тропинов **15** составил до 51%.

К настоящему времени известно множество полных синтезов, в которых реакция Робинсона-Шёпфа являлась ключевой стадией при образовании тропинового фрагмента [62-64].

Вышеописанные примеры являются подтверждением важности мультикомпонентного синтеза, как инструмента сокращения синтетических стадий в полном синтезе биологически активных соединений, содержащих пиперидиновый фрагмент.

1.3. Мультикомпонентный синтез пиперидиновых систем с применением ацетата аммония в качестве источника азота

Ацетат аммония, как катализатор и источник азота для образования соединений различного строения играет ключевую роль в органической химии, в том числе и в области мультикомпонентного синтеза. Реакции с использованием ацетата аммония повсеместно используются [65]. В основе получения производных γ -лактамов [66], фууро[3,2-с]хромен-4-онов [67], имидазолов [68-72], триарилпиперидинов [73], замещенных 3-цианопиперидинов [74], дигидропиперидинов [75,76] разнообразного строения и многих других соединений лежат именно мультикомпонентные процессы с использованием ацетата аммония. При этом зачастую ацетат аммония в данных реакциях выступает в роли как реагента, так и катализатора.

Простота применения, коммерческая доступность делают ацетат аммония одним из самых распространенных реагентов, используемых для внедрения одного или более атомов азота в структуру соединений различных классов, что существенно важно в мультикомпонентных процессах [77]. Ацетат аммония нашел применение и в мультикомпонентном синтезе пиперидинов в качестве источника азота и катализатора.

В 2004 году Рамалинган (С. Ramalingan) совместно с коллегами опубликовали работу по синтезу некоторых бензоксазолилэтоксипиперидинов [78]. Известно, что бензоксазолы и их производные обладают антибактериальным, обезболивающим и противогрибковым действием.

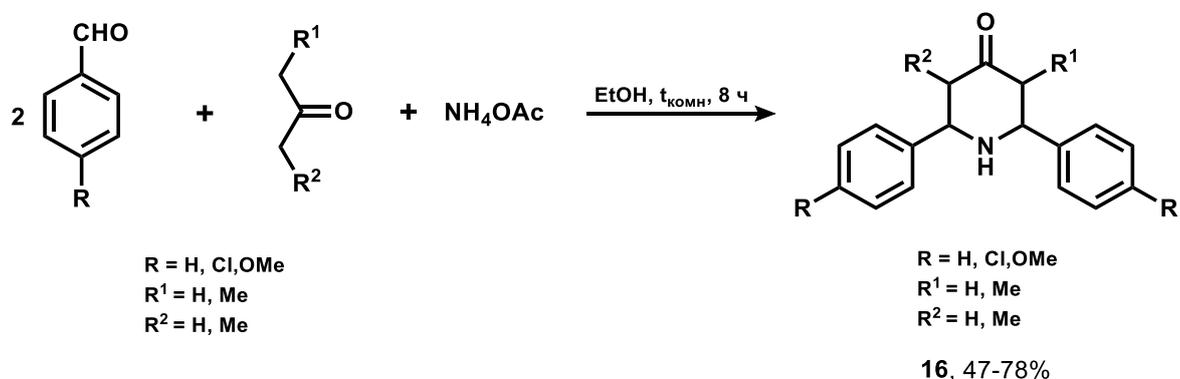


Схема 17

В своем исследовании авторы описывают синтез 4-пиперидинов **16** с выходами 47-78%, как промежуточных соединений в полном синтезе (Схема 17). Пиперидиноны **16** были получены путем конденсации соответствующих кетонов с бензальдегидами в присутствии ацетата аммония в этаноле.

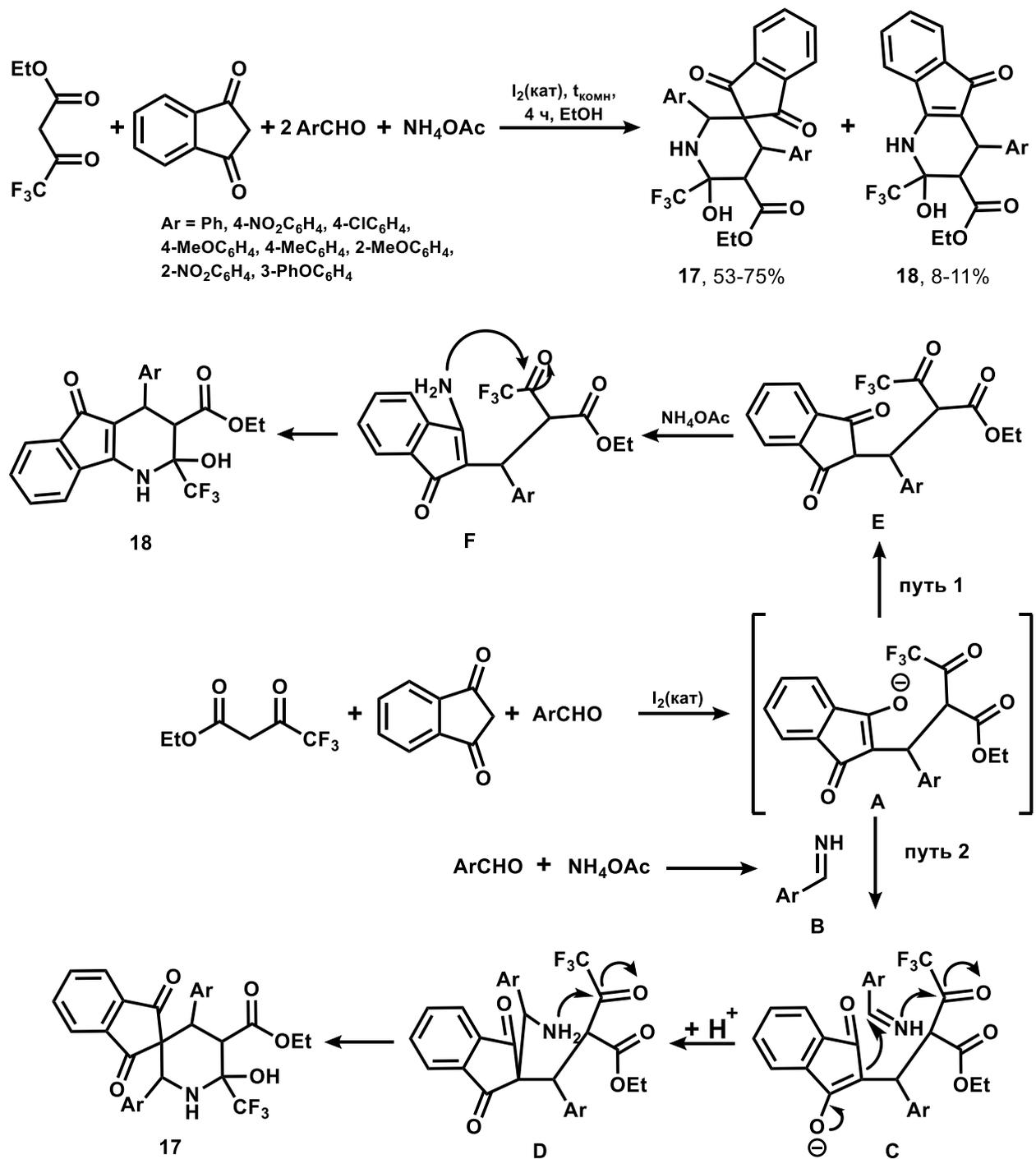


Схема 18

В 2012 году Дай (Baifan Dai) совместно с коллегами выполнил синтез спирочлененных производных пиперидина [79]. В работе описывается получение спи

росочлененных пиперидинов **17** (Схема 18) путем четырехкомпонентной реакции 4,4,4-этилтрифторацетата, 1,3-индандиона, ацетата аммония и замещенных бензальдегидов. В качестве катализатора процесса применяли йод. Реакцию проводили в этаноле при комнатной температуре в течение четырех часов. Механизм представлен на схеме 18. В качестве побочного продукта в этом процессе образуется минорный тетрагидропиридин **18**.

Авторы рассматривают два пути протекания процесса. Согласно одному из них происходит конденсация интермедиата **A**, с интермедиатом **B**, с получением ациклического интермедиата **D**, который впоследствии претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием основного спироинденпроизводного пиперидина **17**. Интермедиат **A** образуется в результате взаимодействия ароматического альдегида и ацетата аммония. Интермедиат **B** предварительно получен путем реакции Кневенагеля между ароматическим альдегидом и 4,4,4-этилтрифторацетатом с дальнейшим присоединением 1,3-индандиона по Михаэлю к полученному аддукту Кневенагеля (путь 2). В другом случае происходит взаимодействие интермедиата **A** с аммиаком приводит к образованию интермедиата **F**, который подвергается внутримолекулярной циклизации при участии amino и карбонильной группы с образованием минорного продукта **18** (путь 1). Авторы также отмечают, что выходы целевых пиперидинов **18** составили 53-75%.

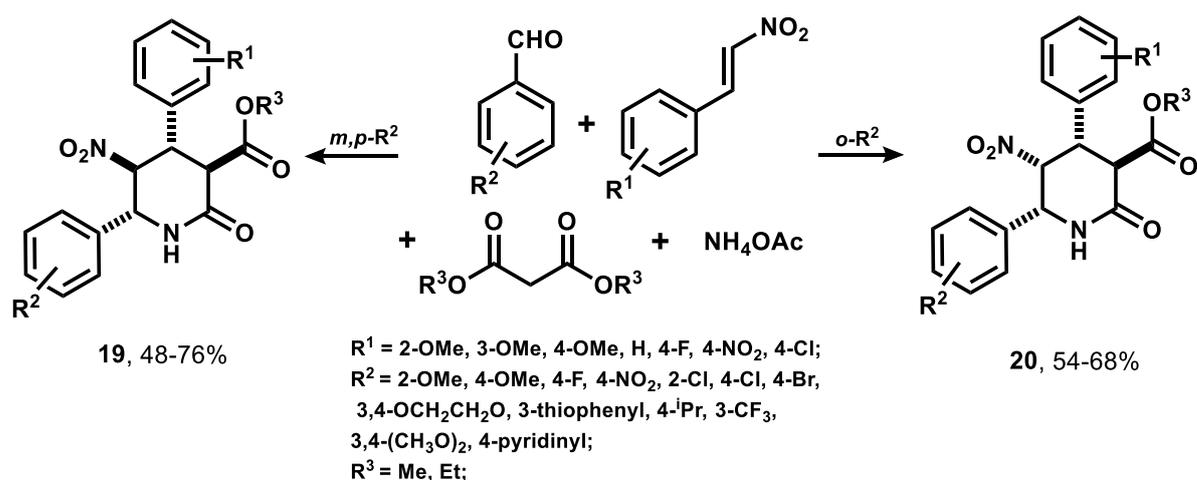


Схема 19

В 2012 году Лу (Hui Liu) и его коллеги опубликовали работу, в которой описан четырехкомпонентный синтез различных полизамещенных 2-пиперидинов [80]. Было получено более тридцати различных полизамещенных 2-пиперидинов **19**, **20** (Схема 19). Синтез осуществляли из диалкилмалонатов, нитростиролов, ароматических альдегидов и ацетата аммония. В результате реакции происходит образование четырех связей.

Предположительный механизм процесса выглядит следующим образом (Схема 20). Под действием основания происходит присоединение по Михаэлю диалкилмалоната к замещенному нитростиролу с образованием 2-(2-нитроэтил-1-арил) малоната **A**. Далее происходит нуклеофильная атака образующегося арилимина с получением в качестве следующего интермедиата 2-(3-амино-2-нитро-1,3-диарилпропил) малоната **B** (реакция Манниха). Процесс завершается внутримолекулярной лактамизацией полученного интермедиата и образованием конечного полизамещенного 2-пиперидина **19** или **20**. Авторы отмечают, что выходы полученных 2-пиперидинов составляют от 48 до 76%.

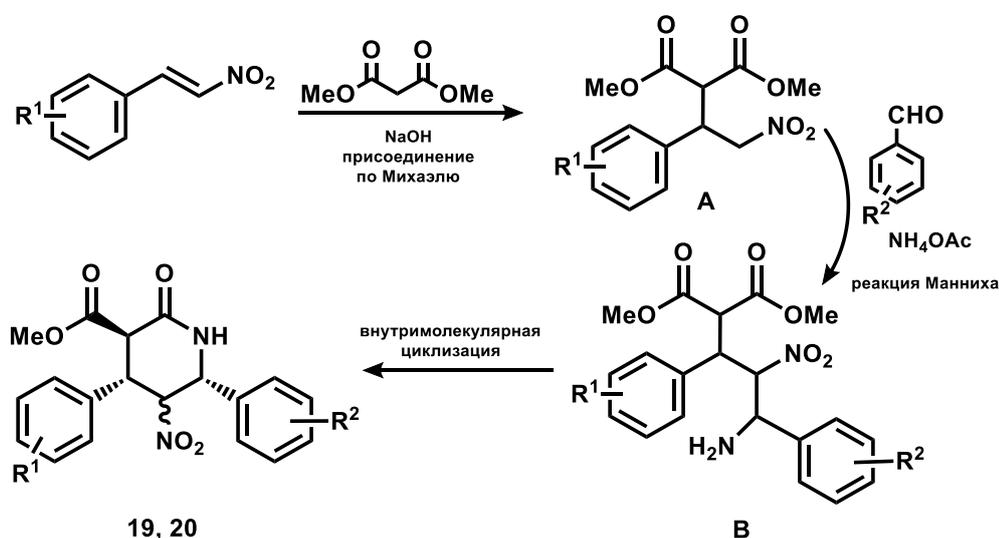


Схема 20

Позднее синтез 2-пиперидинов **19** был осуществлен в псевдопятикомпонентном варианте, непосредственно из ароматических альдегидов, нитрометана, ацетата аммония и диалкилмалонатов [81]. В ходе процесса образуются пять связей пиперидинового цикла (Схема 21).

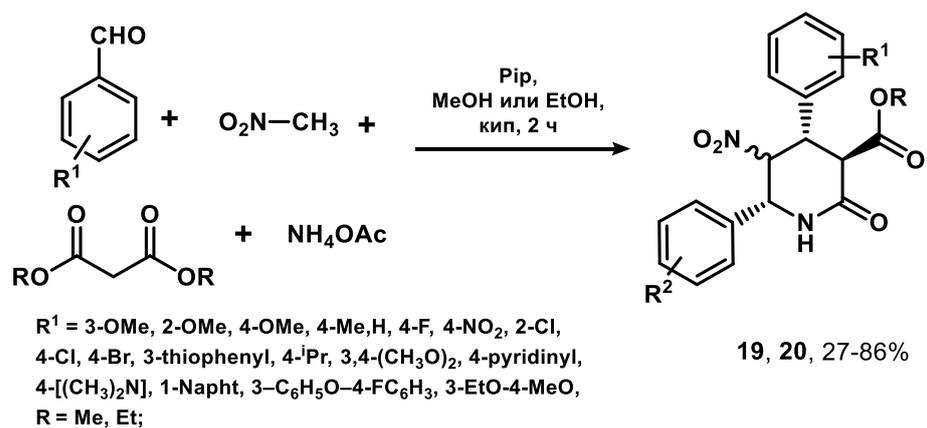


Схема 21

Авторы отмечают очень высокую стереоселективность процесса, в зависимости от выбора, участвующего в реакции ароматического альдегида, что в свою очередь связано с механизмом реакции (Схема 22).

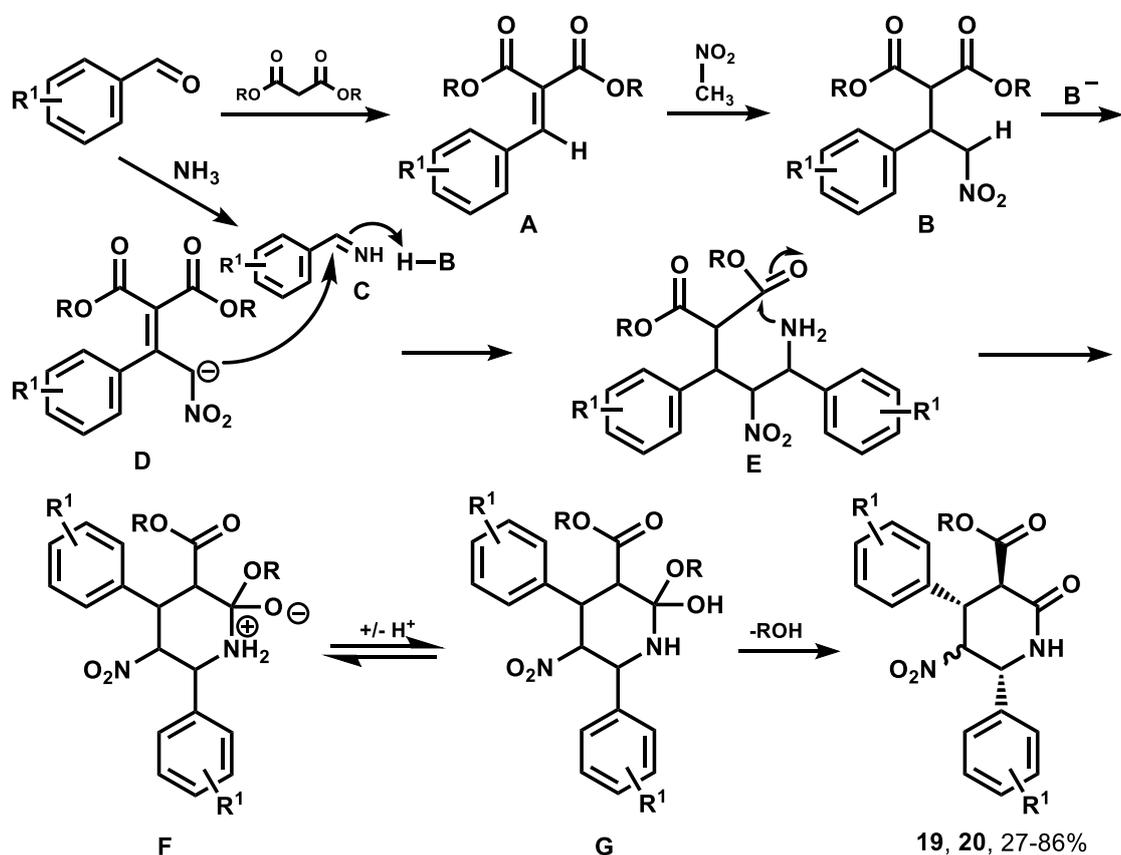


Схема 22

Согласно механизму реакции, на первой стадии происходит конденсация Кневенагеля диалкилмалоната с ароматическим альдегидом. Далее к бензилиденмалонату А по Михаэлю присоединяется нитрометан, с последующим нуклеофиль-

ным присоединением арилимина **C** (образуется в результате взаимодействия ароматического альдегида и аммиака) с образованием 2-(3-амино-1,3-диарилпропил-2-нитро) малоната **E**. Затем происходит его внутримолекулярная лактамизация с образованием циклического амида в результате элиминирования молекулы спирта. Выход целевых пиперидинов **19**, **20** составил 27-86% в зависимости от заместителя в ароматическом альдегиде.

Для синтеза спиробициклических пиперидинов **21** была осуществлена четырехкомпонентная реакция замещенных β-нитростиролов, ароматических альдегидов, циклической кислоты Мельдрума и ацетата аммония (Схема 23) [82].

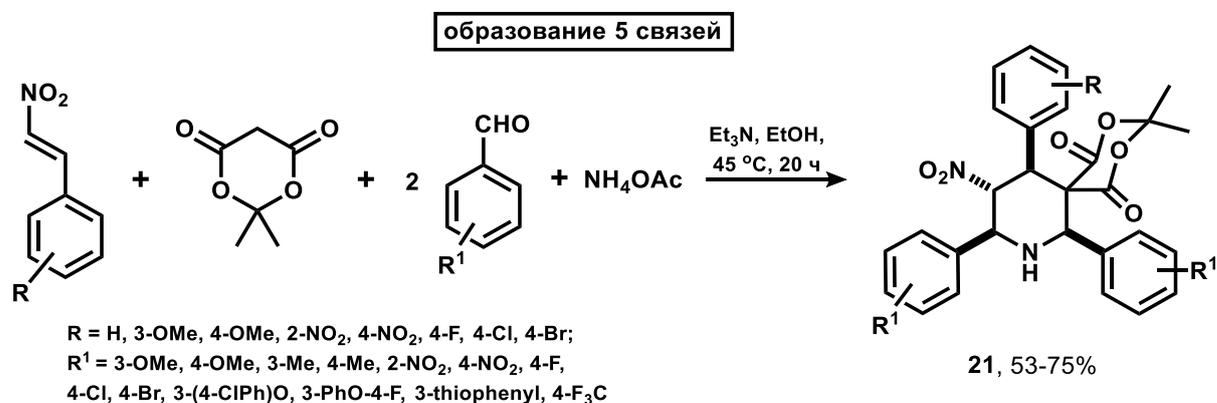


Схема 23

Авторы приводят предполагаемый механизм реакции (Схема 24). Под действием основания происходит присоединение кислоты Мельдрума к замещенному нитростиролу. Образуется интермедиат **A**, который далее вступает в реакцию Манниха с арилимином **B**. Арилимин **B** генерируется из ароматического альдегида и ацетата аммония. Результатом взаимодействия арилимина **B** и интермедиата **A** является 2-(3-амино-2-нитро-1,3-диарил) кислота Мельдрума **C**. Затем еще один эквивалент ароматического альдегида реагирует с образовавшимся амином **C** с получением соответствующего имина **D**. В итоге происходит внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по аза-Манниху, образуется конечный циклический амин **21**.

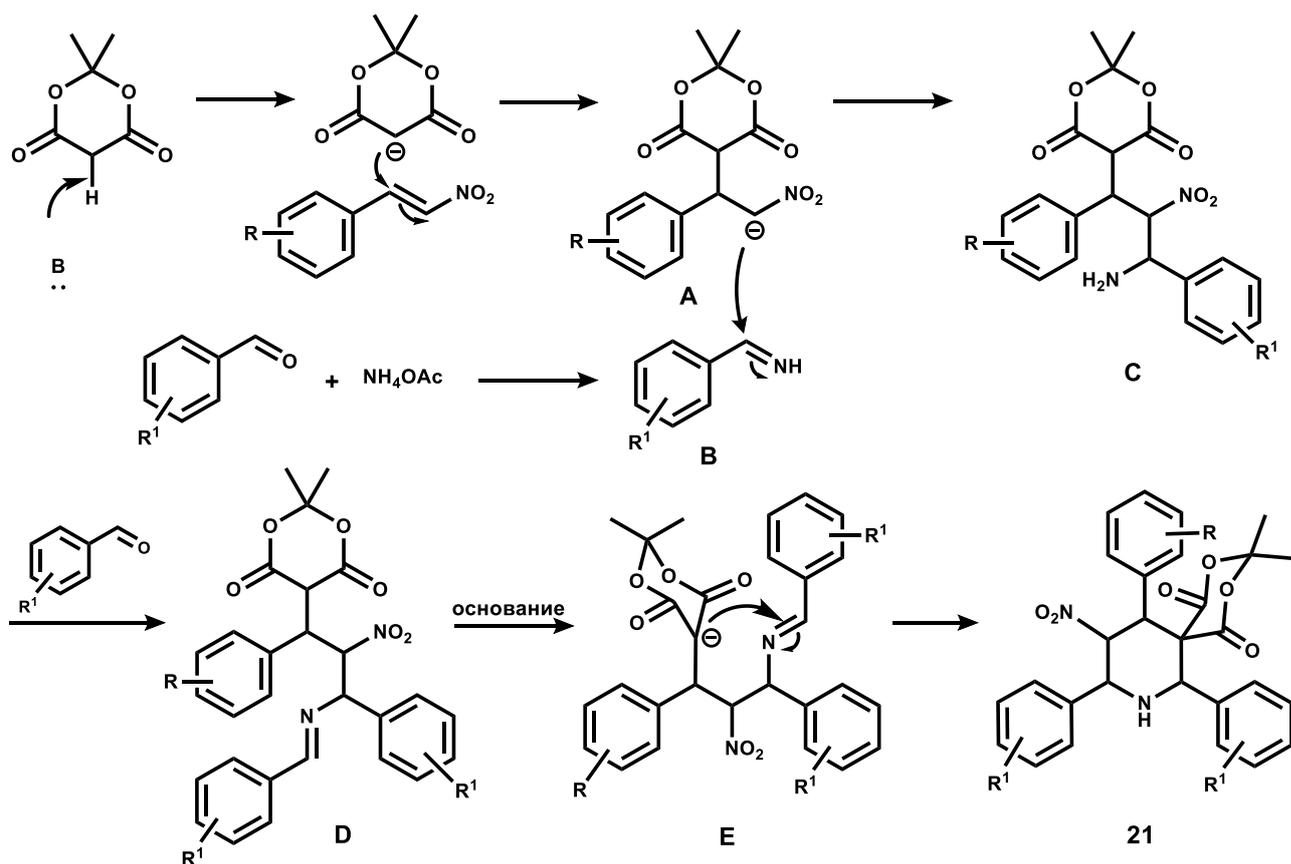


Схема 24

Авторы также сообщают о получении ациклического интермедиата **22** (Схема 25), что является подтверждением предполагаемого ими механизма реакции.

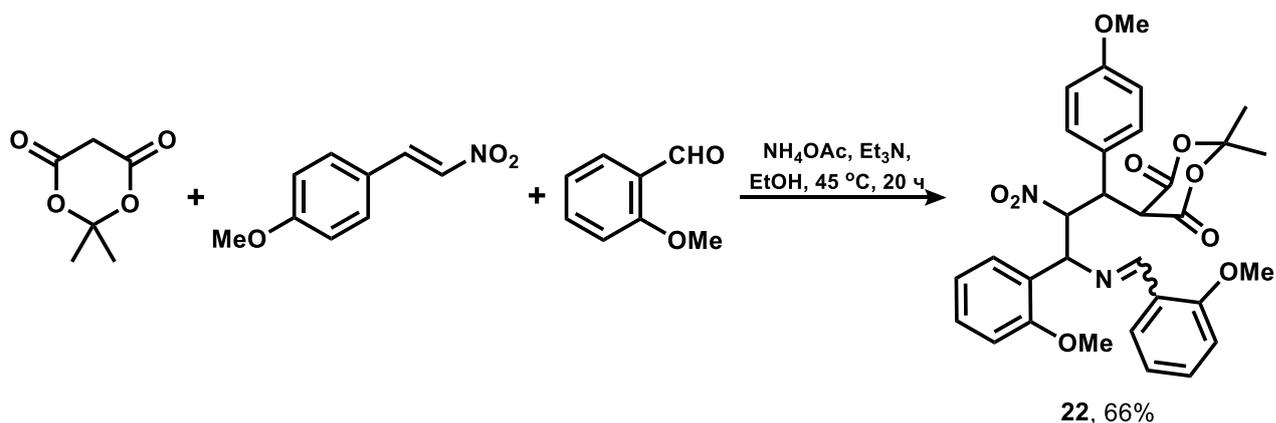


Схема 25

Интермедиат **22** был получен в результате реакции кислоты Мельдрума, 4-метоксизамещенного нитростирола и 2-метоксибенальдегида с ацетатом аммония с выходом 66%. Этот факт является подтверждением стадии механизма, предше-

ствующей образованию циклического амина. Выход полученных 2,4,6-триарилзамещенных пиперидинов **21** составил 53-75%.

1.4. Прочие методы мультикомпонентного синтеза пиперидинов

Для получения пиперидиновых структур возможно применение других источников азота. Известен способ получения аналогов ингибиторов фарнезилтрансферазы **23** с помощью реакции нитrostирилов, ароматических альдегидов, диметилмалоната и формамида в качестве источника азота для образования пиперидинового цикла (Схема 26) [83]. Ингибиторы фарнезилтрансферазы представляют большой интерес в качестве активных соединений при лечении опухолей [84], также рассматриваются как потенциально активные вещества для лечения прогерии [85].

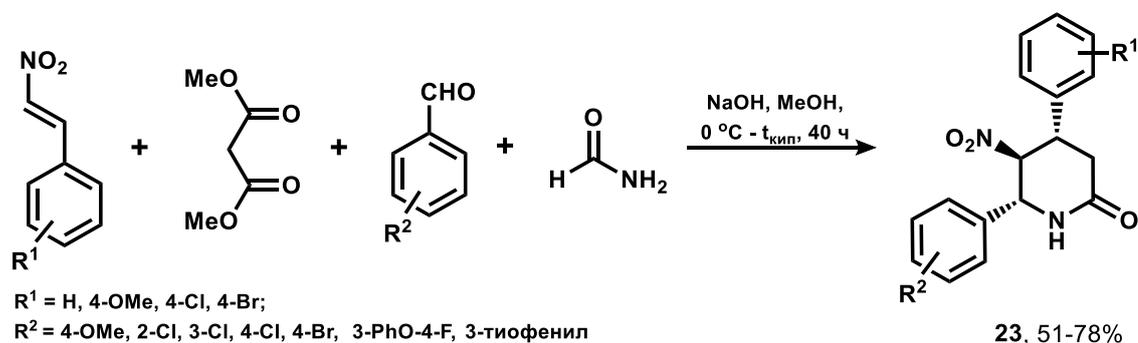


Схема 26

Авторы также представляют в работе предполагаемый механизм данного процесса. Изначально происходит образование интермедиата 2-(1-арил-2-нитроэтил) малоната **A** путем присоединения по михаэлю диметилмалоната к замещенному нитrostирилу. Далее протекает реакция аза-Манниха с участием интермедиата **A** с *N*-формиларилимином **B**. В результате образуется 2-(1,3-диарил-2-нитро-3-формиламинопропил) малонат **C**. Арилимин **B** предварительно образуется в результате реакции ароматического альдегида и формамида. В итоге внутримолекулярная лактамизация 2-(3-амино-1,3-диарил-2-нитропропил) малоната **D** с последующим элиминированием молекулы CO_2 , MeOH и муравьиной кислоты в присутствии основания приводит к получению циклического амида **23** (Схема 27).

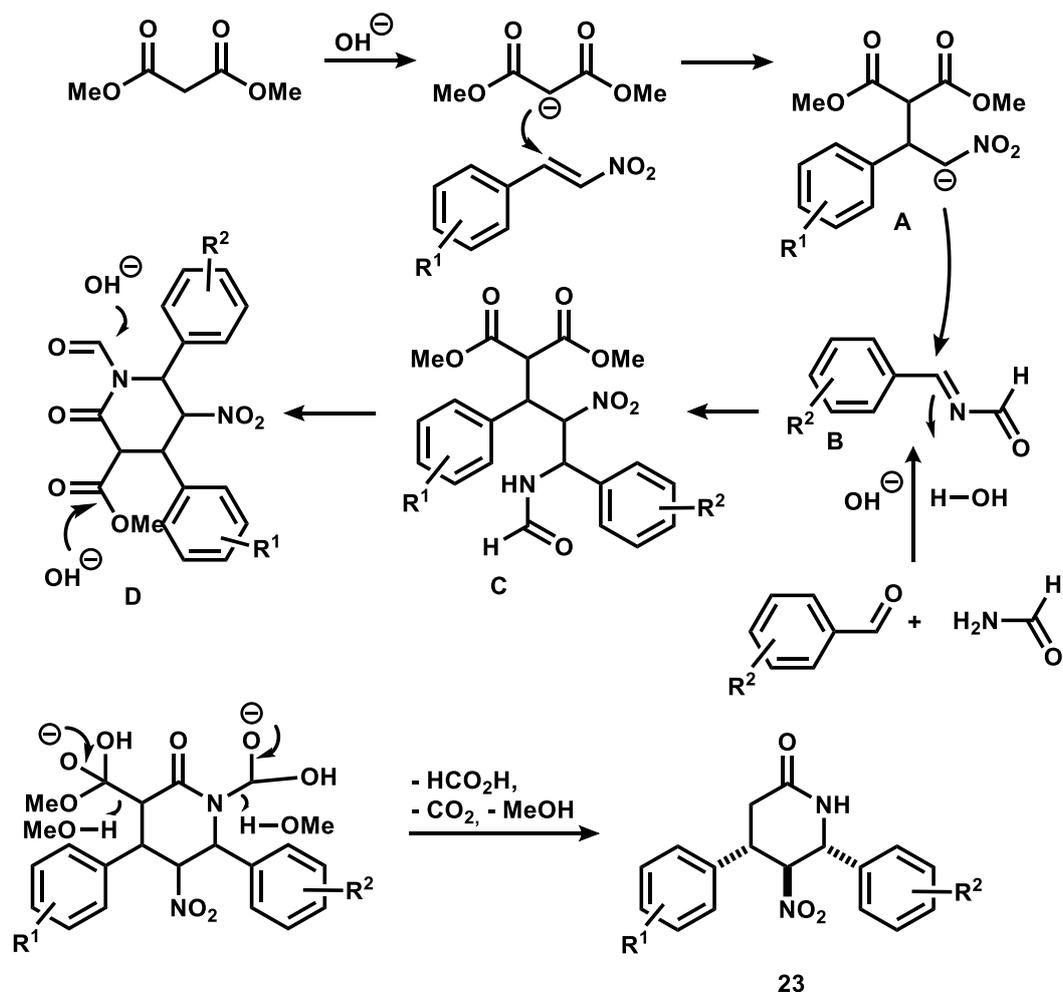


Схема 27

Асимметрический синтез биологически активных пиперидинсодержащих соединений **24a-b** осуществляли путем *one-pot* реакции нитроалкенов, первичных аминов (либо аммиака) и метилвинилкетонов в метаноле или ТГФ (Схема 28) [86]. Авторы также отмечают, что выделение целевых пиперидинов **24a-b** проводилось хроматографическим путем.

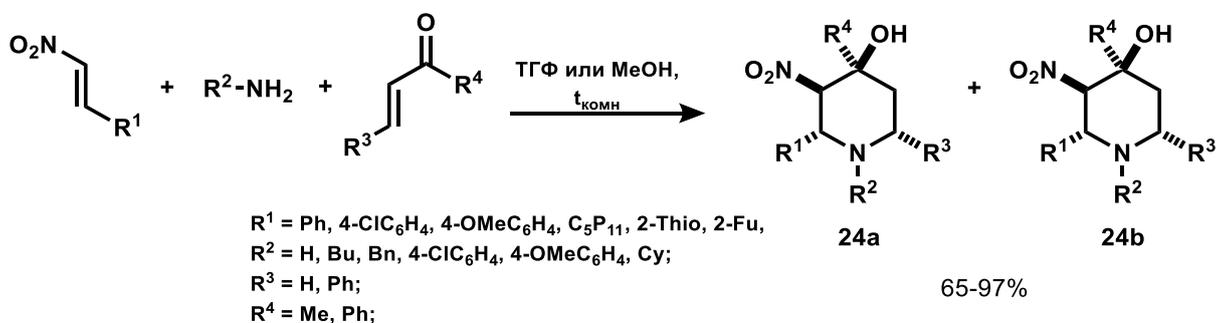


Схема 28

Согласно механизму, существует два пути протекания процесса. Первый

путь (путь А) предполагает образование интермедиата **A** в результате присоединения первичного амина к нитроалкену. Авторы постулируют наиболее вероятное образование аддукта **A** на первой стадии процесса. Затем реакция аза-Михаэля между интермедиатом **A** и замещенным винилметилкетонem приводит к аддукту **B**. На завершающем этапе происходит циклизация с образованием пиперидинов **24a-b**, имеющих четыре стереогенных центра (Схема 29).

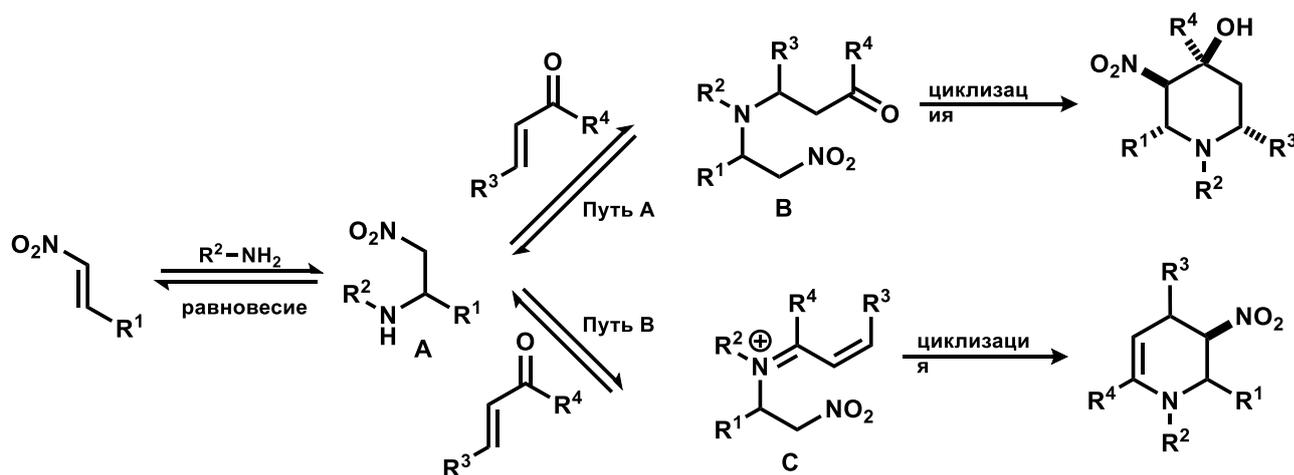


Схема 29

Также отмечается, что путь В наименее вероятен и не реализуется, так как в результате экспериментов не наблюдали образования тетрагидропиперидинового цикла.

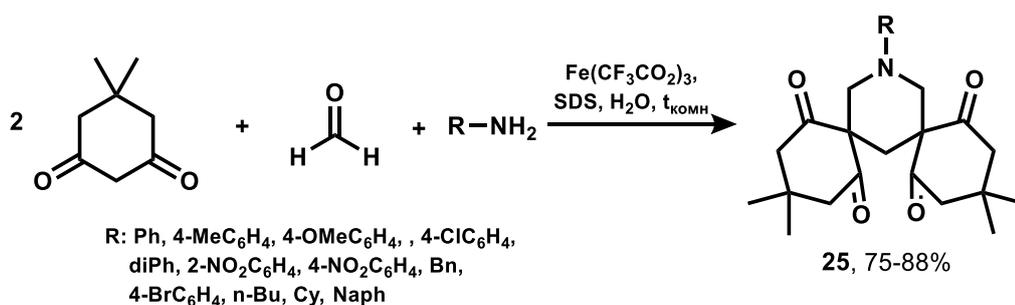


Схема 30

Спирозамещенные пиперидины **25** были синтезированы из димедона, формальдегида и анилина, который выступал в качестве источника азота для пиперидинового цикла. В качестве катализатора был использован трифторацетат железа (III) (Схема 30) [87].

В работе отражен предполагаемый механизм процесса (Схема 31). Спирициклизация представляет собой домино реакцию, включающую в себя последовательные реакции Кневенагеля, присоединение по Михаэлю и две последовательно протекающие реакции Манниха. Реакция формальдегида с димедоном приводит к образованию аддукта Кневенагеля **A**. Присоединение по Михаэлю дает интермедиат **B**. Далее предполагают протекание двух последовательных реакций Манниха. Первая реакция Манниха между интермедиатом **B** и амином приводила к образованию промежуточного соединения **C**. Последующая реакция Манниха с формальдегидом приводила к циклизации в 3,5-диспирозамененные пиперидины **25**, выход которых составил от 75 до 88%. В указанной работе также проводили исследование биологической активности.

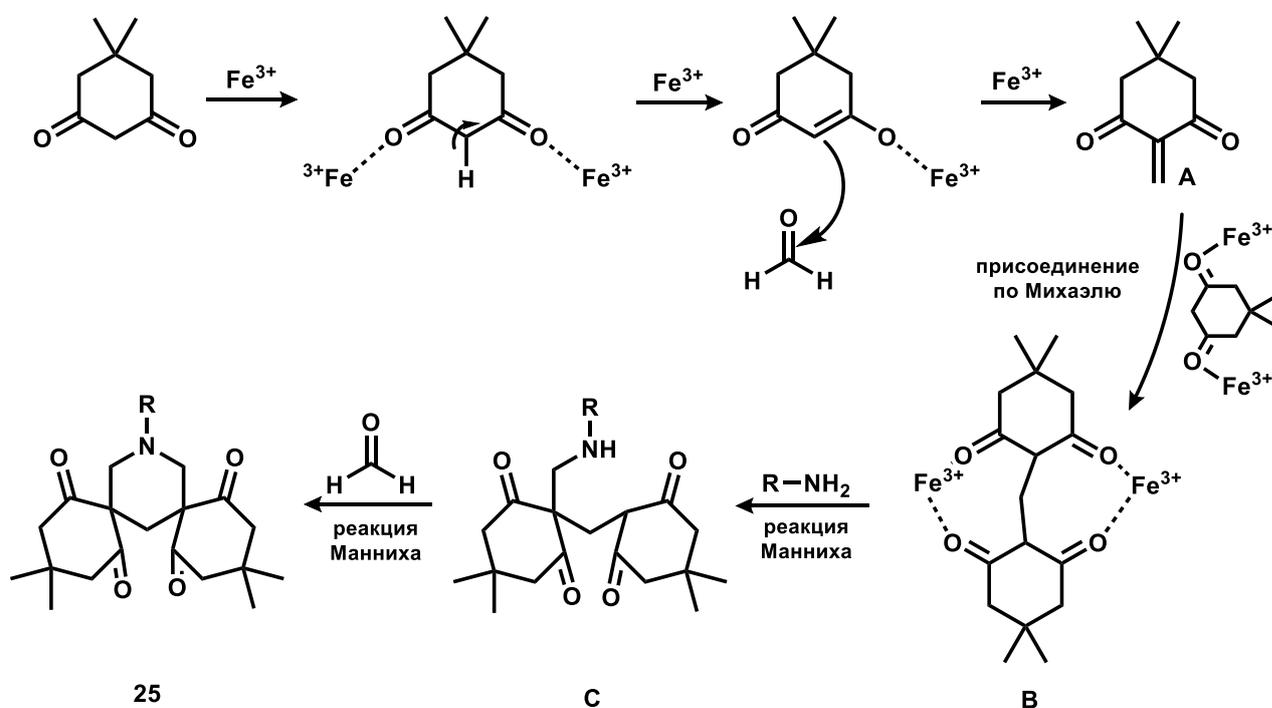


Схема 31

Следует отметить, что полученные функционализированные пиперидины проявили антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Так, одно из соединений проявляло хорошую антибактериальную активность в отношении золотистого стафилококка (*S. Aureus*), 30 мкг/мл. Остальные соединения проявили умеренную активность по сравнению со стандартным ампицилином.

Также формальдегид использовался и для получения спирозамещенных пиперидинов **26** [88]. Их синтез осуществляли из тиобарбитуровой кислоты, формальдегида и ароматических аминов в присутствии *p*-толуолсульфокислоты в условиях микроволнового излучения (Схема 32).

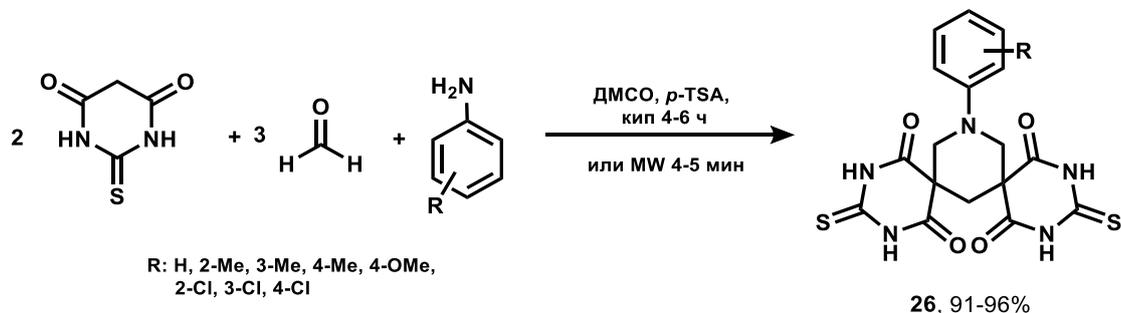


Схема 32

Авторы приводят предполагаемый механизм получения спирозамещенных пиперидинов **26** (Схема 33).

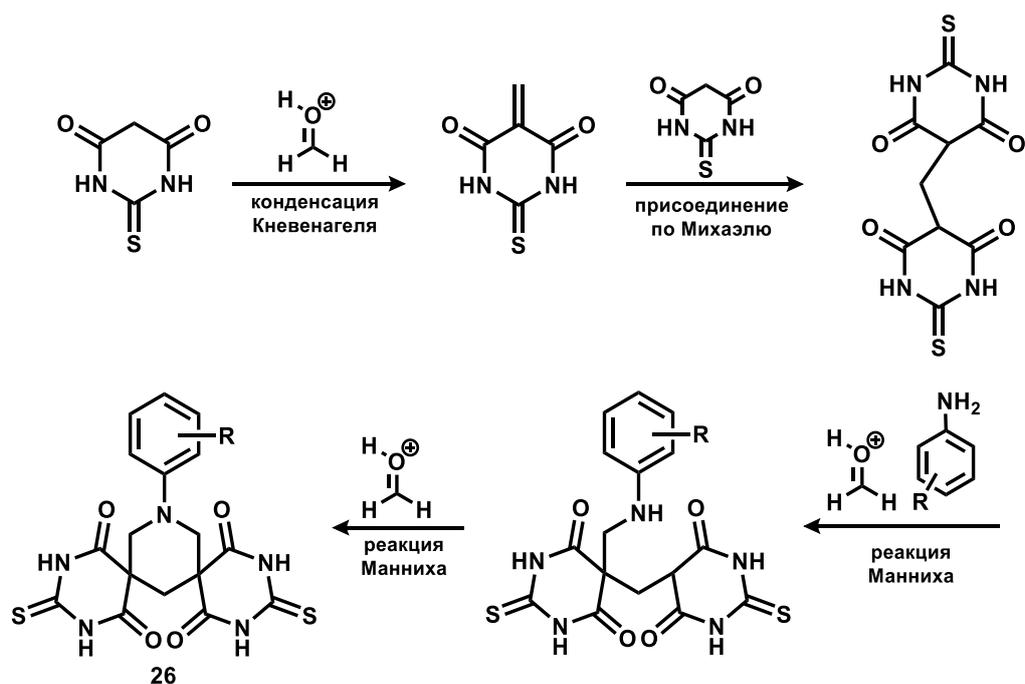


Схема 33

Схема реакции во многом схожа с механизмом процесса получения пиперидинов **25**. На первой стадии протекает реакция тиобарбитуровой кислоты и формальдегида, что приводит к получению аддукта Кневенагеля **A**. Далее к аддукту **A** по Михаэлю присоединяется молекула тиобарбитуровой кислоты, образуется интермедиат **B**. Продукт реакции Михаэля **B** на следующем этапе вступает в реакцию

Манниха с формальдегидом и ароматическим амином, с последующим образованием интермедиата **C**, который в результате еще одной реакции Манниха с формальдегидом в кислых условиях дает пиперидины **26**.

В исследовании также сообщается о возможности проведения данных процессов под действием микроволнового излучения всего лишь за 4-5 минут, что несомненно дает большое преимущество (Схема 32).

В некоторых работах мультикомпонентный синтез пиперидинов осуществляли с применением изоцианидов. Например, известен способ получения производных пипеколиновой кислоты **27**, в котором использовали трехкомпонентную реакцию Уги между замещенными 3,4,5,6-тетрагидропиридинами, производными циклогексилизотиоцианидов и карбоновыми кислотами (Схема 34) [89]. Полученные пиперидины далее использовались с целью их модификации. Отмечается, что пиперидины **27** могут быть использованы как предшественники аминокислот различного строения.

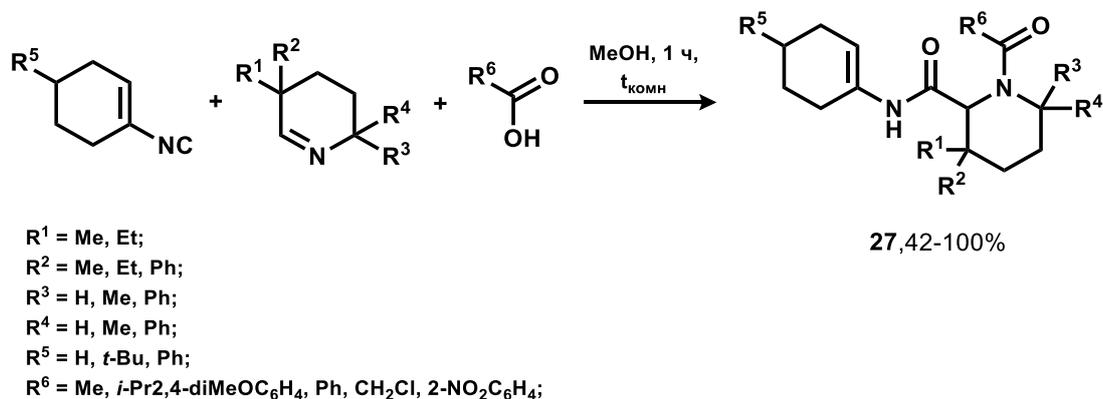


Схема 34

Позднее Вольфганг Мэйсон (Wolfgang Maison) на основе предыдущего исследования [89] разработал метод синтеза другого типа аналогов пипеколиновой кислоты **28** [90]. В этом случае использовали трехкомпонентную реакцию Уги между замещенными 3,4,5,6-тетрагидропиридинами, метиловым эфиром изоцианукусной кислоты и *N*-третбутоксикарбонилглицина (Схема 35).

В работе также сообщается о высокой диастереоселективности процесса. Недостатком данной работы является необходимость выделения полученных соединений хроматографическим путем, а также малая доступность исходных веществ.

Из представленного механизма видно, что на одной из стадий образования замещенного тетрагидропиридина происходит генерация пиперидинового цикла **29**, который в дальнейшем подвергается дегидратации с образованием двойной связи в цикле.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что в настоящее время существует несколько методов мультикомпонентного синтеза производных пиперидина, в основном они направлены на получение двух типов структур:

1. Имиды Гуареши. Их синтез осуществляется из карбонильных соединений, C-N кислот (производных малоновой кислоты) и аммиака или первичных аминов в качестве источника азота для пиперидинового цикла. Имиды Гуареши используют в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных соединений.
2. Производные тропинона. Синтез данного класса соединений представляет обширную область исследований. Проявление биологической активности тропинона и его производных является следствием практической заинтересованности в их получении.

Другие методы мультикомпонентного синтеза производных пиперидина немногочисленны и не имеют систематического характера. Среди них следует отметить метод, в котором мультикомпонентный синтез осуществляют с использованием ацетата аммония в качестве источника азота для пиперидинового цикла. В данных процессах ацетат аммония является как катализатором, так и реагентом. Простота применения и доступность являются несомненными преимуществами ацетата аммония.

В диссертационной работе проведено систематическое исследование мультикомпонентных методов синтеза производных пиперидина с использованием ацетата аммония в качестве источника азота.

Глава 2. Обсуждение результатов. Мультикомпонентный синтез замещенных пиперидинов.

2.1. Стереоселективный мультикомпонентный синтез (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов

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

Реакции с использованием ацетата аммония широко применимы [65]. Простота применения, коммерческая доступность делают ацетат аммония одним из самых распространенных реагентов при получении азотсодержащих соединений [77]. Ацетат аммония в качестве основания и источник азота для образования соединений различного строения играет ключевую роль и в области мультикомпонентного синтеза, в том числе в области синтеза пиперидинсодержащих веществ [80].

На первом этапе исследований были изучены способы получения 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов. Из обзора литературы известно, что для образования пиперидинового цикла могут быть использованы ароматические альдегиды, различные C-Н кислоты, акцепторы Михаэля и ацетат аммония в качестве источника азота. В качестве акцепторов Михаэля используют электроноакцепторные олефины, например, нитростиролы [82].

2.1.1. Мультикомпонентная реакция арилметиленмалонодинитрилов, ароматических альдегидов и ацетата аммония или аммиака

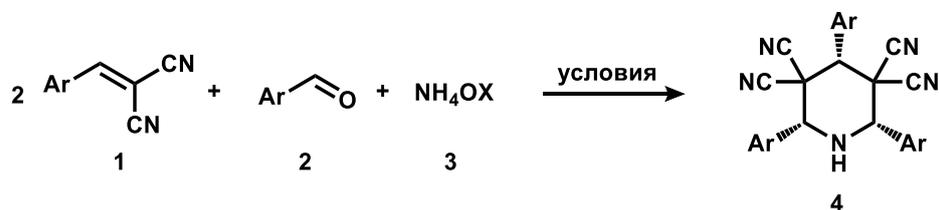


Схема 1

Мы установили, что при введении арилметиленмалонодинитрилов **1**, в качестве акцепторов Михаэля в мультикомпонентную реакцию с ароматическими альдегидами **2** и ацетатом аммония **3a** или аммиаком **3b** образуются 2,4,6-триарил-

3,3,5,5-тетрацианопиперидины **4** (схема 1).

Условия данного процесса были оптимизированы на примере реакции бензилиденмалононитрила **1a** (Ar = Ph) с бензальдегидом **2a** (Ar = Ph) и ацетатом аммония **3a** (X = Ac) или водным аммиаком **3b** (X = H) (25%-й водный раствор).

Таблица 1. Оптимизация условий получения пиперидинов **4a** и **4b**

	Ar	X, эквив.	Р-ль	Основание,	T (°C)	Время, ч	4	Выход (%) ^a
1.	C ₆ H ₅	Ac, 3	MeOH	Et ₃ N, 1.5	t _{комн}	2	4a	76
2.	C ₆ H ₅	Ac, 3	MeOH	Et ₃ N, 0.3	t _{комн}	2	4a	75
3.	C ₆ H ₅	Ac, 3	MeOH	-	t _{комн}	2.5	4a	76
4.	C ₆ H ₅	Ac, 3	MeOH	-	65	0.5	4a	86
5.	C ₆ H ₅	Ac, 2	MeOH	-	65	0.5	4a	86
6.	C ₆ H ₅	Ac, 1	MeOH	-	65	0.5	4a	59
7.	C ₆ H ₅	Ac, 1.5	MeOH	-	65	0.5	4a	86
8.	C ₆ H ₅	Ac, 1.5	EtOH	-	78	0.5	4a	70
9.	C ₆ H ₅	Ac, 1.5	EtOH	-	40	1	4a	63
10.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	-	65	4	4b	следы
11.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH ^{bc}	-	65	4	4b	следы
12.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	Et ₃ N, 1.5	65	4	4b	(15) ^c
13.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	Et ₃ N, 3.0	65	4	4b	(17) ^c
14.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	Et ₃ N, 3.0	65	12	4b	(10) ^c
15.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	пиперидин, 3.0	65	12	4b	(15) ^c
16.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	NaOH, 3.0	65	4	4b	(10) ^c
17.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeOH	NaOH, 3.0	65	12	4b	следы
18.	4-MeC ₆ H ₄	Ac, 1.5	MeCN	NaOH, 3.0	82	4	4b	следы
19.	4-MeC ₆ H ₄	H, 1.5	MeOH	-	t _{комн}	6	4b	77
20.	4-MeC ₆ H ₄	H, 3	MeOH	-	t _{комн}	6	4b	64
21.	4-MeC ₆ H ₄	H, 1	MeOH	-	t _{комн}	6	4b	52
22.	4-MeC ₆ H ₄	H, 1.5	MeOH	-	40	4	4b	62
23.	C ₆ H ₅	H, 1.5	MeOH	-	t _{комн}	2	4a	82

Условия реакции: арилметиленмалондинитрил **1** (6 ммоль), ароматический альдегид **2** (3 ммоль) и ацетат аммония **3a**, либо водный аммиак **3b**, MeOH (5 мл). ^aНа выделенный пиперидин **4a**, **4b**. ^bMeOH (20 мл). ^cПо данным ¹H-ЯМР.

Триэтиламин был взят в качестве основания, поскольку обладает лучшей каталитической активностью в последовательности каскадных реакций присоеди-

ния по Михаэлю и внутримолекулярной реакции аза-Манниха при получении спи-робциклических пиперидинов [82]. Было обнаружено, что присутствие основания не влияет на выход целевого пиперидина **4a**. (Таблица 1, примеры 1-3). Увеличение температуры привело к сокращению времени проведения реакции и увеличению выхода **4a** (пример 4). Было найдено, что оптимальным количеством ацетата аммония является 1,5 эквивалента по отношению к количеству ароматического альдегида (пример 7). Уменьшение количества ацетата аммония до 1 эквивалента отрицательно сказывалось на выходе пиперидина **4a**, и приводило к его понижению с 86 до 59%. (пример 6). Проведение аналогичной реакции в этаноле при 78 или 40 °С приводило к образованию пиперидина с выходами 70 и 63% соответственно (примеры 8, 9).

В случае попытки синтеза 2,4,6-трис(4-метилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4b** в таких же условиях были получены неожиданные результаты (Таблица 1, примеры 10-22). Нагревание (4-метил) бензилиденмалонитрила **1b**, 4-метилбензальдегида **2d** и ацетата аммония **3a** в метаноле при 65 °С в течение 4 часов приводило к получению пиперидина **4b** в следовых количествах (пример 10). Предполагалось, что причиной такого результата могла послужить плохая растворимость олефина **1b** в спирте.

Тем не менее, увеличение количества растворителя не привело к существенному увеличению выхода (пример 11). Далее нами были рассмотрены несколько оснований для оптимизации процесса получения **4b**. Было обнаружено, что присутствие основания почти не влияет на его выход (примеры 12-18). Применение водного аммиака в качестве источника азота для формирования пиперидинового цикла значительно повлияло на результат реакции. При взаимодействии (4-метилфенил)метиленмалондинитрила **1b**, 4-метил-бензальдегида **2b** в метаноле в присутствии водного аммиака **3b** в течение 6 часов был получен целевой пиперидин **4b** с выходом 77%, (пример 19). Было установлено, что оптимальным количеством аммиака также является 1,5 эквивалента по отношению к количеству ароматического альдегида (примеры 19-21). Увеличение температуры реакции привело к

уменьшению выхода **4b** до 62% (пример 22). В найденных оптимальных условиях была проведена серия мультикомпонентных реакций между арилметиленмалондинитрилами **1a-j**, ароматическими альдегидами **2a-j** (как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями) и ацетатом аммония **3a** или водным аммиаком **3b** с образованием соответствующих 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидины **4a-i** (Таблица 2).

Таблица 2. Синтез пиперидинов **4** из олефинов **1**, ароматических альдегидов **2** и ацетата аммония **3a** или водного аммиака **3b**

	Алкен	Альдегид 2	Ar	X	T (°C)	Время (ч)	4	Выход (%) ^a
1.	1a	2a	Ph	Ac	65	0.5	4a	86
2.	1b	2b	4-MeC ₆ H ₄	H	t _{комн}	6	4b	77
3.	1c	2c	3-MeC ₆ H ₄	H	t _{комн}	6	4c	69
4.	1d	2d	2-FC ₆ H ₄	Ac	65	0.5	4d	72
5.	1e	2e	3-FC ₆ H ₄	Ac	65	0.5	4e	78
6.	1f	2f	4-FC ₆ H ₄	Ac	65	0.5	4f	82
7.	1g	2g	3-BrC ₆ H ₄	Ac	65	0.5	4g	96
8.	1g	2g	3-BrC ₆ H ₄	Ac	t _{комн}	36	4g	92
9.	1h	2h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ac	65	0.5	4h	не обнаружен
10.	1h	2h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ac	t _{комн}	8	4h	70
11.	1i	2i	3-Py	Ac	65	0.5	4i	94
12.	1j	2j	4-MeOC ₆ H ₄	H	t _{комн}	48	4j	не обнаружен
13.	1j	2j	4-MeOC ₆ H ₄	H	65	6	4j	не обнаружен

Условия реакции: арилметиленмалондинитрил **1** (6 ммоль), ароматический альдегид **2** (3 ммоль) и ацетат аммония **3a**, либо водный аммиак **3b** (4,5 ммоль), MeOH (5 мл). ^aНа выделенный пиперидин **4**.

Взаимодействие бензилиденмалондинитрилов **1b**, **1c**, содержащих слабую электронодонорную метильную группу проводили в присутствии более реакционноспособного водного аммиака в качестве источника азота (Таблица 2, примеры 2, 3). Акцептор Михаэля **1j**, содержащий сильную электронодонорную метоксигруппу

не вступил в реакцию даже после 48 часов перемешивания при комнатной температуре или 6 часов кипячения (примеры 12, 13). Это связано с тем, что 4-метоксибензилиденмалононитрил **1j** обладает низкой электрофильностью и практически не реагирует с нуклеофилами в некаталитических условиях [92]. Олефины **1d-i**, содержащие электроноакцепторные группы в ароматическом кольце более электрофильны по сравнению с **1b**, **1c** и реагировали в присутствии ацетата аммония с образованием соответствующих пиперидинов **4d-i** (примеры 2-11). Реакция 4-нитробензилиденмалононитрила **1h**, обладающего высокой электрофильностью, с 4-нитробензальдегидом **2h** и ацетатом аммония **3a** в тех же условиях приводила к олигомеризации продукта (пример 9). Поэтому тринитроарилзамещенный пиперидин **4h** был получен в более мягких условиях. Полная конверсия **1h** и образование **4h** с выходом 70% достигались при перемешивании реакционной смеси в течение 8 часов при комнатной температуре (пример 10).

Разработанный новый мультикомпонентный метод позволяет получать тетрациано-пиперидины **4** с выходами 69-96%. Синтез осуществляется в одну стадию из недорогих и доступных исходных веществ. Следует отметить, что целевые пиперидины **4** выделялись простым фильтрованием из реакционной смеси. Синтез **4a**, **4b** был описан ранее [93]. Но способ их получения обладает существенными недостатками. В этом случае **4a**, **4b** были получены из коммерчески недоступного 1-арил-*N,N*-бис(арилметил)метандиамина путем реакции с малононитрилом и ацетатом аммония при кипячении в этаноле с выходами 53 и 60% соответственно. Очистка **4a**, **4b** проводилась путем перекристаллизации из смеси THF/MeOH. В указанной работе отсутствует информация о стереохимии **4a** и **4b** [93]. В спектрах ЯМР полученных нами пиперидинов **4a-4i** наблюдали только один набор сигналов, что свидетельствует о стереоселективном образовании одного диастереомера. Данные РСА демонстрируют, что фенильные заместители расположены в экваториальном положении относительно пиперидинового цикла (рис. 1).

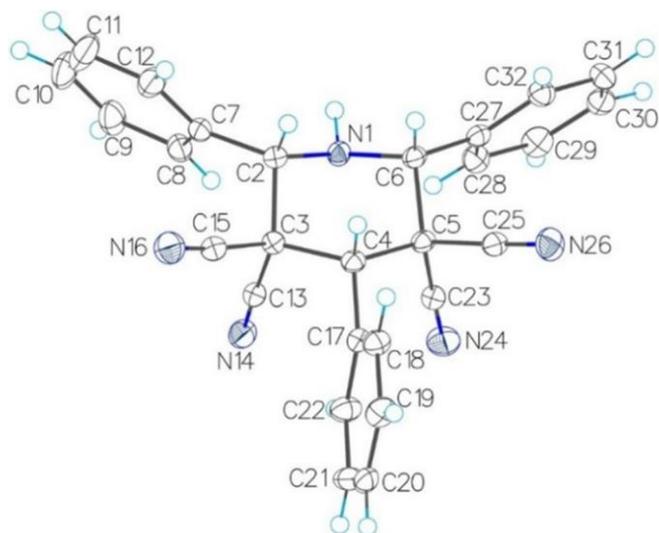


Рис. 1. Структура 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4a**.

С целью оценить синтетический потенциал разработанного метода было предположено, что также возможна мульткомпонентная трансформация с участием акцепторов Михаэля и ароматических альдегидов, имеющих разные заместители. Для этого была проведена реакция бензилиденмалононитрила **1a** (2 экв), 4-метилбензальдегида **2b** (1 экв) и ацетата аммония **3a** (1,5 экв) в сухом метаноле (Схема 2).

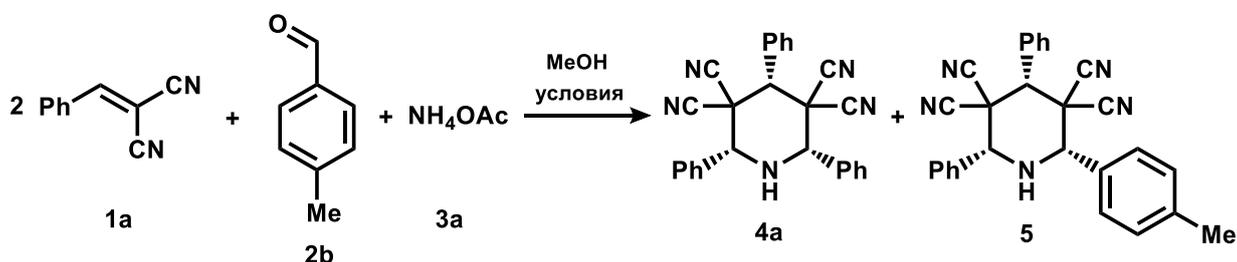


Схема 2

Совершенно неожиданно мы обнаружили образование 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4a** в качестве основного продукта. Побочным продуктом оказался 2-(4-метилфенил)-4,6-дифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **5**. Соотношение (по ЯМР) **4a/5** составило 2:1. В случае проведения этой реакции с водным аммиаком **3b** (1,5 экв) при комнатной температуре в течение 6 часов наблюдалось образование аналогичной смеси **4a** и **5** в соотношении 3:1. Различие химических сдвигов между сигналами пиперидинов с донорными и акцепторными заместителями является достаточным для определения структуры в этом случае.

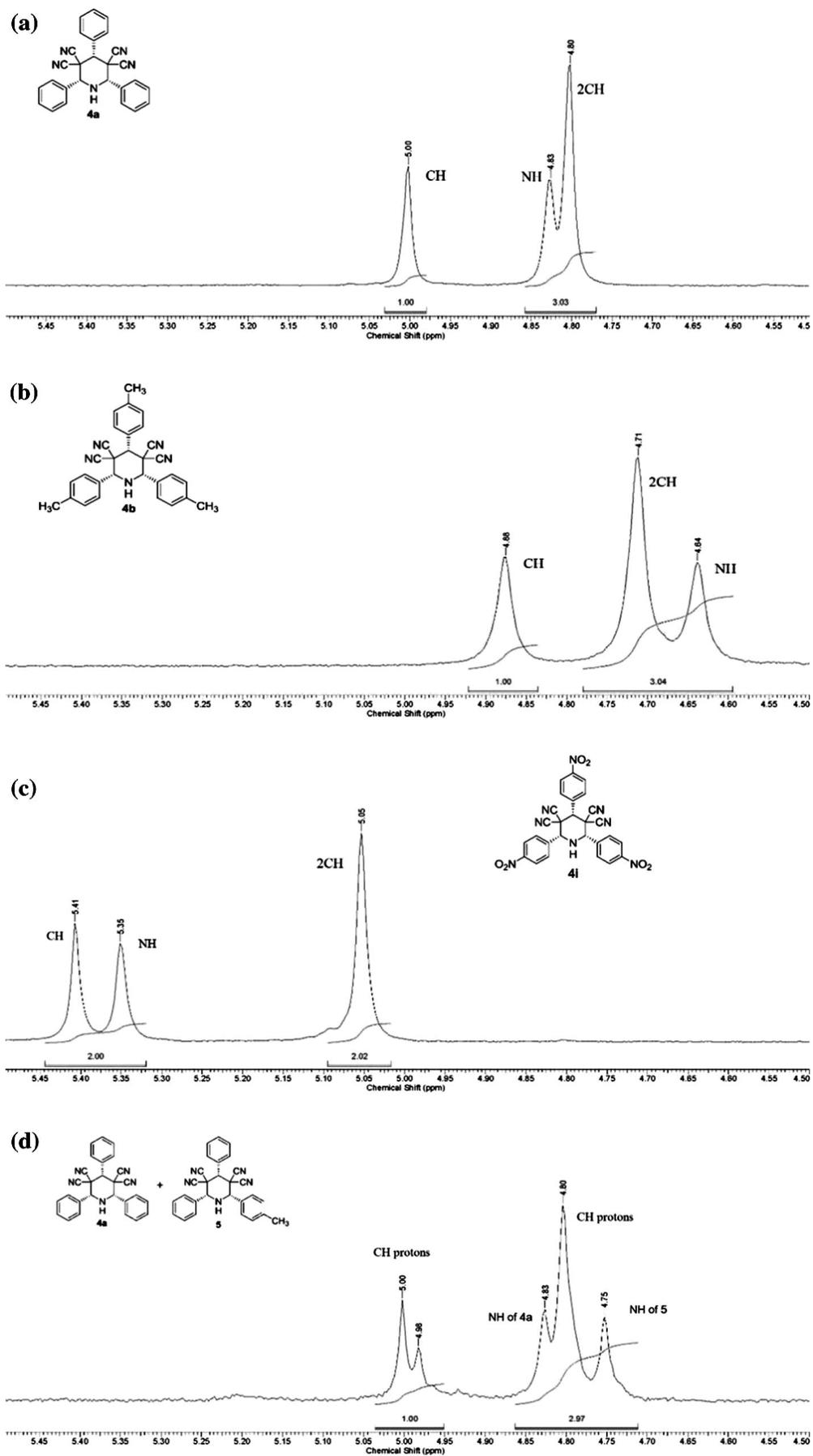


Рис. 2. Характеристичные сигналы протонов пиперидинов: а, 4а; б, 4б; в, 4h; д, смесь 4а и 5

Химические сдвиги протонов NH и CH были подтверждены с помощью 2D ЯМР экспериментов (Приложение, стр. 132). Характеристичные сигналы ^1H -ЯМР **4a**, **4b**, **4h**, и **5** представлены на рисунке 2. Например NH протон **4a** имеет химический сдвиг 4.83 м.д. (рис. 2a). Тот же NH протон **4b** с донорными метильными заместителями смещается в сильное поле и имеет сдвиг 4,64 м.д. В случае сильного акцептора, такого как нитрогруппа, NH протон заметно смещен в более слабое поле, его сигнал был зарегистрирован на 5,35 м.д (рис. 2c). Образование пиперидина **5** было подтверждено на основе данных ЯМР. Сигнал NH протона пиперидина **5** смещен в более сильное поле (4,75 м.д) по сравнению с химическим сдвигом протона NH пиперидина **4a** (4.83 м.д) (рис. 2d). Это связано с тем, что NH группа пиперидина имеет в окружении донорный заместитель, по сравнению с NH группой 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4a**. Более того, в ^1H ЯМР спектре смеси пипперидинов **4a** и **5** был зарегистрирован только один сигнал метильной группы.

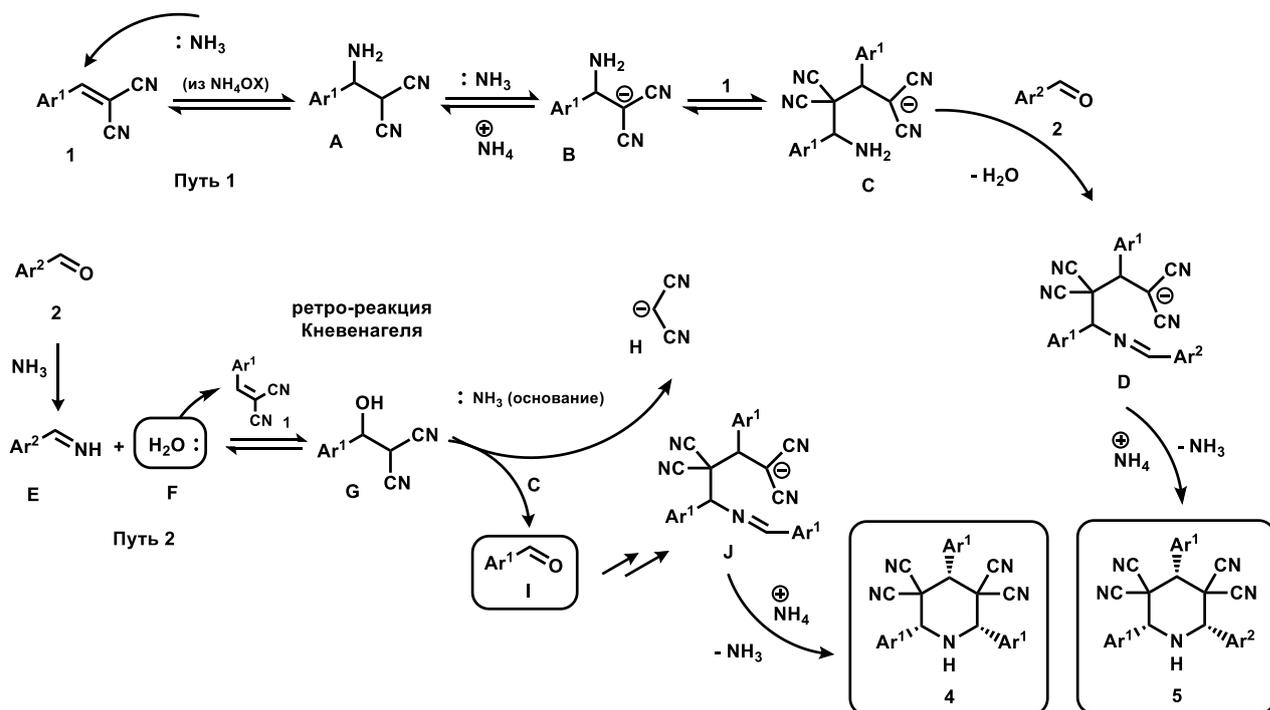


Схема 3

Принимая во внимание данные, полученные в результате домино-реакций бензилиденцианоацетатов с метанольным аммиаком в функционализированные 2-

(Схема 4, таблица 3).

Таблица 3. Псевдо-четырёхкомпонентный синтез пиперидинов **4** путем взаимодействия арилметиленмалонодинитрилов **1** и водного аммиака **3b**.

	Алкен 1	Ar	Пиперидин 4	Выход 4 (%) ^a
1	1a	Ph	4a	41
2	1b	4-MeC ₆ H ₄	4b	35
3	1e	3-FC ₆ H ₄	4e	37
4	1f	4-FC ₆ H ₄	4f	37
5	1g	3-BrC ₆ H ₄	4g	42
6	1i	3-Py	4i	44

Условия: арилметиленмалонодинитрил **1** (3 ммоль), водный аммиак **3b** (3 ммоль), растворитель MeOH (5 мл), комнатная температура, 16 часов. ^aНа выделенный пиперидин **4**.

Было обнаружено, что пиперидины **4** могут быть получены непосредственно из арилметиленмалонодинитрилов **1** при взаимодействии с водным аммиаком с выходами 35-44% (Таблица 3).

2.1.2. Мультикомпонентная реакция ароматических альдегидов, малононитрила и ацетата аммония или аммиака

После успешного получения серии 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрациано-пиперидинов **4** путем реакции с участием арилметилиденмалононитрилов **1**, было сделано предположение о возможности осуществления такой мультикомпонентной трансформации непосредственно из ароматических альдегидов **2** и малононитрила **6a** (Схема 5), так как сами бензилиденмалононитрилы получают из этих реагентов путем конденсации Кневенагеля [97].

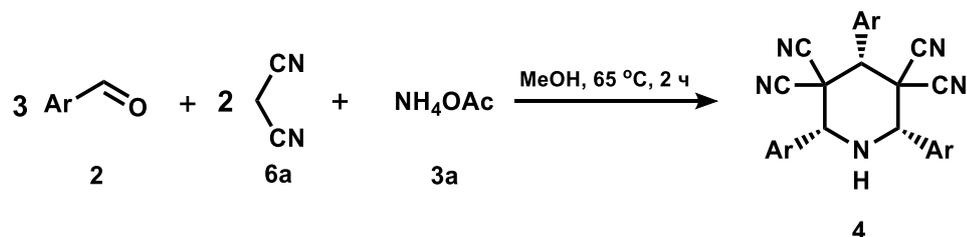


Схема 5

На стадии оптимизации процесса бензальдегид **2a** был выбран в качестве модельного реагента (Таблица 4).

Таблица 4. Псевдо-шестикомпонентная реакция бензальдегида **2a**, малононитрила **6a**, и ацетата аммония **3a**. Получение пиперидина **4a**.

	Основание	Растворитель	T(°C)	Время, ч	Выход 4a (%) ^a
1	Et ₃ N	MeOH	65	1	78
2	Et ₃ N	MeCN	81	1	15 ^b
3	Пиперидин	MeOH	65	1	65
4	K ₂ CO ₃	MeOH	65	1	Не обнаружен
5	NaOH	MeOH	65	1	Не обнаружен
6	-	MeOH	65	1	78
7	-	MeOH	25	1	15 ^b
8	-	EtOH	78	1	72
9	-	MeOH	65	2	85
10	-	MeOH	65	4	84

^aБензальдегид **2a** (9 ммоль), малононитрил **6a** (6 ммоль) и ацетат аммония (6 ммоль), растворитель (5 мл). ^aНа выделенный продукт. ^bПо данным ЯМР.

При использовании триэтиламина и пиперидина в качестве оснований целевой пиперидин **4a** был получен с выходами 78 и 65% соответственно (примеры 1,3). Апротонный ацетонитрил в качестве растворителя (пример 2), а также неорганические основания (примеры 4, 5) оказались неэффективны для синтеза **4a**. Было установлено, что отсутствие основного катализатора не влияет на выход пиперидина **4a** (пример 6). Важную роль при этом играла температура, так как ее понижение с 65 до 25 °С привело к снижению выхода **4a** с 78 до 15% (пример 7). Использование этанола, имеющего более высокую температуру кипения, также не привело к увеличению выхода (пример 8). Оптимальное время проведения реакции при кипячении в метаноле составило 2 часа (примеры 9,10). Кипячение в метаноле в течение двух часов было выбрано в качестве оптимальных условий для этого процесса (пример 9). В этом случае выход целевого пиперидина **4a** составил 85%. В найденных оптимальных условиях были проведены аналогичные псевдо-шестикомпонентные реакции ароматических альдегидов **2a-b**, **2d**, **2f-i**, малонитрила **6a** и ацетата аммония **3a** в соответствующие 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидины **4a-b**, **4d**, **4f-i** с выходами 70-96% (Таблица 5).

При попытке синтезировать 2,4,6-трис(4-триметилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **4b** в оптимальных условиях в качестве основного продукта был получен продукт конденсации Кневенагеля 4-метилбензилиденмалонитрил **1b** с выходом 92%. В этом случае реакция останавливается по причине низкой электрофильности **1b** [92]. При использовании в качестве источника азота водного аммиака целевой пиперидин **4b** был получен с выходом 72%. Реакцию проводили при 20 °С, перемешивая реакционную смесь 16 часов в MeOH. Полную конверсию **1b** наблюдали по ТСХ. В спектрах ЯМР полученных пиперидинов **4a-b**, **4d**, **4f-g**, **4i**, **4k** также наблюдали только один набор сигналов, что позволяет сделать вывод об образовании единственного диастереомера в ходе реакции.

Таблица 5. Псевдо-шестикомпонентный синтез 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **4**.

	Альдегид 2	Ar	4	Выход (%) ^a
1.	2a	Ph	4a	85
2.	2b	4-MeC ₆ H ₄	4b	72
3.	2d	2-FC ₆ H ₄	4d	70
4.	2f	4-FC ₆ H ₄	4f	83
5.	2g	3-BrC ₆ H ₄	4g	94
6.	2i	3-Py	4i	92
7.	2k	4-Py	4k	62

^aАроматический альдегид **2** (9 ммоль), малондинитрил **6a** (6 ммоль) и ацетат аммония **3a** (6 ммоль), растворитель MeOH (5 мл). Для получения пиперидина **4b** был использован водный аммиак **3b** и реакция в метаноле при 25 °С в течение 6 часов. ^aНа выделенный пиперидин **4**.

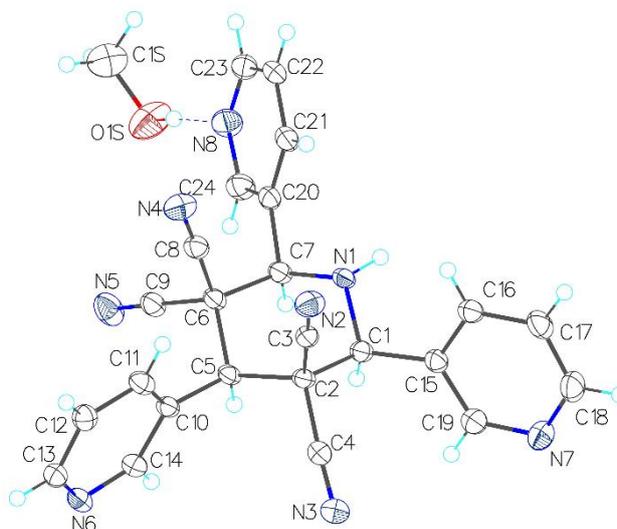


Рис. 3. Структура 2,4,6-трис(пиридин-3ил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4i**.

Данные РСА монокристалла пиперидина **4i** демонстрируют, что арильные заместители расположены в экваториальном положении относительно пиперидинового цикла (рис. 3).

С учетом полученных результатов, а также данных по мультикомпонент-

ному синтезу замещенных пиперидин-2-онов из ароматических альдегидов, нитрометана, ацетата аммония и диалкилмалонатов [81] был предложен механизм изученной трансформации (схема 6).

Ацетат аммония катализирует конденсацию Кневенагеля с участием малонитрила **6a** и ароматического альдегида **2** с образованием арилметиленмалондинитрила **1**. Присоединение к нему молекулы малонитрила **6a** приводит к получению аниона 1,1,3,3-тетрацианопропана **B**. Реакция Манниха с участием альдегида **2**, аммиака (образуется *in situ* из NH_4OAc) и интермедиата **B** приводит к генерации тетрацианоамина **C**. Затем основание Шиффа **D** формируется из интермедиата **C** и второй молекулы альдегида **2**. Циклизация промежуточного соединения **D** приводит к образованию стерически наименее затрудненного циклического амина **4** в виде *цис*, *цис*-изомера.

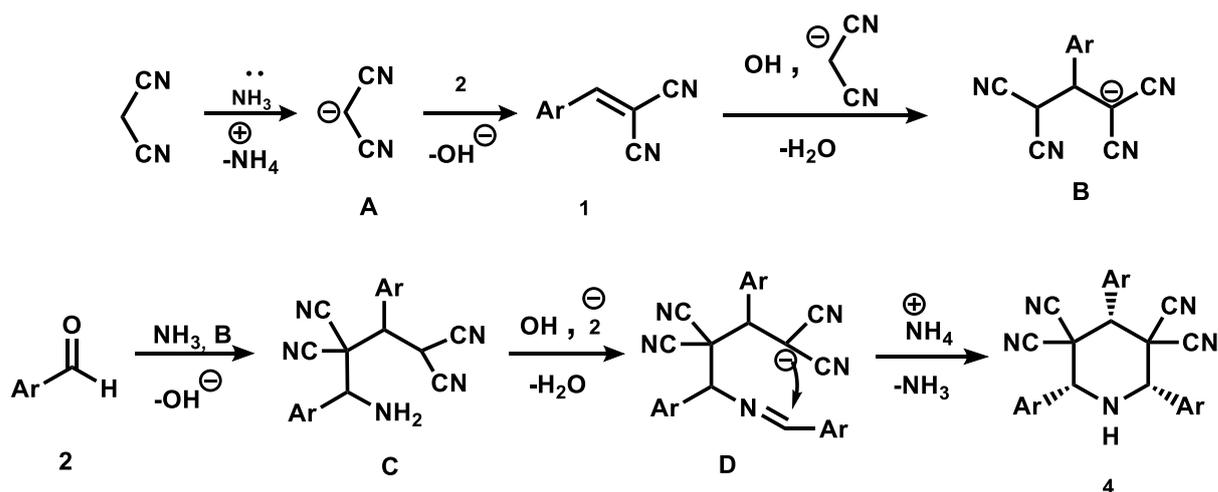


Схема 6

Таким образом, был разработан новый псевдо-шестикомпонентный метод стереоселективного получения 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов с выходами 70-96%. Синтез осуществляется в одну стадию из недорогих и доступных исходных веществ. В результате каскада реакций Кневенагеля – Михаэля – Манниха образуются шесть новых связей. Процесс протекает с участием ароматических альдегидов, имеющих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. Ацетат аммония или водный раствор аммиака выступают в роли как катализатора, так и источника азота. Целевые пиперидины **4** выделяли

простым фильтрованием, колоночная хроматография не требовалась.

2.2. Стереоселективный мультикомпонентный синтез (2*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов

С целью исследования синтетического потенциала, разработанных нами мультикомпонентных процессов мы изучили взаимодействие арилметилен-малонодинитрилов **1**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3а**.

2.2.1. Мультикомпонентная реакция арилметиленмалонодинитрилов, формальдегида и ацетата аммония

Был предложен метод получения 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **8** из арилметиленмалонодинитрилов **1**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3а** (схема 7).

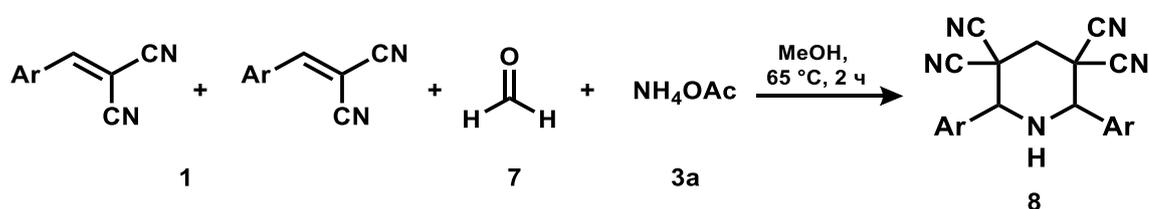


Схема 7

Реакцию проводили при кипячении в метаноле в условиях оптимальных для получения 2,6-дифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8а** из фенолметилен-малонодинитрила **1а**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3а**. Установлено, что выходы пиперидинов **8** значительно выше при использовании в качестве источника формальдегида параформа **7б**, чем при использовании формалина **7а** (37%-й раствор формальдегида в воде, таблица 6, примеры 1–2). Образующиеся пиперидины **8** кристаллизуются из реакционной смеси и выделяются простым фильтрованием.

Образование 2,6-диарилзамещенных (а не 2,4-диарилзамещенных) пиперидинов подтверждено ЯМР спектроскопией и данными РСА. Во всех зарегистрированных спектрах ^1H и ^{13}C соединений **8** наблюдается набор сигналов, свидетельствующий о симметричном 2,6-расположении ароматических заместителей. Например, в ^1H ЯМР спектре 2,6-бис(4-этилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8л** наблюдается один набор сигналов для алифатических этильных протонов. В аро-

матической области находятся только два дублета, что говорит о полностью симметричном расположении ароматических заместителей (рис. 4). Очевидно, что объемные ароматические заместители находятся в экваториальных положениях пиперидинового цикла. Аналогичное экваториальное расположение всех трех арильных заместителей наблюдалось для 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **4**, что также было подтверждено с помощью РСА.

Таблица 6. Мультикомпонентный синтез (2*RS*,6*SR*)-2,6,-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **8** из арилметиленмалонодинитрилов **1**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3a**.

	Олефин 1	Ar	Формальдегид 7	Пиперидин 8	Выход (%) ^a
1	1a	Ph	формалин	8a	54
2	1a	Ph	параформ	8a	83
3	1b	4-MeC ₆ H ₄	формалин	8b	52
4	1b	4-MeC ₆ H ₄	параформ	8b	74
5	1g	3-BrC ₆ H ₄	параформ	8g	72
6	1i	3-PyC ₆ H ₄	параформ	8i	92
7	1l	4-EtC ₆ H ₄	параформ	8l	77
8	1m	3-NO ₂ C ₆ H ₄	параформ	8m	65

Арилметиленмалонодинитрил **1** (6 ммоль), формальдегид **7** (3 ммоль), ацетат аммония **3a** (6 ммоль), кипячение в MeOH (10 мл) в течение двух часов. ^aНа выделенный пиперидин **8**.

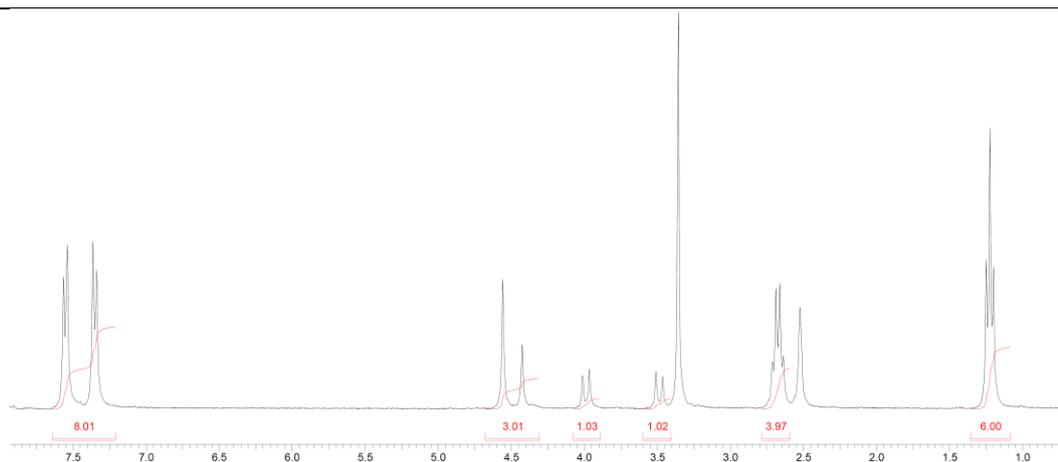


Рис. 4. ¹H-ЯМР спектр (2*RS*,6*SR*)-2,6,-бис(4-этилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8l**

Соединения **8a** и **8b** были описаны ранее, однако они были получены путем реакции коммерчески недоступного высокореакционноспособного пропан-1,1,3,3-

тетракарбонитрила и 1-арил-*N,N*-бис[(1*E*)-арилметилен]метандиамина [98]. Стереохимия соединений **8a**, **b** не была исследована.

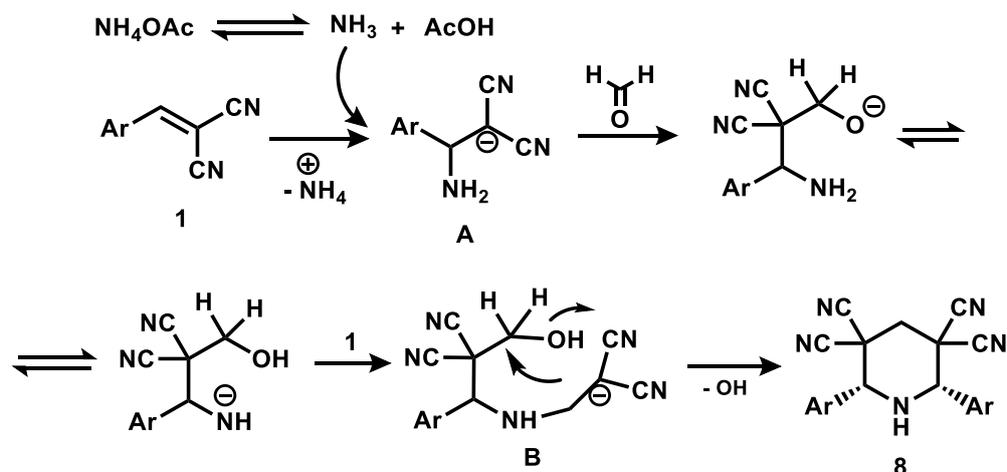


Схема 8

Предполагаемый механизм данной реакции представлен на схеме 8. Аммиак, являясь одновременно источником азота и основанием, присоединяется по реакции аза-Михаэля к молекуле бензилиденмалонитрила **1** с образованием аниона **A**. Далее происходит нуклеофильное присоединение аниона **A** к формальдегиду. Повторная аза-реакция Михаэля с второй молекулой олефина **1** приводит к образованию аниона **B**. Последующая внутримолекулярная циклизация в условиях наименьшего стерического затруднения приводит к (*2RS,6SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидину **8**.

Таким образом, была осуществлена стереоселективная мультикомпонентная реакция между бензилиденмалонитрилами **1**, имеющими как электроно-донорные, так и электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце, формальдегидом **7** и ацетатом аммония **3a** с образованием (*2RS,6SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **8** с выходом 52-92%. Реакция проста в реализации, продукты реакции выделяли с помощью обычного фильтрования реакционной смеси.

2.2.2. Стереоселективная мультикомпонентная реакция ароматических альдегидов, малондинитрила, формальдегида и ацетата аммония

После успешной реализации синтеза $(2RS,6SR)$ -2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **8** из арилметиленмалондинитрилов **1**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3a** было сделано предположение о возможности осуществления их синтеза из более простых веществ: ароматических альдегидов **2**, малондинитрила **6a** и ацетата аммония **3a**.

На следующем этапе работы была исследована четырехкомпонентная трансформация ароматических альдегидов **2**, ацетата аммония **3a**, малондинитрила **6a** и формальдегида **7** (Схема 9).

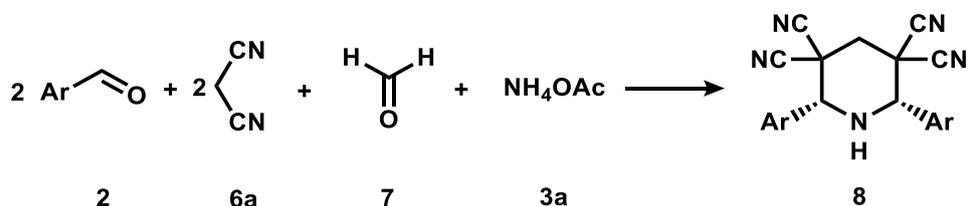


Схема 9

Для поиска оптимальных условий нами была выбрана модельная реакция бензальдегида **1a**, малондинитрила **6a**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3a** (Схема 9, Таблицы 7, 8).

Таблица 7. Влияние различных оснований и источников формальдегида на получение пиперидина **8a**

	7 (источник)	основание	Эквив. основания	Выход 8a (%)^a
1.	Формалин	Et ₃ N	1.0	47
2.	Формалин	Et ₃ N	2.0	48
3.	Формалин	Et ₃ N	0.5	45
4.	Параформ	Et ₃ N	0.5	55
5.	Параформ	пиперидин	0.5	53
6.	Параформ	K ₂ CO ₃	0.5	10 ^b
7.	Параформ	NaOH	-	Не обнаружен
8.	Параформ	-	-	57

Условия реакции: бензальдегид **2a** (4 ммоль), малондинитрил **6a** (4 ммоль), формальдегид (2 ммоль), ацетат аммония **3a** (4 ммоль), MeOH (5 мл), 65 °C, 1 ч. ^aИзолированный выход.

^bПо данным ЯМР

В результате подбора оптимальных условий реакции было обнаружено, что добавление как органических оснований, так и неорганических не оказывает существенного влияния на выход целевого пиперидина **8a** (Таблица 7). Наилучший выход был получен в случае использования только ацетата аммония **3a**, который играл роль как катализатора, так и источника азота (Таблица 7, пример 8). В этом случае не было необходимости в применении других катализаторов для проведения процесса. Было установлено, что температура играет ключевую роль в каскаде реакций Кневенагеля – Михаэля – Манниха (таблица 8). Ее понижение с 65 до 40 °С приводило к уменьшению выхода пиперидина **8a** с 57 до 33% (таблица 8, пример 2).

Таблица 8. Влияние температуры, растворителя, количества ацетата аммония и времени проведения реакции на выход **8a**.

	Растворитель	T (°C)	3a (эквив)	Время (ч)	Выход 8a (%) ^a
1.	MeOH	65	2.0	1	57
2.	MeOH	40	2.0	1	33
3.	EtOH	78	2.0	1	55
4.	MeOH	65	1.0	1	46
5.	MeOH	65	2.5	1	57
6.	MeOH	65	1.5	1	56
7.	MeOH	65	1.5	2	82
8.	MeOH	65	1.5	4	78
9.	- ^b	65		1	не обнаружен

Условия реакции: бензальдегид **2a** (4 ммоль), малондинитрил **6a** (4 ммоль), параформ **7b** (2 ммоль), ацетат аммония **3a** (4 ммоль), спирт (5 мл). ^aНа выделенный продукт **8a**.

^bБензальдегид **2a** (4 ммоль), малондинитрил **6a** (4 ммоль), параформ **7b** (2 ммоль), ацетат аммония **3a** (3 ммоль)

Также была осуществлена оптимизация количества используемого ацетата аммония. Выяснили, что оптимальное количество NH₄OAc составляет 1,5 эквивалента по отношению к количеству ароматического альдегида (таблица 8, пример

5). Варьируя продолжительность реакции, мы обнаружили, что наибольший выход (82%) был достигнут после кипячения реакционной смеси в метаноле в течение 2 часов (таблица 8, пример 7).

В найденных оптимальных условиях (параформ в качестве источника формальдегида, метанол в качестве растворителя, 1,5 эквивалента ацетата аммония, 65 °С, 2 часа) был осуществлен стереоселективный синтез 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрациано-пиперидинов **8** из соответствующих ароматических альдегидов **2**, малонитрила **6a**, ацетата аммония **3a** и параформа **7b**. Пиперидины **8** были получены с выходами 62-87% (таблица 9).

Таблица 9. Четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов **2**, параформа **7b**, малонитрила **6a** и ацетата аммония **3a**

	Альдегид 2	Ar	Пиперидин 8	Выход (%) ^a
1.	2a	Ph	8a	82
2.	2b	4-MeC ₆ H ₄	8b	71
3.	2e	3-FC ₆ H ₄	8e	72
4.	2f	4-FC ₆ H ₄	8f	79
5.	2g	3-BrC ₆ H ₄	8g	65
6.	2i	3-Py	8i	87
7.	2l	4-EtC ₆ H ₄	8l	76
8.	2m	3-NO ₂ C ₆ H ₄	8m	62
9.	2n	3-ClC ₆ H ₄	8n	74

Условия реакции: ароматический альдегид **2** (10 ммоль), малонитрил **6a** (10 ммоль), параформ **7b** (5 ммоль), ацетат аммония **3a** (7,5 ммоль), метанол (10 мл), 65 °С, 2 ч. ^aНа выделенный пиперидин **8**.

В спектрах ЯМР полученных нами пиперидинов **8** был идентифицирован только один набор сигналов, что дает основание полагать об образовании одного диастереомера. РСА пиперидина **8** показал, что фенильные заместители расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла (рис. 5).

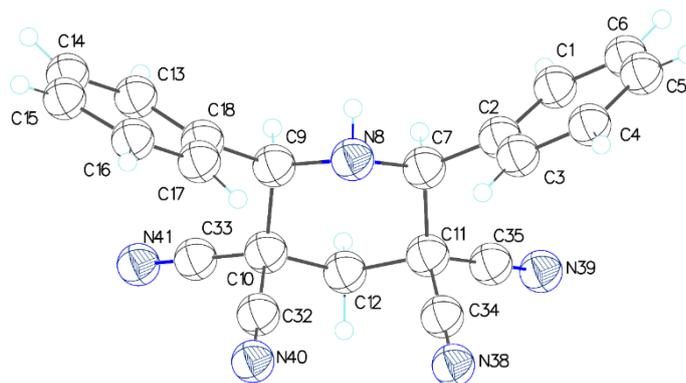


Рис. 5. Структура 2,6-дифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8a**. томы представлены сферами, указывающими на их изотропные тепловые смещения ($\rho = 50\%$).

На основании литературных данных по мультикомпонентной трансформации ароматических альдегидов, этилцианоацетата и ацетата аммония в полизамещенные пиперидины [99] был предложен механизм четырехкомпонентного домино-процесса получения тетрацианозамещенных пиперидинов **8**.

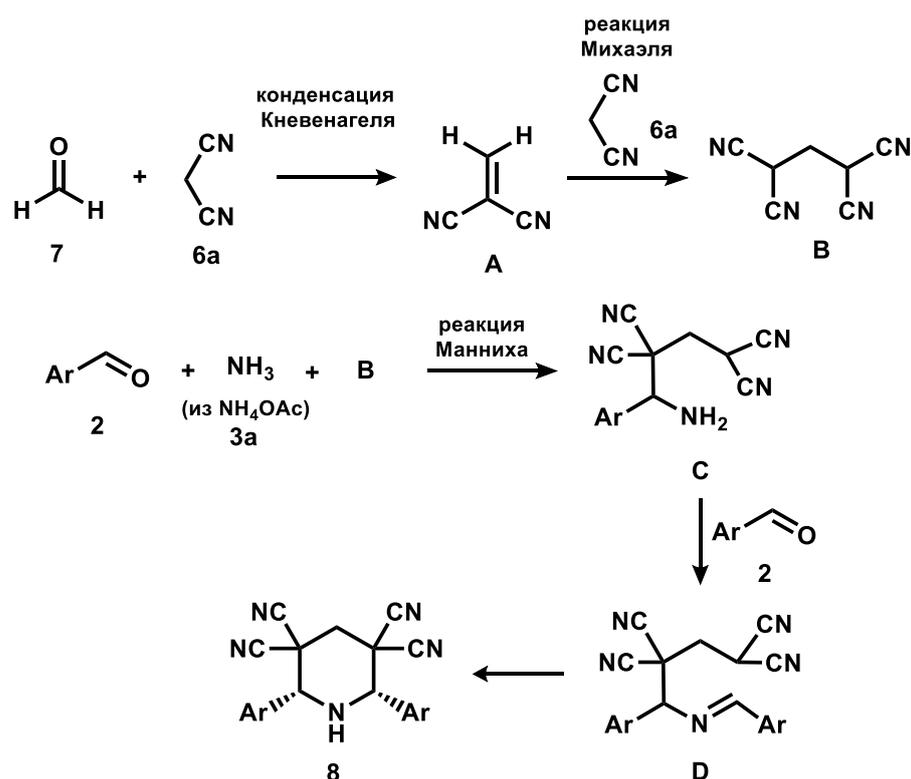


Схема 10

Катализируемая NH_4OAc конденсация Кневенагеля малононитрила **6a** с формальдегидом **7** приводит к получению метиленмалононитрила **A**, который затем подвергается атаке по Михаэлю второй молекулой малононитрила с получением

1,1,3,3-тетрацианопропана **B**. Реакция Манниха с участием альдегида **2**, аммиака (образуется *in situ* из NH_4OAc) и **B** приводит к образованию амина **C**. Далее генерируется основание Шиффа **D** в результате взаимодействия интермедиата **C** и второй молекулы ароматического альдегида **2**. На последней стадии происходит циклизация промежуточного арилимина **D**. Образуется стерически наименее затрудненный (арильные заместители находятся в экваториальном положении) циклический амин **8**.

Таким образом, впервые был разработан мультикомпонентный метод синтеза 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов. Синтез осуществляется в одну стадию из недорогих и доступных исходных веществ. В результате каскада реакций Кневенгеля – Михаэля – Манниха образуются шесть новых связей. Процесс протекает с ароматическими альдегидами, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. Ацетат аммония в данном процессе играет роль как катализатора, так и источника азота. Целевые пиперидины выделяли простым фильтрованием, без использования колоночной хроматографии.

2.3. Стереоселективный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиперидин-2-онов

2.3.1. Мультикомпонентная стереоселективная реакция арилметиленмалондинитрилов или арилметиленцианоацетатов, ароматических альдегидов, диалкилмалонатов и ацетата аммония

На следующем этапе исследования была изучена реакция получения замещенных 2-пиперидинонов из арилметиленмалондинитрилов, арилметиленцианоацетатов, ароматических альдегидов, диалкилмалонатов и ацетата аммония.

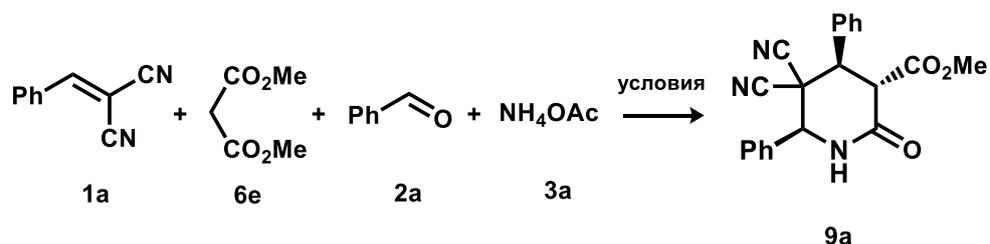


Схема 11

Таблица 10. Влияние различных оснований, растворителей и температуры на синтез **9a**.

	Осн-е (мольн %)	Растворитель	Т (°С)	Время (ч)	Выход 9 (%) ^a
1.	-	MeOH	65	2	84
2.	-	MeOH	65	4	84
3.	-	MeOH	65	1	78
4.	-	EtOH	78	2	60
5.	-	<i>i</i> -PrOH	82	2	45 ^b
6.	Et ₃ N (50)	MeOH	65	2	30 ^b
7.	Et ₃ N (50)	THF	66	2	не обнаружен
8.	Et ₃ N (50)	MeCN	82	2	следы ^b
9.	Пиперидин (50)	MeOH	65	2	45 ^b
10.	K ₂ CO ₃ (50)	MeOH	65	2	15 ^b
11.	NaOH	MeOH	65	2	57

Условия реакции: бензилиденмалондинитрил **1a** (3 ммоль), диметилмалонат **6e** (3 ммоль), бензальдегид **2a** (4 ммоль), ацетат аммония **3a** (6 ммоль), растворитель (10 мл). ^aНа выделенный 2-пиперидинон **9a**. ^bПо данным ЯМР.

Поиск наилучших условий реакции для данного процесса осуществлялся на

модельной реакции бензилиденмалононитрила **1a**, диметилмалоната **6e**, бензальдегида **2a** и ацетата аммония в качестве источника азота **3a** (схема 11) путем варьирования растворителя, основания, температуры и времени ее проведения. В различных условиях была осуществлена серия экспериментов получения 2-пиперидинона **9a** (Таблица 10).

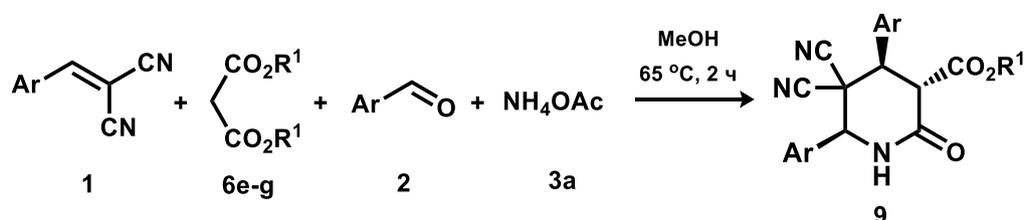


Схема 12

Было обнаружено, что наилучший выход достигается при проведении данной реакции в течение двух часов кипячения в MeOH (таблица 10, пример 1).

Таблица 11. Четырехкомпонентный синтез эфиров (*3SR,4RS,6SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дициано-пиперидин-3-карбоновых кислот **9**.

	Олефин 1	Ar	R ¹	Продукт 9	Выход (%) ^a
1.	1a	Ph	Me	9a	84
2.	1b	4-MeC ₆ H ₄	Me	9b	76
3.	1e	3-FC ₆ H ₄	Me	9e	72
4.	1f	4-FC ₆ H ₄	Me	9f	72
5.	1h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	9h	68
6.	1i	3-Py	Me	9i	75
7.	1n	3-ClC ₆ H ₄	Me	9n	82
8.	1o	2-ClC ₆ H ₄	Me	9o	66
9.	1p	4-ClC ₆ H ₄	Me	9p	72
10.	1q	4-BrC ₆ H ₄	Me	9q	92
11.	1a	Ph	Et	9r	77
12.	1h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	9s	74

Условия реакции: арилметиленмалононитрил **1** (3 ммоль), диалкилмалонат **6e-g** (3 ммоль), ароматический альдегид **2** (3 ммоль), ацетат аммония **3a** (6 ммоль), растворитель MeOH (10 мл), 65 °C, 2ч. ^aНа выделенный 2-пиперидинон **9**.

В найденных оптимальных условиях (таблица 10, пример 1) была осуществлена четырехкомпонентная трансформация арилметилендиминонитрилов **1**, диалкилмалонатов **6e-g**, ароматических альдегидов **2** (как с электроноакцепторными, так и с электронодонорными заместителями) и ацетата аммония **3a** с получением соответствующих эфиров (*3SR,4RS,6SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот **9**, которые содержат три стереогенных центра (схема 12, таблица 11).

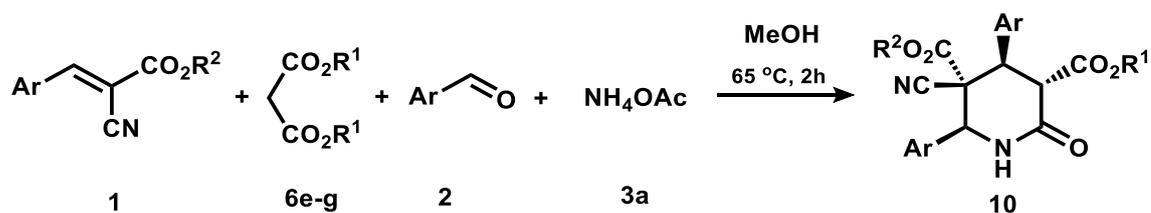


Схема 13

Таблица 12. Четырехкомпонентный синтез диэфиров (*2SR,3RS,4RS,5SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот **10**.

	R²	Ar	R¹	10	выход 10 (%)^a
1	Me	Ph	Me	10a	87
2	Me	4-MeC ₆ H ₄	Me	10b	72
3	Me	4-FC ₆ H ₄	Me	10f	80
4	Me	3-BrC ₆ H ₄	Me	10g	74
5	Me	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	10m	90
6	Me	2-ClC ₆ H ₄	Me	10o	62
7	Me	4-ClC ₆ H ₄	Me	10p	76
8	Me	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	Me	10r	66
9	Me	Ph	Et	10s	75
10	Me	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Et	10t	82
11	Et	Ph	Me	10u	76
12	<i>n</i> -Pr	Ph	Me	10v	62

Условия реакции: арилметилендиминоацетат **1** (3 ммоль), диалкилмалонат **6e-g** (3 ммоль), ароматический альдегид **2** (3 ммоль), ацетат аммония **3a** (6 ммоль), растворитель MeOH (10 мл), 65 °С, 2ч. ^aНа выделенный 2-пиперидинон **10**.

Подобным образом протекала реакция и с участием арилметилен-циано-ацетатов (схема 13. таблица 12). А полученные в этом случае диэфиры (*2SR,3RS,4RS,5SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот **10** содержат сразу четыре стереогенных центра. В спектрах ЯМР 2-пиперидинов **9** и **10** был идентифицирован только один набор сигналов, что свидетельствует о стереоселективном образовании одного диастереомера в каждом случае. Структура соединения **9f** была установлена с помощью РСА (рис. 6). Данные РСА монокристаллов показывают, что заместители у атомов углерода C(3), C(4) и C(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового кольца. Структура **9f** с тремя стереогенными центрами была определена, как метиловый эфир (*3SR,4RS,6SR*)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты. Эта конфигурация является наиболее термодинамически стабильной, поскольку объемные заместители расположены так, чтобы минимизировать стерические затруднения.

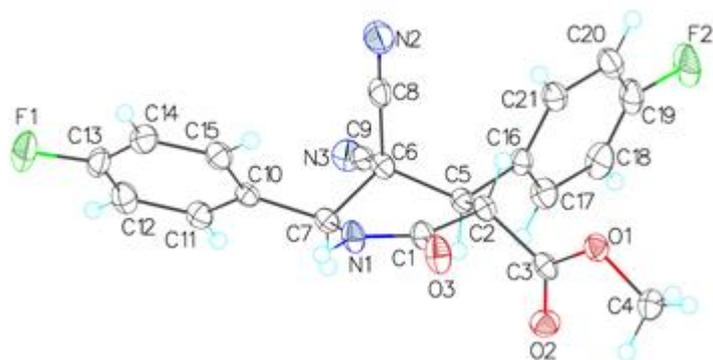


Рис.6. Структура метилового эфира (*3SR,4RS,6SR*)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты **9f**

Данные РСА кристаллов 2-пиперидинона **10g** отражают, что заместители у атомов углерода C(3) и C(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла (рис. 7). Структура **10g** с четырьмя стереогенными центрами была определена как диметиловый эфир (*2SR,3RS,4RS,5SR*)-6-оксо-2,4-бис(4-хлорфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты. Эта конфигурация также является термодинамически наиболее стабильной.

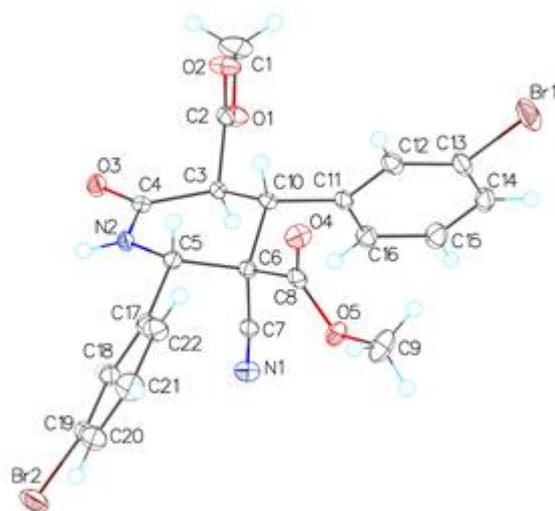


Рис.7. Структура диметилового эфира (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(3-бромфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты **10g**

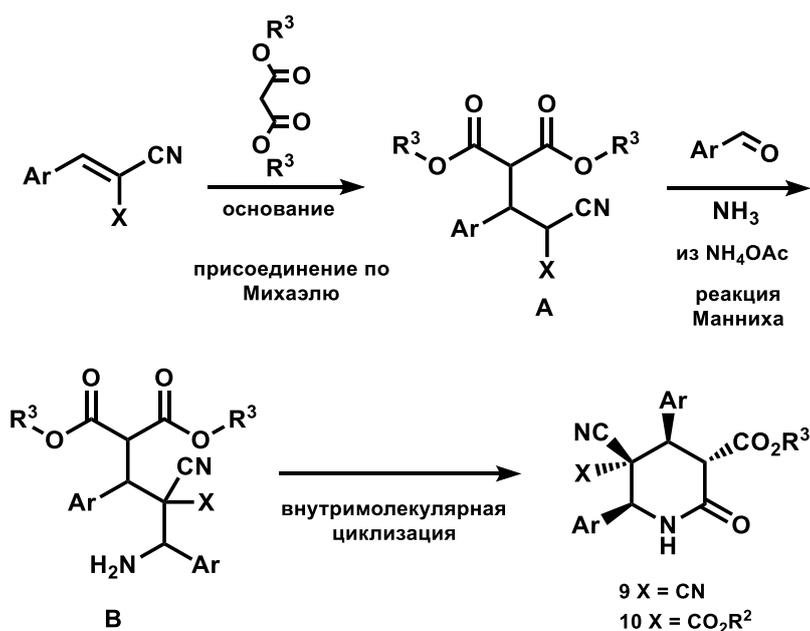


Схема 14

Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 14. Присоединение диалкилмалоната **6e-g** к бензилиденмалононитрилу или бензилиденцианоксусному эфиру **1** по Михаэлю приводит к образованию диалкил 2-(1-арил-2,2-дициано) малоната или диалкил 2-(1-арил-2-оксо-2-циано) малоната **A**. Далее протекает реакция Манниха с арилимином с образованием 2-(3-амино-2,2-

дициано-1,3-диарилпропил) малоната или 2-(3-амино-2-оксо-2)-циано-1,3-диарилпропил) малоната **B**. Процесс завершается внутримолекулярной циклизацией (лактамизацией) интермедиата **B** с образованием соответствующего 2-пиперидинона **9** или **10**.

Таким образом, в результате проведенного исследования был разработан четырехкомпонентный стереоселективный одностадийный метод синтеза замещенных 2-пиперидинов с использованием в качестве исходных соединений различных олефинов (арилметиленмалонитрилов и (арилметилен цианоацетатов), диалкилмалонатов и ацетата аммония в качестве источника азота для образования пиперидинового цикла. В ходе процесса образуется сразу четыре новых связи (2 C-C связи и 2 C-N связи пиперидинового цикла). Разработанный метод позволяет получать эфиры (3*SR*, 4*RS*, 6*SR*)-2-оксо-4,6-диарил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот с тремя стереогенными центрами и диэфиры (2*SR*, 3*RS*, 4*RS*, 5*SR*)-6-оксо-2,4-диарил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот с четырьмя стереогенными центрами в виде индивидуальных диастереомеров.

2.3.2. One-pot стереоселективная четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов, малонодинитрила или алкилцианоацетатов, диалкилмалонатов и ацетата аммония либо аммиака

Так как была успешно осуществлена мультикомпонентная трансформация арилметиленмалонодинитрилов или арилметиленцианоацетатов **1**, ароматических альдегидов **2**, диалкилмалонатов **6e-g** и ацетата аммония **3a** в соответствующие пиперидин-2-оны **9** и **10**, было сделано предположение о возможности их синтеза еще более простым способом. Поэтому на следующем этапе работы была исследована реакция получения пиперидин-2-онов **9**, непосредственно из ароматических альдегидов **2**, алкилцианоацетатов **6b-d**, диалкилмалонатов **6e-g** и ацетата аммония **3a**.

Для нахождения оптимальных условий данного процесса в качестве модельной реакции была выбрана мультикомпонентная трансформация бензальдегида **2a**,

малононитрила **6a** или метилцианоацетата **6b**, диметилмалоната **6e** и ацетата аммония **3a** (схема 15, таблица 13).

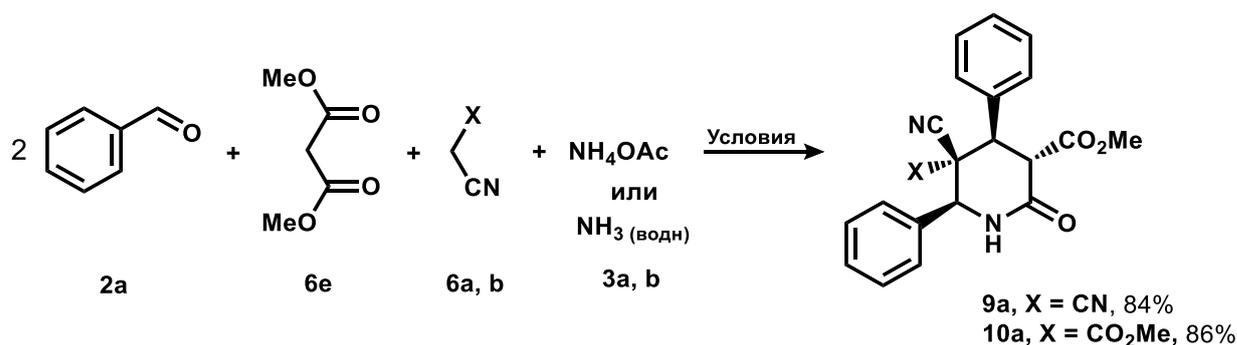


Схема 15

Оптимизация условий включала в себя проведение реакции с различными основаниями, растворителями, также варьировалась температура. Изначально реакция была проведена в метаноле при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч (таблица 13, пример 1), поскольку такие оптимальные условия оказались наилучшими для синтеза 2,4,6-триарил-3,3,5,5 тетрацианопиперидинов из бензальдегидов, малононитрила и ацетата аммония. Увеличение времени реакции при 65 °С не привело к увеличению выхода целевого 2-пиперидинона **9a**. Реакция почти полностью прошла в течение 1 ч при кипячении (пример 3). Нагревание при 78 °С в этаноле привело к получению пиперидин-2-она **9a** с выходом 63% (пример 4). Полная конверсия исходных веществ также была достигнута при комнатной температуре. Однако в этом случае время реакции составило 48 часов (пример 5). Использование различных оснований или апротонных растворителей не привело к увеличению выхода (примеры 6-12). Однако, при попытке осуществить синтез диметилового эфира 6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты **10a** в тех же условиях, были получены иные результаты (таблица 13, примеры 13-15).

Нагревание бензальдегида **2a**, метилцианоацетата **6b**, диметилмалоната **6e** и ацетата аммония **3a** при 65 °С в метаноле в течение 2 ч приводило к получению бензилиденцианоацетата, который образовался в результате конденсации Кневенагеля. Целевой пиперидинон **10a** в этом случае был получен только в следовых

количествах (пример 13). Результат был аналогичным при добавлении основания или проведении реакции в течение 48 ч при комнатной температуре, причем реакция останавливалась на получении продукта конденсации Кневенагеля и дальше не шла (примеры 14,15). Подтверждением этого наблюдения является известный из литературы пример реакции бензилиденцианоацетатов с метанольным аммиаком с образованием 4,6-диарил-3,5-дициано-5-этоксикарбонил-2-пиперидинонов с выходами 30-69% [99]. Применение водного аммиака как источника азота радикально изменило результат. При перемешивании двух эквивалентов бензальдегида **2a**, метилцианоацетата **6b**, диметилмалоната **6e** и водного раствора аммиака **3b** в метаноле в течение 24 часов, был получен пиперидин-2-он **10a** с выходом 86% (пример 16).

Таблица 13. Подбор оптимальных условий псевдо-пятикомпонентного синтеза пиперидин-2-онов **9a** и **10a**.

	X	источник	Основание	Р-ль	t (°C)	время	выход
1	CN	NH ₄ OAc	-	MeOH	65	2	84
2	CN	NH ₄ OAc	-	MeOH	65	4	84
3	CN	NH ₄ OAc	-	MeOH	65	1	82
4	CN	NH ₄ OAc	-	EtOH	78	1	63
5	CN	NH ₄ OAc	-	MeOH	t _{комн}	48	84
6	CN	NH ₄ OAc	NaOH (50)	MeOH	65	2	(15) ^b
7	CN	NH ₄ OAc	NaOH (20)	MeOH	65	2	(25) ^b
8	CN	NH ₄ OAc	K ₂ CO ₃ (20)	MeOH	65	2	следы ^b
9	CN	NH ₄ OAc	Et ₃ N (50)	MeOH	65	2	25
10	CN	NH ₄ OAc	Et ₃ N (50)	THF	66	2	следы ^b
11	CN	NH ₄ OAc	Et ₃ N (50)	MeCN	82	2	(10) ^b
12	CN	NH ₄ OAc	пиперидин (50)	MeOH	65	1	35
13	CO ₂ Me	NH ₄ OAc	-	MeOH	65	2	следы ^b
14	CO ₂ Me	NH ₄ OAc	-	MeOH	t _{комн}	48	следы ^b
15	CO ₂ Me	NH ₄ OAc	пиперидин (50)	MeOH	65	1	следы ^b
16	CO ₂ Me	NH ₃ (водн)		MeOH	t _{комн}	24	86
17	CO ₂ Me	NH ₃ (водн)		MeOH	t _{комн}	12	80

Условия реакции: бензальдегид **2a** (4 ммоль)/ малондинитрил **6a** или метилцианоацетат **6b** / диметилмалонат **6e** / ацетат аммония **3a** = 2/1/1/2 (мол эквив). Контроль реакции осуществляли с помощью ТСХ. ^aНа выделенный продукт **9a** или **10a**. ^bПо данным ЯМР.

В найденных оптимальных условиях (таблица 13, примеры 1, 16) была осуществлена четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов **2** (как с электроакцепторными, так и с электронодонорными заместителями), малононитрила **6a** или алкилцианоацетатов **6b-d**, диалкилмалонатов **6e-g** и ацетата аммония **3a** с образованием соответствующих алкил-5,5-дициано-2-оксо-4,6-диарилпиперидин-3-карбоксилатов **9** и диалкил-2,4-диарил-3-циано-6-оксопиперидин-3,5-дикарбоксилатов **10** (схема 16, таблица 14).

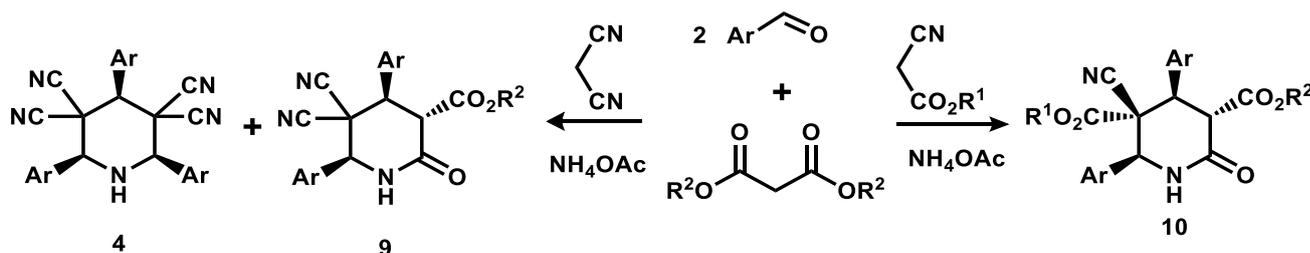


Схема 16

2-пиперидиноны **9b**, **9r**, **9w** были получены в метаноле при комнатной температуре, так как при кипячении наблюдалось образование значительного количества 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4a** (Ar = Ph). Это объясняется более высокой нуклеофильностью малононитрила по сравнению с диэтил- и ди-*n*-пропилмалонатом [100]. Что касается получения пиперидин-2-она **9j**, то метоксигруппа обладает ярко выраженным донорным эффектом, что приводит к значительному снижению электрофильности карбонильного центра, и как следствие к снижению реакционной способности ароматического альдегида. Поэтому в результате был получен только аддукт реакции Кневенагеля между 4-метоксибензальдегидом **2j** и малононитрилом **6a**. Напротив, нитрозамещенные альдегиды **2h** и **2m** (таблица 14, примеры 6, 9) за счет наличия сильного акцептора в ароматическом кольце проявляют повышенную электрофильность и реакционную способность, что приводило к осмолению в результате кипячения в метаноле. С целью избежать таких последствий данные трансформации были осуществлены в метаноле при комнатной температуре в течение 6 часов, в результате чего были получены целевые пиперидин-2-оны **9h** и **9m** (примеры 6, 9). В случае введения в реакцию диэтилмалоната **6f** или *n*-пропилмалоната **6e** в синтезе пиперидин-2-онов **9s**, **9x**, наблюдали

Таблица 14. Псевдо-пятикомпонентный синтез пиперидин-2-онов **9** и **10**.

	Ar	R ¹	R ²	9, 10	Выход, % ^a
1	C ₆ H ₅	-	Me	9a	84
2	4-MeC ₆ H ₄	-	Me	9b	76
3	3-MeC ₆ H ₄	-	Me	9c	81
4	2-FC ₆ H ₄	-	Me	9d	53
5	3-BrC ₆ H ₄	-	Me	9g	70
6 ^c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	Me	9h	69
7	3-Py	-	Me	9i	70
8	4-OMeC ₆ H ₄	-	Me	9j	52
9 ^c	3-NO ₂ C ₆ H ₄	-	Me	9m	82
10	3-ClC ₆ H ₄	-	Me	9n	79
11	4-ClC ₆ H ₄	-	Me	9p	72
12	4-BrC ₆ H ₄	-	Me	9q	90
13 ^b	C ₆ H ₅	-	Et	9r	75
14 ^c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	Et	9s	55
15	2-MeC ₆ H ₄	-	Me	9t	56
16	2-FuC ₆ H ₄	-	Me	9u	48
17 ^b	4-MeC ₆ H ₄	-	Et	9v	66
18 ^b	C ₆ H ₅	-	<i>n</i> -Pr	9w	62
19 ^c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	-	<i>n</i> -Pr	9x	44
20	C ₆ H ₅	Me	Me	10a	86
21	4-MeC ₆ H ₄	Me	Me	10b	64
22	3-MeC ₆ H ₄	Me	Me	10c	63
23	4-FC ₆ H ₄	Me	Me	10f	82
24	4-OMeC ₆ H ₄	Me	Me	10j	57
25	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	10m	87
26	2-ClC ₆ H ₄	Me	Me	10o	54
27	4-ClC ₆ H ₄	Me	Me	10p	68
28	C ₆ H ₅	Me	Et	10s	71
29	3-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Et	10t	81
30	C ₆ H ₅	Et	Me	10u	78
31	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Pr	Me	10v	62
32	2-MeC ₆ H ₄	Me	Me	10w	62
33	C ₆ H ₅	Me	<i>n</i> -Pr	10x	48
34	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Pr	Et	10y	57
35	C ₆ H ₅	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	10z	38
36	CO ₂ MeC ₆ H ₅	Me	Me	10aa	78

Условия: альдегид (4 ммоль)/ малононитрил или алкилцианоацетат / диметилмалонат/ ацетат аммония = 2/1/1/2 (мол эквив), MeOH (5 мл), 65 °C и 2ч для **9**, 25 °C и 24ч для **10**. Окончание реакции контролировали по ТСХ. ^aНа выделенный пиперидин-2-он. ^b25 °C, 7 дней. ^c25 °C, 6ч; побочный продукт **4h** (Ar = 4-NO₂C₆H₄) был идентифицирован с помощью ЯМР.

образование 2,4,6-трис(4-нитрофенил)-3,3,5,5-тетрациано-пиперидина **4h** в каче-

стве побочного продукта ($\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) (примеры 14, 19). **4h** был идентифицирован с помощью ЯМР. **9s** и **9x** выделяли путем перекристаллизации из метанола и последующего фильтрования.

В спектрах ЯМР соединений **9** и **10**, полученных непосредственно из ароматических альдегидов **2**, малондинитрила **6a** или алкилцианоацетатов **6b-d**, диалкилмалонатов **6e-g** и ацетата аммония **3a** был идентифицирован только один набор сигналов, что предполагает стереоселективное образование только одного диастереомера в каждом случае. Структура соединения **9a** была установлена с помощью РСА (рис. 8). Данные РСА монокристаллов показывают, что заместители у атомов углерода C(3), C(4) и C(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла. Структура **9a** с тремя стереогенными центрами была определена, как метиловый эфир (*3SR,4RS,6SR*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты. Эта конфигурация является наиболее термодинамически стабильной, поскольку объемные заместители расположены так, чтобы минимизировать стерические затруднения.

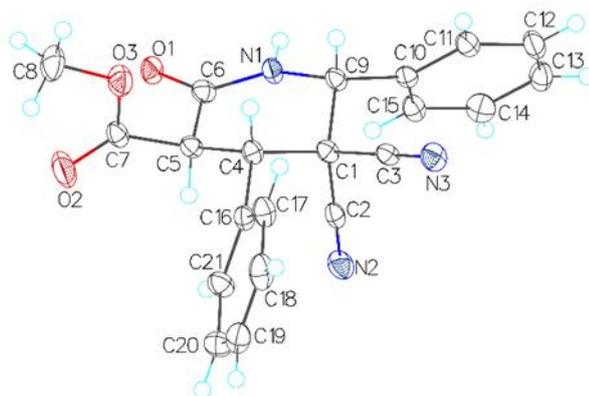


Рис. 8. Структура метилового эфира (*3SR,4RS,6SR*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты **9a**

Данные РСА кристаллов 2-пиперидинона **10p** отражают, что заместители у атомов углерода C(3), C(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла (рис.9). Структура **10p** с четырьмя стереогенными центрами была

определена как диметилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(4-хлорфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты. Эта конфигурация также является наиболее термодинамически стабильной.

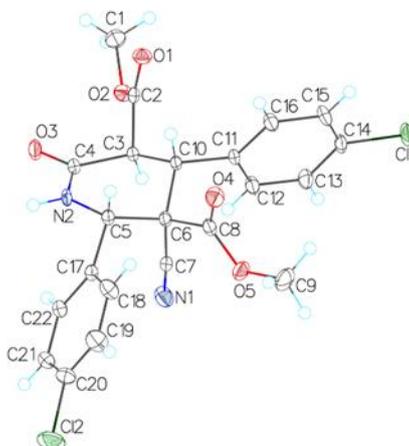


Рис. 9 Структура диметилового эфира (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(4-хлорфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты **10p**

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 17. Изначально конденсация Кневенагеля с участием ароматического альдегида **2** и малононитрила **6a**, либо алкилцианоацетата **6b-d** приводит к образованию соответствующего акцептора Михаэля. Затем, присоединение по Михаэлю диалкилмалоната **6e-g** к полученному арилметиленмалононитрилу или арилметиленцианоксусному эфиру приводит к образованию диалкил 2-(1-арил-2,2-дициано) малоната или диалкил-2-(1-арил-2-оксо-2-циано) малоната, за которым следует реакция Манниха с участием арилимина, что приводит к образованию 2-(3-амино-2,2-дициано-1,3-диарилпропил) малоната или 2-(1,3-диарилпропил-3-амино-2-оксо-2-циано) малоната. Процесс завершается внутримолекулярной циклизацией (лактамизацией) с образованием соответствующих 2-пиперидинов **9** или **10** (схема 17).

Таким образом, был разработан новый четырехкомпонентный стереоселективный метод синтеза замещенных 2-пиперидинов, который позволяет получать данные соединения в одну стадию. Метод прост в осуществлении, так как использует доступные исходные вещества, такие как ароматические альдегиды, малон-

динитрил или алкилцианоацетаты, диалкилмалонаты и ацетат аммония либо водный аммиак. Метод позволяет стереоселективно получать эфиры (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-диарил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот **9** с тремя стереогенными центрами и диэфиры (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-диарил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот **10** с четырьмя стереоцентрами. 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидины **4** были получены в качестве побочных продуктов в реакциях с нитрозамещенными альдегидами или с этил- и *n*-пропилцианоацетатами.

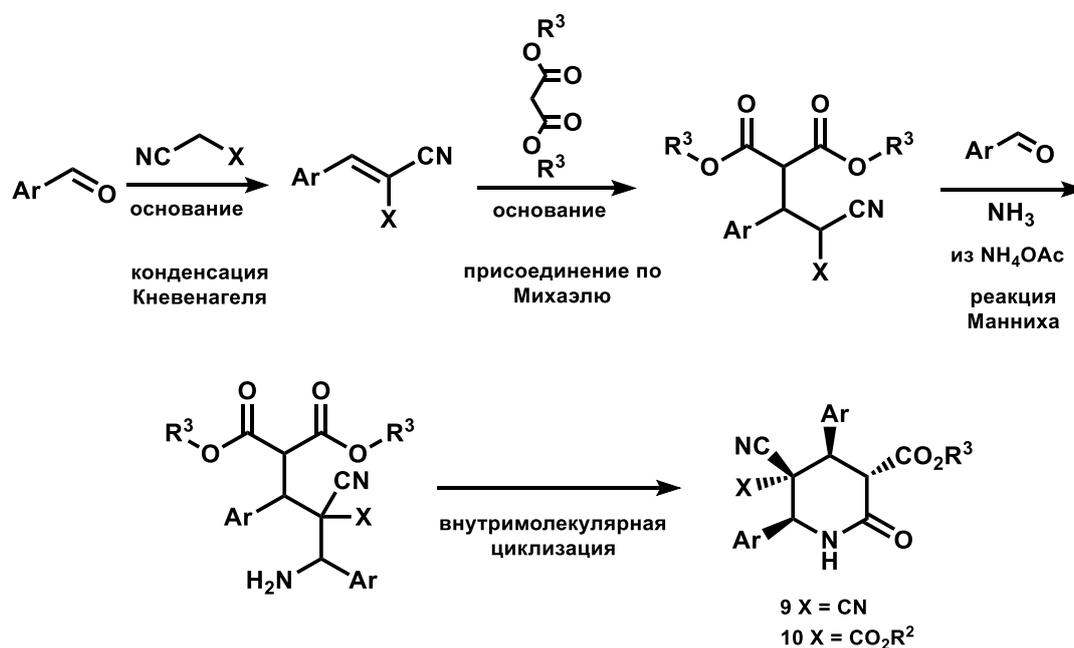


Схема 17

2.4. Исследование цитотоксичности, антибактериальной и антифунгицидной активности полученных соединений

Литературные данные свидетельствуют о том, что производные пиперидина обладают широким спектром биологической активности [43-45, 60-61,87]. Была исследована антибактериальная и антифунгицидная активность, цитотоксичность и гемолитическая активность некоторых из полученных нами замещенных пиперидинов **4**, **8** и 2-пиперидинов **9**, **10**.

Было изучено бактериостатическое действие против патогенных бактерий: грамположительный метициллин-резистентный золотистый стафилококк *Staphylococcus aureus* (MRSA, штамм ATCC 43300) и грамотрицательных *Escherichia coli* (*E. coli*, штамм ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*, штамм ATCC 700603), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*, штамм ATCC 19606) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*, штамм ATCC 27853). Кроме того, был проведен скрининг на грибах *Candida albicans* (штамм ATCC 90028), *Cryptococcus neoformans var. grubii* (штамм ATCC 208821). Было исследовано 12 соединений **4**, **8**, **9**, **10**, содержащих арильные или гетероарильные кольца, замещенные как донорной, так и акцепторной группой. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии активности 2-пиперидинов **9**, **10** при концентрации 32 мкг/мл (верхний предел анализа).

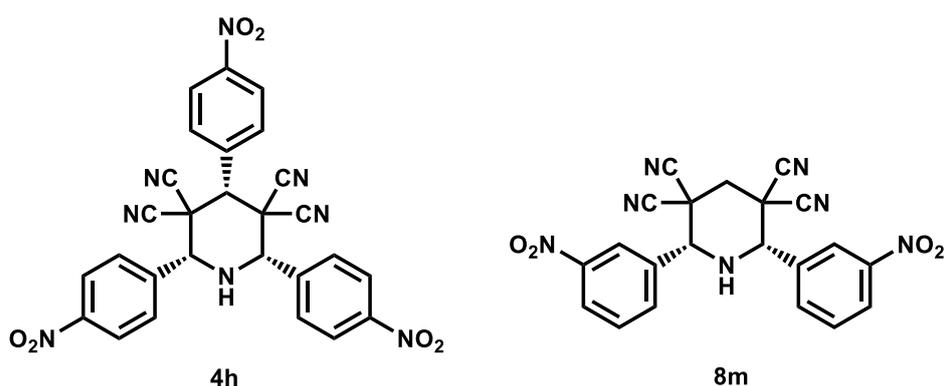


Рис. 10. Пиперидины **4h** и **8m**, обладающие бактериостатическим действием в отношении *S. aureus* и *A. baumannii* соответственно при 32 мкг/мл.

Однако пиперидины **4h** ($Ar = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) и **8m** ($Ar = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) с акцепторными нитрозаместителями в ароматическом кольце проявили бактериостатическое

действие против *S. aureus* и *A. baumannii* соответственно при 32 мкг/мл (Рис.10). Для определения жизнеспособности клеток использовали эмбриональные клетки почек человека (HEK-293, ATCC CRL-1573) и эритроциты человека (RBC, гемолитическая активность). Все испытанные соединения не проявили заметной цитотоксичности или гемолитической активности при концентрации 32 мкг/мл, то есть не являются токсичными.

Процедуры и материалы, используемые в микробиологических анализах, проводимых CO-ADD (Сообщество по открытию антимикробных лекарств) [101,102], описаны в экспериментальной части (стр. 113).

Глава 3. Экспериментальная часть

Температуры плавления измерены на аппарате Gallenkamp $T_{пл}$ 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 (70 эВ) получены на “Finningan MAT INCOS 50” спектрометре с прямым вводом образца. 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 лабораторией 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». Растворители очищались по стандартным методикам [103].

3.1. Экспериментальная часть к разделу 2.1

Синтез (2RS,6SR)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов (способ 1)

К перемешиваемому раствору арилметиленмалонодинитрила **1** (6 ммоль) и ароматического альдегида **2** (3 ммоль) в 5 мл метанола, добавляли либо ацетат аммония **3a** 0,35 г (4,5 ммоль), либо 25%-й водный раствор аммиака **3b** (4,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в условиях, указанных в таблице 2. Арилметиленмалонодинитрилы **1** получали путем конденсации Кневенагеля ароматических альдегидов **2** и малононитрила **6a** с применением ацетата натрия в качестве катализатора [104]. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинах фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Далее реакционную смесь охлаждали до -10 °С в течении часа. Осадок фильтровали и сушили, в результате получая чистый 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **4**. Данным способом были получены 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидины **4a-i**.

Синтез (2RS,6SR)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов (способ 2)

Смесь ароматического альдегида **2** (9 ммоль) и малонодинитрила **6a** (6 ммоль) и ацетата аммония **3a** (6 ммоль) кипятили в 5 мл метанола в течение двух часов. В случае реакции с 4-метилбензальдегидом **2b** использовали 25%-й водный раствор аммиака **3b** (6 ммоль) вместо ацетата аммония в качестве источника азота, а процесс проводили при 25 °С в течение шести часов. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинах фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Далее реакционную смесь охлаждали до -10 °С в течение 15 минут. Осадок фильтровали и сушили, получая в результате чистый 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **4**. Данным способом были получены пиперидины **4a-b**, **4d**, **4f-g**, **4i**, **4k**.

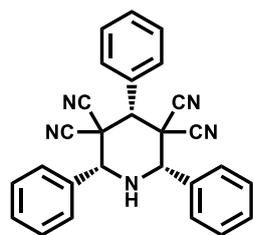
Синтез (2RS,6SR)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов (способ 3)

К перемешиваемому раствору арилметиленмалонодинитрила **1** (3 ммоль) в 5 мл метанола, добавляли 25%-й водный раствор аммиака **3b** (3 ммоль). Арилме-

тилиденмалонодинитрилы **1** получали путем конденсации Кневенагеля ароматических альдегидов **2** и малононитрила **1** с применением ацетата натрия в качестве катализатора [104]. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинах фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Далее реакционную смесь охлаждали до -10 °С в течении одного часа. Осадок фильтровали и сушили, в результате получая чистый 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин. Данным способом были получены пиперидины **4a-b**, **4e-f**, **4i**.

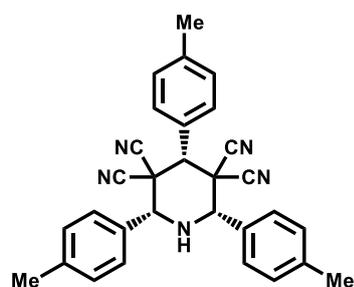
Пиперидины **4a-b** были синтезированы ранее [93].

2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4a**).



Выход *Способ 1*: 1,07 (86%). *Способ 2*: 1,05 (85%). *Способ 3*: (41%). Белый порошок. $T_{пл}$ 191-192 °С (литературные данные $T_{пл}^1$ 178-179 °С). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 4.79 (с, 2H, CH), 4.81 (с, 1H, CH), 4.99 (с, 1H, NH), 7.47-7.55 (м, 6H, Ar), 7.580-7.650 (м, 3H, Ar), 7.675-7.770 (м, 4H, Ar), 7.780-7.792 (м, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 44.8, 49.0, 66.1, 112.0, 112.8, 128.3, 128.4, 129.1, 129.6, 129.9, 130.7, 132.6, 135.0 м.д. ИК (KBr): ν = 3324, 3033, 2963, 2251, 1459, 1282, 1137, 1009, 756, 697 cm^{-1} . MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - 2 Ph]^+$ (94), 194 (68), 153 (56), 127 (38), 105 (100), 89 (28), 77 (32), 63 (17), 51 (26).

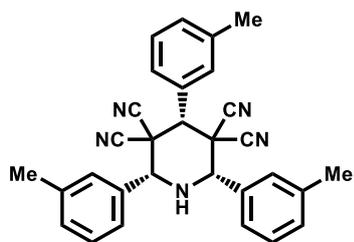
2,4,6-трис(4-метилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4b**).



Выход *Способ 1*: 1,05 г (77%). *Способ 2*: 1,05 (72%). *Способ 3*: (35%). Белый порошок. $T_{пл}$ 161-162 °С (литературные данные $T_{пл}^1$ 159-160 °С). 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 5.04 (с, 2H, CH), 5.35 (с, 1H, NH), 5.40 (с, 1H, CH), 8.035 (д, J = 8.6 Гц, 4H, Ar), 8.17 (д, J = 8.6 Гц, 2H, Ar), 8.435 (д, J = 8.5 Гц, 4H, Ar), 8.555 (д, J = 8.5 Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ :

20.8, 45.0, 48.8, 65.9, 112.1, 113, 128.1, 128.5, 129.7, 130.6, 132.2, 139.3, 140.4 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3321, 3030, 2254, 2227, 1615, 1516, 1432, 1139, 819, 747 \text{ см}^{-1}$. MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - 2\text{CH}_3]^+$ (5), 364 (8), 287 (92), 223 (25), 222 (100), 168 (52), 140 (20), 119 (36), 91 (14).

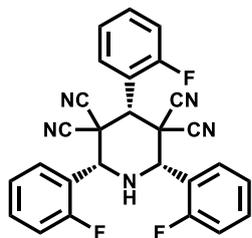
2,4,6-трис(3-метилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (4c).



Выход *Способ 1*: 0,94 г (69%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 136-137 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.40 (с, 9H, 3 CH₃), 4.73 (с, 3H, 3 CH), 4.90 (с, 1H, NH), 7.27 – 7.33 (м, 3H, Ar), 7.40 – 7.45 (м, 3H, Ar), 7.48 – 7.53 (м, 6H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75

МГц, ДМСО- d_6) δ : 20.8, 21.1, 44.8, 49.1, 66.2, 112.1, 112.9, 125.6, 126.0, 128.3, 128.7, 129.5, 130.0, 130.5, 131.3, 132.5, 132.7, 135.0, 135.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3333, 2923, 2840, 1609, 1491, 1459, 1362, 1279, 1135, 779 \text{ см}^{-1}$. MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M]^+$ (29), 364 (16), 289 (49), 263 (46), 220(49), 199 (100), 185 (50), 130 (99), 89 (51).

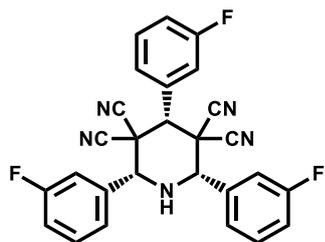
2,4,6-трис(2-фторфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (4d).



Выход *Способ 1*: 1,01 г (72%). *Способ 2*: 0,98 г (70%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 175-176 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4.81 (с, 1H, CH), 5.56 (с, 1H, CH), 5.61 (с, 2H, NH, CH), 7.28-7.59 (м, 9H, Ar), 8.01 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 8.29 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75

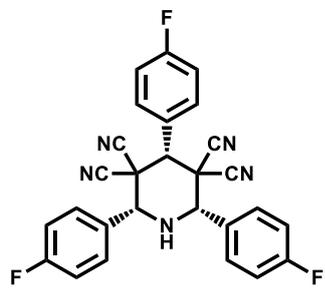
МГц, ДМСО- d_6) δ : 43.5, 57.4, 58.1, 112.0, 112.1, 115.3 (д, $J^{C-F} = 4.4$), 115.5 (д, $J^{C-F} = 4.4$ Гц), 116.3 (д, $J^{C-F} = 8.8$ Гц), 116.6 (д, $J^{C-F} = 7.7$ Гц), 131.1 (д, $J^{C-F} = 8.9$ Гц), 131.8 (д, $J^{C-F} = 7.7$ Гц), 127.7, (д, $J^{C-F} = 21.0$ Гц), 129.2 (д, $J^{C-F} = 26.5$ Гц), 159.3 (д, $J^{C-F} = 247.7$ Гц), 159.5 (д, $J^{C-F} = 245.5$ Гц) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3333, 2968, 1617, 1589, 1494, 1461, 1378, 1283, 1241, 813 \text{ см}^{-1}$. MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - \text{C}_9\text{H}_5\text{FN}_2]^+$ (81), 230 (86), 201 (7), 183 (21), 172 (44), 145 (47), 124 (24), 123 (100), 122 (75).

2,4,6-трис(3-фторфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4e**).



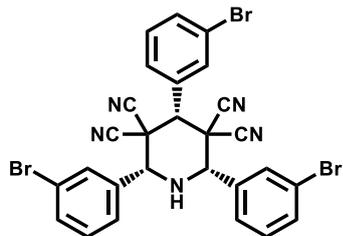
Выход Способ 1: 1,09 г (78%). Способ 3: (37%). Белый порошок. $T_{пл}$ 177-178 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4.85 (с, 2H, CH), 5.06 (с, 1H, CH), 5.12 (с, 1H, NH), 7.38 (т, $J = 8,3$ Гц, 2H, Ar), 7.52-7.60 (м, 7H, Ar), 7.68 (д, $J = 9.6$ Гц), 8.77 (т, $J = 5,3$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 44.3, 48.1, 65.3, 111.7, 112.4, 114.2 ($J^2_{C-F} = 21.8$ Гц), 115.3 (д, $J^2_{C-F} = 23.2$ Гц), 116.7 (д, $J^2_{C-F} = 23.2$ Гц), 116.8 (д, $J^2_{C-F} = 21.0$ Гц) 117.9 (д, $J^4_{C-F} = 3.3$ Гц), 118.2 (д, $J^4_{C-F} = 3.3$ Гц), 130.6 (д, $J^3_{C-F} = 7.7$ Гц), 131.6 (д, $J^3_{C-F} = 7.7$ Гц), 134.6 (д, $J^3_{C-F} = 7.7$ Гц), 139.4 (д, $J^3_{C-F} = 7.7$ Гц), 161.9 (д, $J^1_{C-F} = 244.4$ Гц), 162.0 (д, $J^1_{C-F} = 243.3$ Гц) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3335, 3077, 1616, 1594, 1491, 1455, 1276, 1243, 1162, 1152$ см $^{-1}$. МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - C_9H_5FN_2]^+$ (71), 231 (16), 230 (100), 201 (7), 172 (48), 145 (34), 123 (68), 122 (42), 96 (11).

2,4,6-трис(4-фторфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4f**).



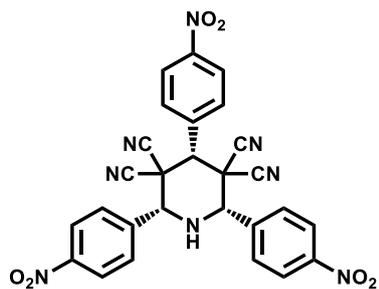
Выход Способ 1: 1,15 г, (82%). Способ 2: 1,16 г (83%). Способ 3: (37%). Белый порошок. $T_{пл}$ 187-188 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4.80 (с, 2H, CH), 4.91 (с, 1H, NH), 5.08 (с, 1H, CH), 7.39 (т, $J = 8.7$ Гц, 4H, Ar), 7.53 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.76 (м, 4H, Ar), 7.935 (м, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 44.8, 47.9, 65.2, 111.8, 112.6, 115.7 (д, $J^2_{C-F} = 21.7$ Гц), 116.9 (д, $J^2_{C-F} = 21.9$ Гц), 128.7 (д, $J^4_{C-F} = 3.2$ Гц), 130.5 (д, $J^3_{C-F} = 8.6$ Гц), 131.1 (д, $J^4_{C-F} = 2.9$ Гц), 131.4 (д, $J^3_{C-F} = 8.7$ Гц), 161.3 (д, $J^1_{C-F} = 25.4$ Гц), 164.7 (д, $J^1_{C-F} = 27.6$ Гц) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3569, 3338, 2255, 2232, 1608, 1512, 1431, 1239, 1162, 842$ см $^{-1}$. МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - CN]^+$ (0.2), 414 (0.3) 295 (99), 231 (27), 230 (99), 183 (33), 173 (21), 172 (100), 145 (49), 123 (98), 122 (72).

2,4,6-трис(3-бромфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4g**).



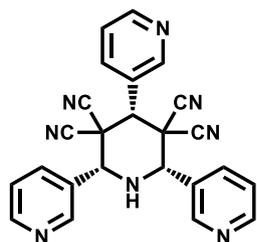
Выход *Способ 1*: 1.87 г, (96%). *Способ 2*: 1,83 г (94%). *Способ 3*: (42%). Белый порошок. $T_{пл}$ 180-181 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.75 (д, $J = 5.0$ Гц, 3H, CH₃ метанол), 4.10 (кв, $J = 5.5$ Гц, 1H, OH метанол), 4.78 (с, 2H, CH), 5.06 (с, 1H, CH), 5.12 (с, 1H, NH), 7.51 (м, 2H, Ar), 7.70 (м, 6H, Ar), 7.905 (м, 3H, Ar), 8.04 (с, 1H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 30.63, 44.20, 47.87, 65.23, 111.55, 112.30, 121.60, 122.52, 127.77, 127.85, 130.70, 130.84, 132.07, 132.97, 133.91, 134.51, 136.85 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3340, 2253, 1720, 1572, 1476, 1436, 1021, 1075, 783, 691$ см⁻¹. MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - C_{10}H_5BrN_2]^+$ 354 (11), 352 (23), 234 (51), 232 (55), 185 (32), 183 (40), 153 (100), 126 (39), 75 (37).

2,4,6-трис(4-нитрофенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4h**).



Выход *Способ 1*: 1,15 г (70%). *Способ 3*: 1,07 (86%). Белый порошок. $T_{пл}$ 219-220 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 5.04 (с, 2H, CH), 5.35 (с, 1H, NH), 5.40 (с, 1H, CH), 8.035 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H, Ar), 8.17 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, Ar), 8.435 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H, Ar), 8.55 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 43.55, 47.91, 65.00, 111.22, 111.95, 123.14, 123.65, 124.08, 124.28, 125.03, 128.98, 129.61, 130.00, 130.78, 131.30, 138.26, 141.04, 148.64, 149.10 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3300, 3086, 2257, 2215, 1609, 1526, 1357, 1110, 858, 712$ см⁻¹. MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[M - C_{10}H_5N_3O_2]^+$ (2), 284 (31), 199 (100), 169 (25), 153 (61), 150 (30), 141 (47), 126 (62), 114 (21), 99 (18).

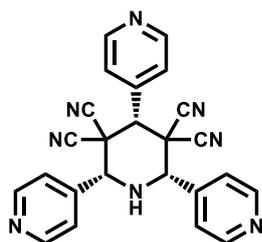
2,4,6-трис(3-пиридинил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**4i**).



Выход *Способ 1*: 1,17 г (94%). *Способ 2*: 1,15 г (92%). *Способ 3*: (44%). Белый порошок. $T_{пл}$ 174-175 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4.94 (с, 2H, CH), 5.23 (с, 1H, CH), 5.26 (с, 1H, NH), 7.60 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H, Ar), 7.74 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H, Ar), 8.18 (д, $J = 7,7$ Гц,

2H, Ar), 8.39 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H, Ar), 8.72 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H, Ar), 8.84 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H, Ar), 8.88 (с, 2H, Ar), 8.99 (с, 1H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 44.3, 46.3, 111.6, 112.3, 123.7, 124.8, 128.2, 130.3, 135.8, 136.2, 149.3, 150.3, 151.3, 152.2 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3310, 3150, 2929, 2251, 1578, 1485, 1434, 1150, 1029, 722$ cm^{-1} MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_5\text{N}_5]^+$ (49), 155 (100), 128 (44), 106 (29), 105 (20), 104 (76), 101 (39), 100 (20), 75 (47).

2,4,6-трис(4-пиридинил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (4k).



Выход Способ 2: 0,77 г (62%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 139-140 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 4.88 (с, 2H, CH), 5.19 (с, 1H, CH), 5.22 (с, 1H, NH), 7.73 (д, $J = 5,8$ Гц, 4H, Ar), 7.86 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H, Ar), 8.77 (д, $J = 5,8$ Гц, 4H, Ar), 8.91 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 43.0, 47.6, 64.4, 111.2, 112.0, 122.8, 140.1, 142.7, 149.9, 151.4 м.д. ИК (KBr): $\nu = 3394, 3156, 2963, 2255, 1604, 1563, 1421, 1144, 831, 813$ cm^{-1} . MS (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3]^+$ (0,3), 196 (3), 155 (100), 128 (47), 106 (27), 104 (42), 101 (32), 79 (20), 76 (20), 75 (27), 63 (13).

3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.2

Синтез (2*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов (способ 1):

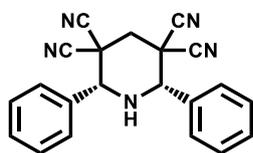
Смесь арилметиленмалонодинитрила **1** (6 ммоль), параформальдегида **7a** (84 мг, 3 ммоль) и ацетата аммония **3a** (462 мг, 6 ммоль) кипятили в метаноле (10 мл) в течение 2 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до -10 °С в течении 30 минут. Осадок фильтровали и высушивали с получением чистого 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8**. Данным способом были синтезированы соединения **8a-b**, **8g**, **8i**, **8l-m**. Арилметиленмалонодинитрилы **1** получали путем конденсации Кневенагеля ароматических альдегидов **2** и малононитрила **6a** с применением ацетата натрия в качестве катализатора [104].

Синтез (2*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов (способ 2):

Смесь ароматического альдегида **2** (10 ммоль), параформальдегида **7a** (0.15 г, 5 ммоль), малонодинитрила **6a** (0.66 г, 10 ммоль) и ацетата аммония **3a** (0.77 г, 6 ммоль) кипятили в метаноле (10 мл) в течение 2 часов. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинах фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Далее реакционную смесь охлаждали до -10 °С в течении 15 минут. Осадок фильтровали и высушивали с получением чистого 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина. Данным способом были синтезированы пиперидины **8a**, **8e-g**, **8i**, **8l-n**.

Пиперидины **8-b** были синтезированы ранее [98].

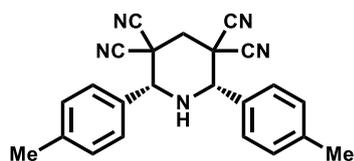
(2*RS*,6*SR*)-2,6-бисфенил-3,3,5,5-тетрацианпиперидин (8a).



Выход Выход Способ 1: 1.71 г (63%). Способ 2: 1.38 г (82%). Белый порошок. $T_{пл}$ 216–217 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 3.52 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH₂), 4.02 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH₂), 4.55 (с, 1H, CH), 4.62 (с, 2H, CH, NH), 7.45–7.71 (м, 10H, Ar) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 35.7 (1C), 37.5 (2C), 64.8 (2C), 112.3 (2C), 113.7 (2C), 128.0 (3C), 128.4 (3C), 129.6 (3C), 135.4 (3C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3387, 3063, 2979, 2253, 1461, 1442, 1424, 1130, 1031, 701$ см⁻¹. МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 337

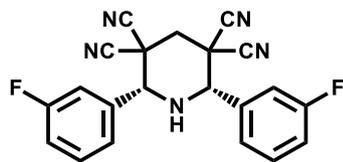
[M]⁺ (22), 259 (100), 194 (49), 154 (20), 127 (16), 117 (36), 105 (91), 104 (81), 89 (16), 78 (65). Вычислено для C₂₁H₁₅N₅ (%): C, 74.76; H, 4.48; N, 20.76; найдено (%): C, 74.64; H, 4.56; N, 20.82.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(4-метилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8b**).



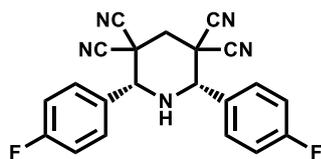
Выход *Способ 1*: 0.81 г (74%). *Способ 2*: 1.30 г (71%). Белый порошок. T_{пл} 217–218 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2.36 (с, 3H, CH₃), 3.46 (д, *J* = 14.3 Гц, 1H, CH₂), 3.96 (д, *J* = 14.3 Гц, 1H, CH₂), 4.36 (с, 1H, CH), 4.55 (с, 2H, CH+NH), 7.30 (д, *J* = 7.3 Гц, 4H, Ar), 7.52 (д, *J* = 7.3 Гц, 4H, Ar) м.д. ¹³CNMR (ДМСО-*d*₆): 20.8 (2C), 35.6 (1C), 37.6 (2C), 64.7 (2C), 112.4 (2C), 113.9 (2C), 127.9 (2C), 128.9 (2C), 130.1 (2C), 130.7 (2C), 132.6 (2C), 139.2 (2C) м.д. ИК (KBr): ν = 3378, 2974, 2253, 1516, 1431, 1246 см⁻¹. МС (ЭУ, 70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность, %) = 365 [M]⁺ (25), 287 (56), 222 (100), 168 (39), 182 (37), 119 (79), 118 (45). Вычислено для C₂₁H₁₅N₅ (%): C, 75.59; H, 5.24; N, 19.16; найдено (%): C, 75.58; H, 5.25; N, 19.14.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(3-фторфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8e**).



Выход *Способ 2*: 1.34 г (72%). T_{пл} 233–234 °С. Белый порошок. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 3.48 (д, *J* = 13.8 Гц, 1H, CH₂), 4.05 (д, *J* = 13.8 Гц, 1H, CH₂), 4.67 (с, 2H, CH), 4.73 (с, 1H, NH), 7.35 (дд, *J*₁ = 8.2 Гц, *J*₂ = 1.8 Гц, 2H, Ar), 7.42–7.50 (м, 4H, Ar), 7.57 (д, *J* = 6.4 Гц, 2H, Ar) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 35.3 (1C), 37.2 (2C), 63.9 (2C), 112.2 (2C), 113.5 (2C), 114.8 (д, ²*J*_{C-F} = 21.0 Гц, 2C), 116.7 (д, ²*J*_{C-F} = 21.0 Гц, 2C), 124.5 (д, ⁴*J*_{C-F} = 2.3 Гц, 2C), 130.5 (д, ³*J*_{C-F} = 8.9 Гц, 2C), 137.8 (д, ³*J*_{C-F} = 7.7 Гц, 2C), 161.8 (д, ¹*J*_{C-F} = 244.4 Гц, 2C) м.д. ИК (KBr): ν = 3384, 2952, 1592, 2251, 1592, 1491, 1438, 1276, 1257, 1240, 800 см⁻¹. МС (ЭУ, 70 эВ): *m/z* (относительная интенсивность, %) = 373 [M]⁺ (17), 295 (100), 231 (18), 230 (71), 201 (9), 172 (34), 123 (89), 122 (65), 107 (12), 96 (29). Вычислено для C₂₁H₁₃F₂N₅ (%): C, 67.56; H, 3.51; N, 18.76; найдено (%): C, 67.48; H, 3.56; N, 18.84.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(4-фторфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8f**).

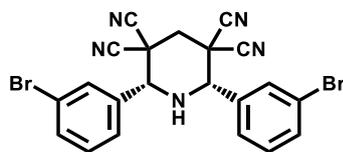


Выход Способ 2: 1.47 г (79%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 187–188 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 3.47 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂), 4.03 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, CH₂), 4.63 (с, 2H, CH, NH), 7.37 (т, $J = 8.8$ Гц, 4H, Ar), 7.61 (дд, $^1J = 5.9$ Гц, $^2J = 2.2$ Гц, 4H, Ar) м.д.

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 35.3 (1C), 37.5 (2C), 64.0 (2C), 112.3 (2C), 113.6 (2C), 115.3 (д, $^2J_{\text{C,F}} = 21.0$ Гц, 4C), 130.3 (д, $^3J_{\text{C,F}} = 8.9$ Гц, 4C), 131.6 (д, $^4J_{\text{C,F}} = 2.2$ Гц, 2C), 162.8 (д, $^1J_{\text{C,F}} = 246.6$ Гц, 2C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3352, 2925, 2252, 1606, 1516, 1254$ см⁻¹. МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 373 [M]⁺ (8), 295 (33), 231 (13), 230 (63), 173 (11), 145 (21), 123 (100), 122 (63), 96 (20), 95 (16). Вычислено для C₂₁H₁₃F₂N₅: C, 67.56; H, 3.51; F, 10.18; N, 18.76; найдено (%): C, 67.53; H, 3.52; F, 10.17; N, 18.75.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(3-бромфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8g**).

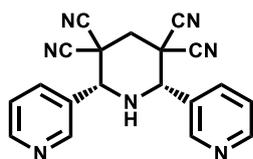


Выход Способ 1: 1.06 г (72%). Способ 2: 1.60 г (65%). Белый

порошок. $T_{\text{пл}}$ 222–223 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 3.45 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH₂), 4.04 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH₂),

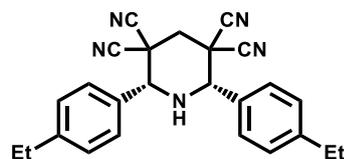
4.64 (с, 2H, CH), 4.78 (с, 1H, NH), 7.49 (дд, $^1J = 8.8$ Гц, $^2J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.61 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.71 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.84 (с, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 35.3 (1C), 37.2 (2C), 63.8 (2C), 112.1 (2C), 112.3 (2C), 113.4 (2C), 127.2 (2C), 130.4 (4C), 131.5 (2C), 137.2 (2C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3330, 2983, 2948, 1595, 1570, 1476, 1437, 1263, 1074, 797$ см⁻¹. МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 495 [M]⁺ (6), 417 (39), 352 (26), 349 (8), 273 (9), 234 (30), 232 (29), 185 (100), 183 (86), 153 (30). Вычислено для (%): C₂₁H₁₃Br₂N₅: C, 50.94; H, 2.65; N, 14.14; найдено (%): C, 50.98; H, 2.61; N, 14.07.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(3-пиридинил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8i**).



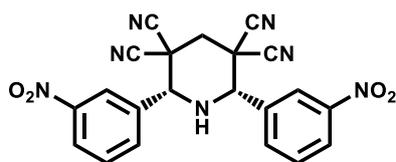
Выход Способ 1: 0.93 г (92%). Способ 2: 1.47 г (87%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 197–198 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.54 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.09 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.75 (с, 2H, CH), 4.90 (с, 1H, NH), 7.58 (дд, $^1J = 4.3$ Гц, $^2J = 5.1$ Гц, 2H, Ar), 8.10 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 8.71 (д, $J = 4.4$ Гц, 2H, Ar), 8.82 (с, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 34.9 (1C), 37.3 (2C), 62.6 (2C), 112.1 (2C), 113.4 (2C), 123.6 (2C), 130.9 (2C), 135.9 (2C), 149.1 (2C), 151.1 (2C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3332, 2968, 2253, 1578, 1482, 1453, 1432, 1342, 1027, 801$ cm^{-1} . МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 339 $[\text{M}]^+$ (8), 261 (90), 196 (100), 155 (33), 128 (43), 106 (72), 105 (64), 80 (33), 78 (45), 52 (29). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_7$ (%): С, 67.25; Н, 3.86; N, 28.89; найдено (%): С, 67.21; Н, 3.92; N, 28.87.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(4-этилфенил)-тетрацианопиперидин (**8l**).



Выход Способ 1: 0.91 г (77%). Способ 2: 1.49 г (76%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 210–211 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H, 2CH_3), 2.67 (кв, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2CH_2), 3.48 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 3.99 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.43 (с, 1H, CH), 4.56 (с, 2H, CH, NH), 7.36 (д, $J = 7.3$ Гц, 4H, Ar), 7.56 (д, $J = 7.3$ Гц, 4H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.3 (2C), 27.8 (2C), 35.6 (1C), 37.5 (2C), 64.7 (2C), 112.4 (2C), 113.9 (2C), 127.7 (2C), 128.0 (2C), 129.0 (2C), 130.8 (2C), 132.8 (2C), 145.3 (2C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 1371, 2974, 2933, 2874, 1614, 1515, 1434, 1376, 1131, 832$ cm^{-1} . МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 393 $[\text{M}]^+$ (19), 315 (39), 250 (97), 221 (31), 182 (37), 167 (46), 133 (100), 91 (30), 77 (16), 51 (15). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5$: С, 76.31; Н, 5.89; N, 17.80; найдено (%): С, 76.27; Н, 5.93; N, 17.84.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(3-нитрофенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8m**).

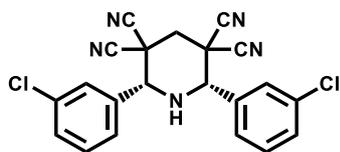


Выход Способ 1: 0.83 г (65%). Способ 2: 1.32 г (62%).

Белый порошок. $T_{пл}$ 225–226 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.54 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.16 (д, $J =$

13.9 Гц, 1H, CH_2), 4.92 (с, 2H, CH), 5.10 (с, 1H, NH), 7.89 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 8.14 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 8.41 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, Ar), 8.55 (с, 2H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 35.1 (1C), 37.1 (2C), 63.7 (2C), 112.0 (2C), 113.3 (2C), 122.8 (2C), 124.9 (2C), 130.4 (2C), 135.2 (2C), 136.9 (2C), 147.6 (2C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3315, 3079, 2835, 2344, 1528, 1484, 1441, 1351, 1295, 822$ cm^{-1} . МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 427 $[\text{M}]^+$ (1), 349 (10), 284 (100), 238 (11), 199 (52), 153 (74), 150 (73), 126 (38), 104 (25). Вычислено для (%): $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}_4$: C, 59.02; H, 3.07; N, 22.94; найдено (%): C, 58.99; H, 3.11; N, 22.87.

(2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(3-хлорфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин (**8n**).



Выход Способ 1: 1.50 г (74%). Способ 2: 1.50 г (74%). Белый

порошок. $T_{пл}$ 233–234 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.48 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2), 4.07 (д, $J = 13.9$ Гц, 1H, CH_2),

4.67 (с, 2H, CH), 4.79 (с, 1H, NH), 7.52–7.76 (м, 8H, Ar) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 35.3 (1C), 37.2 (2C), 63.9 (2C), 112.1 (2C), 113.5 (2C), 127.1 (2C), 127.7 (2C), 129.8 (2C), 130.4 (2C), 133.1 (2C), 137.3 (2C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3335, 2984, 2950, 1598, 1575, 1479, 1437, 1264, 1084, 799$ cm^{-1} . МС (ЭУ, 70 эВ): m/z (относительная интенсивность, %) = 405 $[\text{M}, \text{Cl}^{35}]^+$ (21), 329 (58), 327 (98), 264 (68), 262 (95), 227 (17), 188 (37), 153 (45), 139 (100), 112 (29). Вычислено для (%): $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5$: C, 62.08; H, 3.23; N, 17.24; найдено (%): C, 62.04; H, 3.29; N, 17.28.

3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.3

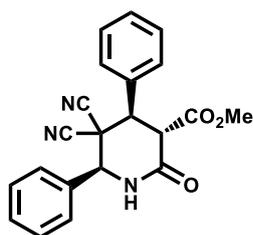
Синтез эфиров (3SR,4RS,6SR)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот 9 (способ 1)

Смесь арилметиленмалонодинитрила **1** (3 ммоль), диалкилмалоната **6e-g** (3 ммоль), ароматического альдегида **2** (3 ммоль), малонодинитрила **6a** (2 ммоль) и ацетата аммония **3a** (6 ммоль, 0,46 г) кипятили в метаноле (10 мл) в течение двух часов. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинах фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Реакционную смесь охлаждали до - 10 °С 30 минут. Целевые соединения выделяли простым фильтрованием реакционной смеси. Арилметиленмалонодинитрилы **1** получали путем конденсации Кневенагеля ароматических альдегидов **2** и малононитрила **6a** с применением ацетата натрия в качестве катализатора [104].

Синтез эфиров (3SR,4RS,6SR)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот 9 (способ 2)

Смесь ароматического альдегида (4 ммоль), диалкилмалоната (2 ммоль), малононитрила (2 ммоль) и ацетата аммония (4 ммоль, 308 мг) кипятили в метаноле (5 мл) в течение двух часов или перемешивали при комнатной температуре 7 дней (см. Таблица 14). Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинах фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Реакционную смесь охлаждали до - 10 °С 30 минут. Целевые соединения выделяли простым фильтрованием реакционной смеси.

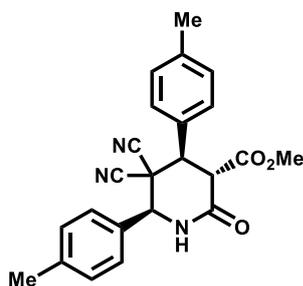
Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-2-оксо-4,6-бисфенил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (9a).



Выход *Способ 1*: 0.90 г (84%). *Способ 2*: 0.603 г (84%). Белый порошок. $T_{пл}$ 261-263 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 3.50 (с, 3H, CH₃), 4.23 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.60 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.70 (с, 1H, CH), 7.41-7.60 (м, 10H, Ar), 9.12 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C

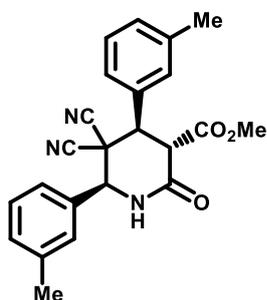
ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 46.4 (1C), 47.0 (1C), 50.9 (1C), 52.5 (1C), 60.0 (1C), 111.8 (1C), 112.3 (1C), 128.0 (2C), 128.2 (2C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (1C), 130.1 (1C), 134.0 (1C), 134.1 (1C), 165.1 (1C), 167.6 (1C) м.д. ИК (KBr): ν = 3183, 3074, 2361, 2264, 1747, 1666, 1167 см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 360.1331, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₇N₃O₃ 360.1348.

Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-4,6-бис(4-метилфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (9b).



Выход *Способ 1*: 0.88 г (76%). *Способ 2*: 0.588 г (76%). Белый порошок. T_{пл} 242-244 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.35 (с, 3H, CH₃), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 4.17 (д, *J* = 13.2 Гц, 1H, CH), 4.54 (д, *J* = 13.2 Гц, 1H, CH), 5.63 (с, 1H, CH), 7.30 (дд, *J*¹ = 8.1 Гц, *J*² = 3.7 Гц, 4H, Ar), 7.40 (д, *J* = 7.3 Гц, 4H, Ar), 9.06 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 20.6 (1C), 20.7 (1C), 46.0 (1C), 47.3 (1C), 50.9 (1C), 52.5 (1C), 59.7 (1C), 111.9 (1C), 112.4 (1C), 127.8 (2C), 128.0 (2C), 129.1 (2C), 129.7 (2C), 130.9 (1C), 131.2 (1C), 139.1 (1C), 139.7 (1C), 165.2 (1C), 167.6 (1C) м.д. ИК (KBr): ν = 3324, 3053, 2923, 2245, 1729, 1676, 1307 см⁻¹. Найдено (M+Na)⁺ 410.1463, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₁N₃O₃ 410.1481.

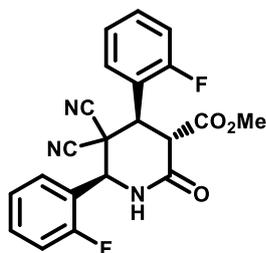
Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-4,6-бис(3-метилфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (9c).



Выход *Способ 2*: 0.627 г (81%). Белый порошок. T_{пл} 273-275 °С. ¹H NMR (500.13 МГц DMSO-*d*₆): 2.36 (с, 3H, CH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.54 (с, 3H, OCH₃), 4.21 (д, 1H, *J* = 12.5 Гц, CH), 4.56 (д, 1H, *J* = 12.5 Гц, CH), 5.66 (с, 1H, CH), 7.27 (д, *J* = 6.6 Гц, 1H, Ar), 7.31-7.46 (м, 7H, Ar), 9.10 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 20.8 (1C), 21.0 (1C), 46.3 (1C), 46.9 (1C), 50.9 (1C), 52.6 (1C), 59.9 (1C), 111.8 (1C), 112.3 (1C), 125.1 (1C), 125.2 (1C), 128.4 (1C), 128.5 (1C), 128.9 (1C), 129.0 (1C), 130.3 (1C), 130.7 (1C), 133.9 (1C), 134.1 (1C), 137.8 (1C), 138.3 (1C), 165.1 (1C),

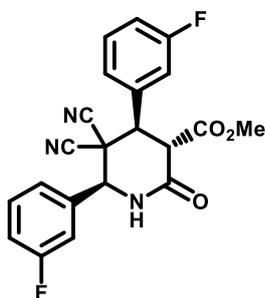
167.6 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3185, 3073, 2952, 2344, 1748, 1669, 1279, 1164 \text{ cm}^{-1}$.
Найдено $(M+H)^+$ 388.1655, HRMS (ESI): посчитано для $C_{23}H_{21}N_3O_3$ 388.1661.

Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-2-оксо-4,6-бис(2-фторфенил)-5,5-дициано пиперидин-3-карбоновой кислоты (9d).



Выход *Способ 2*: 0.418 г (53%). Белый порошок. $T_{\text{пл}} 269-271 \text{ }^\circ\text{C}$.
 ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.54 (с, 3H, OCH₃), 4.37 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, CH), 5.08 (д, $J = 12.8$ Гц, 1H, CH), 6.23 (с, 1H, CH), 7.31-7.44 (м, 4H, Ar), 7.53 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H, Ar), 7.65 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.75 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 9.08 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.3 (1C), 50.0 (1C), 52.6 (1C), 53.4 (1C), 111.6 (1C), 111.9 (1C), 115.9 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 17.2$ Гц) (1C), 116.2 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 17.2$ Гц) (1C), 120.9 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 11.7$ Гц) (1C), 121.3 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 11.7$ Гц) (1C), 124.6 (д, $J^4_{\text{C-F}} = 3.3$ Гц) (1C) 124.6 (д, $J^4_{\text{C-F}} = 3.3$ Гц) (1C), 129.5 (2C), 132.0 (д, $J^2_{\text{C-F}} = 29.9$ Гц) (1C), 132.1 (д, $J^2_{\text{C-F}} = 29.9$ Гц) (1C), 160.1 (д, $J^1_{\text{C-F}} = 248.8$ Гц) (1C), 160.4 (д, $J^1_{\text{C-F}} = 248.8$ Гц) (1C), 164.9 (1C), 167.2 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3448, 3046, 2923, 2345, 1734, 1684, 1494, 1289 \text{ cm}^{-1}$.
Найдено $(M+H)^+$ 396.1141, HRMS (ESI): посчитано для $C_{21}H_{15}F_2N_3O_3$ 396.1160.

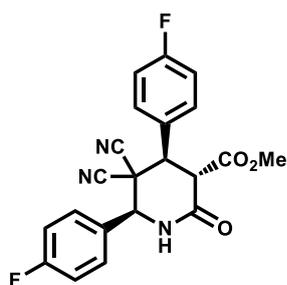
Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-2-оксо-4,6-бис(3-фторфенил)-5,5-дициано пиперидин-3-карбоновой кислоты (9e).



Выход *Способ 1*: 0.85 г (72%). Белый порошок. $T_{\text{пл}} 256-258 \text{ }^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.56 (с, 3H, OCH₃), 4.38 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 4.69 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 5.74 (с, 1H, CH), 7.34 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (дд, $J_1=4.4$ Гц, $J_2=8.1$ Гц), 7.54-7.66 (м, 2H, Ar) 9.21 м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.0 (1C), 46.5 (1C), 50.5 (1C), 52.7 (1C), 59.3 (1C), 111.4 (1C), 112.1 (1C), 114.8 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 22.7$ Гц) (1C), 115.3 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 22.7$ Гц) (1C) 116.8 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 20.5$ Гц) (1C), 117.2 (д, $J^3_{\text{C-F}} = 20.5$ Гц) (1C), 124.4 (д, $J^4_{\text{C-F}} = 2.2$ Гц) (1C), 124.7 (д, $J^4_{\text{C-F}} = 2.2$ Гц) (1C), 131.2 (д, $J^2_{\text{C-F}} = 32.6$ Гц) (1C), 131.3 (д, $J^2_{\text{C-F}} = 32.6$ Гц) (1C), 136.6 (2C), 161.9

(д, $J_{C-F} = 244.9$ Гц) (1С), 162.1 (д, $J_{C-F} = 244.9$ Гц) (1С), 165.0 (1С), 167.5 (1С) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3663, 3468, 3206, 3063, 2361, 2258, 1748, 1658, 1592, 1456, 1258$ cm^{-1} . Найдено $(M+H)^+$ 396.1142, HRMS (ESI): посчитано для $C_{21}H_{15}F_2N_3O_3$ 396.1160.

Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дициано пиперидин-3-карбоновой кислоты (9f).

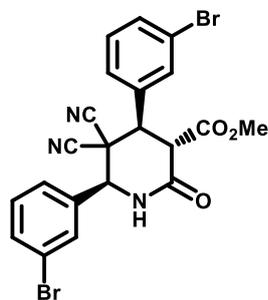


Выход Способ 1: 0.85 г (72%). Белый порошок. $T_{пл}$ 255-257 °С.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.53 (с, 3H, OCH₃), 4.27 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.65 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.71 (с, 1H, CH), 7.34 (т, $J_1 = 8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.36 (ddd, $J_1 = 13.9$ Гц, $J_2 = 5.9$ Гц, $J_3 = 2.9$ Гц), 7.59 (ddd, $J_1 = 8.8$ Гц, $J_2 = 5.7$ Гц, $J_3 = 2.9$ Гц) м.д. ^{13}C

ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.6 (1С), 47.0 (1С), 50.8 (1С), 52.6 (1С), 59.2 (1С), 111.6 (1С), 112.2 (1С), 115.7 (д, $^2J_{C,F} = 21.5$ Гц) (2С), 116.2 (д, $^2J_{C,F} = 21.5$ Гц) (2С), 130.2 (д, $^4J_{C,F} = 3.3$ Гц) (1С), 130.3 (д, $^4J_{C,F} = 3.3$ Гц) (1С), 130.4 (д, $^3J_{C,F} = 8.9$ Гц) (2С), 130.6 (д, $^3J_{C,F} = 8.9$ Гц) (2С), 162.6 (д, $^1J_{C,F} = 246.6$ Гц) (1С), 163.0 (д, $^1J_{C,F} = 246.6$ Гц) (1С), 165.0 (1С), 167.6 (1С) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3170, 3046, 2922, 2361, 2254, 1734, 1677, 1607, 1513, 1297, 1241, 1162$ cm^{-1} . Найдено $(M+H)^+$ 396.1148, HRMS (ESI): посчитано для $C_{21}H_{15}F_2N_3O_3$ 396.1160.

Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-4,6-бис(3-бромфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (9g).



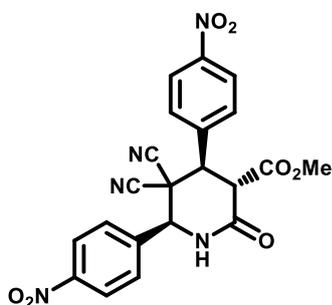
Выход Способ 2 0.724 г (70%). Белый порошок. $T_{пл}$ 265-267 °С.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.56 (с, 3H, OCH₃), 4.37 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 4.66 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 5.69 (с, 1H, CH), 7.45-7.80 (м, 8H, Ar), 9.19 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-

d_6) δ : 45.7 (1С), 46.5 (1С), 50.3 (1С), 52.7 (1С), 59.1 (1С), 111.3 (1С), 112.0 (1С), 121.7 (1С), 122.2 (1С), 127.1 (1С), 127.2 (2С), 130.6 (1С), 131.0 (1С), 131.4 (2С), 132.7 (1С), 133.2 (1С), 136.4 (1С), 164.9 (1С), 167.5 (1С) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3181, 3070, 2923, 2253, 1746, 1667, 1436, 1269, 1168$ cm^{-1} . Найдено $(M+H)^+$

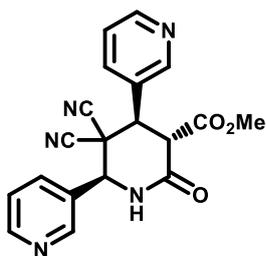
517.9524, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅Br₂N₃O₃ 517.9538.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-нитрофенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9h**).



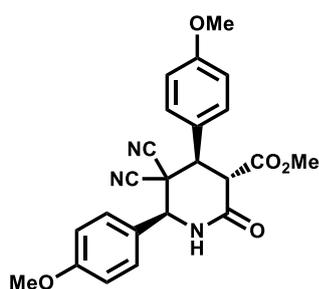
Выход Способ 2: 0.92 г (68%). Способ 2: 0.62 г (69%). Белый порошок. T_{пл} 267-269 °C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 3.55 (с, 3H, OCH₃), 4.46 (д, 1H, *J* = 12.5 Гц, CH), 4.92 (д, 1H, *J* = 12.5 Гц, CH), 5.93 (с, 1H, CH), 7.82 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 7.88 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.35 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 8.41 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H, Ar), 9.35 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 45.5 (1C), 45.6 (1C), 50.1 (1C), 52.8 (1C), 59.1 (1C), 110.9 (1C), 111.6 (1C), 123.8 (2C), 124.3 (2C), 129.6 (2C), 130.0 (2C), 140.47 (1C), 140.52 (1C), 148.3 (1C), 148.6 (1C), 164.6 (1C), 167.2 (1C) м.д. ИК (KBr): ν = 3048, 2919, 2345, 2251, 1733, 1675, 1528, 1353, 1298 см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 450.1031, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅N₅O₇ 450.1050.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бис(пиридин-3-ил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9i**).



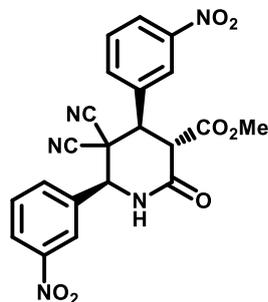
Выход Способ 1: 0.81 г (75%). Способ 2: 0.505 г (70%). Белый порошок. T_{пл} 254-255 °C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 3.55 (с, 3H, OCH₃), 4.48 (д, 1H, *J* = 12.5 Гц, CH), 4.76 (д, 1H, *J* = 12.5 Гц, CH), 5.82 (с, 1H, CH), 7.52 – 7.65 (м, 2H, Ar), 7.95 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 8.09 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H, Ar), 8.65 – 8.78 (м, 4H, Ar), 9.27 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 44.1 (1C), 46.6 (1C), 50.0 (1C), 52.8 (1C), 57.9 (1C), 111.2 (1C), 112.0 (1C), 123.9 (1C), 124.2 (1C), 129.7 (1C), 129.8 (1C), 135.5 (1C), 135.7 (1C), 149.0 (1C), 149.9 (1C), 151.0 (1C), 151.4 (1C), 165.0 (1C), 167.5 (1C) м.д. ИК (KBr): ν = 3175, 3046, 2945, 2346, 2254, 1731, 1682, 1435, 1317 см⁻¹. Найдено (M+Na)⁺ 384.1056, HRMS (ESI): посчитано для C₁₉H₁₅N₅O₃ 384.1073.

Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-4,6-бис(2-метоксифенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9j**).



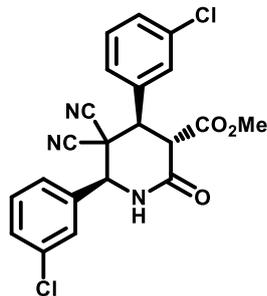
Выход Способ 2: 0.436 г (52%). Белый порошок. $T_{пл}$ 195-197 °С. 1H NMR (500.13 МГц DMSO- d_6): 3.54 (с, 3H, OCH₃), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.17 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 4.53 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 5.62 (с, 1H, CH), 7.07-7.10 (дд, $J_1 = 8.18$ Гц, $J_2 = 5.1$ Гц, 4H, Ar), 7.46 (д, $J = 8.1$ Гц, 4H, Ar), 9.06 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.7 (1C), 47.7 (1C), 51.0 (1C), 52.5 (1C), 55.1 (1C), 55.2 (1C), 59.4 (1C), 112.0 (1C), 112.5 (1C), 114.0 (2C), 114.5 (2C), 125.8 (1C), 126.0 (1C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 159.9 (1C), 160.5 (1C), 165.2 (1C), 167.7 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3179, 3060, 2918, 2345, 1737, 1671, 1611, 1515, 1257$ см⁻¹. HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₁N₃O₅ 420.1559; найдено (M+H) 420.1555.

Метилловый эфир (3SR,4RS,6SR)-4,6-бис(3-нитрофенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9m**).



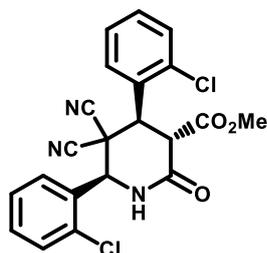
Выход Способ 2: 0.736 г (82%). Белый порошок. $T_{пл}$ 258-259 °С. 1H NMR (500.13 МГц DMSO- d_6): 3.56 (с, 3H, CH₃), 4.58 (д, 1H, $J = 12.8$ Гц, CH), 4.96 (д, 1H, $J = 12.8$ Гц, CH), 5.92 (с, 1H, CH), 7.87 (т, $J = 7.9$, 2H, Ar), 7.90 (т, $J = 7.9$, 2H, Ar), 8.01 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 8.13 (д, $J = 7.6$, 1H, Ar), 8.34-8.46 (м, 4H, Ar), 9.39 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.7 (1C), 46.3 (1C), 50.2 (1C), 52.8 (1C), 59.1 (1C), 111.0 (1C), 111.8 (1C), 122.7 (1C), 123.7 (1C), 124.8 (1C), 125.3 (1C), 130.7 (2C), 131.2 (1C), 134.4 (1C), 134.8 (1C), 135.8 (1C), 147.6 (1C), 148.0 (1C), 164.8 (1C), 167.3 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3309, 3072, 2947, 2881, 2377, 1722, 1539, 1351$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 450.1044, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅N₅O₇ 450.1044.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бис(3-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9n**).



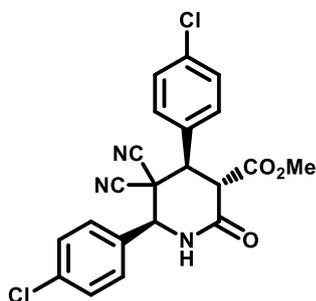
Выход *Способ 1*: 1.05 г (82%). *Способ 2*: 0.676 г (79%). Белый порошок. $T_{пл}$ 256-258 °С. 1H NMR (500.13 МГц DMSO- d_6): 3.56 (с, 3H, CH₃), 4.40 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.68 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.71 (с, 1H, CH), 7.49-7.66 (м, 8H, Ar), 9.20 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.8 (1C), 46.5 (1C), 50.8 (1C), 52.7 (1C), 59.3 (1C), 111.3 (1C), 112.0 (1C), 126.9 (2C), 127.8 (1C), 128.5 (1C), 129.8 (2C), 130.3 (1C), 130.7 (1C), 131.2 (1C), 133.3 (1C), 133.7 (1C), 136.2 (1C), 164.9 (1C), 167.5 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3181, 3072, 2952, 2362, 2344, 1748, 1667$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 428.0555, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₃ 428.0569.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бис(2-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9o**).



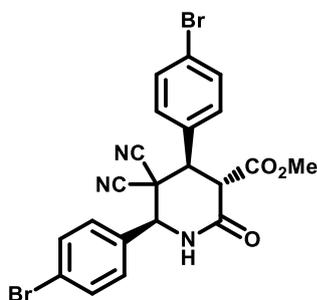
Выход *Способ 1*: 0.85 г (66%). Белый порошок. $T_{пл}$ 272-274 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.53 (с, 3H, CH₃), 4.40 (д, $J = 13.2$, 1H, CH), 5.23 (д, $J = 13.2$, 1H, CH), 6.25 (с, 1H, CH), 7.50 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 7.54 – 7.64 (м, 4H, Ar), 7.74 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, Ar), 7.84 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, Ar), 9.07 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 42.3 (1C), 44.7 (1C), 50.8 (1C), 52.6 (1C), 56.1 (1C), 111.2 (1C), 111.5 (1C), 127.7 (2C), 128.1 (1C), 128.2 (1C), 129.7 (1C), 130.0 (1C), 130.3 (1C), 131.2 (2C), 131.8 (1C), 133.4 (1C), 134.7 (1C), 164.8 (1C), 166.9 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3172, 3036, 2914, 2252, 1738, 1677, 1440, 1286$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 428.0568, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₃ 428.0569.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бис(4-хлорфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9p**).



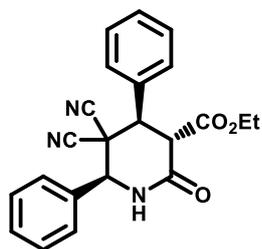
Выход Способ 1: 0.92 г (72%). Способ 2: 0.616 г (72%). Белый порошок. $T_{пл}$ 251-252 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.54 (с, 3H, CH₃), 4.29 (д, J = 12.1 Гц, 1H, CH), 4.66 (д, J = 12.1 Гц, 1H, CH), 5.72 (с, 1H, CH), 7.43-7.69 (м, 8H, Ar), 9.18 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.6 (1C), 46.5 (1C), 50.5 (1C), 52.6 (1C), 59.1 (1C), 111.4 (1C), 112.0 (1C), 128.8 (2C), 129.3 (2C), 129.8 (2C), 130.1 (2C), 132.7 (1C), 132.8 (1C), 134.5 (1C), 134.9 (1C), 164.9 (1C), 167.4 (1C) м.д. ИК (KBr): ν = 3168, 3043, 2921, 2610, 1732, 1676, 1495, 1298, 1093 cm^{-1} . Найдено (M+H)⁺ 428.0557, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅Cl₂N₃O₃ 428.0569.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-бромфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9q**).



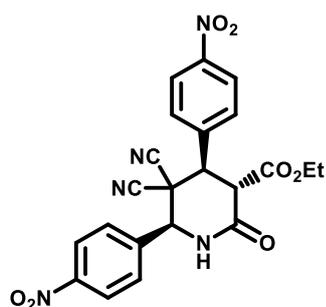
Выход Способ 1: 1.43 г (92%). Способ 2: 0.931 г (90%). Белый порошок. $T_{пл}$ 268-269 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.54 (с, 3H, OCH₃), 4.27 (д, 1H, J = 12.5 Гц, CH), 4.65 (д, 1H, J = 12.5 Гц, CH), 5.70 (с, 1H, CH), 7.70-7.77 (м, 7H, Ar), 7.86 (с, 1H, Ar), 9.17 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 45.7 (1C), 46.4 (1C), 50.5 (1C), 52.7 (1C), 59.3 (1C), 111.4 (1C), 112.1 (1C), 123.2 (1C), 123.6 (1C), 130.1 (2C), 130.4 (2C), 131.8 (2C), 132.3 (2C), 133.2 (1C), 133.3 (1C), 165.0 (1C), 167.5 (1C) м.д. ИК (KBr): ν = 3089, 2951, 2259, 1749, 1694, 1492, 1170 cm^{-1} . Найдено (M+H)⁺ 517.9541, HRMS (ESI): посчитано для C₂₁H₁₅Br₂N₃O₃ 517.9538.

Этиловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бисфенил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9r**).



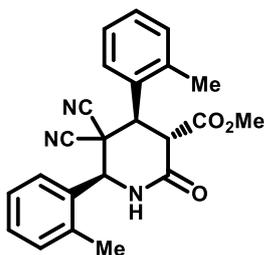
Выход *Способ 1*: 0.86 г (75%). *Способ 2*: 0.560 г (75%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 235-237 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.93 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_3), 3.99 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7.3$ Гц), 4.19 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 4.62 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 5.73 (с, 1H, CH), 7.46-7.54 (м, 10H, Ar), 9.13 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.6 (1C), 46.4 (1C), 46.8 (1C), 51.00 (1C), 60.00 (1C), 61.1 (1C), 111.8 (1C), 112.3 (1C), 128.0 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (1C), 130.1 (1C), 133.9 (1C), 134.1 (1C), 165.2 (1C), 166.9 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3364, 2981, 2347, 1738, 1698, 1175$ cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 374.1501, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ 374.1505.

Этиловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-нитрофенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9s**).



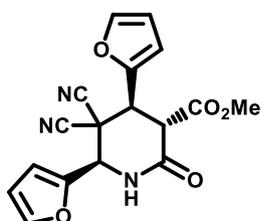
Выход *Способ 1*: 1.03 г (74%). *Способ 2*: 0.62 г (65%). Белый порошок. $T_{\text{пл}}$ 275-276 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.98 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_3), 4.02 (q, $J = 6.6$ Гц, 2H, OCH_2), 4.40 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 4.93 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 5.95 (с, 1H, CH), 7.83 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.90 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.39 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.43 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 9.34 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.7 (1C), 45.5 (1C), 45.8 (1C), 50.3 (1C), 59.2 (1C), 61.5 (1C), 111.0 (1C), 111.7 (1C), 123.9 (2C), 124.3 (2C), 129.6 (2C), 130.1 (2C), 140.0 (1C), 140.6 (1C), 148.3 (1C), 148.7 (1C), 164.7 (1C), 166.5 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3177, 3077, 2920, 2366, 1725, 1675, 1530, 1353, 1289$ cm^{-1} . Найдено $(\text{M}+\text{H})^+$ 464.1186, HRMS (ESI): посчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$ 464.1206.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-бис(2-метилфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9t**).



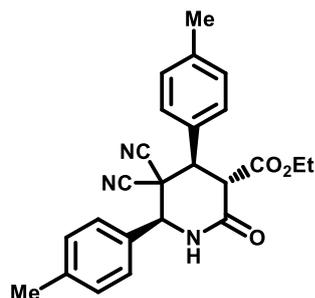
Выход *Способ 2* 0.433 г (56%). Белый порошок. $T_{пл}$ 271-273 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 2.52 (с, 6H, 2CH₃), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 4.25 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 5.04 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 6.31 (с, 1H, CH), 7.27-7.43 (м, 6H, Ar), 7.62-7.67 (д, $J = 5.3$, 2H, Ar), 8.89 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 19.6 (1C), 19.7 (1C), 42.3 (1C), 45.3 (1C), 51.6 (1C), 52.4 (1C), 55.2 (1C), 112.2 (1C), 112.5 (1C), 125.8 (1C), 126.1 (1C), 126.7 (1C), 127.8 (1C), 129.2 (1C), 129.5 (1C), 131.0 (1C), 131.1 (1C), 132.4 (1C), 132.6 (1C), 137.2 (1C), 138.0 (1C), 165.3 (1C), 167.5 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3167, 3035, 2912, 2345, 1728, 1674, 1289$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 388.1664, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₁N₃O₃ 388.1661.

Метилловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бис(фуран-2-ил)-5,5-дициано пиперидин-3-карбоновой кислоты (**9u**).



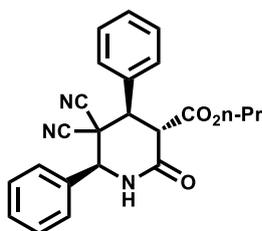
Выход *Способ 2* 0.325 г (48%). Белый порошок. $T_{пл}$ 253-255 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 3.55 (с, 3H, CH₃), 3.98 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 4.86 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.86 (с, 1H, CH), 6.58 (д, $J = 15.4$, 2H, Ar), 6.66 (д, $J = 2.9$, 1H, Ar), 6.70 (д, $J = 3.7$, 1H, Ar), 7.83 (д, $J = 12.5$, 2H, Ar), 9.22 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 40.7 (1C), 43.5 (1C), 50.0 (1C), 52.8 (1C), 54.0 (1C), 110.6 (1C), 111.0 (2C), 111.2 (1C), 111.4 (1C), 111.9 (1C), 144.8 (2C), 146.6 (1C), 147.2 (1C), 163.9 (1C), 167.2 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3157, 3061, 2931, 2346, 2254, 1737, 1677, 1317$ см⁻¹. Найдено (M+Na)⁺ 339.0723, HRMS (ESI): посчитано для C₁₇H₁₃N₃O₅ 362.0747.

Этиловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-метилфенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9v**).



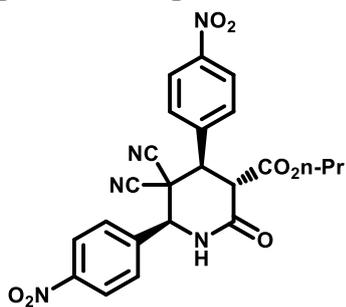
Выход *Способ 2*: 0.529 г (66%). Белый порошок. $T_{пл}$ 267-269 °С. 1H NMR (500.13 МГц DMSO- d_6): 0.97 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 2.33 (с, 3H, CH₃), 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.52 (с, 3H, OCH₃), 3.99 (кв, $J = 6.3$ Гц, 2H, OCH₂), 4.13 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 4.55 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 5.66 (с, 1H, CH), 7.22 (с, 1H, Ar), 7.26-7.46 (м, 6H, Ar), 7.52 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, Ar), 9.07 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.7 (1C), 20.7 (1C), 20.8 (1C), 46.1 (1C), 47.2 (1C), 51.1 (1C), 59.7 (1C), 61.2 (1C), 111.9 (1C), 112.4 (1C), 127.8 (2C), 128.2 (2C), 129.2 (2C), 129.7 (2C), 131.0 (1C), 131.3 (1C), 131.3 (1C), 139.1 (1C), 139.7 (1C), 165.2 (1C), 167.0 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3052, 2922, 1727, 1675, 1296$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 402.1807, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₃N₃O₃ 402.1818.

Пропиловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бисфенил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9w**).



Выход *Способ 2*: 0.480 г (62%). Белый порошок. $T_{пл}$ 262-264 °С. 1H NMR (600.13 МГц DMSO- d_6): 0,68 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.35 (кд, $J_1 = 6.6$ Гц, $J_2 = 1.4$ Гц, 2H, CH₂), 3.91 (т, 2H, OCH₂, $J = 5.9$ Гц), 4.20 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 4.62 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 5.73 (с, 1H, CH), 7.45-7.59 (м, 10H, Ar), 9.12 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9.9 (1C), 21.3 (1C), 46.5 (1C), 47.0 (1C), 51.1 (1C), 60.00 (1C), 66.7 (1C), 111.9 (1C), 112.4 (1C), 128.0 (2C), 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.9 (1C), 130.1 (1C), 133.9 (1C), 134.2 (1C), 165.3 (1C), 167.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3370, 2978, 2345, 2253, 1745, 1697, 1178$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 388.1650, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₁N₃O₃ 388.166

Пропиловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-нитрофенил)-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты (**9x**).



Выход Способ 2: 0.515 г (54%). Белый порошок. $T_{пл}$ 263-265 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 0.70 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), (кд, $J_1 = 4.4$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 2H, CH₂), 3.93 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, OCH₂), 4.43 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 4.93 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 5.96 (с, 1H, CH), 7.85 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.40 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 8.43 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, Ar), 9.34 (с, 1H, NH) м.д. ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 9.8 (1C), 21.3 (1C), 45.5 (1C), 45.8 (1C), 50.4 (1C), 59.2 (1C), 66.9 (1C), 111.0 (1C), 111.7 (1C), 123.9 (2C), 124.3 (2C), 129.6 (2C), 130.1 (2C), 140.6 (1C), 145.9 (1C), 148.3 (1C), 148.7 (1C), 164.7 (1C), 166.7 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3176, 3082, 2936, 2345, 1723, 1674, 1527, 1352$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 478.1346, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₁₉N₅O₇ 478.1363.

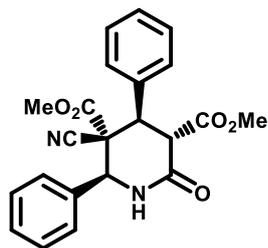
Синтез диэфиров (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот 10 (способ 1)

Реакционную смесь, состоящую из арилметиленцианоацетата **1** (3 ммоль), диалкилмалоната **6e-g** (3 ммоль), ароматического альдегида (3 ммоль) и ацетат аммония **3a** (0.46 г, 6 ммоль) в метаноле (10 мл) кипятили в течение 2 часов. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинках фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С 30 минут. Далее выделение осуществляли простым фильтрованием реакционной смеси. Арилметиленцианоацетаты **1** получали путем конденсации Кневенагеля ароматических альдегидов **2** и алкилцианоацетатов **6b-d** с применением ацетата натрия в качестве катализатора [104].

Синтез диэфиров (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот 10 (способ 2)

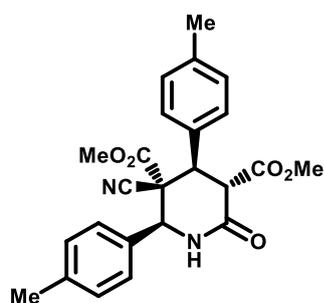
Реакционную смесь, состоящую из ароматического альдегида **2** (4 ммоль), диалкилмалоната **6e-g** (2 ммоль), алкилцианоацетата **6b-d** (2 ммоль) и ацетата аммония **3a** в метаноле (5 мл) перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Мониторинг окончания реакции проводили с помощью ТСХ (EtOAc/гексан 1:5) на пластинках фирмы Merck с предварительно нанесенным покрытием DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С 30 минут. Далее выделение осуществляли простым фильтрованием реакционной смеси.

Диметилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10a**).



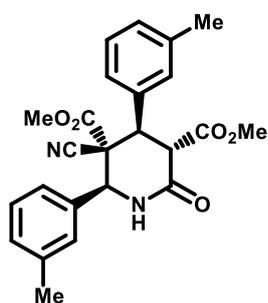
Выход. Способ 1 1.02 г (87%). Способ 2 0.674 г (86%). Белый порошок. $T_{пл}$ 237-239 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.40 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.51 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.10 (д, $J = 12.4$ Гц, 1H, CH), 4.20 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H, CH), 5.41 (с, 1H, CH), 7.36-7.42 (м, 10H, 2Ph), 8.94 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.5 (1C), 52.0 (1C), 52.4 (1C), 53.5 (1C), 58.6 (1C), 60.7 (1C), 114.7 (1C), 127.4 (2C), 127.8 (2C), 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.1 (1C), 129.5 (1C), 134.1 (1C), 134.8 (1C), 164.8 (1C), 165.3 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3176, 3061, 2930, 2245, 1746, 1677, 1457$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 393.1436, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₂₀N₂O₅ 393.1445. m/z (относительная интенсивность, %) = 392 (5, M⁺), 361 (10), 206 (13), 205 (100), 146 (72), 131 (10), 106 (16), 104 (14), 101 (11), 77 (10).

Диметилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-бис(4-метилфенил)-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10b**).



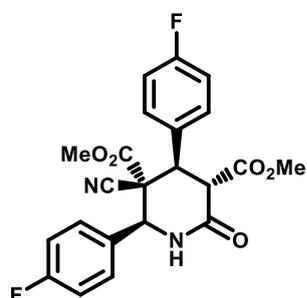
Выход. Способ 1 0.91 г (72%). Способ 2 0.538 г (64%). Белый порошок. $T_{пл}$ 234-236 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.27 (с, 3H, CH₃), 2.31 (с, 3H, CH₃), 3.42 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.50 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.05 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.14 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.33 (с, 1H, CH), 7.20-7.22 (м, 10H, 2Ph), 8.89 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 20.6 (1C), 20.7 (1C), 47.1 (1C), 52.0 (1C), 52.4 (1C), 53.5 (1C), 58.9 (1C), 60.5 (1C), 114.7 (1C), 127.2 (2C), 127.7 (2C), 129.1 (2C), 129.6 (2C), 131.2 (1C), 131.9 (1C), 138.4 (1C), 138.9 (1C), 164.9 (1C), 165.4 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3186, 3061, 2922, 2248, 1744, 1674, 1436$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 421.1751, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₄N₂O₅ 421.1758. m/z (относительная интенсивность, %) = 420 (2, M⁺), 219 (97), 160 (100), 145 (14), 131 (12), 120 (21), 119 (27), 118 (40), 115 (21), 91 (18).

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-бис(3-метилфенил)-6-оксо-3-цианопиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10c**).



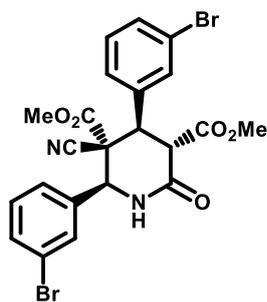
Выход Способ 2 0.529 г (63%). Белый порошок. $T_{пл}$ 256-257 °С.
 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.44 (с, 3H, OCH₃), 3.53 (с, 3H, OCH₃), 4.08 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 4.16 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 5.36 (с, 1H, CH), 7.13-7.36 (м, 8H, Ar), 8.92 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 21.0 (2C), 47.4 (1C), 51.9 (1C), 52.5 (1C), 53.5 (1C), 58.8 (1C), 60.7 (1C), 114.7 (1C), 124.6 (1C), 124.7 (1C), 127.9 (1C), 128.5 (2C), 128.9 (1C), 129.8 (1C), 130.2 (1C), 134.2 (1C), 134.9 (1C), 137.8 (1C), 138.2 (1C), 164.9 (1C), 165.3 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3184, 3069, 2952, 2925, 2246, 1748, 1676, 1436, 1271, 1162$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 421.1743, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₄N₂O₅ 421.1763.

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-бис(4-фторфенил)-3-цианопиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10f**).



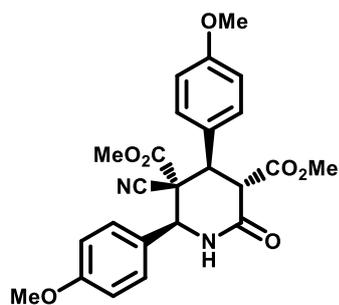
Выход Способ 1 1.03 г (80%). Способ 2 0.702 г (82%). Белый порошок. $T_{пл}$ 217-218 °С.
 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.43 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.52 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.05 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.23 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.45 (с, 1H, CH), 7.22-7.43 (м, 8H, CH_{Ar}), 8.98 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.7 (1C), 52.0 (1C), 52.6 (1C), 53.7 (1C), 58.7 (1C), 59.9 (1C), 114.5, 115.6 (д, $J^2_{CF} = 22.2$ Гц, 2C), 116.0 (д, $J^2_{CF} = 22.2$ Гц, 2C), 129.7 (д, $J^3_{CF} = 8.9$ Гц, 2C), 130.1 (д, $J^3_{CF} = 8.9$ Гц, 2C), 130.4 (д, $J^4_{CF} = 2.2$ Гц), 131.0 (д, $J^4_{CF} = 2.2$ Гц), 162.2 (д, $J^1_{CF} = 246.0$ Гц), 162.6 (д, $J^1_{CF} = 246.0$ Гц), 164.8 (1C), 165.3 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3179, 3061, 2932, 2248, 1743, 1674, 1439$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 429.1250, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₈F₂N₂O₅ 429.1257. m/z (относительная интенсивность, %) = 428 (1, M⁺), 397 (5), 223 (100), 174 (7), 164 (34), 149 (5), 135 (5), 124 (6), 123 (5), 101 (6.5).

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-бис(3-бромфенил)-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10g**).



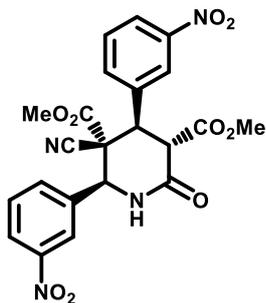
Выход Способ 1 1.22 г (74%). Белый порошок. $T_{пл}$ 229-231 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : (300 МГц, ДМСО- d_6): 3.46 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.54 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.16 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.24 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.47 (с, 1H, CH), 7.29-7.66 (м, 8H, CH_{Ar}), 9.03 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.8 (1C), 51.5 (1C), 52.6 (1C), 53.8 (1C), 58.3 (1C), 59.8 (1C), 114.2 (1C), 121.7 (1C), 122.0 (1C), 126.6 (1C), 126.9 (1C), 130.1 (1C), 130.7 (1C), 130.8 (1C), 131.3 (1C), 132.2 (1C), 132.5 (1C), 136.6 (1C), 137.2 (1C), 164.5 (1C), 165.0 (1C), 167.8 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3187, 3075, 2901, 2247, 1746, 1682, 1436$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 550.9625, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₈Br₂N₂O₅ 550.9636. m/z (относительная интенсивность, %) = 548 (1, M⁺, 2 ⁷⁹Br), 550 (0.3, M⁺, ⁷⁹Br и ⁸¹Br), 552 (0.6, M⁺, 2 ⁸¹Br), 285 (97), 283 (100), 226 (64), 224 (60), 186 (26), 184 (38), 127 (20), 102 (24), 101 (34), 59 (30).

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-бис(4-метоксифенил)-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10j**).



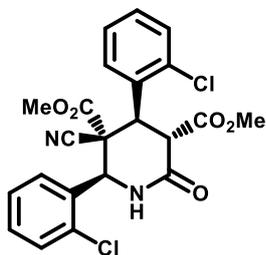
Выход Способ 2 0.515 г (57%). Белый порошок. $T_{пл}$ 236-237 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.31 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.44 (с, 3H, OCH₃), 3.53 (с, 3H, OCH₃), 3.76 (с, 3H, OCH₃), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.04 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 4.12 (д, 1H, $J = 12.5$ Гц, CH), 5.32 (с, 1H, CH), 7.13-7.36 (м, 8H, Ar), 8.87 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.8 (1C), 51.9 (1C), 52.2 (1C), 52.4 (1C), 53.5 (1C), 55.0 (1C), 55.1 (1C), 59.1 (1C), 60.2 (1C), 113.9 (2C), 114.3 (2C), 114.8 (2C), 125.9 (1C), 126.7 (1C), 128.6 (2C), 129.0 (2C), 159.5 (1C), 160.0 (1C), 165.0 (1C), 165.4 (1C), 168.2 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3335, 2958, 2935, 2925, 2839, 2256, 1740, 1727, 1677, 1611, 1515, 1443, 1254$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 453.1656, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₄N₂O₇ 453.1656.

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-бис(3-нитрофенил)-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10m**).



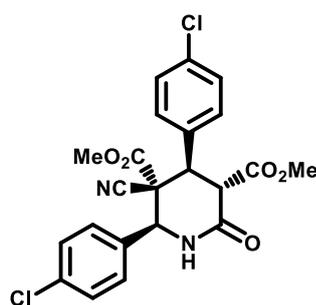
Выход Способ 1 1.30 г (90%). Способ 2 0.839 г (87%). Белый порошок. $T_{пл}$ 251-252 °C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.47 (с, 3H, OCH₃), 3.55 (с, 3H, OCH₃), 4.34 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 4.53 (д, 1H, $J = 13.2$ Гц, CH), 5.77 (с, 1H, CH), 7.72-7.98 (м, 4H, Ar), 8.15-8.39 (м, 4H, Ar), 9.21 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.6 (1C), 51.4 (1C), 52.6 (1C), 54.1 (1C), 58.0 (1C), 59.6 (1C), 114.0 (1C), 122.2 (1C), 122.8 (1C), 124.3 (1C), 124.6 (1C), 130.5 (1C), 131.0 (1C), 134.2 (1C), 134.3 (1C), 136.1 (1C), 136.6 (1C), 147.6 (1C), 147.9 (1C), 164.3 (1C), 164.9 (1C), 167.6 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3176, 3088, 2958, 2344, 1756, 1676, 1529, 1351, 1263$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 483.1138, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₈N₄O₉ 483.1147.

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-бис(2-хлорфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10o**).



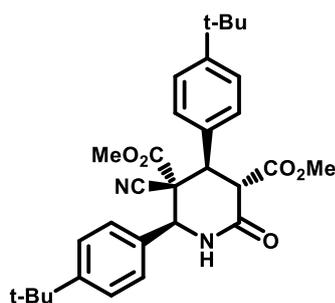
Выход Способ 1 0.86 г (62%). Способ 2 0.497 г (54%). Белый порошок. $T_{пл}$ 232-233 °C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 3.47 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.52 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.03 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 4.92 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 5.78 (с, 1H, CH), 7.36-7.86 (м, 8H, CH_{Ar}), 8.96 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 42.2 (1C), 52.4 (1C), 53.3 (1C), 53.7 (1C), 56.4 (1C), 56.7 (1C), 115.1 (1C), 127.6 (1C), 127.9 (1C), 128.1 (1C), 129.7 (1C), 129.8 (1C), 130.2 (1C), 130.5 (1C), 131.2 (1C), 132.0 (1C), 132.1 (1C), 132.6 (1C), 133.9 (1C), 163.7 (1C), 164.9 (1C), 167.4 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3233, 3100, 2928, 2254, 1738, 1679, 1436$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 461.0659, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₈Cl₂N₂O₅ 461.0666. m/z (относительная интенсивность, %) = 462 (1, M⁺, 2 ³⁵Cl), 460 (2, M⁺, ³⁵Cl and ³⁷Cl), 241 (37), 239 (100), 186 (40), 182 (23), 180 (85), 151 (14), 140 (39), 138 (20), 101 (25), 59(13).

Диметилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(4-хлорфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10p**).



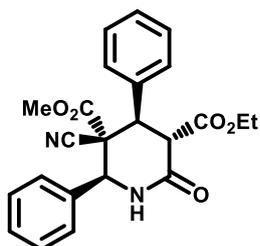
Выход Способ 1 1.05 г (76%). Способ 2 0.626 г (68%). Белый порошок. $T_{пл}$ 233-234 °C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : (300 МГц, DMSO- d_6): 3.46 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.52 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.11 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.24 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.47 (с, 1H, CH), 7.35 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (д, $J = 9.6$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.50 (д, $J = 9.6$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.53 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 9.00 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 46.7 (1C), 51.7 (1C), 52.5 (1C), 53.7 (1C), 58.3 (1C), 59.9 (1C), 114.4 (1C), 128.7 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 129.8 (2C), 133.1 (1C), 133.7 (1C), 133.9 (1C), 134.2 (1C), 164.6 (1C), 165.1 (1C), 167.9 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3194, 3061, 2927, 2247, 1742, 1675, 1437$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 461.0655, HRMS (ESI): посчитано для C₂₂H₁₈Cl₂N₂O₅ 461.0666. m/z (относительная интенсивность, %) = 462 (1, M⁺, ³⁵Cl и ³⁷Cl), 460 (3, M⁺, 2 ³⁵Cl), 241 (33), 239 (100), 182 (28), 180 (88), 165 (17), 140 (38), 139 (25), 138 (28), 101 (24), 59(21).

Диметилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(4-трет-бутилфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10r**).



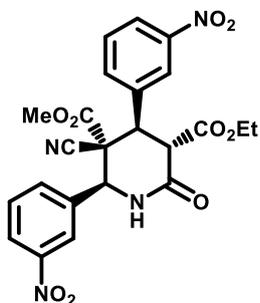
Выход Способ 1 1.00 г (66%). Белый порошок. $T_{пл}$ 219-221 °C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 1.26 (с, 9H, (CH₃)₃C), 1.28 (с, 9H, (CH₃)₃C), 3.40 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.51 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.07 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.15 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.35 (с, 1H, CH), 7.24-7.48 (м, 8H, CH_{Ar}), 8.83 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 30.9 (1C), 31.0 (1C), 47.2 (1C), 52.0 (1C), 52.4 (1C), 53.4 (1C), 58.7 (1C), 60.3 (1C), 114.8 (1C), 125.4 (2C), 125.7 (2C), 127.2 (2C), 127.5 (2C), 131.1 (1C), 132.0 (1C), 151.4 (1C), 151.9 (1C), 164.8 (1C), 165.2 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3187, 3058, 2907, 2253, 1745, 1685, 1437$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 505.2683, HRMS (ESI): посчитано для C₃₀H₃₆N₂O₅ 505.2697. m/z (%): 504 (1, M⁺), 262 (16), 261 (100), 228 (20), 204 (22), 202 (73), 146 (43), 57 (15), 44 (10), 41 (12).

3-метил-5-этиловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10s**).



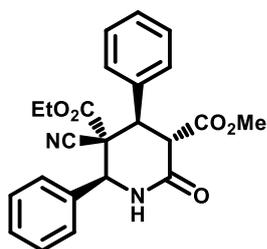
Выход Способ 1 0.91 г (72%). Способ 2 0.577 г (71%). Белый порошок. $T_{пл}$ 241-242 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,91 (т, $J = 7$ Гц, 1H, CH₃), 3.40 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.96 (кв, $J = 7.3$ Гц, 1H, CH₂), 4.05 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.18 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.41 (с, 1H, CH), 7.33-7.42 (м, 10H, 2Ph), 8.91 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.6 (1C), 47.6 (1C), 52.1 (1C), 53.5 (1C), 58.6 (1C), 60.8 (1C), 61.0 (1C), 114.7 (1C), 127.3 (2C), 128.0 (2C), 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.0 (1C), 129.5 (1C), 134.0 (1C), 134.9 (1C), 164.8 (1C), 165.3 (1C), 167.4 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3187, 3038, 2924, 2250, 1738, 1673, 1438$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 407.1594, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₂N₂O₅ 407.1601. m/z (относительная интенсивность, %) = 406 (2, M⁺), 219 (82), 147 (18), 146 (100), 131 (18), 115 (18), 106 (30), 104 (21), 103 (15), 77 (19).

3-метил-5-этиловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-бис(3-нитрофенил)-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10t**).



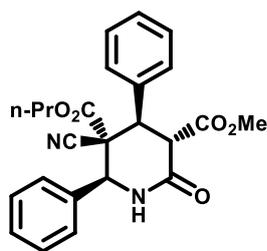
Выход Способ 1 1.22 г (82%). Способ 2 0.804 г (81%). Белый порошок. $T_{пл}$ 251-252 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,94 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H,), 3.48 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (кв, $J = 6,5$ Гц, 2H, CH₂), 4.27 (д, 1H, $J = 12.6$ Гц, CH), 4.51 (д, 1H, $J = 12.6$ Гц, CH), 5.77 (с, 1H, CH), 7.80 (с, 3H, Ar), 7.93 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H, Ar), 8.20 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, Ar), 8.29 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, Ar), 9.18 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.6 (1C), 46.7 (1C), 51.6 (1C), 54.1 (1C), 59.6 (1C), 61.2 (1C), 114.0 (1C), 122.2 (1C), 122.8 (1C), 124.2 (1C), 124.6 (1C), 130.5 (1C), 130.9 (1C), 134.2 (1C), 134.4 (1C), 136.0 (1C), 136.7 (1C), 147.6 (1C), 147.8 (1C), 164.3 (1C), 164.9 (1C), 166.9 (1C) м.д. Найдено (M+H)⁺ 497.1135, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₀N₄O₉ 497.1303. ИК (KBr): $\nu = 3175, 3056, 2934, 1750, 1672, 1530, 1351, 1246$ см⁻¹.

5-метил-3-этиловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10u**).



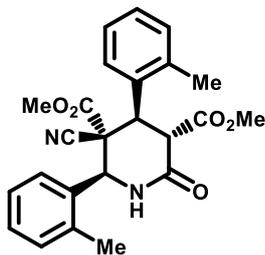
Выход Способ 1 0.93 г (76%). Способ 2 0.633 г (78%). Белый порошок. $T_{пл}$ 226-228 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0,81 (т, $J = 7$ Гц, 3H, CH₃), 3.50 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.84 (q, $J = 7,3$ Гц, 2H, CH₂), 4.08 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.18 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.40 (с, 1H, CH), 7.37-7.42 (м, 10H, 2Ph), 8.94 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 13.3 (1C), 47.7 (1C), 52.4 (1C), 53.4 (1C), 58.5 (1C), 60.8 (1C), 62.9 (1C), 114.9 (1C), 127.4 (2C), 127.8 (2C), 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.0 (1C), 129.5 (1C), 134.1 (1C), 134.8 (1C), 164.2 (1C), 165.3 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3183, 3069, 2929, 2248, 1746, 1677, 1459$ см⁻¹. m/z (относительная интенсивность, %) = 406 (1, M⁺), 205 (100), 146 (95), 131 (15), 117 (17), 106 (24), 104 (24), 103 (14), 101 (16), 77 (18). Найдено (M+H)⁺ 407.1602, HRMS (ESI): посчитано для C₂₃H₂₃N₂O₅ 407.1607.

5-метил-3-пропиловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10v**).



Выход Способ 1 0.78 г (62%). Способ 2 0.521 г (62%). Белый порошок. $T_{пл}$ 230-231 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.49 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.21 (кд, $J_1 = 4.4$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 2H), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 3.72 (тд, $J_1 = 11.1$ Гц, $J_1 = 5.7$ Гц, 3H, OCH₂), 4.10 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.19 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.42 (с, 1H, CH), 7.33-7.49 (м, 10H, Ar), 8.96 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9.6 (1C), 20.8 (1C), 47.6 (1C), 52.2 (1C), 52.4 (1C), 58.2 (1C), 60.9 (1C), 68.2 (1C), 114.8 (1C), 127.5 (2C), 128.0 (2C), 128.5 (2C), 128.9 (2C), 129.0 (1C), 129.5 (1C), 134.2, (1C) 134.8 (1C), 164.3 (1C), 165.3 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3181, 3069, 2970, 2249, 1737, 1671, 1460, 1290, 1242$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 421.1741, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₄N₂O₅ 421.1763.

Диметилловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-бис(2-метилфенил)-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10w**).

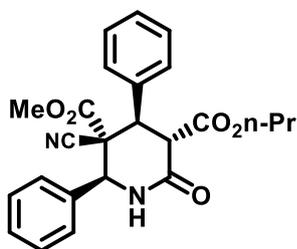


Выход Способ 2 0.521 г (62%). Белый порошок. $T_{пл}$ 231-232 °С.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 2.33 (с, 3H, CH₃), 2.40 (с, 3H, CH₃), 3.27 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.50 (с, 3H, CH₃O₂C), 4.02 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.68 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.78 (с, 1H, CH), 7.18-7.39 (м, 6H, Ar), 7.70 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H, Ar), 8.74 (с, 1H, NH) м.д.

^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 18.7 (1C), 18.8 (1C), 41.9 (1C), 52.2 (1C), 53.5 (1C), 53.8 (1C), 56.7 (1C), 57.0 (1C), 116.0 (1C), 125.7 (1C), 126.0 (1C), 126.6 (1C), 127.9 (1C), 128.4 (1C), 129.0 (1C), 130.8 (1C), 131.0 (1C), 133.1 (1C), 133.2 (1C), 136.4 (1C), 137.2 (1C), 164.9 (1C), 165.2 (1C), 168.1 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3316, 3069, 2959, 1743, 1729, 1687, 1436, 1263$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 421.1770, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₄N₂O₅ 421.1763.

3-метил-5-пропиловый эфир (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10x**).

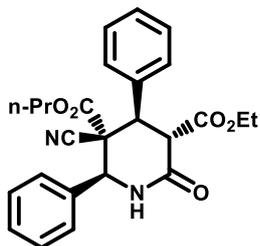


Выход Способ 2 0.403 г (48%). Белый порошок. $T_{пл}$ 199-201 °С.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.67 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.35 (квд, $J_1 = 4.4$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 2H), 3.42 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (тд, $J_1 = 6.6$ Гц, $J_1 = 2.9$ Гц, 3H, OCH₂), 4.09 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.20 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.44 (с, 1H, CH), 7.32-7.48 (м, 10H, Ar), 8.95 (с, 1H, NH) м.д.

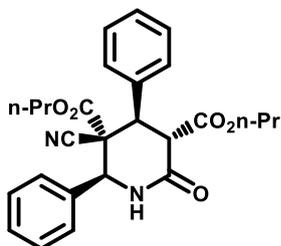
^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9.9 (1C), 21.3 (1C), 47.6 (1C), 52.1 (1C), 53.6 (1C), 58.6, 60.7 (1C), 66.5 (1C), 114.7 (1C), 127.4 (2C), 128.0 (2C), 128.6 (2C), 128.9 (2C), 129.1 (1C), 129.5 (1C), 134.1 (1C), 134.9 (1C), 164.8 (1C), 165.4 (1C), 167.6 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3183, 3066, 2959, 2248, 1747, 1674, 1264, 1175$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 421.1745, HRMS (ESI): посчитано для C₂₄H₂₄N₂O₅ 421.1763.

3-пропил-5-этиловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10y**).



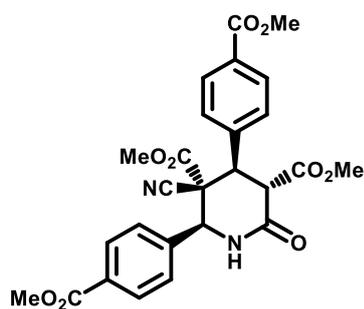
Выход Способ 2 0.495 г (57%). Белый порошок. $T_{пл}$ 212-213 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.49 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 0.93 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.20 (qд, $J_1 = 5.9$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, 2H), 3.52 (с, 3H, OCH₃), 3.73 (td, $J_1 = 6.6$ Гц, $J_2 = 1.2$ Гц, 3H, OCH₂), 3.98 (q, $J = 7.3$ Гц, 2H, OCH₂), 4.05 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 4.17 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.41 (с, 1H, CH), 7.34-7.48 (м, 10H, Ar), 8.92 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9.6 (1C), 13.6 (1C), 20.8 (1C), 47.8 (1C), 52.3 (1C), 58.2 (1C), 61.0 (1C), 61.3 (1C), 68.2 (1C), 114.9 (1C), 127.5 (2C), 128.1 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 129.0 (1C), 129.5 (1C), 134.1, (1C) 134.9 (1C), 164.4 (1C), 165.3 (1C), 167.4 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3182, 3066, 2932, 2250, 1740, 1672, 1458, 1390, 1262, 1177$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 435.1904, HRMS (ESI): посчитано для C₂₅H₂₆N₂O₅ 435.1920.

Дипропиловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-6-оксо-2,4-дифенил-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10z**).



Выход Способ 2 0.340 г (38%). Белый порошок. $T_{пл}$ 167-168 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 0.49 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 0.66 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.21 (qд, $J_1 = 6.6$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 2H), 1.35 (qд, $J_1 = 6.6$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 2H), 3.73 (td, $J_1 = 6.6$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 3H, OCH₂), 3.90 (td, $J_1 = 4.4$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 3H, OCH₂), 4.07 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 4.7 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 5.41 (с, 1H, CH), 7.33-7.49 (м, 10H, Ar), 8.93 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9.6 (1C), 9.8 (1C), 20.8 (1C), 21.3 (1C), 47.8 (1C), 52.3 (1C), 58.2 (1C), 60.9 (1C), 66.4 (1C), 68.1 (1C), 114.8 (1C), 127.5 (2C), 128.0 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 129.0 (1C), 129.4 (1C), 134.1, (1C) 134.8 (1C), 164.3 (1C), 165.3 (1C), 167.6 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3193, 3088, 2970, 2249, 1747, 1677, 1460, 1267$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 449.2061, HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₈N₂O₅ 449.2076.

Диметилловый эфир (2SR,3RS,4RS,5SR)-2,4-бис[4-(метоксикарбонил)фенил]-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты (**10aa**).



Выход 0.792 г (78%). Белый порошок. $T_{пл}$ 228-229 °C. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : (300 МГц, DMSO- d_6): 3.43 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.51 (с, 3H, CH₃O₂C), 3.85 (с, 3H, CO₂CH₃), 3.86 (с, 3H, CO₂CH₃), 4.17 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H, CH), 4.36 (д, $J = 13.2$ Гц, 1H, CH), 5.60 (с, 1H, CH), 7.49 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.52 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.99 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 8.03 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 9.09 (с, 1H, NH) м.д. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 47.1 (1C), 51.6 (1C), 52.2 (2C), 52.5 (1C), 53.9 (1C), 58.0 (1C), 60.3 (1C), 114.2 (1C), 127.9 (2C), 128.4 (2C), 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.4 (1C), 130.7 (1C), 139.2 (1C), 139.8 (1C), 164.5 (1C), 165.0 (2C), 165.6 (1C), 165.7 (1C), 167.8 (1C) м.д. ИК (KBr): $\nu = 3104, 3078, 2899, 2251, 1731, 1680, 1435$ см⁻¹. Найдено (M+H)⁺ 509.1543, HRMS (ESI): посчитано для C₂₆H₂₄N₂O₉ 509.1555. m/z (относительная интенсивность, %) = 508 (0.5, M⁺), 263 (32), 214 (60), 204 (100), 175 (25), 164 (40), 132 (48), 104 (22), 101 (49), 59 (63).

3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.4

3.4.1. Подготовка образцов

Образцы хранились замороженными при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Образцы готовили в ДМСО и воде до конечной тестовой концентрации 32 мкг/мл или 20 мкМ и последовательно восьмикратно разбавляли в 1:2 раза. Каждую концентрацию образца готовили в 384-луночных планшетах, планшете с несвязывающейся поверхностью (NBS; Corning 3640) для каждого штамма бактерий/грибов, обработанной культурой ткани (обработанной TC; Corning 3712/3764), в черных планшетах для типов клеток млекопитающих и в 384-луночных планшетах из полипропилена (PP; Corning 3657) для гемолитического анализа, все в двух экземплярах ($n = 2$), и поддержанием конечной концентрации ДМСО максимум на уровне 0,5%. Подготовка проб проводилась с использованием роботов для работы с жидкостями.

3.4.2. Исследование антибактериальной активности

3.4.2.1. Процедура

Все бактерии культивировали в бульоне Мюллера-Хинтона с поправкой на катионы (САНВ) при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение ночи. Затем образец каждой культуры разводили в 40 раз свежим бульоном и инкубировали при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1,5-3 часов. Полученные в результате культуры в средней логарифмической фазе разбавляли (КОЕ/мл, измеренные с помощью OD_{600}), затем добавляли в каждую лунку планшетов, содержащих соединение, с получением плотности клеток 5×10^5 КОЕ/мл и общего объема 50 мкл. Все планшеты накрывали и инкубировали при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 18 ч без встряхивания.

3.4.2.2. Анализ результатов

Ингибирование роста бактерий определяли измерением оптической плотности при 600 нм (OD_{600}) с использованием считывающего устройства для планшетов с монохроматором Tecan M1000 Pro. Процент ингибирования роста рассчитывали для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только среда) и положительного контроля (бактерии без ингибиторов) на том же планшете в качестве контрольных.

Процент ингибирования роста рассчитывали для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только среда) и положительного контроля (бактерии без ингибиторов) на одном планшете. МИК определяли, как самую низкую концентрацию, при которой рост полностью подавлялся, определяемую ингибированием $\geq 80\%$. Кроме того, максимальный процент ингибирования роста указан как D_{Max} , определяя любые соединения с частичной активностью.

Попадания классифицировали по $MIC \leq 16$ мкг/мл или $MIC \leq 10$ мкМ в любой повторяемости ($n = 2$ на разных планшетах).

3.4.3. Исследование противогрибковой активности

3.4.3.1. Процедура

Штаммы грибов культивировали в течение 3 дней на агаре дрожжевой экстракт-пептон-декстроза (YPD) при $30^\circ C$. Дрожжевую суспензию от 1×10^6 до 5×10^6 КОЕ/мл (как определено с помощью OD_{530}) готовили из пяти колоний. Затем суспензию разбавляли и добавляли в каждую лунку планшетов, содержащих соединение, с получением конечной плотности клеток суспензии грибов $2,5 \times 10^3$ КОЕ/мл и общего объема 50 мкл. Все планшеты закрывали и инкубировали при $35^\circ C$ в течение 36 часов без встряхивания.

3.4.3.2. Анализ результатов

Подавление роста *C. albicans* определяли, измеряя оптическую плотность при 630 нм (OD_{630}), в то время как подавление роста *C. neoformans* определяли, измеряя разницу в оптической плотности между 600 и 570 нм ($OD_{600-570}$) после добавления резазурина (0,001 % конечной концентрации) и инкубация при $35^\circ C$ в течение 2 часов. Оптическую плотность измеряли с использованием планшет-ридера Biotek Multiflo Synergy HTX.

В обоих случаях процент ингибирования роста рассчитывали для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только среда) и положительного контроля (грибы без ингибиторов) на одном планшете. МИК определяли, как самую низкую концентрацию, при которой рост полностью подавлялся, определяемую ингибированием $\geq 80\%$ для *C. albicans* и ингибированием $\geq 70\%$ для *C.*

neoformans. Из-за более высокой дисперсии роста и ингибирования к данным для *C. neoformans* был применен более низкий порог. Кроме того, максимальный процент ингибирования роста указывается как D_{Max} , определяя любые соединения с предельной активностью.

Попадания классифицировали по $MIC \leq 16$ мкг / мл или $MIC \leq 10$ мкМ в любой повторяемости ($n = 2$ на разных планшетах).

3.4.4. Исследование цитотоксичности

3.4.4.1. Исследование цитотоксичности

Клетки *HEK293* подсчитывали вручную на гемоцитометре Neubauer и затем помещали в 384-луночные планшеты, содержащие соединения, чтобы получить плотность 5000 клеток/луночку в конечном объеме 50 мкл. DMEM с добавлением 10% FBS (фосфатный буферный раствор) использовали в качестве питательной среды, и клетки инкубировали вместе с соединениями в течение 20 часов при $37^\circ C$ в 5% CO_2 .

3.4.4.2. Анализ результатов

Цитотоксичность (или жизнеспособность клеток) измеряли по флуоресценции, например: 560/10 нм, em: 590/10 нм ($F_{560/590}$), после добавления 5 мкл 25 мкг / мл резазурина (конечная концентрация 2,3 мкг / мл) и после инкубации еще 3 ч при $37^\circ C$ в 5% CO_2 . Интенсивность флуоресценции измеряли с помощью планшет-ридера-монохроматора Tecan M1000 Pro с использованием автоматического расчета усиления.

CC_{50} (концентрацию при 50% цитотоксичности) рассчитывали путем подбора кривой значений ингибирования в зависимости от \log (концентрации) с использованием сигмоидальной функции доза-ответ с переменными подгоночными значениями для нижней, верхней и крутой границы. Кроме того, максимальный процент цитотоксичности указан как D_{Max} , что указывает на любые соединения с частичной цитотоксичностью.

Подгонка кривой была реализована с использованием компонента доза-реакция Pipeline Pilot, что привело к получению значений, аналогичных инструментам

подбора кривой, таким как GraphPad Prism и IDBS XlFit. Любое значение со знаком $>$ указывает на образец без активности (низкое значение D_{Max}) или образцы со значениями CC_{50} выше максимальной тестируемой концентрации (более высокое значение D_{Max}).

Цитотоксические образцы классифицировали по $CC_{50} \leq 32$ мкг / мл или $CC_{50} \leq 10$ мкМ в любой повторности ($n = 2$ на разных планшетах). Кроме того, образцы были отмечены как частично цитотоксичные, если $D_{Max} \geq 50\%$, даже если $CC_{50} >$ максимальной исследуемой концентрации.

3.4.5. Исследование гемолитической активности

3.4.5.1. Методика исследования

Цельную кровь человека трехкратно промывали 3 объемами 0,9% NaCl, а затем ресуспендировали в том же количестве до концентрации $0,5 \times 10^8$ клеток/мл, как определено путем ручного подсчета клеток на гемоцитометре Neubauer. Затем промытые клетки добавляли в 384-луночные планшеты, содержащие соединение, до конечного объема 50 мкл. После 10-минутного встряхивания на шейкере для планшетов планшеты затем инкубировали в течение 1 ч при 37°C . После инкубации планшеты центрифугировали при 1000g в течение 10 минут для осаждения клеток и мусора, затем 25 мкл супернатанта переносили в полистирольный 384-луночный аналитический планшет.

3.4.5.2. Анализ результатов гемолиза

Гемолиз определяли путем измерения оптической плотности супернатанта при 405 нм (OD_{405}). Оптическую плотность измеряли с использованием планшет-ридера-монохроматора Tecan M1000 Pro.

HC_{10} и HC_{50} (концентрация при 10% и 50% гемолизе, соответственно) рассчитывали путем подбора кривой значений ингибирования в зависимости от \log (концентрации) с использованием сигмоидальной функции доза-ответ с переменными подгоночными значениями для верха, низа и наклона. Максимальный процент гемолиза указывается как D_{Max} , определяя любые соединения с частичным гемолизом.

Подгонка кривой была реализована с использованием компонента доза-реакция Pipeline Pilot, что привело к получению значений, аналогичных инструментальному подбору кривой, такому как GraphPad Prism и IDBS XIFit. Любое значение со знаком > указывает на образец без активности (низкое значение D_{Max}) или образцы со значениями HC_{10} выше максимальной тестируемой концентрации (более высокое значение чем D_{Max}).

Образцы гемолиза были классифицированы по $HC_{10} \leq 32$ мкг/мл или $HC_{10} \leq 10$ мкМ в любой повторности ($n = 2$ на разных планшетах). Кроме того, образцы были отмечены как частичные гемолитические, если $D_{Max} \geq 50\%$, даже если $HC_{10} >$ максимальной анализируемой концентрации.

Выводы

1. Разработаны эффективные методы стереоселективного мультикомпонентного синтеза замещенных пиперидинов из простых и доступных реагентов, с применением ацетата аммония в качестве источника азота для образования пиперидинового цикла.

2. На основе исследования процессов с применением, арилметиленмалондинитрилов, альдегидов и ацетата аммония, либо водного аммиака. были разработаны эффективные и простые методы стереоселективного мультикомпонентного синтеза $(2RS,6SR)$ -2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов и $(2RS,6SR)$ -2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов. В ходе таких реакций образуются четыре связи пиперидинового цикла.

3. Разработан эффективный и простой способ стереоселективного мультикомпонентного синтеза $(2RS,6SR)$ -2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов и $(2RS,6SR)$ -2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов непосредственно из альдегидов, малондинитрила и ацетата аммония. В результате таких процессов образуются все шесть связей пиперидинового цикла.

4. Реализован простой в осуществлении и эффективный метод диастереоселективного синтеза эфиров $(3SR,4RS,6SR)$ -4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот и диэфиров $(2SR,3RS,4RS,5SR)$ -2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот из арилметиленмалондинитрилов или арилметиленцианоацетатов, ароматических альдегидов, диалкилмалонатов и ацетата аммония. В ходе процесса образуются четыре связи пиперидинового цикла. Полученные соединения содержат сразу 3 и 4 стереоцентра соответственно. В результате реакции образуется только один диастереомер

5. Осуществлен эффективный подход стереоселективного мультикомпонентного синтеза эфиров $(3SR,4RS,6SR)$ -4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот, содержащих 3 стереоцентра и диэфиров $(2SR,3RS,4RS,5SR)$ -2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот, содержащих 4 стереоцентра на основе *one-pot* реакций ароматических альдегидов, малондинит-

рила или алкилцианоацетатов, диалкилмалонатов и ацетата аммония. В ходе реакции происходит образование только одного диастереомера.

6. Установлено, что полученные соединения не проявляют цитотоксичности и гемолитической активности. (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-трис(4-нитрофенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин проявил бактериостатическую активность в отношении золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* (MRSA, штамм ATCC 43300), (2*RS*,6*SR*)-2,6-бис(3-нитрофенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин проявил бактериостатическую активность в отношении *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*, штамм ATCC 19606).

Список литературы

1. Vardanyan R. Piperidine-based drug discovery. Chapter 1 / Vardanyan R. – Elsevier Ltd, **2017**. – P. 1-82.
2. Vitaku E. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals / Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. // *J. Med. Chem.* – **2014**. – V. 57. – P. 10257 – 10274.
3. Pallavi G. Recent advancement of piperidine moiety in treatment of cancer - A review / Pallavi G., Ozair A., Mohd J N., Farah N., Muzaffar I., Md Iqbal A. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2018**. – V. 157. – P. 480 – 502.
4. Dömling A. Multicomponent reactions with isocyanides / Dömling A., Ugi I. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2000**. – V. 39. – P. 3168 – 3210.
5. Dömling A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry / Dömling A. // *Chem. Rev.* – **2006**. – V. 106. – P. 17 – 89.
6. Liu G-Q. Recent advances in the synthesis of piperidines: functionalization of preexisting ring systems / Liu G-Q., Opatz T. // *Adv. Heterocycl. Chem.* – **2018**. – V. 125. – P. 107 – 234.
7. Chen Y. Recent advances in the synthesis of piperidines: functionalization of preexisting ring systems / Chen Y., Zhong C., Petersen J. L., Akhmedov N. G., Shi X. // *Org. Lett.* – **2018**. – V. 11. – №. 11. – P. 2333 – 2336.
8. Chiou W-H. Syntheses of (-)-pelletierine and (-)-homopiperic acid / Chiou W-H., Chen G-T., Kao C-L., Gao Y-K. // *Org. Biomol. Chem.* – **2012**. – V. 10. – P. 2518 – 2520.
9. Hodgson D. M. C-alkylation of chiral tropane- and homotropane-derived enamines / Hodgson D. M., Charlton A., Paton R. S., Thompson A. L. // *J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 78. – No. 4. – P. 1508 – 1518.

10. Anderson T. Vorläufiger bericht über die wirkung der salpetersäure auf organische alkalien / Anderson T. // *Ann. Chem. Phar.* – **1850**. – V. 75. – №. 1. – P. 80 – 83.
11. Buffat M. G. P. Synthesis of piperidines / Buffat M. G. P. // *Tetrahedron.* – **2004**. – V. 60. – P. 1701 – 1729.
12. Lahosa A. Enantiodivergent approach to the synthesis of *cis*-2,6-disubstituted piperidin-4-ones / Lahosa A., Yus M., Foubelo F. // *J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 84. – P. 7331–7341.
13. Idzik T. J. Diversity-oriented synthesis toward fused and bridged benzobicyclic piperidin(on)es / Idzik T. J., Myk Z. M., Sosnicki J. G. // *J. Org. Chem.* – **2019**. – V. 84. – P. 8046–8066.
14. Ouchakour L. Stereocontrolled synthesis of fluorine-containing piperidine γ -amino acid derivatives / Ouchakour L., ÁbrahÁmi R. A., Forró E., Haukka M., Fülöp F., Kiss L. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2019**. – P. 2202–2211.
15. Ramesh S. Enantiospecific synthesis of 2-substituted piperidine-4-carboxylic acids from α -amino acids / Ramesh S., Balakumar R., Rizzo J. R., Zhang T. Y. // *Chemistry Select.* – **2019**. – V. 4. – P. 4258– 4261.
16. Lisnyak V. G. Mannich-type reactions of cyclic nitrones: effective methods for the enantioselective synthesis of piperidine-containing alkaloids / Lisnyak V. G., Lynch-Colameta T., Snyder S. A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2018**. – V. 57. – P. 15162 – 15166.
17. Zhu W. Multicomponent reactions for the synthesis of complex piperidine scaffolds / Zhu W., Mena M., Jnoff E., Sun N., Pasau P., Ghosez L. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2009**. – V. 48. – P. 5880 – 5883.
18. Ruijter E. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity / Ruijter E., Scheffelaar R., Orru R. V. A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2011**. – V. 50. – P. 6234–6246.

19. Sunderhaus J. D. Applications of multicomponent reactions to the synthesis of diverse heterocyclic scaffolds / Sunderhaus J. D., Martin S. F. // *Chem. Eur. J.* – **2009**. – V. 15. – P. 1300 – 1308.
20. Filho J.F.A. Multicomponent Mannich reactions: general aspects, methodologies and applications / Filho J.F.A. // *Tetrahedron*. – **2017**. – V. 73 – P. 6977 – 7004.
21. Toure' B. B. Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies / Toure' B. B., Hall D. G. // *Chem. Rev.* – **2009**. – V. 109. – P. 4439 – 4486.
22. Grande. / *Chem. Zentralblatt*. – **1897**. – V. 68. – №. 1. – P. 903.
23. Guareschi., Grande. / *Chem. Zentralblatt*. – **1899**. – V. 70. – №.2. – P. 439.
24. Minozzi. / *Gazz. Chim. Ital.* – **1900**. – V. 30. – P. 274.
25. Benica W. S. Glutarimides I. 3-Alkyl-3-methylglutarimides / Benica W. S., Wilson C. O. // *J. Am. Pharm. Assoc.* – **1950**. – V. – 39. – I. 8. – P. 451 – 454.
26. Liebman A. A. Lithium aluminum hydride reduction of some bicyclo Guareschi imides / Liebman A. A., Digangi F. E. // *J. Pharm. Sci.* – **1963**. – V. 52. – №. 3. – P. 277-280.
27. Narayanan C. S. Synthesis of *cis*-norbergamotinic acid / Narayanan C. S., Welanklvar S. S., Kulkarni S. N., Rhattacharyya S.C. // *Tetrahedron Lett.* – **1965**. – V. 6. – I. 15. – P. 985 – 990.
28. Handley G. J. Compounds derived from β -substituted glutaric acids: glutarimides, glutaramic acids, 1,5-pentane diols / Handley G. J., Nelson E. R., Somers T. C. // *Aust. J. Chem.* – **1960**. – V. 13. – P. 129 – 144.
29. Holder R. W. Geminate-substituted cyclopentadienes. Synthesis of 5,5-dialkylcyclopentadienes via 4,4-dialkylcyclopent-2-en-1-ones / Holder R. W. // *J. Org. Chem.* – **1982**. – V. 47. – P. 1445 – 1451.
30. Guareschi. / *Chem. Zentralblatt*. – **1901**. – P. 579.
31. Guareschi. / *Gazz. Chim. Ital.* – **1919**. – V. 49. – P. 126.
32. Kon G. A. R., Thorpe J. F. / *J. Chem. SOC.* – **1919**. – V. 115. – P. 702.
33. Vogel A. / *J. Chem. SOC.* – **1934**. – P. 1758.

34. Nguyen B. Alkyl radical generation in water under ambient conditions – a new look at the Guareschi reaction of 1897** / Nguyen B., Chernous K., Endlar D., Odell B., Piacenti M., Brown J. M., Dorofeev A. S., Burasov A. V. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**. – V. 46. – P. 7655 – 7658.
35. Norcross N. R. Total synthesis of (\pm)- α -isosparteine, (\pm)- β -isosparteine, and (\pm)-sparteine from a common tetraoxobispidine intermediate / Norcross N. R., Melbardis J. P., Solera M. F., Sephton M. A., Kilner C., Zakharov L. N., Astles P. C., Warriner S. L., Blakemore P. R. // *J. Org. Chem.* – **2008**. – V. 73. – P. 7939 – 7951.
36. Pícha J. The development of a new class of inhibitors for betaine homocysteine S-methyltransferase / Pícha J., Vaněk V., Buděšínský M., Mládková J., Garrow T. A., Jiráček J. // *Eur. J. Med. Chem.* – **2013**. – V. 65. – P. 256 – 275.
37. Wu L. Synthesis of 4-substituted 3,5-dicyano-2,6-piperidine-diones using lithium nitride as a convenient source of ammonia / Wu L., Yang C., Yang L., Yang L. // *Heterocycles*. – **2009**. – V. 78. – №. 4. – P. 977 – 982.
38. Robinson R. Synthesis of tropinone / Robinson R. // *J. Chem. Soc.* – **1917**. – V. 111. – P. 762 – 768.
39. Robinson R. Theory of the mechanism of the phytochemical synthesis of certain alkaloids / Robinson R. // *J. Chem. Soc., Trans.* – **1917**. – V. 111. – P. 876 – 899.
40. Wang Z. Robinson-Schöpf Condensation. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / Wang Z. – Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Inc. **2010**. – P. 2414-2415.
41. Willstätter, R. Ueber die Umwandlung von tropidin in tropin / Willstätter, R. // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – **1901**. – V. 34. – I. 129. – P. 3163–3165.
42. Smit W. A. Organic Synthesis. Strategy of synthesis. Chapter 3 / Smit W. A., Bochkov A. F., Caple R. – Royal Society of Chemistry, **1998**. – P. 244–245.

43. Kumar R. Synthesis of Medicinal Agents from Plants. Chapter 10 – Isolation of medicinally important constituents from rare and exotic medicinal plants / Kumar R., Tewari A. K. – Elsevier Ltd, **2018**. – P. 229–256.
44. Afewerki S. The Alkaloids: Chemistry and Biology. Chapter Three – The Chemical Synthesis and Applications of Tropane Alkaloids / Afewerki S., Wang J-X., Liao W-W., Córdova A. – Elsevier Inc, **2018**. – V. 81. – P. 151-233.
45. Christen P. Studies in Natural Products Chemistry. Tropane alkaloids: old drugs used in modern medicine / Christen P. – Elsevier Science B.V., **2000**. – V. 22. – Part C. – P. 717-749.
46. Shöpf C. Die synthese des tropinons, pseudopelletierins, lobelanins und verwandter alkaloide unter physiologischen bedingungen / Shöpf C., Lehmann G. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – **1935**. – V. 518. – P. 1 – 37.
47. Schöpf C. Die Synthese des Teloidins unter zellmöglichen bedingungen / Schöpf C., Arnold W. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – **1947**. – V. 558. – P. 109-123.
48. Nedenskov P. Simplified preparation of 6-hydroxytropinone / Nedenskov P., Clauson-Kaas N. // *Acta Chem. Scand.* – **1954**. – V. 8. – P. 1295.
49. Clauson-Kaas N. Reaction of furfuryl alcohol, furfuryl methyl ether and 2,5-dimethoxy-2,5-dihydroisovalan with methanolic hydrogen chloride / Clauson-Kaas N., Nielsen J. // *Acta Chem. Scand.* – **1955**. – V. 9. – P. 475 – 485.
50. Boswell H. D. Metabolism of *N*-alkyldiamines and *N*-alkylnortropinones by transformed root cultures of *Nicotiana* and *Brugmansia* / Boswell H. D., Drager B., Eagles J., McClintock C., Parr A., Portsteffen A., Robins D. J., Robins R. J., Walton N. J., Wong C. // *Phytochemistry*. – **1999**. – V. 52. – P. 855-869.
51. Keag L. C. Tropanone and its homologs / Keag L.C., Hartung W. H. // *J. Am. Chem. Soc.* – **1946**. – V. 68. – I. 8. – P. 1608 – 1610.
52. Findlay S. P. Concerning 2-carbomethoxytropinone / Findlay S. P. // *J. Org. Chem.* – **1957**. – V. 22. – I. 11. – P. 1385 – 1394.

53. Maag H. 94.5-(*N*-arylnortropan-3-yl)-and 5-(*N*-arylpiperidin-4-yl)-2,4-diaminopyrimidines. Novel inhibitors of dihydrofolate reductase / Maag H., Locher R., Daly J. J., Kompis I. // *Helv. Chim. Acta.* – **1986.** – V. 69. – P. 887 – 897.
54. Hait W. N. The Molecular Basis of Cancer (Third Edition). Chapter 48 – Cancer Therapeutics / Hait W. N., Rubin E., Bertino J. R. – Elsevier, **2008.** – P. 571-581.
55. Nyhan. W. L. Atlas of Inherited Metabolic Diseases 3E / Nyhan W. L., Hoffmann G. F., Barshop B. A. – CRC Press, **2011.** – P. 141
56. Jarevang T. Novel bioactive tropinone derivatives from sesquiterpenoid unsaturated dialdehydes via the Robinson-Shopf reaction / Jarevang T., Anke H., Anke T., Erkel G., Sterner O. // *Acta Chem. Scand.* – **1998.** – V. 52. – I. 11. – P. 1350 – 1352.
57. Chiou W-H. Syntheses of (–)-pelletierine and (–)-homopipecolic acid / Chiou W-H., Chen G-T., Kao C-L., Gao Y-K. // *Org. Biomol. Chem.* – **2012.** – V. 10. – P. 2518 – 2520.
58. Bream R. N. Development of synthetic routes, via a tropinone intermediate, to a long-acting muscarinic antagonist for the treatment of respiratory disease / Bream R. N., Hayes D., Hulcoop D. G., Whiteman A. J. // *Org Process Res Dev.* – **2013.** – V. 17. – № 4. – P. 641 – 650.
59. Babkin I. Yu. Synthesis of structural analogs of epibatidine / Babkin I. Yu., Nazarov G. V., Galan S. E., Yudina O. P., Lamanov A. Yu., Gutsalyuk M. V., Aksenov A. V. // *Russ.Chem.Bull., Int.Ed.* – **2015.** – V. 64. – №. 2. – P. 466 – 469.
60. Spande T. F. Epibatidine: A novel (chloropyridyl)azabicycloheptane with potent analgesic activity from an ecuadoran poison frog / Spande T. F., Garraffo H. M., Edwards M. W., Yeh H. J. C., Panne L., Daly J. W. // *J. Am. Chem. SOC.* – **1992.** – V. 114. – P. 3415-3418.

61. Chong C. Handbook of Pain Management. Atypical analgesic drugs and sympathetic blockers / Chong C., Munglani R., Hill R. – Elsevier Ltd, **2003**. – P. 413–425.
62. Simoni D. Effects of two-carbon bridge region methoxylation of benztropine: discovery of novel chiral ligands for the dopamine transporter / Simony D., Roberti M., Rondanin R., Baruchello R., Rossi M., Invidiata F. P., Merighi S., Varani K., Gessi S., Borea P. A., Marino S., Cavallini S., Bianchi C., Siniscalchi A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2001**. – V. 11. – № 6. – P. 823 – 827.
63. Stupple P. A. An imidazopiperidine series of CCR5 antagonists for the treatment of HIV: the discovery of *N*-{(1*S*)-1-(3-fluorophenyl)-3-[(3-*endo*)-3-(5-isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]propyl}acetamide (PF-232798) / Stupple P. A., Batchelor D. V., Corless M., Dorr P. K., Ellis D., Fenwick D. R., Galan S. R. G., Jones R. M., Mason H. J., Middleton D. S., Perros M., Perruccio F., Platts M. Y., Pryde D. C., Rodrigues D., Smith N. N., Stephenson P. T., Webster R., Westby M., Wood A. // *J. Med. Chem.* – **2011**. – V. 54. – P. 67 – 77.
64. Nocquet P-A. Total synthesis of (±)-scopolamine: challenges of the tropane ring / Nocquet P-A., Opatz T. // *Eur. J. Org. Chem.* – **2016**. – V. 2016. – №. 6. – P. 1156 – 1164.
65. Climent M. J. Homogeneous and heterogeneous catalysts for multicomponent reactions / Climent M. J., Corma A., Iborra S. // *RSC Adv.* – **2012**. – V. 2. – I. 1. – P. 16-58.
66. Martin K. S. Synthesis of a library of “lead-like” γ -lactams by a one pot, four-component reaction / Martin K. S., Di Maso M. J., Fettinger J. C., Shaw J. T. // *ACS Comb. Sci.* – **2013**. – V. 15. – P. 356–362.
67. Zhou Z. Novel synthesis of substituted furo[3,2-*c*]chromen-4-ones via four-component reaction from substituted nitrostyrenes, aromatic aldehydes, coumarins, and ammonium acetate / Zhou Z., Liu H., Li Y., Liu J., Li Y., Liu J., Yao J., Wang C. // *ACS Comb. Sci.* – **2013**. – V. 15. – P. 363–369.

68. D. Kumar. Catalytic procedures for multicomponent synthesis of imidazoles: selectivity control during the competitive formation of tri- and tetrasubstituted imidazoles / Kumar D., Kommi D. N., Bollineni N., Patel A. R., Chakraborti A. K. // *Green Chem.* – **2012**. – V. 14. – P. 2038–2049.
69. Moosavi-Zare A. R. One pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted-imidazoles catalyzed by trityl chloride in neutral media / Moosavi-Zare A. R., Asgari Z., Zare A., Zolfigol M. A., Shekouhy M. // *RSC Adv.* – **2014**. – V. 4. – I. 105. – P. 60636-60639.
70. Chundawat T. S. Microwave-assisted nickel-catalyzed one-pot synthesis of 2,4,5-trisubstituted imidazoles / Chundawat T. S., Sharma N., Kumari P., Bhgat S. // *Synlett.* **2016**. – V. 27. – P. 404–408.
71. Niknam K. Synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles using silica-bonded propylpiperazine *N*-sulfamic acid as a recyclable solid acid catalyst / Niknam K., Deris A., Naeimi F., Majleci F. // *Tetrahedron Lett.* – **2011**. – V. 52. – I. 36. – P. 4642–4645.
72. MaGee D. I. Highly efficient and eco-friendly synthesis of 2-alkyl and 2-aryl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazoles under mild conditions / D. I. MaGee., Baramnejad M., Dabiri M. // *Tetrahedron Lett.* – **2013**. – V. 54. – I. 21. – P. 2591–2594.
73. M. Adib. An efficient synthesis of 2,4,6-triarylpyridines by use of benzyl halides under neat conditions / M. Adib., Neda Ayashi., Peiman Mirzaei. // *Synlett.* – **2016**. – V. 27. – P. 417–421.
74. Pagadala R. Multicomponent synthesis of pyridines via diamine functionalized mesoporous ZrO₂ domino intramolecular tandem Michael type addition / Pagadala R., Kommidi D. R., Rana S., Maddila S., Moodley B., Koorbanally N. A., Jonnalagadda S. B. // *RSC Adv.* – **2015**. – V. 5. – P. 5627-5632.
75. Maleki A. Synthesis and characterization of magnetic bromochromate hybrid nanomaterials with triphenylphosphine surface-modified iron oxide nanoparticles and their catalytic application in multicomponent reactions / Maleki A., Rahimi R., Maleki S., Hamidi N. // *RSC Adv.* – **2014**. – V. 4. – P. 29765–29771.

76. Dam B. An efficient 'on-water' synthesis of 1,4-dihydropyridines using Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles as a reusable catalyst / Dam B., Nandi S., Pal A. K. // *Tetrahedron Lett.* – **2014.** – V. 55. – I. 38. – P. 5236–5240.
77. M. S. Singh. Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: a perfect synergy for eco-compatible organic synthesis / M. S. Singh., Chowdhury S. // *RSC Adv.* – **2012.** – V. 2. – P. 4547 – 4592.
78. Ramalingan C., Balasubramanian S., Kabilan S. Synthesis of some benzoxazolylethoxypiperidones / // *Heterocyclic Communications.* – **2004.** – V. 10. – Nos. 2-3. – P. 187 – 192.
79. Dai B. Iodine catalyzed one-pot multi-component reaction to CF₃-containing spiro [indene-2,30-piperidine] derivatives / Baifan D., Duan Y., Liu X., Song L., Zhang M., Cao W., Zhu S., Deng H., Shao M. // *J. Fluor Chem.* – **2012.** – V. 133. – P. 127–133.
80. Liu H. Synthesis of Polysubstituted 2-Piperidinones via a Michael Addition/Nitro-Mannich/Lactamization Cascade / // *ACS Comb. Sci.* – **2012.** – V. 14. – P. 366–371.
81. Liu H. One-pot synthesis of polysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitromethane, ammonium acetate, and dialkyl malonates / Liu H., Sun Q., Zhou Z., Liu J., Yang J., Wang C. // *Monatsh. Chem.* – **2013.** – V. 144. – P. 1031–1041.
82. Li Y. One-pot multicomponent synthesis of highly functionalized piperidines from substituted β -nitrostyrenes, Meldrum's acid, aromatic aldehydes, and ammonium acetate / Li Y., Xue Z., Ye W., Liu J., Yao J., Wang C. // *ACS Comb. Sci.* – **2014.** – V. 16. – P. 113–119.
83. Zhou Z. Novel synthesis of trans-4,6-diaryl-5-nitropiperidin-2-ones via four-component reaction from substituted nitrostyrenes, aromatic aldehydes, dimethyl malonate, and formamide / Zhou Z., Liu H., Sun Q., Li Y., Yang J., Liu J., Yan P., Wang C. // *Synlett.* – **2012.** – V. 23. – 2255 – 2260.

84. Aboagye E. O. Anticancer Drug Development. Chapter 19 – Tumor imaging applications in the testing of new drugs / Aboagye E. O., Saleem A., Price P. M. – Academic Press, **2002**. – P. 353–371.
85. Ken S. K. Conn's handbook of models for human aging. Chapter 50 – Genetics of progeria and aging / Ken S.K., W., Zhou, Z. – Elsevier Inc, **2018**. – P. 673–687.
86. Chen Y. One-pot asymmetric synthesis of substituted piperidines by exocyclic chirality induction / Chen Y., Zhong C., Petersen J. L., Akhmedov N. G., Shi X. // *Org. Lett.* – **2009**. – V. 11. – №. 11. – P. 2333 – 2336.
87. Lohar T. Bis-amino methylation for the synthesis of spiro-fused piperidines using iron(III) trifluoroacetate in aqueous micellar medium / Lohar T., Jadhav S., Kumbhar A., Mane A., Salunkhe R. // *Res. Chem. Intermed.* – **2015**. V. 42. – №. 6. – P. 5329–5338.
88. Chidural, P. Facile synthesis of new 3,5-dispiro substituted piperidine analogs via microwave-assisted one pot multicomponent reaction / Chidural, P., Jetti V., Meshram J. S. // *J. Heterocyclic Chem.* – **2016**. – V. 53. – P. 389-392.
89. Maison W. Synthesis of novel pipercolic acid derivatives: a multicomponent approach from 3,4,5,6-tetrahydropyridines / Maison W., Lützen A., Kosten M., Schlemminger I., Westerhoff O., Martens J. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – **1999**. – V. 23. – P. 3515–3525.
90. Maison W. Multicomponent synthesis of tripeptides containing pipercolic acid derivatives: selective induction of *cis*- and *trans*-imide bonds into peptide backbones / Maison W., Lützen A., Kosten M., Schlemminger I., Westerhoff O., Martens J. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – **2000**. – V. 12. – P. 1867–1871.
91. Yi H. First synthesis of 3-aryl-4-unsubstituted-6-CF₃-pyridin-2-ones via aryl migration reaction in the presence of PhI(OAc)₂/NaOH / Yi H., Song L., Wang W., Liu J., Zhu S., Deng H., Shao M. // *Chem. Commun.* – **2010**. – V. 46. – P. 6941–6943.

92. Lemek T. Electrophilicity parameters for benzylidenemalononitriles / Lemek T., Mayr H. // *J. Org. Chem.* – **2003**. – V. 68. – P. 6880-6886.
93. Takajo T. A facile synthesis of perhydropyrimidines through the Michael addition of some active methylene compounds to N,N-benzylidenephnylmethanediamines and some related reactions / Takajo T., Kambe S. // *Synthesis*. – **1980**. – V. 10. – P. 833 – 836.
94. Chakrabarty M. One-pot formation of functionalised 2-piperidinones from arylidenecyanoacetates and methanolic ammonia via tandem reactions / Chakrabarty M., Karmakar S., Arima S., Harigaya Y. // *Heterocycles*. – **2007**. – V. 73 – №. 1. – P. 795-804.
95. Geissler G. Umsetzung von α -Cyano- β -aryl-acrylsäure-ethylestern mit hydrazin, eine retro-Knoevenagel-reaktion / Geissler G., Hippus M., Tomaschewski G. // *J. Prakt. Chem.* – **1982**. – V. 324. – I. 6. – P. 910-914.
96. Rajasekaran K. Micellar catalysis in the retro-Knoevenagel reaction of ethyl- α -cyanocinnamates / Rajasekaran K., Sarathi A., Ramalakshmi S. // *J. Chem. Sci.* – **2008**. – V. 120. – P. 475–480.
97. Jones G. Organic Reactions. Chapter 2 – The Knoevenagel Condensation. / Jones, G. – John Wiley & Sons, Inc, **2011**. – P. 204–599.
98. Nasakin O. E. Synthesis of 2,6-disubstituted 3,3,5,5-tetracyanopiperidines by the reaction of 1,1,3,3-tetracyanopropane with 2,4-diazapentane-1,4-dienes / Nasakin O. E., Lyubomirova N. L., Lyshchikov A. N., Urman Ya. G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **1998**. – V. 34. – №. 10. – P. 1177-1180.
99. Liu J. One-pot multicomponent synthesis of highly functionalised piperidines from aromatic aldehydes, cyanoacetates, nitromethane and ammonium acetate / Liu J., Zhou Z., Li Y., Ye W., Yao J., Wang C. // *J. Chem. Res.* – **2013**. – V. 37. – I. 11. – P. 684–689.
100. Bug T. Nucleophilic reactivities of carbanions in water: the unique behavior of the malodinitrile anion / Bug T., Mayr H. // *J. Am. Chem. Soc.* – **2003**. – V. 125. – P. 12980–12986.

101. Blaskovich M. A. T. Helping chemists discover new antibiotics / Blaskovich M. A. T., Zuegg J., Elliott A. G., Cooper M. A. // *ACS Infect Dis.* – **2015.** – V. 1. – P. 285–287.
102. Hansford K. A. Chemical philanthropy: a path forward for antibiotic discovery? / Hansford K. A., Blaskovich M. A. T, Cooper M. A. // *Future Med. Chem.* – **2016.** – V. 8. – P. 925–929.
103. Armarego W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals (Eighth Edition). Chapter 3 – Purification of Organic Chemicals / Armarego W. L. F. – Elsevier Inc, **2017.** – P. 95-634.
104. Vereshchagin A. N. The first electrocatalytic stereoselective multicomponent synthesis of cyclopropanecarboxylic acid derivatives / Vereshchagin A. N., Elinson M. N., Egorov M. P. // *RSC Adv.* – **2015.** – V. 5. – P. 98522-98526.

Приложение

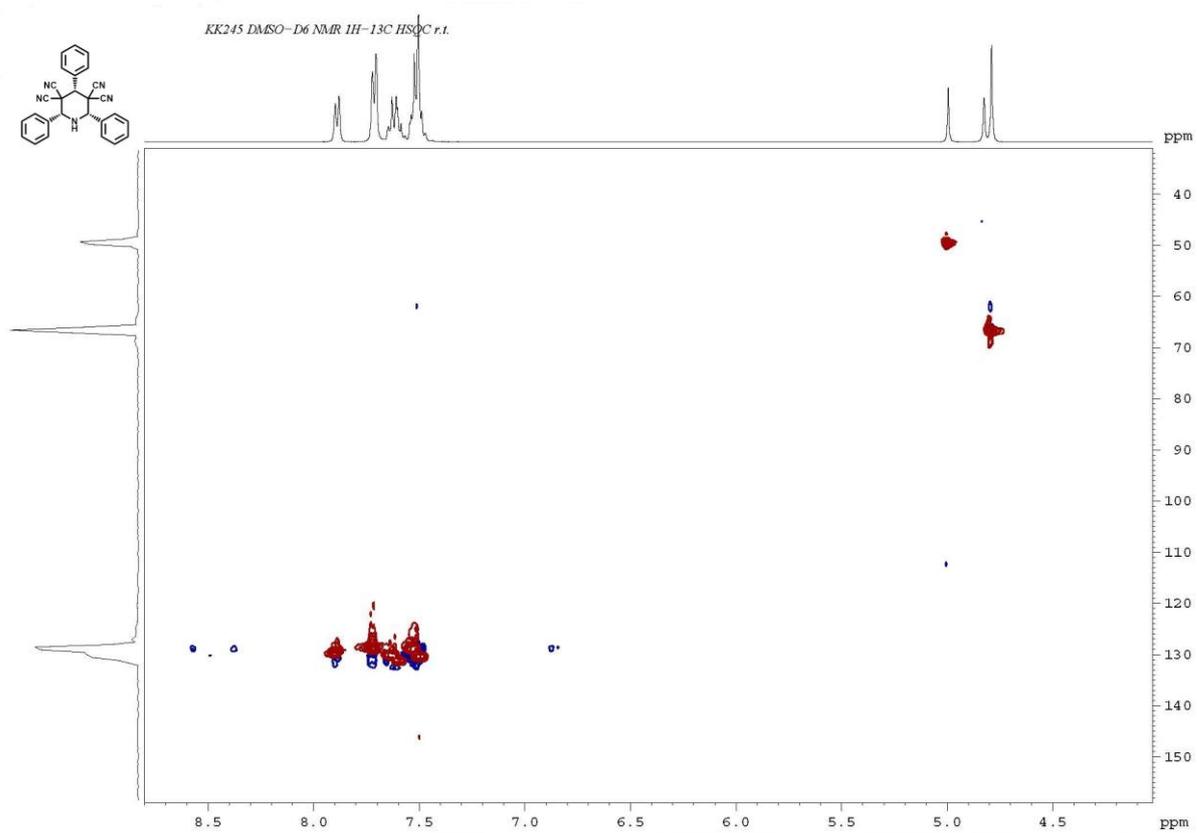


Рис.1. ^1H - ^{13}C HSQC 2D ЯМР-спектр (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина

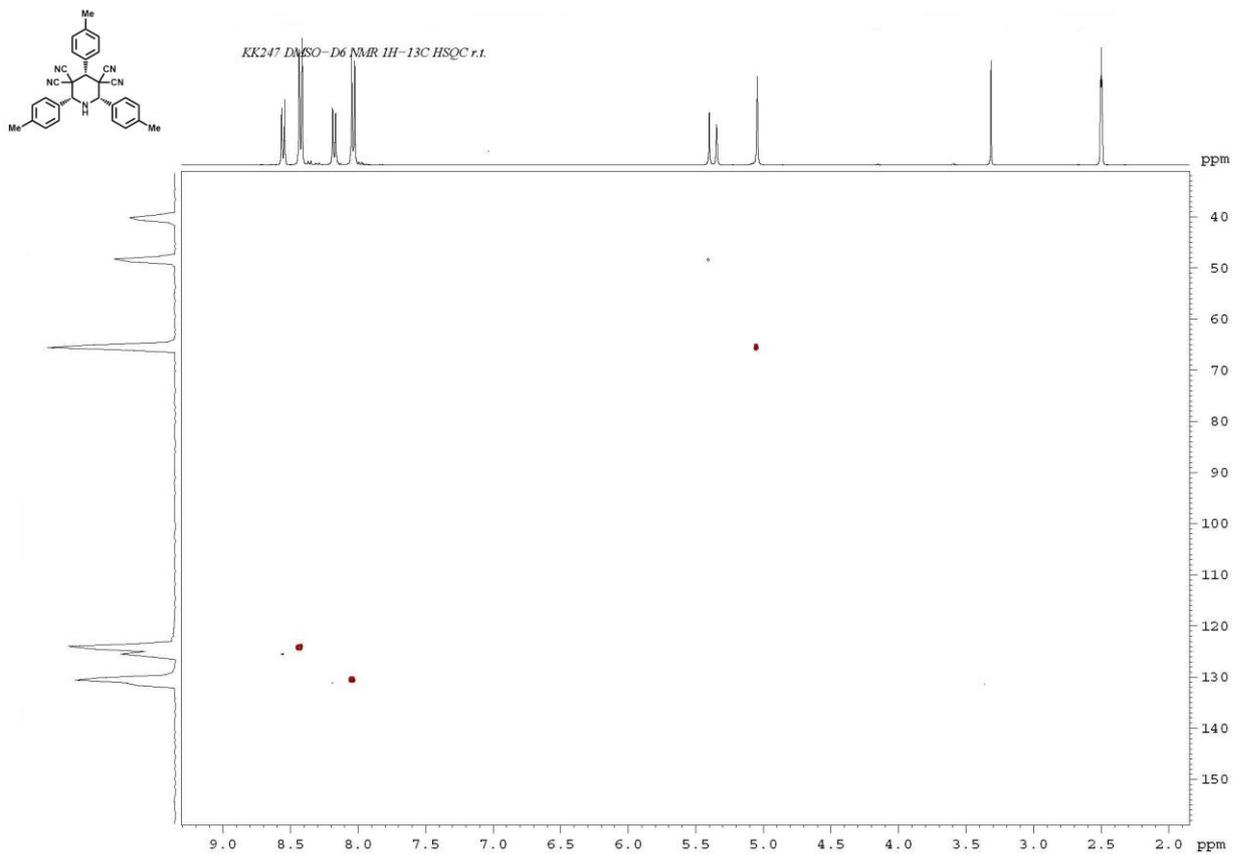


Рис.2. ^1H - ^{13}C HSQC 2D ЯМР-спектр (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-трис(4-метилфенил)-3,3,5,5-тетрациано-перидина

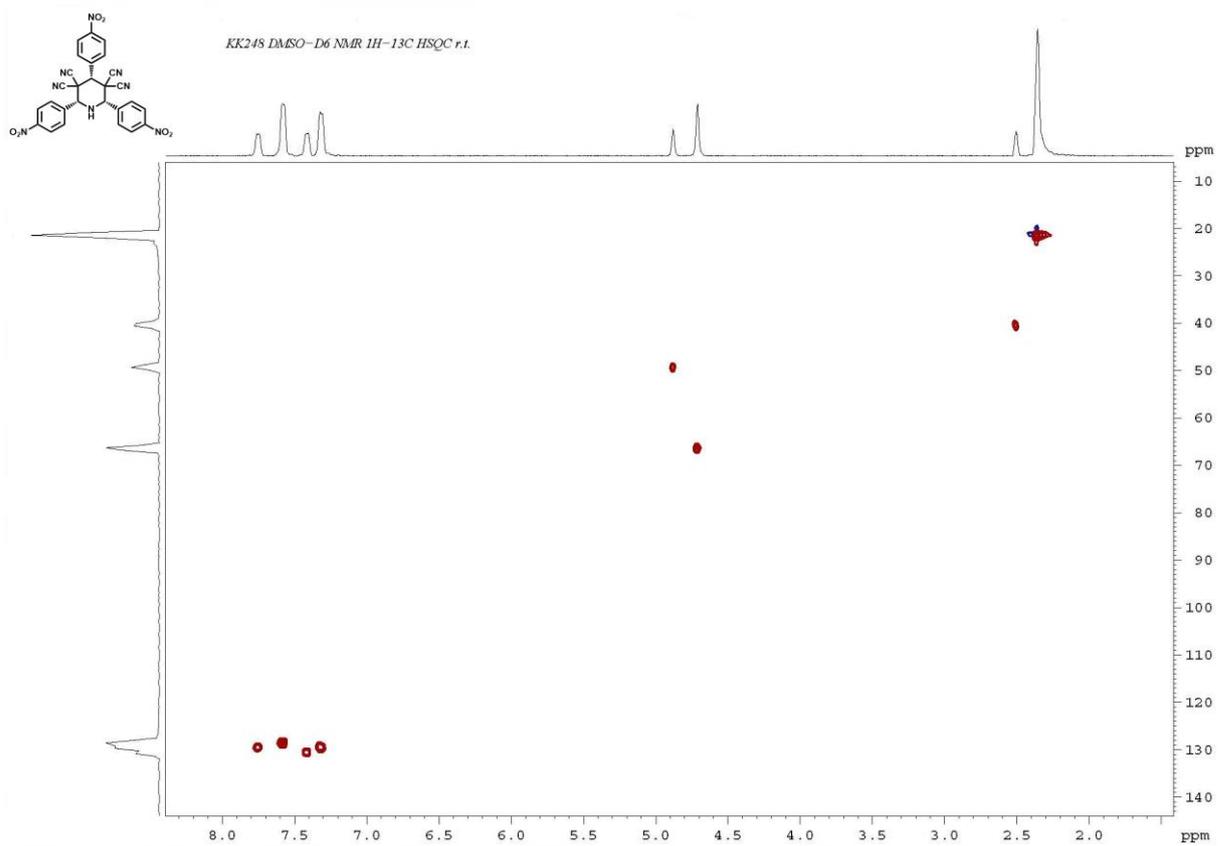


Рис.3. ^1H - ^{13}C HSQC 2D ЯМР-спектр (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-трис(4-нитрофенил)-3,3,5,5-тетрациано-перидина