



Научная статья

УДК 547-314

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-4-58-65

СЕЛЕКТИВНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ТЕТРАГИДРОХРОМЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИН-2-ОНОВ

Е. С. Макарова, Ж. В. Чиркова, А. М. Урядова, А. С. Карандеева,
Н. А. Богданова

Елена Сергеевна Макарова, кан. хим. наук, старший преподаватель; Жанна Вячеславовна Чиркова, д-р. хим. наук, профессор; Анастасия Михайловна Урядова, аспирант; Алена Сергеевна Карандеева, аспирант; Наталья Андреевна Богданова, магистрант
Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия
e-mail: makarovaes@ystu.ru

Ключевые слова:
тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-оны, иодистый метил, ангидрид уксусной кислоты, алкилирование, ацилирование

Аннотация. В данной работе представлены результаты синтеза и характеристики семи новых производных тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-онов, полученных путем селективной модификации гидроксильной группы в положении С-8. Реакции алкилирования и ацилирования были успешно использованы для введения заместителей в молекулу, что позволило получить серию новых гетероциклических соединений с выходами до 94 %. Характеристика полученных соединений проведена методами ЯМР-спектроскопии (^1H и ^{13}C), а также масс-спектрометрии.

Для цитирования:

Макарова Е.С., Чиркова Ж.В., Урядова А.М., Карандеева А.С., Богданова Н.А. Селективная модификация тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-онов // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 4. С. 58-65 URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5563/view>

Введение

Хромено[2,3-d]пиримидин-2-оны представляют собой интересную группу гетероциклических соединений, содержащих конденсированные пиримидиновое и дигидропирановое кольца. Производные хромено[2,3-d]пиримидина привлекают значительное внимание благодаря своему разнообразному спектру биологической активности [1-3]. Эти соединения демонстрируют широкий спектр фармакологических свойств, включая противоопухолевую [4, 5], антимикробную [6], противовоспалительную [7, 8], антибактериальную [9] и антиоксидантную активность [10], что делает их многообещающими кандидатами для разработки новых лекарственных препаратов. В связи с этим, постоянный поиск новых, более эффективных и селективных производных хромено[2,3-d]пиримидина остается актуальной задачей современной медицинской химии.

Одним из наиболее эффективных подходов к модификации структуры и, следовательно, свойств хромено[2,3-d]пиримидинов является введение различных заместителей в их ядро [11, 12]. Наличие различных функциональных групп в молекуле



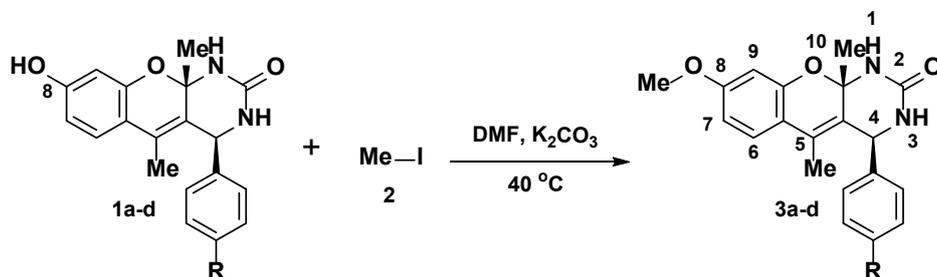
тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-она позволяет проводить целенаправленную модификацию структуры с целью оптимизации фармакологических свойств и снижения токсичности [13]. В частности, модификация гидроксильной группы [14], часто присутствующей в этом классе соединений, является эффективным стратегическим подходом для достижения таких целей. Известно, что изменение электронных и стерических свойств заместителя при гидроксильной группе может существенно влиять на взаимодействие молекулы с биологическими мишенями [15].

Алкилирование и ацилирование представляют собой фундаментальные методы функционализации органических молекул, обусловленные высокой селективностью и простотой реализации, а также позволяющие целенаправленно изменять физико-химические характеристики и биологическую активность соединений. Применение этих реакций к хромено[2,3-d]пиримидинам открывает широкие возможности для создания библиотек производных с разнообразными структурами и потенциально улучшенными фармакологическими профилями [16].

Основная часть

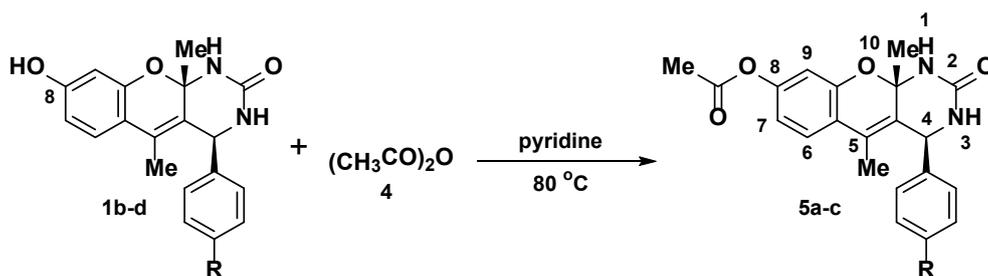
В качестве исходных соединений были использованы тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-оны **1a-d**, синтезированные из продуктов реакции Биджинелли и резорцина по методике [17]. Наличие гидроксильной группы в положении C-8 и двух амидных групп делает их удобными субстратами для изучения селективности модифицирования. На основании литературных данных [18] известно, что гексагидрохромено[4,3-d]пиримидин-2-оны вступают в реакцию алкилирования селективно по гидроксильной группе, однако ацетилирование может приводить к диацетилированному производному, вовлекая одну из амидных групп.

Для проведения реакции алкилирования структур **1a-d** был выбран в качестве алкилгалогенида метилиодид **2**. Реакции проводились в присутствии карбоната калия в диметилформамиде при 40 °С в течение 9-12 часов. В результате были получены новые алкилированные производные тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-онов **3a-d** с выходом до 84%.



1, 3: R = H (**a**), R = Cl (**b**), R = Me (**c**), R = OMe (**d**)

Селективное ацетилирование гидроксильной группы было осуществлено с помощью уксусного ангидрида **4** в присутствии каталитического количества пиридина в условиях без растворителя при температуре 80 °С и времени реакции 1,5-3 часа, что привело к образованию производных **5a-c**.



1: R = Cl (**b**), R = Me (**c**), R = OMe (**d**); 5: R = Cl (**a**), R = Me (**b**), R = OMe (**c**)

Реакции протекали с хорошими выходами от 57 % до 94 %.

Нами установлено, что реакции алкилирования и ацилирования тетрагидрохромено[2,3-d]пиримидин-2-онов **3a-d** в выбранных условиях протекают селективно по гидроксильной группе в отличие от аналогичных реакций хромено[4,3-d]пиримидин-2-онов [18].

Условия реакций и выход для соединений **3a-d** и **5a-c** приведены в таблице 1.

Таблица 1. Время реакций и выход продуктов 3 и 5

№	R	Соединения 3			Соединения 5		
			Время реакции, ч	Выход, %		Время реакции, ч	Выход, %
1	H	a	9	83			
2	4-Cl	b	10	84	a	1,7	89
3	4-Me	c	12	82	b	2	94
4	4-MeO	d	11	70	c	2,8	57

Полученные соединения **3** и **5** были очищены методом перекристаллизации из изопропилового спирта и охарактеризованы с помощью современных спектроскопических методов. В ИК-спектрах полученных структур наблюдалось исчезновение сигналов 3330-3300 cm^{-1} гидроксильной группы, а в случае ацелированных производных **5** появлялись также сигналы сложноэфирной карбоксильной группы в области 1761-1759 cm^{-1} .

^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия показала характерные сигналы, подтверждающие успешное введение соответствующих заместителей. В частности, появление синглета в области 2.27 – 2.29 м.д. в спектре ^1H ЯМР свидетельствовало о наличии ацетильной группы в соединениях **5**, а синглета в области 3.72 - 3.75 м.д. отражало успешное введение алкильного фрагмента в структурах **3**.

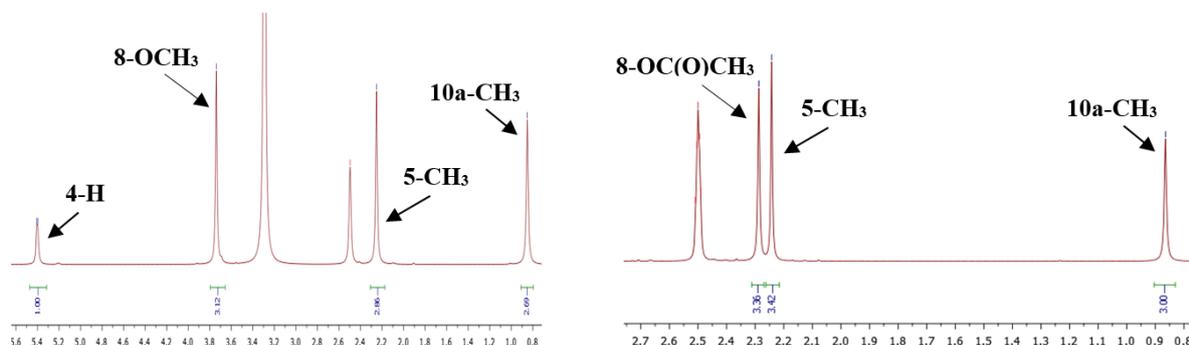


Рис. 1. Фрагменты ^1H ЯМР спектров соединений **3a** (слева) и **5a** (справа)



Масс-спектрометрический анализ зафиксировал молекулярные массы полученных соединений, что дополнительно подтвердило их структуру.

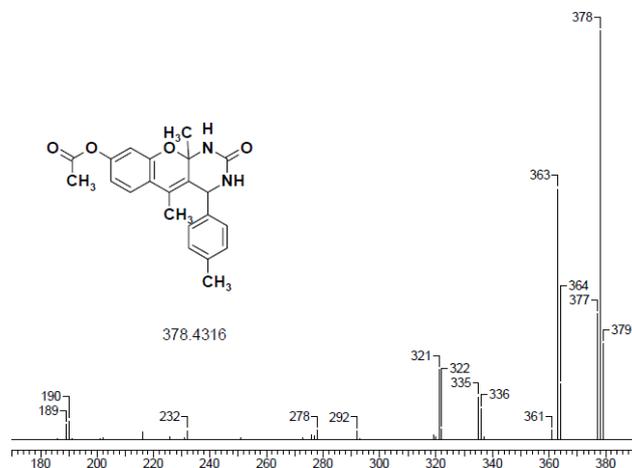


Рис. 2. Фрагмент масс-спектра соединения **5b**

Выводы

Проведено исследование процессов алкилирования и ацетилирования тетрагидрохромено[2,3-*d*]пиримидин-2-онов. Установлено, что реакция алкилирования в присутствии йодистого метила и карбоната калия протекает селективно по гидроксильной группе. В случае ацетилирования под действием уксусного ангидрида также наблюдалось образование моноацелированного продукта в положении С-8.

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. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Silufol 254 UV» с использованием элюента гексан – этилацетат.

Способы синтеза и физико-химические характеристики соединений **1a-d** описаны в [17].

Методика получения **3a-d**

Реакционную смесь, содержащую 1 ммоль тетрагидрохромено[2,3-*d*]пиримидин-2-онов **1a-d**, 2 ммоль йодистого метила **2**, 1,3 ммоль безводного K₂CO₃ в 2 мл ДМФА нагревали до 40 °С и перемешивали 9-12 ч для синтеза соединений **3a-d**. Охлаждали и



выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, несколько раз промывали водой и сушили. Перекристаллизовывали в изопропаноле.

(4R*,10aR*)-5,10a-Диметил-8-метокси-4-фенил-1,3,4,10a-тетрагидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2-он (3a). Выход 280 мг (83%), т.пл. 281-283 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3254 (N-H), 1687 (C=O), 1658, 1620, 1492 (C=C), 1378, 1366 (CH₃), 1164 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.25 (с, 3 H, C(5)CH₃), 3.74 (с, 3 H, C(8)OCH₃), 5.40 (д, 1 H, J = 4.6, C(4)H), 6.38 (д, 1 H, J = 1.8, C(9)H), 6.58 (дд, 1 H, J = 8.7, 1.8, C(7)H), 7.22 - 7.36 (м, 6 H, Ph, C(6)H), 7.38 (с, 1 H, N(3)H), 7.41 (с, 1 H, N(1)H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д.): 14.67, 25.96, 52.08, 55.90, 87.00, 102.17, 107.83, 117.50, 124.48, 125.38, 126.12 (2 C), 126.61, 127.64, 129.04 (2 C), 142.55, 153.62, 155.80, 161.03. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M] (100), 335 [M-H]⁻ (52), 321 [M-15]⁺ (69), 278 (7), 230 (5), 212 (5), 204 (4), 106 (13), 77 (15), 42 (64). Найдено (%): C, 71.27; H, 5.97; N, 8.30. C₂₀H₂₀N₂O₃. Вычислено (%): C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33.

(4R*,10aR*)-5,10a-Диметил-8-метокси-4-(4-хлорфенил)-1,3,4,10a-тетрагидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2-он (3b). Выход 312 мг (84%), т.пл. 274-276 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3235 (N-H), 1690 (C=O), 1656, 1620, 1489 (C=C), 1377, 1366 (-CH₃), 1166 (C-O-C), 1097 (C-Cl). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.86 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.24 (с, 3 H, C(5)CH₃), 3.74 (с, 3 H, C(8)OCH₃), 5.38 (д, 1 H, J = 4.2, C(4)H), 6.37 (д, 1 H, J = 2.4, C(9)H), 6.58 (дд, 1 H, J = 8.8, 2.4, C(7)H), 7.28 (д, 2 H, J = 8.2, C(2',6')H), 7.34 (д, 1 H, J = 8.6, C(6)H), 7.40 - 7.44 (м, 3 H, C(3',5')H, N(3)H), 7.51 (с, 1 H, N(1)H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д.): 14.69, 26.04, 51.63, 55.89, 86.88, 102.14, 107.86, 117.36, 123.96, 125.80, 126.68, 128.09 (2 C), 129.03 (2 C), 132.26, 141.64, 153.62, 155.64, 161.08. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 [M] (46), 369 [M-H]⁻ (15), 355 [M-15]⁺ (44), 312 (13), 246 (28), 230 (58), 216 (16), 203 (79), 188 (33), 140 (100), 77 (24), 42 (42). Найдено (%): C, 64.67; H, 5.14; N, 7.52. C₂₀H₁₉ClN₂O₃. Вычислено (%): C, 64.78; H, 5.16; N, 7.55.

(4R*,10aR*)-5,10a-Диметил-8-метокси-4-(4-метилфенил)-1,3,4,10a-тетрагидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2-он (3c). Выход 287 мг (82%), т.пл. 275-277 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3239 (N-H), 1691 (C=O), 1659, 1620, 1498 (C=C), 1378, 1366 (-CH₃), 1165 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.84 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.23 (с, 3 H, C(5)CH₃), 2.27 (с, 3 H, C(4')CH₃), 3.73 (с, 3 H, C(8)OCH₃), 5.34 (д, 1 H, J = 4.1, C(4)H), 6.36 (д, 1 H, J = 2.5, C(9)H), 6.57 (дд, 1 H, J = 8.6, 2.5, C(7)H), 7.16 (с, 4 H, C(2',3',5',6')H), 7.33 (д, = 8.6, 1 H, C(6)H), 7.40 (с, 1 H, N(3)H), 7.46 (с, 1 H, N(1)H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, δ , м.д.): 14.65, 21.26, 26.02, 51.85, 55.87, 86.98, 102.13, 107.76, 117.50, 124.56, 125.12, 126.04 (2 C), 126.56, 129.58 (2 C), 136.68, 139.53, 153.62, 155.77, 160.96. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 350 [M] (60), 335 [M-15]⁺ (51), 292 (4), 226 (14), 203 (24), 188 (13), 146 (7), 120 (100), 77 (13), 42 (36). Найдено (%): C, 71.84; H, 6.30; N, 7.95. C₂₁H₂₂N₂O₃. Вычислено (%): C, 71.98; H, 6.33; N, 7.99.

(4R*,10aR*)-5,10a-Диметил-8-метокси-4-(4-метоксифенил)-1,3,4,10a-тетрагидро-2H-хромено[2,3-d]пиримидин-2-он (3d). Выход 258 мг (70%), т.пл. 258-260 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3243 (N-H), 1690 (C=O), 1660, 1617, 1510 (C=C), 1378, 1366 (-CH₃), 1166 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, δ , м.д., J/Гц): 0.87 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.23 (с, 3 H, C(5)CH₃), 3.72 (с, 3 H, C(8)OCH₃), 3.73 (с, 3 H, C(4')OCH₃), 5.33 (д, 1 H, J = 4.6, C(4)H),



6.37 (д, 1 H, $J = 2.5$, C(9)H), 6.58 (дд, 1 H, $J = 8.6, 2.5$, C(7)H), 6.92 (д, 2 H, $J = 8.3$, C(3',5')H), 7.18 (д, 2 H, $J = 8.3$, C(2',6')H), 7.33 (д, 1 H, $J = 8.7$, C(6)H), 7.35 (с, 1 H, N(3)H), 7.42 (с, 1 H, N(1)H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 14.57, 26.05, 51.59, 55.74, 55.89, 86.99, 102.16, 107.80, 114.43 (2 C), 117.55, 124.61, 125.00, 126.56, 127.26 (2 C), 134.30, 153.63, 155.75, 158.90, 160.98. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M] (100), 335 [M-H]⁻ (40), 351 (44), 335 (3), 308 (2,5), 204 (5), 136 (11), 42 (9). Найдено (%): C, 68.85; H, 6.03; N, 7.61. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 68.84; H, 6.05; N, 7.65.

Методика получения 5а-с

К 1 ммоль тетрагидрохромено[2,3-*d*]пиримидин-2-онов **1b-d** добавляли 2 мл уксусного ангидрида **4** и 50 мкл пиридина, нагревали до 80 °С и перемешивали 1,5-3 ч для синтеза соединений **5а-с**. Охлаждали и выливали в воду. Выпавший осадок отфильтровывали, несколько раз промывали водой и сушили. Перекристаллизовывали в изопропанол.

(4*R**,10*aR**)-5,10а-Диметил-2-оксо-4-(4-хлорфенил)-1,3,4,10а-тетрагидро-2H-хромено[2,3-*d*]пиримидин-8-ил ацетат (**5а**). Выход 356 мг (89%), т.пл. 222-224 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3214 (N-H), 1759 (O-C(=O)CH₃), 1678 (C=O), 1658, 1610, 1489 (C=C), 1377, 1367 (-CH₃), 1194 (C-O-C), 1091 (C-Cl). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.24 (с, 3 H, C(5)CH₃), 2.29 (с, 3 H, C(8)COCH₃), 5.43 (д, 1 H, $J = 4.7$, C(4)H), 6.64 (д, 1 H, $J = 2.3$, C(9)H), 6.78 (дд, 1 H, $J = 8.4, 2.3$, C(7)H), 7.29 (д, 2 H, $J = 8.3$, C(3',5')H), 7.45 (д, 2 H, $J = 8.3$, C(2',6')H), 7.47 (д, 1 H, $J = 8.4$, C(6)H), 7.54 (с, 1 H, N(1)H), 7.60 (д, 1 H, $J = 4.6$, N(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 14.69, 21.56, 26.08, 51.89, 87.17, 110.29, 115.35, 122.17, 125.01, 126.06 (2 C), 126.38, 126.89, 129.66 (2 C), 136.82, 139.23, 151.68, 152.97, 155.68, 169.60. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 398 [M] (93), 397 [M-H]⁻ (45), 383 [M-15]⁺ (79), 356 (71), 341 (100), 298 (24), 232 (16), 216 (43), 189 (40), 140 (31), 43 (57). Найдено (%): C, 63.14; H, 4.79; N, 6.98. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 63.24; H, 4.80; N, 7.02.

(4*R**,10*aR**)-5,10а-Диметил-2-оксо-4-(4-метилфенил)-1,3,4,10а-тетрагидро-2H-хромено[2,3-*d*]пиримидин-8-ил ацетат (**5b**). Выход 358 мг (94%), т.пл. 218-220 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3222 (N-H), 1761 (O-C(=O)CH₃), 1678 (C=O), 1655, 1611, 1495 (C=C), 1372, 1366 (-CH₃), 1199 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.24 (с, 3 H, C(5)CH₃), 2.28 (с, 6 H, C(4')CH₃, C(8)COCH₃), 5.38 (д, 1 H, $J = 4.5$, C(4)H), 6.63 (д, 1 H, $J = 2.3$, C(9)H), 6.77 (дд, 1 H, $J = 8.4, 2.3$, C(7)H), 7.29 (д, 2 H, $J = 8.1$, C(3',5')H), 7.45 (д, 2 H, $J = 8.1$, C(2',6')H), 7.46 (д, 1 H, $J = 8.4$, C(6)H), 7.49 (с, 1 H, N(1)H), 7.52 (д, 1 H, $J = 4.6$, N(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 14.73, 21.56, 21.72, 26.09, 51.67, 87.07, 110.34, 115.43, 122.03, 125.69, 126.29, 126.49, 128.11 (2 C), 129.11 (2 C), 132.35, 141.34, 151.79, 152.94, 155.55, 169.58. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 [M] (100), 377 [M-H]⁻ (31), 363 [M-15]⁺ (61), 335 (10), 321 (17), 292 (2), 232 (2), 190 (5), 120 (12), 43 (33). Найдено (%): C, 69.71; H, 5.83; N, 7.36. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40.

(4*R**,10*aR**)-5,10а-Диметил-2-оксо-4-(4-метоксифенил)-1,3,4,10а-тетрагидро-2H-хромено[2,3-*d*]пиримидин-8-ил ацетат (**5с**). Выход 226 мг (57%), т.пл. 212-214 °С. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3220 (N-H), 1759 (O-C(=O)CH₃), 1677 (C=O), 1652, 1610, 1507 (C=C), 1378, 1366 (-CH₃), 1196 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 (с, 3 H, C(10a)CH₃), 2.24 (с, 3 H, C(5)CH₃), 2.27 (с, 3 H, C(8)COCH₃), 3.73 (с, 3 H, C(4')OCH₃),



5.37 (д, 1 H, $J = 4.5$, C(4)H), 6.63 (д, 1 H, $J = 2.3$, C(9)H), 6.77 (дд, 1 H, $J = 8.4$, 2.3, C(7)H), 6.93 (д, 2 H, $J = 8.5$, C(3',5')H), 7.19 (д, 2 H, $J = 8.5$, C(2',6')H), 7.45 (д, 1 H, $J = 8.4$, C(6)H), 7.47 (с, 1 H, N(1)H), 7.50 (д, 1 H, $J = 4.6$, N(3)H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, δ , м.д.): 14.64, 21.56, 26.10, 51.61, 55.74, 87.16, 110.29, 114.48 (2 C), 115.34, 122.18, 124.87, 126.36, 126.92, 127.26 (2 C), 133.97, 151.67, 152.96, 155.64, 158.96, 169.60. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 [M] (53), 393 [M-H]⁻ (6), 351 (5), 337 (5), 232 (3), 190 (10), 136 (91), 60 (11), 43 (100). Найдено (%): C, 66.87; H, 5.59; N, 7.06. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено (%): C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. **Costa M., Dias T. A., Brito A., Proença F.** Biological importance of structurally diversified chromenes // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 123. P. 487-507. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.07.057. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523416306201> (дата обращения 08.10.2024).
2. **Laitonjam W., Thiyam M., Laitonjam W.S., Haobam R.** Synthesis and screening for antioxidant and cytotoxic activities of novel 2-thioxobenzo[f]chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-ones derived by cetylpyridinium chloride catalyzed multicomponent reactions in aqueous micellar media // *Indian J. Chem. Sec. B (IJC-B)*. 2021. Vol. 60, Iss. 9. P. 1243-1257. URL: <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/60> (дата обращения 08.10.2024).
3. **Halawa A.H., Elaasser M.M., El Kerdawy A.M., Abd El-Hady A. M. A. I., Emam H.A., El-Agrody A.M.** Anticancer activities, molecular docking and structure-activity relationship of novel synthesized 4H-chromene, and 5H-chromeno [2,3-d]pyrimidine candidates // *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26, Iss. 10. P. 2624-2638. DOI: 10.1007/s00044-017-1961-3. URL: <https://tohoku.elsevierpure.com/en/publications/anticancer-activities-molecular-docking-and-structureactivity-rel> (дата обращения 08.10.2024).
4. **Oh S., Young Lee J., Choi I., Ogier A., Kwon D.Y., Jeong H., Son S.J., Kim Y., Kwon H., Park S., Kang H., Kong K., Ahn S., Nehrbass U., Kim M.J., Song R.** Discovery of 4H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-one derivatives as senescence inducers and their senescence-associated antiproliferative activities on cancer cells using advanced phenotypic assay // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 209. P. 112550. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112550. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523420305225> (дата обращения 08.10.2024).
5. **Oliveira-Pinto S., Pontes O., Lopes D., Sampaio-Marques B., Costa M.D., Carvalho L., Gonçalves C.S., Costa B.M., Maciel P., Ludovico P., Baltazar F., Proença F., Costa M.** Unravelling the anticancer potential of functionalized chromeno[2,3-b]pyridines for breast cancer treatment // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 100. P. 103942. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103942. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206820> (дата обращения 08.10.2024).
6. **Moustafa A.H., Mohammed S.M., Abd El-Salam E.A., El-Sayed H.A.** Synthesis and Antimicrobial Activity of New 3H-Chromeno[2,3-d]pyrimidine Derivatives // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. iss. 8. P. 1566-1572. DOI: 10.1134/S1070363220080277. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363220080277> (дата обращения 10.10.2024).
7. **Sharma P.K., Sharma H.P., Chakole C.M., Pandey J., Chauhan M.K.** Application of Vitamin E TPGS in ocular therapeutics – attributes beyond excipient // *J. Indian Chem. Soc.* 2022. Vol. 99, Iss. 3. P. 100387. DOI: 10.1016/j.jics.2022.100387. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0019452222000498> (дата обращения 11.10.2024).
8. **Pandey A., Pandey A., R. Dubey R., Kant R., Pandey J.** Synthesis and computational studies of potent antimicrobial and anticancer indolone scaffolds with spiro cyclopropyl moiety as a novel design element // *J. Indian Chem. Soc.* 2022. Vol. 99. iss. 7. P. 100539. DOI: 10.1016/j.jics.2022.100539. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0019452222002011> (дата обращения 09.10.2024).
9. **Hamid A.M.A., El-Sayed H.A., Mohammed S.M., Moustafa A.H., Morsy H.A.** Functionalization of 1,2,3-Triazole to Pyrimidine, Pyridine, Pyrazole, and Isoxazole Fluorophores with Antimicrobial Activity // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90, Iss. 3. P. 476-482. DOI: 10.1134/S1070363220030226. URL: <https://link.springer.com/article/10.1134/S1070363220030226> (дата обращения 08.10.2024).



10. Zhang, X. F., Xie, L., Liu, Y., Xiang, J. F., Li, L., Tang, Y. L. Molecular interaction and energy transfer between human serum albumin and bioactive component Aloe dihydrocoumarin // *J. Mol. Struct.* 2008. Vol. 888, Iss. 1-3. P. 145-151. DOI: 10.1016/j.molstruc.2007.11.051. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022286007007971> (дата обращения 08.10.2024).
11. Maresca A., Temperini C., Pochet L., Masereel B., Scozzafava A., Supuran C. T. Deciphering the mechanism of carbonic anhydrase inhibition with coumarins and thiocoumarins // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53, Iss. 1. P. 335-344. DOI: 10.1021/jm901287j. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm901287j> (дата обращения 11.10.2024).
12. Чиркова Ж.В., Макарова Е.С., Урядова А.М., Филимонов С.И., Шалабанова М.С., Ивановский С.А. Аминолиз гексагидрохромено[4,3-*d*]пиримидин-2,5-дионов // *От химии к технологии шаг за шагом.* 2024. Т. 5, вып. 1. С. 40-47. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5007/view> (дата обращения 08.10.2024). [Chirkova Zh.V., Makarova E.S., Uryadova A.M., Filimonov S.I., Shalabanova M.S., Ivanovsky S.A. Aminolysis of hexahydrochromeno[4,3-*d*]pyrimidine-2,5-diones // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step.* 2024. Vol. 5. iss. 1. P. 114-121 [online]. Available at: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5007/view> (дата обращения 08.10.2024).
13. Bajire S.K., Prabhu A., Bhandary Y.P., Irfan K.M., Shastry R.P. 7-Ethoxycoumarin rescued *Caenorhabditis elegans* from infection of COPD derived clinical isolate *Pseudomonas aeruginosa* through virulence and biofilm inhibition via targeting Rhl and Pqs quorum sensing systems // *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2023. Vol. 39, Iss. 8. P. 208. DOI: 10.1007/s11274-023-03655-8. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11274-023-03655-8> (дата обращения 08.10.2024).
14. Fatykhov R.F., Chupakhin, O.N., Inyutina A.K., Khalymbadzha I.A. Synthetic Approaches to Unsymmetrically Substituted 5,7-Dihydroxycoumarins // *Synthesis.* 2020. Vol. 52, Iss. 5. P. 660-672. DOI: 10.1055/s-0039-1690780. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1690780> (дата обращения 12.10.2024).
15. Sai Priya T., Ramalingam V., Suresh Babu K. Natural products: A potential immunomodulators against inflammatory-related diseases // *Inflammopharmacology.* 2024. Vol. 32, Iss. 5. P. 2821-2859. DOI: 10.1007/s10787-024-01562-4. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-024-01562-4> (дата обращения 13.10.2024).
16. Fu Z., Zhang L., Hang S., Wang S., Li N., Sun X., Wang Z., Sheng R., Wang F., Wu W., Guo, R. Synthesis of coumarin derivatives: a new class of coumarin-based G protein-coupled receptor activators and inhibitors // *Polymers.* 2022. Vol. 14, Iss. 10. P. 2021. DOI: 10.3390/polym14102021. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4360/14/10/2021> (дата обращения 12.10.2024).
17. Makarova E.S., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Chirkova Z.V., Ivanovsky S.A., Shetnev A.A., Suponitsky K.Y. Regioselective synthesis of substituted tetrahydrochromeno[2,3-*d*]pyrimidin-2-ones and-pyrimidine-2-thiones. // *Russ. Chem. Bull.* 2023. Vol. 72, Iss. 6. P. 1454-1465. DOI: 10.1007/s11172-023-3920-0. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11172-023-3920-0> (дата обращения 14.10.2024).
18. 18. Makarova E.S., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Shetnev A.A., Suponitsky K.Yu. Synthesis of substituted hexahydro-2*H*-chromeno[4,3-*d*]pyrimidine-2,5-diones and their modification at the hydroxy group // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71, Iss. 5. P. 1034-1042. DOI: 10.1007/s11172-022-3505-3. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11172-022-3505-3/> (дата обращения 14.10.2024).

Поступила в редакцию 06.11.2024

Одобрена после рецензирования 19.11.2024

Принята к опубликованию 19.11.2024