



## ХІМІЯ

УДК 547.922.5:532.783

DOI <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.6.2023.5>

### СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ БЕНЗОКСАЗИНУ ЗА РЕАКЦІЄЮ ВІТТИГА

В. В. Листван<sup>1</sup>

Робота присвячена дослідженню гетероциклічних сполук з бензоксазиновим циклом, що належать до похідних халконів. Даний клас сполук привертає увагу багатьох дослідників, оскільки серед них є речовини з практично цінними властивостями (барвники, біологічно активні речовини). Крім того, наявність в молекулах халконів двох електрофільних центрів створює можливості їх застосування для отримання нових гетероциклічних сполук. Перспективним напрямом є дослідження можливості використання нових хімічних модифікацій халконів як потенційних лікарських препаратів, вихідних реагентів для подальших органічних синтезів (зокрема отримання нітрогеновмісних гетероциклів), речовин, що мають властивості органічних люмінофорів тощо. Показано можливість синтезу даних сполук за реакцією Віттіга, шляхом взаємодії карбонільних сполук (альдегіда або кетона) з ілідами фосфору, що призводить до утворення алкена і трифенілфосфін оксиду. Для проведення реакції використали низку аліфатичних (пентаналь та цитраль), ароматичних (заміщені похідні бензальдегіду) та гетероциклічних (5-нітрофурфураль, 5-бромфурфураль) альдегідів. Одним з критеріїв вибору реагентів була наявність в продуктах реакції таких структурних фрагментів, які потенційно могли б зумовлювати фізіологічну активність отриманих сполук. У результаті виконаної роботи також встановлено умови і особливості протікання реакції деяких ароматичних альдегідів із фосфонієвою сіллю, що містить цикл бензоксазину. Метод дає змогу отримувати цільові продукти оминаючи проміжну стадію – виділення алкіліденфосфорану у вільному стані. Синтезовано низку нових речовин – похідних халконів або їх аналогів з аліфатичними чи гетероциклічними фрагментами, досліджено їх властивості.

**Ключові слова:** бензоксазин, халкон, реакція Віттіга, фосфонієва сіль, алкіліденфосфоран.

### SYNTHESIS OF NEW BENZOXAZINE DERIVATIVES BY THE WITTIG REACTION

V. V. Lystvan

The work is devoted to the investigation of heterocyclic compounds containing a benzoxazine ring, that belong to chalcone derivatives. This class of compounds attracts the researchers attention because because of practically valuable properties (dyes, biologically active substances) of its representatives. In addition, the presence of two electrophilic centers in chalcone molecules creates opportunities for

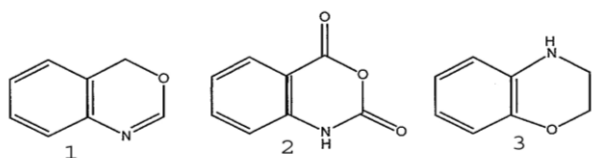
<sup>1</sup> кандидат хімічних наук, доцент,  
доцент кафедри хімії  
(Житомирський державний університет імені Івана Франка, м. Житомир)  
e-mail: listvan@ukr.net  
ORCID: 0000-0002-8366-2813

their application for obtaining of the new heterocyclic compounds. A promising direction is exploration of the possibility of application of new chemical modifications of chalcones as potential drugs, starting reagents for further organic syntheses (particularly obtaining of nitrogen-containing heterocycles), substances having the properties of organic luminophores, etc. The possibility of synthesizing these compounds using the Wittig reaction, through the interaction of carbonyl compounds (aldehyde or ketone) with phosphorus ylides, which leads to the formation of an alkene and triphenylphosphine oxide, have been established. A number of aliphatic (pentanal and citral), aromatic (substituted benzaldehyde derivatives) and heterocyclic (5-nitrofurfural, 5-bromofurfural) aldehydes have been applied for the reaction. One of the criteria for the reagents selection was the presence of such structural fragments in the reaction products that could potentially determine the physiological activity of the obtained compounds. As a result of the work performed, the conditions and peculiarities of the reactions of some aromatic aldehydes with a phosphonium salt containing the benzoxazinone cycle have been also determined. The method allows to obtain the target products bypassing the intermediate stage – the separation of alkylidenephosphorane in the individual state. A number of new substances – chalcone derivatives or their analogues containing aliphatic or heterocyclic fragments – have been synthesized, and their properties have been investigated.

**Key words:** benzoxazine, chalcone, Wittig reaction, phosphonium salt, alkylidenephosphorane.

### Вступ

Бензоксазин і його похідні. Бензоксазини, як і моноциклічні азини, привертають активну увагу багатьох дослідників з огляду на особливості їх будови і, передусім, практичне значення їх похідних. Найкраще досліджені 3,1,4Н-бензоксазин **1**, ізотовий ангідрид (похідна 1,2-дигідро-3,1,4Н-бензоксазину) **2** і 2,3-дигідро-1,4-бензоксазин (феноморфолін) **3** (Bravo et al., 2002). Існує вісім можливих ізомерів бензоксазину (Чумакова, 1998).



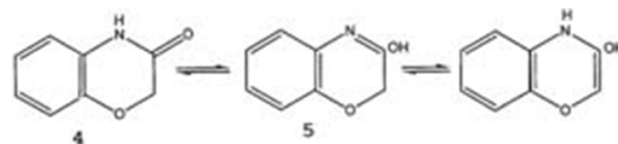
Похідні 1,4-бензоксазину (Chatterjee et al., 2023) отримують відновленням *o*-нітрофеноксиметилкетонів під дією плюмбум (II) хлориду. В більш жорстких умовах відновлення, наприклад з допомогою олова і хлоридної кислоти або при каталітичному гідруванні, отримують дигідропохідні (бензоксазинони).

3-Метил-1,4-бензоксазин є нестійкою на повітрі олієюстою речовиною. 3-Фенілзаміщена похідна – тверда речовина, що є слабкою основою, яка осаджується з розчинів її солей при розведенні. Бензоксазинони, наприклад 3- і 4-метилбензоксазинони, поводять себе як типові ароматичні вторинні аміни.

Відомо (Vano et al., 2015) декілька похідних 1,4-бензоксазинів, що містять гідроксильну групу в положенні 3. Це, зокрема, 2,3-дигідро-1,4-бензоксазин, який вперше був отриманий Кнорром з 2-амінофенолу.

Пізніше Хяо зі співробітниками 6-аміно-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин виходячи з 2-нітрофеноксиметилоксиранів (Jiao et al., 2006).

**Бензоксазинони.** За старою номенклатурою цю сполуку **4** називали 3-кетоморфолін. Сучасна назва – 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он. Бензоксазинон таутомерний із 3-гідрокси-1,4-бензоксазином **5**. Спектрографічні дані показують, що переважає амідна форма.



Існує два загальні методи синтезу цих сполук, близьких до методів синтезу похідних 1,4-бензоксазину. Бензоксазинон утворюється при циклізації *o*-галогеноациламінофенолу під впливом основ. До утворення бензоксазинонів призводить також відновлення *o*-нітрофенілоцтових кислот. Конденсація  $\alpha$ -кетоестерів, наприклад етилових естерів пірвіноградної, фенілпірвіноградної або етоксалілоцтової кислот із *o*-амінофенолами також дає змогу отримати 2Н-1,4-бензоксазинони-2 ( $R = \text{Me}, \text{MSO}_2\text{Et}, \text{CH}_2\text{Ph}$ ). При реакції  $\alpha$ -галогенацилгалогенідів із *o*-амінофенолами отримують 3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазинони-3 (3-феноморфолони); вони утворюються також при лактамізації (зазвичай спонтанній) *o*-аміноарилоксиоцтових кислот.

Застосування похідних бензоксазину. Сполуки, що містять бензоксазиновий фрагмент, зазвичай мають різноманітну біологічну активність, наприклад, протиза-

пальну, антимікробну, протитуберкульозну, антиоксидантну та протиракову (Tang et al., 2023).

Низка похідних 2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-ону, що містять структурний фрагмент у пропаноламіну, можуть використовуватись як пестициди широкого спектру дії завдяки їх антибактеріальним, протівірусним та фунгіцидним властивостям (Rao et al., 2022).

Низка похідних бензоксазину використовується також у фармакології. 1,3-Бензоксазинони-4, що є похідними саліциламіду, досліджувалися на жарознижувальну активність, а хлорфеноксазин ( $R=CH_2CH_2C1$ ) почали використовувати при лікуванні остеоартритів. Вивчення вмісту і розподілу 2,4-дигідрокси-1,4-бензоксазин-3-ону (DIBOA) і 2-бензоксалінону (BOA) в різних органах рослин аканта, виявлено їх антифідантну дію на гусениці совки *Pseudaletia impuncta* (Bravo et al., 2002).

Похідні 8-(2-аміно-1-гідроксиетил)-6-гідрокси-1,4-бензоксазин-3(4Н)-ону виявили потужну розслаблюючу дію на гладку мускулатуру дихальних шляхів (Yi et al., 2020).

Піпофезин (хімічна назва: 5-метил-3-(4-метил-1-піперазиніл)-5Н-піридазино[3,4b][1,4]бензоксазин) (у вигляді гідрохлориду) - антидепресивний, седативний засіб, який невибірково інгібує оборотній нейрональний захват пресинаптичною мембраною із синаптичної щілини серотоніну і норадреналіну, що призводить до підвищення їх концентрації і зниженню синдромів депресії. Застосовується при ендогенних і екзогенних депресіях, депресивних станах при хронічних соматичних захворюваннях.

Офлоксацін (хімічна назва: (±)-7-флуоро-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-10-оксо-4-окса-1-азатрицикло[7.3.1.0<sup>5,13</sup>]тридека-5(13),6,8,11-тетраєн-11-карбонова кислота) – відомий антимікробний засіб широкого спектру дії із групи флуорохінолонів, діє на бактеріальний фермент ДНК-гідразу, яка забезпечує суперспіралізацію і, таким чином, на стабільність ДНК бактерій (дестабілізація ланцюгів ДНК призводить до їх загибелі). Застосовується при інфекціях дихальних шляхів (bronхіт, пневмонія), ЛОР-органів (синусит, фарингіт, середній отит, ларингіт), шкіри, м'яких тканин, кісток, суглобів, інфекційно-запальних захворювань черевної порожнини і жовчовивідних шляхів (за виключенням бактеріального ентериту), нирок (піелонефрит), сечовивідних

шляхів (цистит, уретрит), органів малого тазу (ендометрит, сальпінгіт, оофорит, цервіцит, параметрит, простатит), статевих органів (кольпіт, орхіт), гонореї, хламідіози, менінгіт, профілактика інфекцій у хворих з порушенням імунного статусу (в тому числі при нейропенії).

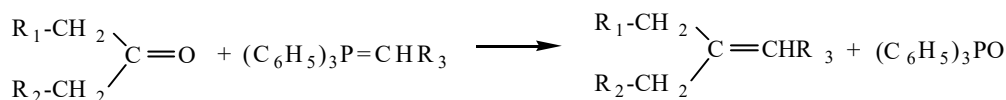
**Халкони.** Халкони – ненасичені кетони з ароматичними циклами. Загальна формула –  $Ar'-CH=CH-CO-Ar$ . Власне халкон має таку будову:  $Ph-CH=CH-CO-Ph$ . Інші халкони – його похідні із замісниками в бензенових циклах (Morrison et al., 1983). Серед сполук групи халконів є речовини з практично цінними властивостями (біологічно активні сполуки, барвники). Ці речовини і їх гетероциклічні аналоги зустрічаються в живих організмах. Халкони також активно досліджуються як сполуки з нелінійно-оптичними властивостями (Custodio et al., 2019; Saha, 2022 та Custodio et al., 2021).

Усі перелічені особливості і сфери застосування сполук названих класів роблять одержання і вивчення нових похідних бензоксазину – аналогів халконів безумовно перспективним напрямом досліджень.

#### **Матеріал і методи**

Дана робота присвячена вивченню можливості синтезу нових похідних бензоксазину за реакцією Віттіга – взаємодією різних класів альдегідів із фосфонієвими солями, з проміжним утворенням ілідів фосфору – алкіліденфосфоранів.

У 1945 р. Георг Віттг отримав сполуку, що стала першим представником ілідів – біполярних іонів із позитивно зарядженим онієвими атомами (Нітроген, Фосфор і ін.), що ковалентно сполучені з негативно зарядженим атомом Карбону. Проводячи детальні дослідження властивостей ілідів, в 1953 р. Віттг вперше провів реакцію ілідів (алкіліденфосфоранів) з карбонільними сполуками, яку в подальшому назвуть його ім'ям. Реакція відразу дістала широке застосування в органічному синтезі, оскільки дозволяла легко й надійно отримувати сполуки з подвійним зв'язком  $C=C$ . В реакцію вступають різноманітні альдегіди, кетони, тіокетони, формаміди і кетени. Головні переваги синтезу – утворення похідних алкенів із суворо визначеним розташуванням кратного зв'язку і високий вихід кінцевого продукту. Реакцію Віттга до цього часу вважають найбільш ефективним способом отримання олефінів (Heravi et al., 2020).



Цікавим прикладом застосування реакції Віттіга є її використання для синтезу гетероциклічних ненасичених кетонів – аналогів халконів. Для цього може бути використана фосфонієва сіль, що містить фрагмент бензоксазину, яка при дії основ відщеплює HCl і перетворюється на відповідний фосфоран. Останній легко реагує з ароматичними альдегідами, утворюючи відповідний  $\alpha,\beta$ -ненасичений кетон.

### Результати та обговорення

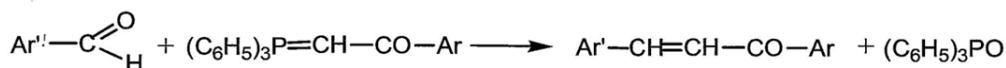
Головною метою роботи було детальне вивчення умов проведення, можливої стереохімії реакції Віттіга та використання її в синтезі гетероциклічних сполук з бензоксазиновим циклом, проходження реак-

цій і з'ясування деяких властивостей отриманих речовин.

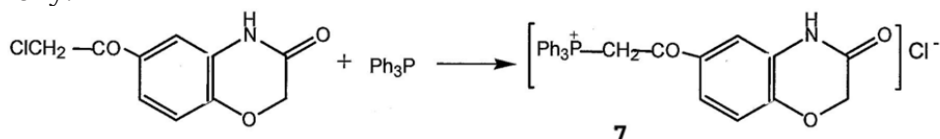
Вихідні речовини для реакції Віттіга – алкіденфосфорани (фосфоріліди), що містять кетонну групу  $(C_6H_5)_3P=CH-CO-Ar$ . Вони є стабільними речовинами, їх можна виділяти і зберігати у вільному стані. У ролі другого реагента використовувались ароматичні альдегіди.

Реакційна здатність карбонільної групи ароматичних альдегідів дещо нижча порівняно з аліфатичними. Не маючи атома Гідрогену в  $\alpha$ -положенні щодо карбонільної групи, ці альдегіди не утворюють таутомерних форм.

В ході реакції утворюється похідна халкона **6** і трифенілфосфіноксид.



Як вихідна сполука нами використувався б-хлороацетил-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он – хлорокетон, що містить цикл бензоксазину.



Будову фосфонієвої солі підтверджено даними ПМР-спектроскопії (рис. 1). В спектрі, зокрема, можна виділити сигнали двох груп  $\text{CH}_2$ . Одна з них, що міститься в гетероциклі, має хімічний зсув при 4,72 м.ч.

Реакція хлорокетона з трифенілфосфіном призводить до утворення фосфонієвої солі **7**:

(2Н, синглет). Група  $\text{P}-\text{CH}_2$ - дає дублет при 6,26 м.ч. (розщеплення на атомі Фосфору). Група NH (амідна) дає чіткий сигнал при 11,10 м.ч., а сукупність «ароматичних» протонів проявляється в області 7,14–7,87 м.ч.

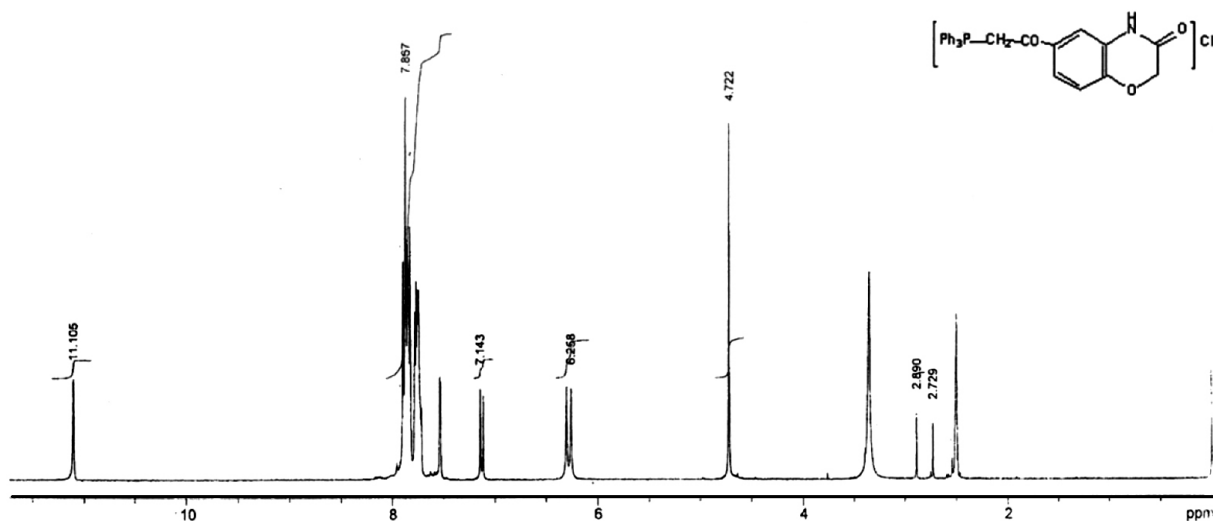
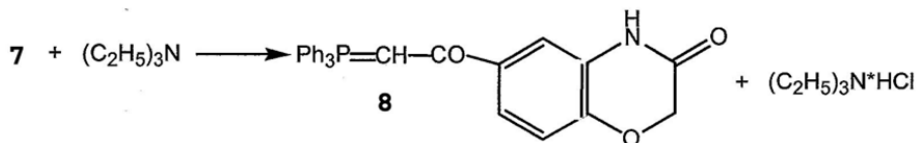
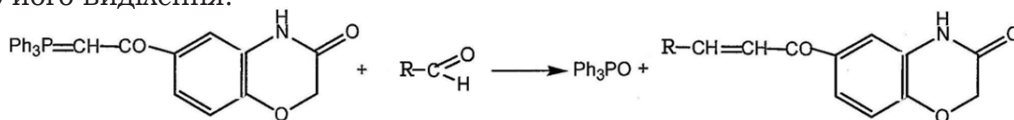


Рис. 1. Спектр ПМР фосфонієвої солі **7**

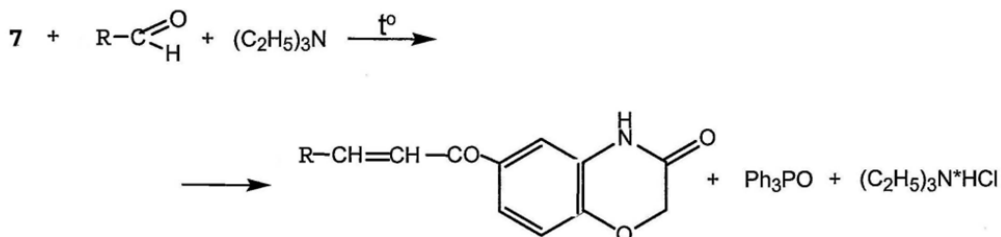
При дії на фосфонієву сіль **7** основ  $\text{HCl}$  і утворюється алкіліденфосфоран **8** – безбарвна кристалічна речовина від фосфонієвої солі відщеплюється речовина:



Реакцію Віттіга можна проводити як з одержаним фосфораном, так і без попереднього його виділення:

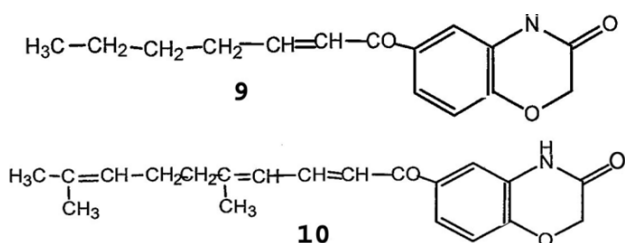


або



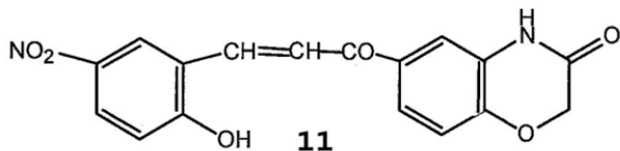
Для проведення реакції Віттіга використовували низку аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних альдегідів.

Реакції фосфонієвої солі з аліфатичними альдегідами. Пентаналь та цитраль легко взаємодіють з фосфонієвою сіллю **7** у присутності основ, утворюючи кристалічні продукти **9** та **10**.



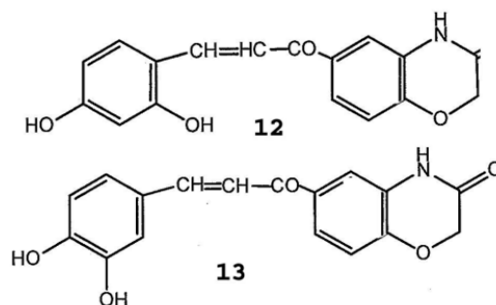
Слід відзначити, що цитраль, який належить до аліфатичних терпенів, виявляє біологічну активність і застосовується у лікарській практиці, тому отримані його похідні можуть бути цікавими з огляду на їх можливу фізіологічну дію.

Реакції фосфонієвої солі з похідними бензальдегіду. Фосфонієва сіль **7** при взаємодії із нітросаліциловим альдегідом утворює  $\alpha,\beta$ -ненасичений кетон **11** – світло-оранжеву кристалічну сполуку з високою температурою плавлення (Таблиця 1).



Спектр ЯМР (рис.2) сполуки **11** містить смугу поглинання метиленової групи гетероциклічного фрагмента (2H, синглет, 4,70 м.ч). Протони групи  $\text{CH}=\text{CH}$  дають 2 дублети при 6,80 і 7,08 м.ч., бензенового циклу – мультиплет в області 7,62 – 8,61 м.ч., а група NH – 10,86 м.ч.

Взаємодія фосфонієвої солі **7** з 2,4- та 3,4-дигідроксibenзальдегідами призводить до утворення відповідних дигідроксикальконів **12** та **13**:



Аналогічним чином проведено реакції фосфонієвої солі з 3-нітро-, 4-гидроксибензальдегідами, ваніліном та його похідною – 3-метокси-4-диметиламінокарбамоїлоксибензальдегідом, а також 4-диметиламінобензальдегідом, отримавши балкони **14–18** відповідно. В останньому випадку наявність електродонорного замісника у бензиновому циклі пасивує альдегідну групу, що призводить до збільшення тривалості реакції і вимагає інтенсивнішого нагрівання.

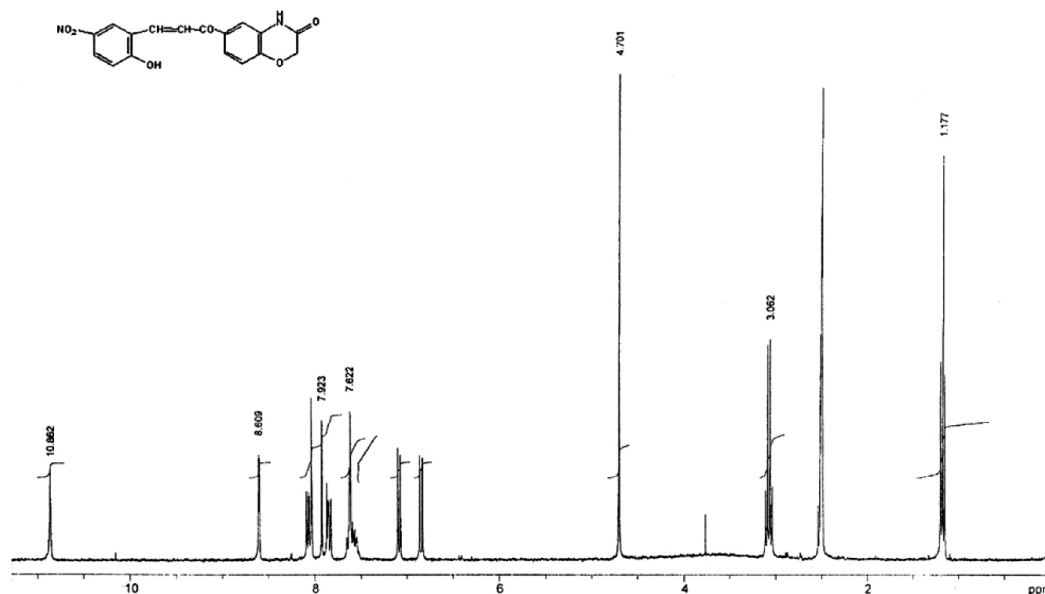
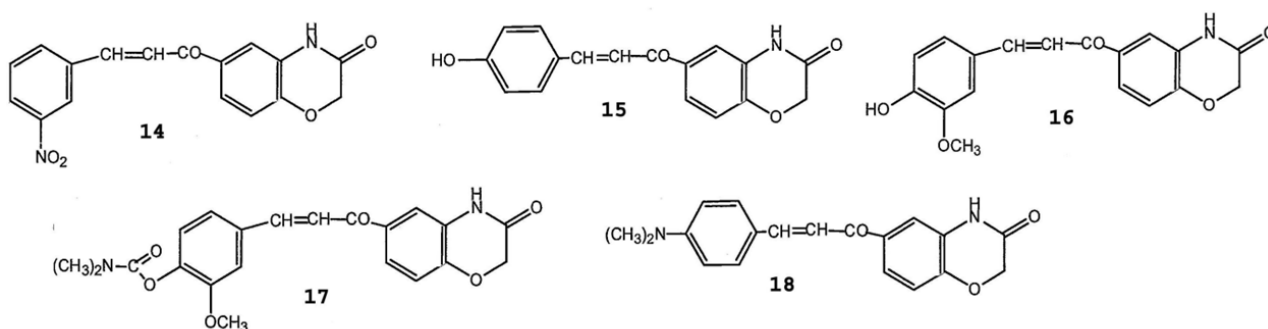
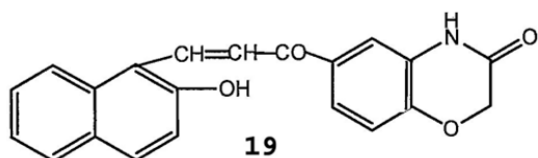


Рис. 2. Спектр ПМР сполуки **11**



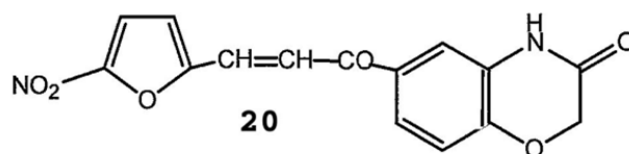
Отримано також продукт реакції з 2-гідроксинафтойним альдегідом **19**:



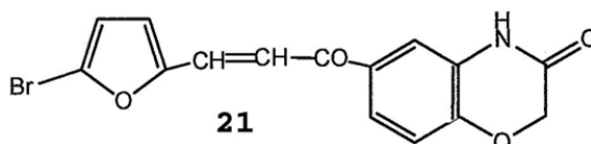
Реакції з гетероциклічними альдегідами.

Алкіліденфосфоран, що утворюється з отриманої нами фосфонієвої солі – похідної бензоксазину – може вступати в реакцію Віттіга також з гетероциклічними альдегідами. Використання 5-нітрофурфуралю обґрунтоване високою антибактеріальною активністю, притаманною його похідним. Багато з них використовуються в медичній практиці при лікуванні інфекційних захворювань, вони ефективні щодо грампозитивних і грамотригативних бактерій, а також деяких вірусів, трихомонад, лямблій (Tahghighi et al., 2021). В деяких випадках вони затримують ріст мікроорганізмів, стійких до сульфамідів і антибіотиків.

Взаємодія 5-нітрофурфуралю з сіллю **7** у присутності триетиламіну призвела до утворення жовтого кристалічного продукту **20**.



Аналогічним чином отримано також гетероциклічний аналог балкона, що містить 5-бромофурановий фрагмент **21**.



Бромфурановий цикл також входить до складу деяких лікарських препаратів, зокрема, фубромегану, який застосовують у терапії виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки. Серед похідних 5-бро-

мофурфуралю виявлено також сполуки з вираженою антибактеріальною і протипухлинною активністю (Bsharat et al., 2023).

**(9)** 0,003 Моль (1,46 г) фосфонієвої солі **7** розчинили при нагріванні в 15 мл 2-пропанолу і додали 0,5 мл пентаналю. До реакційної суміші додали 0,6 мл триетиламіну і кип'ятили її протягом 1,5 год. До гарячої реакційної суміші додали 15 мл води. При охолодженні утворився дрібнокристалічний жовтий осад, який відфільтрували і промили 5 мл водного розчину етанолу (1:1). Маса продукту 0,41 г (52,56%),  $T_{пл.} = 138 - 140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**(10)** 0,003 Моль (1,46 г) фосфонієвої солі **7** розчинили при нагріванні в 15 мл 2-пропанолу, до гарячого розчину додали 0,9 мл цитралю і 0,8 мл триетиламіну, кип'ятили протягом 2 год, після чого додали 10 мл води. При охолодженні випав осад. Профільтрували, промили 6 мл водного розчину 2-пропанолу (1:1). Отриманий світло-жовтий осад перекристалізували з водного етанолу. Маса 0,62 г (63,52%),  $T_{пл.} = 162 - 163\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**(11-19)** Суміш 0,004 моль (1,95 г) фосфонієвої солі та еквімольної кількості відпо-

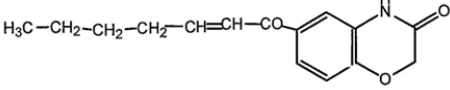
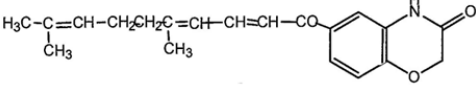
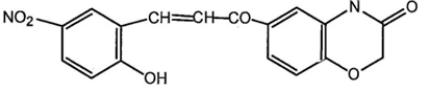
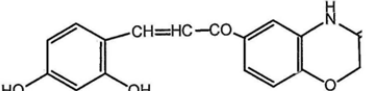
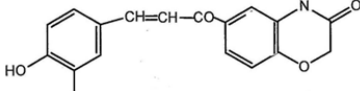
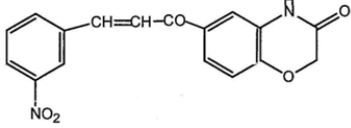
відного альдегіду розчиняли при нагріванні у 15–20 мл 2-пропанолу, до розчину додавали 1 мл триетиламіну. Розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 год. Продукти реакції, що випадали в осад при охолодженні, відфільтровували і очищували перекристалізацією з водного спирту. Виходи продуктів і температури плавлення наведені в таблиці 1.

**(20)** До гарячого розчину 0,003 моль (1,46 г) фосфонієвої солі **7** у 25 мл 2-пропанолу додали 0,45 г 5-нітрофурфуралю. При подальшому додаванні 0,8 мл триетиламіну спостерігалася різка зміна забарвлення. Реакційну суміш кип'ятили протягом 1 години. Після охолодження осад відфільтрували і промили гарячим етанолом. Маса продукту 0,55 г (58,33%),  $T_{пл.} = 305 - 310\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

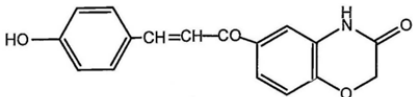
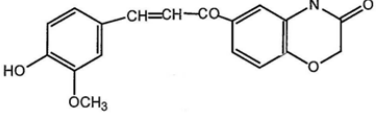
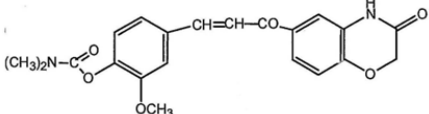
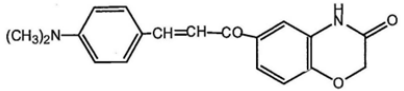
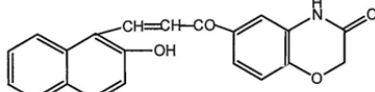
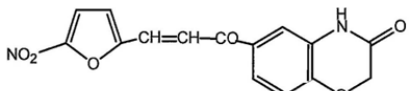
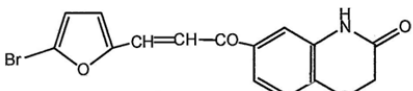
**(21)** Суміш 0,003 моль (1,46 г) фосфонієвої солі і 0,53 г 5-бромофурфуралю в 20 мл 2-пропанолу нагрівали до кипіння, після розчинення додали 0,7 мл триетиламіну. Випав осад блідо-жовтого кольору. Після охолодження осад відфільтрували і промили гарячим 2-пропанолом (10 мл). Маса 0,82 г (78,5%),  $T_{пл.} = 265\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з розкладом).

Таблиця 1

Таблиця результатів

| №  | Продукт реакції   | Мг, г/моль | Вихід, % | Т.пл., °С         |
|----|---|------------|----------|-------------------|
| 1  | 2   | 3          | 4        | 5                 |
| 9  |  | 259.3      | 52.6     | 138–140           |
| 10 |  | 325.4      | 63.5     | 162–163           |
| 11 |  | 340.4      | 58.9     | >270<br>(розклад) |
| 12 |  | 311.3      | 78.3     | 207–209           |
| 13 |  | 311.3      | 83.1     | 210–212           |
| 14 |  | 324        | 48.5     | >300<br>(розклад) |

Продовження таблиці 1

| 1  | 2   | 3     | 4    | 5                 |
|----|---|-------|------|-------------------|
| 15 |    | 295.3 | 95.4 | 225-226           |
| 16 |    | 325.3 | 65.1 | 220-222           |
| 17 |    | 398   | 75.7 | 258-260           |
| 18 |    | 322.4 | 94.8 | 220-222           |
| 19 |    | 345.3 | 67.6 | >200<br>(розклад) |
| 20 |   | 314.3 | 58.3 | 305-310           |
| 21 |  | 348.2 | 78.5 | 265-268           |

### Висновки

У результаті проведеного дослідження доведено можливість застосування реакції Віттіга для отримання  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасичених кетонів, зокрема аналогів халконів, що містять фрагмент бензоксазину, шляхом взаємодії відповідної фосфонієвої солі з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними альдегідами.

Визначено умови проведення реакції, опрацьовано відповідні методики.

Встановлено можливість проведення реакції без проміжного виділення ілуду фосфору у вільному стані.

Отримано низку нових похідних бензоксазину – ненасичених кетонів. Серед них є сполуки, що містять залишки, зокрема, цитралю, ваніліну, 5-нітро- та 5-бромфурфуралю. Наявність даних фрагментів у молекулах робить перспективним їх подальші дослідження з огляду на можливу фізіологічну активність.

### Список використаної літератури

- Чумакова Л.Ю. Синтез нових перспективних гетероциклічних сполук на основі антранілової кислоти. *Вісн. Черніг. технол. ін-ту*. 1998. № 6. С. 84–90.
- Bano M., Barot K.P., Jain S.V., Ghatge M.D. Identification of 3-hydroxy-4[3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl]-2,2-dimethyldihydro-2H-benzopyran derivatives as potassium channel activators and anti-inflammatory agents. *Med. Chem. Res.* 2015. V. 24. P. 3008–3020. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1344-6>.
- Bravo H.R., Copaja S.V. Contents and morphological distribution of 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one and 2-benzoxazolinone in *Acanthus mollis* in relation to protection from larvae of *Pseudaletia impuncta*. *Ann. appl. Biol.* 2005. V. 140. № 2. P. 129–132. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.2002.tb00164.x>.
- Bsharat I., Abdalla L., Sawafta A., Abu-Reidah I.M. Synthesis, characterization, antibacterial and anticancer activities of some heterocyclic imine compounds. *J. Mol. Struct.* 2023. V. 1289. P. 135789. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135789>.



Chatterjee I., Ali K., Panda G.A. Synthetic Overview of Benzoxazines and Benzoxazepines as Anticancer Agents. *ChemMedChem*. 2023. V. 18. № 5. P. e202200617. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200617>.

Custodio J.M.F., D'Oliveira G.D.C., Gotardo F. Chalcone as Potential Nonlinear Optical Material: A Combined Theoretical, Structural, and Spectroscopic Study. *J. Phys. Chem.* 2019. V. 123. № 10. P. 5931–5941. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01063>.

Custodio J.M.F., D'Oliveira G.D.C., Gotardo F., Cocca L.H.Z., DeBoni L., Perez C.N., Napolitano H.B. Second-order nonlinear optical properties of two chalcone derivatives: insights from sum-over-states. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2021. V. 23. P. 6128–6140. <https://doi.org/10.1039/D0CP06469F>.

Heravi M.M., Zadsirjan V., Daraie M., Ghanbarian M. Applications of Wittig Reaction in the Total Synthesis of Natural Macrolides. *Chemistry Select*. 2020. V. 5. № 31. P. 9654–9690. <https://doi.org/10.1002/slct.202002192>.

Jiao P.F., Zhao B.X., Wang W.W., He Q.X., Wan M.S., Shinc D.S. & Miao J.Y. Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of 2,3-dihydro-3-hydroxymethyl-1,4-benzoxazine derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16. № 11. P.2862–2867. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.013>.

Morrison R.T., Boyd R.N. Organic Chemistry. Boston: Allyn and Bacon. 1983. 1083 p.

Rao J.R., Zhou Y.F., Zhang X., Zhao X.L. Design, Synthesis, and Bioactivity of Eighteen Novel 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one Containing a Propanolamine Moiety. *Chem. Biodivers.* 2022. V. 19. № 11. P. e202200567. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200567>.

Saha A. Nonlinear optical properties of chalcone derivatives – a short review. *Mater. Today: Proc.* 2022. V. 64. № 1. P. 605–610. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.05.131>.

Tahghighi A., Mehri A.A., Zakeri S. In vitro anti-plasmodial activity of new synthetic derivatives of 1-(heteroaryl)-2-((5-nitroheteroaryl)methylene) hydrazine. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2021. V. 14. № 3. P. 128–138. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.306740>.

Tang Z., Tan Y., Chen H., Wan Y. Benzoxazine: A privileged scaffold in medicinal chemistry. *Curr. Med. Chem.* 2023. V. 30. №.4. P. 372–389. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220705140846>.

Yi C., Xing G., Wang S., Li X., Liu Y., Li J., Lin B. Design, synthesis and biological evaluation of 8-(2-amino-1-hydroxyethyl)-6-hydroxy-1,4-benzoxazine-3(4H)-one derivatives as potent  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists. *Bioorganic Med. Chem.* 2020. V. 28. № 1. P. 115178. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115178>.

### References (translated & transliterated)

Chumakova, L.Yu. (1998). Syntez novykh perspektyvnykh heterotsyklichnykh spoluk [Synthesis of a new promising heterocyclic compounds on the base of anthranilic acid]. *Visnyk Chernihiv's'koho tekhnolohichnoho instytutu [Bulletin of the Chernihiv Institute of Technology]*, 6, 84–90 [in Ukrainian].

Bano, M., Barot, K.P., Jain, S.V., & Ghate, M.D. (2015). Identification of 3-hydroxy-4[3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-yl]-2,2-dimethyldihydro-2H-benzopyran derivatives as potassium channel activators and anti-inflammatory agents. *Medicinal Chemistry Research*, 24, 3008–3020 [in English].

Bravo, H.R., & Copaja, S.V. (2005). Contents and morphological distribution of 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one and 2-benzoxazolinone in *Acanthus mollis* in relation to protection from larvae of *Pseudaletia impuncta*. *Ann. appl. Biol.*, 140(2), 129–132. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.2002.tb00164.x> [in English].

Bsharat, I., Abdalla, L., Sawafta, A., & Abu-Reidah I.M. (2023). Synthesis, characterization, antibacterial and anticancer activities of some heterocyclic imine compounds. *Journal of Molecular Structure*, 1289, 135789. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135789m> [in English].

Chatterjee, I., Ali, K., & Panda, G. (2023). A Synthetic Overview of Benzoxazines and Benzoxazepines as Anticancer Agents. *ChemMedChem.*, 18(5), e202200617. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200617> [in English].

Custodio, J.M.F., D'Oliveira, G.D.C., & Gotardo, F. (2019). Chalcone as Potential Nonlinear Optical Material: A Combined Theoretical, Structural, and Spectroscopic Study. *J. Phys. Chem.*, 123(10), 5931–5941. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b01063> [in English].

Custodio, J.M.F., D'Oliveira, G.D.C., Gotardo, F., Cocca, L.H.Z., DeBoni, L., Perez, C.N., & Napolitano, H.B. (2021). Second-order nonlinear optical properties of two chalcone derivatives: insights from sum-over-states. *Physical chemistry chemical physics*, 23, 6128–6140. <https://doi.org/10.1039/D0CP06469F> [in English].

Heravi, M.M., Zadsirjan, V., Daraie, M., & Ghanbarian, M. (2020). Applications of Wittig Reaction in the Total Synthesis of Natural Macrolides. *Chemistry Select*, 5(31), 9654–9690. <https://doi.org/10.1002/slct.202002192> [in English].

Jiao, P.F., Zhao, B.X., Wang, W.W., He, Q.X., Wan, M.S., Shinc, D.S. & Miao J.Y. (2006). Design, synthesis, and preliminary biological evaluation of 2,3-dihydro-3-hydroxymethyl-1,4-benzoxazine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(11), 2862–2867. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.03.013> [in English].

Morrison, R.T., & Boyd, R.N. (1983). *Organic Chemistry*. Boston: Allyn and Bacon [in English].

Rao, J.R., Zhou, Y.F., Zhang, X., & Zhao, X.L. (2022). Design, Synthesis, and Bioactivity of Eighteen Novel 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one Containing a Propranolamine Moiety. *Chemistry & Biodiversity*, 19(11), e202200567. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200567> [in English].

Saha, A. (2022). Nonlinear optical properties of chalcone derivatives – a short review. *Materials Today: Proceedings*, 64(1), 605–610. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.05.131> [in English].

Tahghighi, A., Mehrizi, A.A., & Zakeri, S. (2021). In vitro anti-plasmodial activity of new synthetic derivatives of 1-(heteroaryl)-2-((5-nitroheteroaryl)methylene) hydrazine. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 14(3), 128–138. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.306740> [in English].

Tang, Z., Tan, Y., Chen, H., & Wan Y. (2023). Benzoxazine: A privileged scaffold in medicinal chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, 30(4), 372-389(18). <https://doi.org/10.2174/0929867329666220705140846> [in English].

Yi, C., Xing, G., Wang, S., Li, X., Liu, Y., Li, J., & Lin, B. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of 8-(2-amino-1-hydroxyethyl)-6-hydroxy-1,4-benzoxazine-3(4H)-one derivatives as potent  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(1), 115178. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115178> [in English].

Отримано: 01.11.2023

Прийнято: 13.11.2023