

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-3-ЦИАНО-4Н-ПИРАНОВ И ТИОПИРАНА

© 2023 г. И. В. Дяченко^a, В. Д. Дяченко^a, П. В. Дороватовский^b, В. Н. Хрусталева^{c, d},
Д. Г. Ривера^e, В. Г. Ненайденко^{f, *}

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

^b Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,

Россия, 123182 Москва, ул. Академика Курчатова, 1

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

^d ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Россия 119991, Москва, Ленинский просп., 47

^e Университет Гаваны, Куба, 10400 Гавана

^f ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 12.06.2022 г.

На основе трехкомпонентной реакции альдегидов, димедона и СН-кислот синтезированы производные 2-амино-3-циано-4Н-пирана и тиопирана. Их молекулярная и кристаллическая структура изучена методом РСА.

Ключевые слова: трехкомпонентная реакция, димедон, малонитрил, цианотиоацетамид, селенамид, 4Н-пиран, тиопиран, фуран, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223010020, **EDN:** PEWDUQ

ВВЕДЕНИЕ

Производные 2-амино-3-циано-4Н-пиранов известны выраженной биологической активностью, например, ингибирование SARS-Cov-2 [1], холинэстеразы [2], бактерий *Staphylococcus aureus* [3, 4], опухолей [5–7], ацетилхолинэстеразы [8] и туберкулеза [9]. Представители этого класса гетероциклов способны проявлять антиоксидантную [10–12] и противовоспалительную [13–15] активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

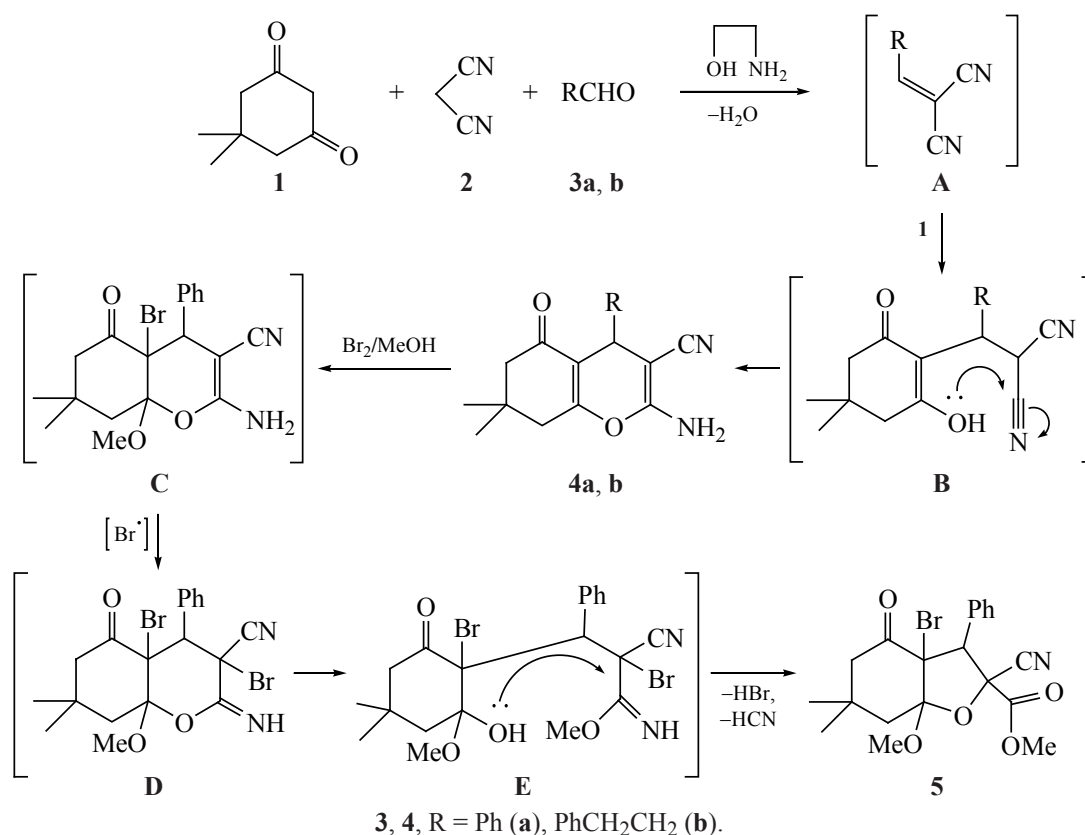
Учитывая высокую практическую значимость замещенных 2-амино-3-циано-4Н-пиранов и в продолжение работ по химии этих органических соединений [16–20] нами изучена трехкомпонентная конденсация димедона **1** с малонитрилом **2** и бензальдегидом **3a**, или 2-фенилпропаналем **3b**,

протекающая в этаноламинe при 20°C. При этом получены производные конденсированные пираны **4a** и **b**.

Вероятная схема этой реакции включает образование на первой стадии продуктов конденсации Кнёвенагеля – алкенов **A**, к которым происходит присоединение по Михаэлю димедона **1**. Образующиеся аддукты **B** претерпевают внутримолекулярную циклизацию, давая с выходами 81–88% производные пирана **4a**, **b** (схема 1). Этанолaмин в данном процессе, по-видимому, выполняет роль основного катализатора. Ранее эти гетероциклы получали с использованием в качестве основания пиперидина [21] и морфолина [22].

Обработка пирана **4a** бромом в метаноле при облучении реакционной массы лампой на 500 Вт

Схема 1



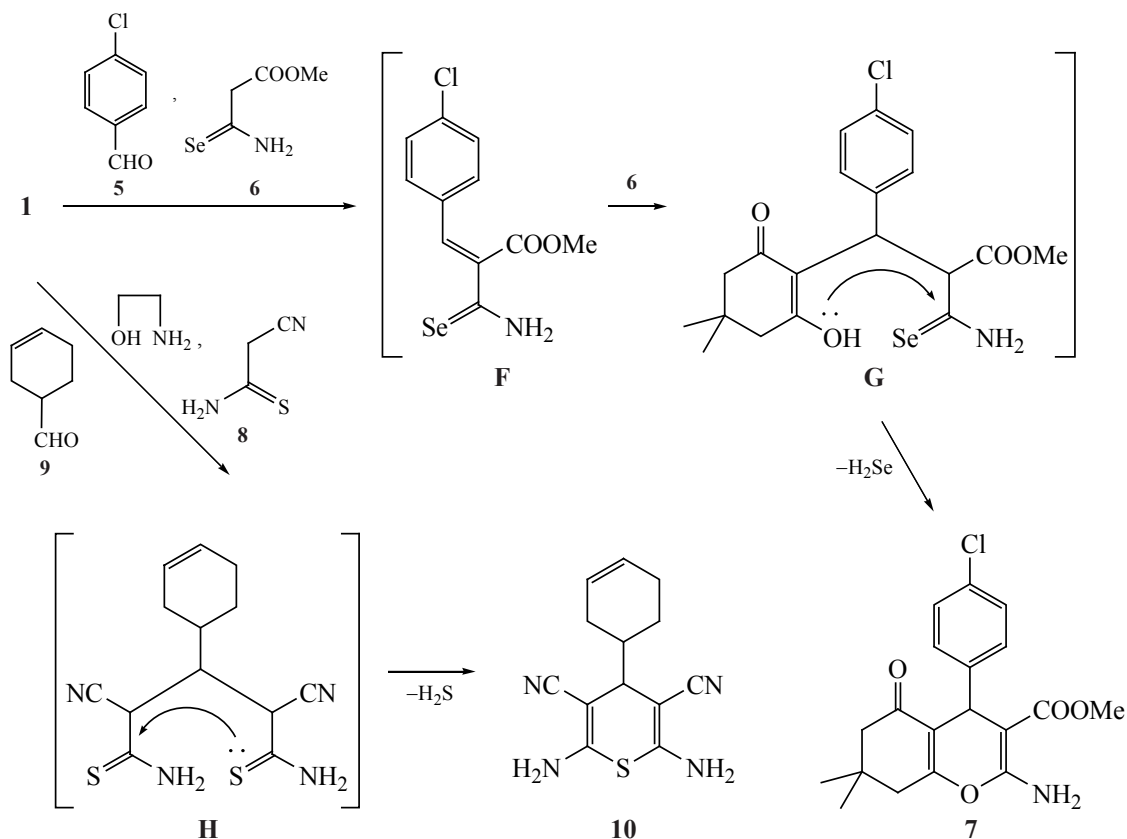
привела к получению с выходом 45% производного бензофурана **5**. По-видимому, на первой стадии реакции происходит образование интермедиата **C**, затем реализуется bromирование второй двойной связи, приводящее к 3,3а-дибромпроизводному **D**. Последующее раскрытие пиранового цикла приводит к образованию циклогексанона **E**, трансформирующегося далее в конечную структуру **5** путем сужения цикла (схема 1). Отметим, что ранее показано, что пираны типа **4** под действием брома в метаноле способны раскрывать гетероцикл до образования метилового эфира 3-(4-гидроксифенил)-3-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-ил)-2-цианакриловой кислоты [23], под действием серной кислоты в кипящей муравьиной до 3-арил-3-(4,4-диметил-2-гидрокси-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)пропионовой кислоты [24] и под действием окислителей – 1-хлорпирролидин-2,5-диона, йода, хлората натрия или гипохлорита натрия – до алкил-3-арил-6,6-диметил-4-оксо-3-октагидробензофуран-2-карбоксилатов [25].

Вовлечение в схожую конденсацию с димедоном **1** *n*-хлорбензальдегида **5** и метил-3-амино-

3-селеноксопропаноата **6** привело к образованию производного пирана **7**. Взаимодействие протекает в абсолютном этаноле при 20°C в атмосфере аргона в присутствии эквимолярного количества *N*-метилморфолина. Предположительно, первой стадией реакции является образование алкена Кнёвенагеля **F**, к которому по Михаэлю присоединяется СН-кислота **6**. Образовавшийся аддукт хемоселективно циклизуется с элиминированием селеноводорода, давая продукт **7** (схема 2).

Неожиданный результат был получен нами при изучении трехкомпонентной реакции димедона **1**, цианотиоацетида **8** и 3-циклогексенкарбальдегида **9**, протекающей в этанолаmine при 20°C. Реакция приводит к образованию производного 4*H*-тиопирана **10**. Этот результат можно объяснить тем, что на стадии образования аддукта Михаэля реализуется конкурентная реакция. Вместо димедона **1** происходит присоединение по Михаэлю второго моля СН-кислоты **8**, после чего протекает хемоселективная внутримолекулярная циклизация в тиопиран **10**. Максимальный выход соедине-

Схема 2



ния **10** был достигнут при соотношении реагентов **8** и **9** соответственно 2:1, что подтверждает предложенную схему реакции (схема 2). Отметим, что соединение **10** получено нами ранее путем взаимодействия малонитрила **2** с цианотиоацетамидом **8** и циклогексенкарбальдегидом **9** в этаноле в присутствии морфолина [26].

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений **4a**, **b**, **5**, **7**, **10**. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний функциональных групп их молекул. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы всех протонов заместителей и циклов в характерных областях δ . Спектры ЯМР ^{13}C содержат сигналы всех атомов углерода в соответствующих областях δ (экспериментальная часть). С целью однозначного установления направления протекания изученных многокомпонентных конденсаций и выяснения их механизма строение соединений **4b**, **5**, **7** и **10** изучено методом РСА. Строение молекулы со-

единения **4b** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

γ -Пирановый цикл основного бициклического хроменового фрагмента в молекуле **4b** принимает конформацию сильно уплощенной *ванны* с отклонением атомов кислорода O^1 и углерода C^4 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.092(2)$ и $0.208(2)^\circ$, соответственно. Циклогексеновый цикл хроменового бицикла обладает конформацией несимметричной *полуванны* с отклонением атомов углерода C^7 и C^8 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.752(3)$ и $0.187(3)^\circ$, соответственно. Фенилэтильный заместитель имеет *транс*-конформацию этиленового мостика [торсионный угол $\text{C}^4\text{--C}^9\text{--C}^{10}\text{--C}^{11}$ равен $-169.47(13)^\circ$] и занимает менее стерически предпочтительное *псевдо*-аксиальное положение, с углом $63.41(7)^\circ$ между плоскостью бензольного цикла и базальной плоскостью γ -пиранового цикла. Атом азота N^2 имеет тригонально-планарную конфигурацию [сумма валентных углов равна $359(5)^\circ$]. Молекула соединения **4b**

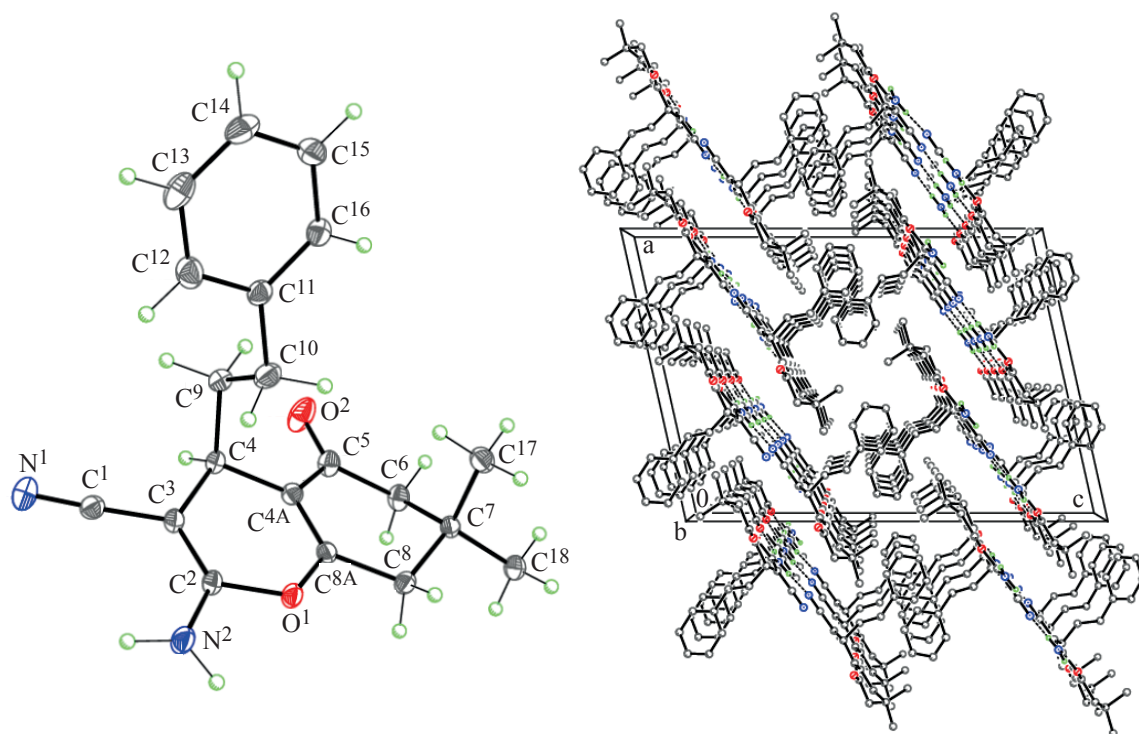


Рис. 1. Молекулярная и кристаллическая структура соединения **4b**, демонстрирующая Н-связанные ленты вдоль направления [010]. Штрихами показаны межмолекулярные водородные связи.

содержит асимметрический центр при атоме углерода C^4 .

Кристалл соединения **4b** представляет рацемат. В кристалле, молекулы соединения **4b** образуют ленты в направлении кристаллографической оси b за счет достаточно прочных межмолекулярных водородных связей $N-H\cdots N$ и $N-H\cdots O$ (табл. 1, рис. 2). Ленты расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

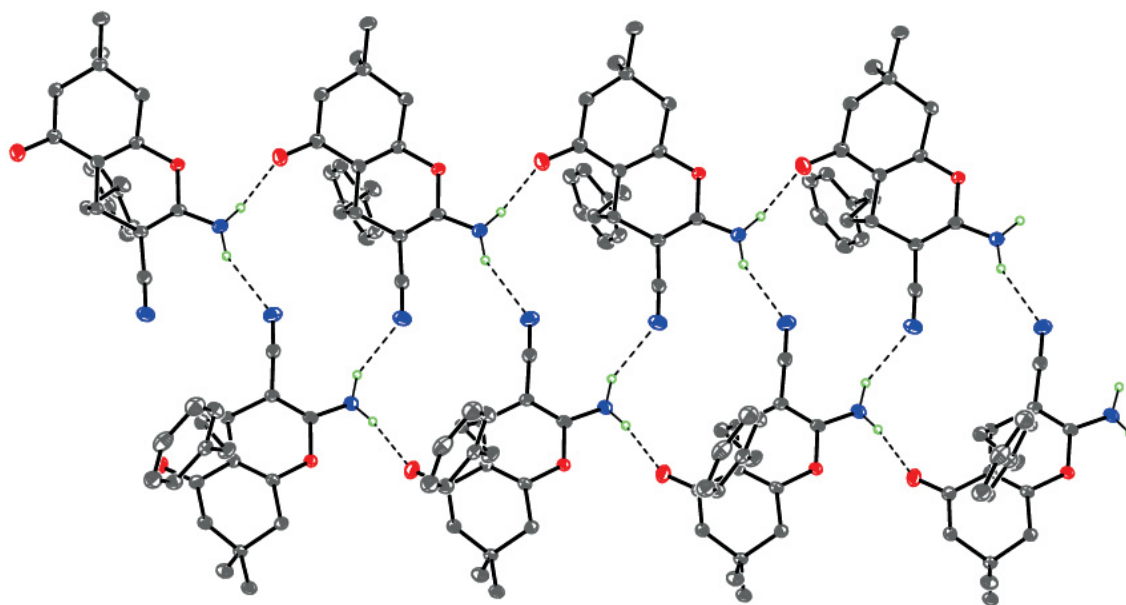
Строение молекулы соединения **5** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 3. Циклогексановый и тетрагидрофурановый циклы центрального октагидробензофуранового бицикла в молекуле соединения **5** принимают типичные конформации слегка искаженного кресла (базальная плоскость C^4-C^5/C^7-C^8) и конверта (базальная плоскость $O^1-C^2-C^3-C^4$), соответственно. Шестичленный и пятичленный циклы имеют *цис*-сочленение с углом между базальными плоскостями $70.60(2)^\circ$. Молекула соединения **5** содержит четыре асимметрических центра при атомах углерода C^2 , C^3 , C^4 и C^9 . Кристалл соединения **5** представляет рацемат с относительной конфигурацией хиральных центров – $2SR, 3SR, 4RS, 9RS$.

В кристалле, молекулы соединения **5** образуют гофрированные слои, параллельные плоскости (001), за счет слабых межмолекулярных водородных связей $C-H\cdots O$ (табл. 1) и невалентных взаимодействий $Br^1\cdots N^1$ $[0.5-x, 0.5+y, 0.5-z]$ $3.097(3)^\circ$ (рис. 3). Далее слои расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях (рис. 4).

Строение молекулы соединения **7** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 5. Строение молекулы соединения **7** полностью аналогично строению молекулы соединения **4b**. Так, γ -пирановый цикл основного бициклического хроменового фрагмента в молекуле **7** также принимает конформацию сильно уплощенной ванны с отклонением атомов кислорода O^1 и углерода C^4 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.089(2)$ и $0.181(2)^\circ$, соответственно. Циклогексеновый цикл хроменового бицикла обладает конформацией несимметричной полуванны с отклонением атомов углерода C^7 и C^8 от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на $0.706(3)$ и $0.121(3)^\circ$, соответственно. *n*-Хлорфенильный заместитель занимает менее стерически предпочтительное

Таблица 1. Водородные связи в структурах **4b**, **5**, **7** и **10** (Å и град)

D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол (DHA)
Соединение 4b				
N ² –H ^{2A} ...N ^{1a}	0.92(2)	2.25(2)	3.101(2)	153.8(18)
N ² –H ^{2B} ...O ^{2b}	0.89(2)	1.98(2)	2.852(19)	169.2(19)
Соединение 5				
C ⁶ –H ^{6A} ...O ^{1c}	0.99	2.50	3.487(3)	173
Соединение 7				
N ¹ –H ^{1A} ...O ²	0.897(18)	2.069(18)	2.6930(16)	125.8(14)
N ¹ –H ^{1A} ...O ^{2d}	0.897(18)	2.164(18)	2.9579(15)	147.2(15)
N ¹ –H ^{1B} ...Cl ^{1b}	0.850(18)	2.927(18)	3.7347(13)	159.4(15)
C ⁹ –H ^{9A} ...O ^{4e}	0.98	2.44	3.3882(17)	164
Соединение 10				
N ¹ –H ^{1A} ...N ^{3f}	0.90	2.22	3.118(3)	176
N ¹ –H ^{1B} ...N ^{2b}	0.90	2.53	3.229(3)	135
N ⁴ –H ^{4A} ...N ^{2g}	0.90	2.12	2.995(3)	165
N ⁴ –H ^{4B} ...N ^{3b}	0.90	2.30	3.150(3)	157

^a Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$ ^b Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y+1, z$ ^c Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+3/2, y+1/2, -z+1/2$ ^d Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+2, -y+2, -z+1$ ^e Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x+1, -y+1, -z+1$;^f Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x+1/2, -y+1/2, z+1/2$ ^g Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$ **Рис. 2.** Н-связанная лента **4b**. Штрихами показаны межмолекулярные водородные связи.

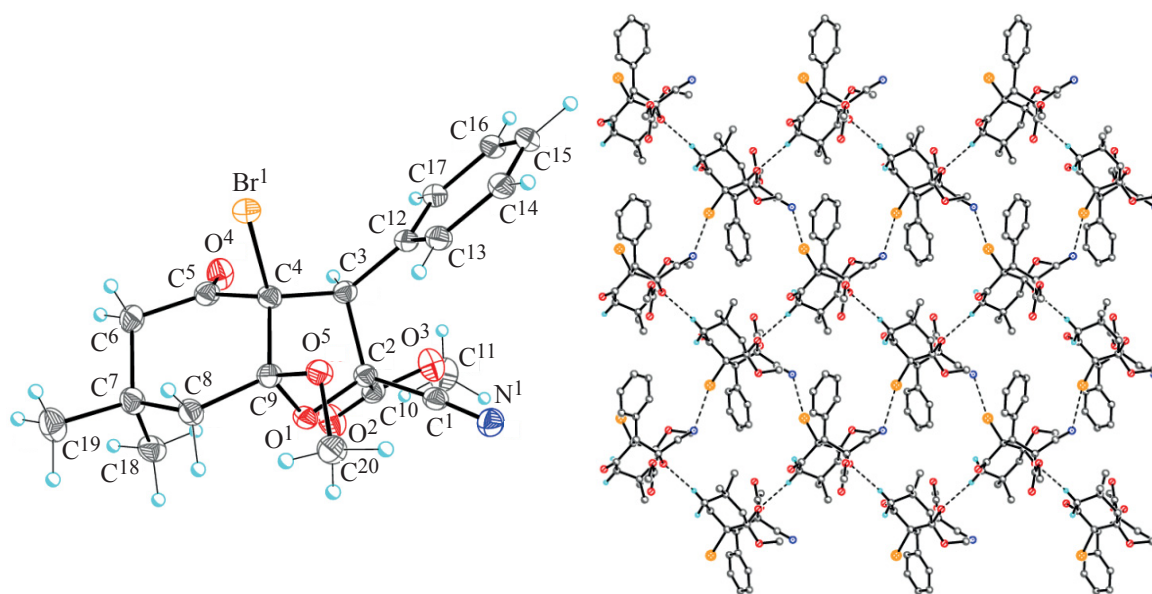


Рис. 3. Молекулярная структура **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Справа показано строение слоя соединения **5**. Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи C–H...O и невалентные взаимодействия Br...N.

псевдо-аксиальное положение, с углом $77.45(5)^\circ$ между плоскостью бензольного цикла и базальной плоскостью γ -пиранового цикла. Ацетильный заместитель расположен практически копланарно

базальной плоскости γ -пиранового цикла [межплоскостной угол равен $6.50(13)^\circ$]. Такое расположение стабилизируется внутримолекулярной водородной связью N–H...O (табл. 1). Атом азота

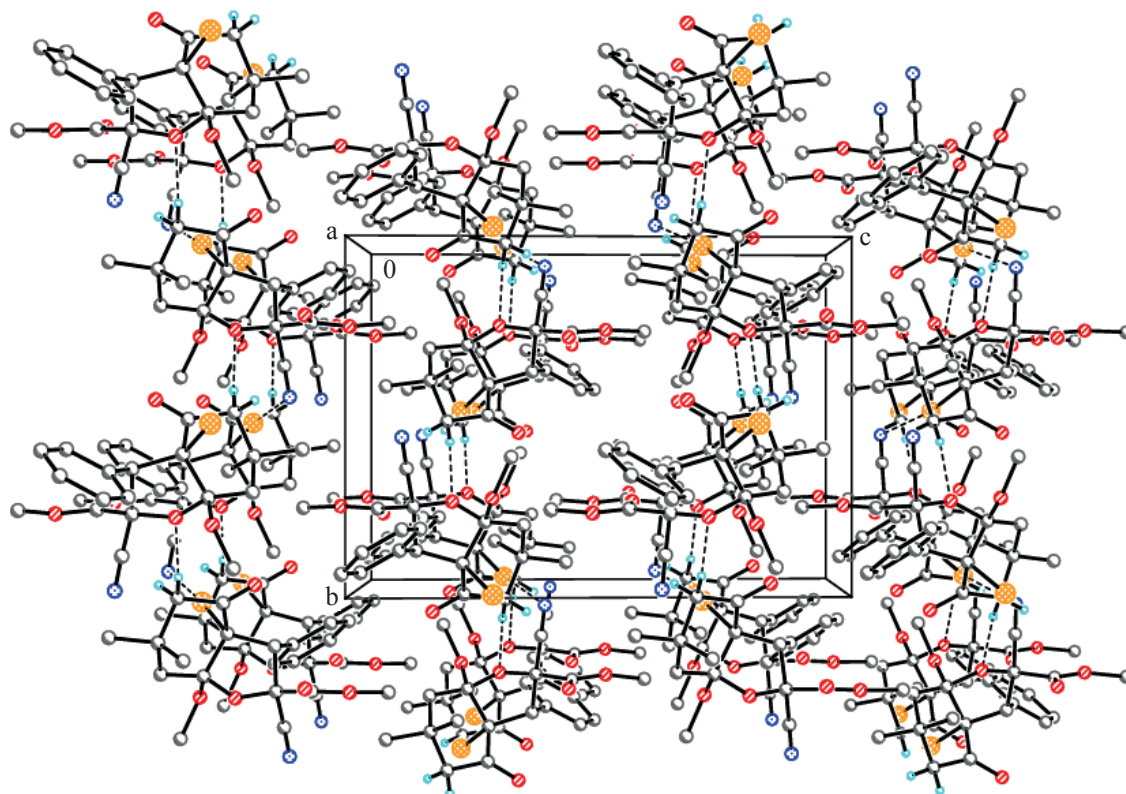


Рис. 4. Кристаллическая структура соединения **5**, демонстрирующая гофрированные слои, параллельные плоскости (001). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи C–H...O и невалентные взаимодействия Br...N.

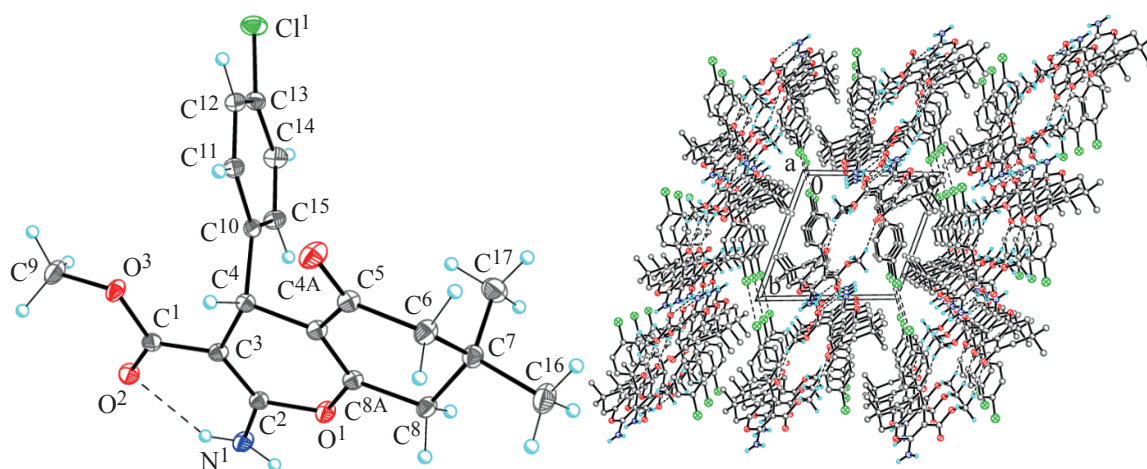


Рис. 5. Молекулярная структура соединения **7** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Справа дана кристаллическая структура соединения **7**, демонстрирующая двухъярусные слои, параллельные плоскости (001). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи и невалентные взаимодействия Cl...Cl.

N¹ имеет тригонально-планарную конфигурацию [сумма валентных углов равна 359(4)°]. Так же, как и молекула **4b**, молекула соединения **7** содержит асимметрический центр при атоме углерода C⁴. Кристалл соединения **7** представляет рацемат. В кристалле, однако, в отличие от соединения **4b**, молекулы соединения **7** образуют двухъярусные слои, параллельные плоскости (001), за счет межмолекулярных водородных связей N–H...Cl, N–H...O и C–H...O (табл. 1, рис. 5). Далее слои связаны в трехмерный каркас посредством невалентных взаимодействий Cl...Cl 3.4432(7)°.

Строение молекулы соединения **10** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 6. Центральный 4H-тиопирановый цикл в молекуле **10** принимает конформацию ванны с отклонением атомов серы S¹ и углерода C⁴ от базальной плоскости, проходящей через остальные атомы цикла, на 0.435(4) и 0.505(4)°, соответственно. Циклогексеновый заместитель занимает менее стерически предпочтительное аксиальное положение. Атом азота N¹ имеет тригонально-планарную конфигурацию (сумма валентных углов равна 359.3°), в то время как атом азота N⁴ – тригонально-пирамидальную (сумма валентных углов равна 352.6°). Молекула соединения **10** содержит асимметрический центр при атоме углерода C⁴. Кристалл соединения **10** представляет рацемат. В кристалле, молекулы соединения **10** образуют слои, параллельные плоскости (10 $\bar{1}$), за счет

межмолекулярных водородных связей N–H...N (табл. 1, рис. 6, b). Слои расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях и упакованы по типу застёжка «молния» (рис. 6, c).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл ДМСО, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH₃CN, вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Поток газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2ДМСО + H⁺ (*m/z* 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (*m/z* 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе аце-

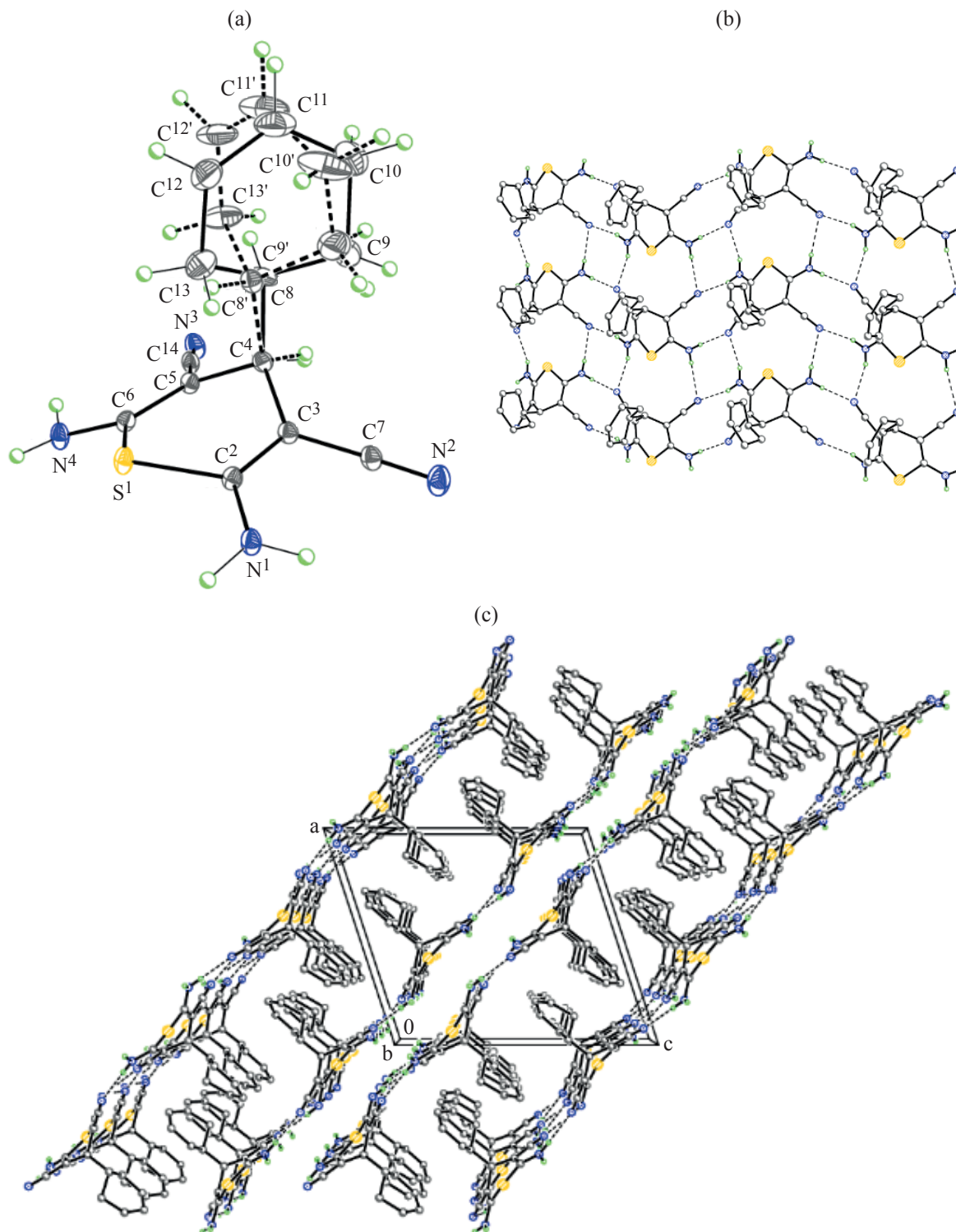


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью (а). Штриховыми линиями показана альтернативная позиция разупорядоченного циклогексенового заместителя. Строение слоя соединения **10** (б). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи N–H...N. Справа (с) дана кристаллическая структура соединения **10**, демонстрирующая Н-связанные слои, параллельные плоскости (1 0 T). Штриховыми линиями показаны межмолекулярные водородные связи N–H...N.

тон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

Параметры элементарных ячеек и интенсивности отражений для кристаллов соединений **4b**, **7** и **10** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD (графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [27]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [28]. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **5** измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», используя двухкоординатный детектор Rayonix SX165 CCD (ϕ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [29]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [30]. Основные кристаллоструктурные данные и параметры уточнения представлены в табл. 2.

Структуры определены прямыми методами и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Циклогексеновый цикл в соединении **10** разупорядочен по двум положениям с равными заселенностями. Атомы водорода амино-групп в соединениях **4b** и **7** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Атомы водорода амино-групп в соединении **10** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода во всех соединениях рассчитаны геометрически и включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель *наездника*) и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для CH_3 -групп и $1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [31]. Таблицы координат ато-

мов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **4b**, **5**, **7** и **10** депонированы в Кембриджском Банке Структурных Данных, номера депонирования – CCDC 2143982 (**4b**), CCDC 2143983 (**5**), CCDC 2143984 (**7**) и CCDC 2143985 (**10**).

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбонитрил (4a). Смесь 1.0 мл (10 ммоль) бензальдегида **3a** и 0.66 г (10 ммоль) малонитрила **2** в 15 мл этаноламина при 20°C перемешивали 25 мин и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **1**, перемешивали 25 мин и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.6 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 238–240°C (EtOH), 237–238°C [21].

2-Амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(2-фенилэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-2-карбонитрил (4b). Получали аналогично соединению **4a** при соответствующем использовании 1.34 г 3-фенилпропионового альдегида **3b**. Выход 2.6 г (81%), бесцветные кристаллы, т.пл. 197–198°C (EtOH), 199–200°C [22]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 23.2, 24.5, 25.5, 26.8, 27.9, 32.3, 46.3, 51.2, 108.5, 116.3, 121.9 (2C), 124.4 (2C), 124.6 (2C), 137.9, 156.2, 159.5, 192.6. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 323.1759 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. $M + \text{H}$ 323.1681.

Метил 3a-бром-6,6-диметил-7a-метокси-4-оксо-3-фенил-2-цианооктагидробензофуран-2-карбоксилат (5). В перемешиваемую на магнитной мешалке и облучаемую лампой на 500 Вт смесь 2.94 г (10 ммоль) пирана **4a** в 30 мл метанола при комнатной температуре прикапывали 0.51 мл (10 ммоль) брома со скоростью исчезновения розовой окраски в реакционной смеси, на что понадобилось 15 мин. Затем перемешивание продолжали в течение 60 мин и оставляли в холодильнике. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и оставляли еще на 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся бесцветный иглообразный осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, метанолом и гексаном. Выход 1.9 г (45%), т.пл. 208–210°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.01

Таблица 2. Кристаллоструктурные данные для соединений **4b**, **5**, **7** и **10**

Соединение	4b	5	7	10
Элементный состав	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₅	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ S
Молекулярная масса	322.40	436.29	361.81	258.34
λ , Å	0.71073	0.79313	0.71073	0.71073
T , К	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)
Размеры монокристалла, мм	0.12×0.15×0.15	0.15×0.15×0.20	0.12×0.15×0.15	0.09×0.12×0.15
Сингония	Моноклинная	Моноклинная	Триклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>C2/c</i>	<i>P2₁/n</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/n</i>
a , Å	17.9068(7)	10.462(2)	8.4306(7)	13.1978(12)
b , Å	7.7842(3)	11.383(2)	10.3027(9)	6.6851(6)
c , Å	25.0934(10)	16.001(3)	11.1579(10)	15.2544(14)
α , град	90	90	108.614(2)	90
β , град	102.5820(10)	92.75(3)	107.192(2)	108.248(3)
γ , град	90	90	91.954(2)	90
V , Å ³	3413.8(2)	1903.4(6)	868.54(13)	1278.2(2)
Z	8	4	2	4
d_c , г·см ⁻³	1.255	1.523	1.383	1.342
$F(000)$	1376	896	380	544
μ , мм ⁻¹	0.082	2.865	0.244	0.241
$2\theta_{\text{макс}}$, град	2.87–32.63	2.45–31.00	2.70–32.66	2.46–30.63
Измеренных отражений	30093	21259	14998	19149
Независимых отражений, R_{int}	6228, 0.107	4338, 0.044	6327, 0.040	3891, 0.098
Наблюденных отражений [$c I > 2 \sigma(I)$]	3701	3978	4654	2586
Уточняемых параметров	225	248	235	217
R_1 [$I > 2\sigma(I)$]	0.060	0.044	0.045	0.072
wR_2 (все данные)	0.143	0.106	0.110	0.192
GOF по F^2	1.037	1.032	1.045	1.027
$T_{\text{мин}}$; $T_{\text{макс}}$	0.975; 0.987	0.561; 0.636	0.954; 0.963	0.959; 0.972
Коэффициент экстинкции	—	0.0072(7)	—	—
$\Delta\rho_{\text{макс}}$; $\Delta\rho_{\text{мин}}$, еÅ ⁻³	0.350; -0.321	0.656; -0.949	0.422; -0.339	0.680; -0.366

c (3H, Me), 1.12 c (3H, Me), 2.06 д (1H, CH₂, ²J 14.8), 2.25 д (1H, CH₂, ²J 14.8), 3.21 д (1H, CH₂, ²J 17.8), 3.27 д (1H, CH₂, ²J 17.8), 3.50 c (3H, MeO), 3.84 c (3H, MeOCO), 4.95 c (1H, H³), 7.28–7.41 м (3H_{аром}), 7.53–7.62 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C,

δ, м.д.: 26.1, 32.2, 32.7, 48.5, 50.2, 54.3, 55.1, 66.2, 80.04, 111.6, 115.5, 128.4 (2C), 129.2, 133.0 (2C), 135.2, 165.4, 199.2, 207.5. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 437.0681 [$M + H$]⁺. C₂₀H₂₂BrNO₅. $M + 437.0597$.

Метил-2-амино-7,7-диметил-5-оксо-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-хромен-3-карбоксилат (7). К перемешиваемой смеси 1.4 г (10 ммоль) 4-хлорбензальдегида **5** в 20 мл абсолютного этанола при 20°C под аргоном прибавляли 1.81 г (10 ммоль) СН-кислоты **6** и 1.1 мл (10 ммоль) *N*-метилморфолина, перемешивали 30 мин и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **1**, продолжая перемешивание еще 1 ч. Затем реакционную смесь оставляли на 24 ч и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этанолом и гексаном. Выход 2.8 г (78%), бесцветные кубические кристаллы, т.пл. 173–175°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3408, 3345, 3241 (NH₂), 1696, 1713 (C=O), 1649 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.85 с (3H, Me), 1.00 с (3H, Me), 2.03 д (1H, CH₂, ²*J* 16.1), 2.23 д (1H, CH₂, ²*J* 16.1), 2.45 д (1H, CH₂, ²*J* 17.6), 2.47 д (1H, CH₂, ²*J* 17.6), 3.47 с (3H, MeO), 4.48 с (1H, H⁴), 7.10 д (2H_{аром}, *J* 8.4), 7.23 д (2H_{аром}, *J* 8.4), 7.59 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.9, 29.1, 32.3, 33.3, 50.3, 51.0, 77.6, 115.6, 128.2 (2C), 128.6, 129.8, 130.8 (2C), 145.8, 159.7, 162.7, 168.6, 196.2. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 362.1162 [*M* + H]⁺. C₁₉H₂₀ClNO₄. *M* + H 362.1081.

2,6-Диамино-4-(3-циклогексен-1-ил)-4H-тиопиран-3,5-дикарбонитрил (10). К перемешиваемому раствору 0.94 мл (10 ммоль) альдегида **9** в 15 мл этаноламина при 20°C прибавляли 2.0 г (20 ммоль) СН-кислоты **8**, перемешивали 2 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали последовательно водой, этанолом и гексаном. Выход 1.83 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 199–201°C (AcOH), 199–201°C [26]. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.1, 26.3, 29.0, 44.5, 70.7, 71.1, 120.2, 126.2 (2C), 127.1 (2C), 153.2, 153.3. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 259.1012 [*M* + H]⁺. C₁₃H₁₄N₄S. *M* + H 259.0939.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При взаимодействии димедона, малонитрила и альдегидов в этаноламинах образуются производные пирана, молекулярная и кристаллическая структура которых изучена методом РСА. Бромирование в метаноле приводит к сужению пиранового цикла в фурановый.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-53-34002) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-03-2020-223 (FSSF-2020-0017)).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дяченко Иван Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-3446>

Дяченко Владимир Данилович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0993-4091>

Хрусталева Виктор Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-2975>

Ненайденко Валентин Георгиевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9162-5169>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nesaragi A.R., Kamble R.R., Hoolageri S.R., Mavazan A., Madar S.F., Anand A., Joshi S.D. *Appl. Organomet. Chem.* **2021**, *10*, 1–21. doi 10.1002/aoc.6469
2. Eghtedari M., Sarrafi Y., Nadri H., Mahdavi M., Moradi A., Moghadam F.H., Emami S., Firoozpour L., Asadipour A., Sabzevari O., Foroumadi A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *128*, 237–246. doi 10.1016/j.ejmech.2017.01.042
3. Abd-El-Aziz A.S., El-Agrody A.M., Bedair A.H., Corkery T.C., Ata A. *Heterocycles*. **2004**, *63*, 1793–1812. doi 10.3987/COM-04-10089
4. Mishriky N., Girgis A.S., Asaad F.M., Ibrahim Y.A., Sobien U.I., Fawzy N.G. *Boll. Chim. Farmac.* **2001**, *140*, 129–139.
5. Recio R., Vengut-Climent E., Mouillac B., Orcel H., López-Lázaro M., Calderón-Montaña J.M., Álvarez E., Khair N., Fernández I. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 644–660. doi 10.1016/j.ejmech.2017.06.056
6. Wardakhan W.W., Samir E.M., El-Arab E.E. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2018**, *32*, 259–270. doi 10.4314/bcse.v32i2.7
7. Azzam R.A., Mohareb R.M. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 1055–1064. doi 10.1248/cpb.c15-00685
8. Marco-Contelles J., León R., López M.G., García A.G., Villarroja M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1464–1469. doi 10.1016/j.ejmech.2006.06.016

9. Thanh N.D., Hai D.S., Ha N.T.T., Tung D.T., Le C.T., Van H.T.K., Toan V.N., Toan D.N., Dang L.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 164–171. doi 10.1016/j.bmcl.2018.12.009
10. Saundane A.R., Vijaykumar K., Vaijinath A.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1978–1984. doi 10.1016/j.bmcl.2013.02.036
11. Boulebd H., Ismaili L., Bartolini M., Bouraiou A., Andrisano V., Martin H., Bonet A., Moraleda I., Iriepa I., Chioua M., Belfaitah A., Marco-Contelles J. *Molecules*. **2016**, 21, 1–16. doi 10.3390/molecules21040400
12. Al-Omar M.A., Youssef K.M., El-Sherbeny M.A., Awadalla S.A.A., El-Subbagh H.I. *Arch. Pharm.* **2005**, 338, 175–180. doi 10.1002/ardp.200400953
13. AbdEl-Azim M.H.M., Aziz M.A., Mounier S.M., El-Farargy A.F., Shehab W.S. *Arch. Pharm.* **2020**, 354, 1–13. doi 10.1002/ardp.202000084
14. Mahmoud N.F.H., Balamon M.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 3056–3070. doi 10.1002/jhet.4011
15. Ismail M.M.F., Khalifa N.M., Fahmy H.H., Nosier E.S., Abdulla M.M. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 450–458. doi 10.1002/jhet.1757
16. Дяченко В.Д., Пугач Ю.Ю. *ЖОХ*. **2013**, 83, 845–848. [Dyachenko V.D., Pugach Yu.Yu. *Russ. J. Gen. Chem.* **2013**, 83, 979–982.] doi 10.1134/S1070363213050162
17. Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. *ХГС*. **2004**, 51, 270–281. [Dyachenko V.D., Rusanov E.B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 231–240.] doi 10.1023/B:COHC.0000027898.06493.c5
18. Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 1390–1394. [Dyachenko V.D., Rusanov E.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 1374–1379.] doi 10.1134/S1070428006090211
19. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОХ*. **2005**, 75, 1007–1016. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 952–960.] doi 10.1007/s11176-005-0351-6
20. Дяченко В.Д., Пугач Ю.Ю. *ЖОХ*. **2012**, 82, 844–849. [Dyachenko V.D., Pugach Yu.Yu. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82, 921–926.] doi 10.1134/S1070363212050209
21. Suárez M., Salfrán E., Verdecia Y., Ochoa E., Alba L., Martín N., Martínez R., Quinteiro M., Seoane C., Novoa H., Blaton N., Peeters O.M., Ranter C. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 953–960. doi 10.1016/S0040-4020(01)01189-9
22. Дяченко В.Д., Чернега А.Н. *ЖОрХ*. **2006**, 42, 585–593. [Dyachenko V.D., Chernega A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 567–576.] doi 10.1134/S1070428006040142
23. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2004**, 74, 1575–1576. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74, 1463–1464.] doi 10.1007/s11176-005-0035-2
24. Andin A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 53, 804–806. doi 10.1134/S1070428018050251
25. Chennapuram M., Emmadi N.R., Bingi C., Nanubolu J.B., Atmakur K. *Green Chem.* **2014**, 16, 3237–3246. doi 10.1039/C4GC00388H
26. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2005**, 75, 1612–1619. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1537–1544.] doi 10.1007/s11176-005-0463-z
27. *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
28. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, 48, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
29. Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2011**, 67, 271–281. doi 10.1107/S0907444910048675
30. Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D*. **2006**, 62, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
31. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*. **2015**, 71, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Three-Component Synthesis and Crystalline Structure of 2-Amino-3-cyano-4*H*-pyran and Thiopyran Derivatives

I. V. Dyachenko^a, V. D. Dyachenko^a, P. V. Dorovatovskii^b, V. N. Khrustalev^{c, d},
D. G. Rivera^e, and V. G. Nenajdenko^{f, *}

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

^b National Research Center "Kurchatov Institute", ul. Akademika Kurchatova, 1, Moscow, 123182 Russia

^c Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, 117198 Russia

^d Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 47, Moscow, 119991 Russia

^e Gavana University, Gavana, 10400 Cuba

^f Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1/3, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received May 25, 2022; revised June 10, 2022; accepted June 12, 2022

Derivatives of 2-amino-3-cyano-4*H*-pyran and thiopyran were synthesized by three-component condensation of aldehydes, dimedone and CH-acids. Their molecular and crystal structure was studied by X-ray diffraction analysis.

Keywords: three-component reaction, dimedone, malononitrile, cyanothioacetamide, selenamide, 4*H*-pyrans, thiopyran, furan, X-ray