

Карпенко Кирилл Анатольевич

«Мультикомпонентный синтез замещенных пиперидинов»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: (499) 137-13-79

E-mail: sci-serc@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

«27» августа 2020 года

Дата приема к защите «03» сентября 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

«07» сентября 2020 года

**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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2020

Работа выполнена в лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Верещагин Анатолий Николаевич,
доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии аналогов карбенов и родственных интермедиатов №1 Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Белоглазкина Елена Кимовна,
доктор химических наук, профессор кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Феста Алексей Алексеевич,
кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО Российского университета дружбы народов

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементорганических соединений имени А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Защита диссертации состоится «11» ноября 2020 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>.

Автореферат разослан «__» сентября 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Г. А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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. 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.

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*. Существует широкий спектр многостадийных методов синтеза пиперидинов. Однако, исследования в области мультикомпонентного синтеза пиперидиновых систем весьма немногочисленны. 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 (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот.
4. Разработать общие подходы мультикомпонентного стереоселективного синтеза диэфиров (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот.

Научная новизна и практическая значимость работы. На основе исследования мультикомпонентных реакций между арилметиленмалондинитрилами, 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, малондинитрила и ацетата аммония, либо водного раствора аммиака. На основе исследования был разработан эффективный метод стереоселективного синтеза (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов из более простых исходных веществ: ароматических альдегидов, малондинитрила и ацетата аммония, либо водного аммиака.

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

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

Осуществление *one-pot* реакции между арилметиленмалондинитрилами, 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 арилметилендицианоацетатами, ароматическими альдегидами, диалкилмалонатами и ацетатом аммония послужила разработке метода стереоселективного синтеза диэфиров (2SR,3RS,4RS,5SR)-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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Мультикомпонентный синтез замещенных пиперидинов.

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

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

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

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

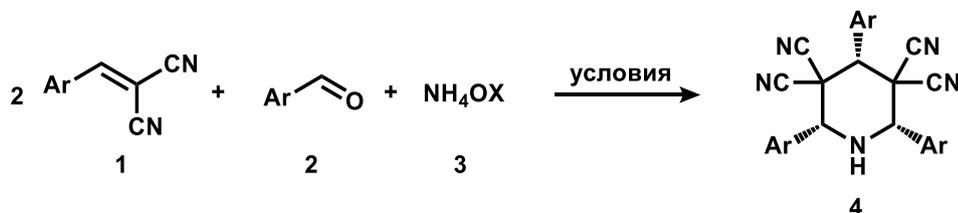


Схема 1

Мы установили, что при введении арилметиленмалонодинитрилов **1**, в качестве акцепторов Михаэля в мультикомпонентную реакцию с ароматическими альдегидами **2** и ацетатом аммония **3a** (X = Ac) или аммиаком **3b** (X = H) 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** или водным аммиаком **3b** (25%-й водный раствор). Было найдено, что оптимальными условиями для получения пиперидинов **4a**, **4d-g**, **4i** являются кипячение реакционной смеси, состоящей из арилметиленмалонодинитрила **1**, ароматического альдегида **2** и ацетата аммония **3a** в метаноле в течение 30 минут. (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-трис(4-метилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **4b** был получен с использованием более реакционноспособного водного аммиака **3b** в качестве источника азота путем перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение шести часов по причине низкой реакционной способности исходных веществ. Пиперидин **4h** был получен в аналогичных условиях при перемешивании в течение 8 часов из-за осмоления в случае проведения реакции при кипячении (таблица 1). 4-метоксибензилиденмалононитрил **1j** обладает низкой электрофильностью и практически не реагирует с нуклеофилами в некаталитических условиях, поэтому 2,4,6-трис(4-метоксифенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидин **4j** не был получен.

Разработанный новый мультикомпонентный метод позволяет получать тетрацианопиперидины **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. В спектрах ЯМР полученных нами пиперидинов **4a-4i** наблюдали только один набор сигналов, что свидетельствует о стереоселективном образовании одного диастереомера.

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

| | 1 | 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**.

Данные РСА демонстрируют, что фенильные заместители расположены в экваториальном положении относительно пиперидинового цикла (рис. 1).

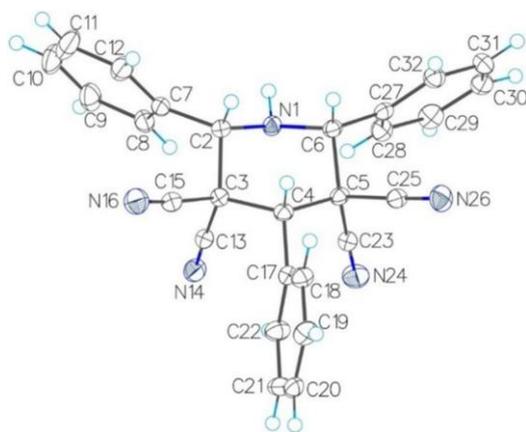


Рис. 1. Структура 2,4,6-трифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4a**.

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

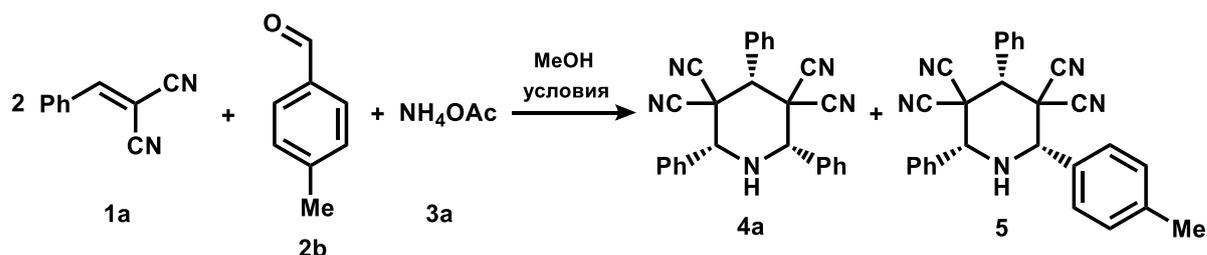


Схема 2

Совершенно неожиданно было обнаружено 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.

Принимая во внимание данные, полученные в результате домино-реакций бензилиденцианоацетатов с метанольным аммиаком в функционализированные 2-пиперидиноны мы предположили последовательность равновесий, объясняющих образование пиперидинов **4** и **5** (схема 3).

Возможны два пути протекания процесса. Арилметиленмалондинитрил **1** подвергается присоединению к нему по Михаэлю аммиака, что приводит к образованию 2-[амино(арил)метил]малондинитрила **A**, который затем депротонируется аммиаком с получением аниона **B**. Анион повторно присоединяется по Михаэлю в β -положение к другой молекуле арилметиленмалондинитрила **1**, генерируя анион **C** (путь 1). Далее происходит конденсация аниона **C** с ароматическим альдегидом **2**, с последующей циклизацией и получением замещенного пиперидина **5** (если $Ar^1 = Ar^2$, то образуется пиперидин **4**). Другой конкурирующий путь связан с образованием имина **E**, за которым следует ретро-реакция Кневенагеля с получением альдегида **I** и аниона малононитрила **H** (путь 2). Затем образуется основание Шиффа **J** из имтермеиата **C** и ароматического альдегида **I**. Наконец, внутримолекулярное нуклеофильное присоединение в интермеиате **J** приводит к образованию пиперидина **4**.

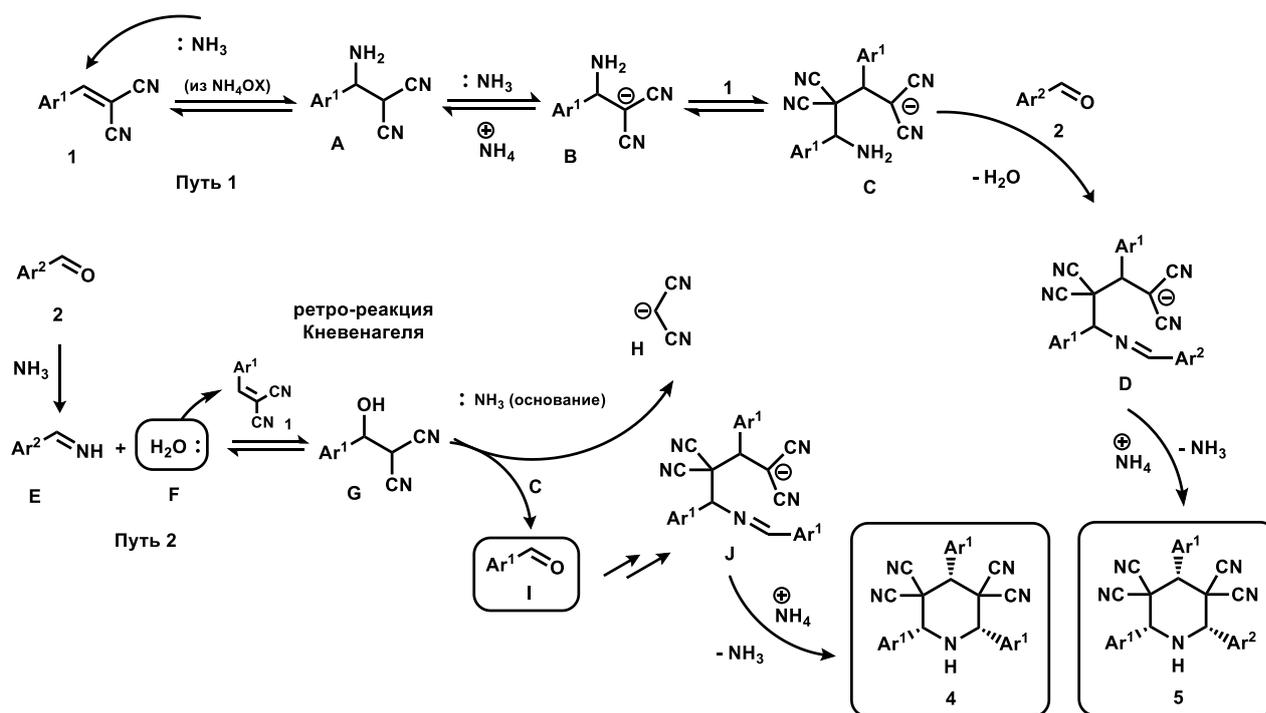


Схема 3

С целью дополнительного подтверждения преобладания пути 2 было изучено взаимодействие бензилиденмалононитрилов с водным аммиаком в метаноле (Схема 4, таблица 2).

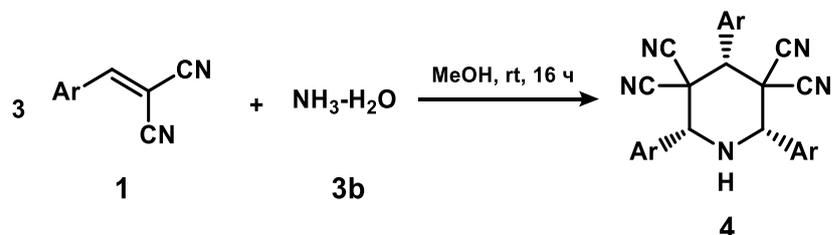


Схема 4

Было обнаружено, что пиперидины **4** могут быть получены непосредственно из арилметиленмалононитрилов **1** при взаимодействии с водным аммиаком с выходами 35-44% (Таблица 2).

Таблица 2. Псевдо-четырёхкомпонентный синтез пиперидинов **4** путем взаимодействия арилметиленмалононитрилов **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: арилметиленмалононитрил **1** (3 ммоль), водный аммиак **3b** (3 ммоль), растворитель MeOH (5 мл), комнатная температура, 16 часов. ^aНа выделенный пиперидин **4**.

1.1.2. 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 арилметиленмалононитрилов **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. Для поиска оптимальных условий была использована модельная реакция бензальдегида **2a**, малононитрила **6a** и ацетата аммония **3a**.

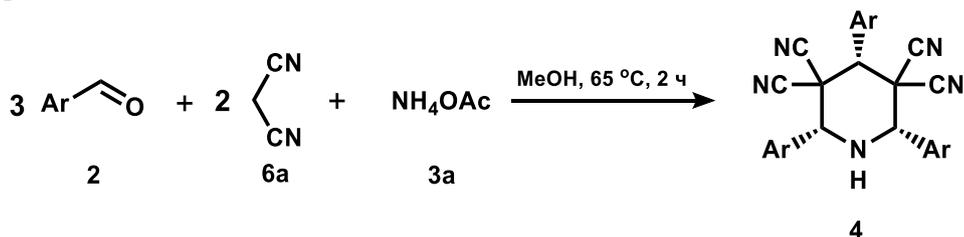


Схема 5

В найденных оптимальных условиях были проведены аналогичные псевдо-шестикомпонентные реакции ароматических альдегидов **2a-b**, **2d**, **2f-i**, малононитрила **6a** и ацетата аммония **3a** в соответствующие 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрациано-пиперидины **4a-b**, **4d**, **4f-i** с выходами 70-96% (Таблица 3). Пиперидин **4b** был получен с выходом 72% при использовании в качестве источника азота водного аммиака, из-за низкой электрофильности 4-метилбензилиденмалононитрила **1b**. Реакцию проводили при 20 °C, перемешивая реакционную смесь 16 часов в MeOH. В спектрах ЯМР полученных пиперидинов **4a-b**, **4d**, **4f-g**, **4i**, **4k** также наблюдали только один набор сигналов, что позволяет сделать вывод об образовании одного диастереомера в ходе реакции.

Таблица 3. 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**.

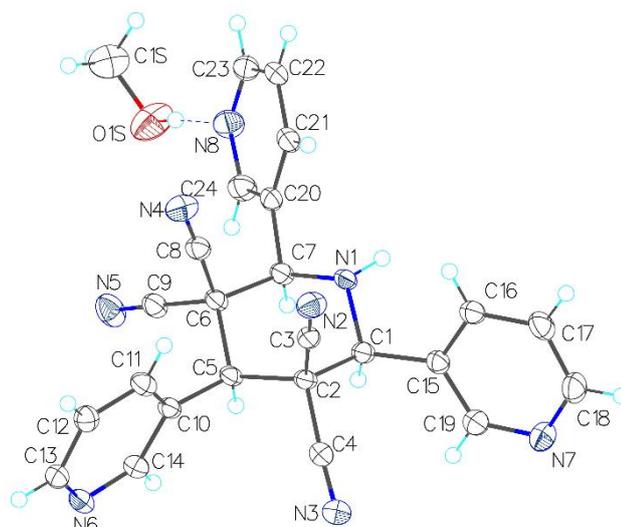


Рис. 2. Структура 2,4,6-трис(пиридин-3-ил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **4i**.

Данные РСА монокристалла пиперидина **4i** демонстрируют, что арильные заместители расположены в экваториальном положении относительно пиперидинового цикла (рис. 2).

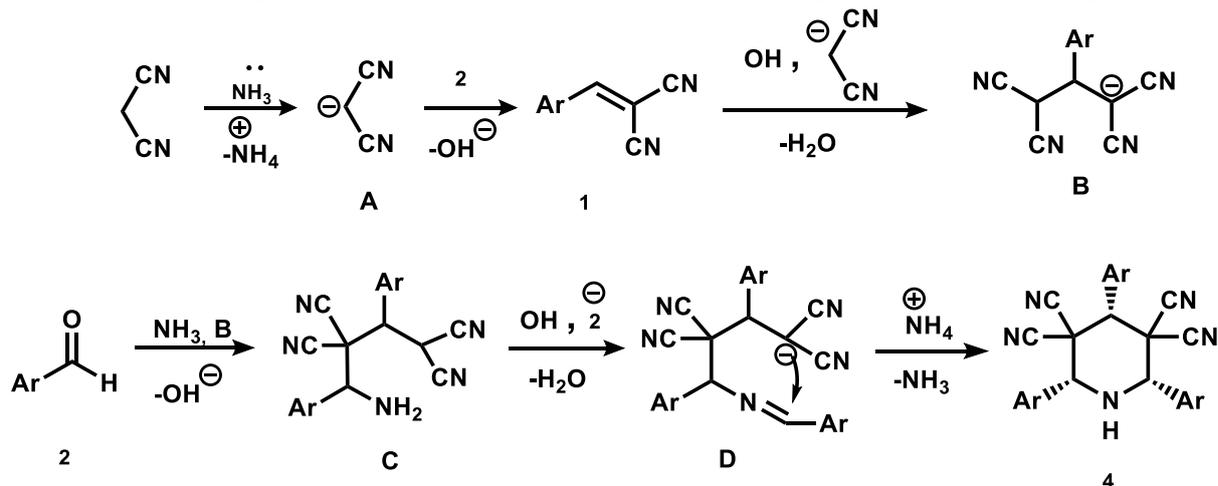


Схема 6

Был предложен механизм образования пиперидинов **4** (Схема 6). Ацетат аммония катализирует конденсацию Кневенагеля с участием малондинитрила **6a** и ароматического альдегида **2** с образованием арилметилиденмалондинитрила **1**. Присоединение к нему молекулы малондинитрила **6a** приводит к получению аниона 1,1,3,3-тетрацианопропана **B**.

Реакция Манниха с участием альдегида **2**, аммиака (образуется *in situ* из NH₄OAc) 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.

Таким образом, был разработан новый псевдо-шестикомпонентный метод стереоселективного получения 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов непосредственно из ароматических альдегидов **2**, малонодинитрила **6a** и ацетата аммония **3a** либо водного аммиака **3b** с выходами 70-96%. Синтез осуществляется в одну стадию из недорогих и доступных исходных веществ. В результате каскада реакций Кневенагеля – Михаэля – Манниха образуются все шесть связей пиперидинового цикла. Реакция осуществлена с широким спектром ароматических альдегидов, имеющих как донорные, так и акцепторные 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.

1.2. 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 арилметилендимононодинитрилов **1**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3a**.

1.2.1. Мультикомпонентная реакция арилметилендимононодинитрилов, формальдегида и ацетата аммония

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

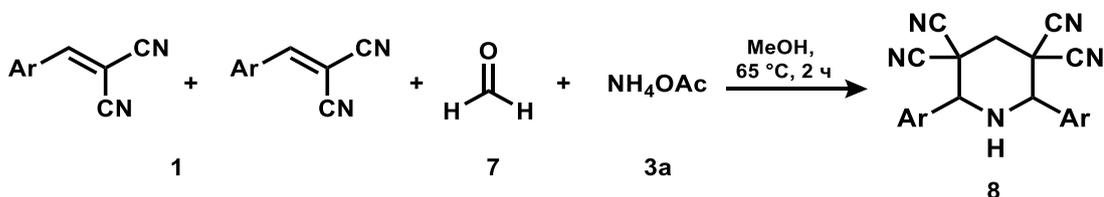


Схема 7

Реакцию проводили при кипячении в метаноле в условиях оптимальных для получения 2,6-дифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8a** из фенолметилендимононодинитрила **1a**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3a** (таблица 4). Установлено, что выходы пиперидинов **8** значительно выше при использовании в качестве источника формальдегида параформа **7b**, чем при использовании формалина **7a** (37%-й раствор формальдегида в воде).

Образование 2,6-диарилзамещенных (а не 2,4-диарилзамещенных) пиперидинов подтверждено ЯМР спектроскопией и данными РСА. Во всех зарегистрированных спектрах ¹H и ¹³C 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 **8l** наблюдается один набор сигналов для алифатических этильных протонов. В ароматической области находятся только два дублета, что говорит о полностью симметричном расположении ароматических заместителей (рис. 3). Очевидно, что объемные ароматические заместители находятся в экваториальных положениях пиперидинового цикла. Образующиеся пиперидины **8** кристаллизуются из реакционной смеси и выделяются простым фильтрованием. Предполагаемый механизм данной реакции представлен на схеме 8.

Таблица 4. Мультикомпонентный синтез (2*RS*,6*SR*)-2,6,-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **8** из арилметиленмалондинитрилов **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 |

Арилметиленмалондинитрил **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**.

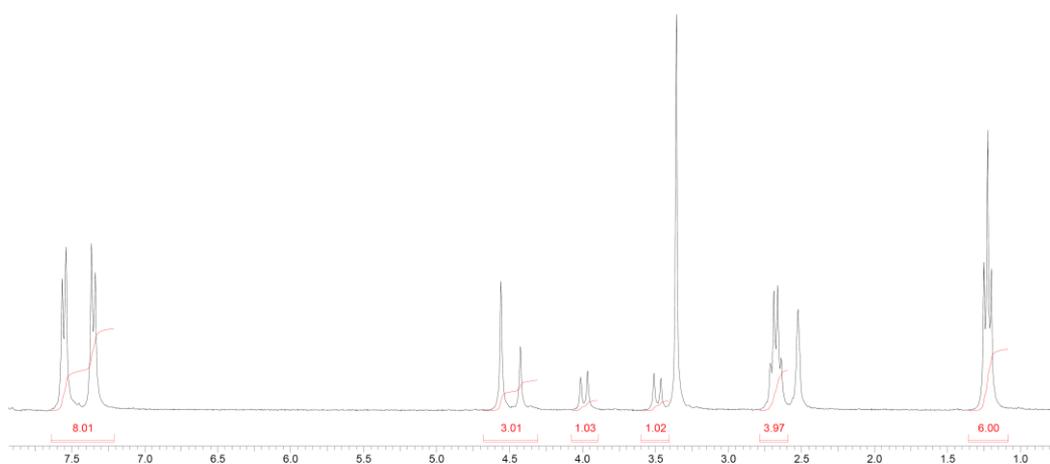


Рис. 3. 1H-ЯМР спектр (2*RS*,6*SR*)-2,6,-бис(4-этилфенил)-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8l**

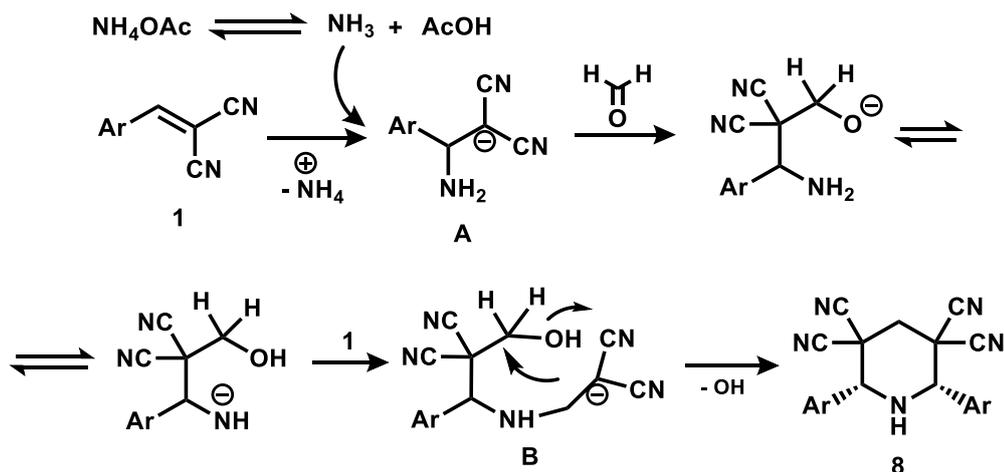


Схема 8

Аммиак, являясь одновременно источником азота и основанием, присоединяется по реакции аза-Михаэля к молекуле бензилиденмалондинитрила **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 (2*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидину **8** (Схема 8).

Таким образом, была осуществлена стереоселективная мультикомпонентная реакция между бензилиденмалононитрилами **1**, имеющими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце, формальдегидом **7** и ацетатом аммония **3a** с образованием (2*RS*,6*SR*)-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.

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

После успешной реализации синтеза (2*RS*,6*SR*)-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**.

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

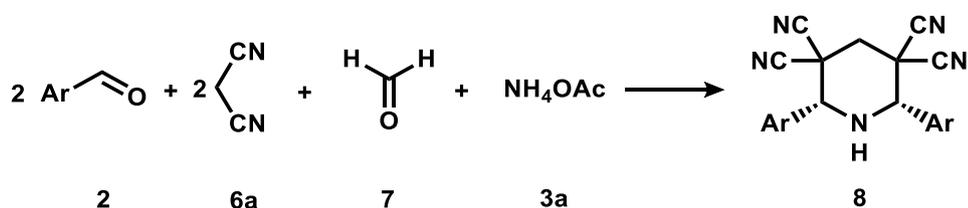


Схема 9

Таблица 5. Четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов **2**, параформа **7b**, малондинитрила **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), малондинитрил **6a** (10 ммоль), параформ **7b** (5 ммоль), ацетат аммония **3a** (7,5 ммоль), метанол (10 мл), 65 °С, 2 ч. ^aНа выделенный пиперидин **8**.

Оптимальные условия были найдены на модельной реакции с участием бензальдегида **1a**, малондинитрила **6a**, формальдегида **7** и ацетата аммония **3a**. Наилучший выход был получен в случае использования только ацетата аммония **3a**, который играл роль как катализатора, так и источника азота. Также была осуществлена оптимизация количества используемого ацетата аммония. 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*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-

3,3,5,5-тетрацианопиперидинов **8** из соответствующих ароматических альдегидов **2**, малононитрила **6a**, ацетата аммония **3a** и параформа **7b**. Пиперидины **8** были получены с выходами 62-87% (таблица 5).

В спектрах ЯМР полученных нами пиперидинов **8** был идентифицирован только один набор сигналов, что дает основание полагать об образовании одного диастереомера. РСА пиперидина **8a** показал, что фенильные заместители расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла (рис. 4).

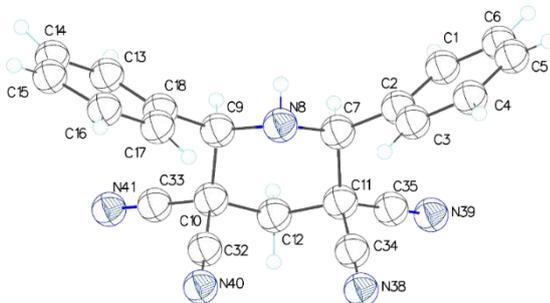


Рис. 4. Структура (2*RS*,6*SR*)-2,6-дифенил-3,3,5,5-тетрацианопиперидина **8a**. томы представлены сферами, указывающими на их изотропные тепловые смещения ($\rho = 50\%$).

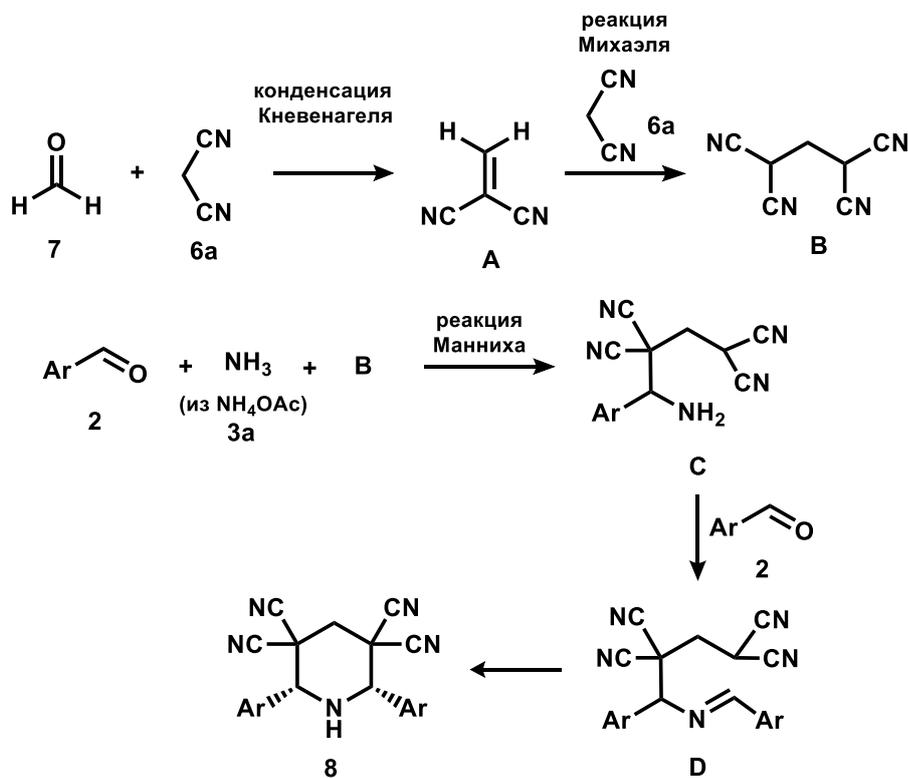


Схема 10

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*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов. Синтез осуществляется в одну стадию из недорогих и доступных исходных веществ. В результате каскада реакций Кневенагеля – Михаэля – Манниха образуются все шесть связей пиперидинового цикла. 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.

1.3. Стереоселективный мультикомпонентный синтез полизамещенных пиперидин-2-онов

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

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

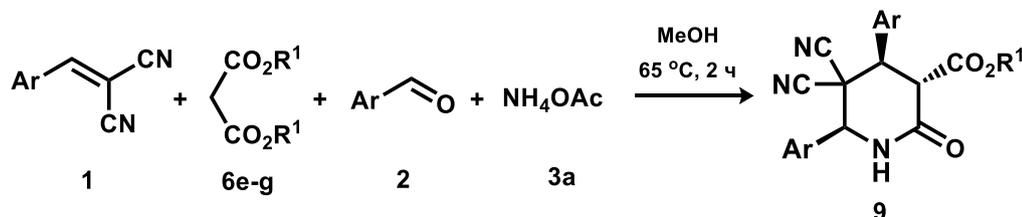


Схема 11

Таблица 6. Четырехкомпонентный синтез эфиров (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-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: арилметиленмалондинитрил **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**.

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** путем варьирования растворителя, основания, температуры и времени ее проведения. В различных условиях была осуществлена серия экспериментов получения 2-пиперидинона **9a**. Было обнаружено, что наилучший выход достигается при проведении данных реакций в течение двух часов кипячения в MeOH.

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

Подобным образом протекала реакция и с участием арилметиленцианоацетатов (схема 12, таблица 7). А полученные в этом случае диэфиры (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-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.

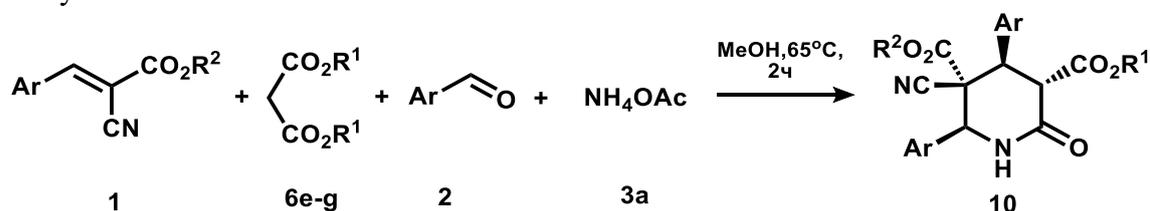


Схема 12

Таблица 7. Четырехкомпонентный синтез диэфиров (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот **10**.

| | R ² | Ar | R ¹ | 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: арилметиленцианоацетат **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**.

Структура соединения **9f** была установлена с помощью РСА (рис. 5). Данные РСА монокристаллов показывают, что заместители у атомов углерода С(3), С(4) и С(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового кольца. Структура **9f** с тремя

стереогенными центрами была определена, как метиловый эфир (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-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.

Данные РСА кристаллов 2-пиперидинона **10g** отражают, что заместители у атомов углерода C(3) и C(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла (рис. 6). Структура **10g** с четырьмя стереогенными центрами была определена как диметиловый 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 термодинамически наиболее стабильной.

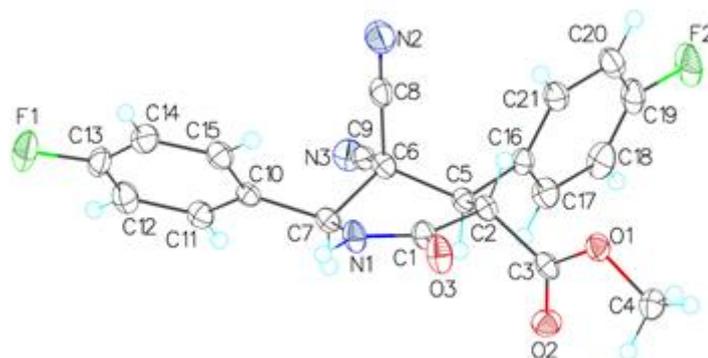


Рис.5. Структура метилового эфира (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-бис(4-фторфенил)-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты **9f**

Предполагаемый механизм реакции показан на схеме 13. Присоединение диалкилмалоната **6e-g** к бензилиденмалононитрилу или бензилиденцианоуксусному 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**.

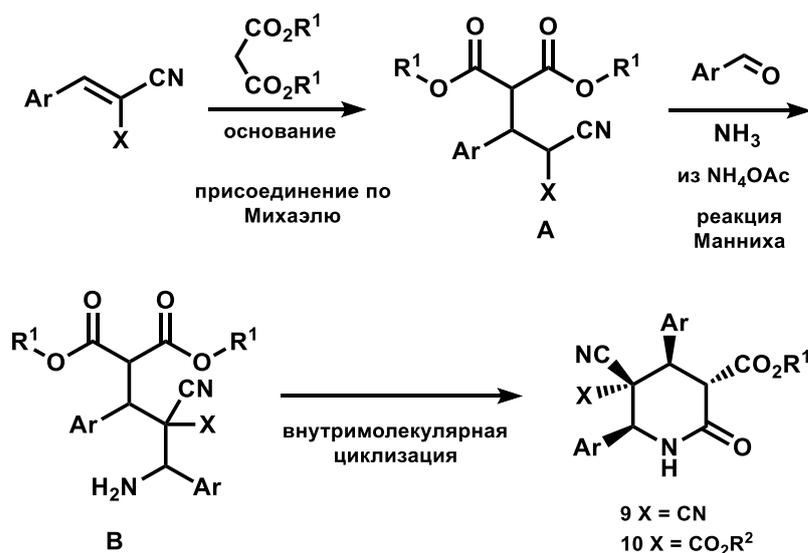


Схема 13

Таким образом, в результате проведенного исследования был разработан четырехкомпонентный стереоселективный одностадийный метод синтеза замещенных 2-пиперидинов с использованием в качестве исходных соединений различных олефинов (арилметиленмалононитрилов или арилметиленцианоацетатов), диалкилмалонатов и ацетата аммония в качестве источника азота для образования пиперидинового цикла. В ходе

процесса образуется сразу четыре новых связи (2 С-С связи и 2 С-Н 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.

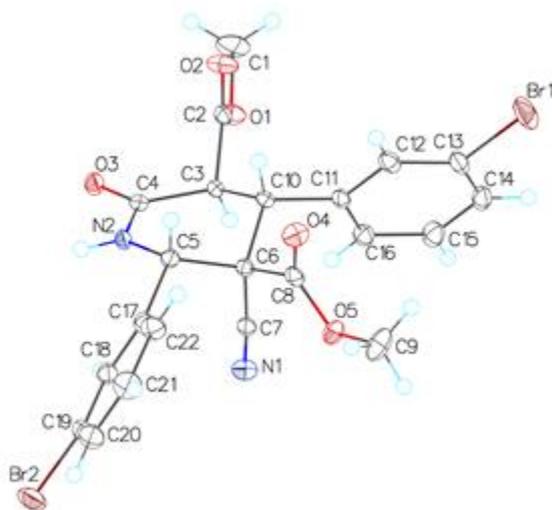


Рис.6. Структура диметилового эфира (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(3-бромфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты **10g**

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

Успешное осуществление мультикомпонентной трансформации арилметиленмалондинитрилов или арилметиленцианоацетатов **1**, ароматических альдегидов **2**, диалкилмалонатов **6e-g** и ацетата аммония **3a** в соответствующие пиперидин-2-оны **9** и **10** послужило основой для предположения 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 поиска оптимальных условий данного процесса в качестве модельной реакции была выбрана мультикомпонентная трансформация бензальдегида **2a**, малондинитрила **6a** или метилцианоацетата **6b**, диметилмалоната **6e** и ацетата аммония **3a**.

Оптимизация условий включала в себя проведение реакции с различными основаниями, растворителями, также варьировалась температура.

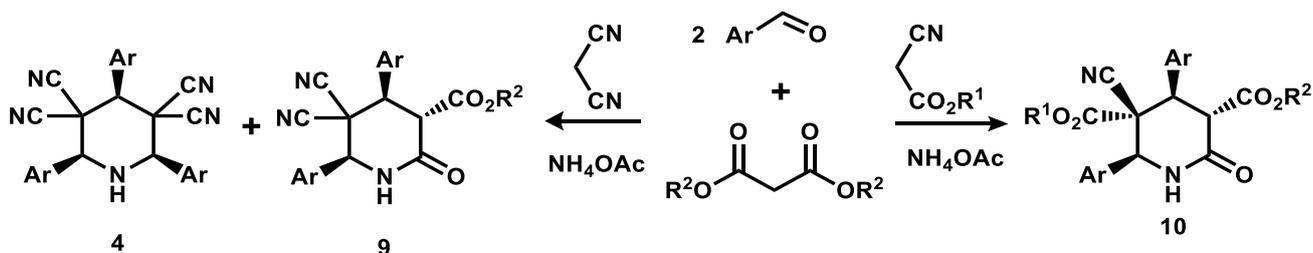


Схема 14

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%.

В найденных оптимальных условиях была осуществлена четырехкомпонентная реакция ароматических альдегидов **2** (как с электроноакцепторными, 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 14, таблица 8).

В спектрах ЯМР соединений **9** и **10**, полученных непосредственно из ароматических альдегидов **2**, малононитрила **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. 7). 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 (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-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.

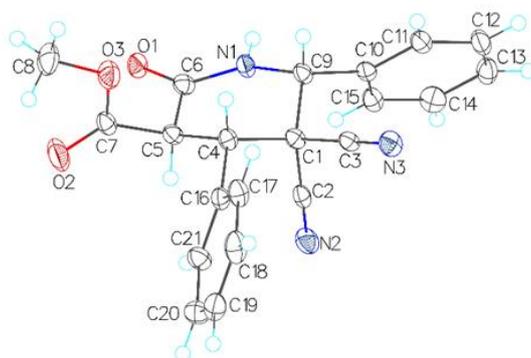


Рис. 7. Структура метилового эфира (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-2-оксо-4,6-дифенил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты **9a**

Данные РСА кристаллов 2-пиперидинона **10p** отражают, что заместители у атомов углерода C(3), C(6) расположены в экваториальном положении пиперидинового цикла (рис.8). 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.

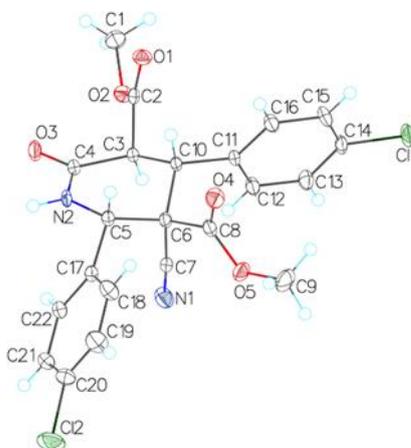


Рис. 8. Структура диметилового эфира (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-6-оксо-2,4-бис(4-хлорфенил)-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты **10p**

Таблица 8. 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 ₄ | Me | Me | 10aa | 78 |

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

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 15. 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 арилметиленцианоуксусному 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 15).

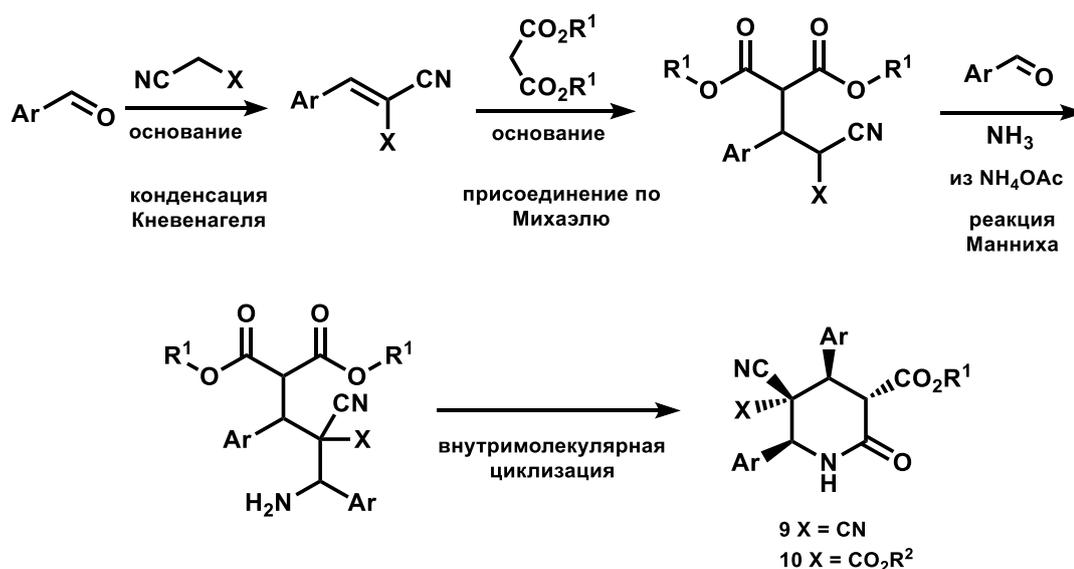


Схема 15

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, малондинитрил 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.

1.4. Исследование цитотоксичности, антибактериальной и антифунгицидной активности полученных соединений

Известно, что производные пиперидина обладают широким спектром биологической активности. Была исследована антибактериальная и антифунгицидная активность, цитотоксичность и гемолитическая активность некоторых из полученных нами замещенных пиперидинов **4**, **8** и 2-пиперидинов **9**, **10**.

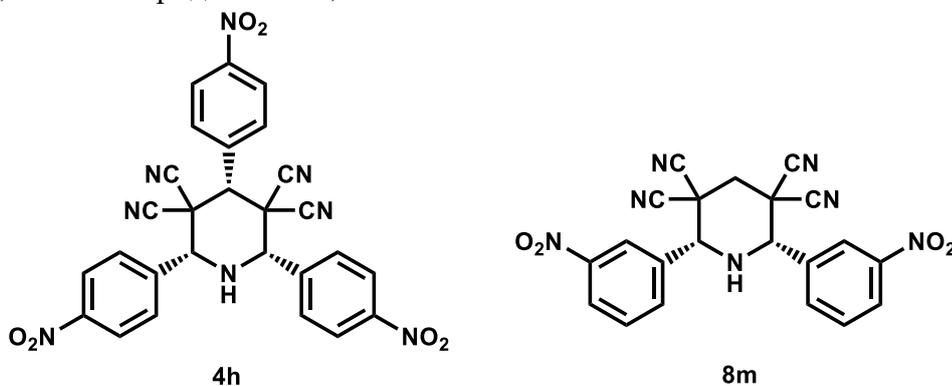


Рис. 9. Пиперидины **4h** и **8m**, обладающие бактериостатическим действием в отношении *S. aureus* и *A. baumannii* соответственно при 32 мкг/мл.

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-пиперидинонов **9**, **10** при концентрации 32 мкг/мл (верхний предел анализа).

Однако пиперидины **4h** (Ar = 4-NO₂C₆H₄) и **8m** (Ar = 3-NO₂C₆H₄) с акцепторными нитрозаместителями в ароматическом кольце проявили бактериостатическое действие против *S. aureus* и *A. baumannii* соответственно при 32 мкг/мл (Рис.9). 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.

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, арилметиленмалодинитрилов, альдегидов и ацетата аммония, либо водного аммиака, были разработаны эффективные и простые методы стереоселективного мультикомпонентного синтеза (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов и (2*RS*,6*SR*)-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 (2*RS*,6*SR*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов и (2*RS*,6*SR*)-2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов непосредственно из альдегидов, малодинитрила и ацетата аммония. В результате таких процессов образуются все шесть связей пиперидинового цикла.

4. Реализован простой в осуществлении и эффективный метод диастереоселективного синтеза эфиров (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот и диэфиров (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот из арилметиленмалодинитрилов 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 (3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-2-оксо-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновых кислот, содержащих 3 стереоцентра и диэфиров (2*SR*,3*RS*,4*RS*,5*SR*)-2,4-диарил-6-оксо-3-цианопиперидин-3,5-дикарбоновых кислот, содержащих 4 стереоцентра на основе *one-pot* реакций ароматических альдегидов, малодинитрила 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).

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Vereshchagin A. N. Stereoselective one-pot synthesis of polycyanosubstituted piperidines / Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Gorbunov S. V., Gordeeva A. M., Proshin P. I., Goloveshkin A. S., Egorov M. P. // *Monatsch. Chem.* – **2018**. – V. 149. – I. 11. – P. 1979-1989.

2. Vereshchagin A. N. Pseudo six-component stereoselective synthesis of 2,4,6-triaryl-3,3,5,5-tetracyanopiperidines / Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Dorofeeva E. O., Goloveshkin A. S., Egorov M. P. // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – V. 28. – I. 4. – P. 384-386.

3. Vereshchagin A. N. Stereoselective multicomponent synthesis of (2*RS*,6*SR*)-2,6-diaryl-3,3,5,5-tetracyanopiperidines / Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Gorbunov S. V., Anisina Yu. E., Egorov M. P. // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – **2018**. – V. 67. – I. 8. – P. 1534-1537.

4. Vereshchagin A. N. Four-component stereoselective synthesis of tetracyanosubstituted piperidines / Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Goloveshkin A. S., Ushakov I. E., Egorov M. P. // *Res Chem Intermed.* – **2018.** – V. 44. – I. 9. – P. 5623–5634.

5. Vereshchagin A. N. Highly diastereoselective four-component synthesis of polysubstituted 2-piperidinones with three and four stereogenic centers / Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Goloveshkin A. S., Dorofeeva E. O., Egorov M. P. // *Res. Chem. Intermed.* – **2020.** – V. 46. – I. 2. – P. 1183–1199.

6. One-pot five-component high diastereoselective synthesis of polysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitriles, dialkyl malonates and ammonium acetate / Vereshchagin A. N., Karpenko K. A., Elinson M. N., Goloveshkin A. S., Dorofeeva E. O., Egorov M. P. // *Mol. Divers.* – **2019.** – DOI: 10.1007/s11030-019-09997-6.

7. К. А. Карпенко. Домино-реакция замещенных бензилиденмалонитрилов, бензальдегидов и малонитрила: 'One-pot' эффективный синтез 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон. // *I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования». Россия, г. Москва, 2016*, с. 121.

8. К. А. Карпенко. Мультикомпонентный синтез 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон. // *XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Россия, г. Екатеринбург, 2016*, с. 435.

9. К. А. Карпенко. Эффективный мультикомпонентный синтез 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон. // *Кластер конференций по органической химии «Оргхим 2016». Россия, г. Санкт-Петербург (пос. Ретино), 2016*, с. 355-356.

10. К. А. Карпенко. Мультикомпонентный синтез (2*R*,6*S*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов и 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон. // *VII молодежная конференция. Россия, г. Москва, 2017*, с. 98.

11. К. А. Карпенко. Мультикомпонентный синтез 2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, В. Ю. Конюхова, М. Н. Элинсон, А. Н. Верещагин // *Всероссийская молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии». Россия, Новосибирск-Шерегеш, 2018*, с. 133.

12. К. А. Карпенко. Четырехкомпонентная стереоселективная домино-реакция малонитрила, формальдегида и замещенных бензальдегидов: 'one-pot' эффективный синтез 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин. // *Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки». Россия, г. Уфа, 2018*, с. 154-155.

13. К. А. Карпенко. Стереоселективный синтез эфиров 2-оксо-4,6-диарил-5,5-дицианопиперидин-3-карбоновой кислоты / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон. // *V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. Россия, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия — Алания, 2018*, с. 191.

14. К. А. Карпенко. Мультикомпонентный синтез (2*R*,6*S*)-2,4,6-триарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов и 2,6-диарил-3,3,5,5-тетрацианопиперидинов / К. А. Карпенко, А. Н. Верещагин, М. Н. Элинсон // *VIII молодежная конференция ИОХ РАН. Россия, г. Москва, 2019*, с. 112.

15. Karpenko K. A. Stereoselective “one-pot” synthesis of 2-piperidinones / Karpenko K. A., Vereshchagin A. N., Elinson M. N. // *International conference «Catalysis and organic synthesis» ICCOS-2019. Russia, Moscow, 2019*, p. 146.

16. Karpenko K. A. Multicomponent synthesis of 2,6-diaryl-3,3,5,5-tetracyanopiperidines / Karpenko K. A., Vereshchagin A. N., Elinson M. N. // *XXI Mendeleev congress on general and applied chemistry. Russia, Saint Petersburg, 2019*, p. 158.