

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ 2-АМИНО-4Н-ПИРАНОВ, ИНИЦИИРУЕМЫЙ РЕАКЦИЕЙ КНЁВЕНАГЕЛЯ

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

^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 ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 12.04.2022 г.

Изучена многокомпонентная конденсация альдегидов, производных малонитрила, 1,3-дикарбонильных соединений карбо- и гетероциклического ряда и алкилгалогенидов. Превращение инициируется реакцией Кнёвенагеля и приводит к образованию функционально замещенных конденсированных 2-амино-4Н-пиранов. Строение ряда продуктов изучено методом РСА.

Ключевые слова: многокомпонентная реакция, реакция Кнёвенагеля, СН-кислота, 4Н-пиран, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749223020052, **EDN:** QJMTKO

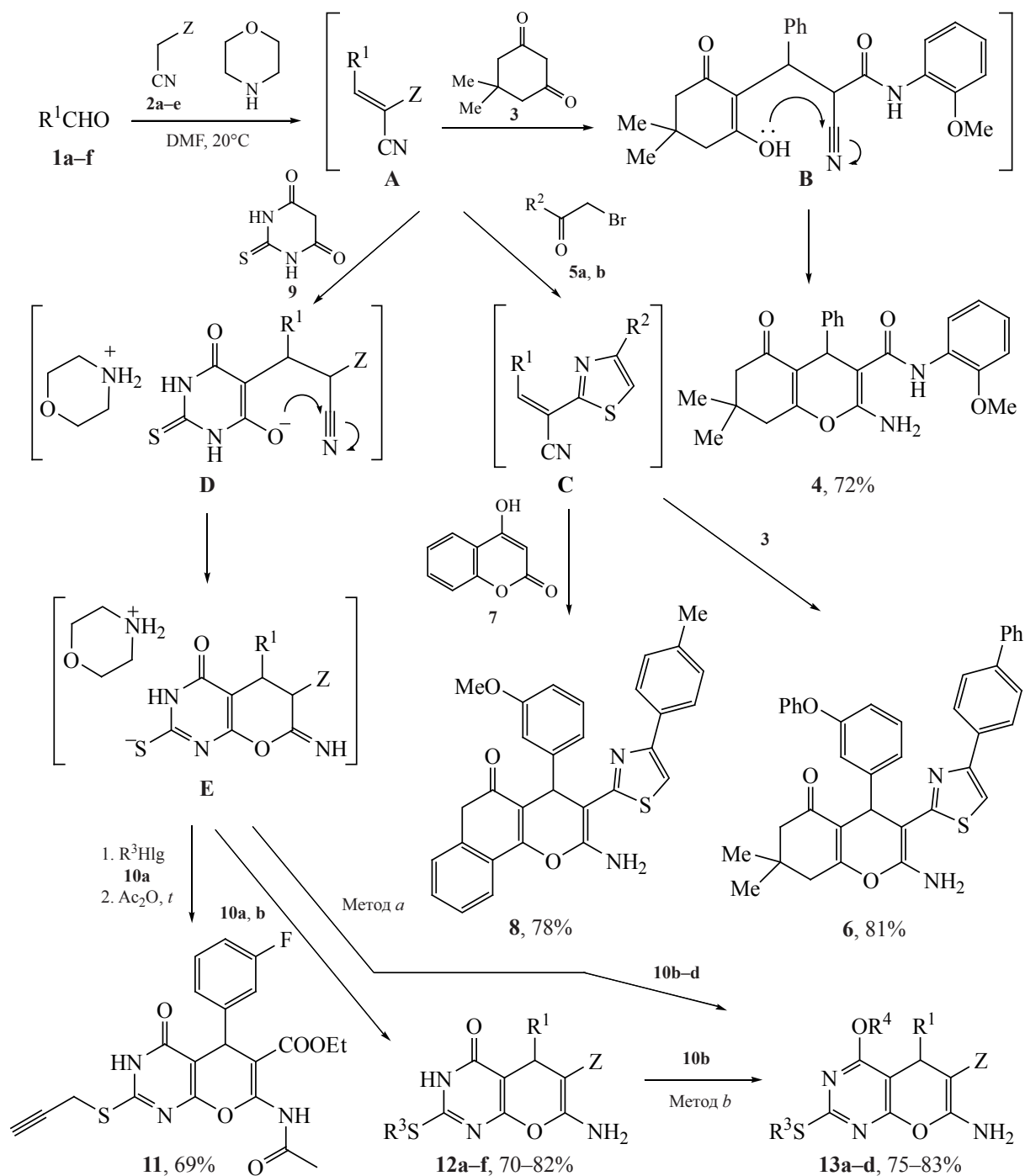
ВВЕДЕНИЕ

Многие производные 2-амино-4Н-пиранов проявляют широкий спектр биологической активности, например, противораковую [1–3], противомикробную [4–6], моллюскоцидную [7], антиоксидантную [8, 9], антибактериальную [10, 11] и ингибирующую ферменты активность [12–14]. С учетом высокой практической значимости гетероциклов данного класса для создания лекарственных препаратов и в продолжение работ в данном направлении [15–19] нами разработаны новые варианты многокомпонентных реакций конденсации, протекающих в мягких условиях с использованием доступных реагентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы обнаружили, что при взаимодействии бензальдегида **1a** с *o*-метоксицианоацетанилидом **2a** и димедоном **3** в ДМФА при 20°C в присутствии морфолина образуется 2-амино-7,7-диметил-*N*-(*o*-метоксифенил)-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбоксамид (**4**). Вероятный маршрут конденсации включает на первой стадии образование соответствующего интермедиата реакции Кнёвенагеля – замещенного акрилонитрила **A**. Затем реализуется реакция Михаэля – присоединение димедона **3** к активированному алкену **A**. Следующая затем внутримолекулярная циклизация аддукта **B** приводит к образованию конечного продукта **4** (схема 1).

Схема 1



1, $R^1 = \text{Ph}$ (**a**), 3- PhOC_6H_4 (**b**), 3- MeOC_6H_4 (**c**), 3- FC_6H_4 (**d**), 4- ClC_6H_4 (**e**), $\text{CH}(\text{Me})_2$ (**f**);
2, $Z = 2\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{NHCO}$ (**a**), $\text{NH}_2\text{C}=\text{S}$ (**b**), COOEt (**c**), CN (**d**), $\text{COO}(\text{CH}_2)_6\text{Me}$ (**e**); **5**, $R^2 = 4\text{-PhC}_6\text{H}_4$ (**a**), 4- MeC_6H_4 (**b**); **10**, $R^3 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**a**); $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{Hlg} = \text{Br}$ (**b**); $R^3 = \text{Et}$, $\text{Hlg} = \text{I}$ (**c**); $R^3 = \text{PhCH}_2$, $\text{Hlg} = \text{Cl}$ (**d**); **12**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{CN}$ (**a**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{COOEt}$ (**b**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{COO}(\text{CH}_2)_6\text{Me}$ (**c**); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{CN}$ (**d**); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{COOEt}$ (**e**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $Z = \text{CN}$ (**f**);
13, $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = R^4 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{COOEt}$ (**a**); $R^1 = \text{CH}(\text{Me})_2$, $R^3 = R^4 = \text{PhCH}_2$, $Z = \text{CN}$ (**b**); $R^1 = \text{CH}(\text{Me})_2$, $R^3 = \text{PhCH}_2$, $R^4 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $Z = \text{CN}$ (**c**); $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R^4 = \text{Et}$, $Z = \text{COOEt}$ (**d**).

Четырехкомпонентная реакция конденсации *m*-феноксibenзальдегида **1b**, цианотиоацетамида **2b**, ω -фенацилбромидом **5b** и димедона **3**, реализуемая в ДМФА при 20°C в присутствии триэтиламина, завершается синтезом 2-амино-7,7-диметил-4-(3-феноксифенил)-3-{4-([1,1'-бифенил]-4-ил)тиазол-2-ил}-7,8-дигидро-4Н-хромен-5(6Н)-она (**6**). По-видимому, сначала образуется соответствующий алкен Кнёвенагеля **A**, из которого далее по Ганчу образует замещенный тиазол **C**. К последнему по Михаэлю присоединяется СН-кислота **3**. Возникший таким путем соответствующий аддукт типа **B** внутримолекулярно циклизуется в конденсированный 2-амино-4Н-пиран **6** (схема 1). Вовлечение в данную конденсацию *m*-метоксибензальдегида **1c** вместо соединения **1b** и 4-гидроксикумарина **7** вместо димедона **3** при прочих равных условиях принципиально не изменило направление реакции, давая соединение **8** (схема 1) – перспективный полупродукт для создания биологически активных соединений широкого спектра действия [20–25].

Пятикомпонентная конденсация *m*-фторбензальдегида **1d**, цианоуксусного эфира **2c**, тиобарбитуровой кислоты **9**, пропаргилбромидом **10a** и уксусного ангидрида, протекающая в ДМФА при 20°C в присутствии эквимолярного количества морфолина, заканчивается образованием этил-7-ацетамидо-4-оксо-2-(проп-2-ин-1-илтио)-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилата (**11**) (схема 1). Вероятный механизм данного взаимодействия включает первоначальное протекание конденсации Кнёвенагеля, затем следует присоединение СН-кислоты **9** по Михаэлю к алкenu **A**, после чего соответствующий солейобразный аддукт **D** региоселективно алкилируется пропаргилбромидом **10a** с последующим замыканием пиранового цикла. Дальнейшее ацилирование иминогруппы в интермедиате **E** при кипячении в As_2O завершает данную домино-реакцию [26, 27]. Использование различных альдегидов **1**, СН-кислот **2** и алкилирующих реагентов **10** позволяет получить по нижеприведенной схеме производные **12a–f**, дальнейшее алкилирование которых алкилгалогенидами **10** в ДМФА при 20°C при использовании эквимолярного водного раствора КОН дает эфиры **13a–d** (метод *a*) (схема 1). Для подтверждения предложенной схемы синтеза со-

единений **13a, d** по методу *a* замещенные пиранопиримидины **13a, d** получены и непосредственно при алкилировании производных **12b** аллилбромидом **10b** и этилйодидом **1c** (метод *b*).

Спектральные характеристики подтверждают строение синтезированных соединений. В ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний amino-, циано- и карбонильной групп. В спектрах ЯМР ^{13}C проявляются сигналы всех атомов углерода их молекул в соответствующих областях δ . В спектрах ЯМР 1H , помимо сигналов протонов заместителей с характерным расщеплением, присутствуют сигналы протонов аминогруппы в виде уширенного синглета при δ 7.03–7.94 м.д. и сигнал H^4 – протона пиранового ядра при δ 4.32–4.80 м.д., что характерно для вышеприведенных систем [28–31]. Кроме того, магнитная неэквивалентность протонов метильных групп и фрагмента OCH_2 в соединении **13b** является следствием отсутствия свободного вращения этих групп. Для установления направления самосборки молекул в рассмотренных многокомпонентных конденсациях строение соединений **6** и **8** изучено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Строение соединения **6** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 1.

Соединение **6** кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P*-1 с двумя кристаллографически независимыми молекулами **A** и **B** в элементарной ячейке. Молекулы **A** и **B** представляют разные конформеры, различающиеся в конформациях бифенильного и фенилфеноксильного фрагментов. Так, углы скручивания бифенильных заместителей в молекулах **A** и **B** составляют 31.8(2)° и 18.6(4)°/17.5(4)°, соответственно, а углы между плоскостями бензольных циклов в фенилфеноксильных заместителях молекул **A** и **B** равны 82.66(13)°/83.4(2)° и 77.63(11)°, соответственно. Центральные 3-(тиазол-2-ил)-7,8-дигидро-4Н-хромен-5(6Н)-оновые фрагменты молекул **A** и **B** имеют подобное строение. γ -Пирановый цикл принимает конформацию уплощенной ванны с углом перегиба по линии $O^1 \cdots C^6/O^4 \cdots C^{44}$ 15.6(3)°/14.5(3)°, соответственно, а циклогексеноновый цикл – конформацию *софы* с выходом четвертичного атома углерода из плоскости, проведенной через остальные атомы цикла (среднеквадратичные отклоне-

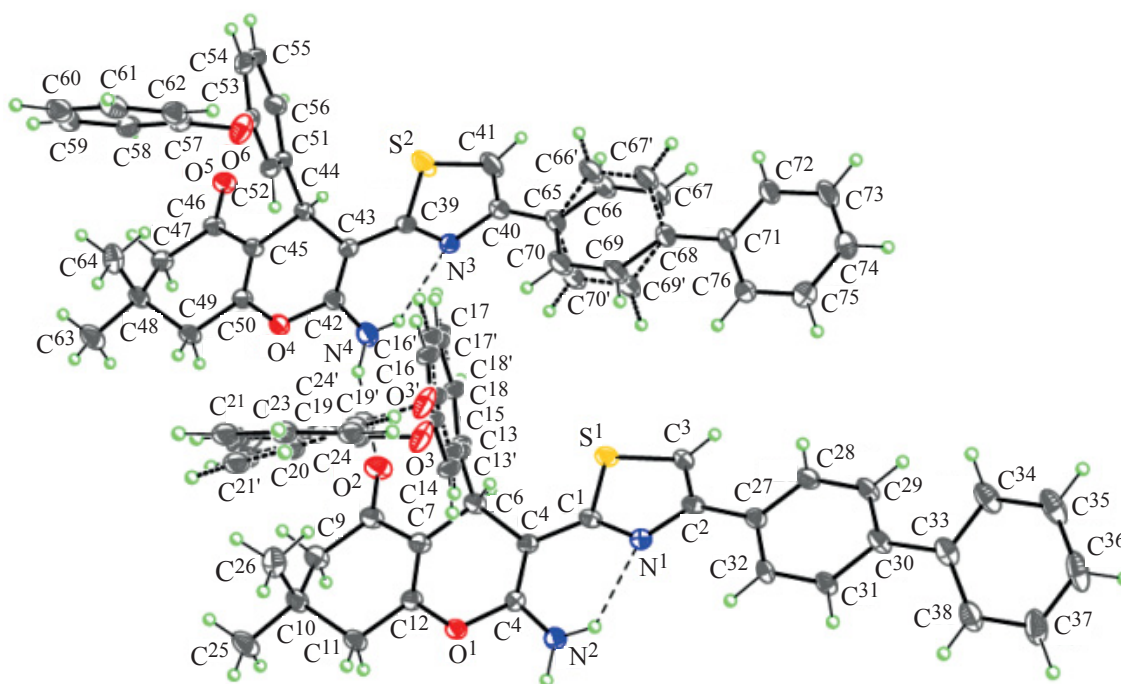


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **6** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40%-ной вероятностью. Показаны 2 кристаллографически независимые молекулы. Разупорядоченные фрагменты показаны толстыми штриховыми линиями, внутри- и межмолекулярные водородные связи – тонкими штриховыми линиями

ния атомов равны 0.018 и 0.014 Å), на 0.666(6)/0.668(6) Å, соответственно. Вследствие наличия прочной внутримолекулярной водородной связи N–H...N (табл. 1, рис. 1), тиазольный цикл практически компланарен базальной плоскости γ -пиранового цикла (соответствующие межплоскостные углы равны 14.4(3)° и 3.8(4)°. Атомы азота аминогрупп имеют слегка пирамидализованную конфигурацию [суммы валентных углов равны 353(10)°/359(12)°], которая определяется присутствием в кристалле разветвленной системы водородных связей и невалентных взаимодействий. Молекула соединения **6** содержит асимметрический центр при атоме углерода в положении 4 7,8-дигидро-4*H*-хромен-5(6*H*)-онового бицикла. Кристалл соединения **6** представляет рацемат. В кристалле молекулы соединения **6** образуют Н-связанные цепочки в направлении кристаллографической оси *c* за счет прочных межмолекулярных водородных связей N–H...O (табл. 1, рис. 2). Далее цепочки связаны в гофрированные слои, параллельные плоскости (1 $\bar{1}$ 0), посредством слабых межмолекулярных водородных связей C–H...O (табл. 1) и невалентных взаимодействий S...S (рис. 3).

Строение соединения **8** и соответствующая нумерация атомов представлены на рис. 4. Так же, как и соединение **6**, соединение **8** кристаллизуется в триклинной пространственной группе *P*-1 с двумя кристаллографически независимыми молекулами **A** и **B** в элементарной ячейке. Молекулы **A** и **B** представляют разные конформеры, различающиеся в основном в конформациях 4-(*n*-толил)тиазол-2-ильного (углы между плоскостями тиазольного и бензольного циклов равны 22.53(4)° и 12.91(10)°, соответственно) и метоксифенильного [торсионные углы C²⁴–C²³–O²³–C²⁷ и C⁵¹–C⁵⁰–O⁵⁰–C⁵⁴ равны –31.8(3)° и 15.2(3)°, соответственно] фрагментов.

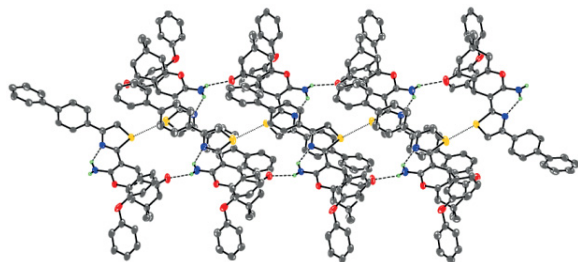
Центральные трициклические фрагменты молекул **A** и **B** имеют подобное строение. γ -Пирановый цикл принимает конформацию существенно уплощенной *ванны* с углом перегиба по линии O¹...C⁴/O²⁸...C³¹ 15.06(5)°/11.78(16)°, соответственно, а циклогексадиеноновый цикл – плоский (среднеквадратичные отклонения атомов равны 0.009 и 0.019 Å). Вследствие прочной внутримолекулярной водородной связи N–H...N (табл. 1, рис. 1) тиазольный цикл практически компланарен базальной плоскости γ -пиранового цикла, соответ-

Таблица 1. Водородные связи в структурах соединений **6** и **8**

D–H...A	d(D–H), Å	d(H...A), Å	d(D...A), Å	Угол (DHA), град
Соединение 6				
N ² –H ^{2A} ...O ^{5a}	0.88(5)	2.45(5)	3.243(4)	150(4)
N ² –H ^{2B} ...N ¹	0.86(5)	2.17(5)	2.814(5)	132(4)
C ²⁴ –H ^{24A} ...O ^{6b}	0.95	2.46	3.290(4)	146
N ⁴ –H ^{4A} ...O ²	0.87(5)	2.39(5)	3.172(5)	150(5)
N ⁴ –H ^{4B} ...N ³	0.79(5)	2.18(6)	2.801(5)	136(5)
C ⁶² –H ⁶² ...O ^{3b}	0.95	2.35	3.201(5)	148
Соединение 8				
N ² –H ^{2B} ...O ³²	0.90(3)	2.08(3)	2.976(2)	170(2)
N ² –H ^{2A} ...N ¹¹	0.92(3)	2.00(2)	2.726(2)	135(2)
N ²⁹ –H ^{29A} ...N ³⁸	0.94(3)	2.02(2)	2.727(2)	130.5(19)
N ²⁹ –H ^{29B} ...O ^{5c}	0.93(2)	2.08(3)	3.009(2)	174(2)

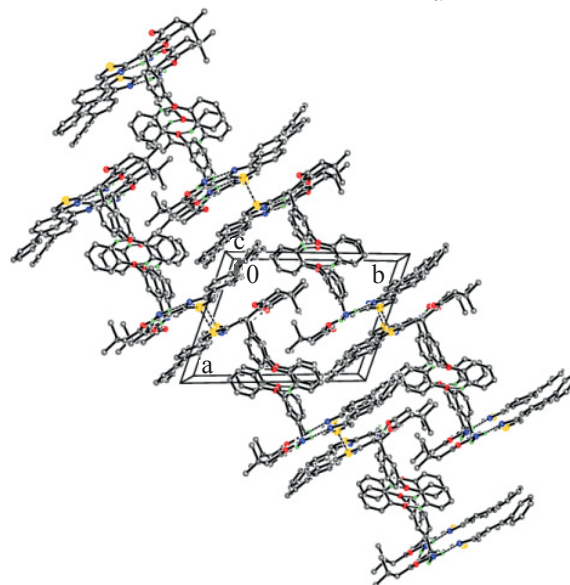
^a Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y, z+1$ ^b Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $-x, -y+1, -z+1$ ^c Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: $x, y+1, z$

ствующие межплоскостные углы равны 10.19(3)° и 8.21(10)°. Атомы азота аминогрупп имеют слегка пирамилизованную конфигурацию [суммы валентных углов равны 354(5)°/354(5)°], которая определяется присутствием в кристалле разветвленной системы водородных связей. Молекула соединения **8** содержит асимметрический центр при атоме углерода в положении 4 пирано[3,2-*c*]-хромен-5(4*H*)-онового трицикла. Кристалл соединения **8** представляет собой рацемат. В кристалле молекулы соединения **8** образуют Н-связанные цепочки в направлении кристаллографической оси *b* за счет прочных межмолекулярных водородных связей N–H...O (табл. 1, рис. 5). Цепочки расположены на ван-дер-ваальсовых расстояниях.

**Рис. 2.** Н-Связанные цепочки соединения **6**. Штриховыми линиями показаны водородные связи N–H...O и N–H...N, пунктирными линиями – невалентные взаимодействия S...S

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **6** измерены на дифрактометре Bruker D8 QUEST PHOTON-III CCD [$T = 100$ K, $\lambda(\text{MoK}_\alpha) = 0.71073$ Å,

**Рис. 3.** Кристаллическая структура соединения **6**, демонстрирующая гофрированные слои, параллельные плоскости (1 0 0). Штриховыми линиями показаны водородные связи N–H...O, N–H...N и C–H...O и невалентные взаимодействия S...S

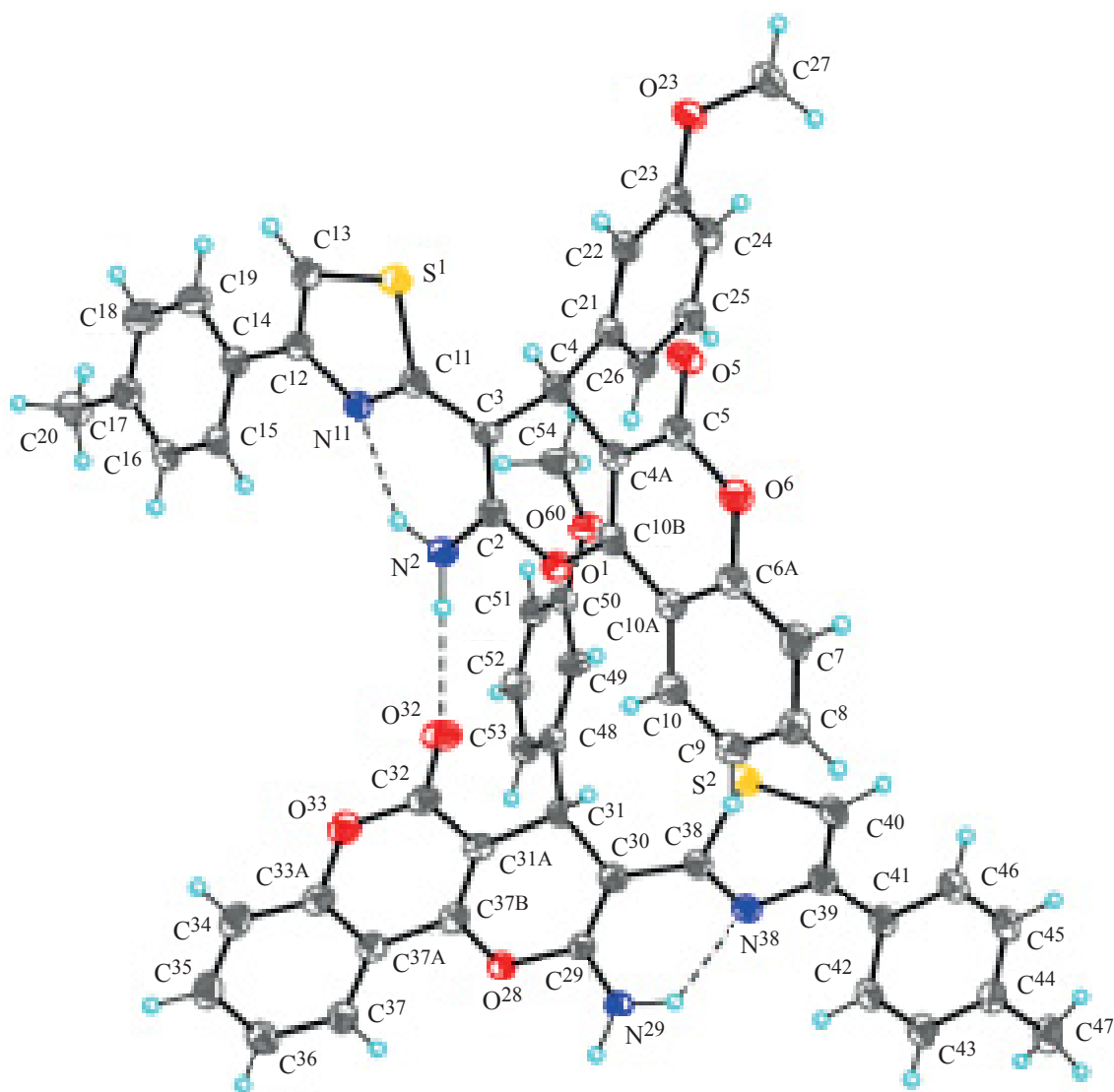


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **8** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 40%-ной вероятностью. Показаны 2 кристаллографически независимые молекулы. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи

графитовый монохроматор, φ - и ω -сканирование]. Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [32]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [33]. Параметры элементарной ячейки и интенсивности отражений для кристалла соединения **8** измерены на синхротронной станции «РСА» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» с использованием двухкоординатного детектора Rayonix SX165 CCD ($T = 100$ К, $\lambda = 0.78790$ Å, φ -сканирование с шагом 1.0°). Обработка экспериментальных данных проведена с

помощью программы iMOSFLM, входящей в комплекс программ CCP4 [34]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе Scala [35]. Основные кристаллоструктурные характеристики и параметры уточнения структуры соединений представлены в табл. 2. Структуры определены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Фенильный цикл в одной из 2 кристаллографически независимых молекул соединения **6** и фенилфеноксильный заместитель в другой разупорядочены по 2 положениям с за-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 2 2023

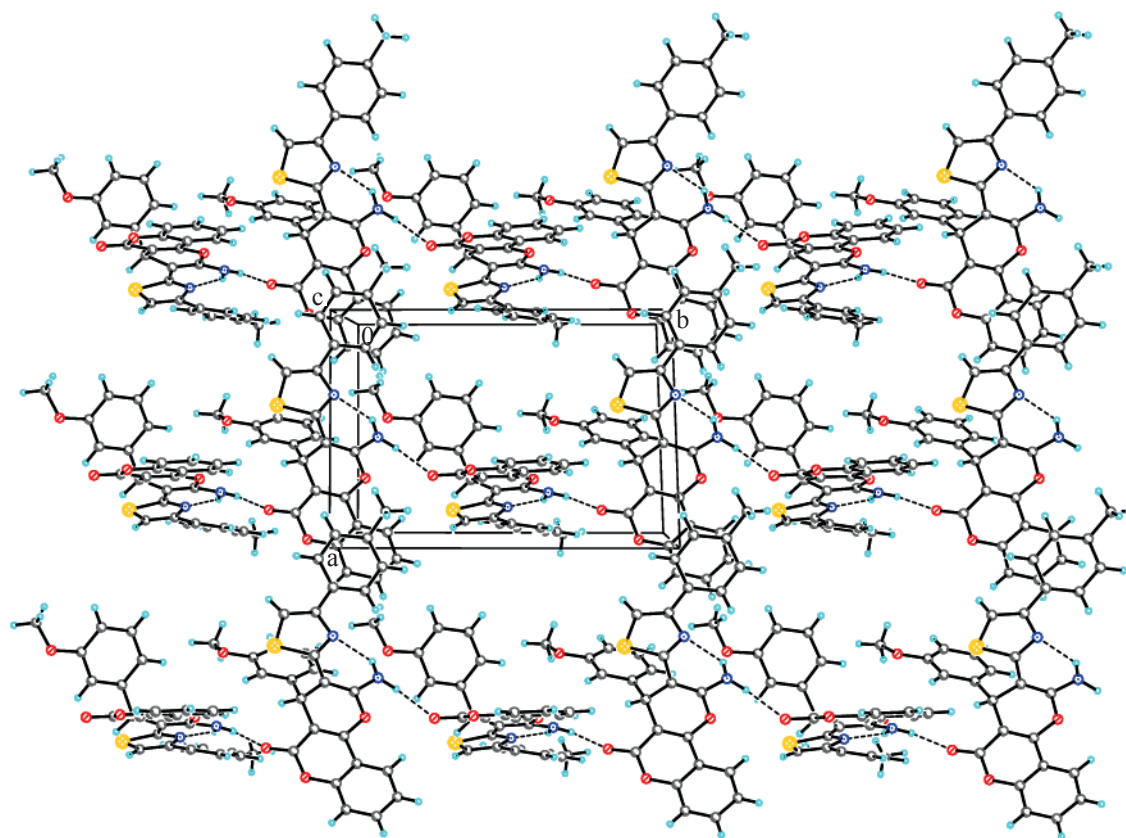


Рис. 5. Кристаллическая структура соединения **8**, демонстрирующая Н-связанные цепочки в направлении кристаллографической оси *b*. Штриховыми линиями показаны водородные связи N–H···O и N–H···N

селенностями 0.65:0.35 и 0.60:0.40, соответственно. Атомы водорода аминогрупп в соединениях **6** и **8** выявлены объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Положения остальных атомов водорода в обоих 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 [36]. Таблицы координат атомов, длин связей, валентных и торсионных углов и анизотропных параметров смещения для соединений **6** и **8** депонированы в Кембриджском банке структурных данных, номера депонирования – CCDC 2160323 (**6**) и CCDC 2160324 (**8**).

ИК спектры получали на приборе Varian Vertex 70 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400

(399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – TMC, для соединений **4** и **6** – в растворах CDCl_3 . Масс-спектры соединений **8**, **12c**, **e**, **f**, **13a–d** снимали на спектрометре Agilent 1100 Series с селективным детектором Agilent LS/MSDLS (образцы вводили в матрице CH_3COOH , ионизация ЭУ, 70 эВ). Для остальных соединений 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 CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Потоки 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 $2\text{ДМСО}+\text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Элементный анализ осуществляли на приборе

Таблица 2. Кристаллографические данные, параметры эксперимента и уточнения структуры соединений **6** и **8**

Характеристика	Соединение	
	6	8
Брутто-формула	C ₃₈ H ₃₂ N ₂ O ₃ S	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S
Молекулярная масса	596.72	494.55
Размеры монокристалла, мм	0.20×0.20×0.24	0.06×0.08×0.12
Сингония	Триклинная	Триклинная
Пространственная группа	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	11.3466(7)	10.7065(15)
<i>b</i> , Å	16.3571(10)	14.9768(8)
<i>c</i> , Å	18.1173(11)	15.2109(14)
α , град	110.387(2)	88.730(6)
β , град	94.213(2)	74.210(10)
γ , град	106.243(2)	88.506(14)
<i>V</i> , Å ³	2971.0(3)	2345.9(4)
<i>Z</i>	4	4
<i>d</i> _c , г·см ⁻³	1.334	1.400
<i>F</i> (000)	1256	1032
μ , мм ⁻¹	0.152	0.230
2 θ _{макс} , град	2.19–27.52	1.51–30.77
Измеренных отражений	36316	46577
Независимых отражений, <i>R</i> _{int}	13493, 0.061	10477, 0.034
Отражений с <i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)	8875	8707
Число уточняемых параметров	782	666
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.103	0.049
wR_2 (все отражения)	0.215	0.145
GOF по <i>F</i> ²	1.034	1.041
<i>T</i> _{мин} , <i>T</i> _{макс}	0.959; 0.963	0.960; 0.975
Коэффициент экстинкции	—	0.0157(15)
$\Delta\rho_{\text{макс}}$; $\Delta\rho_{\text{мин}}$, еА ⁻³	0.660; –0.613	0.615; –0.395

Perkin Elmer CHN-analyser. Температуры плавления определяли на блоке Кюфлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

Страна-производитель приборов – США, а реактивов (Aldrich) – США.

2-Амино-7,7-диметил-*N*-(*o*-метоксифенил)-5-оксо-4-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3-карбоксамид (4**).** К перемешиваемому раствору 1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1a** в 15 мл ДМФА

при 20°C прибавляли 1.9 г (10 ммоль) *о*-метоксицианоацетанилида **2а** и 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.4 г (10 ммоль) димедона **3**, после чего перемешивали 6 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.0 г (72%), желтый порошок, т.пл. 148–150°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415, 3342, 3244 (NH, NH₂), 1718 (C=O), 1672 (CONH), 1645 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.80 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.04 д (1H, H⁸, ²J 16.2 Гц), 2.25 д (1H, H⁸, ²J 16.2 Гц), 2.41 д (1H, H⁶, ²J 17.5 Гц), 2.54 д (1H, H⁶, ²J 17.5 Гц), 3.80 с (3H, MeO), 4.53 с (1H, H⁴), 6.81 т (1H_{аром}, J 6.1 Гц), 6.83–6.99 м (2H_{аром}), 7.15 т (1H_{аром}, J 6.5 Гц), 7.25–7.36 м (4H_{аром}), 7.80 уш.с (1H, CONH), 7.95 уш.с (2H, NH₂), 8.15 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.3, 28.6, 31.9 (2C), 34.2, 50.0, 55.6, 79.4, 110.5, 115.2, 118.8, 120.4, 122.6, 126.7, 128.0, 128.2 (4C), 144.7, 147.8, 158.6, 161.5, 166.5, 195.6. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 419.1969 [$M + H$]⁺. C₂₅H₂₆N₂O₄. $M + H$ 419.1893.

2-Амино-7,7-диметил-4-(3-феноксифенил)-3-{4-([1,1'-бифенил]-4-ил)тиазол-2-ил}-7,8-дигидро-4Н-хромен-5(6Н)-он (6). К перемешиваемому раствору 2.0 г (10 ммоль) *м*-феноксibenзальдегида **1b** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **2b** и 1 каплю триэтиламина, перемешивали 2 ч и прибавляли 2.75 г (10 ммоль) ω -4-фенилфенацилбромида **5a**, после чего смесь перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч к перемешиваемой реакционной смеси последовательно прибавляли 1.4 г (10 ммоль) СН-кислоты **3** и 1.5 мл (10 ммоль) триэтиламина, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 24 ч смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 4.8 г (81%), желтые кристаллы, т.пл. 215–217°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцируют. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3466, 3334, 3198 (NH₂), 1715 (C=O), 1642 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.81 с (3H, Me), 1.03 с (3H, Me), 2.08 д (1H, H⁸, ²J 16.2 Гц), 2.33 д (1H, H⁸, ²J 16.8 Гц), 2.43 д (1H, H⁶, ²J 17.4 Гц), 2.58 д (1H, H⁶, ²J 17.6 Гц), 4.51 с (1H, H⁴_{пирана}), 6.76 д (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 6.91 т (3H_{аром}, J 7.7 Гц), 7.02–7.13 м (2H_{аром}), 7.22 т (1H_{аром}, J 7.9 Гц), 7.34 т (3H_{аром},

J 8.4 Гц), 7.44 т (2H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.64–7.75 м (5H_{аром}), 7.95 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.02 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 26.2, 28.8, 31.9 (2C), 37.1, 50.2, 81.5, 108.8, 114.6, 118.4 (2C), 118.8, 119.2, 123.3, 123.4, 126.5 (3C), 126.6 (2C), 127.1, 129.0 (3C), 130.0 (3C), 133.2, 139.5, 139.6, 146.6, 152.2, 152.6, 156.1, 156.6, 162.0, 168.2, 195.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 597.2223 [$M + H$]⁺. C₃₈H₃₂N₂O₃S. $M + H$: 597.2134.

2-Амино-4-(3-метоксифенил)-3-[4-(*n*-толил)-тиазол-2-ил]пирано[3,2-с]хромен-5(4Н)-он (8) получали аналогично соединению **6** при соответствующем использовании 1.22 мл (10 ммоль) альдегида **1c**, 2.13 г (10 ммоль) α -бромкетона **5b** и 1.62 г (10 ммоль) СН-кислоты **7**. Выход 3.9 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 213–215°C (*i*-BuOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3470, 3325, 3200 (NH₂), 1712 (C=O), 1647 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.27 с (3H, Me), 3.67 с (3H, MeO), 4.68 с (1H, H⁴), 6.73 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 6.92 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.13 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.21 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.42 д (1H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.44 т (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 7.49 с (1H_{аром}), 7.65 т (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.68 д (2H_{аром}, J 8.0 Гц), 7.78 д (1H_{аром}, J 8.0 Гц), 8.14 уш.с (2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.8, 29.5, 56.9, 81.8, 93.2, 93.7, 97.6, 102.0, 103.4, 106.2, 109.6, 113.3, 115.2, 122.6, 126.5, 127.1 (2C), 129.9 (3C), 132.1, 138.0, 144.2, 151.9, 152.1, 153.2, 153.4, 159.8, 161.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 495.2 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 70.35; H 4.38; N 5.59. C₂₉H₂₂N₂O₄S. Вычислено, %: C 70.43; H 4.48; N 5.66. M 494.6.

Этил-7-ацетиламино-4-оксо-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-(3-фторфенил)-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (11). К перемешиваемой смеси 1.1 мл (10 ммоль) *м*-фторбензальдегида **1a** и 1.1 мл (10 ммоль) цианоксусного эфира **2c** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.44 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **9** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина. Затем реакционную смесь перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч при перемешивании прибавляли 1 мл (10 ммоль) пропаргилбромида **10a**, перемешивали 3 ч и оставляли. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли равным объемом воды и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. После высушивания осадок кипятили в

25 мл As_2O_3 с обратным холодильником 2 ч. После остывания осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Выход 3.0 г (69%), желтый порошок, т.пл. 128–130°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300 (NH), 1714 (C=O), 1668 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.87 с (3H, MeCO), 3.19 с (2H, SCH_2), 3.91 с (1H, $\equiv\text{CH}$), 3.97 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.80 с (1H, H^5 пиранопиримидина), 6.98 т (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.09 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.14 д (1H_{аром}, J 7.3 Гц), 7.21–7.23 м (1H_{аром}), 10.42 уш.с (1H, NHCOCH_3), 12.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.3, 18.9, 21.5, 23.7, 36.3, 60.6, 74.5, 79.7, 99.4, 100.1, 113.9, 114.7, 124.1, 130.5, 146.6, 146.7, 161.2, 163.6, 165.2, 169.1, 172.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 443.1039 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$. $M + \text{H}$ 443.0951.

2-Алкилтио-7-амино-4- R^1 -6- Z -5H-пирано[2,3- d]пиримидин-4(3H)-оны 12a–f (общая методика). К перемешиваемому раствору 1.1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1a**, или соответственно 1.73 мл (10 ммоль) 3-феноксibenзальдегида **1b**, 1.22 мл (10 ммоль) 3-метоксибензальдегида **1c**, 1.1 мл (10 ммоль) 3-фторбензальдегида **1d** и 4-хлорбензальдегида **1e**, и 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **2c**, или 0.66 г (10 ммоль) малононитрила **2d** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.44 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **9** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина, после чего перемешивали 1 ч и оставляли. Через сутки к перемешиваемой реакционной смеси прибавляли 1 мл (10 ммоль) пропаргилбромида **10a**, или 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, перемешивали 4 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном.

2-Аллилтио-7-амино-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3H-пиран[2,3- d]пиримидин-6-карбонитрил (12a). Выход 2.8 г (82%), бесцветный порошок, т.пл. 238–240°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3459, 3300, 3188 (NH, NH_2), 2205 (C $\equiv$ N), 1679 (CONH), 1650 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.75 д (2H, SCH_2 , J 7.0 Гц), 4.32 с (1H, H^5 пиранопиримидина), 5.13 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 5.3 Гц), 5.28 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 16.3 Гц), 5.83–5.87 м (1H, CH=), 7.16–7.19 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$ + NH_2), 7.22 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц), 12.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7,

36.7, 57.9, 97.7, 119.1, 120.1, 127.2, 127.8 (2C), 128.8 (2C), 131.9, 133.2, 144.6, 150.1, 159.6, 162.4. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 339.0916 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. $M + \text{H}$ 339.0837.

Этил-2-аллилтио-7-амино-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-1H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбоксилат (12b). Выход 3.0 г (78%), бесцветный порошок, т.пл. 230–232°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3418, 3300, 3212 (NH, NH_2), 1722 (C=O), 1680 (CONH), 1645 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.77 д (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 3.93 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.64 с (1H, H^5 пиранопиримидина), 5.16 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.33 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.77–5.99 м (1H, CH=), 7.08–7.26 м (5H_{аром}), 7.72 уш.с (2H, NH_2), 12.85 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.2, 32.3, 34.2, 58.9, 77.1, 85.0, 106.2, 112.3, 118.8, 126.1, 127.7 (2C), 127.9 (2C), 133.4, 145.9, 158.4, 159.9, 167.8. Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 386.1193 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. $M + \text{H}$ 386.1096.

Гептил-2-аллилтио-7-амино-4-оксо-5-фенил-4,5-дигидро-3H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбоксилат (12c). Выход 3.2 г (70%), бесцветные кристаллы, т.пл. 180–182°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3425, 3332, 3150 (NH, NH_2), 1716, 1680 (C=O), 1652 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.84 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 1.02–1.13 м (2H, CH_2), 1.15–1.18 м [4H, (CH_2)₂], 1.21–1.28 м (2H, CH_2), 1.30–1.42 м (2H, CH_2), 3.76 д (2H, SCH_2 , J 6.5 Гц), 3.81–3.98 м (2H, OCH_2), 4.61 с (1H, H^4), 5.14 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.30 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.1 Гц), 5.82–6.01 м (1H, CH=), 7.02–7.22 м (5H_{аром}), 7.75 уш.с (2H, NH_2), 12.84 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 456.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 63.18; H 6.33; N 9.14. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 63.27; H 6.42; N 9.22. M 455.6.

2-Аллилтио-7-амино-4-оксо-5-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-3H-пирано[2,3- d]пиримидин-6-карбонитрил (12d). Выход 2.6 г (70%), бесцветный порошок, т.пл. 231–233°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3476, 3327, 3202 (NH, NH_2), 2201 (C $\equiv$ N), 1670 (CONH), 1646 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.74 д (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 4.35 с (1H, H^5 пиранопиримидина), 5.11 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.1 Гц), 5.27 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.77–5.86 м (1H, CH=), 7.17 д (2H_{аром}, J 6.6 Гц), 7.19 с (2H, NH_2), 7.31 д (2H_{аром}, J 6.6 Гц), 12.94 уш.с (1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 32.7, 36.3, 57.3, 119.2, 119.9, 128.7 (3C), 129.8 (3C), 131.7, 133.1, 143.5 (2C), 159.5 (2C). Масс-спектр (HRMS, ESI), m/z : 373.0527 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. $M + \text{H}$ 373.0448.

Этил-2-аллилтио-7-амино-4-оксо-5-(4-хлор-фенил)-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (12е). Выход 3.2 г (77%), желтый порошок, т.пл. 232–234°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3330, 3292 (NH, NH_2), 1715 (C=O), 1672 (CONH), 1645 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 6.7 Гц), 3.68 д (2H, SCH_2 , J 6.8 Гц), 3.92 к (2H, OCH_2 , J 6.7 Гц), 4.65 с (1H, H^5 пиранопиримидина), 5.10 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.26 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.74–5.88 м (1H, CH=), 7.14 к (4H_{аром}, J 8.1 Гц), 7.56 уш.с (2H, NH_2), 12.68 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 420.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 54.28; H 4.26; N 9.95. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 54.35; H 4.32; N 10.01. M 419.9.

7-Амино-4-оксо-2-(проп-2-ин-1-илтио)-5-фенил-4,5-дигидро-3Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (12ф). Выход 2.5 г (74%), бесцветный порошок, т.пл. 225–227°C (BuOH), при УФ-облучении флуоресцирует. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3444, 3352, 3330, 3246 (NH, NH_2), 2205 (C $\equiv$ N), 1666 (CONH), 1642 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.10 с (1H, $\equiv\text{CH}$), 3.90 с (2H, SCH_2), 4.37 с (1H, H^5), 7.03 уш.с (2H, NH_2), 7.14–7.32 м (5H_{аром}), 12.95 уш.с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 60.62; H 3.54; N 16.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 60.70; H 3.60; N 16.66. M 336.4.

4-Алкилокси-2-алкилтио-7-амино-5- R^1 -5Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-4(3Н)-оны 13а–д (общая методика). а. К перемешиваемому раствору соответствующих 1.1 мл (10 ммоль) бензальдегида **1а**, или 0.91 мл (10 ммоль) бутираля **1f**, 1.1 мл (10 ммоль) цианоуксусного эфира **2с**, или 0.66 г (10 ммоль) малононитрила **2d** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 1 каплю морфолина, перемешивали 2 ч и прибавляли 1.44 г (10 ммоль) тиобарбитуровой кислоты **9** и 0.9 мл (10 ммоль) морфолина. Затем реакционную смесь перемешивали 1 ч и прибавляли 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, или 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида **10d**, перемешивали 1 ч и последовательно прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного

раствора КОН и 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, или 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида **10с**, или 1.2 мл (10 ммоль) бензилхлорида **10d**, после чего перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой, этанолом и гексаном.

б. К перемешиваемому раствору 3.9 г (10 ммоль) замещенного пиранопиримидина **12b** в 20 мл ДМФА при 20°C прибавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора КОН и соответствующих 0.85 мл (10 ммоль) аллилбромида **10b**, или 0.8 мл (10 ммоль) этилиодида **10с**, перемешивали 2 ч и разбавляли равным количеством воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

Этил-4-аллилокси-2-аллилтио-7-амино-5-фенил-5Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (13а). Выход 3.4 г (80%) (метод а) и 3.5 г (83%) (метод б), желтый порошок, т.пл. 155–157°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445, 3352, 3240 (NH_2), 1712 (C=O), 1644 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.06 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.84 д (2H, SCH_2 , J 7.0 Гц), 3.94 к (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 4.41 д.д (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$, 3J 5.5, 2J 17.0 Гц), 4.59 д.д (1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{}$, 3J 5.5, 2J 17.0 Гц), 4.66 с (1H, H^5), 4.99 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.13 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.5 Гц), 5.18 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.5 Гц), 5.35 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.63–5.81 м (1H, CH=), 5.84–6.02 м (1H, CH=), 7.02–7.23 м (5H_{аром}), 7.74 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 22.8, 23.2, 23.5, 26.9, 56.1, 102.2, 107.4, 115.2 (3C), 117.5, 125.7, 130.8, 132.4 (4C), 143.6 (2C), 152.0, 159.5, 162.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 426.0 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: C 61.98; H 5.32; N 9.77. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 62.10; H 5.45; N 9.88. M 425.5.

7-Амино-4-бензилокси-2-бензилтио-5-изопропил-5Н-пирано[2,3-*d*]пиримидин-6-карбонитрил (13б). Выход 3.4 г (77%), желтый порошок, т.пл. 203–205°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3342, 3295 (NH_2), 2202 (C $\equiv$ N), 1648 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.70 д (3H, Me, J 8.5 Гц), 0.97 д (3H, Me, J 8.5 Гц), 1.90–2.03 м (1H, CHMe_2), 3.34 с (2H, SCH_2), 4.40 д (1H, H^5 , J 3.1 Гц), 5.15 д (1H, OCH_2 , 2J 15.6 Гц), 5.23 д (1H, OCH_2 , 2J 15.6 Гц), 7.17 уш.с (2H, NH_2), 7.19–7.33 м (8H_{аром}), 7.37 д (2H_{аром}, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.3, 20.6, 33.4, 36.3, 37.4, 47.6, 121.2, 127.2, 128.2,

129.1 (2C), 129.8 (2C), 135.4 (4C), 135.8 (4C), 159.2, 161.6, 161.9, 162.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 443.0 (100) $[M - 1]^+$. Найдено, %: С 67.45; Н 5.39; N 12.48. $C_{25}H_{24}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 67.54; Н 5.44; N 12.60. M 444.6.

4-Аллилокси-7-амино-2-бензилтио-5-изопропил-5H-пирано[2,3-d]пиримидин-6-карбонитрил (13c). Выход 3.0 г (75%), бесцветный ва-тообразный продукт, т.пл. 180–182°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3320, 3198 (NH_2), 2194 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1650 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.67 д (3H, Me, J 6.5 Гц), 0.95 д (3H, Me, J 6.5 Гц), 1.82–2.02 м (1H, CHMe_2), 3.23 д (1H, H^5 , J 4.5 Гц), 4.42 с (2H, SCH_2), 4.57 д (2H, OCH_2 , J 7.0 Гц), 5.03 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.16 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.5 Гц), 5.76–5.84 м (1H, CH=), 7.15 уш.с (2H, NH_2), 7.28 д (1H_{аром}, J 7.5 Гц), 7.33 т (2H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.41 д (2H_{аром}, J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.3, 20.6, 33.3, 36.1, 37.3, 46.7, 51.8, 98.4, 118.1, 128.2, 129.1 (2C), 129.8 (2C), 131.1 (2C), 135.9, 159.1, 161.0, 161.5, 162.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 63.85; Н 5.54; N 14.09. $C_{21}H_{22}N_4O_2S$. Вычислено, %: С 63.94; Н 5.62; N 14.20. M 394.5.

Этил-2-аллилтио-7-амино-5-фенил-4-этоксипирано[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат (13d). Выход 3.2 г (77%) (метод *a*) и 3.4 г (81%) (метод *b*), бесцветные кубические кристаллы, т.пл. 170–172°C (AcOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 3335, 3288 (NH_2), 1717 (C=O), 1636 (δNH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 т (3H, Me, J 6.5 Гц), 1.12 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 3.83 д (2H, SCH_2 , J 6.5 Гц), 3.86–4.02 м [4H, (OCH_2)₂], 4.68 с (1H, H^5), 5.19 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{цис}}$ 10.0 Гц), 5.37 д (1H, $=\text{CH}_2$, $J_{\text{транс}}$ 17.0 Гц), 5.82–6.03 м (1H, CH=), 7.11 д (1H_{аром}, J 7.0 Гц), 7.14–7.22 м (4H_{аром}), 7.74 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.9, 14.7, 34.4, 35.3, 59.3, 77.5, 100.6, 100.8, 119.8, 126.6, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 132.7, 146.3, 157.9, 160.3, 160.7, 160.9, 168.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414.2 (100) $[M + 1]^+$. Найдено, %: С 60.89; Н 5.55; N 10.02. $C_{21}H_{23}N_3O_4S$. Вычислено, %: С 61.00; Н 5.61; N 10.16. M 413.5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многокомпонентная конденсация альдегидов, СН-кислоты линейного и циклического строения,

алкилирующих реагентов и морфолина реализуется в ДМФА в мягких условиях с образованием функционально замещенных конденсированных 2-амино-4H-пиранов, которые удается получать с выходами до 83%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке 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. Mahmoud N.F.H., El-Bordany E.A., Elsaed G.A. *J. Chem.* **2017**, 5373049. doi 10.1155/2017/5373049
2. El-Shwiniy W.H., Shehab W.S., Zordok W.A. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1199, 126993
3. Drewe J.A., Xiong C.S., Wang Y. Пат. 6906203 (**2005**). США. *РЖХим.* **2006**. 06.14-190.57П.
4. Шевердов В.П., Андреев А.Ю., Насакин О.Е., Гейн В.Л. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, 48, 25–28.
5. Nakhi A., Rahman M.S., Archana S., Kishore R., Seerapu G.P.K., Kumar K.L., Halofar D., Pal M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4195–4205. doi 10.1016/j.bmcl.2013.05.014
6. Kandile N.G., Zaky H.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, 30, 44–51. doi 10.3109/14756366.2013.877896
7. Dardari Z., Lemrani M., Sebban A., Bahloul A., Hassar M., Kitane S., Berrada M., Boudouma B. *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 291–298. doi 10.1002/ardp.200500266
8. Ali T.E., Bakhotmah D.A., Assiri M.A. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 3314–3325. doi 10.1080/00397911.2020.1800744

9. Saundane A.R., Walmic P., Yarlakatti M., Kutkar V., Verma V.A. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, *51*, 303–314. doi 10.1002/jhet.1582
10. Kumar B.S., Lakshmi P.V.A., Veena B.S., Sujatha E. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*, 829–836. doi 10.1134/S1070363217040260
11. Dorostkar-Ahmadi N., Davoodnia A., Tavakoli-Hoseini N., Behmadi H., Nakhaei-Moghaddam M. *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* **2019**, *74*, 175–181. doi 10.1515/znb-2018-0166
12. Kaur M., Kaur A., Mankotia S., Singh H., Singh A., Virsingh J., Gupta M.K., Sharma S., Depali K., Bedi P.M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *131*, 14–28. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.002
13. Shehab W.S., El-Shwiniy W.H. *J. Iranian Chem. Soc.* **2018**, *15*, 431–443. doi 10.1007/s13738-017-1244-4
14. Erichsen M.N., Huynh T.H., Abrahamsen B., Bastlund J.F., Bundgaard C., Monrad O., Bekker-Jensen A., Nielsen C.W., Frydenvang K., Jensen A.A., Bunch L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7180–7191. doi 10.1021/jm1009154
15. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОХ*. **2019**, *55*, 266–278. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatskovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 215–226.] doi 10.1134/S1070428019020131
16. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОХ*. **2020**, *56*, 993–1003. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatskovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1123–1131.] doi 10.1134/S1070428020070015
17. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2005**, *75*, 476–482. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 440–446.] doi 10.1007/s11176-005-0247-5
18. Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2006**, *76*, 299–308. [Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 282–291.] doi 10.1134/S1070363206020216
19. Клокол Г.В., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХТС*. **1999**, *35*, 1363–1366. [Klokol G.V., Krivokolisko S.G., Dyachenko V.D., Litvinov V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 1183–1186.] doi 10.1007/BF02323376
20. Frijia L.M.T., Pompeiro A.J.L., Kopylovich M.N. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 32–55. doi 10.1016/j.ccr.2015.10.003
21. Rouf A., Tanyeli C. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 911–927. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.058
22. Bender W., Betz U., Kleymann G., Baumeister J., Eckenberg P., Fischer R., Handke-Ergueden G., Hendrix M., Heninger K., Jensen A., Keldenich J., Reefschloger J., Schmidt T., Schneider U., Weber O. Заявка 10210319 (**2003**). Германия. *РЖХим.* **2004**, 04.22-190.114П.
23. Sanner M.A., Helal C.J., Cooper C.B. Пат. 6720427 (**2004**). США. *РЖХим.* **2005**, 05.04-190.172П.
24. Dhanoa D.S., Ryan D.E., Deckman I., Sapienza A. Пат. 6586453 (**2003**). США. *РЖХим.* **2004**, 04.05-190.136П.
25. Rawlins D.B., Kimball D.S., Kim K.S., Misra R.N., Webster K.R. Пат. 6720347 (**2004**). США. *РЖХим.* **2005**, 05.06-190.158П.
26. Титце Л., Браше Г., Герице К. *Домино-реакции в органическом синтезе*. М.: Бином. Лаборатория знаний. **2010**.
27. Ненайденко В.Г. *Усп. хим.* **2020**, *89*, 1274–1336. [Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, *89*, 1274–1336.] doi 10.1070/RCR5010
28. Metwally N.H., Abdelrazek F.M., Sobhy N.A. *Afinidad*. **2005**, *62*, 616–621.
29. Shi D.-A., Yu C.-X., Zhuang Q.-Y., Wang X.-S. *J. Chem. Res.* **2006**, *4*, 225–227. doi 10.3184/030823406776894184
30. Nagamani M., Jalapathi P., Shankar B., Neelamma M., Krishna T.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 998–1002. doi 10.1134/S1070363219050207
31. Sun W., Jiang Y., Yan H., Song X. *Austr. J. Chem.* **2015**, *68*, 273–281. doi 10.1071/CH14113
32. Bruker, *SAINT*, Bruker AXS Inc., Madison, WI, **2013**.
33. *SADABS* 2016/2. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
34. 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
35. Evans P.R. *Acta Crystallogr., Sect. D.* **2006**, *62*, 72–82. doi 10.1107/S0907444905036693
36. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218

Multicomponent Synthesis of Functionalized 2-Amino-4*H*-pyrans Initiated by the Knoevenagel Reaction

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

^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 Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received March 23, 2022; revised April 10, 2022; accepted April 12, 2022

The multicomponent condensation of aldehydes, malononitrile derivatives, 1,3-dicarbonyl compounds of the carbo- and heterocyclic series, and alkyl halides has been studied. The transformation is initiated by the Knoevenagel reaction and leads to the formation of functionally substituted condensed 2-amino-4*H*-pyrans. The structure of a number of products was studied by X-ray diffraction.

Keywords: multicomponent reaction, Knoevenagel reaction, CH-acid, 2-amino-4*H*-pyran, X-ray