Оригинальная статья / Research article

УДК 547.86

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2088

Check for updates

CC BY 4.0

Синтез и доказательство строения бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) с фениленовыми мостиками между гетероциклическими фрагментами

Н. А. Носова, Д. А. Колесник✉, И. П. Яковлев, М. П. Новикова, А. А. Варваркина, П. О. Левшукова, Г. В. Ксенофонтова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ **Контактное лицо:** Колесник Денис Андреевич. **E-mail:** denis.kolesnik@spcpu.ru

ORCID: Н. А. Носова – https://orcid.org/0009-0008-3858-3009;
Д. А. Колесник – https://orcid.org/0000-0002-5527-6595;
И. П. Яковлев – https://orcid.org/0000-0003-1251-8782;
М. П. Новикова – https://orcid.org/0009-0007-0785-3259;
А. А. Варваркина – https://orcid.org/0009-0005-4723-4634;
П. О. Левшукова – https://orcid.org/0000-0001-6229-0339;
Г. В. Ксенофонтова – https://orcid.org/0009-0001-9329-0881.

Статья поступила: 29.04.2025 **Статья принята в печать:** 04.09.2025 **Статья опубликована:** 05.09.2025

Резюме

Введение. Исследование производных 1,3-оксазина играет ключевую роль в области химии гетероциклических соединений. Тем не менее в литературе отсутствует систематизированная информация о способах синтеза биспроизводных 1,3-оксазин-6-онов. Создание эффективных методов получения этих оксазинов, а также изучение их структуры, характеристик и биологической активности представляет собой многообещающее направление как для медицинской химии, так и для фармацевтической промышленности.

Цель. Разработать лабораторный способ получения бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) на основе реакции бензол-1,3-дикарбоксамида и бензол-1,4-дикарбоксамида с замещенными малонилхлоридами и доказать их строение с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^{1}H и ^{13}C.

Материалы и методы. Спектры ^{1}H- и ^{13}C-ЯМР были зарегистрированы на приборе Bruker AM-600 в дейтерированном диметилсульфоксиде (ДМСО-d6), их обработка осуществлена с помощью программного обеспечения ACD/Labs. Мониторинг протекания реакций проведен с применением тонкослойной хроматографии на пластинах с силикагелем TLC Silicagel 60 F_{254} с использованием этилацетата в качестве элюента и детекцией в ультрафиолетовом (УФ) свете. Методика синтеза включала суспендирование 1 ммоль бензол-1,4-дикарбоксамда или бензол-1,3-дикарбоксамида в абсолютном 1,2-дихлорэтане, добавление 2,4 ммоль замещенного малонилхлорида и кипячение смеси в течение 15 ч. Конец реакции определен по отсутствию исходных диамидов в реакционной массе методом тонкослойной хроматографии.

Результаты и обсуждение. В результате исследования был разработан лабораторный метод синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) с фениленовыми мостиками между гетероциклическими фрагментами. Использование в качестве растворителя абсолютного 1,2-дихлорэтана позволило увеличить выход целевых соединений на 5–7 % и сократить время синтеза на 5 ч по сравнению с абсолютным бензолом. Строение синтезированных веществ было доказано спектроскопией ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{1}H и ^{13}C. В спектрах полученных соединений присутствуют все характеристичные сигналы, соответствующие бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онам).

Заключение. Разработан, реализован и оптимизирован лабораторный метод синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) на основе реакции бензол-1,3-дикарбоксамида и бензол-1,4-дикарбоксамида с монозамещенными малонилхлоридами. Целевые соединения были получены в абсолютном 1,2-дихлорэтане с выходом, близким к количественному. Это подтверждает эффективность разработанного подхода. Структура всех полученных бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) была достоверно установлена с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{1}H и ^{13}C.

Ключевые слова: 1,3-оксазин-6-оны, бисгетероциклические соединения, π-электронодефицитные гетероциклы, малонилхлориды, дикарбоксамиды

© Носова Н. А., Колесник Д. А., Яковлев И. П., Новикова М. П., Варваркина А. А., Левшукова П. О., Ксенофонтова Г. В., 2025
© Nosova N. A., Kolesnik D. A., Yakovlev I. P., Novikova M. P., Varvarkina A. A., Levshukova P. O., Ksenofontova G. V., 2025

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. А. Колесник, И. П. Яковлев – планирование эксперимента. Н. А. Носова, М. П. Новикова, А. А. Варваркина – синтез целевых соединений. Д. А. Колесник, И. П. Яковлев, М. П. Новикова, Н. А. Носова, А. А Варваркина – участие в написании текста статьи. Н. А. Носова, Д. А. Колесник, И. П. Яковлев, М. П. Новикова, А. А. Варваркина, П. О. Левшукова, Г. В. Ксенофонтова – участие в обработке данных и обсуждении результатов.

Для цитирования: Носова Н. А., Колесник Д. А., Яковлев И. П., Новикова М. П., Варваркина А. А., Левшукова П. О., Ксенофонтова Г. В. Синтез и доказательство строения бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) с фениленовыми мостиками между гетероциклическими фрагментами. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(4):34–40. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2088

Synthesis and proof of the structure of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazine-6-ones) with phenylene bridges between heterocyclic fragments

Natalia A. Nosova, Denis A. Kolesnik✉, Igor P. Yakovlev, Marina P. Novikova, Anastasia A. Varvarkina, Polina O. Levshukova, Galina V. Ksenofontova

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Denis A. Kolesnik. **E-mail:** denis.kolesnik@spcpu.ru

ORCID: Natalia A. Nosova – https://orcid.org/0009-0008-3858-3009;
Denis A. Kolesnik – https://orcid.org/0000-0002-5527-6595;
Igor P. Yakovlev – https://orcid.org/0000-0003-1251-8782;
Marina P. Novikova – https://orcid.org/0009-0007-0785-3259;
Anastasia A. Varvarkina – https://orcid.org/0009-0005-4723-4634;
Polina O. Levshukova – https://orcid.org/0000-0001-6229-0339;
Galina V. Ksenofontova – https://orcid.org/0009-0001-9329-0881.

Received: 29.04.2025 **Accepted:** 04.09.2025 **Published:** 05.09.2025

Abstract

Introduction. The study of 1,3-oxazine derivatives plays a crucial role in the field of heterocyclic chemistry. However, there is a lack of systematized information in the literature regarding the synthesis methods of bis-derivatives of 1,3-oxazin-6-ones. The development of efficient methods for obtaining these oxazines, as well as the study of their structure, properties, and biological activity, represents a promising direction for both medicinal chemistry and the pharmaceutical industry.

Aim. To develop a laboratory method for the synthesis of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones) based on the reaction of benzene-1,3-dicarboxamide and benzene-1,4-dicarboxamide with substituted malonyl chlorides, and to confirm their structure using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy on ^{1}H and ^{13}C nuclei.

Material and methods. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AM-600 spectrometer in deuterated dimethyl sulfoxide (DMSO-d6), and their processing was carried out using ACD/Labs software. The progress of the reactions was monitored using thin-layer chromatography on plates coated with silica gel TLC Silicagel 60 F254 using ethyl acetate as the eluent and detection in ultraviolet (UV) light. The synthesis procedure included suspending 1 mmol of terephthalic or isophthalic acid diamide in absolute 1,2-dichloroethane, adding 2,4 mmol of substituted malonyl chloride and refluxing the mixture for 15 hours. The end of the reaction was determined by the absence of the initial diamides in the reaction mass by thin-layer chromatography.

Results and discussion. As a result of the study a laboratory method of the synthesis of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazine-6-ones) with phenylene bridges between heterocyclic fragments was developed. The use of absolute 1,2-dichloroethane as a solvent made it possible to increase the yield of the target compounds by 5–7 % and reduce the synthesis time by 5 hours compared to absolute benzene. The structure of the obtained compounds was proved by nuclear magnetic resonance spectroscopy on ^{1}H and ^{13}C nuclei. The spectra of the obtained compounds contain all the characteristic signals corresponding to bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazine-6-ones).

Conclusion. A laboratory method for the synthesis of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones) has been developed, implemented, and optimized based on the reaction of benzene-1,3-dicarboxamide and benzene-1,4-dicarboxamide with monosubstituted malonyl chlorides. The target compounds were obtained in absolute 1,2-dichloroethane with yields close to quantitative, confirming the efficiency of the developed approach. The structure of all obtained bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones) was reliably established using nuclear magnetic resonance spectroscopy on ^{1}H and ^{13}C nuclei.

Keywords: 1,3-oxazine-6-ones, bisheterocyclic compounds, π-electron-deficient heterocycles, malonyl chlorides, dicarboxamides

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev – experiment planning. Natalia A. Nosova, Marina P. Novikova, Anastasia A. Varvarkina – synthesis of target compounds. Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev, Marina P. Novikova, Natalia A. Nosova, Anastasia A. Varvarkina participated in writing the text of the article. Natalia A. Nosova, Denis A. Kolesnik, Igor P. Yakovlev, Marina P. Novikova, Anastasia A. Varvarkina, Polina O. Levshukova, Galina V. Ksenofontova participated in data processing and in the discussion of the results.

For citation: Nosova N. A., Kolesnik D. A., Yakovlev I. P., Novikova M. P., Varvarkina A. A., Levshukova P. O., Ksenofontova G. V. Synthesis and proof of the structure of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazine-6-ones) with phenylene bridges between heterocyclic fragments. *Drug development & registration*. 2025;14(4):34–40. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-4-2088

ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,3-оксазина играют значительную роль в химии гетероциклических соединений. В научной литературе описывается их разнообразная биологическая активность, включая антиоксидантные [1–2], противоопухолевые [3] и антимикробные свойства [4–7]. Актуальность исследований этих соединений подтверждается наличием таких производных, как 5-β-D-рибофуранозил-1,3-оксазин-2,4-дион, который демонстрирует высокую противоопухолевую активность против асцитной карциномы Эрлиха [8]. 1,3-оксазин-6-оны используются как эффективные реагенты для синтеза различных гетероциклических систем в реакциях рециклизации благодаря электронодефицитной оксазиновой системе с несколькими электрофильными центрами, что обеспечивает их высокую реакционную способность с моно- и бинуклеофильными реагентами [9]. В литературе широко описаны методы получения оксопроизводных 1,3-оксазина, включая различные реакции циклизации [10–15] и конденсации [16–17]. Однако методы синтеза бис-производных 1,3-оксазин-6-онов не систематизированы. Поэтому разработка методов получения таких оксазинов, изучение их структуры, свойств и оценка биологической активности представляет собой перспективное направление как для медицинской химии, так и для фармацевтической промышленности.

Целью данной работы является разработка лабораторного способа получения бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) на основе реакции бензол-1,3-дикарбоксамида и бензол-1,4-дикарбоксамида с замещенными малонилхлоридами, доказательство их строения с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^{1}H и ^{13}C.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спектры ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{1}H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker AM-600 (PubCompare, Швейцария) в ДМСО-d6. Обработку спектров проводили с помощью компьютерной программы ChemSketch (ver. 12.01) (ACD/Labs, США и Канада). Мониторинг протекания реакций проводился с использованием тонкослойной хроматографии на пластинах с силикагелем TLC Silicagel 60 F_{254} (1.05554.0001, Merck KGaA, Германия), элюент – этилацетат (ч.д.а., Merck KGaA, Германия), детекция в УФ-свете.

Методика синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) (IV, V(a-b)). В круглодонной колбе суспендируют 1 ммоль бензол-1,4-дикарбоксамида (I) или бензол-1,3-дикарбоксамида (II) в абсолютном 1,2-дихлорэтане (1,2-DCE), затем добавляют 2,4 ммоль замещенного малонилхлорида (III(a-b)). Реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят с обратным холодильником в течение 15 ч (рисунок 1). Мониторинг протекания реакций осуществляют с применением тонкослойной хроматографии на пластинах с силикагелем TLC Silicagel 60 F_{254} с использованием этилацетата в качестве элюента и детекцией в ультрафиолетовом свете. Конец реакции определяют по отсутствию исходных диамидов в реакционной массе. Затем полученную суспензию охлаждают, осадок отфильтровывают под вакуумом и перекристаллизовывают из ледяной уксусной кислоты.

2,2′-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-метил-6*H*-1,3-оксазин-6-он) (IVa):

Выход 92 %. Порошок светло-желтого цвета. Данные спектра ^{1}H-ЯМР, δ, ppm (J, Гц): 1,85 с (6H; CH_3), 8,22 с (4H; CH^{Ar}), 12,57 уш. с (0,66H, –OH). Данные спектра ^{13}C-ЯМР, δ, ppm: 8,63 (CH_3), 91,23 (C_5), 127,82 (C^{Ar}), 128,89 (C^{Ar}), 160,35 (C_2), 165,73 (C_4), 167,72 (C_6).

2,2′-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6*H*-1,3-оксазин-6-он) (IVb):

Выход 89 %. Порошок желтого цвета. Данные спектра ^{1}H-ЯМР, δ, ppm (J, Гц): 7,30 т (2H, CH^{Ph}, J = 7,4), 7,40 т (4H, CH^{Ph}, J = 7,6), 7,57 д (4H, CH^{Ph}, J = 7,3), 8,38 с (4H, CH^{Ar}), 13,05 с (1,89H, –OH). Данные спектра ^{13}C-ЯМР, δ, ppm: 96,08 (C_5), 127,54 (C^{Ar}), 127,83 (CH^{Ph}), 128,08 (CH^{Ar}), 129,23 (CH^{Ph}), 130,66 (CH^{Ph}), 133,78 (C^{Ph}), 160,86 (C_2), 161,32 (C_4), 167,73 (C_6).

2,2′-бензол-1,3-диилбис(4-гидрокси-5-метил-6*H*-1,3-оксазин-6-он) (Va):

Выход 90 %. Порошок светло-желтого цвета. Данные спектра ^{1}H-ЯМР, δ, ppm (J, Гц): 1,85 с (6H; CH_3),

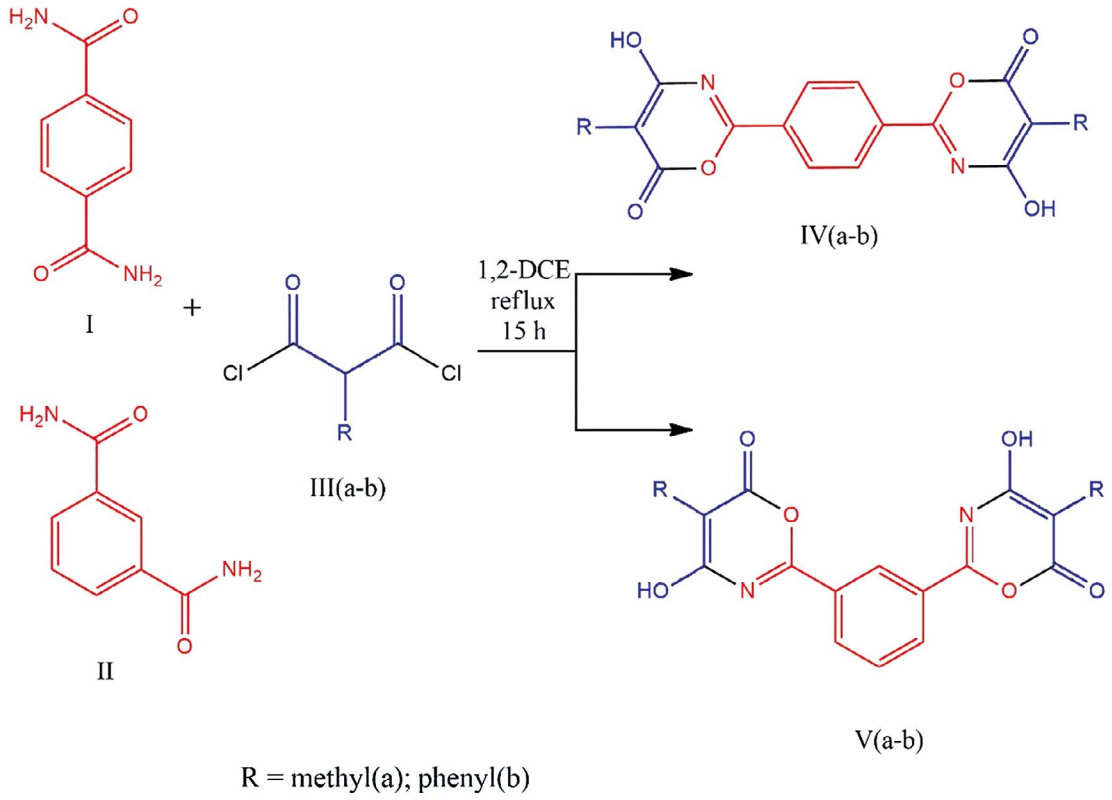

Рисунок 1. Общая схема синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) (IV, V(a-b))

Figure 1. General scheme of synthesis of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazine-6-ones) (IV, V(a-b))

7,30 т (2H, CH^{Ph}, $^{3}J_{HH}$ 7.5), 8,28 дд (2H, CH^{Ar}, $^{3}J_{HH}$ 7,5; $^{4}J_{HH}$ 1,5), 8,96 с (1H, CH^{Ar}), 13,05 уш. с (1,93H, –OH). Данные спектра ^{13}C-ЯМР, δ, ppm: 7,83 (CH_3), 91,23 (C_5), 127,82 (CH^{Ar}), 128,89 (CH^{Ar}), 129,60 (C^{Ar}), 160,33 (C_2), 165,86 (C_4), 167,70 (C_6).

2,2′-бензол-1,3-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6*H*-1,3-оксазин-6-он) (Vb):

Выход 90 %. Порошок желтого цвета. Данные спектра ^{1}H-ЯМР, δ, ppm (J, Гц): 7,29 т (2H, CH^{Ph}, $^{3}J_{HH}$ 7,4), 7,39 т (4H, CH^{Ph}, $^{3}J_{HH}$ 7,6), 7,57 д (4H, CH^{Ph}, $^{3}J_{HH}$ 7,1), 7,39 т (1H, CH^{Ar}, $^{3}J_{HH}$ 7,9), 8,00 дд (2H, CH^{Ar}, $^{3}J_{HH}$ 7,6; $^{4}J_{HH}$ 1,8), 8,96 с (1H, CH^{Ar}), 11,46 с (1,21H, -OH). Данные спектра ^{13}C-ЯМР, δ, ppm: 95,74 (C_5), 127,26 (CH^{Ar}), 128,06 (CH^{Ph}), 128,71 (CH^{Ph}), 130,66 (CH^{Ph}), 130,88 (CH^{Ar}), 131,59 (CH^{Ar}), 132,98 (C^{Ar}), 134,85 (C^{Ph}), 161,31 (C_2), 165,89 (C_4), 167,98 (C_6).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования был разработан оптимальный лабораторный метод синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) **IV, V(a-b)**. Установлено, что использование абсолютного 1,2-дихлорэтана в качестве растворителя приводит к увеличению выхода целевых соединений на 5–7 % и сокращению времени синтеза на 5 ч по сравнению с абсолютным бензолом [18]. Ключевым фактором, играющим роль в оптимизации количественных показателей синтеза, является влияние растворителя: замена неполярного растворителя (абсолютного бензола) на полярный (1,2-дихлорэтан) способствовала улучшению сольватации молекул исходных веществ и, соответственно, их лучшей растворимости. Структура целевых соединений **IV, V(a-b)** доказана с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^{1}H и ^{13}C. В спектрах присутствуют все сигналы, характеристичные для бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов).

На рисунке 2 представлен спектр ^{1}H-ЯМР 2,2′-(бензол-1,4-диил)бис(4-гидрокси-5-метил-6*H*-1,3-оксазин-6-она) (**IVa**). В спектре наблюдаются сигналы протонов метильных групп на 1,83 ppm, эквивалентных протонов пара-фениленового фрагмента на 8,22 ppm и уширенный сигнал протонов гидроксильных групп на 12,54 ppm.

На рисунке 3 представлен спектр ^{13}C-ЯМР соединения (**IVa**). В спектре присутствует характеристичный сигнал атомов углерода метильных групп на 8,63 ppm и сигнал на 91,23 ppm, соответствующий атомам углерода C_5 1,3-оксазиновых циклов. Также наблюдаются сигналы, относящиеся к атомам C_4, C_2 и C_6, в диапазоне от 160,35 до 167,72 ppm. При 127,82 ppm наблюдается сигнал эквивалентных атомов углерода «b» и атомов углерода «c» при 128,89 ppm пара-фениленового мостика.

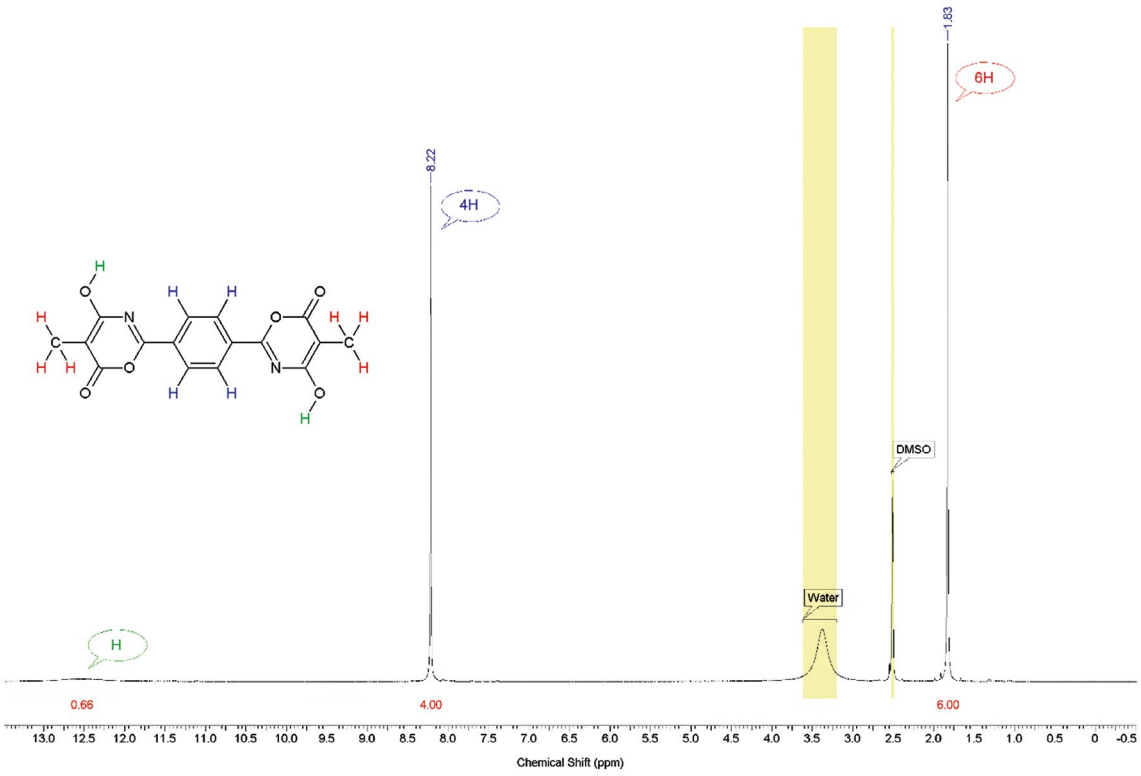

Рисунок 2. **Спектр ядерного магнитного резонанса ^{1}H 2,2′-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-метил-6*H*-1,3-оксазин-6-она)**

Figure 2. **^{1}H nuclear magnetic resonance spectrum of 2,2′-benzene-1,4-diylbis(4-hydroxy-5-methyl-6*H*-1,3-oxazine-6-one)**

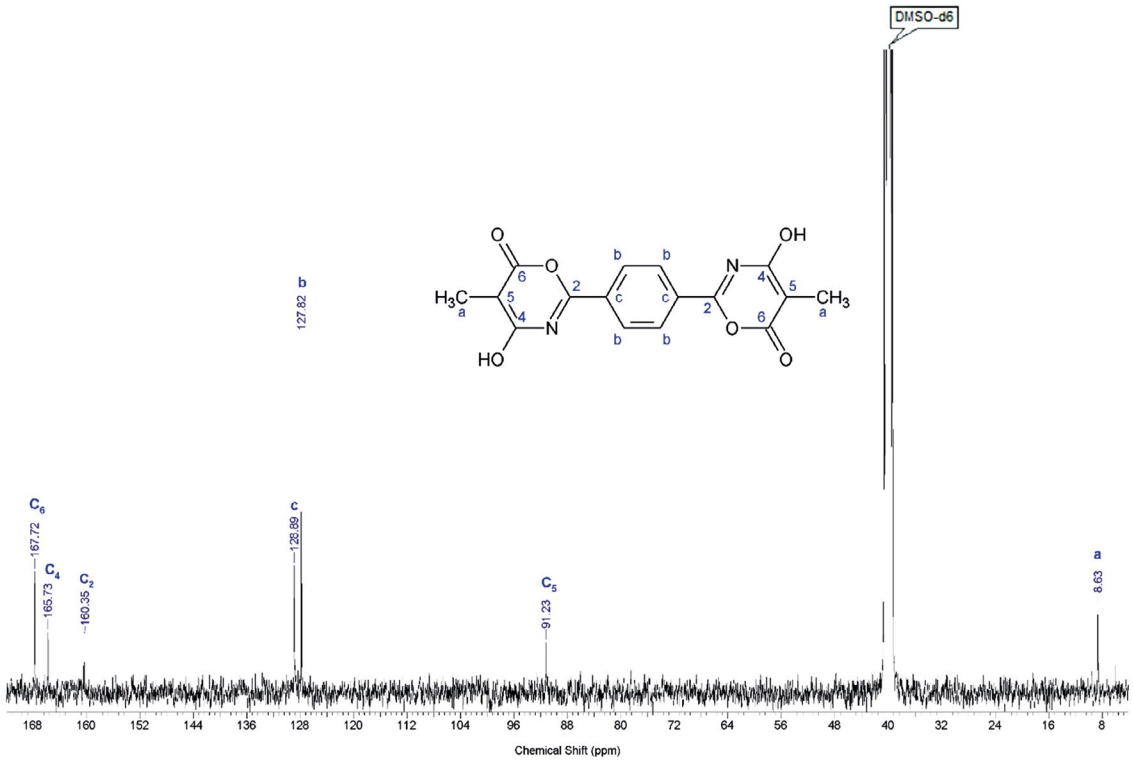

Рисунок 3. **Спектр ядерного магнитного резонанса ^{13}C 2,2′-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-метил-6*H*-1,3-оксазин-6-она)**

Figure 3. **^{13}C nuclear magnetic resonance spectrum of 2,2′-benzene-1,4-diylbis(4-hydroxy-5-methyl-6*H*-1,3-oxazine-6-one)**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан, реализован и оптимизирован лабораторный метод синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) **IV, V (a-b)** на основе реакции бензол-1,4-дикарбоксамида и бензол-1,3-дикарбоксамида с замещенными малонилхлоридами **III (a-b)**. Целевые соединения были получены с высоким выходом (89–92 %) в абсолютном 1,2-дихлорэтане, что свидетельствует о высокой эффективности разработанного метода.

Строение синтезированных бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов) **IV, V (a-b)** было надежно доказано с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^{1}H и ^{13}C.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansari N., Khodagholi F., Amini M. 2-Ethoxy-4,5-diphenyl-1,3-oxazine-6-one activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced neuronal death. *European Journal of Pharmacology*. 2011;658(2–3):84–90. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.02.028.
2. Qamar R., Saeed A., Saeed M., Ashraf Z., Abbas Q., Hassan M., Albericio F. Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity and antioxidant activity of some 1,3-oxazine derivatives. *Drug Development Research*. 2018;10:1–10. DOI: 10.1002/ddr.21464.
3. Zinad D. S., Mahal A., Mohapatra R. K., Sarangi A. K., Pratama M. R. F. Medicinal chemistry of oxazines as promising agents in drug discovery. *Chemical Biology & Drug Design*. 2019;(1):16–47. DOI: 10.1111/cbdd.13633.
4. Mathew B. P., Kumar A., Sharma S., Shukla P. K., Nath M. An eco-friendly synthesis and antimicrobial activities of dihydro-2*H*-benzo- and naphtho-1,3-oxazine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(4):1502–1507. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.12.058.
5. Chylińska J. B., Janowiec M., Urbański T. Antibacterial activity of dihydro-1,3-oxazine derivatives condensed with aromatic rings in positions 5, 6. *British Journal of Pharmacology*. 1971;43(3):649–657. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1971.tb07194.x.
6. Zinad D. S., Mahal A., Salman G. A. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 1,3-Oxazine Derivatives. *Organic Preparations and Procedures International*. 2021;53(6):578–584. DOI: 10.1080/00304948.2021.1975486.
7. Asif M., Imran M. Pharmacological profile of oxazine and its derivatives: a mini review. *International Journal of New Chemistry*. 2020;7(1):60–73. DOI: 10.22034/IJNC.2020.116058.1061.
8. Kusakabe Y., Nagatsu J., Shibuya M., Kawaguchi O., Hirose C., Shirato S. Minimycin, a new Antibiotic. *The Journal of Antibiotics*. 1972;25(1):44–47. DOI: 10.7164/antibiotics.25.44.
9. Levshukova P. O., Kolesnik D. A., Dosina M. O., Yakovlev I. P., Tunguskova L. A., Kuvaeva E. V., Semakova T. L., Ksenofontova G. V., Pokhodnya Yu. G. The reaction of 4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones with amidines – a route to access new 1,3,5-triazine derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2024;60(1/2):48-51. DOI: 10.1007/s10593-024-03292-5.
10. Dorokhov V. A., Bogdanov V. S., Gordeev M. F. 5-Acyl-4-amino-2-phenyl-1,3-oxazin-6-ones. *Russian Chemical Bulletin*. 1995;44(7):1276–1277. DOI: 10.1007/BF00700903.
11. Maier G., Schäfer U. Versuche zur Darstellung von Azacyclobutadienen. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1980;13:798–813. DOI: 10.1002/anie.197404251.
12. Boger D. L., Wysocki R. J. A study of the scope of the [4 + 2] cycloaddition reactions of unactivated 1,3-oxazin-6-ones. *The Journal of Organic Chemistry*. 1989;54(3):714–718. DOI: 10.1021/jo00264a041.
13. Alajarín M., Vidal A., Sánchez-Andrada P., Tovar F., Ochoa G. Conversion of N-Acyl-4-acyloxy-β-lactams into 1,3-Oxazin-6-ones: Two Consecutive Pseudopericyclic Processes. *Organic Letters*. 2000;2(7):965–968. DOI: 10.1021/ol0056168.
14. Niu B., Jiang B., Yu L.-Z., Shi M. Base-promoted [3 + 3] cyclization of cyclopropenones and cyclopropenethiones with amides for the synthesis of 6*H*-1,3-oxazin-6-ones and 6*H*-1,3-thiazin-6-ones. *Organic Chemistry Frontiers*. 2018;8(5):1267–1271. DOI: 10.1039/C8QO00091C.
15. Zahedifar M., Sheibani H. Unexpected Products from Mesoionic 1,3-Thiazinium and Oxazinium Olates: A Novel Access to 3,5-Diaryl-1,3-thiazine-2,4,6-trione and Alkoxy-3,5-diphenyl-3*H*-1,3-oxazine-2,6-dione Derivatives. *Australian Journal of Chemistry*. 2014;67(9):1201–1204. DOI: 10.1071/CH14095.
16. Захс В. Э., Яковлев И. П., Ивин Б. А. Оксопроизводные 1,3-оксазинов (обзор). *Химия гетероциклических соединений*. 1987;11:1443–1462.
17. Комаров А. В., Яковлев И. П., Новиков Д. В., Захс В. Э. Реакции 2-стирил-5-метил(фенил)-4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов с некоторыми нуклеофильными реагентами. *Журнал общей химии*. 2003;73(12):2047–2052.
18. Ищенко Р. О., Яковлев И. П., Лалаев Б. Ю., Овсянникова Л. Н. Взаимодействие диамидов фталевых кислот с малонилдихлоридами – новый путь синтеза бис(4-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов). *Бутлеровские сообщения*. 2012;29(3):63–65.

REFERENCES

1. Ansari N., Khodagholi F., Amini M. 2-Ethoxy-4,5-diphenyl-1,3-oxazine-6-one activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced neuronal death. *European Journal of Pharmacology*. 2011;658(2–3):84–90. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.02.028.
2. Qamar R., Saeed A., Saeed M., Ashraf Z., Abbas Q., Hassan M., Albericio F. Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity and antioxidant activity of some 1,3-oxazine derivatives. *Drug Development Research*. 2018;10:1–10. DOI: 10.1002/ddr.21464.
3. Zinad D. S., Mahal A., Mohapatra R. K., Sarangi A. K., Pratama M. R. F. Medicinal chemistry of oxazines as promising agents in drug discovery. *Chemical Biology & Drug Design*. 2019;(1):16–47. DOI: 10.1111/cbdd.13633.
4. Mathew B. P., Kumar A., Sharma S., Shukla P. K., Nath M. An eco-friendly synthesis and antimicrobial activities of dihydro-2*H*-benzo- and naphtho-1,3-oxazine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(4):1502–1507. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.12.058.
5. Chylińska J. B., Janowiec M., Urbański T. Antibacterial activity of dihydro-1,3-oxazine derivatives condensed with aromatic rings in positions 5, 6. *British Journal of Pharmacology*. 1971;43(3):649–657. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1971.tb07194.x.

6. Zinad D. S., Mahal A., Salman G. A. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 1,3-Oxazine Derivatives. *Organic Preparations and Procedures International*. 2021;53(6):578–584. DOI: 10.1080/00304948.2021.1975486.
7. Asif M., Imran M. Pharmacological profile of oxazine and its derivatives: a mini review. *International Journal of New Chemistry*. 2020;7(1):60–73. DOI: 10.22034/IJNC.2020.116058.1061.
8. Kusakabe Y., Nagatsu J., Shibuya M., Kawaguchi O., Hirose C., Shirato S. Minimycin, a new Antibiotic. *The Journal of Antibiotics*. 1972;25(1):44–47. DOI: 10.7164/antibiotics.25.44.
9. Levshukova P. O., Kolesnik D. A., Dosina M. O., Yakovlev I. P., Tunguskova L. A., Kuvaeva E. V., Semakova T. L., Ksenofontova G. V., Pokhodnya Yu. G. The reaction of 4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones with amidines – a route to access new 1,3,5-triazine derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2024;60(1/2):48-51. DOI: 10.1007/s10593-024-03292-5.
10. Dorokhov V. A., Bogdanov V. S., Gordeev M. F. 5-Acyl-4-amino-2-phenyl-1,3-oxazin-6-ones. *Russian Chemical Bulletin*. 1995;44(7):1276–1277. DOI: 10.1007/BF00700903.
11. Maier G., Schäfer U. Versuche zur Darstellung von Azacyclobutadienen. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1980;13:798–813. DOI: 10.1002/anie.197404251.
12. Boger D. L., Wysocki R. J. A study of the scope of the [4 + 2] cycloaddition reactions of unactivated 1,3-oxazin-6-ones. *The Journal of Organic Chemistry*. 1989;54(3):714–718. DOI: 10.1021/jo00264a041.
13. Alajarín M., Vidal A., Sánchez-Andrada P., Tovar F., Ochoa G. Conversion of N-Acyl-4-acyloxy-β-lactams into 1,3-Oxazin-6-ones: Two Consecutive Pseudopericyclic Processes. *Organic Letters*. 2000;2(7):965–968. DOI: 10.1021/ol0056168.
14. Niu B., Jiang B., Yu L.-Z., Shi M. Base-promoted [3 + 3] cyclization of cyclopropenones and cyclopropenethiones with amides for the synthesis of 6*H*-1,3-oxazin-6-ones and 6*H*-1,3-thiazin-6-ones. *Organic Chemistry Frontiers*. 2018;8(5):1267–1271. DOI: 10.1039/C8QO00091C.
15. Zahedifar M., Sheibani H. Unexpected Products from Mesoionic 1,3-Thiazinium and Oxazinium Olates: A Novel Access to 3,5-Diaryl-1,3-thiazine-2,4,6-trione and Alkoxy-3,5-diphenyl-3*H*-1,3-oxazine-2,6-dione Derivatives. *Australian Journal of Chemistry*. 2014;67(9):1201–1204. DOI: 10.1071/CH14095.
16. Zakhs V. E., Yakovlev I. P., Ivin B. A. Oxo derivatives of 1,3-oxazines (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1987;11:1149-1166. (In Russ.)
17. Komarov A. V., Yakovlev I. P., Novikov D. V., Zakhs V. E. Reactions of 4-hydroxy-5-methyl(phenyl)-2-styryl-6*H*-1,3-oxazin-6-ones with nucleophiles. *Russian Journal of General Chemistry*. 2003;73(12):1936–1941. (In Russ.)
18. Ishchenko R. O., Yakovlev I. P., Lalaev B. Yu., Ovsyannikova L. N. Interaction of phthalic acids diamides with malonic acids chlorides – a new way of synthesis of bis(4-hydroxy-6*H*-1,3-oxazin-6-ones). *Butlerov Communications*. 2012;29(3):63–65. (In Russ.)