

# ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 4-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2*H*-ПИРАН-2-ОНА В УСЛОВИЯХ МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

© 2023 г. И. В. Каневская\*, Н. В. Пчелинцева, О. В. Федотова

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,  
Россия, 410012 Саратов, ул. Астраханская, 83

\*e-mail: irinastrashilina@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.

После доработки 21.04.2022 г.

Принята к публикации 22.04.2022 г.

Изучены особенности взаимодействия 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она с ароматическими альдегидами и мочевиной в one-pot режиме классического, а также с использованием термической и микроволновой активации вариантов реакции Биджинелли. В зависимости от условий однократных процессов получены неизвестные ранее 3-[амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, гибридная система – 2-гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4а-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидин-5-он в случае превращения с ариальдегидом, содержащим электроноакцепторный заместитель.

**Ключевые слова:** трехкомпонентная конденсация, термическая и микроволновая активация, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он, ароматические альдегиды, мочевина, 3-[амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны, 2-гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4а-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидин-5-он

DOI: 10.31857/S0514749223040055, EDN: ARIOMH

## ВВЕДЕНИЕ

Высокий потенциал замещенных 2*H*-пиран-2-онов, обусловленный их полифункциональностью, и широкий спектр биологической активности [1–3] вызывают значительный интерес к использованию этих систем как субстратов при построении гибридных полигетероциклических соединений. Замещенные 4-гидрокси-2*H*-пиран-2-оны, представляя циклическими кетоэфирами, могут выступать в качестве метиленовой компоненты в модифицированном варианте трехкомпонентной реакции Биджинелли, что открывает путь к получению структур, сочетающих пирановый и пиримидиновый фармакофорные фрагменты.

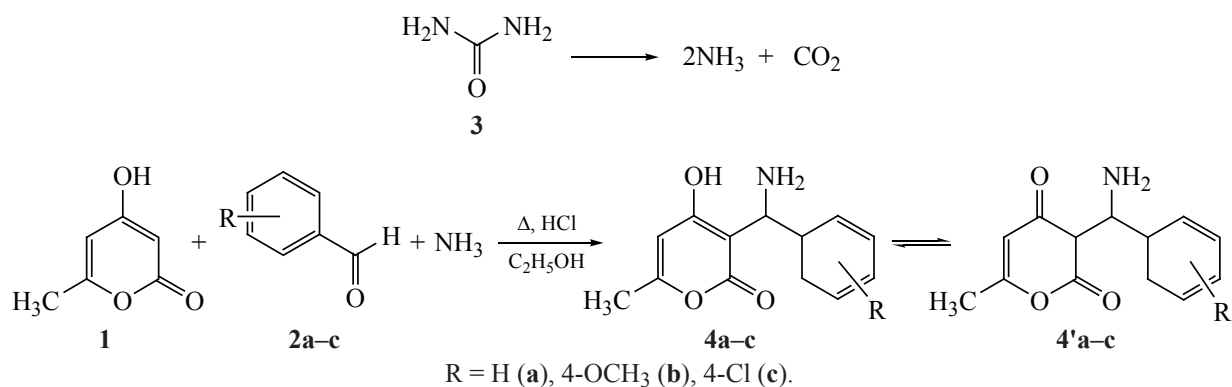
Ранее нами исследованы особенности взаимодействия 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она (**1**),

2-гидроксибензальдегида и мочевины в one-pot режиме с использованием термической и микроволновой активации [4]. В настоящей работе изучено влияние заместителей в альдегидной компоненте на глубину и селективность протекания модифицированной реакции Биджинелли с участием кетоэфира **1**, ароматических альдегидов и мочевины.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что взаимодействие кетоэфира **1**, бензальдегида (**2a**) или его 4-замещенных аналогов **2b**, **с** и мочевины (**3**) в условиях как термической, так и микроволновой активации, аналогично ранее рассмотренным случаям [4] не приводит к образованию классических продуктов реакции Биджинелли – замещенных пиримидиноновых систем. Установлено, что в результате кипячения

Схема 1



эквимольной смеси реагентов в этаноле в присутствии каталитических количеств хлороводородной кислоты возникают неизвестные ранее и труднодоступные в иных условиях 3-[амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны **4a–c** с выходами 53–64% (схема 1).

Формирование полученных систем обусловлено, на наш взгляд, значительным временем реакции – до 46 ч, что приводит к гидролизу карбамида, в результате чего в качестве азаконпоненты в исследуемом превращении выступает аммиак.

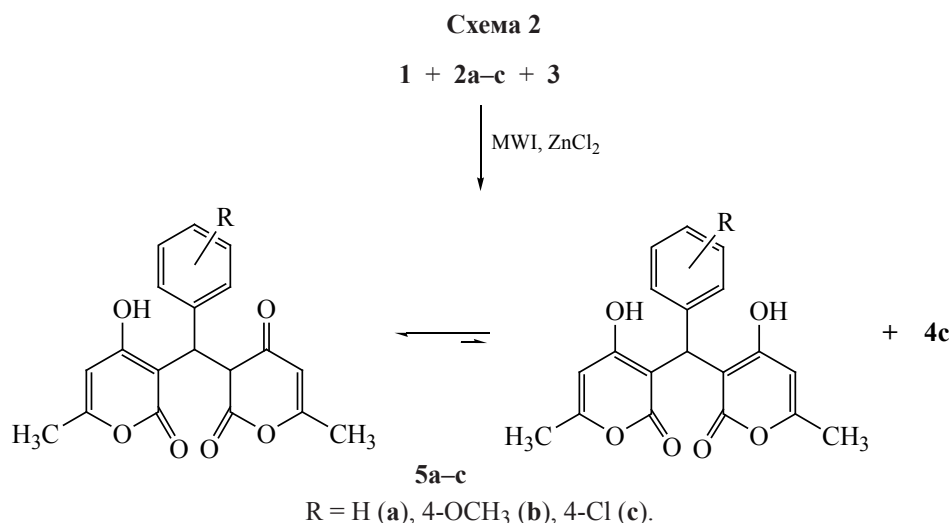
По данным ЯМР спектроскопии нами установлено, что аминоарилметилпиран-2-оны **4a–c** в растворе CDCl<sub>3</sub> существуют в виде равновесной смеси 2 таутомерных форм **4** и **4'**. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **4a–c** отмечены синглеты протонов первичной аминогруппы при 1.16–1.27 м.д., метильной группы при 2.18–2.27 м.д., метинового протона при 3.90–3.98 м.д., винильных протонов при 5.80–6.08 м.д. и мультиплеты ароматических протонов в области 6.81–8.31 м.д. Наличие в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H уширенных синглетов в слабом поле (10.90–11.25 м.д.) свидетельствует о присутствии енольной гидроксильной группы, вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь с аминогруппой, что и стабилизирует данную таутомерную форму. Одновременно с этим наблюдаются 2 сильнополюсных дублета в области 3.96–4.11 (*J* 8.0 Гц) и 4.87–5.01 (*J* 8.0 Гц) м.д., отвечающие 2 метиновым протонам, находящимся в спин-спиновом взаимодействии, которое может реализовываться в кетонной таутомерной форме **4'**. Дополнительным подтверждением существования формы **4'** может служить наличие в спектрах ЯМР

<sup>13</sup>C этих соединений сигналов 3 третичных *sp*<sup>3</sup>-гибридных атомов углерода в области 50–60 м.д., а также сигнала при 195.0 м.д., что отвечает резонансу *sp*<sup>2</sup>-гибридного атома углерода карбонильной группы.

Воздействие микроволнового излучения на смесь реагентов в присутствии каталитических количеств кислоты Льюиса (ZnCl<sub>2</sub>) приводит к образованию известных [5–9] продуктов конденсации кетоэфира с альдегидами – арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов **5a–c** с высокими выходами (74–79%) (схема 2). Взаимодействие последних с азареагентами обычно протекает в более жестких условиях [10].

В рассмотренном случае азануклеофил принимает участие лишь в превращении с участием 4-хлорбензальдегида (**2c**), в котором продукты реакции идентифицированы как смесь бисаддукта **5c** с аминоарилметилпиран-2-оном **4c**, выделенным нами в условиях термической активации. Это можно объяснить, вероятно, тем, что в халконе, как интермедиате превращения, присоединение аммиака по α,β-непредельному кетофрагменту происходит легче за счет хлорфенильного заместителя по сравнению с незамещенным и 4-метоксизамещенным аналогами.

Для подтверждения выдвинутого предположения о влиянии заместителя в ароматическом фрагменте нами исследована реакция кетоэфира **1** с мочевиной и 3-нитробензальдегидом (**2d**). Электроноакцепторный заместитель последнего, как и следовало ожидать, способствует еще большей активации реакционного центра интермедиата превращения.



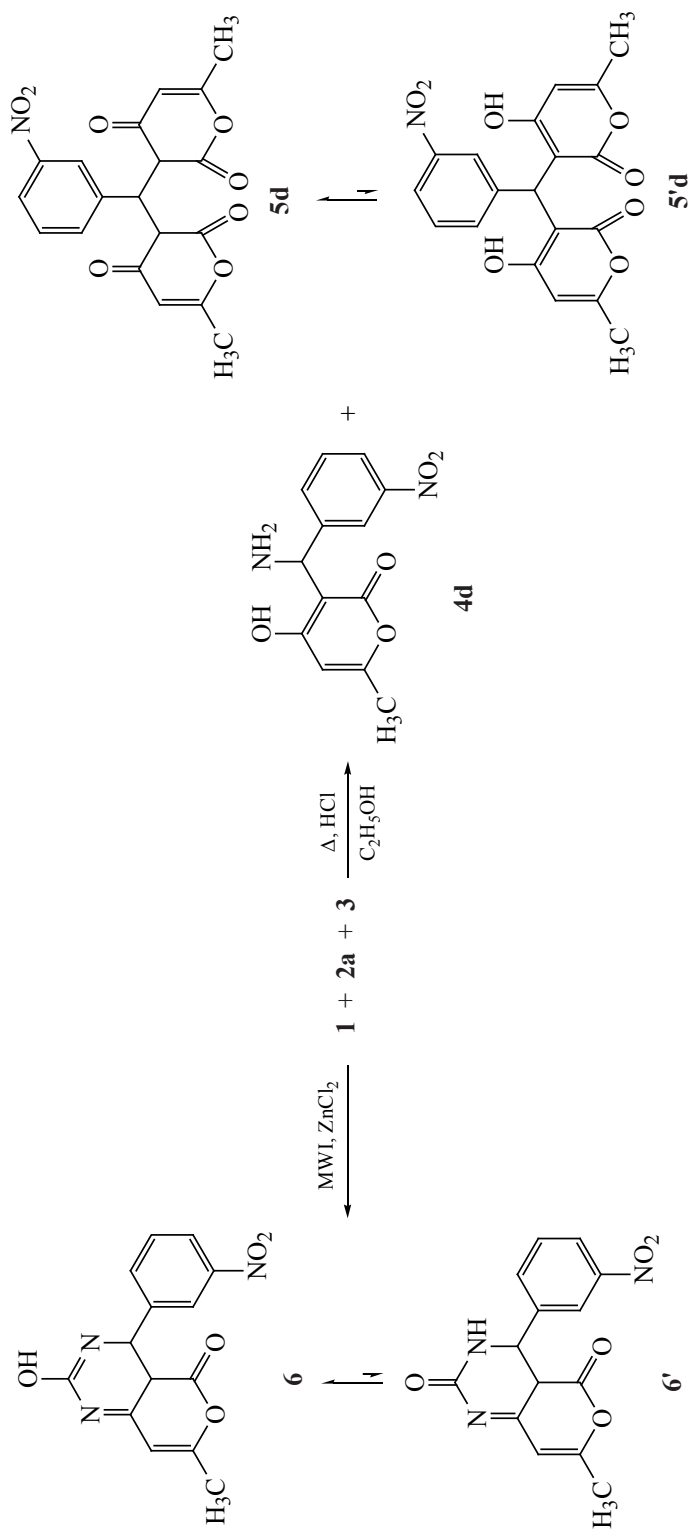
Показано, что при проведении исследуемого превращения в условиях термической активации также возникает смесь аминоарилметилпиран-2-она **4d** и бисаддукта **5d** (схема 3), что демонстрирует аналогию со свойствами 4-хлорбензальдегида в жестких условиях воздействия микроволн.

Воздействие микроволнового излучения на смесь реагентов, в отличие от рассмотренного случая, приводит к формированию гибридной системы, охарактеризованной нами как 2-гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4а-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-5-он (**6**) с выходом 76%. Данное соединение можно рассматривать как классический продукт реакции Биджинелли, находящийся в одной из возможных таутомерных форм. Особенности протекания данного превращения обусловлены, на наш взгляд, высокой реакционной способностью альдегида **2d**, что отражается в значительном сокращении времени проведения реакции с 4–5 ч до 20 мин. Активность альдегида также способствует облегчению конденсации с кетоэфиром **1** в бисаддукт **5d**, чем и объясняется возникновение последнего уже в условиях конвекционного нагрева. Короткое время реакции способствует сохранению карбамида (не успевает гидролизаться) и участию его в образовании гибридной гидропиранопиримидиновой системы **6**.

Спектральные характеристики бисаддуктов **5a–d** согласуются со спектральными характеристиками, приведенными в литературе [5–9].

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H смеси аминоарилметилпиран-2-она **4c** и бисаддукта **5c** присутствуют синглеты метильных протонов при 2.21 и 2.16 м.д. с интегральными интенсивностями, отвечающими 3 и 6 протонам соответственно, синглет метинового протона при 4.02 м.д. соединения **4c**, синглет 2 протонов первичной аминогруппы при 1.67 м.д., уширенные синглеты, отвечающие протонам гидроксильных групп при 10.45 м.д. для биспиран-2-оной структуры **5c** и при 11.91 м.д. для аминоарилпиран-2-она **4c**. Характер слабopольной части спектра позволяет предполагать реализацию для системы **4c** в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> енольной таутомерной формы, а для биспиранонового продукта **5c** – по одному из положений C<sup>4</sup> гетерокольца кетонной, а по другому – енольной формы. Дополнительным подтверждением этому может служить фиксирование протонов винильных групп в виде псевдодублета при 6.27 м.д., образовавшегося вследствие магнитной неэквивалентности соответствующих протонов, наблюдавшейся нами для индивидуальных бисаддуктов **5** [9], а также регистрация 2 метиновых протонов в виде дублетов при 5.88 (*J* 7.0 Гц) и 6.12 (*J* 7.0 Гц) м.д., относящихся к биспираноновой системе **5c**. Наличие в спектре ЯМР <sup>13</sup>C рассматриваемой смеси продуктов 2 сигналов атомов углерода в области 145–150 м.д., отвечающих резонансу енольных групп, и одного сигнала при 187 м.д., соответствующего атому углерода карбонильной группы, при сохранении атомов углерода лактонных групп также подтверждают ранее выдвинутое предположение о таутомерной форме компонентов смеси.

Схема 3



Картина спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  смеси аминокетона **4d** и бисаддукта **5d** сходна с таковой для продуктов микроволнового превращения с участием альдегида **2c**. Следует отметить, что в этом случае, по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , биспроизводное **5d** существует только в дикетонной таутомерной форме. Это отражается в присутствии в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  одного триплета при 5.82 м.д. и 2 дублетов при 5.61 ( $J$  4.0 Гц) и 5.73 ( $J$  4.0 Гц) м.д., отвечающих 3 метиновым протонам спин-спиновой системы типа  $\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}$ , и наличием в слабом поле уширенного синглета одного протона гидроксильной группы при 10.96 м.д., характерного для амина **4d**, а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  смеси обнаружены сигналы 3  $sp^3$ -гибридных атомов углерода в области 50–60 м.д.

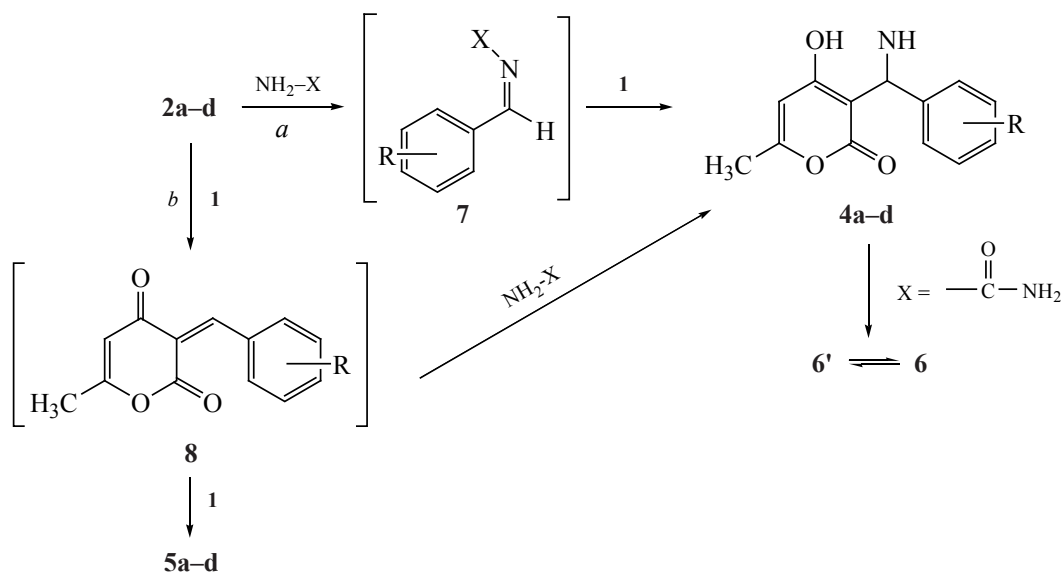
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  гидропиранопиримидинона **6** отмечены синглеты 3 метильных протонов при 2.25 м.д., винильного протона при 6.29 м.д.; мультиплет 4 ароматических протонов в области 7.21–8.10 м.д. Уширенный слабополюный синглет при 11.93 м.д. соответствует енольной гидроксильной группе, а отсутствие в корреляционном спектре НМВС кросс-пиков в соответствующей области позволяет отнести эту функциональную группу к пиримидиновому фрагменту молекулы. Присутствие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  2 дублетов при 4.90 ( $J$  36.0 Гц) и 5.98 ( $J$  36.0 Гц) м.д., соответствующих метиновым протонам, свидетельствует о

реализации дииминной таутомерной формы **6**, дополнительным подтверждением чему может также служить отсутствие иных слабополюных сигналов в протонном спектре, которые могли бы быть отнесены к резонансу  $\text{NH}$ -протонов формы **6'**.

На основании литературных данных о механизме реакции Биджинелли [11, 12] и анализа характера образующихся продуктов можно предположить 2 вероятных направления превращений (схема 4).

Первое направление (*a*) предполагает первоначальное взаимодействие альдегида с азакомпонентой – мочевиной или продуктом ее гидролиза аммиаком с образованием имина (основания Шиффа) **7**, который далее реагирует с молекулой кетоэфира **1**, давая тетразамещенный *2H*-пиран-2-оновый аддукт **4**, в котором в случае мочевины происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака второй аминогруппой карбонильной функции при  $\text{C}^4$  пиран-2-онового фрагмента и циклизация в конечную пиримидиновую систему. По второму варианту (*b*) при взаимодействии альдегида **2** и кетоэфира **1** образуется высокоактивный интермедиат халконового типа **8**, который в выбранных условиях далее превращается по 2 конкурентным путям за счет нуклеофильной атаки азакомпонентой по активной двойной связи в аддукт **4** или в ходе конденсации Михаэля со второй молекулой кетоэфира **1** в симметричные бисаддукты **5**.

Схема 4



Экспериментальные данные о строении продуктов исследованных трехкомпонентных реакций, а также легкость протекания двухкомпонентной конденсации кетоэфира **1** с ароматическими альдегидами через стадию образования арилиденового интермедиата **8**, как было показано ранее [8, 9, 13], позволяют предположить, что второй – халконовый путь превращения субстратов – более предпочтительный и реализуется в рассмотренных случаях.

Дополнительным свидетельством в пользу этого может служить то, что в случае 4-хлор- и 3-нитробензальдегидов идентифицируются оба продукта конкурентных процессов преобразования халконового интермедиата, в то время как при реализации иминного направления образование биспиран-2-оновой системы не представляется возможным.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Varian 400 (Великобритания) (400, 100 МГц соответственно) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Элементный анализ проводили на программно-аппаратном анализаторе Vario Micro Cube (Германия). Температуру плавления определяли капиллярным методом. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластине Silufol UV-254 (Чехия), элюент: ацетон–этилацетат–*n*-гексан (1:1:3), проявитель – пары йода.

Воздействие микроволнового излучения обеспечивали автоматической микроволновой установкой для синтеза NOVA II (КНР), рабочая температура 180–190°C.

Исходные 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (98%, CAS 675-10-5), бензальдегид (99%, CAS 100-52-7), 4-метоксибензальдегид (98%, CAS 123-11-5), 4-хлорбензальдегид (98%, CAS 104-88-1), 3-нитробензальдегид (99%, CAS 99-61-6) производства фирмы «Sigma Aldrich» использовались без очистки.

**3-[Амино(арил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны **4a–d** и 3,3'-(арилметилен)-бис(4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оны) **5a–d** (общая методика).** *a.* В круглодонную колбу объе-

мом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещали 25 мл этанола, в котором при нагревании растворяли 0.5 г (4 ммоль) эфира **1**, прибавляли 0.24 г (4 ммоль) мочевины, 4 ммоль альдегида **2**, 0.1–0.2 мл концентрированной хлороводородной кислоты и нагревали при температуре 78°C. По окончании реакции смесь упаривали на воздухе, оставшиеся кристаллы промывали водой и гексаном, сушили в вакууме.

*b.* В фарфоровый тигель помещали 0.5 г (4 ммоль) эфира **1**, 0.24 г (4 ммоль) азануклеофила **3**, 4 ммоль альдегида **2** и 0.1–0.2 мл раствора хлорида цинка в этаноле (0.1 г/мл). Смесь гомогенизировали и подвергали воздействию микроволнового излучения мощностью 600 Вт. По окончании реакции смесь растирали, промывали водой и гексаном, сушили в вакууме.

**3-[Амино(фенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (**4a**).** Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.42 г (4 ммоль, 0.41 мл) альдегида **2a** в течение 32 ч. Выход 0.54 г (58%), красные кристаллы, т.пл. 156–158°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.20 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92 с (1H, CH), 4.10 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 5.80 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 6.08 с (1H, =CH), 6.79–8.07 м ( $5\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.95 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.7 ( $\text{C}^{14}$ ), 34.7 ( $\text{C}^7$ ), 103.2 ( $\text{C}^5$ ), 104.6 ( $\text{C}^3$ ), 126.4, 126.6, 126.7, 128.3, 128.5, 130.1 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.4 ( $\text{C}^6$ ), 161.1 ( $\text{C}^4$ ), 168.8 ( $\text{C}^2$ ). Найдено, %: C 67.89; H 5.84; N 5.98.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 67.52; H 5.67; N 6.06.

**3-[Амино(4-метоксифенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он (**4b**).** Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.54 г (4 ммоль, 0.49 мл) альдегида **2b** в течение 46 ч. Выход 0.55 г (53%), коричневые кристаллы, т.пл. 146–147°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.27 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.74 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 с (1H, CH) 4.11 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 4.87 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 5.80 с (1H, =CH), 6.81–7.87 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.90 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.2 ( $\text{C}^{14}$ ), 33.9 ( $\text{C}^7$ ), 55.8 ( $\text{C}^{15}$ ), 102.6 ( $\text{C}^5$ ), 103.0 ( $\text{C}^3$ ), 126.1, 126.8, 127.1, 128.5, 128.9, 139.2 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 136.0 ( $\text{C}^6$ ), 159.8 ( $\text{C}^4$ ), 166.7 ( $\text{C}^2$ ). Найдено, %: C 64.77; H 5.61; N 5.11.  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 64.36; H 5.79; N 5.36.

**3-[Амино(4-хлорфенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он (4с).** Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.56 г (4 ммоль) альдегида **2с** в течение 18 ч. Выход 0.68 г (64%), желтые кристаллы, т.пл. 162–163°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.18 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.98 с (1H, CH), 4.06 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 5.01 д (1H, CH,  $J$  8.0 Гц), 6.08 с (1H, =CH), 7.01–8.31 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 11.25 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.6 ( $\text{C}^{14}$ ), 31.8 ( $\text{C}^7$ ), 102.4 ( $\text{C}^5$ ), 102.7 ( $\text{C}^3$ ), 126.4, 126.7, 127.3, 128.0, 128.4, 139.8 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 135.7 ( $\text{C}^6$ ), 158.9 ( $\text{C}^4$ ), 167.1 ( $\text{C}^2$ ). Найдено, %: C 59.02; H 4.62; Cl 12.88; N 5.50.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ . Вычислено, %: C 58.77; H 4.55; Cl 13.24; N 5.27.

**3-[Амино(3-нитрофенил)метил]-4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он (4d) и 3,3'-[(3-нитрофенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5d).** Синтез проводили по методу *a* с использованием 0.60 г (4 ммоль) альдегида **2d** в течение 17 ч. По окончании реакции получили смесь кристаллов соединений **4d** и **5d**. Соединение **4d** выделяли перекристаллизацией из этанола. Выход 0.44 г (40%), коричневые кристаллы, т.пл. 164–165°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.67 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.95 с (1H, CH) 5.88 д (1H, CH,  $J$  7.0 Гц), 6.12 д (1H, CH,  $J$  7.0 Гц), 6.11 с (1H, =CH), 6.92–7.98 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 11.45 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 19.5 ( $\text{C}^{14}$ ), 31.5 ( $\text{C}^7$ ), 102.9 ( $\text{C}^5$ ), 103.1 ( $\text{C}^3$ ), 121.1, 128.8, 134.1, 134.4, 142.6, 148.0 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 134.5 ( $\text{C}^6$ ), 159.2 ( $\text{C}^4$ ), 168.0 ( $\text{C}^2$ ). Найдено, %: C 56.31; H 4.54; N 10.01.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 56.52; H 4.38; N 10.14.

Упариванием маточного раствора выделяли соединение **5d**. Выход 0.26 г (34%), бесцветные кристаллы, т.пл. 222–224°C [6]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.33 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.94 с (1H, CH), 6.03 с (2H, =CH), 6.87–7.31 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.97 с (2H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.7 ( $\text{C}^{15}$ ), 20.0 ( $\text{C}^{25}$ ), 34.7 ( $\text{C}^7$ ), 105.1, 105.3 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^5$ ), 114.7, 115.2 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^3$ ), 120.7, 128.5, 134.6, 134.9, 143.0, 148.4 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 143.4, 143.7 ( $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^6$ ), 159.9, 160.2 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^2$ ), 166.5, 166.6 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 58.39; H 4.44; N 3.81.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_8$ . Вычислено, %: 58.76; H 4.38; N 3.61.

**3,3'-(Фенилметилен)бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5a).** Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.42 г (4 ммоль, 0.41 мл) альдегида **2a** в течение 120 мин. Выход 0.52 г

(76%), бесцветные кристаллы, т.пл. 214–215°C [6]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.29 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.76 с (1H, CH), 6.06 с (2H, =CH), 6.97–7.50 м ( $5\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.73 с (2H, OH), 10.93 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.9 ( $\text{C}^{15}$ ), 18.3 ( $\text{C}^{25}$ ), 34.0 ( $\text{C}^7$ ), 102.4, 103.1 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^5$ ), 110.2, 110.4 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^3$ ), 127.4, 127.8, 128.0, 128.2, 128.6, 139.4 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 143.8, 144.2 ( $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^6$ ), 160.3, 160.4 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^2$ ), 166.0, 166.2 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 67.33; H 4.58.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 67.05; H 4.84.

**3,3'-[(4-Метоксифенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5b).** Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.54 г (4 ммоль, 0.49 мл) альдегида **2b** в течение 145 мин. Выход 0.55 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 205–207°C [6]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.33 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.94 с (1H, CH), 6.03 с (2H, =CH), 6.87–7.31 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.97 с (2H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.0 ( $\text{C}^{15}$ ), 19.6 ( $\text{C}^{25}$ ), 33.4 ( $\text{C}^7$ ), 105.4, 105.8 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^5$ ), 111.6, 111.9 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^3$ ), 127.5, 128.6, 131.9, 132.0, 139.0, 141.3 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 143.9, 144.0 ( $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^6$ ), 159.3, 159.6 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^2$ ), 166.0, 166.2 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 65.13; H 4.97.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_7$ . Вычислено, %: C 64.87; H 4.86.

**3,3'-[(4-Хлорфенил)метилен]бис(4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-он) (5с).** Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.56 г (4 ммоль) альдегида **2с** в течение 170 мин. Выход 0.58 г (77%), бесцветные кристаллы, т.пл. 203–204°C [6]. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.21 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.83 с (1H, CH), 6.01 с (2H, =CH), 6.84–7.42 м ( $4\text{H}_{\text{аром}}$ ), 10.68 с (2H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.2 ( $\text{C}^{15}$ ), 19.3 ( $\text{C}^{25}$ ), 34.8 ( $\text{C}^7$ ), 103.2, 103.7 ( $\text{C}^5$ ,  $\text{C}^5$ ), 109.2, 109.8 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^3$ ), 128.8, 129.6, 132.3, 132.7, 138.6, 141.1 ( $\text{C}_{\text{аром}}$ ), 144.2, 144.9 ( $\text{C}^6$ ,  $\text{C}^6$ ), 159.8, 160.0 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^2$ ), 166.3, 166.6 ( $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^4$ ). Найдено, %: C 61.03; H 3.89; Cl 9.72.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClO}_6$ . Вычислено, %: C 60.88; H 4.01; Cl 9.48

**2-Гидрокси-7-метил-4-(3-нитрофенил)-4,4a-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-5-он (6).** Синтез проводили по методу *b* с использованием 0.60 г (4 ммоль) альдегида **2d** в течение 20 мин. Выход 0.92 г (76%), оранжевые кристаллы, т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.90 д (1H, CH,  $J$  16.0 Гц), 5.98 д (1H, CH,  $J$  16.0 Гц), 6.29 с (1H, =CH), 11.93 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.7 ( $\text{C}^9$ ), 32.4 ( $\text{C}^4$ ),

37.1 (C<sup>4a</sup>), 104.5 (C<sup>8</sup>), 121.1, 128.6, 134.2, 134.7, 142.5, 148.0 (C<sub>аром</sub>), 136.4 (C<sup>7</sup>), 149.3 (C<sup>1a</sup>), 150.1 (C<sup>2</sup>), 165.2 (C<sup>5</sup>). Найдено, %: С 56.03; Н 3.76; N 13.63. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 55.82; Н 3.68; N 13.95.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вне зависимости от характера заместителя в альдегидной компоненте наиболее предпочтительный для исследуемых субстратов – механизм превращения, предполагающий первоначальную конденсацию метиленовой и карбонильной компонент и последующее взаимодействие продуктов с азакомпонентой, при этом не исключен альтернативный путь через основание Шиффа и его взаимодействие с 1,3-дикетоном. Это говорит о многовариантности изученного мультикомпонентного превращения.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-03-00446).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Каневская Ирина Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8032>

Пчелинцева Нина Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5830-9807>

Федотова Ольга Васильевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-4027>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McGlacken G.P., Fairlamb I.J.S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369–385. doi 10.1039/B416651P
2. Narasimhulu M., Krishna A.S., Rao J.V., Venkateswarlu Y. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2989–2994. doi 10.1016/j.tet.2009.01.101
3. Shankar R., Chakravarti B., Singh U.S., Ansari M.I., Deshpande S., Dwivedi S.K., Bid H.K., Konwar R., Kharkwal G., Chandra V., Dwivedi A., Hajela K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3847–3856. doi 10.1016/j.bmc.2009.04.032
4. Страшилина И.В., Мажукина О.А., Федотова О.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 103–106. [Strashilina I.V., Mazhukina O.A., Fedotova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 102–106.] doi 10.1134/S1070428018010098
5. March P., Moreno-Mañas M., Casado J., Pleixats R., Roca J.L., Trius A. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 85–89. doi 10.1002/jhet.5570210119
6. March P., Moreno-Mañas M., Pi R., Trius A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 335–336. doi 10.1002/jhet.5570190223
7. Zhang X., Qu Y., Fan X., Wang X., Wang J. *J. Chem. Res.* **2009**, *8*, 473–477. doi 10.3184/030823409X465321
8. Страшилина И.В., Арзымова Е.М., Федотова О.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1162–1167. [Strashilina I.V., Arziamova E.M., Fedotova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1173–1178.] doi 10.1134/S1070428018080092
9. Pozharov M.V., Fedotova O.V., Kanevskaya I.V., Arzyamova E.M. *Inorg. Chim. Acta.* **2021**, *517*, 120207–120216. doi 10.1016/j.ica.2020.120207
10. Cervera M., Manas M., Pleixats R. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 7885–7892. doi 10.1016/S0040-4020(01)90086-9
11. Sweet F.S., Fissekis J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741–8749. doi 10.1021/ja00807a040
12. Kappe C.O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204. doi 10.1021/jo971010u
13. Каневская И.В., Бондарцова А.С., Федотова О.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 1583–1589. [Kanevskaya I.V., Bondartsova A.S., Fedotova O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 1753–1757.] doi 10.1134/S1070428020100139



# Functionalization of 4-Hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one under the Conditions of the Modified Biginelli Reaction

I. V. Kanevskaya\*, N. V. Pchelintseva, and O. V. Fedotova

*Institute of Chemistry, Saratov State University, Astrakhanskaya ul., 83, Saratov, 410012 Russia*

*\*e-mail: irinastrashilina@mail.ru*

Received April 10, 2022; revised April 21, 2022; accepted April 22, 2022

The features of the interaction of 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one with aromatic aldehydes and urea in the one-pot mode of the classical mode, as well as using thermal and microwave activation of The Biginelli reaction variants, were studied. Depending on the conditions of single-reactory processes, previously unknown 3-[amino(aryl)methyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, arylmethylenebis-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, hybrid system – 2-hydroxy-7-methyl-4-(3-nitrophenyl)-4,4a-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*d*]pyrimidine-5-one in the case of transformation with aryl aldehyde containing an electron-acceptor substitute.

**Keywords:** three-component condensation, thermal and microwave activation, 4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, aromatic aldehydes, urea, 3-[amino(aryl)-methyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, arylmethylenebis-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one, 2-hydroxy-7-methyl-4-(3-nitrophenyl)-4,4a-dihydro-5*H*-pyrano[4,3-*d*]pyrimidine-5-one, NMR spectra