

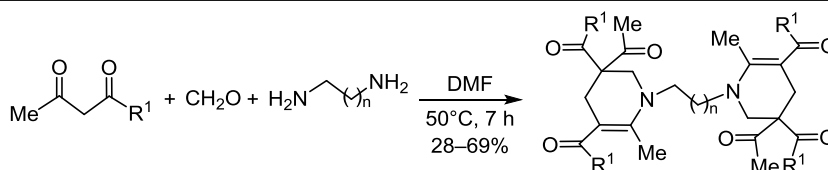
## Синтез полифункционализированных 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов)

Наталья Н. Гибадуллина<sup>1</sup>, Дилара Р. Латыпова<sup>1\*</sup>, Тимур Р. Нугуманов<sup>1</sup>,  
Леонид В. Спирихин<sup>1</sup>, Владимир А. Докичев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии РАН,  
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: hetcom@anrb.ru

<sup>2</sup> Уфимский государственный авиационный технический университет,  
ул. Карла Маркса, 12, Уфа 450008, Россия; e-mail: dokichev@anrb.ru

Поступило 2.05.2017  
Принято 15.06.2017



На основе трехкомпонентного взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с 33% водным раствором формальдегида и  $\alpha,\omega$ -диаминами разработан однореакторный метод синтеза полифункционализированных 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) с выходами 28–69%.

**Ключевые слова:** 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины), ацетилацетон, ацетоуксусный эфир,  $\alpha,\omega$ -диамины, формальдегид, многокомпонентная реакция.

Производные тетрагидропиридина привлекают интерес исследователей благодаря широкому спектру проявляемой биологической активности – противомаларийной<sup>1</sup>, антибактериальной,<sup>2,3</sup> инсектицидной<sup>4</sup> и анальгетической.<sup>5</sup> Среди производных тетрагидропиридина выявлены соединения, оказывающие антипролиферативное действие,<sup>6</sup> регулирующие поток ионов кальция,<sup>5</sup> влияющие на мускариновые рецепторы<sup>7</sup> и выступающие в роли ингибиторов гамма-аминомасляной кислоты.<sup>8</sup> Тетрагидропиридины перспективны в качестве потенциальных лекарственных средств против болезней Альцгеймера и Паркинсона.<sup>9</sup>

Известные методы синтеза тетрагидропиридинов основаны на многокомпонентной циклоконденсации кетозэфиров с аминами и карбонильными соединениями,<sup>1,3,10–13</sup> взаимодействии диалкил ацетилендикарбоксилатов с имидами и бензилиденмалононитрилами,<sup>14</sup> гидрировании производных пиридина,<sup>7</sup> а также на реакциях Дильса–Альдера<sup>15</sup> и Уги.<sup>16</sup> В литературе широко представлены способы получения моноядерных производных 1,2,3,6-тетрагидропиридина<sup>1,3,5–8,12,15,17</sup> и 1,2,3,4-тетрагидропиридина,<sup>10,11,14,16,18</sup> но сведения о синтезе 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) отсутствуют.

Одним из подходов к синтезу бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) является применение первичных  $\alpha,\omega$ -диаминов в реакции многокомпонентной цикло-

конденсации с СН-кислотами и альдегидами. Ранее нами было показано, что в среде MeOH взаимодействие ацетоуксусного эфира с формальдегидом и 1,2-диаминоэтаном или 1,3-диаминопропаном приводит к селективному образованию бициклических производных 1,2,3,4-тетрагидропиридина, но не бис-тетрагидропиридинов.<sup>19</sup>

В настоящей работе изучена циклоконденсация 1,3-дикарбонильных соединений **1a,b** с 33% водным раствором формальдегида и  $\alpha,\omega$ -диаминами **2a–c** с целью получения 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов). Мы обнаружили, что ацетилацетон (**1a**) и ацетоуксусный эфир (**1b**) реагируют с 33% водным раствором формальдегида и  $\alpha,\omega$ -диаминами (1,2-диаминоэтаном (**2a**), 1,3-диаминопропаном (**2b**), 1,5-диаминопентаном (**2c**)) при мольном соотношении **1**:CH<sub>2</sub>O:**2** = 4:4:1 в среде ДМФА в течение 7 ч при 50 °С с образованием 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) **3a–f** с выходами 28–69% (схема 1, табл. 1). Следует отметить, что использование 33% водного раствора формальдегида приводит, как правило, к образованию гексагидропиримидинов.<sup>20,21</sup> При применении ТГФ в качестве растворителя в выбранных нами условиях наблюдается значительное уменьшение выхода соединений **3d** (16%), **3e** (7%) и **3f** (5%). Относительно низкие выходы продуктов реакции можно объяснить образованием смол в результате

## Схема 1

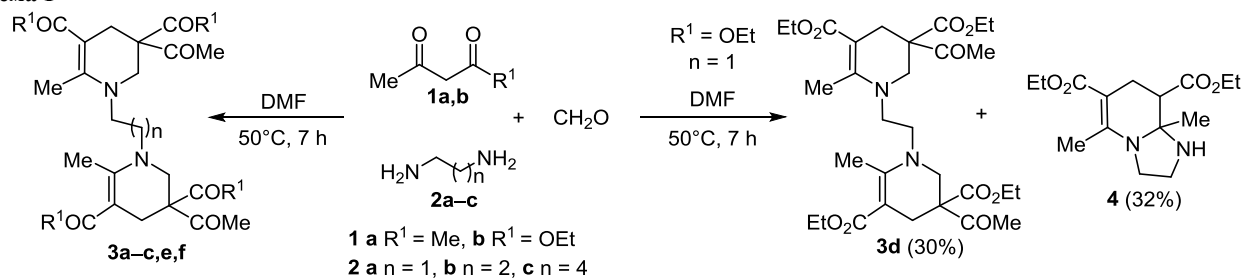


Таблица 1. Выходы соединений 3a–f\*

Соединение	R <sup>1</sup>	n	Выход, %
<b>3a</b>	Me	1	28
<b>3b</b>	Me	2	62
<b>3c</b>	Me	4	69
<b>3d</b>	OEt	1	30
<b>3e</b>	OEt	2	42
<b>3f</b>	OEt	4	54

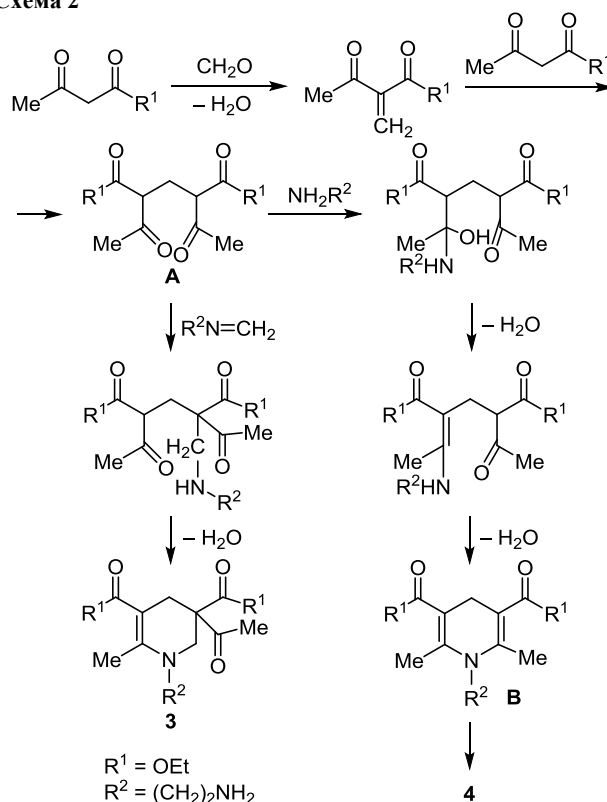
\* Мольное соотношение реагентов 1:CH<sub>2</sub>O:2 = 4:4:1.

процессов межмолекулярной конденсации. В случае взаимодействия ацетоуксусного эфира (**1b**) с формальдегидом и 1,2-диаминоэтаном (**2a**), наряду с соединением **3d**, был выделен диэтил-5,8а-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридин-6,8-дикарбоксилат (**4**) с выходом 32%. Изменение соотношения реагентов **1b**:CH<sub>2</sub>O:**2a** с 4:4:1 до 2:2:1 и повышение температуры до 100 °С приводит к уменьшению выхода бис(тетрагидропиридина) **3d** (15%) при одновременном увеличении выхода бициклического продукта **4** (74%).

Образования возможного бициклического соединения **4** в реакции ацетилацетона (**1a**) с 1,2-диаминоэтаном (**2a**) не наблюдается. Поскольку ацетилацетон является более сильной СН-кислотой,<sup>22</sup> в сравнении с ацетоуксусным эфиром, то можно предположить, что в данном случае предпочтительным становится взаимодействие интермедиата **A** с иминем R<sup>2</sup>N=CH<sub>2</sub> (схема 2) с последующим образованием продукта **3a**. Низкий выход соединения **3a**, вероятно, связан с тем, что этилендиамин<sup>23</sup> как более сильное основание взаимодействует с ДМФА, образуя продукты линейного строения.

Структуры синтезированных соединений установлены на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N с использованием гомо- и гетероядерных двумерных спектров ЯМР (<sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N НМВС, <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C характерные сигналы фрагмента СН<sub>2</sub>N 1,2,3,4-тетрагидропиридинового цикла наблюдаются в области δ<sub>H</sub> 3.2–3.57 и δ<sub>C</sub> 49.2–51.5 м. д., а сигналы при δ<sub>H</sub> 2.82–2.95 и δ<sub>C</sub> 29.8–30.2 м. д. относятся к метиленовой группе 4-СН<sub>2</sub>. Определяющими для доказательства строения являются кросс-пики в спектре <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N НМВС (на примере соединения **3e**) синглетов протонов групп 6-ССН<sub>3</sub> и 6'-ССН<sub>3</sub> (2.37 м. д.) и протонов групп СН<sub>2</sub>N пропилендиаминового фрагмента (3.21–3.29 м. д.) с сигналами третичных атомов азота тетрагидропиридинового цикла (89.7 м. д.). В спектре <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС соединения **3e** наблюдаются кросс-пики синглетов

## Схема 2



протонов групп 6-ССН<sub>3</sub> и 6'-ССН<sub>3</sub> (2.37 м. д.) с сигналами атомов С-5,5' гетероцикла (91.3 м. д.), что также подтверждает предлагаемую гетероциклическую систему. Протоны при углеродных атомах 2-С и 2'-С в соединениях **3d–f** диастереотопны и проявляются в виде двух дублетов.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **3d** наблюдается удвоение большинства сигналов, что свидетельствует о наличии двух диастереомерных бициклических структур, так как у соединения **3d** два хиральных центра в положениях 3 и 3'. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H бис(тетрагидропиридина) **3d** метиленовые протоны этилендиаминового фрагмента фиксируются в виде синглета при 3.37 м. д. и двух дублетов при 3.28 и 3.43 м. д., относящихся соответственно к рацемической смеси (*рац*-форме) (3*R*\*,3'*R*'/3*S*\*,3'*S*'\*) и *мезо*-форме (3*S*\*,3'*R*'/3*R*\*,3'*S*'\*),<sup>24</sup> которые образуются в соотношении 47:53. В отличие от спектров записанных в CDCl<sub>3</sub>, в спектрах в неполярном растворителе С<sub>6</sub>D<sub>6</sub> наблюдается удвоение сигналов протонов ацетильной группы при атомах С-3 и С-3' и метильной группы при

С-6 и С-6'. Протоны этилендиаминового фрагмента  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , в отличие от спектра в  $\text{CDCl}_3$ , смещены в более сильное поле и наблюдаются в виде уширенного синглета при 3.10 м. д. и двух дублет дублетов при 3.04 и 3.19 м. д. ( $\Delta\delta$  0.15 м. д.).

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3e** с 1,3-пропилендиаминовым фрагментом удвоения сигналов атомов углерода не наблюдается. Однако моделирование сложного мультиплетного сигнала протонов групп  $\text{NCH}_2$  пропилендиаминового фрагмента в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  подтвердило, что данное соединение также образуется в виде смеси двух диастереомеров. Для *рац*-формы мы видим триплет с КССВ 7.5 Гц, а для *мезо*-формы – два квартета с геминальной и вицинальной КССВ 7.5 Гц при 3.27 и 3.28 м. д. ( $\Delta\delta$  0.01 м. д.).<sup>25</sup> Так как вицинальная и геминальная константы имеют одинаковые значения для *мезо*-формы, то для двух магнитно-неэквивалентных протонов группы  $\text{NCH}_2$  пропилендиаминового фрагмента мы наблюдаем два квартета вместо теоретически возможных сигналов из 12 линий. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  бициклического соединения **3f**, гетероциклы которого разделены пятью метиленовыми группами, удвоения сигналов не происходит.

С учетом литературных данных мы предполагаем следующий механизм образования 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)-бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) и гетероцикла **4** (схема 2). На первой стадии процесс гетероциклизации включает последовательные реакции конденсации двух молекул 1,3-дикетона с молекулой формальдегида, которые приводят к образованию соединения **A**. В результате С-нуклеофильного присоединения имина к интермедиату **A** и внутримолекулярной гетероциклизации с последующим отщеплением воды образуются бис(1,2,3,4-тетрагидропиридины).<sup>11</sup> Нуклеофильное взаимодействие 1,2-диаминоэтана (**2a**) с карбонильной группой соединения **A**, дегидратация, гетероциклизация, нуклеофильное присоединение по реакции Михаэля аминогруппы к активированной связи  $\text{C}=\text{C}$  1,4-дигидропиридина **B** приводят к бициклическому 1,2,3,4-тетрагидропиридину **4**.<sup>19,26</sup>

С целью получения 1,4-дигидропиридинов и доказательства формирования гетероциклической структуры **4** по механизму реакции Ганча<sup>27</sup> нами исследовано взаимодействие ацетоуксусного эфира с 33% водным раствором формальдегида и первичными аминами **5a–d** в среде ДМФА при 100 °С при мольном соотношении реагентов **1a**: $\text{CH}_2\text{O}$ :**5** = 2:2:1 (схема 3).

В выбранных нами условиях происходит селективное образование 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **6a–d** с выходами 78–86%. 1,4-Дигидропиридины в реакцион-

ной смеси обнаружены не были, их образование при использовании 1,2-диаминоэтана (**2a**), вероятно, обусловлено более высокой реакционной способностью последнего на стадии взаимодействия с карбонильной группой соединения **A** по сравнению с 1,3-диаминопропаном (**2b**), 1,5-диаминопентаном (**2c**) и аминами **5a–d**.<sup>23</sup>

Таким образом, разработан однореакторный метод синтеза 1,1'-( $\alpha,\omega$ -алкандиил)бис(1,2,3,4-тетрагидропиридинов) на основе взаимодействия 1,3-дикарбонильных соединений с водным раствором формальдегида и  $\alpha,\omega$ -диаминами.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (500, 125, 50 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{C}_6\text{D}_6$ , внутренний стандарт ТМС (спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ ). Для спектров ЯМР  $^{15}\text{N}$  внешний стандарт жидкий аммиак. Масс-спектры записаны на жидкостном хромато-масс-спектрометре LC-MS-2010EV Shimadzu (ионизация электрораспылением). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре micrOTOF Bruker Daltonics (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на микросталике Voetius. Элементный анализ соединений проведен на CHNS-анализаторе EuroEA-3000 (HEKAtech GmbH). ТСХ анализ проведен на аналитических пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А ООО ИМИД, элюент  $\text{DCM}-\text{EtOAc}$ , 7:3. Препаративное разделение осуществлено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Macherey-Nagel Kieselgel 60 (70–230 меш).

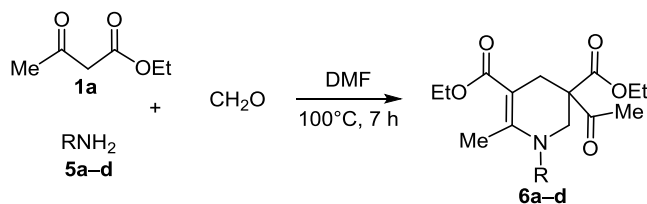
Коммерчески доступные амины (Aldrich, Acros, Ferak) использованы без дополнительной очистки.

**Синтез соединений 3a–f, 4, 6a–g** (общая методика). В реакционный сосуд последовательно добавляют 2 ммоль первичного амина **2a–c** или **5a–d**, 6 мл ДМФА, 8 или 4 ммоль 1,3-дикарбонильного соединения **1a,b** и 8 или 4 ммоль 33% водного раствора формальдегида. Реакцию проводят при перемешивании магнитной мешалкой в течение 7 ч при температуре 50 °С (100 °С для соединений **6a–g**). После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляют 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют  $\text{DCM}$  ( $3 \times 10$  мл), сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с Kieselgel 60, элюент  $\text{DCM}-\text{EtOAc}$  с увеличивающимся содержанием  $\text{EtOAc}$  от 0 до 40%.

**1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (3a)**. Выход 0.26 г (28%), желтые кристаллы, т. пл. 179–180 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.17 (12H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.21 (6H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.34 (6H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.93 (4H, уш. с, 4,4'- $\text{CH}_2$ ); 3.43 (4H, с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.56 (4H, с, 2,2'- $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 16.8 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.2 (4C,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 30.1 (2C,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 30.2 (C-4,4'); 49.3 (C-2,2'); 52.0 (2 $\text{NCH}_2$ ), 64.6 (C-3,3'); 102.4 (C-5,5'); 155.5 (C-6,6'); 195.8 (4C, C=O); 203.7 (2C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$ : 473  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 65.98; H 7.56; N 5.92.  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 66.08; H 7.68; N 5.93.

**1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (3b)**. Выход 0.6 г (62%),

Схема 3



**a** R = Me (86%), **b** R = *i*-Pr (85%),  
**c** R = Bu (78%), **d** R =  $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Me})_2$  (80%)

желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.85 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.12 (12H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.18 (6H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.29 (6H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.82 (4H, с, 4,4'-H); 3.26 (4H, т,  $J = 7.6$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3.51 (4H, уш. с, 2,2'-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 16.9 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.2 (4C,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 26.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 30.1 (2C,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 30.2 (C-4,4'); 48.7 (2 $\text{NCH}_2$ ); 51.3 (C-2,2'); 64.7 (C-3,3'); 101.9 (C-5,5'); 154.2 (C-6,6'); 195.5 (4C, C=O); 204.9 (2C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$ : 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 66.58; H 7.79; N 5.76.  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 66.64; H 7.87; N 5.76.

**1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис(6-метил-3,3,5-триацетил-1,2,3,4-тетрагидропиридин) (3c)**. Выход 0.71 г (69%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.16–1.25 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 1.81–1.89 (4H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.11 (12H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.17 (6H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.28 (6H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.89 (4H, уш. с, 4,4'-H); 3.21– (4H, м,  $\text{NCH}_2$ ); 3.48 (4H, уш. с, 2,2'-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 16.9 (2 $\text{CH}_3$ ); 24.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 26.2 (4C,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 27.9 (2 $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 30.1 (2C,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 30.2 (C-4,4'); 51.4 (2 $\text{NCH}_2$ ); 51.5 (C-2,2'); 64.7 (C-3,3'); 101.4 (C-5,5'); 154.9 (C-6,6'); 195.3 (4C, C=O); 203.9 (2C, C=O). Масс-спектр,  $m/z$ : 515  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 67.61; H 8.19; N 5.44.  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 67.68; H 8.23; N 5.44.

**Тетраэтил 1,1'-(этан-1,2-диил)бис(3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин)-3,3',5,5'-тетракарбоксилат (3d)**. Выход 0.35 г (30%), белый порошок, т. пл. 100–101 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.22 (12H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.25 (12H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.22 (12H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.36 (12H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.89 (4H, д,  $J = 15.6$ , 4,4'-H<sub>a</sub>); 2.93 (4H, д,  $J = 15.6$ , 4,4'-H<sub>b</sub>); 3.28 (2H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  мезо-форма); 3.37 (4H, с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  рац-форма); 3.43 (2H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 6.0$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  мезо-форма); 3.44 (4H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>a</sub>); 3.55 (2H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>b</sub> рац-форма); 3.57 (2H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>b</sub> мезо-форма); 4.13 (8H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.22 (8H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14.6 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 16.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.1 (2C(O)CH<sub>3</sub>); 29.8 (C-4,4'); 49.3 ( $\text{NCH}_2$  рац-форма и мезо-форма); 51.9 (C-2,2' рац-форма и мезо-форма); 57.3 (C-3,3' мезо-форма и рац-форма); 59.2 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 61.9 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 91.9 (C-5,5' мезо-форма); 91.9 (C-5,5' рац-форма); 153.3 (C-6,6'); 168.2 (2CO<sub>2</sub>); 169.9 (2CO<sub>2</sub>); 203.5 (2C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 (6H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  рац-форма); 0.89 (6H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  мезо-форма); 1.16 (12H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.07 (6H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  рац-форма); 2.08 (6H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  мезо-форма); 2.36 (6H, с,  $\text{CH}_3$  рац-форма); 2.37 (6H, с,  $\text{CH}_3$  мезо-форма); 3.04 (2H, д, д,  $J = 9.1$ ,  $J = 5.8$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  мезо-форма); 3.10 (4H, уш. с,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  рац-форма); 3.17 (8H, уш. с, 4,4'-H); 3.16–3.19 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  мезо-форма); 3.38 (2H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>a</sub> мезо-форма); 3.40 (2H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>a</sub> рац-форма); 3.53 (2H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>b</sub> рац-форма); 3.55 (2H, д,  $J = 12.2$ , 2,2'-H<sub>b</sub> мезо-форма); 3.81–3.89 (8H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.12–4.20 (8H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Найдено,  $m/z$ : 593.3064  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}$ . Вычислено,  $m/z$ : 593.3069.

Наряду с гетероциклом **3d** был выделен диэтил-5,8а-диметил-1,2,3,7,8,8а-гексагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6,8-дикарбоксилат (**4**) с выходами 0.19 г (32%) при 50 °C и 0.44 г (74%) при 100 °C в виде желтого масла.

Физико-химические и спектральные характеристики карбоксилата **4** совпадают с литературными.<sup>19</sup>

**Тетраэтил-1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин)-3,3',5,5'-тетракарбоксилат (3e)**. Выход 0.48 г (42%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26 (12H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.28 (12H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.83–1.91 (4H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.24 (12H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.37 (12H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.92 (4H, д,  $J = 16.4$ , 4,4'-H<sub>a</sub>); 2.97 (4H, д,  $J = 16.4$ , 4,4'-H<sub>b</sub>); 3.25 (4H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , рац-форма); 3.27 (2H, к,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , мезо-форма); 3.28 (2H, к,  $J = 7.5$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ , мезо-форма); 3.45 (4H, д,  $J = 12.3$ , 2,2'-H<sub>a</sub>); 3.57 (4H, д,  $J = 12.3$ , 2,2'-H<sub>b</sub>); 4.13 (8H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.21 (8H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14.6 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 16.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 26.0 (2C(O)CH<sub>3</sub>); 27.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 29.8 (C-4,4'); 48.8 (2 $\text{NCH}_2$ ); 51.4 (C-2,2'); 57.4 (C-3,3'); 59.0 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 61.8 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 91.3 (C-5,5'); 153.9 (C-6,6'); 168.3 (2CO<sub>2</sub>); 169.9 (2CO<sub>2</sub>); 203.5 (2C=O). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: 89.7. Найдено,  $m/z$ : 607.3224  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}$ . Вычислено,  $m/z$ : 607.3225.

**Тетраэтил-1,1'-(пентан-1,5-диил)бис(3-ацетил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин)-3,3',5,5'-тетракарбоксилат (3f)**. Выход 0.68 г (54%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.15–1.28 (14H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ , 4 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.45–1.57 (4H, м, 2 $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 2.21 (6H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.33 (6H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.87 (4H, уш. с, 4,4'-H); 3.17–3.21 (4H, м, 2 $\text{NCH}_2$ ); 3.41 (2H, д,  $J = 12.3$ , 2,2'-H); 3.52 (2H, д,  $J = 12.3$ , 2,2'-H); 4.10 (4H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.18 (4H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14.6 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 16.1 (2 $\text{CH}_3$ ); 24.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 26.0 (2C(O)CH<sub>3</sub>); 28.3 (2 $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ); 29.9 (4,4'-C); 51.3 (2 $\text{NCH}_2$ ); 51.4 (C-2,2'); 57.4 (C-3,3'); 58.9 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 61.7 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 90.6 (C-5,5'); 154.3 (C-6,6'); 168.4 (2CO<sub>2</sub>); 170.0 (2CO<sub>2</sub>); 203.6 (2C=O). Масс-спектр,  $m/z$ : 635  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Найдено, %: C 62.38; H 7.85; N 4.40.  $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$ . Вычислено, %: C 62.44; H 7.94; N 4.41.

**Диэтил-3-ацетил-1,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (6a)**. Выход 0.51 г (86%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.23 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.24 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.20 (3H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.92 (2H, д,  $J = 7.5$ , 4-H); 2.96 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.41 (1H, д,  $J = 12.4$ , 2-H); 3.53 (1H, д,  $J = 12.4$ , 2-H); 4.09 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.17 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9 (2C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 16.3 ( $\text{CH}_3$ ); 25.9 (C(O)CH<sub>3</sub>); 29.7 (C-4); 39.1 ( $\text{NCH}_3$ ); 53.5 (C-2); 57.5 (C-3); 58.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 61.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 90.5 (C-5); 155.1 (C-6); 168.3 (CO<sub>2</sub>); 170.0 (CO<sub>2</sub>); 203.4 (C=O). Найдено, %: C 60.61; H 7.82; N 4.76.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 60.59; H 7.80; N 4.71.

**Диэтил-3-ацетил-6-метил-1-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (6b)**.<sup>28</sup> Выход 0.55 г (85%), желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.15 (3H, д,  $J = 6.7$ ,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)$ ); 1.17 (3H, д,  $J = 6.7$ ,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)$ ); 1.26 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.27 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.23 (3H, с,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ); 2.41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.81 (1H, д,  $J = 16.0$ , 2-H<sub>b</sub>); 2.95 (1H, д,  $J = 16.0$ , 2-H<sub>a</sub>); 3.40 (2H, уш. с, 4-H); 4.10–4.20 (4H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.18–4.27 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 14.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 15.8 ( $\text{CH}_3$ ); 20.0

(NCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)); 20.2 (NCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)); 26.2 (C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 29.9 (C-4); 43.7 (NCH); 47.9 (C-2); 57.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 59.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61.7 (C-3); 91.1 (C-5); 154.7 (C-6); 168.8 (CO<sub>2</sub>); 170.3 (CO<sub>2</sub>); 203.8 (C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

**Диэтил-3-ацетил-1-бутил-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (6с).**<sup>28</sup> Выход 0.53 г (78%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.89 (3H, т, J = 7.3, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.20 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.21 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.21–1.28 (2H, м, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.47 (2H, т. т, J = 7.8, J = 7.3, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.18 (3H, с, C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.86 (2H, д, J = 8.9, 4-CH<sub>2</sub>); 3.18 (2H, т, J = 7.8, NCH<sub>2</sub>); 3.40 (1H, д, J = 12.5, 2-H), 3.49 (1H, д, J = 12.5, 2-H) 4.07 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.10–4.17 (3H, м, 4-H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 13.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 16.0 (CH<sub>3</sub>); 19.9 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 26.0 (C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 29.8 (C-4); 30.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 51.3 (C-2); 51.4 (NCH<sub>2</sub>); 57.5 (C-3); 58.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 90.3 (C-5); 154.6 (C-6); 168.5 (CO<sub>2</sub>); 170.1 (CO<sub>2</sub>); 203.6 (C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

**Диэтил-3-ацетил-1-[3-(диметиламино)пропил]-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,5-дикарбоксилат (6д).** Выход 0.59 г (80%), желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.19 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.21 (3H, т, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.64 (2H, квинтет, J = 6.9, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.15 (6H, с, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.17 (3H, с, C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 2.15–2.21 (2H, м, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.87 (2H, уш. с, 4-CH<sub>2</sub>); 3.24 (2H, т, J = 6.9, NCH<sub>2</sub>); 3.41 (1H, д, J = 12.4, 2-H); 3.50 (1H, д, J = 12.4, 2-H); 4.07 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.14 (2H, к, J = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 13.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 15.9 (CH<sub>3</sub>); 26.0 (C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 26.4 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 29.8 (C-4); 45.3 (2C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 49.3 (NCH<sub>2</sub>); 51.3 (C-2); 56.5 (CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 57.6 (C-3); 58.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 61.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 90.4 (C-5); 154.6 (C-6); 168.4 (CO<sub>2</sub>); 170.0 (CO<sub>2</sub>); 203.5 (C=O). Найдено, %: C 61.86; H 8.64; N 7.60. C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 61.93; H 8.75; N 7.60.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N соединений **3a–f**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-33-00022).

Спектральные исследования (спектры ЯМР и масс-спектры) выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Химия" УФИХ РАН.

### Список литературы

- Misra, M.; Pandey, S. K.; Pandey, V. P.; Pandey, J.; Tripathi, R.; Tripathi, R. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 625.
- Zhang, L.; Kim, C. U.; Xu, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3273.
- Aridoss, C.; Amirthaganesan, S.; Jeong, Y. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2242.
- Sun, Ch.-W.; Wang, J.; Wu, Y.; Nan, S.-B.; Zhang, W.-G. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1865.
- Brown, B. S.; Keddy, R.; Zheng, G. Z.; Schmidt, R. G.; Koenig, J. R.; McDonald, H. A.; Bianchi, B. R.; Honore, P.; Jarvis, M. F.; Surowy, C. S.; Polakowski, J. S.; Marsh, K. C.; Faltynek, C. R.; Lee, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8516.

- Leon, L. G.; Carballo, R. M.; Vega-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681.
- (a) Malviya, M.; Sunil Kumar, Y. C.; Mythri, R. B.; Venkateshappa, C.; Subhash, M. N.; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5526. (b) Zheng, G.; Smith, A. M.; Huang, X.; Subramanian, K. L.; Siripurapu, K. B.; Deaciu, A.; Zhan, Ch.-G.; Dwoskin, L. P. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1693.
- Ramachandran, P. V.; Burghardt, T. E.; Bland-Berry, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7911.
- (a) Suleman, N. K.; Flores, J.; Tanko, J. M.; Isin, E. M.; Castagnoli, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8557. (b) Morale, M. C.; Serra, P. A.; L'episcopo, F.; Tirolo, C.; Caniglia, S.; Testa, N.; Gennuso, F.; Giaquinta, G.; Rocchitta, G.; Desole, M. S.; Miele, E.; Marchetti, B. *Neuroscience* **2006**, *138*, 869. (c) Kadieva, M. G.; Oganessian, E. T.; Mutsueva, S. Kh. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 453. (d) Xu, K.; Xu, Y.; Brown-Jermyn, D.; Chen, J. F.; Ascherio, A.; Dluzen, D. E.; Schwarschild, M. A. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 535.
- (a) Sridharan, V.; Maiti, S.; Menendez, J. C. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 4565. (b) Han, R.-G.; Wang, Y.; Li, Y.-Y.; Xu, P.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1474. (c) Jiang, H.-F.; Li, J.-H.; Chen, Z.-W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9721.
- Yu, D.-F.; Wang, Y.; Xu, P.-F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3273.
- Verma, S.; Kumar, S.; Jain, S. L.; Sain, B. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6943.
- Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, Ch.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 382. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 382.]
- Mehrabi, H.; Mohebbi, A. *ARKIVOC* **2016**, (v), 89.
- Zhu, X.-F.; Lan, J.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4716.
- Sperger, C. A.; Mayer, P.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10463.
- (a) Lee, H. K.; Im, J. H.; Jung, S. H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3321. (b) Ishida, Y.; Hattori, K.; Yamamoto, H.; Iwashita, A.; Mihara, K.; Matsuoka, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4221. (c) Jansone, D.; Fleisher, M.; Andreeva, G.; Leite, L.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 1537. [Химия гетероцикл. соединений **2005**, 1863.]
- (a) Harrison, T. J.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10872. (b) Hernandez, F.; Delacruz, F.; Lopez, J.; Pena, E.; Delgado, F.; Alcaraz, Y.; Robles, J.; Martinez-Alfaro, M.; Vazquez, M. A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2014**, *58*, 152.
- Ishmiyarov, E. R.; Rakhimova, N. T.; Latypova, D. R.; Spirikhin, L. V.; Abdullin, M. I.; Dokichev, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1770. [Журн. орган. химии **2015**, *51*, 1803.]
- Latypova, D. R.; Badamshin, A. G.; Lobov, A. N.; Dokichev, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 843 [Журн. орган. химии **2013**, *49*, 860.]
- Latypova, D. R.; Badamshin, A. G.; Gibadullina, N. N.; Khusnutdinova, N. S.; Zainullina, L. F.; Vakhitova, Yu. V.; Tomilov, Yu. V.; Dokichev, V. A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 900.
- Reutov, O. A.; Butin, K. P.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 17. [Успехи химии **1974**, *43*, 35.]
- Komiyama, M.; Yoshinari, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2155.
- Zerov, A. V.; Krupenya, T. S.; Petrov, A. A.; Yakimovich, S. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 312. [Журн. орган. химии **2016**, *52*, 332.]
- (a) Garbisch, E.; Griffith, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6543. (b) Гюнтер, X. *Введение в курс спектроскопии ЯМР*; Мир: Москва, 1984, с. 421.
- Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, *67*, 95.
- Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1881**, *14*, 1637.
- Zheng, B. D.; Fulai, Y.; Wening, Z. CN Patent 101792412A.