



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 2. С. 159–165

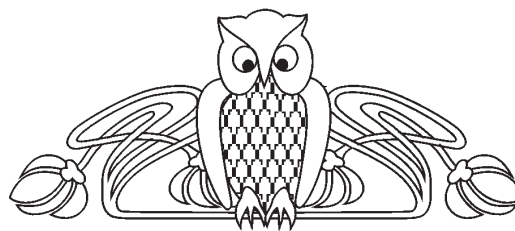
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2023, vol. 23, iss. 2, pp. 159–165

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-159-165>, EDN: BUMKGQ

УДК 547.875

Циквалон в синтезе азот-, кислородсодержащих гетероциклов



Д. А. Рогов ✉, А. П. Кривенько

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Рогов Данила Александрович, магистр кафедры органической и биоорганической химии Института химии, danila_rogov_2015@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7395-0173>

Кривенько Аделъ Павловна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, krivenko@info.sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

Аннотация. Циквалон является аналогом куркумина (ЕЕ-конформация), проявляет широкий спектр биологической активности (антиоксидантная, гепатопротекторная, мембраностабилизирующая, противоязвенная) и используется в медицинской практике как желчегонное средство. Известны многочисленные способы получения циквалона, в том числе промышленные, однако его реакции изучены намного меньше. Осуществлены некоторые реакции циквалона с N, C-нуклеофилами (гидразины, малонитрил). Совершенно не изученными оставались реакции с гетариламинами, которые могли привести к синтезу соединений, включающих фармакофорные фрагменты. Нами использован циквалон в качестве субстрата для синтеза азот-, кислородсодержащих гетеросистем ряда хромопиримидина, аминокроменкарбонитрила, индазола, триазолохиназолина. Строение полученных новых веществ установлено спектральными методами (ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C , НМВС, HSQC). Предложены схемы образования продуктов реакции.

Ключевые слова: циквалон, хроменпиримидиноны, 2-амино-4Н-хроменкарбонитрилы, азолахиназолины, конденсация, ацилирование, спектры

Для цитирования: Рогов Д. А., Кривенько А. П. Циквалон в синтезе азот-, кислородсодержащих гетероциклов // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 2. С. 159–165. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-159-165>, EDN: BUMKGQ

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

Cycvalone in the synthesis of nitrogen-, oxygen-containing heterocycles

Д. А. Rogov ✉, А. P. Krivenko

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Danila A. Rogov, danila_rogov_2015@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-7395-0173>

Adel P. Krivenko, krivenko@info.sgu.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3277-4556>

Abstract. Cycvalone is an analogue of curcumin (EE conformation), exhibits a wide range of biological activity (antioxidant, hepatoprotective, membrane stabilizing, anti-ulcer) and is used in medical practice as a choleric. Numerous methods of producing cycvalone are known, including industrial ones, but its reactions have been studied much less. Some reactions of cycvalone with N, C-nucleophiles (hydrazines, malononitrile) have been carried out. Reactions with getarylamine that could lead to the synthesis of compounds including pharmacophore fragments remained completely unexplored. We have used cycvalone as a substrate for the synthesis of nitrogen-, oxygen-containing heterosystems of a number of chromenopyrimidine, aminochromencarbonitrile, indazole, triazoloquinazoline. The structure of the obtained new substances has been established by spectral methods (IR, NMR). Schemes of formation of reaction products have been proposed.

Keywords: cycvalone, chromenpyrimidinones, 2-amino-4H-chromencarbonitriles, azoloquinazolines, condensation, acylation, spectra

For citation: Rogov D. A., Krivenko A. P. Cycvalone in the synthesis of nitrogen-, oxygen-containing heterocycles. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 2, pp. 159–165 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-2-159-165>, EDN: BUMKGQ

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)



Введение

Циквалон (Е,Е 2,6-ди-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)циклогексан-он) является структурным аналогом куркумина и применяется в медицинской практике как желчегонное и противовоспалительное средство [1–5]. Синтез циквалона основан на кротоновой конденсации циклогексанона и 4-гидрокси-3-метоксибензальдегида. Реакции циквалона с гетариламинами ранее не изучались. Известна единственная реакция циквалона с С-нуклеофильным реагентом (малононитрилом), которая осуществлялась при кипячении реагентов в ДМФА в условиях основного катализа (пиридин). Практическая значимость, препаративная доступность и наличие нескольких реакционных центров предопределяют постановку исследований по модификации циквалона. Нами осуществлено построение на его основе азот-, кислородсодержащих гетероциклов посредством взаимодействия по модифицированной методике с С- (малононитрил) и N- (3-амино-1,2,4-триазол) нуклеофильными реагентами и изучены реакции новых веществ.

Материалы и методы

Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensystem GmbH, Германия). Спектры ЯМР ^1H (400 МГц), ^{13}C (100 МГц), HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ и HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) в $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ для соед. 4 и в CD_3Cl для соед. 3, 6, 7, внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определяли в открытом капилляре. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью ТСХ на пластинках FlukaSilicagel/TLC-cards 254 nm, проявляли в УФ-свете и парах йода; элюент – гексан : этилацетат : хлороформ = 2:2:1.

ИК-спектры сняты на ИК-фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках КВг.

УЗ-ванна УЗВ-2.8 с ультразвуковой мощностью 230 Вт, мощностью нагрева 130 Вт, частотой ультразвукового сигнала 35 кГц.

2,6-Ди-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)циклогексанон (1) получен по методике [6].

4-(7-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиден)-

3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенол (2) получен по методике [7].

4-(7-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиден)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота (3).

0,2 г (0,5 ммоль) 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенола (2) растворяют в 1 мл бензола, приливают раствор 0,3 г (3 ммоль) малеинового ангидрида в 1 мл бензола и выдерживают при комнатной температуре и постоянном перемешивании 30–40 мин. Полученную массу промывают изопропиловым спиртом, сушат на воздухе. Выход 0,09 г (40%). Кристаллы желтого цвета, $t_{\text{пл}}$ 185–187°C.

ЯМР ^1H спектр δ м.д.: 5.07–5.09 (д. H^3), 3.08–3.20 (м. $\text{H}^{3\text{a}}$), 1.58–1.64 (м. H^5), 1.96–2.00 (м. H^5), 1.73–1.85 (м. H^4), 2.19–2.27 (м. H^4), 2.51–2.58 (м. H^6), 3.84, 3.89 (с. OCH_3), 7.57, 7.93 (с. OH), 6.98 (с. $=\text{CH}$), 7.35 (с. COOH), 6.80–7.21 (м. C_6H_3), 6.33–6.37 (д. H^3), 7.49–7.53 (д. H^2).

ЯМР ^{13}C спектр δ м.д.: 68.26 (C^3), 57.30 ($\text{C}^{3\text{a}}$), 123.33 ($\text{C}=\text{CH}$), 134.66 (C^3), 129.31 (C^2), 163.56 (C^1), 164.11 (COOH), 55.36 (OCH_3).

HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ спектр δ м.д./м.д.: 5.07/68.26 (H^3/C^3), 3.17/55.36 ($\text{H}^{3\text{a}}/\text{C}^{3\text{a}}$), 6.33/134.66 (H^3/C^3), 7.51/129.31 (H^2/C^2).

HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ спектр δ м.д./м.д.: 6.33/164.19 (H^3/C^1), 7.51/164.19 (H^2/C^1).

Найдено, %: С 65,27; Н 5,44; N 5,86 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 64,88; Н 4,94; N 5,96.

4-(5-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*]хиназолин-9-ил)-2-метоксифенол (4)

0,37 г (1 ммоль) циквалона 1, 0,08 г (1 ммоль) 1,2,4-триазол-3-амин помещают в круглодонную колбу с обратным холодильником, приливают 5 мл диметилформамида и кипятят 13 ч. Полученную массу промывают спиртом, сушат на воздухе. Выход 0,18 г (40%). Кристаллы коричневого цвета, $t_{\text{пл}}$ 238–240°C.

ЯМР ^1H спектр δ м.д.: 5.76 (с. H^9), 8.26 (с. H^2), 8.92 (с. H^4), 3.89, 3.94 (с. OCH_3), 8.41, 8.55 (с. OH), 1.70–2.86 (м. $\text{CH}_{(\text{алиц})}$)

ЯМР ^{13}C спектр δ м.д.: 55.34, 55.41 (OCH_3), 63.67 (C^9), 122.97 (C^1), 114.04–123.74 (C_6H_3), 132.70 (C^2).



HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ спектр δ м.д./м.д.: 5.75/63.68 (H^9/C^9), 8.26/132.70 (H^2/C^2).

HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ спектр δ м.д./м.д.: 5.75/132.70 (H^9/C^2).

Найдено, %: С 66,34; Н 6,03; N 12,89 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4$. Вычислено, %: С 65,79; Н 5,36; N 12,93.

2-Амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (5)

0,37 г (1 ммоль) циквалона **1**, 0,07 г (1 ммоль) малонитрила растворяют в 8 мл этилового спирта, добавляют 3 капли триэтиламина и выдерживают в ультразвуковой ванне при 60°C 4 ч. Выход 0,35 г (80%). Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}}$ 169–171°C. Лит. данные: $t_{\text{пл}}$ 169–171 °C [7].

2-Ацетиламино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (6)

0,22 г (0,5 ммоль) 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (5), 0,51 г (5 ммоль) уксусного ангидрида и 0,1 мл пиридина кипятят при перемешивании 7 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом и сушат на воздухе. Выход 0,06 г (28%). Кристаллы желтого цвета, $t_{\text{пл}}$ 125–127°C.

ЯМР ^1H спектр δ м.д.: 2.01–2.11 (м. H^7), 2.59–2.77 (м. H^6), 4.41 (с. H^4), 2.49 (с. H^2), 2.49 (с. H^2), 7.05 (с. NH).

ЯМР ^{13}C спектр δ м.д.: 24.97 (C^2), 128.64 (=C-N), 113.89 (CN), 169.18 (C^1).

Найдено, %: С 68,34; Н 5,52; N 5,90

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено, %: С 68,10; Н 5,23; N 5,42.

9-(4-Гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-он (7)

К 0,22 г (0,5 ммоль) 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрила (5), приливают 0,51 г (5 ммоль) уксусного ангидрида, добавляют 2 капли концентрированной серной кислоты и кипятят при перемешивании 30 мин. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 0,10 г (42%). Бесцветные кристаллы, $t_{\text{пл}}$ 247–249°C.

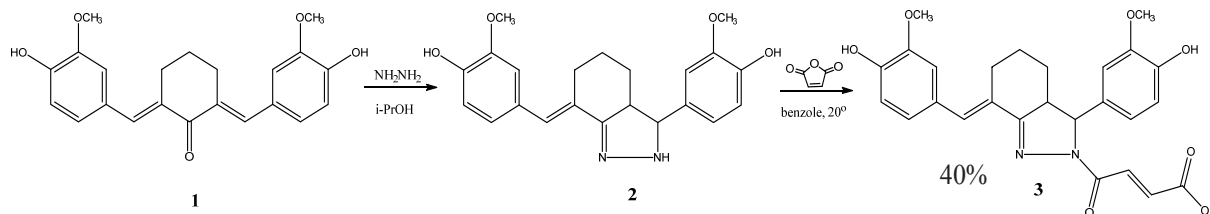
ЯМР ^1H спектр δ м.д.: 4.41 (с. H^5), 2.08–2.12 (м. H^6), 2.65–2.80 (м. H^7), 1.62–1.68 (м. H^8), 12.74 (с. H^3).

ЯМР ^{13}C спектр δ м.д.: 21.31 (CH_3), 27.59 (C^8), 27.13 (C^7), 22.36 (C^6), 41.23 (C^5), 157.82 (C^2), 129.65 (C^9), 165.18 (C^4).

Найдено, %: С 68,34; Н 5,52; N 5,90 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено, %: С 68,14; Н 5,28; N 5,17.

Результаты и их обсуждение

Полученный ранее 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-3-метоксифенол (2) [8] впервые был подвергнут ацилированию с использованием малеинового ангидрида (перемешивание реагентов в бензоле при комнатной температуре) для получения водорастворимой формы, что важно для изучения биоактивности. В результате была получена 4-(7-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2Н-индазол-2-ил)-4-оксобут-2-еновая кислота (3).



В ИК-спектре соединения **3** присутствуют полосы валентных колебаний групп OH (3500–3300 cm^{-1}), связанная OH (2925–2852 cm^{-1}),

C=C-COOH (1715 cm^{-1}), N-C=O (1509 cm^{-1}), C=N (1621 cm^{-1}); в спектре ЯМР ^1H обнаруживаются сигналы протонов -CH(a)=CH(b) малеинового

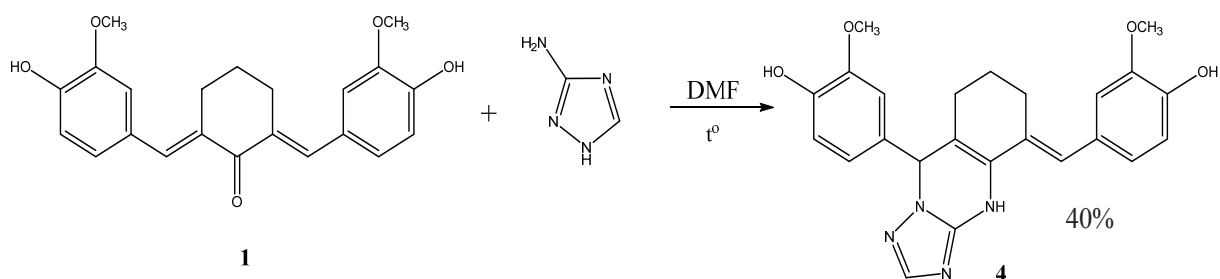


фрагмента (д. 6.33–6.37 (а), д. 7.49–7.53 (б) м.д.) и карбоксильной группы (с. 7.35 м.д.); в спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы атомов углерода малиевого фрагмента (123.33, 129.31, 134.66 м.д.), карбонильной (163.56 м.д.), карбоксильной (164.11 м.д.) групп. В двумерном спектре HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ключевыми являются корреляции протонов $-\text{CH}(\text{a})=\text{CH}(\text{b})$ с атомами углерода малиевого фрагмента (6.33 м.д./134.66 (а), 7.51 м.д./129.31 м.д. (б)), а HMBC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ – корреляции протонов фрагмента $-\text{CH}(\text{a})=\text{CH}(\text{b})$ с атомом углерода карбоксильной группы (6.33 м.д./164.19 м.д. (а), 7.51 м.д./164.19 м.д. (б)).

Наличие сигналов ОН-группы в ИК- (3500–3300 cm^{-1}) и ЯМР ^1H (с. 7.57, 7.93 м.д.) спектрах

свидетельствует об избирательном малиенировании NH-группы пиразольного цикла, не затрагивая гидроксильной группы бензольного фрагмента, что можно объяснить мягкими условиями реакции (комнатная температура) и более высокой нуклеофильностью атома азота.

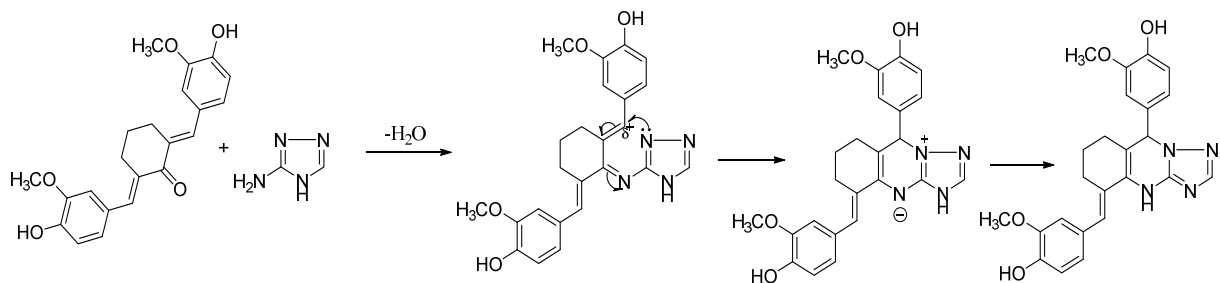
Полагая провести модификацию субстрата **1** посредством введения фармакофорного триазольного фрагмента, мы впервые провели конденсацию циквалона с 3-амино-1,2,4-триазолом (кипячение реагентов в диметилформамиде). При этом получен 4-(5-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4,5,6,7,8,9-гексагидро-[1,2,4]триазоло[5,1-b]хиназолин-9-ил)-2-метоксифенол (**4**).



В ИК-спектре соединения **4** присутствуют полосы валентных колебаний триазольного фрагмента (1590, 1511 cm^{-1}); в ЯМР ^1H спектре ключевым сигналами являются протоны H_9 (с. 5,75 м.д.), H_2 (с. 8,22 м.д.); в ЯМР ^{13}C спектре атомы углерода C_9 (63,68 м.д.) и sp^2 -гибридный C_2 (132,70 м.д.). В двумерном спектре HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ корреляции протона H_9 с атомом углерода C_9 (5,75/63,68 м.д./м.д.) и протона H_2 с атомом углерода C_2 (8,26/132,70 м.д./м.д.), в HMBC

$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ корреляция протона H_9 с атомом углерода триазольного цикла C_2 (5,75/132,70 м.д./м.д.).

Формирование пиримидинового кольца, как ключевого фрагмента, образующегося триазолохиназолина, вероятно, протекает как нуклеофильное замещение оксо-группы при первичной нуклеофильной атаке NH_2 -группы реагента по карбонильному атому углерода с последующей азоциклизацией и изомеризацией.



Реакции циквалона с C-нуклеофилами описаны на примере синтеза 2-амино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-

хромен-3-карбонитрила (**5**) [8] (ДМФА, пиперидин, 24 ч, выход 40%).

Мы осуществили синтез этого соединения по модифицированной методике при ультра-



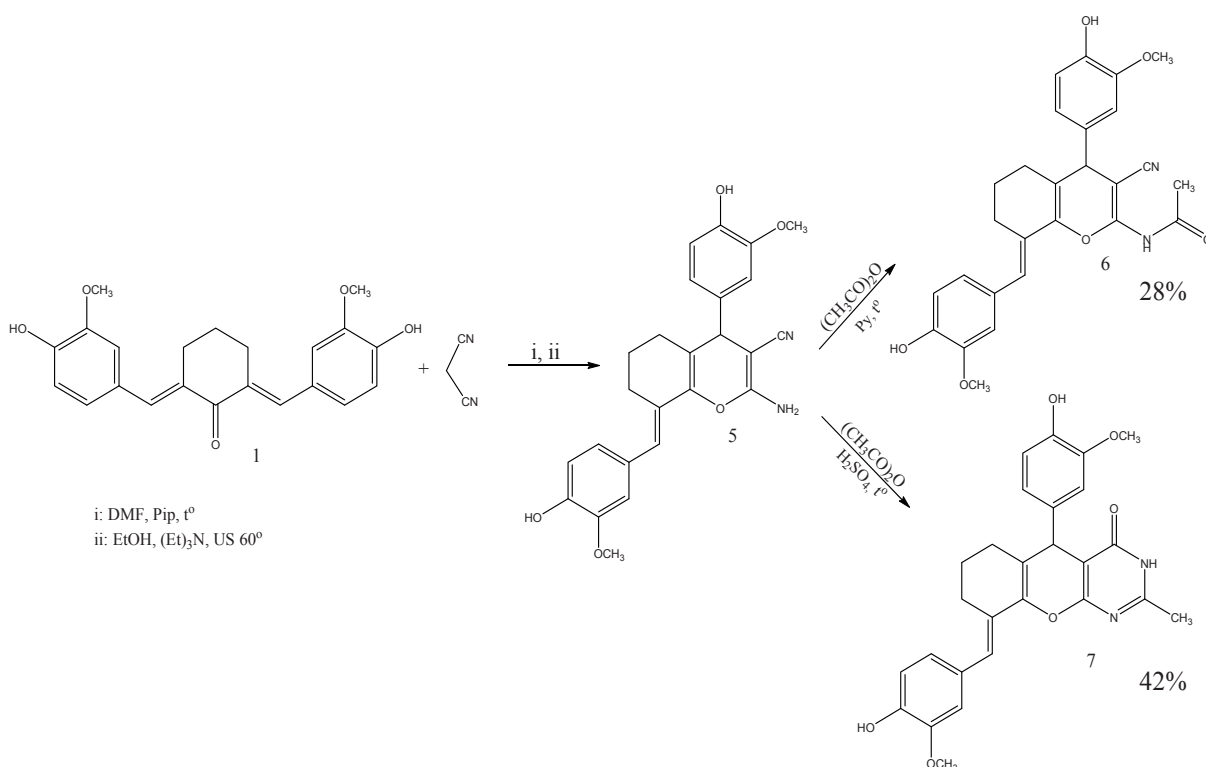
звуковой активации в этаноле в условиях основного катализа (триэтиламин), что позволило повысить выход продукта в 2 раза (с 40 до 80%) и резко сократить время реакции с 24 ч до 4. Константы полученного соединения полностью совпали с литературными [7].

Наличие в продукте **5** циано- и аминогруппы предполагает проведение реакций с их участием. Нами осуществлено избирательное N-ацетилирование и аннелирование пиримидинового цикла.

При использовании уксусного ангидрида в условиях основного катализа (пири-

дин) получен 2-ацетиламино-8-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-4-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрил (**6**).

В ИК-спектрах соединения **6** присутствуют полосы валентных колебаний амида I (1605 см^{-1}) и амида II (1636 см^{-1}); в ЯМР ^1H спектре отмечены синглеты протонов NH (7.05 м.д.), H^4 (4.41 м.д.), в спектре ЯМР ^{13}C содержатся сигналы атомов углерода C=O (169.18 м.д.) и метильной группы (24.97 м.д.). В выбранных условиях гидроксильные группы бензольного кольца не затрагиваются.

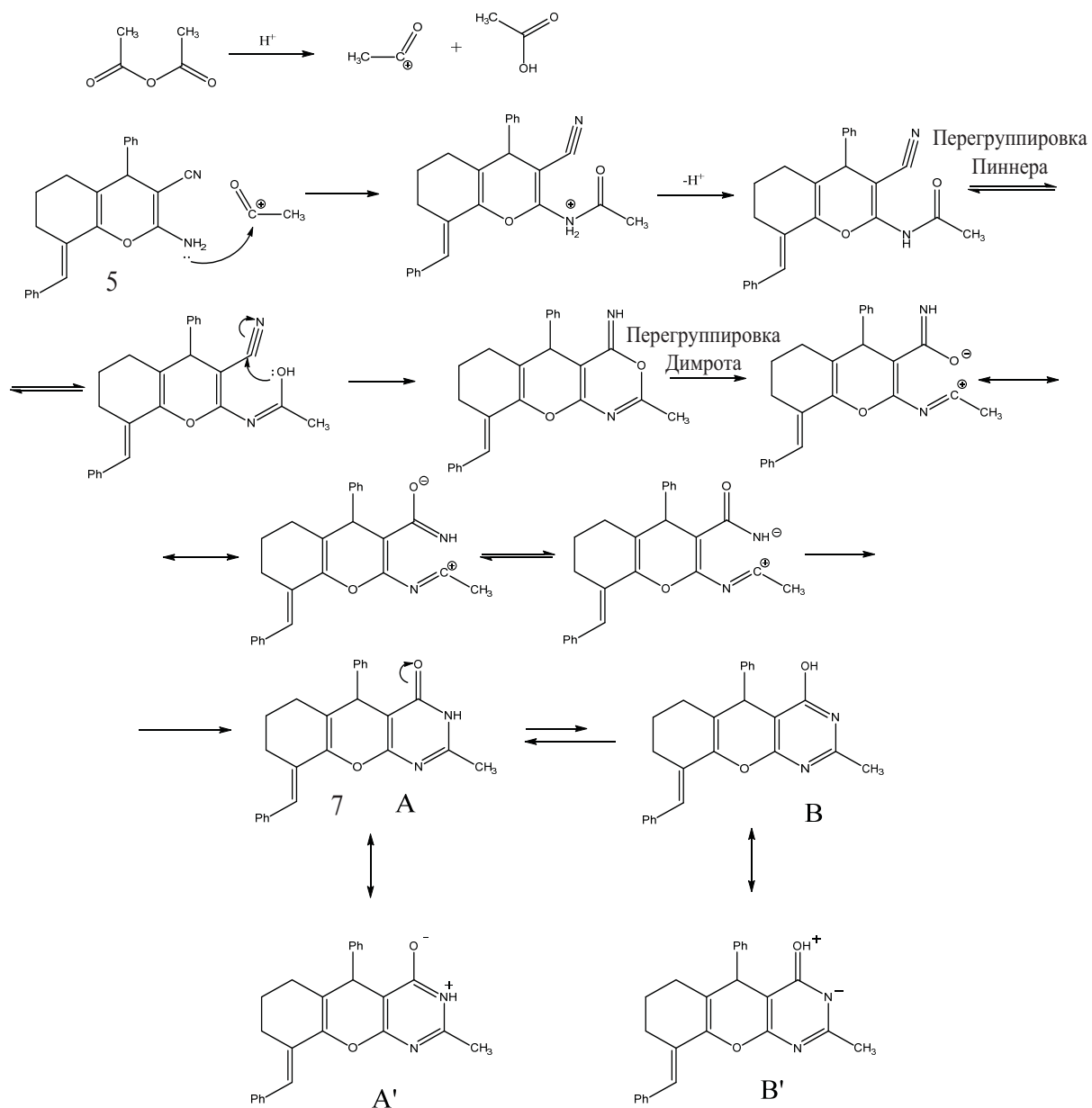


Аннелирование пиримидинового цикла осуществлено с использованием уксусного ангидрида, который выполнял роль циклизующего реагента и растворителя, в условиях кислотного катализа (концентрированная серная кислота) с образованием ранее неопи-санного 9-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-5-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-3,5,6,7,8,9-гексагидро-4Н-хромен[2,3-d]пиримидин-4-она (**6**).

В ИК-спектре соединения **7** присутствуют полосы валентных колебаний амидного фрагмента (1603 см^{-1}), при отсутствии полосы

поглощения цианогруппы, характерной для исходного соединения **5**; в спектре ЯМР ^1H присутствуют синглеты протона NH (12.74 м.д.) и метинового протона пиранового цикла H^5 (4.41 м.д.); в спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углерода метильной группы (21.31 м.д.), C=O группы (165.18 м.д.).

С учетом литературных аналогий [8–10] схема аннелирования пиримидинового цикла предполагает первоначальное N-ацетилирование (**6**) с последующей гетероциклизацией, кетимин-енаминной таутомерией, внутримолекулярной перегруппировкой Пиннера/Димрота.



Спектральные данные свидетельствуют об образовании продукта **7** в лактамной форме **A** по наличию в спектре ЯМР ^1H сигнала протона NH (12.74 м.д.), а в спектре ЯМР ^{13}C сигнала карбонильного атома углерода (165.18 м.д.). Из возможных таутомерных форм **A** (лактимная) и **B** (лактимная) реализуется термодинамически стабильная форма **A'**, в которой отрицательный заряд локализуется на наиболее электроотрицательном атоме кислорода.

Полученные новые соединения содержат в своем составе фармакофорные фрагменты и группы, что предопределяет постановку дальнейших исследований по изучению их биоактивности.

Список литературы

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. М. : Медицина, 1986. Т. 1. 624 с.
2. Dinkova-Kostova A. T., Abeygunawardana C., Talalay P. Chemoprotective properties of phenylpropenoids, bis (benzylidene) cycloalkanones, and related Michael reaction acceptors: Correlation of potencies as phase 2 enzyme inducers and radical scavengers // J. Med. Chem. 1998. Vol. 41, № 26. P. 5287–5296. <https://doi.org/10.1021/jm980424s>
3. Carlson G. L., Hall I. H., Abernethy G. S., Piantadosi C. Cycloalkanones. Antifertility activity // J. Med. Chem. 1973. Vol. 17, № 12. P. 154–159. <https://doi.org/10.1021/jm00258a004>
4. Gafner S., Lee S. K., Cuendet M., Barthelemy S., Vergnes L., Labidalle S. Biologic evaluation of curcumin



- and structural derivatives in cancer chemoprevention model // *Phytochemistry*. 2004. Vol. 65, № 21. P. 2849–2859. [https://doi.org/ 10.1016/j.phytochem.2004.08.008](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.08.008)
5. Симонян М. А., Диб Х., Пашков А. Н., Симонян А. В., Мячина О. В., Островский О. В. Синтез, антирадикальная и антиоксидантная активность циквалона и его аналогов // *Хим. фарм. журнал*. 2007. Т. 41, № 8. С. 7–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2007-41-8-7-10>
 6. Патент 2088569 Российская Федерация, МПК C07C49/743, C07C49/747 (2006.01) тема: №94033536: заявл. 12.09.1994: опубл. 27.08.1997 / Симонян А. В. – 1 с. : ил. – Текст: непосредственный
 7. Bayomi S. M., El-Kashef H. A., El-Ashmawy M. B. Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents // *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22, № 3. P. 1147–1162. [https://doi.org/ 10.1016/j.ejmech.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.014)
 8. Moutafa 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]pyrimidines Derivatives // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90, № 8. P. 1566–1672. [https://doi.org/ 10.1134/S1070363220080277](https://doi.org/10.1134/S1070363220080277)
 9. Fayed A. A., El-Manawaty M. A., Yousif N. M. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel chromenes and chromene(2,3-d)pyrimidines // *J. Appl. Pharm. Science*. 2020. Vol. 10, № 12. P. 35–43. [https://doi.org/ 10.7324/JAPS.2020.101205](https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.101205)
 10. Karimi N., Davoodnia A. Synthesis of new 3H-chromeno[2,3-d]pyrimidine-4,6(5H,7H)-diones via the tandem intramolecular Pinner/Dimroth rearrangement // *Heterocyclic Communications*. 2018. Vol. 24, № 1. P. 31–35. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0228>
 3. Carlson G. L., Hall I. H., Abernethy G. S., Piantadosi C. Cycloalkanones. Antifertility activity. *J. Med. Chem.*, 1973, vol. 17, no. 12, pp. 154–159. <https://doi.org/10.1021/jm00258a004>
 4. Gafner S., Lee S. K., Cuendet M., Barthelemy S., Vergnes L., Labidalle S. Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model. *Phytochemistry*, 2004, vol. 65, no. 21, pp. 2849–2859. [https://doi.org/ 10.1016/j.phytochem.2004.08.008](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.08.008)
 5. Simonyan M. A., Dib H., Pashkov A. N., Simonyan A. V., Myachina O. V., Ostrovsky O. V. Synthesis, antiradical and antioxidant activity of cycvalone and its analogues. *Chem. Farm. Journal*, 2007, vol. 41, no. 8, pp. 7–10 (in Russian). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2007-41-8-7-10>
 6. Patent 2088569 Russian Federation, IPC C07C 49/743, C 07C 49/747 (2006.01) Subject: №94033536: application 12.09.1994: publ. 27.08.1997 / Simonyan A. V. – 1 p.: ill. – Text: direct.
 7. Bayomi S. M., El-Kashef H. A., El-Ashmawy M. B. Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents. *Med. Chem. Res.*, 2013, vol. 22, no. 3, pp. 1147–1162. [https://doi.org/ 10.1016/j.ejmech.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.014)
 8. Moutafa 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]pyrimidines Derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2020, vol. 90, no. 8, pp. 1566–1672. [https://doi.org/ 10.1134/S1070363220080277](https://doi.org/10.1134/S1070363220080277)
 9. Fayed A. A., El-Manawaty M. A., Yousif N. M. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel chromenes and chromene(2,3-d)pyrimidines. *J. Appl. Pharm. Science*, 2020, vol. 10, no. 12, pp. 35–43. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2020.101205>
 10. Karimi N., Davoodnia A. Synthesis of new 3H-chromeno[2,3-d]pyrimidine-4,6(5H,7H)-diones via the tandem intramolecular Pinner/Dimroth rearrangement. *Heterocyclic Communications*, 2018, vol. 24, no. 1, pp. 31–35. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0228>

References

1. Mashkovsky M. D. *Lekarstvennye sredstva: v 2 t.* [Medicines: in 2 vols.]. Moscow, Publishing House of Medicine, 1986. 624 p. (in Russian).
2. Dinkova-Kostova A. T., Abeygunawardana C., Tala-lay P. Chemoprotective properties of phenylpropenoids, bis (benzylidene) cycloalkanones, and related Michael

Поступила в редакцию 22.02.23; одобрена после рецензирования 02.03.23; принята к публикации 07.03.23
The article was submitted 22.02.23; approved after reviewing 02.03.23; accepted for publication 07.03.23