



ДИАСТЕРЕОНАПРАВЛЕННОСТЬ СИНТЕЗА ХРОМЕНО[4,3-*D*]ПИРИМИДИНОВ

А. М. Урядова, Е. С. Макарова, С. И. Филимонов

Анастасия Михайловна Урядова, студент; Елена Сергеевна Макарова, аспирант, ассистент;
Сергей Иванович Филимонов, д-р хим. наук, профессор
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия, filimonov@ystu.ru

Ключевые слова:

гексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидины, резорцин, кислотнo-катализируемая конденсация, диастереонаправленность

Аннотация. Исследована диастереонаправленность синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов путем выделения и циклизации доминирующих диастереомерно чистых промежуточных продуктов присоединения дигидропиримидинов к резорцину. Установлено, что важным фактором является обратимость реакции присоединения, которая может нивелировать доминирующее образование одного из промежуточных диастереомеров.

Для цитирования:

Урядова А.М., Макарова Е.С., Филимонов С.И. Диастереонаправленность синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 2. С. 17-23. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-2>

Введение

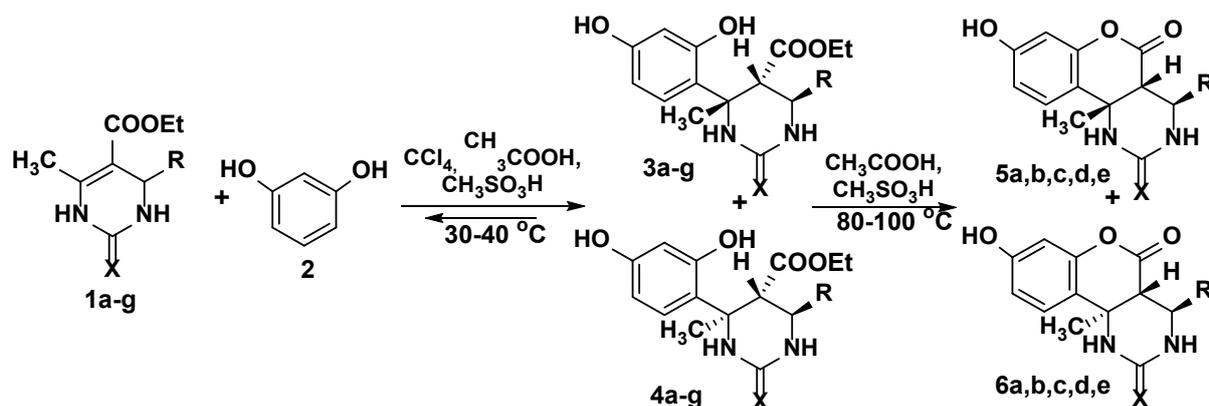
В последнее время все больше внимания уделяется вопросам диастереоселективности синтезов пиримидинов и хроманов [1, 2]. Это связано с большим различием в фармакологической активности данных структур, имеющих стереогенные центры, а также с наличием хиральности в их природных аналогах [3, 4]. Так, например, (*S*)-энантиомер монастрола обладает в 15 раз более сильной противораковой активностью, чем (*R*)-монастрол [5, 6]. Чаще всего для получения дигидропиримидинов и хроманов с хиральными атомами применяются сложные каталитические системы [7-9].

Ранее нами были синтезированы хромено[4,3-*d*]пиримидины на основе мочевины и тиомочевины [10, 11] с использованием доступных кислотных катализаторов и растворителей, а также определена диастереоселективность их образования [12]. Однако, исходя из предложенного пути протекания реакции, не очевидным оставались большие различия в диастереомерном составе замещенных 2-тио- и 2-оксохромено[4,3-*d*]пиримидинов. Поэтому для определения стереонаправленности синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов важным являлось выделение и определение строения промежуточных нециклических соединений и продуктов их дальнейшей циклизации.

С этой целью была разработана специальная методика, замедляющая процесс циклизации. Для этого реакцию дигидропиримидинов **1a-g** и резорцина **2** проводили при



температуре 30-40 °С, более низкой чем в аналогичных синтезах [10, 11], и дополнительно к каталитической системе AcOH/MeSO₃H добавляли CCl₄ (рис. 1). При этом значительно увеличивалось время реакции до 11-18 ч, что позволяло в большем количестве накапливать в реакционной массе промежуточные продукты. Выделение реакционной смеси в воду переводило в твердую форму все имеющиеся в ней структуры, включая непрореагировавшие исходные компоненты, промежуточные соединения **3** и **4** и, как правило, два диастереомера хромено[4,3-*d*]пиримидинов **5** и **6**. Стоит отметить, что для хроманов на основе тиомочевин и мочевины наблюдались схожие результаты, однако накопить преимущественно промежуточные продукты оказалось сложной задачей из-за одновременного протекания в ходе реакции нескольких процессов. Несмотря на это, наблюдалось доминирование только одного нециклического диастереомера **3**, а соединение **4** фиксировалось лишь в следовых количествах, вероятно из-за лучшей растворимости в воде. В результате очистки путем пересаживания из слабощелочного раствора удалось выделить доминирующий диастереомер **3** с низкими выходами до 37% и диастереомерной чистотой более 90% по данным ЯМР спектроскопии.



1, 3, 4, 5, 6: R = C₆H₅, X = S (**a**); R = 4-Me-C₆H₄, X = S (**b**); R = 4-MeO-C₆H₄, X = S (**c**); R = C₆H₅, X = O (**d**); R = 4-Me-C₆H₄, X = O (**e**); R = 4-MeO-C₆H₄, X = O (**f**); R = 3-NO₂-C₆H₄, X = O (**g**)

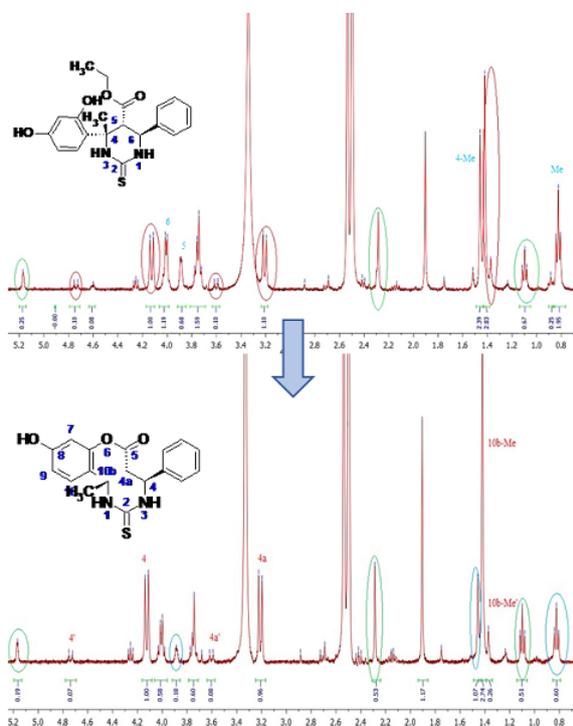
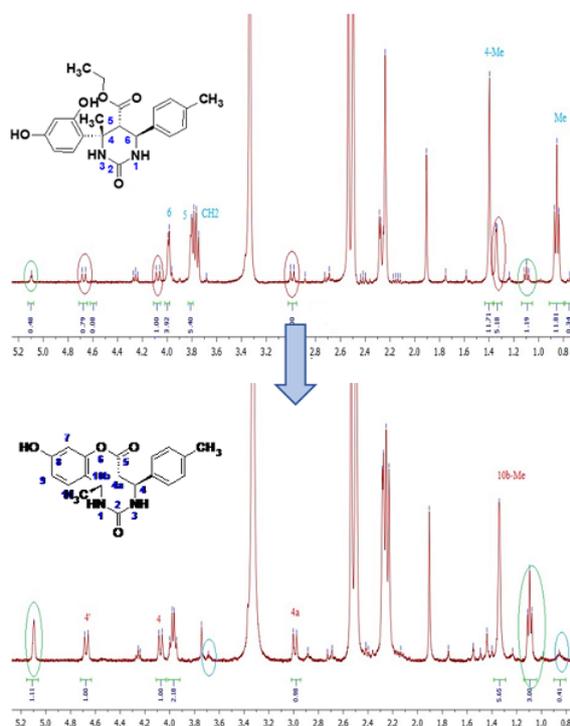
Рис. 1. Схема реакции циклизации дигидропиримидинов **1a-g** и резорцина **2**

Строение соединений **3a-g** определено с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Ключевыми сигналами в спектре ЯМР ¹H являлись алифатические протоны пиримидинового цикла в области 3.8-4.1 м.д. с небольшими КССВ около 3.5-4.8 Гц и сигналы эфирной группы. С помощью NOESY спектра соединения **3d** удалось зафиксировать кросс-пик малой интенсивности протона 5-Н при карбоксильной группе с протонами 4-Ме группы, наряду с отсутствием кросс-пиков 5-Н с протонами фенильной группы. В NOESY спектре также наблюдались симметричные кросс-пики 6-Н с протонами фенильной группы и с 1-NH группой. Это позволило нам определить полученное соединение **3** как (4*R*^{*},5*S*^{*},6*R*^{*})-диастереомер, где протоны 6-Н, 4-Ме группы находятся в экваториальном положении относительно плоскости пиримидинового цикла.

Использование чистых (4*R*^{*},5*S*^{*},6*R*^{*})-диастереомеров **3a,b,c,d,e** для их циклизации в хромено[4,3-*d*]пиримидины позволило определить диастереонаправленность процесса, так как строение **3** исключает эпимеризацию по определяющему положению С(4) пиримидинового цикла. Наилучшие условия циклизации были определены ранее



[10, 11]. По данным ЯМР-спектроскопии отслеживались относительные изменения в составе продуктов, а за единицу брался сигнал протона Н-4 основного диастереомера **5**, который не перекрывался другими сигналами. В случае циклизации соединения **3a** диастереомерный состав хроманов **5a:6a** изменился незначительно, до циклизации их соотношение составляло 10:1, после – 10:0.7 (рис. 2). При этом промежуточный диастереомер **3a** израсходовался больше чем наполовину, а доминирующим оставался (4*R*^{*},4*aS*^{*},10*bR*^{*})-продукт **5a**, соответствующий конфигурации промежуточного соединения **3a**. В случае структур на основе мочевины, из доминирующего нециклического диастереомера **3e** образовывались два диастереомера хромено[4,3-*d*]пиримидинов **5e** и **6e** в соотношении примерно 1:1 (рис. 3). Этот результат циклизации **3e**, вероятно, связан с его обратимым распадом на исходные компоненты с последующей повторной реакцией присоединения резорцина **2** по двойной связи дигидропиримидина **1**, которая приводила к выравниванию диастереомерного состава продуктов **5** и **6**, даже в случае первоначального образования минорного диастереомера **4** в меньшем количестве. На протекание обратимого распада структуры **3e** указывало накопление в продуктах циклизации исходного пиримидина **1e** (интегральная площадь сигнала увеличивалась примерно в 2 раза). В отличие от продуктов на мочеvine, для структур с тио-фрагментом было зафиксировано незначительное изменение сигнала исходного дигидропиримидина. Для того чтобы произошло выравнивание соотношения оксо-продуктов **5:6** до состава 1:1, следует также допустить, что минорный диастереомер **4** циклизуется быстрее своего конкурента **3**.

Рис. 2. Спектры ЯМР ¹H при циклизации **3a** в **5a**Рис. 3. Спектры ЯМР ¹H при циклизации **3e** в **5e** и **6e**

В результате проведения ряда циклизаций было установлено, что важными факторами для диастереонаправленности реакции образования хроменопиримидинов является соотношение диастереомерных эфиров, образующееся на стадии первоначального



присоединения резорцина к дигидропиримидин-2-тионам по двойной связи, и обратимость этой реакции. Эти факторы являются ключевыми при определении соотношения диастереомеров в конечных продуктах. Так в случае тioxроменопиримидинов доминирующим является соотношение диастереомеров промежуточных эфиров. Обратимость реакции в данном случае не оказывает существенного влияния. В случае дигидропиримидин-2-онов большее влияние на выравнивание соотношения диастереомеров хромено[4,3-*d*]пиримидинов оказывает обратимость реакции, так даже при использовании для циклизации одного диастереомера эфира образуется смесь диастереомеров хромено[4,3-*d*]пиримидинов в соотношении 1:1.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записывали в отраженном свете на ИК-Фурье спектрометре Spectrum Two PerkinElmer с длиной волны 700–4000 см⁻¹. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов ДМСО-*d*₆ при 30 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ¹H (δ_H = 2.50 м.д.) или ЯМР ¹³C (δ_C = 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана (ИОХ РАН г. Москва). Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220 °С (ИОХ РАН г. Москва). Элементный анализ проводился в аналитической лаборатории ИНЭОС РАН г. Москва на приборе «PerkinElmer 2400». Температура плавления определялась на аппарате для определения точки плавления и кипения BüchiM-560.

Пиримидинон(тион) **1a-g** (1 ммоль) с 1,3-бензолдиолом **2** (2 ммоль) в смеси ССl₄ (5 мл) и АсОН (0.5 мл) в присутствии 50 мкл MeSO₃H (7.7·10⁻⁴ М) нагревали при 30-40 °С в течение 11-18 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и выливали в трехпроцентный водный раствор NaHCO₃ (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Для очистки реакционной массы от исходного пиримидина к полученному осадку добавляли 1 мл 6%-ного раствора NaOH, нерастворившуюся часть отделяли фильтрованием, затем к фильтрату приливали 1-2 мл шестипроцентного раствора HCl до полной нейтрализации щелочи. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили на воздухе при комнатной температуре.

Этил (4*R,5*S**,6*R**)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-фенил-2-тиогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3a)**. Выход 58 мг (15%), т.пл. 182-184 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.82 (тр, 3 H, COOCH₂CH₃, J = 7.0), 1.46 (с, 3 H, C(4)CH₃), 3.76 (кв, 2 H, COOCH₂CH₃, J = 7.0), 3.89 (д, 1 H, C(5)H, J = 4.2), 4.01 (д, 1 H, C(6)H, J = 4.2), 6.26 (дд, 1 H, C(5')H, J = 8.6, 1.8), 6.39 (д, 1 H, C(3')H, J = 1.8), 6.92 (д, 1 H, C(6')H, J = 8.6), 7.06 (д, 2 H, C(2'',6'')H, J = 8.1), 7.22-7.33 (м, 3 H, C(3'',4'',5'')H), 8.22 (уш.с, 1 H, NH), 8.49 (с, 1 H, NH), 9.32 (с, 1 H, OH), 9.71 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ, м.д.): 13.72, 23.13, 48.72, 54.34, 57.99, 59.25, 104.10, 106.14, 121.57, 126.35, 126.46, 127.66 (2 C), 128.53 (2 C), 138.14, 157.75, 168.51, 175.90, 176, 75. Найдено (%): C, 61.91; H, 5.71; N, 7.22. C₂₀H₂₂N₂O₄S. Вычислено (%): C, 62.16; H, 5.74; N, 7.25.



Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метилфенил)-2-тиогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3b). Выход 109 мг (27%), т.пл. 221-223 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 1.45 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 2.24 (с, 3 H, $\text{C}(4'')\text{CH}_3$), 3.76 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 3.89 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 4.7$), 3.97 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 4.7$), 6.22 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.6, 2.2$), 6.41 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.2$), 6.88 (д, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.6$), 6.93 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.3$), 7.08 (д, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 8.3$), 8.14 (с, 1 H, NH), 8.41 (с, 1 H, NH), 10.30 (уш.с, 2 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.75, 20.60, 23.19, 48.77, 54.29, 58.02, 59.30, 104.10, 106.17, 121.63, 126.37 (2 C) 128.56 (2 C), 128.69, 135.09, 136.68, 148.25, 153.67, 158.42, 165.29. Найдено (%): C, 62.81; H, 6.01; N, 6.96. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено (%): C, 62.98; H, 6.04; N, 6.99.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метоксифенил)-2-тиогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3c). Выход 108 мг (26%), т.пл. 180-182 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.89 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 1.46 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 3.71 (с, 3 H, $\text{C}(4'')\text{OCH}_3$), 3.80 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 3.84 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 5.0$), 3.96 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 5.0$), 6.26 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.5, 2.4$), 6.39 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.4$), 6.84 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 8.3$), 6.93 (д, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.5$), 7.08 (д, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 8.3$), 8.13 (с, 1 H, NH), 8.41 (с, 1 H, NH), 9.33 (с, 1 H, OH), 9.72 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, δ , м.д.): 13.71, 48.74, 53.73, 54.99, 59.20, 104.01, 106.05, 113.34, 121.53, 127.55, 128.57, 129.83, 153.58, 157.65, 158.59, 168.63, 176.48. Найдено (%): C, 50.27; H, 5.78; N, 6.69. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено (%): C, 60.56; H, 5.81; N, 6.73.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-2-оксо-6-фенилгексагидропиримидин-5-карбоксилат (3d). Выход 136 мг (37%), т.пл. 248-250 °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3442 (OH), 3298, 3214 (NH), 1726 (COOEt), 1650 (NH-C=O), 1596, 1518 (C=C), 1223, 1184 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 1.41 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 3.76 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.1$), 3.85 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 3.9$), 4.04 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 3.9$), 6.26 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 8.6, 2.2$), 6.38 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.2$), 6.60 (уш.с, 1 H, NH), 6.79 (уш.с, 1 H, NH), 7.06 (д, 1 H, $\text{C}(6')\text{H}$, $J = 8.6$), 7.09 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 7.8$), 7.21 (тр, 1 H, $\text{C}(4'')\text{H}$, $J = 7.8$), 7.29 (тр, 2 H, $\text{C}(3'',5'')\text{H}$, $J = 7.8$), 9.26 (уш.с, 1 H, OH), 9.62 (уш.с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.81, 24.10, 49.96, 53.83, 56.84, 58.98, 104.00, 106.06, 122.69, 126.39 (2 C), 127.28, 127.97 (2 C), 128.51, 139.57, 153.87, 156.02, 157.56, 168.92. Найдено (%): 64.67; H, 5.97; N, 7.53. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метилфенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3e). Выход 62 мг (16%), т.пл. 216-218 °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3500, 3401 (OH), 3206 (NH), 1724 (COOEt), 1644 (NH-C=O), 1600, 1511 (C=C), 1191, 1181 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (тр, 3 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 1.41 (с, 3 H, $\text{C}(4)\text{CH}_3$), 2.24 (с, 3 H, $\text{C}(4'')\text{CH}_3$), 3.76 (кв, 2 H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.0$), 3.82 (д, 1 H, $\text{C}(5)\text{H}$, $J = 3.7$), 4.00 (д, 1 H, $\text{C}(6)\text{H}$, $J = 3.7$), 6.26 (дд, 1 H, $\text{C}(5')\text{H}$, $J = 7.8, 2.4$), 6.37 (д, 1 H, $\text{C}(3')\text{H}$, $J = 2.4$), 6.48 (уш.с, 1 H, NH), 6.73 (уш.с, 1 H, NH), 6.97 (д, 2 H, $\text{C}(2'',6'')\text{H}$, $J = 7.8$), 7.02 - 7.11 (м, 3 H, $\text{C}(6',3'',5'')\text{H}$), 9.23 (уш.с, 1 H, OH), 9.59 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.81, 20.57, 24.10, 49.97, 53.57, 56.85, 59.00, 103.98, 106.03, 106.17, 126.28 (2 C), 128.50 (2 C), 129.63, 136.36, 136.51, 153.83, 156.01,



157.53, 169.00. Найдено (%): С, 65.47; Н, 6.26; N, 7.25. $C_{21}H_{24}N_2O_5$. Вычислено (%): С, 65.61; Н, 6.29; N, 7.29.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(4-метоксифенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3f). Выход 70 мг (17%), т.пл. 181-183 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (тр, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.1$), 1.39 (с, 3 H, C(4)CH₃), 3.70 (с, 3 H, C(4'')CH₃), 3.79 - 3.81 (м, 3 H, $COOCH_2CH_3$, C(5)H), 3.97 (д, 1 H, C(6)H, $J = 4.5$), 6.25 (дд, 1 H, C(5')H, $J = 8.5, 2.0$), 6.36 (д, 1 H, C(3')H, $J = 2.0$), 6.43 (с, 1 H, NH), 6.68 (с, 1 H, NH), 6.83 (д, 2 H, C(2'',6'')H, $J = 8.5$), 6.97 (д, 2 H, C(3'',5'')H, $J = 8.5$), 7.04 (д, 2 H, C(6')H, $J = 8.4$), 9.25 (с, 1 H, OH), 9.60 (с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.86, 24.11, 50.07, 53.25, 55.06, 56.80, 58.99, 103.99, 106.01, 113.39 (2 C), 122.75, 127.50, 128.47 (2 C), 131.41, 153.83, 155.93, 157.51, 158.53, 169.06. Найдено (%): С, 62.73; Н, 6.01; N, 6.97. $C_{21}H_{24}N_2O_6$. Вычислено (%): С, 62.99; Н, 6.04; N, 7.00.

Этил (4R*,5S*,6R*)-4-(2,4-дигидроксифенил)-4-метил-6-(3-нитрофенил)-2-оксогексагидропиримидин-5-карбоксилат (3g). Выход 35 мг (8%), т.пл. 195-197 °С. ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3378, 3316 (OH), 3245 (NH), 1710 (COOEt), 1649 (NH-C=O), 1605, (C=C), 1525, 1348 (NO₂), 1225, 1181 (C-O). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.79 (тр, 3 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 1.41 (с, 3 H, C(4)CH₃), 3.75 (кв, 2 H, $COOCH_2CH_3$, $J = 7.0$), 3.92 (д, 1 H, C(5)H, $J = 3.4$), 4.18 (д, 1 H, C(6)H, $J = 3.4$), 6.26 (дд, 1 H, C(5')H, $J = 8.4, 1.8$), 6.39 (д, 1 H, C(3')H, $J = 1.8$), 6.86 (уш.с, 1 H, NH), 8.90 (уш.с, 1 H, NH), 7.05 (д, 1 H, C(6')H, $J = 8.4$), 7.52 (д, 1 H, C(6'')H, $J = 7.8$), 7.59 (тр, 1 H, C(5'')H, $J = 7.8$), 8.01 (с, 1 H, C(2'')H), 8.11 (д, 1 H, C(4'')H, $J = 7.8$), 9.21 (уш.с, 1 H, OH), 9.73 (уш.с, 1 H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 13.69, 24.15, 49.75, 53.20, 56.85, 59.31, 104.09, 106.15, 121.20, 122.20, 122.38, 128.35, 129.68, 133.52, 142.08, 147.46, 153.92, 155.78, 157.66, 168.69. Найдено (%): С, 57.61; Н, 5.07; N, 10.08. $C_{20}H_{21}N_3O_7$. Вычислено (%): С, 57.83; Н, 5.10; N, 10.12.

Циклизацию соединений **3** проводили по соответствующим методикам [10, 11].

Список источников

1. Heravi M.M., Moradi R., Mohammadkhani L., Moradi B. Current progress in asymmetric Biginelli reaction: an update // *Mol. Diversity*. 2018. Vol. 22. P. 751-767. DOI: 10.1007/s11030-018-9841-4. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-018-9841-4>
2. Dalpozzo R., Mancuso R. Recent advances in organocatalyzed asymmetric synthesis of benzopyran and benzodihydropyran (chromane) nuclei // *Symmetry*. 2019. Vol. 11, no. 12. P. 1510. DOI: 10.3390/sym11121510. URL: <https://www.mdpi.com/2073-8994/11/12/1510>
3. Shen H.C. Asymmetric synthesis of chiral chromans // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. P. 3931-3952. DOI: 10.1016/j.tet.2009.02.002.
4. Hang Z., Zhu J., Lian X., Xu P., Yu H., Han S. A highly enantioselective Biginelli reaction using self-assembled methanoproline-thiourea organocatalysts: asymmetric synthesis of 6-isopropyl-3,4-dihydropyrimidines // *Chem. Commun.* 2016. Vol. 52, no. 1. P. 80-83. DOI: 10.1039/C5CC07880F. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2015/cc/c5cc07880f>
5. Debonis S., Simorre J. P., Crevel I., Lebeau L., Skoufias D.A., Blangy A., Ebel C., Gans P., Cross R., Hackney D.D., Wade R.H., Kozielski F. Interaction of the mitotic inhibitor monastrol with human kinesin Eg5 // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42, no. 2. P. 338-349. DOI: 10.1021/bi026716j. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi026716j>
6. Gong, L.Z., Chen, X.H., Xu, X.Y. Asymmetric organocatalytic Biginelli reactions: a new approach to quickly access optically active 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones // *Chem. - Eur. J.* 2007.



- Vol. 13, no. 32. P. 8920-8926. DOI: 10.1002/chem.200700840. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/chem.200700840>
7. **Zu L., Zhang S., Xie H., Wang W.** Catalytic asymmetric oxa-Michael-Michael cascade for facile construction of chiral chromans via an aminated intermediate // *Org. Lett.* 2009. Vol. 11, no. 7. P. 1627-1630.
 8. **Yu H., Xu P., He H., Zhu J., Lin H., Han S.** Highly enantioselective Biginelli reactions using methanopyrroline/thiourea-based dual organocatalyst systems: asymmetric synthesis of 4-substituted unsaturated aryl dihydropyrimidines // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017. Vol. 28, no. 2. P. 257-265.
 9. **Hu N., Li K., Wang Z., Tang W.** Synthesis of chiral 1,4-benzodioxanes and chromans by enantioselective palladium-catalyzed alkene aryloxyarylation reactions // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2016. Vol. 55, no. 16. P. 5044-5048.
 10. **Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Makarova E.S., Shetnev A.A., Panova V.A., Suponitsky K.Yu.** A condensation of Biginelli products with 1,3-benzenediols: a facile access to diastereomerically pure hexahydro-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidin-5-ones // *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4, no. 33. P. 9550-9555. DOI: 10.1002/slct.201901997. URL: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/slct.201901997>
 11. **Макарова Е.С., Кабанова М.В., Филимонов С.И., Шетнев А.А., Супоницкий К.Ю.** Синтез и модификация по гидроксильной группе замещенных гексагидро-2H-хромено[4,3-d]пиримидин-2,5-дионов // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022, № 5. С. 1034-1042.
 12. **Филимонов С.И., Макарова Е.С., Чиркова Ж.В., Кабанова М.В.** Диастереомерный состав реакции образования гексагидро-5H-хромено[4,3-d]пиримидин-5-онов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 1. С. 68-75. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>

Поступила в редакцию 28.04.2023

Одобрена после рецензирования 12.05.2023

Принята к опубликованию 29.05.2023