



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 11–17

Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 11–17

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-11-17>, EDN: YYULYI

Научная статья

УДК 547.724:547.571

4-Этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолон в реакциях с различными гетероциклическими аминами



А. В. Мирошникова ✉, А. С. Тихомолова, Н. О. Василькова, А. Ю. Егорова

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

Мирошникова Анна Владимировна, студент Института химии, anna.miroshnikova.01@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5410-5401>

Тихомолова Александра Сергеевна, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, bondartsova.alexandra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8363-1910>

Василькова Наталья Олеговна, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, vasilkovano@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9437-0704>

Егорова Алевтина Юрьевна, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Института химии, yegorovaay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4368-0021>

Аннотация. Анализ литературных данных показал, что сведений о поведении 5(4H)-оксазолонов с аминами в условиях реактора герметичных сосудов, позволяющих с разными аминами получать гетероциклические системы, не имеется. Нами был разработан и представлен легкий, быстрый, надежный и инновационный метод получения нового ряда соединений, обладающих синтетическим и биологическим потенциалом, на основе взаимодействия 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолон и гетероциклических аминов с различным размером цикла и набором гетероатомов, с использованием реактора герметичных сосудов. На основании полученных результатов было установлено, что превращение протекает по механизму нуклеофильного присоединения Михаэля. Обсуждена схема проведенного взаимодействия. Первоначально происходит атака аминогруппы используемого амина по экзотической С=С связи исходного субстрата – этоксиметиленоксазолон, протекающая с отщеплением хорошо уходящей этокси-группы в виде молекулы этанола, что приводит к конечным 4-гетариламинометилиденовым производным оксазол-5(4H)-она. В ходе работы установлено, что использование реактора герметичных сосудов позволяет сокращать время протекания превращений, добиваться повышения селективности и выходов целевых продуктов по сравнению с обычным типом активации реакционной смеси, таким как при кипячении в этиловом спирте. Показано, что на скорость протекания реакции оказывает влияние не только тип активации, но и природа используемого растворителя. Установлено, что в данных условиях превращение протекает с сохранением оксазол-5(4H)-онового кольца. Контроль за ходом реакций, определение индивидуальности и идентификация полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии.

Ключевые слова: 5(4H)-оксазолон, гетариламинометилиденовые производные, реактор герметичных сосудов, спектроскопия, физико-химические методы, гетероциклические амины

Для цитирования: Мирошникова А. В., Тихомолова А. С., Василькова Н. О., Егорова А. Ю. 4-Этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолон в реакциях с различными гетероциклическими аминами // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 11–17. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-11-17>, EDN: YYULYI

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

Article

4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5(4H)-oxazolone in reactions with various heterocyclic amines

А. В. Мирошникова ✉, А. С. Тихомолова, Н. О. Василькова, А. Ю. Егорова

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

Anna V. Miroshnikova, anna.miroshnikova.01@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5410-5401>

Aleksandra S. Tikhomolova, bondartsova.alexandra@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8363-1910>

Natalya O. Vasilkova, vasilkovano@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9437-0704>

Alevtina Yu. Egorova, yegorovaay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4368-0021>

Abstract. The analysis of the literature data has showed that there is no information on the behavior in 5(4H)-oxazolones with amines under the conditions of a sealed vessel reactor, which makes it possible to obtain heterocyclic systems with different amines. We have developed



and presented an easy, fast, reliable and innovative method for the preparation of a new series of compounds with synthetic and biological potential, based on the interaction of 4-ethoxymethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolone and heterocyclic amines with different ring sizes and sets heteroatoms using a sealed vessel reactor. Based on the results obtained, it has been found that the transformation proceeds by the mechanism of nucleophilic addition of Michael. The scheme of the conducted interaction has been discussed. Initially, the amino group of the amine used is attacked at the exocyclic C=C bond of the initial substrate, ethoxymethylenexazolone, proceeding with the elimination of a well-leaving ethoxy group in the form of an ethanol molecule, which leads to the final 4-hetarylaminomethylidene derivatives of oxazol-5(4*H*)-one. In the course of the work, it has been found that the use of a sealed vessel reactor makes it possible to reduce the time of transformations, to achieve an increase in selectivity and yields of target products compared to the usual type of activation of the reaction mixture, such as boiling in ethanol. It has been shown that not only the type of activation, but also the nature of the solvent used affects the rate of the reaction. It has been found that under these conditions the transformation proceeds with the preservation of the oxazol-5(4*H*)-one ring. Control over the course of reactions, determination of individuality and identification of the obtained compounds have been carried out by TLC, elemental analysis, IR-, NMR spectroscopy.

Keywords: 5(4*H*)-oxazolones, hetrylaminomethylidene derivatives, pressurized vessel reactor, spectroscopy, physicochemical methods, heterocyclic amines

For citation: Miroshnikova A. V., Tikhomolova A. S., Vasilkova N. O., Egorova A. Yu. 4-Ethoxymethylene-2-phenyl-5(4*H*)-oxazolone in reactions with various heterocyclic amines. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-11-17>, EDN: YYULYI

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

Введение

Химия соединений, содержащих оксазоловый фрагмент, является одной из основных тем, представляющих интерес для исследований в области органической химии и медицины. Производные оксазола обладают широким спектром биологической активности такой, как противомикробная [1], противораковая [2], противотуберкулезная [3], противовоспалительная [4], антиоксидантная [5], и выступают ключевыми элементами многих фармацевтических препаратов, применяющихся в лечении диабета [6], а также в борьбе с ожирением [7].

Наиболее перспективным и препаративно удобным субстратом для введения в структуру новой аминокомпоненты является 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазолон, данный гетероцикл реагирует с аминокетонами белков, а также с первичными аминами. Аминолиз происходит путем замещения этоксигруппы под действием аминокетонной группы с получением продукта 4-(замещенного метилен)-2-фенил-5(4*H*)-оксазола [8].

Все это представляет интерес для исследования химии данного соединения с перспективами поиска путей построения фармакофорных структур.

В связи с этим **цель** данной работы заключается в изучении поведения 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазола в реакциях с гетероциклическими аминами.

Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). ИК-спектры снимали на ИК-фурье-спектрометре Nicolet

6700 (Thermo Scientific, США) в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian(Agilent), США) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Однородность соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Alugram[®] Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – этилацетат–гексан–хлороформ (2:2:1); проявляли в УФ (длина волны 254 нм).

Метод получения продуктов (5а–е)

Смесь 0,0046 моль 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)-оксазола (**6**), 0,0046 моль соответствующего гетероциклического амина (**3а–е**) помещали в виалу и подвергали нагреванию с помощью реактора герметичных сосудов при температуре 100°C в течение 20–40 мин. Полученные кристаллы растирали в этиловом спирте, отфильтровывали и сушили на воздухе.

*2-фенил-4-((пиридин-2-ил)амино)метилен оксазол-5(4*H*)-он (5а)*

Жёлтые кристаллы, выход (52%), $T_{\text{пл}}$ 290°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 7.11–7.14 (т, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.54–7.59 (м, 3H, Ph), 7.79–7.82 (т, 1H), 7.98 (д, 2H, Ph), 8.38 (д, 1H), 8.55 (с, 1H, CH), 10.05 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 111.91, 113.54, 119.36, 119.49, 126.36, 126.72, 126.83, 128.88, 131.06, 131.24, 131.61, 138.72, 138.84, 148.41, 148.48, 151.32, 156.33, 167.15 (C=O).

*2-фенил-4-((тиазол-2-ил)амино)метилен оксазол-5(4*H*)-он (5б)*

Оранжевые кристаллы, выход (46%), $T_{\text{пл}}$ 178–180°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 7,25 (с, 1H, CH), 7,43 (с, 1H, CH), 7,57–7,58 (т, 3H, Ph), 7,97 (д, 2H, Ph), 8,01 (с, 1H, СНэкз). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 113.99, 114.93, 126.49, 127.20, 129.66, 131.78, 132.48, 133.89, 156.82, 161.72, 167.30 (C=O).



4-(((5-метилтиазол-2-ил)амино)метилен)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (**5c**)

Светло-жёлтые кристаллы, выход (60%), $T_{пл}$ 192°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.34 (с, 3H, CH_3), 7.12 (с, 1H, CH), 7.55–7.60 (к, 4H, Ph), 7.96 (д, 2H, $CH_{экз}$), 11.93 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 11.98, 113.50, 127.03, 127.27, 128.20, 129.61, 132.42, 131.62, 136.92, 156.56, 160.71 (C=O).

4-(((5-метил-1H-пиразол-3-ил)амино)метилен)-2-фенилоксазол-5(4H)-он (**5d**)

Бордовые кристаллы, выход (71%), $T_{пл}$ 164–165°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц): 2.19 (с, 3H, CH_3), 5.87 (с, 1H, CH), 7.53–7.54 (м, 3H, Ph), 7.86 (д, 1H, $CH_{экз}$), 7.91–7.93 (т, 2H, Ph), 10.91 (д, 1H, NH), 12.21 (с, 1H, NHцикл). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 10.85, 93.92, 126.65, 131.90, 129.46, 131.71, 113.41, 134.94, 143.60, 149.04, 154.61, 167.83 (C=O).

N-(2-оксо-1,2-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)бензамида (**5e**)

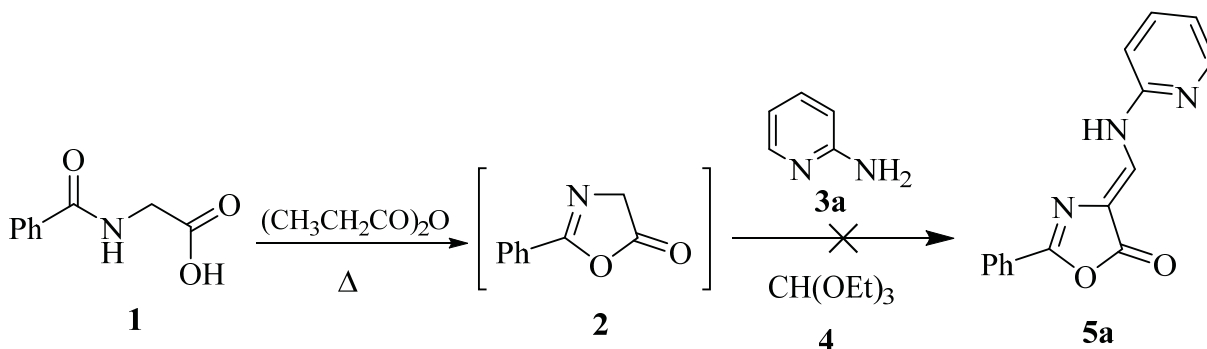
Тёмно-жёлтые кристаллы, выход (69%), $T_{пл}$ 287°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J, Гц): 7.12 (с, 2H, CH), 7.39 (с, 2H, CH), 7.54 (д, 3H, Ph), 7.95 (д, 2H, Ph), 8.13 (с, 1H, $CH_{экз}$), 12.00 (уш.с, 2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 88.64, 94.73, 113.63, 114.68, 116.30, 126.93, 128.01, 128.93, 129.34, 129.93, 132.00, 134.08, 155.82, 168.05 (C=O).

Результаты и их обсуждение

Ранее нами проведены исследования возможности введения в структуру 5-арил-3H-фуран-2-онов ариламинометиленового фрагмента как путем трехкомпонентной *one-pot* реакции взаимодействия 3H-фуран-2-онов, триэтилортоформиата и ароматических аминов [9, 10], так и мультикомпонентной реакцией с участием дополнительной метиленактивной компоненты – малонитрила [11].

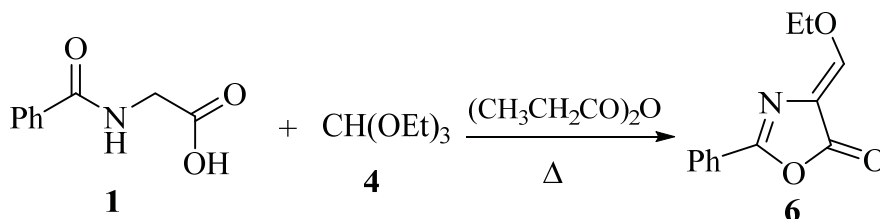
С целью расширения ряда соединений, обладающих биологической активностью и содержащих фармакофорные фрагменты, нами в реакцию с ортоэфиром и аминами вводился изоструктурный аналог фуран-2(3H)-она - оксазол-5(4H)-он.

Нами предприняты попытки синтеза гетариламинометиленовых производных оксазол-5(4H)-она на основе *one-pot* реакции гиппуровой кислоты (**1**), 2-аминопиридина (**3a**) и триэтилортоформиата (**4**) в пропионовом ангидриде с образованием *in situ* 2-фенилоксазол-5(4H)-она (**2**) при кипячении. Данная попытка не увенчалась успехом, поскольку происходило образование неразделимой смеси продуктов.



Разработаны условия синтеза и получены целевые продукты при изменении условий проведения процесса. Поэтапное проведение превращений основывалось на получении

этоксиметиленоксазол-5(4H)-она (**6**) по известной методике [12] из гиппуровой кислоты (**1**) и ортоэфира (**4**) в присутствии пропионового ангидрида при термической активации реакционной смеси.



С целью выявления наиболее подходящих условий для реакции нами проведена оптимизация условий синтеза гетариламинометиленовых производных оксазол-5(4H)-она на

модельной реакции 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолон (**6**) с 2-аминопиридином (**3a**), реагенты использовались в молярном соотношении 1:1 (таблица).

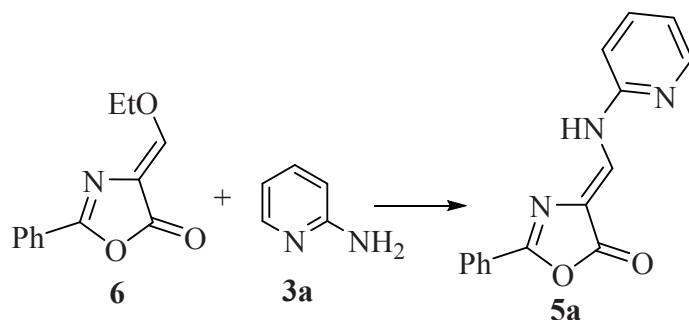


Таблица 1 / Table 1

Условия синтеза 4-гетариламинометилена-5(4H)-оксазолонов
Conditions for the synthesis of 4-hetarylaminoethylene-5(4H)-oxazolones

Опыт / Entry	Растворитель / Solvent	Условия / Conditions	Время, мин / Time, min	Выход, % / Yield, %
1	–	Реактор / Reactor	24	71
2	iPrOH	Δ	60	46
3	Бензол, толуол / Benzene, toluene	Δ	120	60
4	Ацетонитрил / Acetonitrile	Реактор / Reactor	40	52

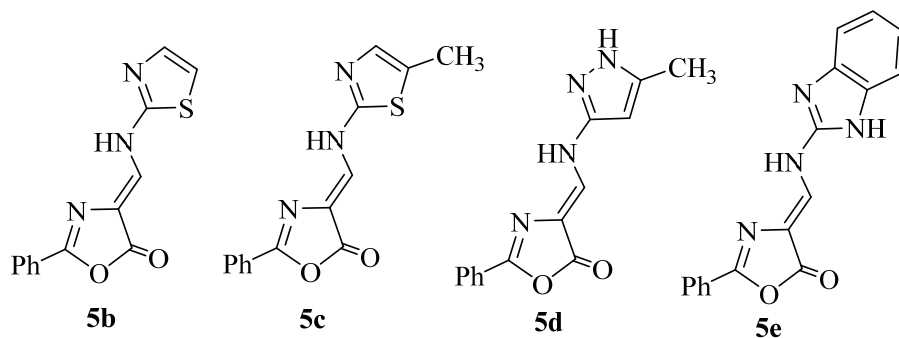
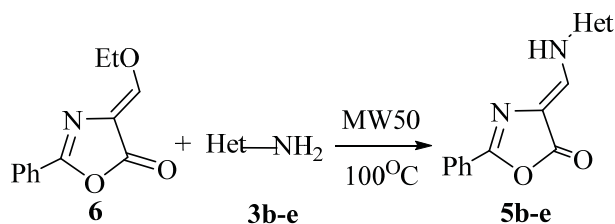
При проведении взаимодействия в условиях кипячения с обратным холодильником при использовании неполярных растворителей, таких как бензол и толуол, время реакции максимально, использование полярных растворителей (этанол, изопропиловый спирт, ацетонитрил) позволило увеличить скорость превращения (см. таблицу). Дальнейшие попытки повысить выход целевого продукта и сократить время превращения достигались с применением реактора герметичных сосудов как в присутствии растворителя, так и в его отсутствие. Наилучшие результаты были достигнуты в условиях отсутствия растворителя, где время превращения достигало 24 мин.

Использование реактора герметичных сосудов в органическом синтезе позволяет сокращать

время протекания превращений и добиваться повышения селективности и выходов целевых продуктов по сравнению с обычными типами активации реакционной смеси. Это обусловлено возможностью варьирования времени и температуры разогрева реакционной смеси под действием давления.

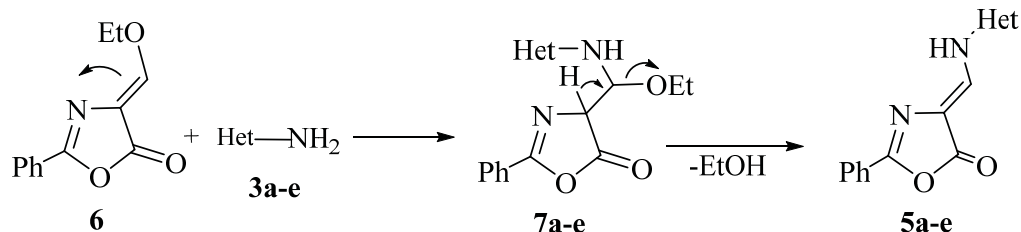
Таким образом, данные условия выбраны в качестве оптимальных для дальнейших исследований.

Улучшенные условия, объем и универсальность данного метода позволили нам исследовать превращения с использованием различных гетероциклических аминов. Общая схема реакции 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолона с гетероциклическими аминами:



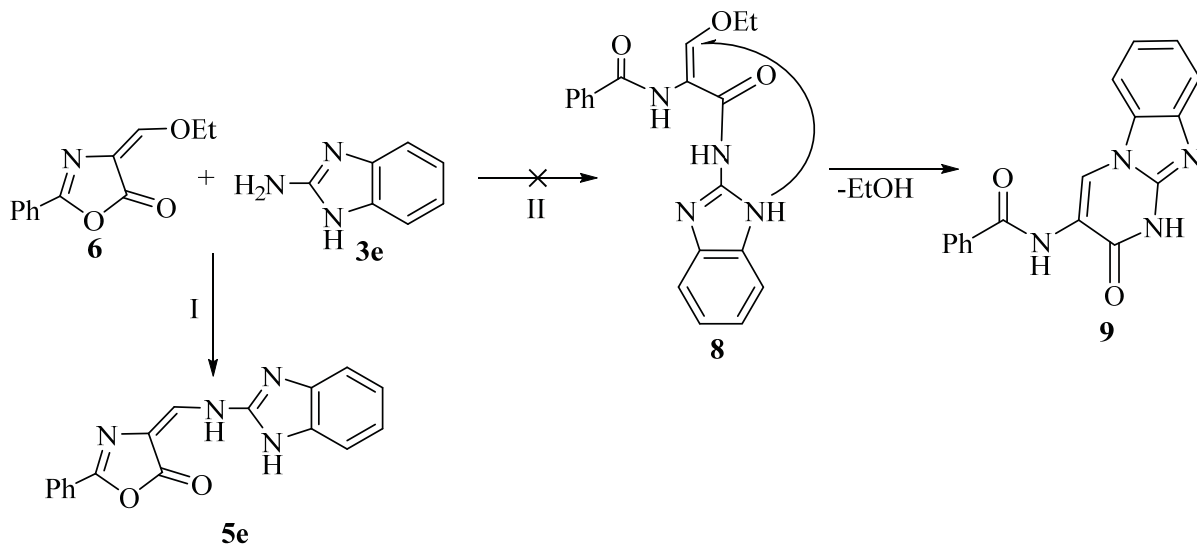


Превращение протекает по реакции Михаэля, в ходе процесса происходит нуклеофильное присоединение амина (3а–е) к α,β-непредельному фрагменту соединения (6), с формированием промежуточного соединения (7а–е), элиминирование молекулы этанола приводит к образованию конечных продуктов 4-гетариламинометилен-5(4H)-оксазолонов



Перспективно использование 2-аминобензимидазола (3е) в качестве гетероциклического амина в данном взаимодействии, поскольку можно было ожидать как продукт замещения (путь I) либо продукт раскрытия цикла и рециклизации (путь II). Несмотря на

(5а–е). Сравнимые результаты были получены при использовании различных гетероциклических аминов. В данном методе не наблюдается раскрытия оксазолонового кольца и внутримолекулярной конденсации, что не является типичным поведением этого пятичленного гетероцикла в присутствии нуклеофилов. Вероятная схема образования продуктов 5а–е:



Доказательством в пользу полученной структуры служит наличие в ИК-спектре полосы поглощения лактонного карбонила при 1768 см⁻¹ и в ЯМР ¹³С спектре, записанного в DMSO-d₆ при 168.08 м.д., что говорит о сохранении оксазолон-5(4H)-онового фрагмента.

Строение всех продуктов (5а–е) установлено на основании данных ИК-, ЯМР ¹Н, ¹³С, и двумерной корреляций HSQC, НМВС-спектроскопии.

Заключение

Таким образом нами представлен простой, быстрый, безопасный и высокоэффективный метод получения фармакофорных структур

наличие нескольких нуклеофильных центров в бензимидазольном кольце, образование продукта внутримолекулярной конденсации (9) не наблюдается. Схема реакции 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолона с 2-аминобензимидазолом:

на основе взаимодействия 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4H)-оксазолона и различных гетероциклических аминов.

Список литературы

- Zhang W., Liu W., Jiang X., Jiang F., Zhuang H., Fu L. Design, synthesis and antimicrobial activity of chiral 2-(substituted-hydroxyl)-3-(benzo[d]oxazol-5-yl) propanoic acid derivatives // Eur. J. Med. Chem. 2011. Vol. 46, № 9. P. 3639–3650. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.028>
- Kumar D., Kumar N. M., Sundaree S., Johnson E. O., Shah K. An expeditious synthesis and anticancer activity of novel 4-(3'-indolyl)oxazole // Eur. J. Med.



- Chem. 2010. Vol. 45, № 3. P. 1244–1249. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.024>
- Moraski G. C., Chang M., Villegas-Estrada A., Franzblau S. G., Möllmann M., Miller M. J. Structure-activity relationship of new anti-tuberculosis agents derived from oxazoline and oxazole benzyl esters // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, № 5. P. 1703–1716. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.074>
 - Eren G., Ünlü S., Nuñez M. T., Labeaga L., Ledo F., Entrena A., Ea Banoğlu, Costantino G., Şahin M. F. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. P. 6367–6376. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.009>
 - Ashton W. T., Sisco R. M., Dong H., Lyons K. A., He H., Doss G. A., Leiting B., Patel R. A., Wu J. K., Marsilio F., Thornberry N. A., Weber A. E. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors derived from β -aminoacylpiperidines bearing a fused thiazole, oxazole, isoxazole, or pyrazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15, № 9. P. 2253–2258. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.03.012>
 - Jadhav R. D., Kadam K. S., Kandre S., Guha T., Reddy M. K., Brahma M. K., Deshmukh N. J., Dixit A., Doshi L., Potdar N., Enose A. A., Vishwakarma R. A., Sivaramakrishnan H., Srinivasan S., Nemmani V. S., Gupte A., Gangopadhyay A. K., Sharma R. Synthesis and biological evaluation of isoxazole, oxazole, and oxadiazole containing heteroaryl analogs of biarylureas as DGAT1 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. № 54, P. 324–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.016>
 - Parveen M., Ali A., Ahmed S., Malla A. M., Alam M., Silva P. S. P., Silva M. R., Lee D. U. Synthesis, bioassay, crystal structure and ab initio studies of Erlenmeyer azlactones // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013. № 104. P. 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.11.054>
 - Benoiton N. L., Hudecz F., Chen F. F., and M. F. Amino-acid conjugates of the hapten 2-phenyl-4-ethoxymethylene-5(4H)-oxazolone. Synthesis and confirmation of structure // *Intern. J. Peptide Protein Res.* 1995. Vol. 45. P. 266–271.
 - Osipov A. K., Anis'kov A. A., Grinev V. S., Yegorova A. Y. Study of E/Z isomerization of (arylamino)methylidene-furan-2(3H)-ones by ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectroscopy and DFT calculations in different solvents // *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2017. Vol. 55, № 8. P. 730–737. <https://doi.org/10.1002/mrc.4583>
 - Osipov A. K., Anis'kov A. A., Yegorova A. Y. Synthesis and configuration of (arylamino)methylidene-3H-furan-2-ones // *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 53, iss 2. P. 210–214. <https://doi.org/10.1134/s1070428017020117>
 - Тухомолова А. С., Майорова О. А., Егорова А. Ю. Синтез и особенности строения 5-(4-бромфенил)-3-((6-амино-2-меркаптопиримидин)-4-амино) метилиден)-3H-фуран-2-она // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология*. 2022. Т. 22, вып. 1. С. 4–8. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-1-4-8>
 - Shuvalov V. Yu., Rozhkova Yu. S., Plekhanova I. V., Kostyuchenko A. S., Shklyayev Yu. V., Fisyuk A. S. Synthesis of 3-amino-6,7-dihydroferroceno[a]quinolizin-4-one derivatives by the reaction of 3,4-dihydroferroceno[c]pyridines with azlactones // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2022. Vol. 58, iss. 1. P. 7–14. <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03050-5>
- ## References
- Zhang W., Liu W., Jiang X., Jiang F., Zhuang H., Fu L. Design, synthesis and antimicrobial activity of chiral 2-(substituted-hydroxyl)-3-(benzo[d]oxazol-5-yl) propanoic acid derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, vol. 46, no. 9, pp. 3639–3650. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.028>
 - Kumar D., Kumar N. M., Sundaree S., Johnson E. O., Shah K. An expeditious synthesis and anticancer activity of novel 4-(3'-indolyl)oxazole. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45, no. 3, pp. 1244–1249. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.024>
 - Moraski G. C., Chang M., Villegas-Estrada A., Franzblau S. G., Möllmann M., Miller M. J. Structure-activity relationship of new anti-tuberculosis agents derived from oxazoline and oxazole benzyl esters. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45, no. 5, pp. 1703–1716. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.074>
 - Eren G., Ünlü S., Nuñez M. T., Labeaga L., Ledo F., Entrena A., Ea Banoğlu, Costantino G., Şahin M. F. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of novel heterocyclic diaryl compounds as selective COX-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, vol. 18, pp. 6367–6376. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.009>
 - Ashton W. T., Sisco R. M., Dong H., Lyons K. A., He H., Doss G. A., Leiting B., Patel R. A., Wu J. K., Marsilio F., Thornberry N. A., Weber A. E. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors derived from β -aminoacylpiperidines bearing a fused thiazole, oxazole, isoxazole, or pyrazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, vol. 15, no. 9, pp. 2253–2258. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.03.012>
 - Jadhav R. D., Kadam K. S., Kandre S., Guha T., Reddy M. K., Brahma M. K., Deshmukh N. J., Dixit A., Doshi L., Potdar N., Enose A. A., Vishwakarma R. A., Sivaramakrishnan H., Srinivasan S., Nemmani V. S., Gupte A., Gangopadhyay A. K., Sharma R. Synthesis and biological evaluation of isoxazole, oxazole, and oxadiazole containing heteroaryl analogs of biarylureas as DGAT1 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, no. 54, pp. 324–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.016>
 - Parveen M., Ali A., Ahmed S., Malla A. M., Alam M., Silva P. S. P., Silva M. R., Lee D. U. Synthesis, bioassay,



- crystal structure and ab initio studies of Erlenmeyer azlactones. *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2013, no. 104, pp. 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2012.11.054>
8. Benoiton N. L., Hudecz F., Chen F. F., and M. F. Amino-acid conjugates of the hapten 2-phenyl-4-ethoxymethylene-5(4H)-oxazolone. Synthesis and confirmation of structure. *Intern. J. Peptide Protein Res.*, 1995, vol. 45, pp. 266–271.
 9. Osipov A. K., Anis'kov A. A., Grinev V. S., Yegorova A. Y. Study of E/Z isomerization of (arylamino) methylidene-furan-2(3H)-ones by ¹H, ¹³C, ¹⁵N spectroscopy and DFT calculations in different solvents. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2017, vol. 55, no. 8, pp. 730–737. <https://doi.org/10.1002/mrc.4583>
 10. Osipov A. K., Anis'kov A. A., Yegorova A. Y. Synthesis and configuration of (arylamino)methylidene-3H-furan-2-ones. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, iss. 2, pp. 210–214. <https://doi.org/10.1134/s1070428017020117>
 11. Tikhomolova A. S., Mayorova O. A., Egorova A. Yu. Synthesis and structural features of 5-(4-bromophenyl)-3-((6-amino-2-mercaptopyrimidine)-4-amino)methylidene)-3H-furan-2-one. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2022, vol. 22, iss. 1, pp. 4–8 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-1-4-8>
 12. Shuvalov V. Yu., Rozhkova Yu. S., Plekhanova I. V., Kostyuchenko A. S., Shklyayev Yu. V., Fisyuk A. S. Synthesis of 3-amino-6,7-dihydroferroceno[a]quinolizin-4-one derivatives by the reaction of 3,4-dihydroferroceno[c]pyridines with azlactones. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2022, vol. 58, iss. 1, pp. 7–14. <https://doi.org/10.1007/s10593-022-03050-5>

Поступила в редакцию 01.12.22; одобрена после рецензирования 13.01.23; принята к публикации 13.01.23
The article was submitted 01.12.22; approved after reviewing 13.01.23; accepted for publication 13.01.23