

Илиясов Тайгиб Магомедсаламович

«Мультикомпонентный синтез тетрагидропиридинов»

Шифр специальности 1.4.3 – органическая химия

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/>

15 декабря 2025 года

Дата приема к защите

24 декабря 2025 года

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

25 декабря 2025 года

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

На правах рукописи



ИЛИЯСОВ ТАЙГИЙ МАГОМЕДСАЛАМОВИЧ

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2026

Работа выполнена в лаборатории углеводов и биоцидов им. Академика Н. К. Кочеткова №21 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 углеводов и биоцидов
им. Академика Н. К. Кочеткова №21
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, доцент кафедры
органической химии
факультета физико-математических и
естественных наук ФГАОУ ВО Российского
университета дружбы народов

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

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

Защита диссертации состоится «25» марта 2026 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 «__» _____ 2026 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. Синтез гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью - одна из главных задач химической биологии и медицинской химии. Азотсодержащие гетероциклы являются одними из наиболее распространенных биоактивных соединений, в частности полифункционализированные пиперидины широко распространены в природных моноциклических и бициклических алкалоидах и синтетических лекарствах. Кроме того, пиперидин и его производные играют важную роль в открытии лекарств, проявляющих различные биологические активности, такие как антигипертензивное, противомаларийное, нейропротекторное, антибактериальное, противосудорожное, и противовоспалительная активность. Кроме того, следует отметить, что замещенные пиперидины являются важными терапевтическими агентами при лечении гриппа, диабета, вирусных инфекций, включая СПИД, и метастазов рака. Было обнаружено, что производные тетрагидропиридина, широко распространены в различных природных, а также в синтетических биоактивных молекулах.

Известно, что включение фтора в гетероциклы может сильно изменить биологическую активность соединения; наиболее распространенная замена является фтор на водород или гидроксильную группу и трифторметильный фрагмент вместо метильной группы. В частности, трифторметильная группа является ключевой структурной единицей во многих фторированных соединениях, имеющих биологическое и фармацевтическое значение. В результате фторсодержащие гетероциклы в настоящее время широко признаны как важные органические молекулы, демонстрирующую биологическую активность с потенциалом для применения в медицинских и сельскохозяйственных областях. Например, 6-(трифторметил) пиридин-2-он является адаптируемым промежуточным соединением, который может использоваться в производстве фармацевтических и агрохимических продуктов.

Цель работы.

Исследовать трехкомпонентную реакцию между бензилиденмалонитрилом и 2-ацетил-3-арилакрилатами в водном аммиаке с образованием замещенных (4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-1,4,5,6-тетрагидропиридина.

Исследовать четырехкомпонентную реакцию с образованием замещенных (4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-1,4,5,6-тетрагидропиридинов с использованием бензилиденмалонитрилов, альдегидов, эфиров 3-оксокарбоновых кислот и ацетата аммония в качестве источника азота.

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

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

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

Обнаружены и выделены промежуточные соединения производных эфиров (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-фенил-5,5-дициано-2-гидрокси-4,6-бис(4-

метилфенил)пиперидин-3-карбоновой кислоты в ходе реакции (4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5,5-дициано-2-фенил-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-карбоновых эфиров.

Проведен мониторинг реакции метилового эфира (4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-карбоновой кислоты в результате чего был обнаружен новое промежуточное соединение метил (3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-(4-бромфенил)-5,5-дициано-4,6-бис(4-метилфенил)-3,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-карбоновой кислоты.

Получение нового промежуточного соединения эфира (3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-(4-бромфенил)-5,5-дициано-4,6-бис(4-метилфенил)-3,4,5,6-тетрагидропиперидин-3-карбоновой кислоты из эфира (2*SR*,3*RS*,4*SR*,6*RS*)-2-(4-бромфенил)-5,5-дициано-2-гидрокси-4,6-бис(4-метилфенил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

Осуществлен мультикомпонентный синтез фторсодержащих производных пиперидинов. Получены индивидуальные изомеры полизамещенных 2-гидрокси-2-трифтомметилпиперидинов, содержащих 4 или 5 стереоцентров, эфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5,5-дициано-2-гидрокси-2-(трифтомметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты и диалкил эфира (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5-циано-2-гидрокси-2-(трифтомметил)пиперидин-3,5-дикарбоновой кислоты соответственно.

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Мультикомпонентный синтез тетрагидропиридинов

В большинстве мультикомпонентных методах получения тетрагидропиридинов первичные амины являются источником азота для шестичленного цикла. Ацетат аммония применяются в органическом синтезе для получения различных гетероциклов.

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

После перемешивания бензилиденмолонитрила **1a**, 2-ацетил-3-акрилата **2a** и водного аммиака (25%) в MeOH при комнатной температуре в течение 2 ч наблюдалась значительная конверсия исходных олефинов и образование продукта **4a**. После 4-часового перемешивания достигается полная конверсия соединений **1a** и **2a**, выход тетрагидропиридина **4a** достигает 79%. Тетрагидропиридины **4b-h** были синтезированы в аналогичных условиях (см. табл. 1). Примечательно, что реакции с субстратами, имеющими электроноакцепторные группы при ароматическом кольце, протекают быстрее (2-4 ч, опыты 1, 4-8), чем реакции с субстратами с электронодонорными заместителями 8 и 12 ч, эксперименты 2 и 3 соответственно).

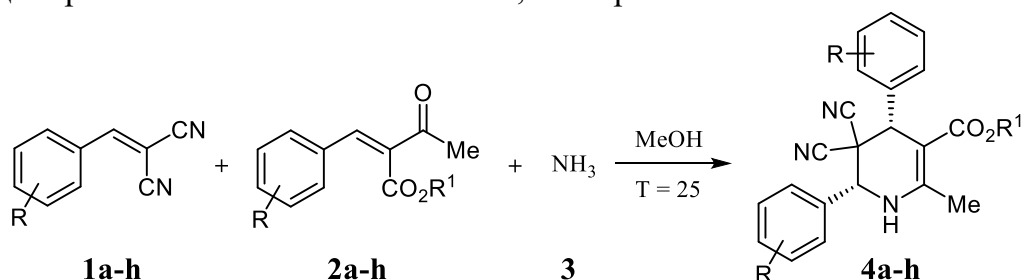


Схема 1

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

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

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

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

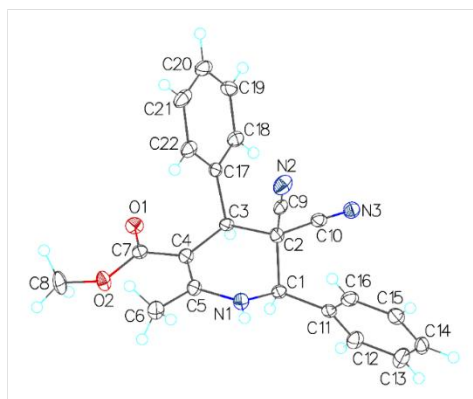


Рис.1 Структура метилового эфира (4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-метил-4,6-дифенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **4a**.

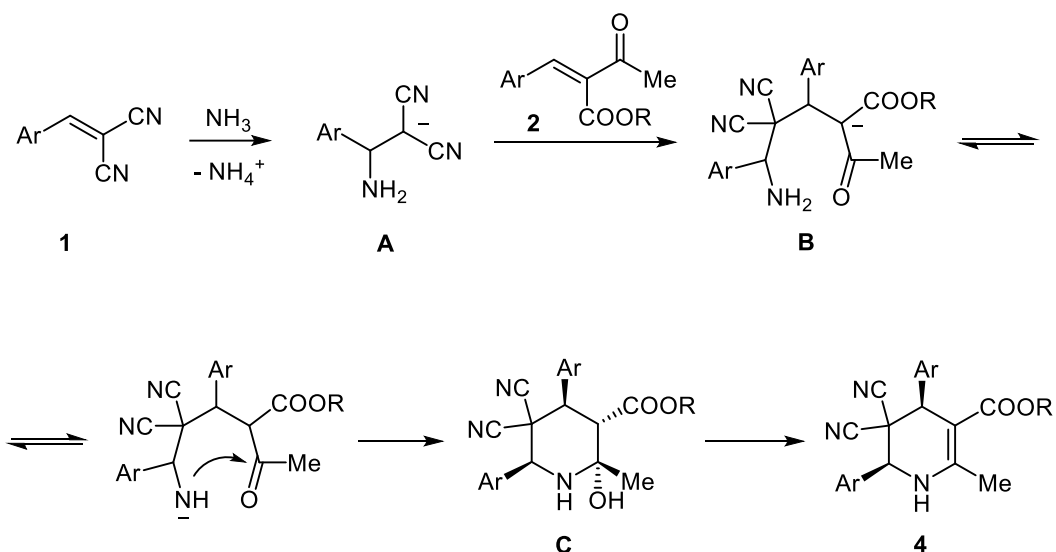


Схема 2

Возможный механизм реакции представлен на схеме 2. Аммиак, действующий и как источник азота, и как основание, присоединяется к бензилиденмалононитрилу **1** по механизму присоединения аза-Михаэля. Дальнейшее нуклеофильное присоединение аниона **A** к 2-ацетил-3-арилакрилату **2** приводит к аниону **B**. Последующая внутримолекулярная циклизация приводит к интермедиату 2-гидроксипиперидину **C**. Его дегидратация приводит к конечному продукту **4**.

1.2 Четырехкомпонентный синтез эфиров 4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот

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

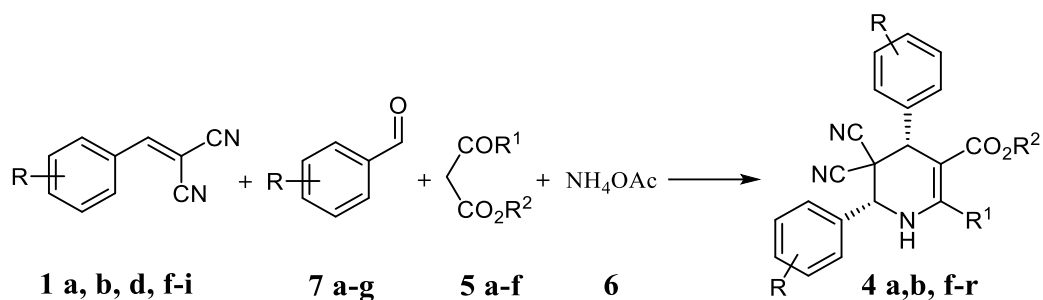


Схема 3

Кипячение бензилиденмолонитрила **1a**, ацетоуксунного эфира **5a**, бензальдегида **7a** и ацетата аммония в метаноле в течение двух часов селективно приводит к образованию тетрагидропиридина **4a** с выходом 84%. Мультикомпонентная реакция протекает с высокими выходами как с донорными, так и с акцепторными заместителями в ароматическом ядре. В данном процессе образуется 2C-C и 2C-N связи.

Таблица 2. Четырехкомпонентный синтез тетрагидропиридинов.

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

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

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

циклизуется с образованием замещенного 2-гидроксипиперидина **С**. После происходит дегидратация с образованием продукта **4**.

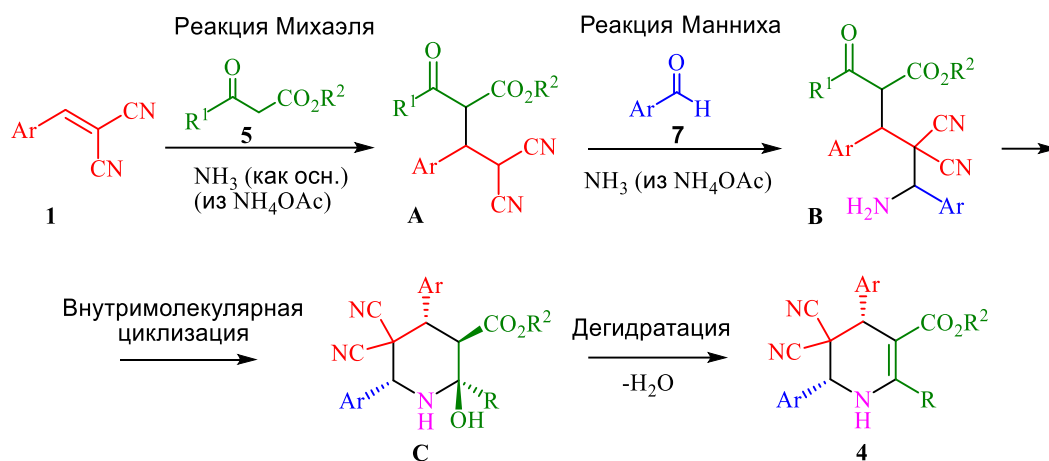


Схема 4

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

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

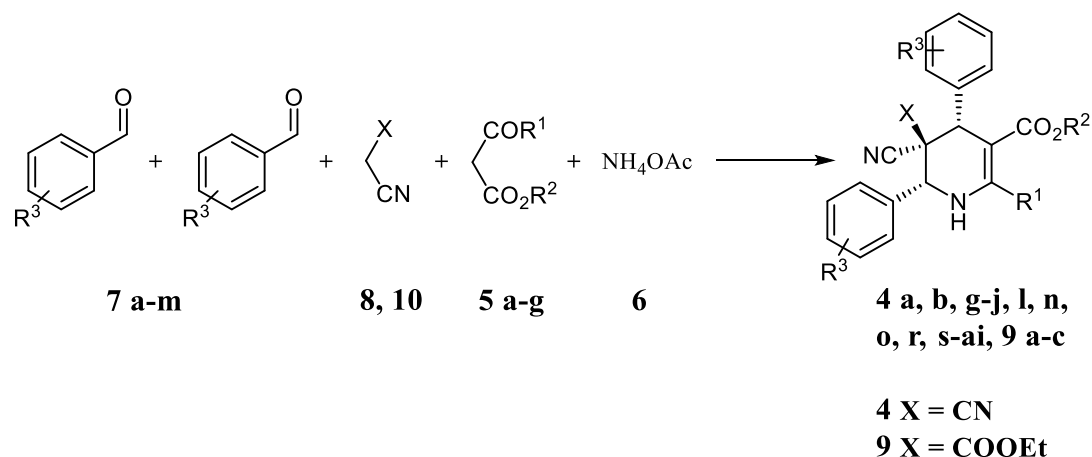


Схема 5

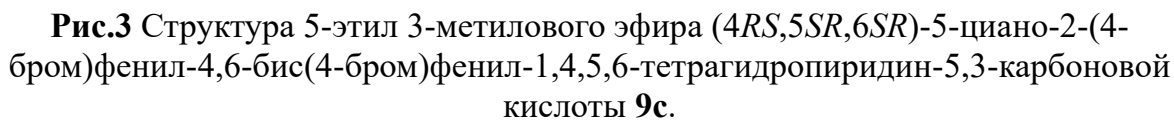
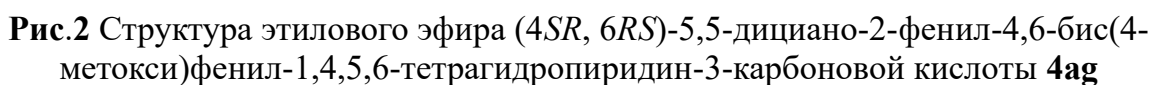
При кипячении исходных соединений в MeOH образуются эфиры 2-замещенных-4,6-диарил-5,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновых кислот **4** (X=CN) с двумя стереогенными центрами и диэфиры 5-циано-2,4,6-триарил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-дикарбоксилатов **9** (X=COOEt) с тремя стереогенными центрами (схема 5, табл. 3). Новая многокомпонентная реакция позволяет получить 1,4,5,6-тетрагидропиридины в одну стадию из дешевых и доступных исходных реагентов по домино-процессу с образованием трех С-С и двух С-N связей. Все реакции контролировали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Продукт **4** выделяли с выходом 44–90% простым фильтрованием после замораживания реакционной смеси. Продукт **9** был выделен с выходами 57% и 73%.

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

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

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

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



10

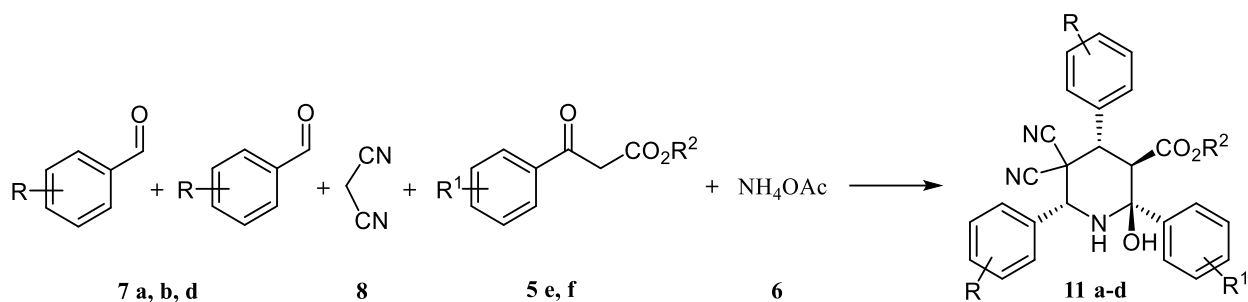


Схема 6

Таблица 4. Псевдопятикомпонентный синтез 2-гидроксипиперидинов.

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

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

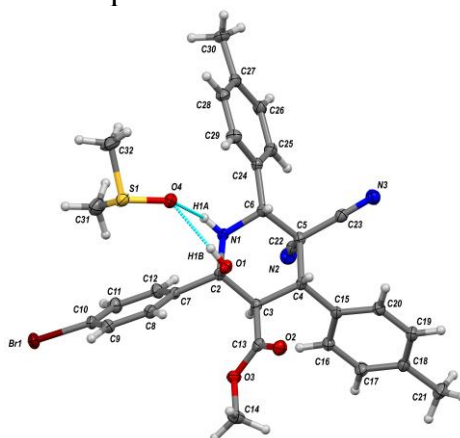


Рис.4 Структура метилового эфира (2*SR*, 3*RS*, 4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-2-гидрокси-4,6-бис(4-метил)фенил-пиперидин-3-карбоновой кислоты **11d**. Водородная связь между молекулами **11d** и ДМСО ($\rho = 50\%$).

Следует отметить, что при введении в реакцию алкилзамещенных эфиров 3-оксокарбоновой кислоты **5** (Схема 5, R₁ = Alk), 2-гидроксипиперидин **11** не удается зафиксировать. По-видимому, арильный заместитель в положении 2 является «стабилизатором» молекулы в целом. Таким образом, мы обнаружили, что 2-гидроксипиперидины **11** образуются в результате «быстрой» домино-последовательности: конденсации Кнёвенагеля, присоединения Михаэля, реакции Манниха и внутримолекулярной циклизации. Эта последовательность реакций проходит всего за 40 минут при комнатной температуре. Необычные результаты были получены при оставлении одной из реакционных смесей на длительное время без перемешивания. ТСХ-мониторинг реакционной смеси, содержащей 4-метилбензальдегид **7b**, малононитрил **8**, метил-3-(4-бромфенил)-3-оксопропаноат **5f**

и ацетат аммония в метаноле, через полтора месяца выдержки при комнатной температуре показал наличие нового вещества, отличное (по ТСХ) от 2-гидроксипиперидина **11d** и конечного 1,4,5,6-тетрагидропиперидина **4ai**. Мы наблюдали за этой реакцией в течение 4,5 месяцев. Отбирая пробы осадка из реакционной смеси и анализировали их с помощью ЯМР ¹H спектроскопии (рис. 5).

Мы обнаружили полную конверсию 2-гидроксипиперидина **11d** в течение недели. В осадке из реакционной смеси наблюдали набор сигналов неизвестного соединения **12** и 1,4,5,6-тетрагидропиперидина **4ai**. Далее в течение 4-х месяцев мы наблюдали медленную трансформацию из **12** в **4ai**. Для выделения соединения **12** мы сделали следующее предположение. В условиях реакции ацетат аммония диссоциирует на аммиак и уксусную кислоту. Аммиак расходуется на образование шестичленного азотсодержащего кольца, а уксусная кислота остается в реакционной смеси. Поэтому дегидратацию **11d** в **4ai** следует проводить в кислых условиях. Кислотность реакционной среды должна влиять на ход реакции (схема 8, табл. 5). Действительно, при кипячении **11d** в метаноле в отсутствие кислоты в течение 2 ч конверсии не наблюдалось (табл. 3, запись 1). При подкислении 2 экв. уксусной кислоты соединение **11d** полностью израсходовалось после кипячения с обратным холодильником в течение 2 ч (табл. 5, № - 2, контроль ТСХ, элюент гексан – этилацетат, 3:1). Наблюдается образование интермедиата **12**. Увеличение количества кислоты привело к полной конверсии **12** в **4ai** в течении двух часов (табл. 5).

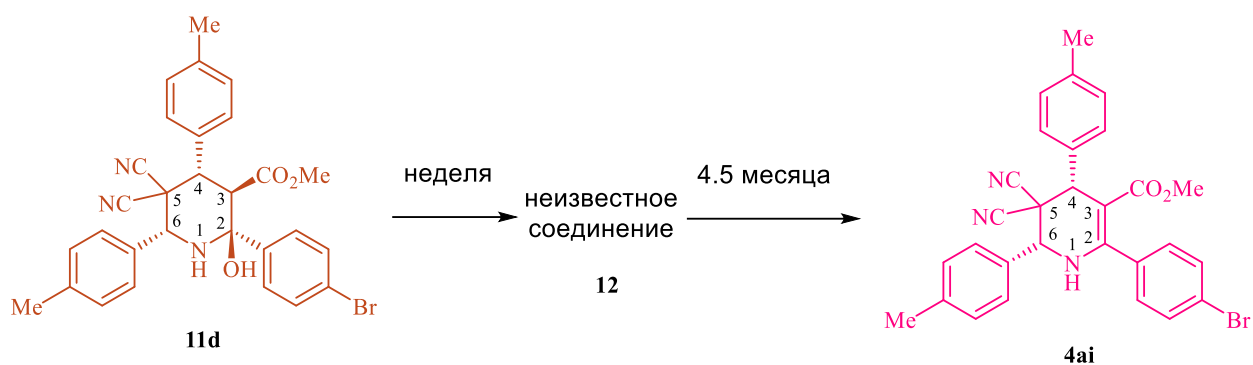


Схема 7

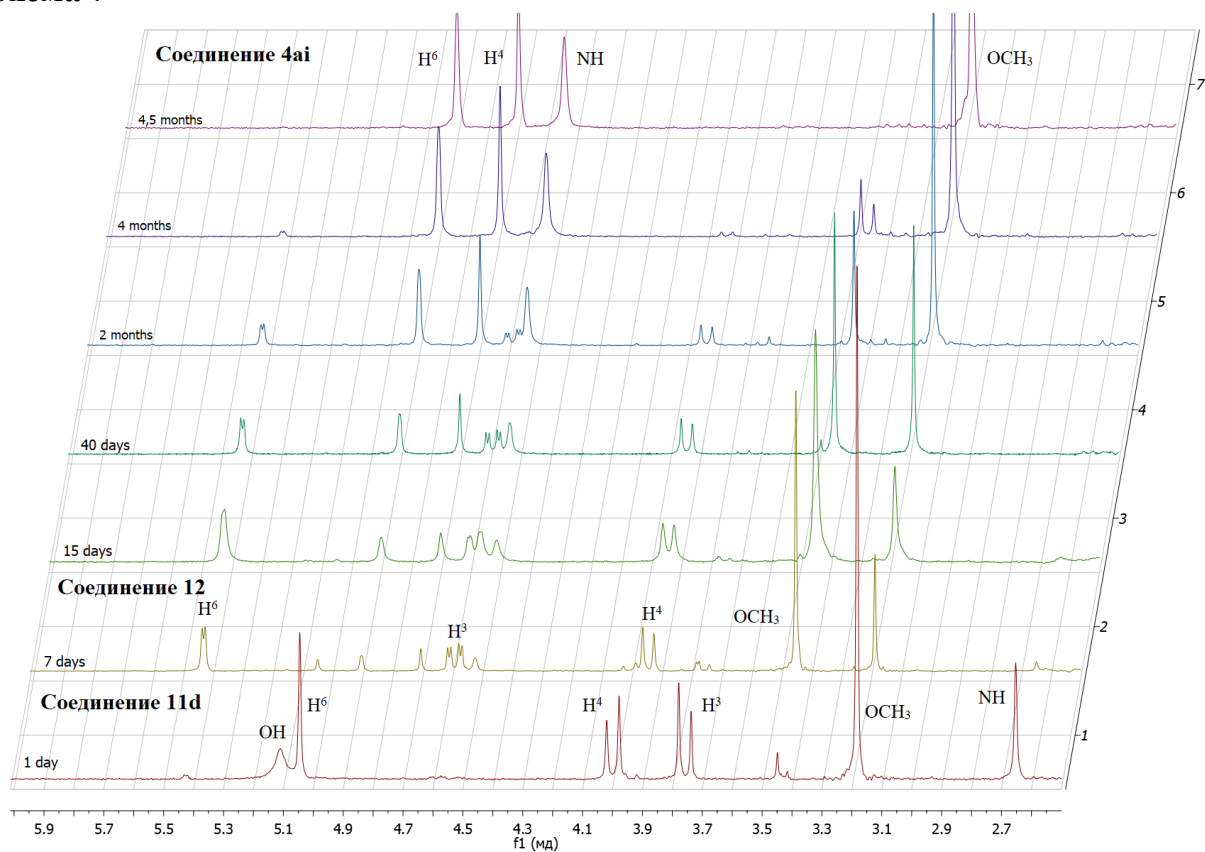


Рис.5 ¹H ЯМР-мониторинг характеристических сигналов **11d**, неизвестного соединения **12** и **4ai** в течении 4,5 месяцев.

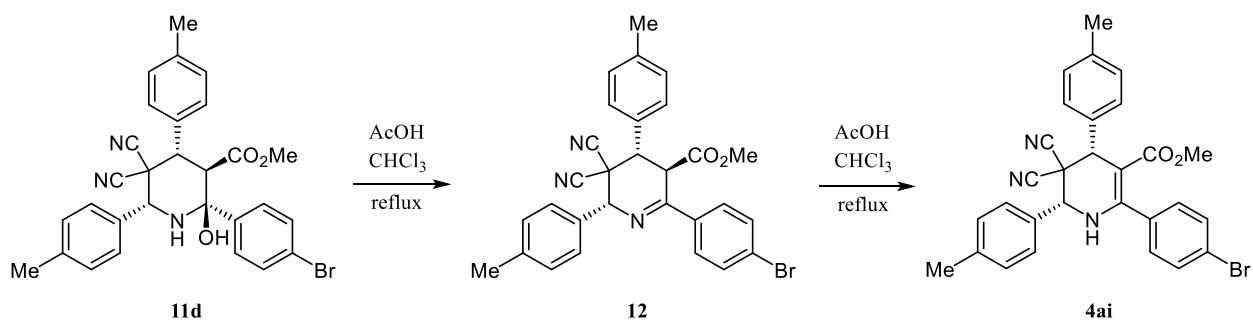


Схема 8

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

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

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

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

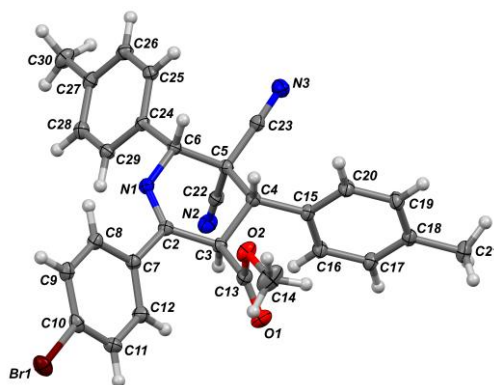


Рис. 6. Структура метилового эфира-(3*RS*, 4*SR*, 6*RS*)-5,5-дициано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-метил)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоновой кислоты **12**.

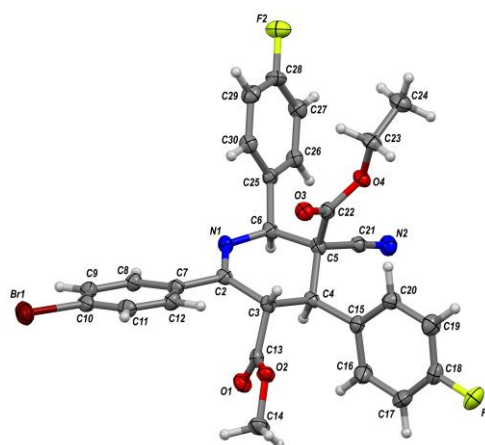


Рис. 7. Структура 5-этилового 3-метилового эфира-(3*SR*, 4*RS*, 5*SR*, 6*SR*)-5-циано-2-(4-бром)фенил-4,6-бис(4-фтор)фенил-3,4,5,6-тетрагидропиридин-5,3-карбоновой кислоты **13**.

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

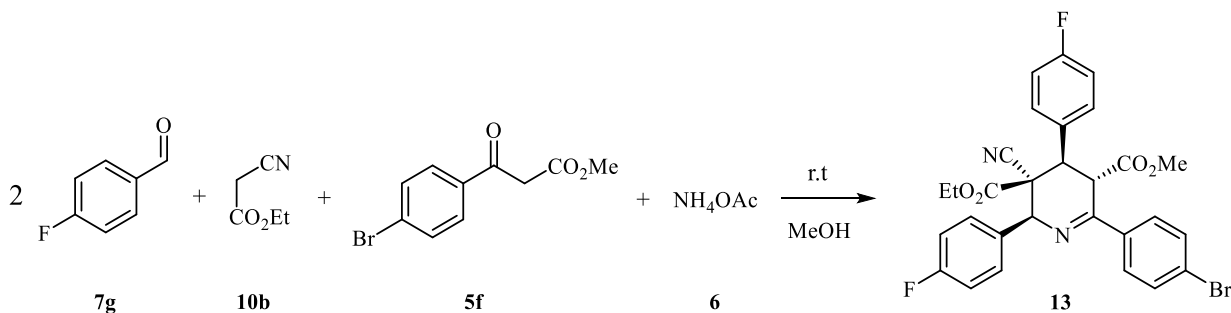


Схема 9

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

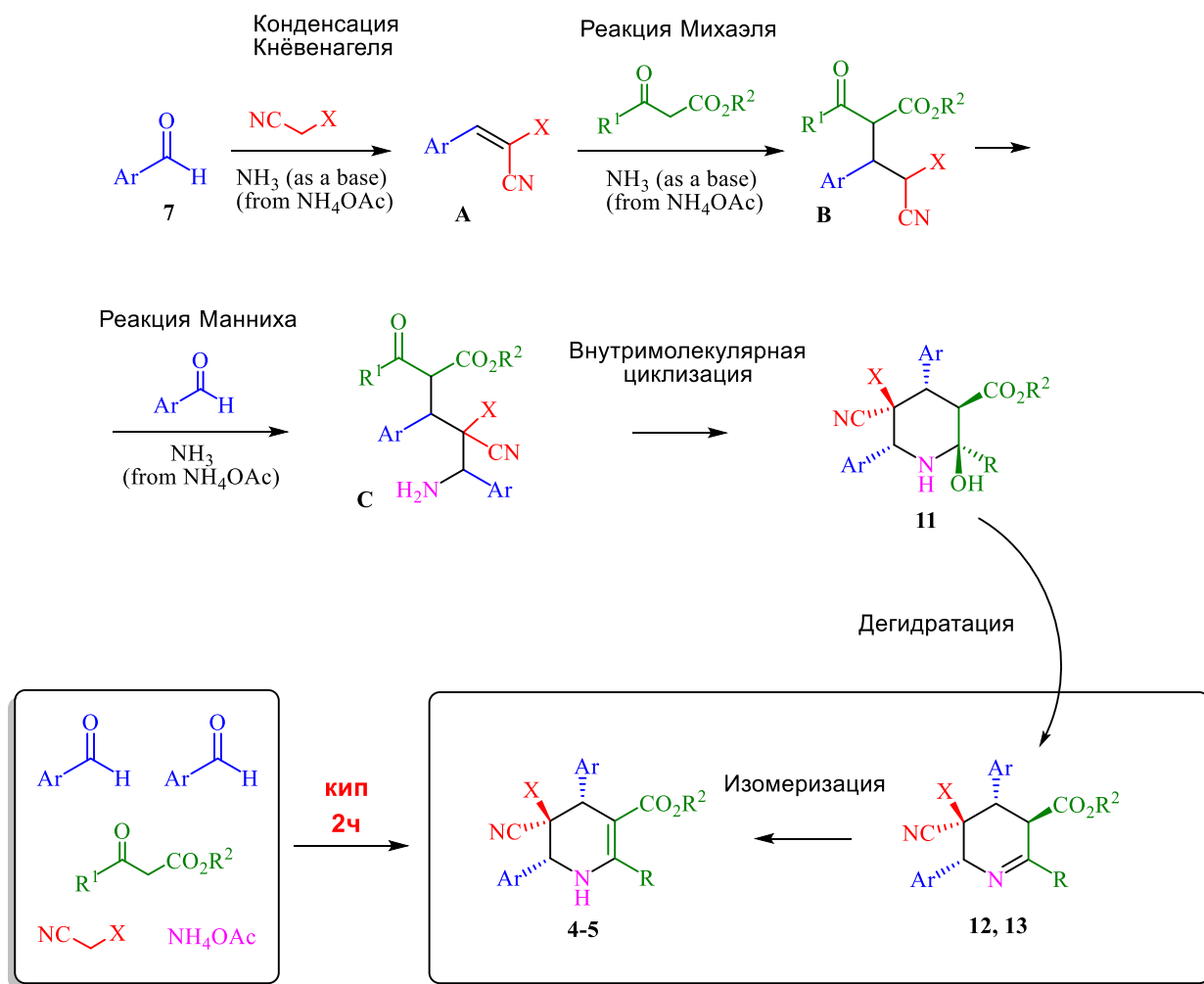


Схема 10

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

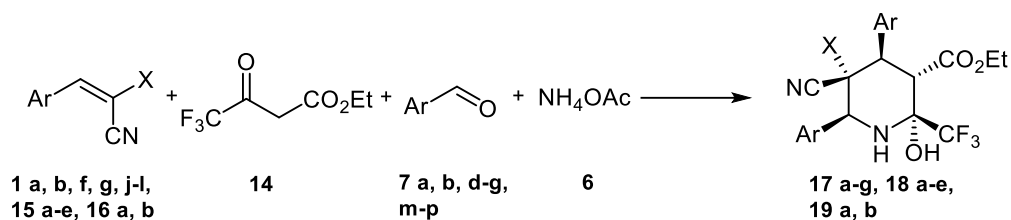


Схема 11

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

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

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

Был проведен четырехкомпонентный стереоселективный одностадийный синтез замещенных 2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидинов с использованием цианоолефинов (арилиденмалонитрилов или арилиденцианоацетатов), этил 4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата, ароматических альдегидов и ацетата аммония в качестве источника азота для пиперидинового цикла. Метод позволяет получать этил(2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5,5-дициано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксилаты с четырьмя стереогенными центрами и диалкил(2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,6-диарил-5-циано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилаты с пятью стереогенными центрами в виде отдельных диастереомеров. Продукты очищали простой фильтрацией, и колоночная хроматография полностью исключалась.

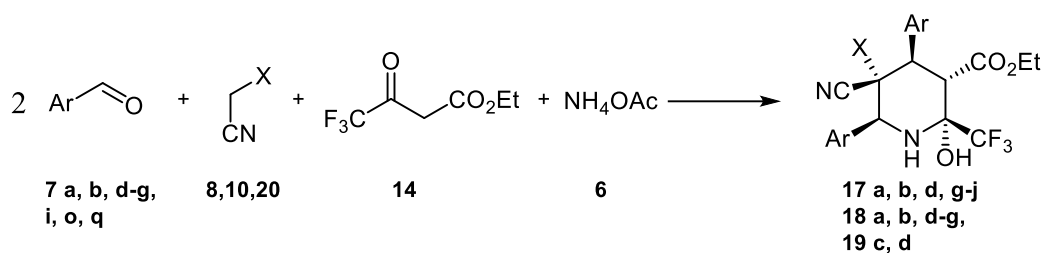


Схема 12.

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

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

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

На схеме 12 представлен псевдопятikomпонентный синтез этил 5,5-дициано-4,6-диарил-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоксилатов **17a, b, d, g-j** с четырьмя стереогенными центрами и диалкил-4,6-диарил-5-циано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилаты **18a, b, d-j, 19c, d** с пятью стереогенными центрами (схема 12, табл. 7). В данной реакции пиперидин 17-19 получены непосредственно из альдегидов и циано С-Н кислот с образованием 3С-С и 2С-Н связей.

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

Данные рентгеноструктурного анализа показали, что структура **17d** на рисунке 14 с четырьмя стереогенными центрами определена как этиловый эфир

(2*RS*,3*SR*,4*RS*,6*SR*)-5,5-дициано-2-гидрокси-4,6-бис(3-метоксифенил)-2-(трифторметил)пиперидин-3-карбоновой кислоты.

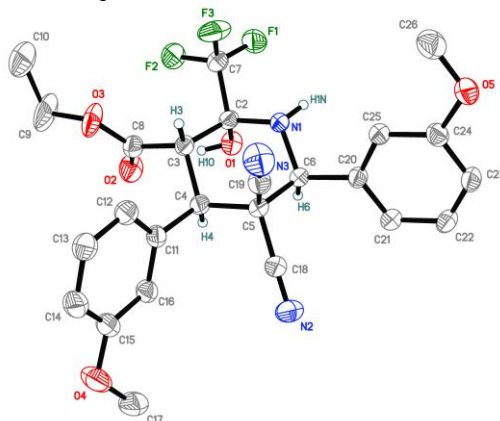


Рис.8. Структура этилового эфира (2*RS*, 3*SR*, 4*RS*, 6*SR*)-5,5-дициано-2-(трифторметил)-2-гидрокси-4,6-бис(3-метокси)фенил-пиперидин-3-дикарбоновой кислоты **17d**.

Структура **18d** показана на рисунке 15. PCA показал, что структура **18d** с пятью стереогенными центрами представляет собой 3-этиловый 5-метилвый диэфир (2*RS*,3*SR*,4*RS*,5*RS*,6*SR*)-4,6-бис(4-бромфенил)-5-циано-2-гидрокси-2-(трифторметил)пиперидин-3,5-дикарбоксилат. В обоих диастереоизомерах **17d**, **18d** наблюдали объемные арильные заместители в стерически наименее затрудненных положениях друг относительно друга. Мы предполагаем, что образование изомеров с цис-конфигурацией 2-гидрокси- и 3-карбэтоксигрупп также связано с наличием между ними водородной связи.

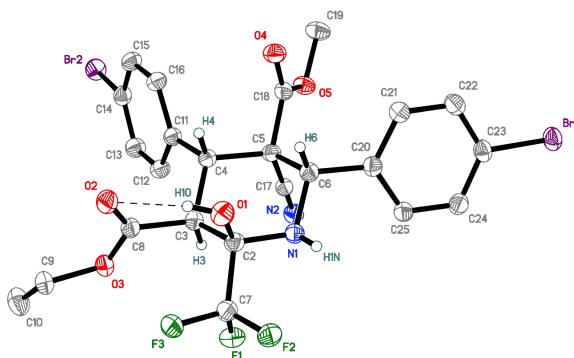


Рис.9. Структура 3-Этиловый5-метилвыйэфир (2*RS*, 3*SR*, 4*RS*, 5*RS*, 6*SR*)-5-циано-2-(трифторметил)-2-гидрокси 4,6-бис(4-бром)фенил-пиперидин-3,5-карбоновойкислоты **18d**.

На схеме 13 представлен возможный путь реакции. Механизм аналогичен выше представленной схеме 10. Особо следует отметить, что домино-процесс останавливается на стадии образования 2-гидрокси-2-трифторметилпроизводного **17**, **18**, **19**. В отличие от нефторированных аналогов, где реакция продолжалась с последующей дегидратацией до 3,4,5,6-тетрагидропиридинов и медленной изомеризацией при комнатной температуре до 1,4,5,6-тетрагидропиридинов.

Подкисление реакционной среды также способствовало продолжению реакции. Но попытки провести дегидратацию **17**, **18**, **19** в любом из 2-трифторметилтетрагидропиридинов не увенчались успехом. Непрерывное кипячение или подкисление **17**, **18**, **19** не приводило к его конверсии.

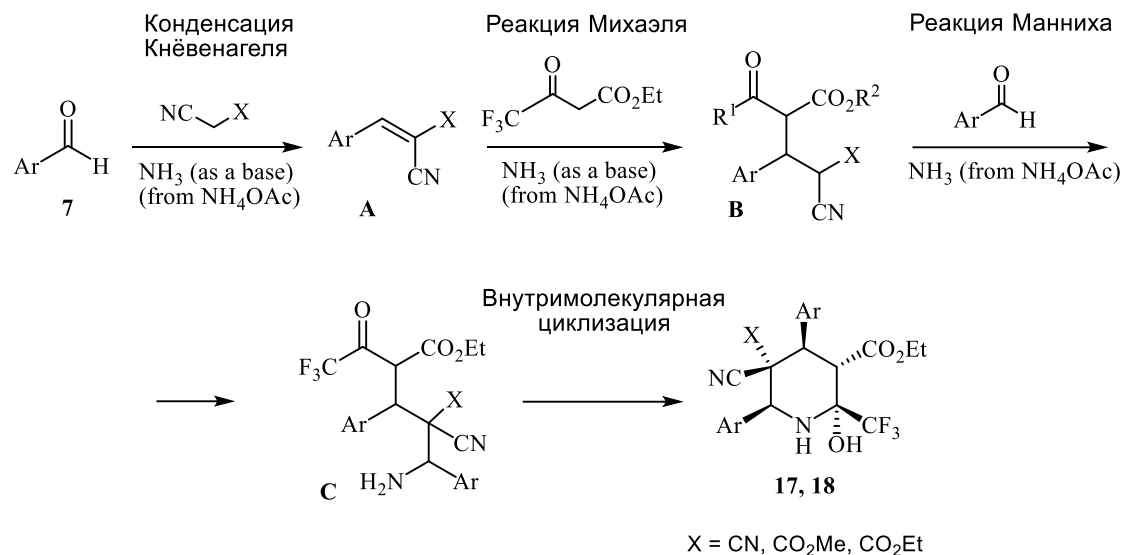


Схема 13

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые селективные мультикомпонентные методы синтеза производных пиперидина с использованием ацетата аммония или аммиака в качестве источника азота для пиперидинового цикла. Осуществлены трех-, четырех- и псевдопятикомпонентные процессы получения полизамещенных пиперидинов и 1,4,5,6-тетрагидропиперидинов.
2. Обнаружены и выделены промежуточные соединения производных 2-гидроксипиперидина в ходе реакции 1,4,5,6-тетрагидропиперидина. В ходе таких реакций образуются 2C-C и 2C-N связи.
3. Реализован мониторинг реакции замещенного 1,4,5,6-тетрагидропиперидина, в результате чего был обнаружен новый интермедиат 3,4,5,6-тетрагидропиперидин.
4. Реализовано получение нового промежуточного полизамещенного 3,4,5,6-тетрагидропиперидина из замещенного 2-гидроксипиперидина.
5. Осуществлен мультикомпонентный синтез фторсодержащих производных пиперидинов. Получены индивидуальные изомеры полизамещенных 2-гидрокси-2-трифторметилпиперидинов, содержащих 4 или 5 стереоцентров. В ходе таких реакций образуются 3C-C и 2C-N или 2C-C и 2C-N связи.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. A. N. Vereshchagin, K. A. Karpenko, T. M. Ilyasov, M. N. Elinson, E. O. Dorofeeva, A. N. Fakhrutdinov, M. P. Egorov. Diastereoselective multicomponent synthesis of (4RS,6SR)-4,6-diaryl-5,5-dicyano-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylates. Russian Chemical Bulletin 2018, 11, 2049-2053.
2. A. N. Vereshchagin, T. M. Ilyasov, K. A. Karpenko, V. A. Smirnov, I. E. Ushakov, M. N. Elinson. High diastereoselective four-component synthesis of polysubstituted 1,4,5,6-tetrahydropyridines. Chem. Heterocycl. Compd., 2021 57(9)
3. Vereshchagin, A. N.; Ilyasov, T. M.; Karpenko, K. A.; Akchurin, R. N.; Minyaev, M. E., Tetrahydropyridines Stereoselective Formation, How Lockdown Assisted in the Identification of the Features of Its Mechanism. Molecules 2022, 27, (14), 4367.
4. Karpenko, K. A.; Ilyasov, T. M.; Fakhrutdinov, A. N.; Akulinin, A. S.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N., Study on formation mechanism of (4RS,6SR)-4,6-diaryl-5,5-dicyano-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylic esters. Russian Chemical Bulletin 2022, 71, (6), 1278-1283.
5. Ilyasov, T. M.; Karpenko, K. A.; Vinokurov, A. D.; Tyutin, A. A.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N., One-pot highly diastereoselective five-component synthesis of polysubstituted 2-hydroxy-2-trifluoromethylpiperidines with four and five stereogenic centers. ARKIVOC 2022, 2022, (9), 119-132.
6. Ilyasov, T. M.; Karpenko, K. A.; Vinokurov, A. D.; Fakhrutdinov, A. N.; Tyutin, A. A.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N., Highly diastereoselective multicomponent synthesis of polysubstituted 2-hydroxy-2-trifluoromethylpiperidines with four and five stereogenic centers. Mendeleev Communications 2022, 32, (5), 629-631.
7. Ilyasov, T. M.; Karpenko, K. A.; Akulinin, A. S.; Fakhrutdinov, A. N.; Korolev, V. A.; Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N., Stereoselective one-pot five-component synthesis of polysubstituted 1,4,5,6-tetrahydropyridines with two and three stereocenters. ARKIVOC 2022, 2022, (5), 232-244.

8. Илиясов Т.М., Верещагин А.Н. Мультикомпонентный синтез тетрагидропиридинов. V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. г. Владикавказ. 10-14 сентября 2018.
9. Илиясов Т.М., Верещагин А.Н. Стереоселективный четырёхкомпонентный синтез тетрагидропиридинов // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry Book 1: Abstracts. – Saint Petersburg, 2019 – p. 155
10. Илиясов Т. М., Верещагин А. Н. Стереоселективный синтез тетрагидропиридинов // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН: сборник тезисов докладов : 22-23 мая 2019 г., Москва . - Москва : МАКС Пресс, 2019. - 108 с.
11. Iliysov T.M., Vereshchagin A.N. Diastereoselective multicomponent synthesis of esters (4RS,6SR)-4,6-diaryl-2-methyl-5,5-dicyano-1,4,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylic acids // Advances in synthesis and complexing : сборник тезисов пятой Международной научной конференции : в 2 ч. Москва, РУДН, 22–26 апреля 2019 г. – Москва : РУДН, 2019. - 152 с.
12. Iliysov T.M., Vereshchagin A.N. THREE-COMPONENT REACTION OF ALKYLIDENE MALONONITRILES AND 2-METHYL-3-ARYL ACRYLIC ACID ESTERS WITH AMMONIA // Catalysis and Organic Synthesis ICCOS-2019, book of abstracts; Moscow, September 15-20, 2019. – с. 137.