

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



Масливец Анна Андреевна

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ
ПИРРОЛОБЕНЗОКСАЗЕПИНТРИОНОВ

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Екатеринбург – 2025

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук,
Дмитриев Максим Викторович

Официальные оппоненты:

Ненайденко Валентин Георгиевич,
доктор химических наук, профессор, член корреспондент РАН, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующий кафедрой органической химии, химического факультета;

Тихонов Алексей Яковлевич,
доктор химических наук, доцент, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений;

Филякова Вера Ивановна
доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений.

Защита состоится «01» декабря 2025 г. в 16-00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=7648>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета *Господин* Пospелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из актуальных задач современной органической химии является поиск новых функционально замещенных гетероциклов, на основе которых разрабатываются методы получения разнообразных классов органических соединений, в том числе обладающих полезными свойствами. Решение данной задачи во многом может обеспечить исследование 1Н-пиррол-2,3-дионов, а в особенности аннелированных гетероциклическими фрагментами (гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов). К настоящему моменту детально исследованы пирролдионы, аннелированные шестичленными оксазинами, диазинами, бензоксазинами и бензодиазинами. В результате гетероциклизаций и рецикллизаций этих классов гетаренопирролдионов под действием моно- и бинуклеофилов, а также термолитических превращений и реакций с диенами и диенофилами получены производные разнообразных пяти-, шести- и семичленных азагетероциклов, мостиковых, спиро-бис- и конденсированных гетероциклических систем.

Аннелирование пирролдионового цикла семичленным бензоксазепиноновым фрагментом приводит к образованию поликарбонильной системы пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-триона, которая подвергается легкому расщеплению под действием нуклеофилов, что позволяет целенаправленно синтезировать новые гетероциклические системы. Каркас семичленного оксазепинового цикла является не плоским, что отличает его от близких каркасов структурных аналогов, содержащих плоский шестичленный азиновый цикл, что обуславливает своеобразие его химического поведения. Раскрытие оксазепинового кольца приводит к образованию гидроксиметильной группы, которая может подвергаться целенаправленной функционализации или участвовать в дальнейших превращениях.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках обозначенной темы посвящено изучению нуклеофильных и термолитических превращений пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов, пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов. Пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы синтезированы ранее, но их превращения не изучены.

Цель диссертационной работы: исследование реакционной способности 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов при взаимодействии с нуклеофильными реагентами.

Задачи исследования:

- Синтез 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов.
- Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с О- и N-мононуклеофилами (спиртами, аминами).
- Исследование взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с 1,3-C,N, 1,3-N,N, 1,4-N,N, 1,4-N,S бинуклеофилами (карбоциклическими енаминами, 6-амино-1,3-диметилурацилом, мочевиной, тиомочевиной, дифенилгуанидином, *o*-фенилендиамином, *o*-аминотиофенолом, тиогликолевой кислотой).
- Выявление закономерностей направления реакций в зависимости от структуры реагентов и условий их проведения.
 - Исследование химических модификаций продуктов реакций.
 - Поиск полезных свойств у синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

- При изучении взаимодействия пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов (новых гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов) с аминами обнаружено новое,

нетипичное протекание реакции, приводящее к образованию замещенных пиридинтрионов.

- Обнаружена возможность контроля регионарности взаимодействия пирролобензоксазепинтрионов с аминами варьированием условий реакции.
- Обнаружена двойственная реакционная способность пирролобензоксазепинтрионов в отношении спиртов, в том числе необычное направление взаимодействия новых гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов со спиртами.
- Получены новые виды продуктов взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с карбоциклическими енаминами и с дифенилгуанидином – спиро[фуран-2,3'-индол]трионы.
- Найдено новое преобразование спиро-гетероциклических продуктов рециклаций, включающее стадию декарбоксилирования и окисления, на примере реакций пирролобензоксазепинтрионов с карбоциклическими енаминами и с дифенилгуанидином.
- Обнаружено новое термическое преобразование 2,4-диоксо-3-илиденбутанамидов, полученных реакцией пирролобензоксазепинтрионов с о-фенилендиамином.

Практическая значимость.

Среди продуктов синтеза найдены соединения, проявляющие выраженную анальгетическую, противомикробную, антиоксидантную активности, а именно: спиро[1,4-бензотиазин-2,2'-пиррол]дионы, амиды 4-арил-3-гетерилиден-2,4-диоксобутановых кислот, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонентрионы обладают выраженной анальгетической активностью; спиро[фуран-2,3'-индол]трионы, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонендионы обладают выраженной противомикробной активностью; спиро[фуран-2,3'-индол]трионы обладают выраженной антиоксидантной активностью.

Разработаны новые методы получения различных классов соединений:

Производные диоксобутановых кислот:

- амиды 4-арил-3-гетерилиден-2,4-диоксобутановых кислот
- эфиры 4-арил-3-гетерилиден-2,4-диоксобутановых кислот
- 5-арил-4-гетерилиден-5-гидроксипирролидин-2,3-дионы

Спироциклические пирролоны:

- спиро[индол-3,2'-пиррол]трионы
- спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3]пиrimидин]тетраоны
- 1,3,6-триазаспиро[4.4]нонентрионы
- 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нонендионы
- спиро[1,4-бензотиазин-2,2'-пиррол]дионы

Спироциклические фураноны:

- спиро[фуран-2,3'-индол]трионы
- 1,3-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диендионы

Конденсированные производные пирролонов:

- бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазинкарбоксилаты
- пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепиндионы
- бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазиноны

Производные прочих гетероциклов:

- пиридин-2,3,6(1*H*)-трионы
- 5,6-дигидро-1*H*-индол-2,4-дионы
- имидазолидиноны

Предлагаемые методы просты в исполнении и могут найти применение как препаративные в синтетической органической химии.

Методология и методы исследования. При проведении синтезов применялись классические лабораторные методы органической химии.

Оптимизация условий реакций проводилась путем варьирования используемых растворителей, температуры, времени, концентраций. Результаты оптимизации оценивались с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС).

Степень чистоты, полнота протекания реакций, соотношение продуктов взаимодействий устанавливались с применением ТСХ и ВЭЖХ-МС.

Структура синтезированных соединений устанавливалась на основе данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК и рентгеноструктурного анализа (РСА), состав – данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

Положения, выносимые на защиту:

- Исследование направлений взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с N-, O-мононуклеофилами и с 1,3-C,N, 1,3-N,N, 1,4-N,N, 1,4-N,S-бинуклеофилами.
- Исследование строения синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов. Изучение возможности дальнейших модификаций полученных соединений.
- Исследование синтезированных соединений на наличие анальгетической, противомикробной, антиоксидантной активности.

Достоверность полученных данных. Все представленные в работе соединения были исследованы лабораторными химическими и современными физико-химическими инструментальными методами для достоверного установления состава, структуры и чистоты.

Личный вклад автора. Непосредственно автором проводился синтез и выделение представленных в работе веществ, установление их структуры анализом физико-химических данных. При выполнении работы автор осуществлял сбор и анализ научных данных, написание научных статей, патентов и тезисов, принимал участие в конференциях для апробации работы.

Апробация. Результаты работы доложены на 57-ой Международной Научной Студенческой Конференции (МНСК-2019) (Новосибирск, 2019), Международной научно-практической конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019), III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019), (Екатеринбург, 2019), VII Молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии», (Пермь, 2020), Всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Синтез и биологическая активность карбонильных производных гетероциклов» (Пермь, 2020), Международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST2021» (Сочи, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 работа, из них 8 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, входящих в международные реферативные базы данных Scopus и WoS; получены 6 патентов РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части и заключения, содержит 15 рисунков, 15 таблиц. Список литературы включает 133 наименования работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к. х. н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, инженеру Галееву А.Р. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований методом спектроскопии ЯМР, старшему преподавателю Шавриной Т.В. за запись ИК спектров, канд. фарм. наук Махмудову Р.Р. за проведение скрининга анальгетической активности (ПГНИУ, г. Пермь), Баландиной С.Ю. и Дробковой В.А. (НИЛ «Бактерицид», г. Пермь) за проведение скрининга противомикробной активности, к.х.н. Храмцовой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследования антиоксидантной активности синтезированных соединений, к.х.н. Мокрушину И.Г. за проведение термогравиметрических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № FSNF-2020-0008, FSNF-2025-0013), Правительства Пермского края (конкурс научных школ), Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 16-43-590613, 19-33-90222, 20-43-596008) и Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование».

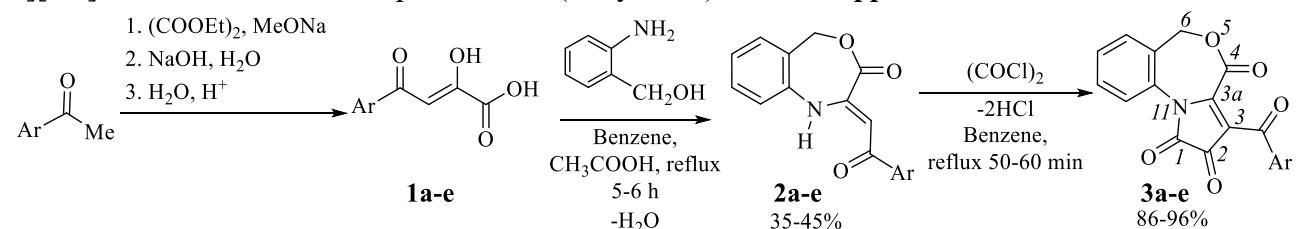
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору литературных данных по нуклеофильным превращениям гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и альтернативных методов синтеза основных продуктов данных превращений – спироциклических γ -лактамов. **Вторая глава** описывает результаты проведенных исследований. В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные об их полезной активности.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Синтез пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов

Взаимодействием ароилпирровиноградных кислот **1a-e** с *o*-аминобензиловым спиртом получены (*Z*)-2-(2-арил-2-оксоэтилен)-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-3(2*H*)-оны **2a-e** (Рисунок 1). При взаимодействии бензоксазепинов **2a-e** с оксалилхлоридом (Схема 1) образуются искомые 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионы **3a-e** (Рисунок 1), далее **Пирролдионы 3a-e**.



Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**)

Схема 1 - Получение 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов **3a-e**.

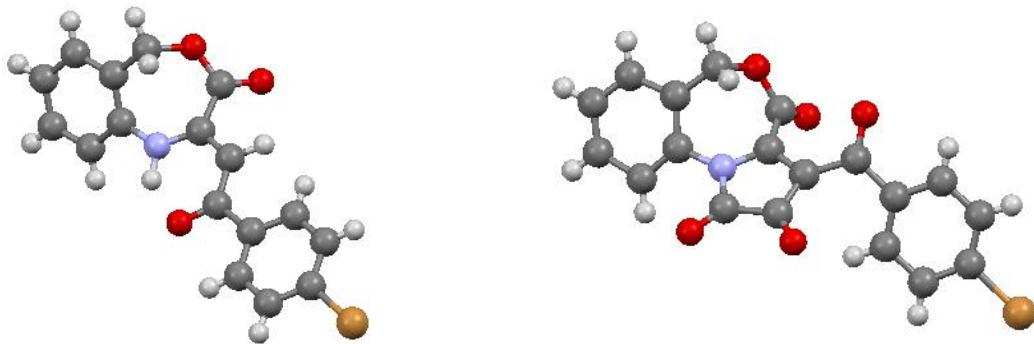


Рисунок 1 - Молекулярная структура соединений **2b** и **3b** по данным РСА.

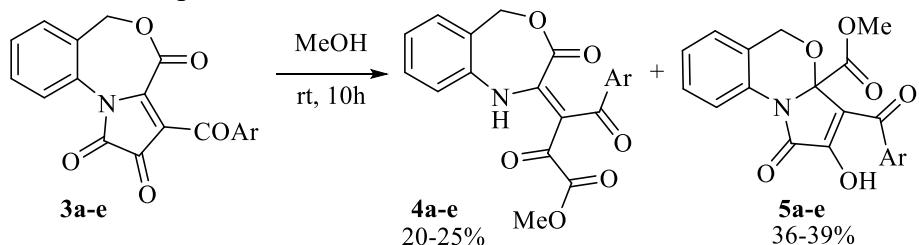
Пирролдионы **3a,b,d** получены ранее, пирролдионы **3c,e** синтезированы в ходе данной работы впервые.

2.2 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с мононуклеофилами

2.2.1 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов со спиртами

Нуклеофильные реакции пирролдионов **3a-e** нами проводились до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролдионов и/или с контролем ВЭЖХ-МС.

Взаимодействием пирролдионов **3a-e** с метанолом при комнатной температуре получены метил 2,4-диоксо-3-гетерилиденбутаноаты **4a-e** и метил бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазинкарбоксилаты **5a-e** (Схема 2, Рисунок 2) в соотношении ~ 1:1 (по данным ВЭЖХ), разделяемые кристаллизацией.



Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**)

Схема 2 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с метанолом.

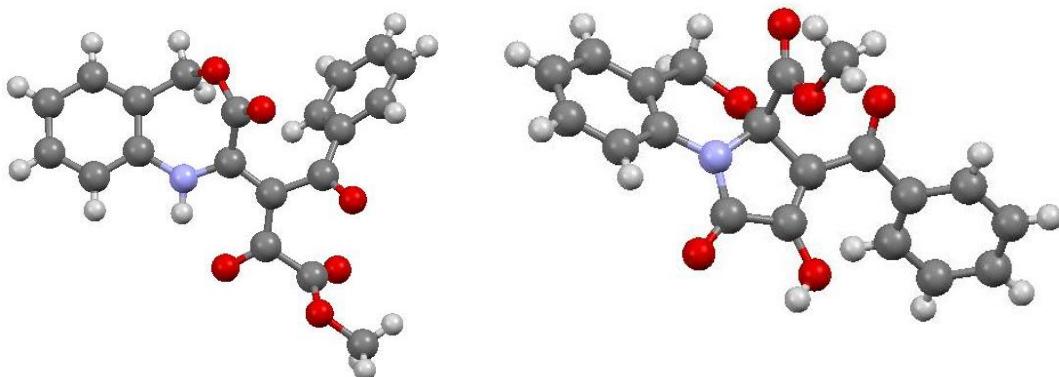


Рисунок 2 - Молекулярная структура соединений **4a** и **5a** (РСА).

Образование соединений **4** происходит вследствие атаки группой OH метанола атома C¹ пирролдионов **3** с разрывом связи C¹-N^{1I}. Образование соединений **5** происходит вследствие атаки группой OH метанола атома C⁴ пирролдионов **3** с разрывом

оксазепинового кольца по связи C⁴-O⁵ и последующим замыканием 1,3-оксазинового кольца (Схема 3).

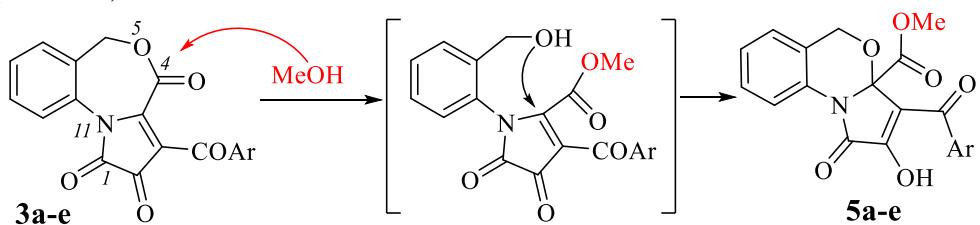
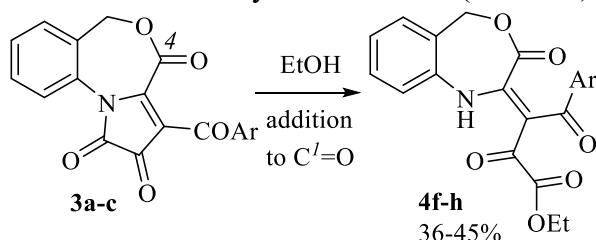


Схема 3 – Реакционная схема образования соединений 5.

Взаимодействие пирролдионов **3a-c** с этиловым спиртом по аналогичной схеме приводит к образованию этил 2,4-диоксо-3-илиденбутаноатов **4f-h** (Схема 4).

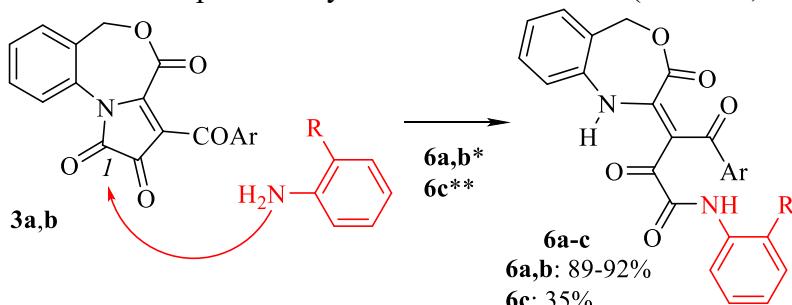


4: Ar = Ph (**f**), 4-BrC₆H₄ (**g**), 4-ClC₆H₄ (**h**)

Схема 4- Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с этиловым спиртом.

2.2.2 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с аминами

Взаимодействием пирролдионов **3a,b** с *ортоп*-замещенными анилинами – *o*-анизидином или *o*-хлоранилином, проводимом при комнатной температуре соответственно в ацетонитриле и в уксусной кислоте, получены *N*-*ортоп*-замещенные ариламиды 2,4-диоксо-3-гетерилиденбутановых кислот **6a-c** (Схема 5).



6:

Ar = Ph, R = MeO (**a**); Ar = 4-BrC₆H₄, R= MeO (**b**);

Ar = Ph, R= Cl (**c**)

* Acetonitrile, rt, 12-15h

** Acetic acid, rt, 10h

Схема 5 – Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с *o*-анизидином и *o*-хлоранилином.

Взаимодействием пирролдионов **3a-c** с *o*-незамещенными анилинами в ацетонитриле при комнатной температуре, а также бензиламином или бутиламином в уксусной кислоте, получены *N*-замещенные 5-гидрокси-4-илиденпирролидин-2,3-дионы **7a-h** (Схема 6, Рисунок 3). Соединения **7** образуются по схеме, аналогичной Схеме 5, но существуют, в отличие от соединений **6**, в форме соответствующих кольчатах изомеров **7**. Наиболее оптимальные условия взаимодействия с анилинами – выдерживание в ацетонитриле при комнатной температуре 20 ч. (Таблица 1).

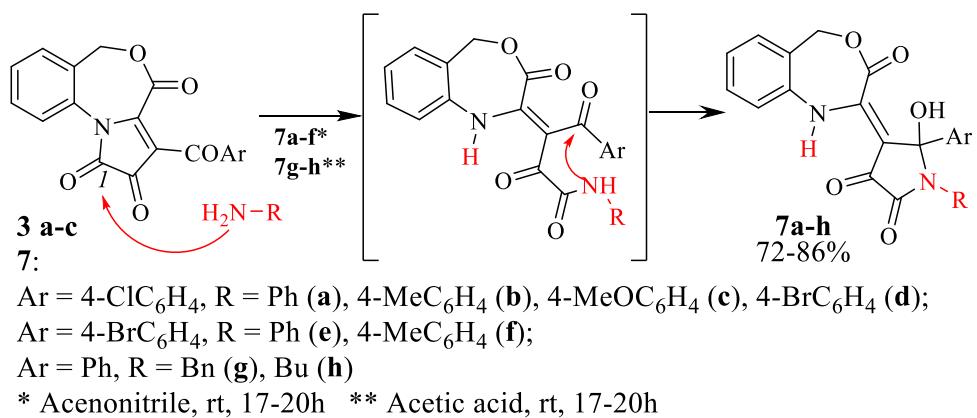


Схема 6- Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с *o*-незамещенными анилинами, бензиламином, бутиламином.

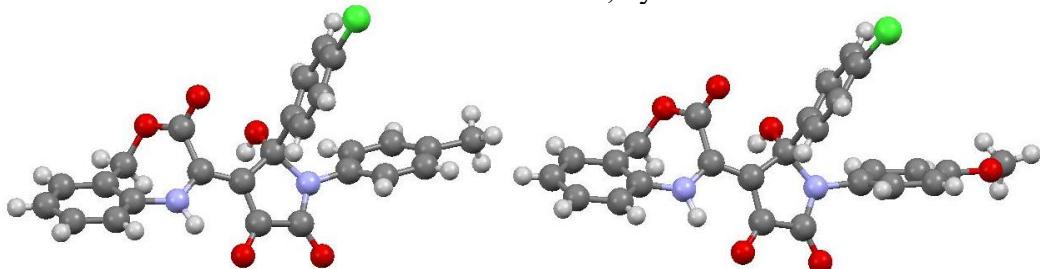


Рисунок 3. Молекулярная структура соединений **7b** и **7c** (PCA).

Таблица 1 - Выход соединения **7a** в зависимости от условий реакции.

Растворитель	Время, ч.	Выход* 7a , %	Растворитель	Время, ч.	Выход* 7a , %
Хлороформ	20	75	Этилацетат	20	73
Ацетонитрил	20	93	Уксусная кислота	20	78
Толуол	20	72	Ацетонитрил	10	59
1,4-Диоксан	20	67	Ацетонитрил	40	72

* - по данным ВЭЖХ

Взаимодействием пирролдионов **3a-c** с *o,o*-дизамещенными ариламиналами – мезитиламином или 2,6-диизопропиламиналом в ацетонитриле при комнатной температуре получены 5-ариламинопиридин-2,3,6(1*H*)-трионы **8a-d** (Схема 7, Рисунок 4). Группа NH₂ *o*-дизамещенных ариламиналов первоначально атакует атом C^{3a} пирролдионов **3** с разрывом связи C^{3a}-N¹¹. В промежуточном 10-ти членном оксазекане происходит внутримолекулярная атака амидной группой NH лактонной карбонильной группы с замыканием пиридинового цикла.

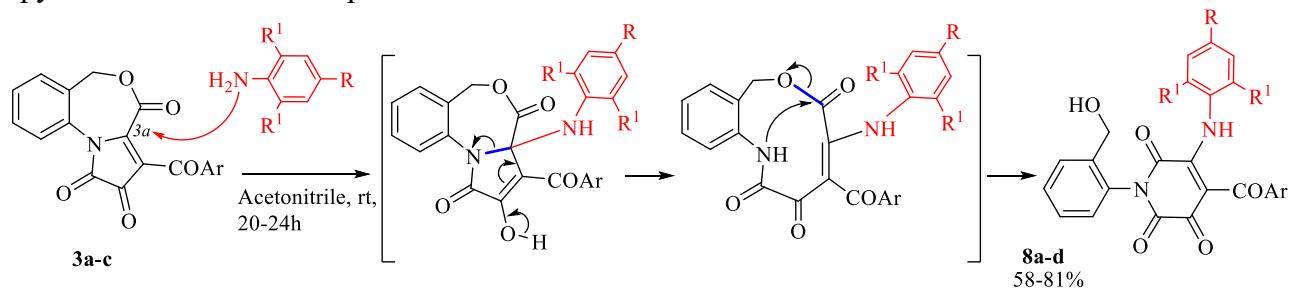


Схема 7 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с мезитиламином и 2,6-диизопропиламиналом.

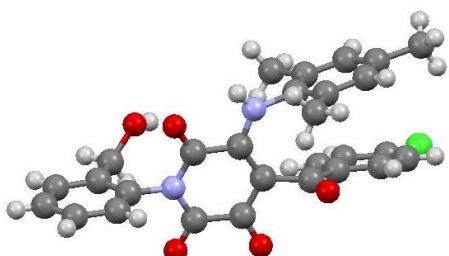
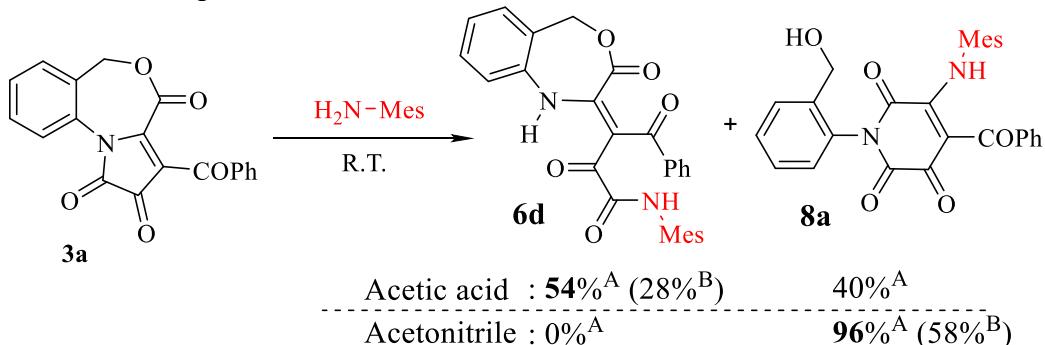


Рисунок 4 - Молекулярная структура соединения 8c (PCA).

преимущественное присоединение амина к атому C¹ с образованием продукта, существующего в открытой форме (**6d**). В ацетонитриле происходит присоединение амина к атому C^{3a} с образованием замещенных пиридин-2,3,6(1*H*)-трионов **8a-c**.



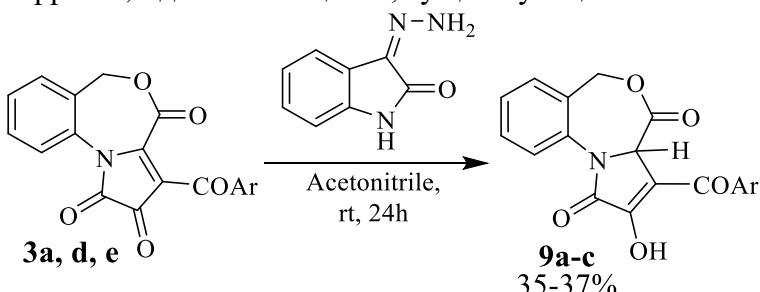
^AВыход по результатам ВЭЖХ

^BВыход после выделения

Схема 8 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3 с мезитиламином при варьировании условий реакции.**

2.2.3 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с 3-гидразоноиндолин-2-оном.

Взаимодействием пирролдионаов **3b,d,e** с 3-гидразоноиндолин-2-оном в ацетонитриле при комнатной температуре получены 3-ароил-2-гидроксипирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,4(3*A*Н,6*H*)-дионы **9a-c** (Схема 9) – продукты восстановления связи C⁴=C⁵ 1*H*-пиррол-2,3-дионового цикла, существующие в енольной форме.



9: Ar = Ph (**a**), 4-MeC₆H₄ (**b**), 4-MeOC₆H₄ (**c**)

Схема 9 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3 с 3-гидразоноиндолин-2-оном.**

2.3. Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов с бинуклеофилами

Выбор бинуклеофилов обусловлен определением общности и своеобразия химического поведения нового класса гетаренопирролдионаов по сравнению с ранее

изученными классами, а также возможностью синтеза гетероциклов с потенциальной биологической активностью. Использовали 1,3- и 1,4-бинуклеофилы, ранее изученные в реакциях с гетаренопирролдионами.

2.3.1 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с 3-аминоциклогекс-2-ен-1-онами.

Взаимодействием пирролдионов **3a-c** с 3-аминоциклогекс-2-ен-1-онами при кипячении в безводном хлороформе получены спиро[фуран-2,3'-индол]трионы **10a-i** (Схема 10). Группы C²H и NH реагента атакуют соответственно атомы C² и C¹ пирролдионов **3** с разрывом связи C¹-N¹¹ и замыканием пирролонового цикла. Образующаяся OH группа, в свою очередь, атакует группу C⁴=O с разрывом связи C⁴-O⁵ и внутримолекулярным замыканием фуранонового цикла (Схема 10).

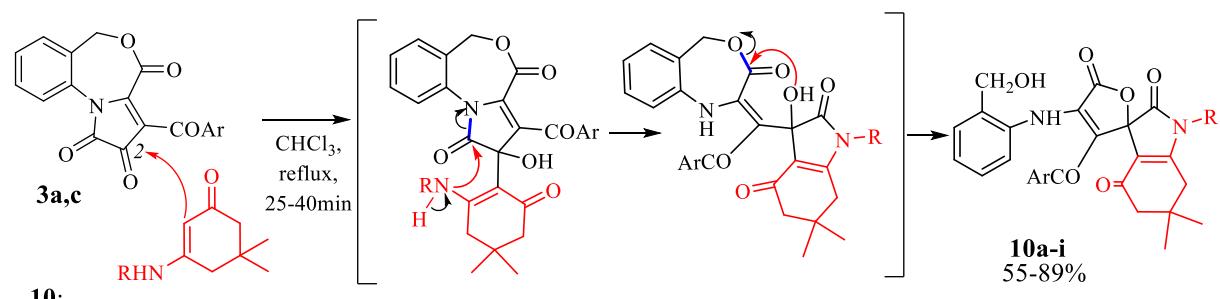


Схема 10 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с 3-аминоциклогекс-2-ен-1-онами при кипячении в хлороформе.

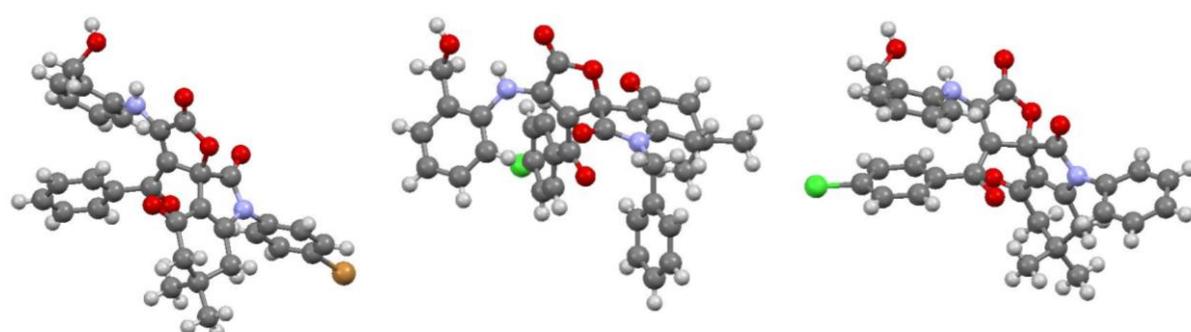


Рисунок 5 - Молекулярная структура соединений **10a**, **10c**, **10d** (PCA).

При кратковременном кипячении соединений **10c,f** в толуоле происходит образование 3-(1-(бензо[d][1,3]оксазин-2-илиден)этил)индолдионов **11a,b** (Схема 11, Рисунок 6). Гидроксиметильная группа соединений **10** присоединяется по двойной связи фуранового фрагмента с замыканием 1,3-оксазинового цикла. Далее происходит окисление и декарбоксилирование интермедиата с образованием соединений **11**.

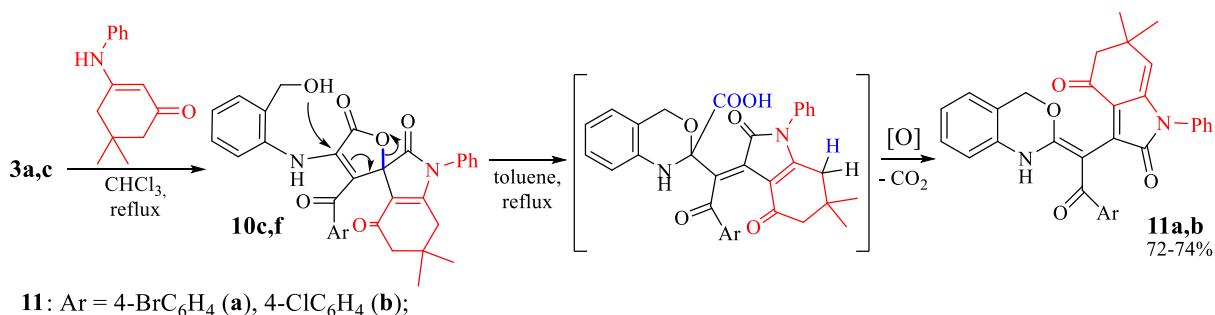


Схема 11 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с 3-аминоциклогекс-2-ен-1-онами при кипячении в толуоле.

Соединения **11a,b** также получены при кипячении пирролдионов **3a,c** с 3-фениламиноциклогекс-2-ен-1-оном в толуоле.

Взаимодействием пирролдионов **3b,c** с 3-циклогексиламиноциклогекс-2-ен-1-оном при кипячении в хлороформе получены спиро[индол-3,2'-пиррол]оны **12a,b** (Схема 12, Рисунок 6). Группы C²H и NH реагента атакуют атомы C^{3a} и C⁴ пирролдионов **3** с разрывом связи C⁴-O⁵.

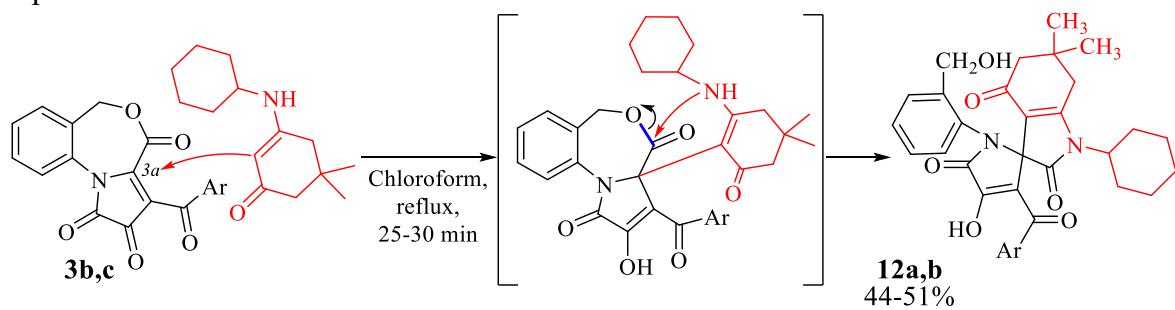


Схема 12 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с 3-циклогексиламиноциклогекс-2-ен-1-оном.

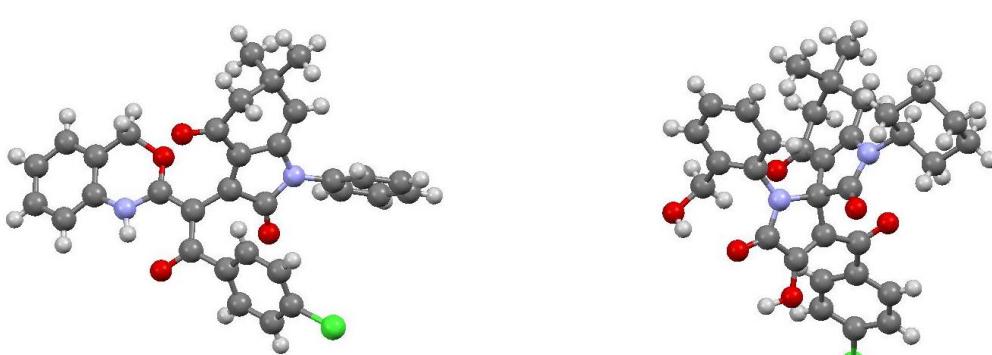


Рисунок 6 - Молекулярная структура соединений **11b, 12b** (PCA).

2.3.2 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с 6-амино-1,3-диметиурацилом

По аналогичной схеме взаимодействием пирролдионов **3a,b** с 6-амино-1,3-диметиурацилом при кипячении в 1,4-диоксане получены спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3]пиримидин]оны **13a,b** (Схема 13).

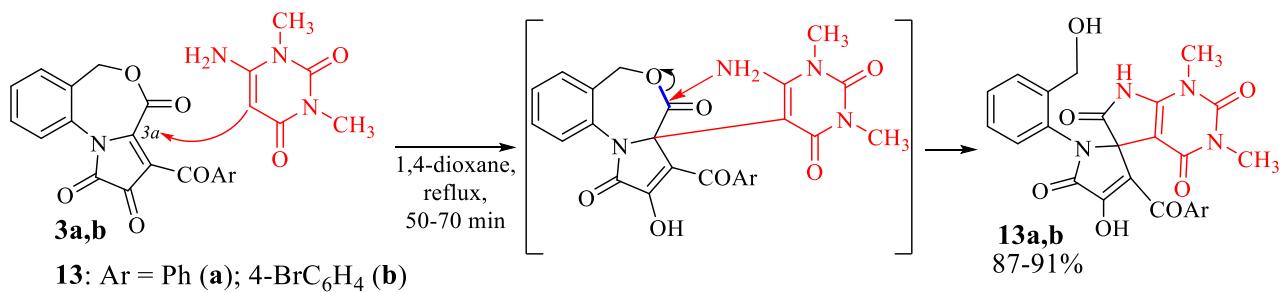


Схема 13 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с 6-амино-1,3-диметилурацилом.

2.3.3 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с мочевиной и тиомочевиной

Взаимодействием пирролдионов **3a-e** с мочевиной при кипячении в этилацетате, или тиомочевиной при комнатной температуре в этилацетате получены триазаспиро[4.4]нонентрионы **14a-e** и 2-тиоксотриазаспиро[4.4]нонендионы **14f-j** соответственно (Схема 14, Рисунок 7). Две группы NH₂ мочевины атакуют атомы C^{3a} и C⁴ пирролдионов **3** с разрывом связи C⁴-O⁵.

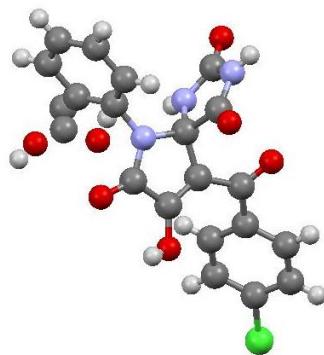


Рисунок 7 - Молекулярная структура соединения **14c** (PCA).

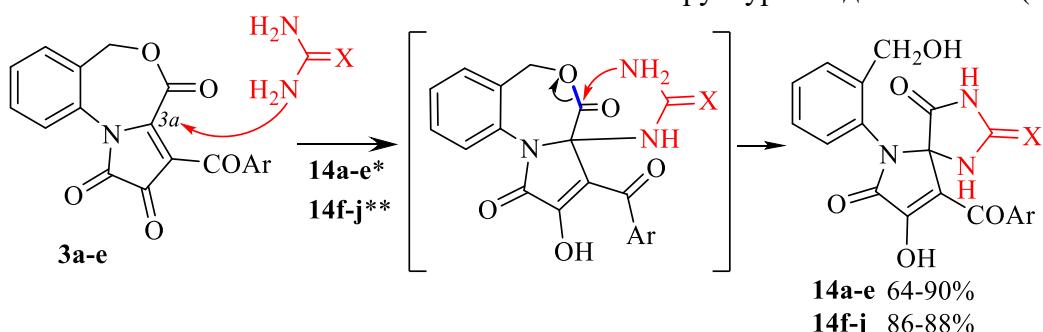
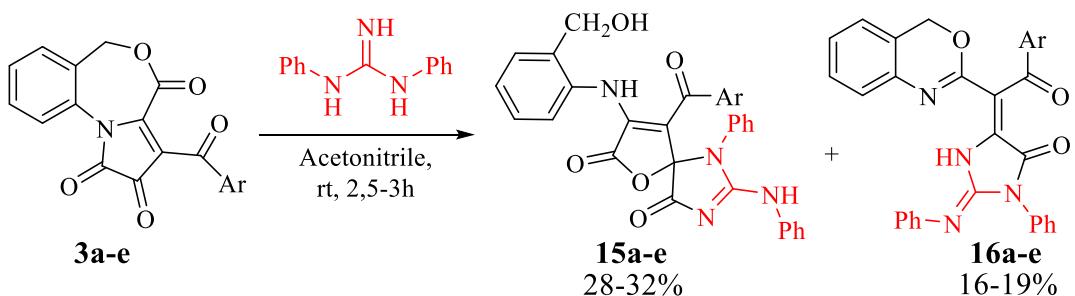


Схема 14 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с мочевиной и тиомочевиной.

2.3.4 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с дифенилгунидином

При взаимодействии пирролдионов **3a-e** с дифенилгунидином образуется смесь диазаспиро[4.4]ноненонов **15a-e** и 5-(1-(бензо[*d*][1,3]оксазинил)-этилиден)имидалидинонов **16a-e** (Схема 15, Рисунок 8), соотношение и суммарный выход которых зависит от используемого растворителя, температуры и времени взаимодействия (табл. 2). Оптимальные условия – выдерживание в ацетонитриле при комнатной температуре 3 ч.



Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeC₆H₄ (**d**), 4-MeOC₆H₄ (**e**)

Схема 15 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с дифенилгуанидином.

Таблица 2 - Соотношение и суммарный выход соединений **15a** и **16a** в реакционной смеси в зависимости от условий реакции.

Растворитель	Температура	Время	Соотношение * 15a : 16a	Суммарный выход *
Толуол	к.т.	20 ч	10 : 90	17
Этилацетат	к.т.	20 ч	56 : 44	89
Этилацетат	к.т.	2 ч	62 : 38	83
Этилацетат	65°C	2 ч	73 : 27	69
Ацетонитрил	к.т.	2 ч	78 : 22	60
Ацетонитрил	к.т.	3 ч	56 : 44	94
Ацетонитрил	65°C	3 ч	92 : 8	38
ДМФА	к.т.	15 мин	58 : 42	87
ДМФА	к.т.	2 ч	54 : 46	38

* - по данным ВЭЖХ

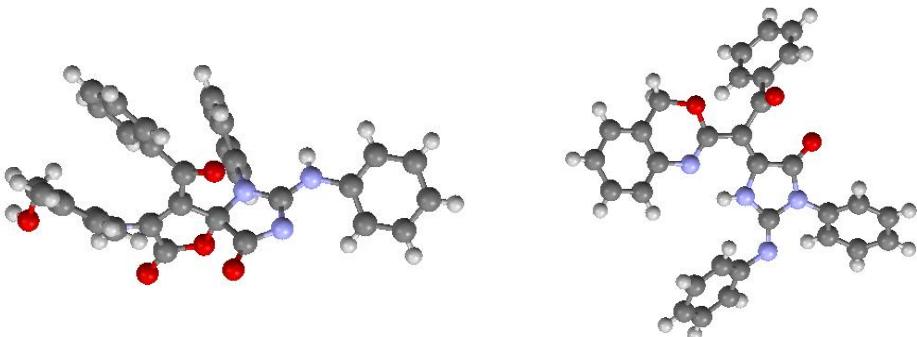


Рисунок 8 - Молекулярная структура соединений **15a** и **16a** (PCA).

Соединения **15** образуются по схеме, близкой к схеме 10: вторичная аминогруппа и иминогруппа дифенилгуанидина атакуют соответственно атомы C² и C⁴ с разрывом связи C¹-N¹¹. Образующаяся группа OH атакует лактонную группу COO с разрывом связи C-O и замыканием фуранового цикла (Схема 16).

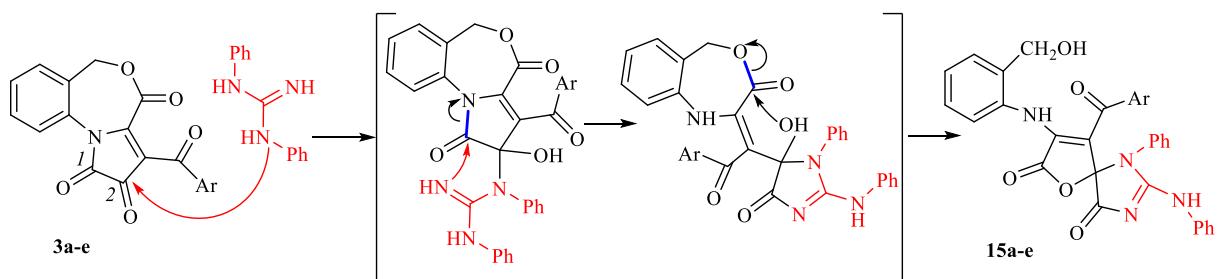


Схема 16 – Реакционная схема образования соединений **15**.

Соединения **16** образуются по схеме, близкой к схеме 11: первоначальная атака амино и иминогруппами дифенилгунидина соответственно атомов C¹ и C² с рециклизацией в промежуточный спирофуранон **I1**, его последующее окисление и декарбоксилирование (Схема 17).

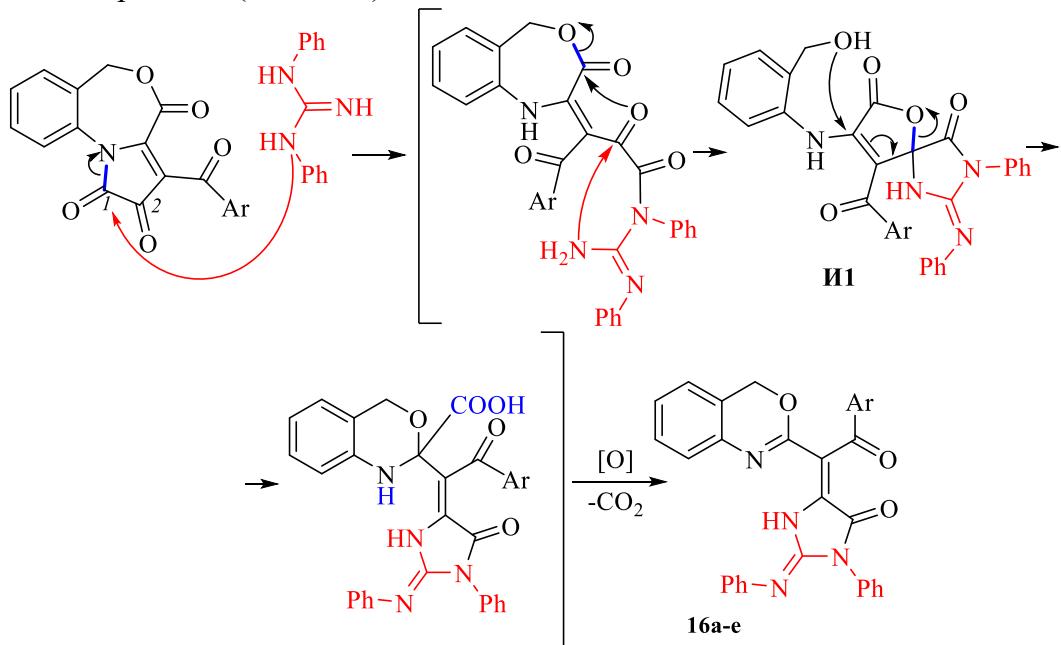
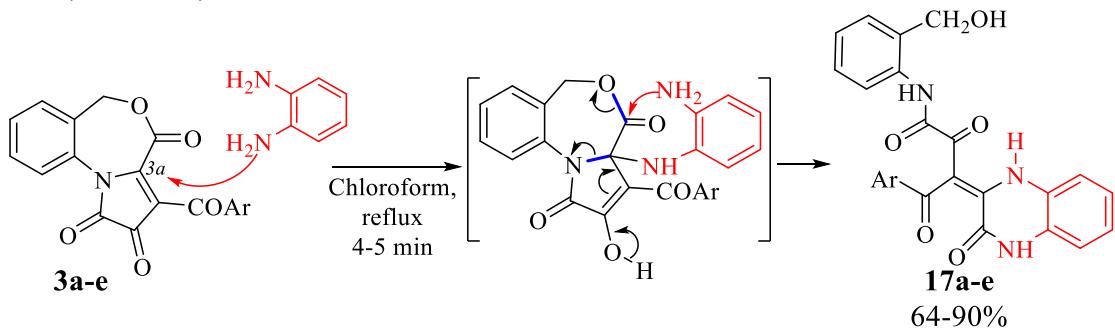


Схема 17– Реакционная схема образования соединений **16**.

2.3.5 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с *o*-фенилендиамином

Взаимодействием пирролдиона **3a-e** с *o*-фенилендиамином при кипячении в хлороформе получены 3-хиноксалинилиден-2,4-диоксобутанамиды **17a-e**. Группы NH₂ *o*-фенилендиамина атакуют атомы C^{3a} и C⁴ пирролдиона **3** с разрывом связей C⁴-O⁵ и C^{3a}-N^{II} (Схема 18).

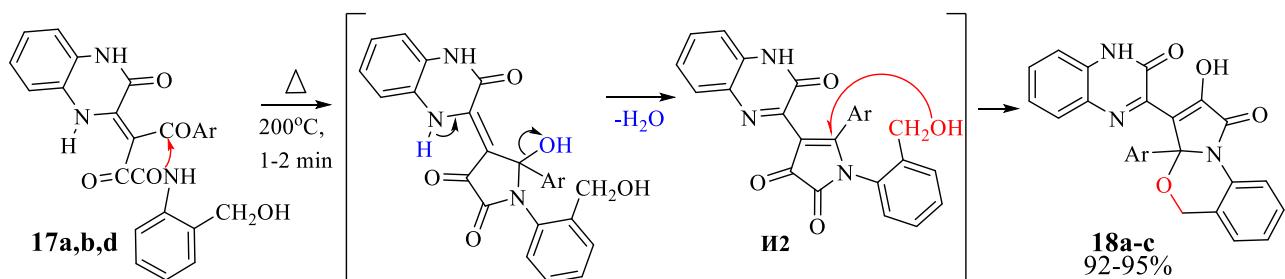


Ar = Ph (**a**), 4-BrC₆H₄ (**b**), 4-ClC₆H₄ (**c**), 4-MeOC₆H₄ (**d**), 4-MeC₆H₄ (**e**)

Схема 18 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с *o*-фенилендиамином.

Известно, что замещенные 2,4-диоксобутанамиды легко циклируются и существуют в виде кольчатых изомеров. Было замечено, что бутанамиды **17** претерпевают изменения при нагревании.

При выдерживании бутанамидов **17a,b,d** в даутерме А при температуре 200°C образуются бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазиноны **18a-c** (Схема 19, Рисунок 9).



18: Ar = Ph (a), 4-BrC₆H₄ (b), 4-MeC₆H₄ (c).

Схема 19- Термолитическое превращение соединений 17.

Соединения 18a-c образуются вследствие внутримолекулярной циклизации 3-хиноксалинилиден-2,4-диоксобутанамидов 17a-e в соответствующие 1*H*-пиррол-2,3-дионы I2 с последующим внутримолекулярным нуклеофильным присоединением *ортого*-гидроксиметильной группы к атому углерода в положении 5 этих пирролдионов I2 (Схема 19).

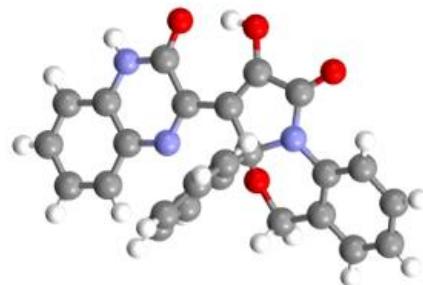


Рисунок 9 - Молекулярная структура соединения 18a (PCA).

2.3.6 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с *o*-аминотиофенолом

Взаимодействием пирролдионов 3a-e с *o*-аминотиофенолом в хлороформе при комнатной температуре получены спиро[1,4-бензотиазин-2,2'-пиррол]оны 19a-e (Схема 20, Рисунок 10). Группы SH и NH₂ *o*-аминотиофенола атакуют атомы C^{3a} и C⁴ пирролдионов 3 с разрывом связи C⁴-O⁵.

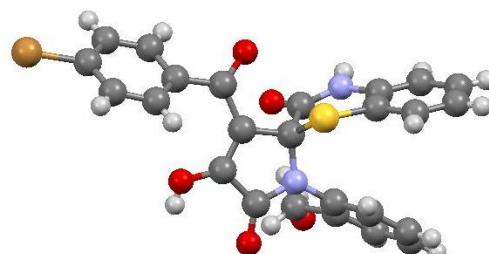
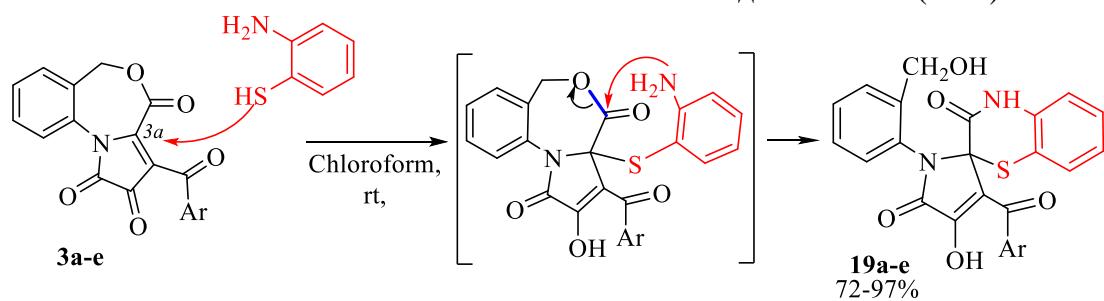


Рисунок 10 - Молекулярная структура соединения 19a (PCA).



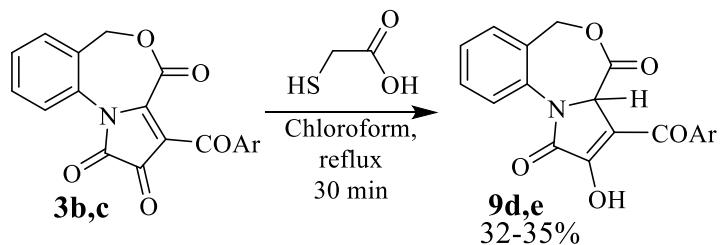
Ar = Ph (a), 4-BrC₆H₄ (b), 4-ClC₆H₄ (c), 4-MeOC₆H₄ (d), 4-MeC₆H₄ (e)

Схема 20- Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов 3 с *o*-аминотиофенолом.

2.3.7 Взаимодействие пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с тиогликолевой кислотой

Взаимодействием пирролдионов 3b,c с тиогликолевой кислотой при кипячении в хлороформе получены продукты восстановления связи C⁴=C⁵ 1*H*-пиррол-2,3-дионового

цикла – 2-гидроксипирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепиндионы **9d, e** (Схема 21).



9: Ar = 4-BrC₆H₄ (**d**), 4-ClC₆H₄ (**e**)

Схема 21 - Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов **3** с тиогликолевой кислотой.

Исследование полезных свойств синтезированных соединений

Оценку анальгетических, а также противомикробных свойств некоторых синтезированных соединений проводили по общепринятым методикам, результаты приведены в Таблицах 3,4.

Таблица 3 - Аналгетическая активность синтезированных соединений методом «горячая пластишка», исследуемые соединения взяты в дозе 50 мг/кг

Соединение	Время оборонительного рефлекса через 2 ч, с	Соединение	Время оборонительного рефлекса через 2 ч, с
Контроль 2% крахмальная слизь (50 мг/кг)	10.60±0.43	Метамизол натрия (93 мг/кг)	16.33±3.02
7f	23,4 ±1,42	17d	23.40±0.48
7g	22.9±1.72	17e	25.10±0.84
14c	21.90±0.98	19a	20.10±0.56
17a	22.70±1.56	19d	22.60±0.92
17b	20.30±0.77	19e	20.80±0.97

Таблица 4 - Противомикробная активность синтезированных соединений методом двукратных серийных разведений.

Соединение	<i>S. aureus</i>		<i>C. albicans</i>	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
7a	250	500	-	-
7b	250	500	-	-
7c	250	500	-	-
7d	62.5	125	-	-
7e	250	500	-	-
8c	250	500	-	-
8d	125	250	-	-
10e	15.6	-	500	-

14g	125	1000	-	-
14h	125	1000	500	-
14i	250	1000	1000	-
14j	250	-	500	-
19b	250	-	1000	-
Пефлоксацин	0.125	0.78	-	-
Флуконазол	-	-	6.25	12.5

МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МБК – минимальная бактерицидная концентрация.

Результаты исследования антиоксидантной активности некоторых синтезированных соединений приведены в Таблице 5. Оценку антиоксидантной активности проводили спектрофотометрическим методом по способности растворов исследуемых веществ улавливать ярко окрашенные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (**DPPH**) и фотометрическим методом Ferric Reducing/Antioxidant Power (**FRAP**) с использованием *o*-фенантролина.

Таблица 5 - Антиоксидантная активность синтезированных соединений по методам DPPH и FRAP.

Соединение	Убыль радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH), %	Концентрация Fe ²⁺ в лунке планшета при исследовании методом FRAP, мкмоль/мл
агидол-1	50.05	±5
аскорбиновая кислота	94.4056	±1
6b	80.2198	±0.3996
8e	76.5235	±9.49051
9b	93.2068	±0.3996
9d	95.005	±0
9e	94.4056	±0
10e	60.4396	±0.7992
10f	83.4166	±0.7992
10i	65.9341	±3.2967
14g	84.016	±0.5994
14h	91.4086	±0.1998
14i	92.008	±0.1998
14j	93.4066	±0.7992
15d	63.037	±1.7982
19a	66.5904	±4.11899
		56.3
		±3

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты проведенных исследований, можно выделить четыре основных предполагаемых пути взаимодействия пирролобензоксазепинтрионов **За-е** с мононуклеофильными реагентами (Схема 22).

Путь А - атака нуклеофильной группой реагента атома C^1 с раскрытием пиррольного цикла по связи C^1-N^{II} . Реализуется при взаимодействии пирролобензоксазепинтрионов **За-е** со спиртами и *o*-замещенными анилинами.

Путь А' - атака нуклеофильной группой реагента атома C^1 с раскрытием пиррольного цикла по связи C^1-N^{II} и последующим внутримолекулярным замыканием нового пиррольного цикла. Реализуется при взаимодействии с *o*-незамещенными анилинами и алкилами.

Путь Б - атака нуклеофильной группой реагента атома C^4 с раскрытием оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 и последующим внутримолекулярным замыканием 1,3-оксазинового цикла. Реализуется при взаимодействии со спиртами.

Путь В - атака нуклеофильной группой реагента атома C^{3a} с раскрытием пиррольного цикла по связи $C^{3a}-N^{II}$ и последующим внутримолекулярным замыканием пиридинового цикла. Реализуется в качестве основного при взаимодействии с *o,o*-дизамещенными анилинами.

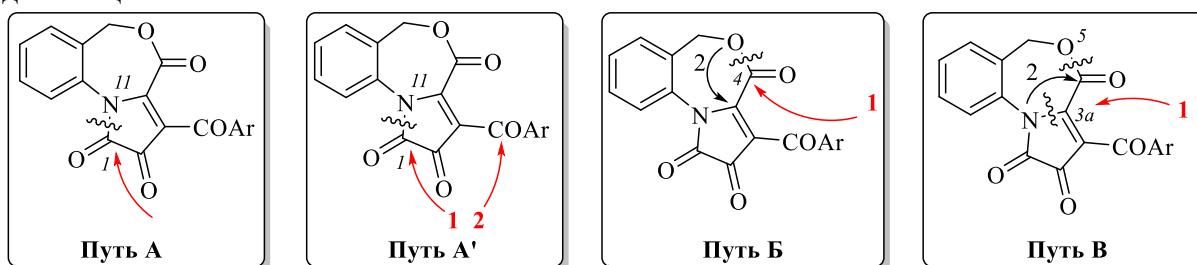


Схема 22

Обобщая результаты проведенных исследований, можно выделить пять основных предполагаемых путей взаимодействия пирролобензоксазепинтрионов **За-е** с бинуклеофильными реагентами (Схема 23).

Путь Г – атака нуклеофильными группами реагента атомов C^{3a} и C^4 с раскрытием оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 . Реализуется при взаимодействии пирролобензоксазепинтрионов **За-е** с 3-циклогексиламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-оном, 6-амино-1,3-диметилурацилом, мочевиной и тиомочевиной.

Путь Д – атака нуклеофильными группами реагента атомов C^1 и C^2 с раскрытием пиррольного цикла по связи C^1-N^{II} , последующим внутримолекулярным замыканием фуранового цикла и раскрытием оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 .

Путь Д' – атака нуклеофильными группами реагента атомов C^1 и C^2 с раскрытием пиррольного цикла по связи C^1-N^{II} , последующим внутримолекулярным замыканием фуранового цикла, раскрытием оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 и последующим внутримолекулярным замыканием 1,3-оксазинового цикла, вероятно, с участием молекулы воды, декарбоксилированием и окислением. Реализуется при взаимодействии с дифенилгидуанидином и в качестве основного при взаимодействии с незамещенными 3-амино-, 3-бензиламино- и 3-ариламино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами.

Путь Е – атака нуклеофильными группами реагента атомов C^{3a} и C^4 с раскрытием оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 и пиррольного цикла по связи $C^{3a}-N^{II}$. Реализуется при взаимодействии с *o*-фенилендиамином.

Путь Е' – атака нуклеофильными группами реагента атомов C^{3a} и C^4 с раскрытием оксазепинового цикла по связи C^4-O^5 и пиррольного цикла по связи $C^{3a}-N^{II}$,

последующей дегидратацией и внутримолекулярным замыканием нового пиррольного и 1,3-оксазинового циклов. Реализуется при ужесточении условий взаимодействия с *o*-фенилендиамином.

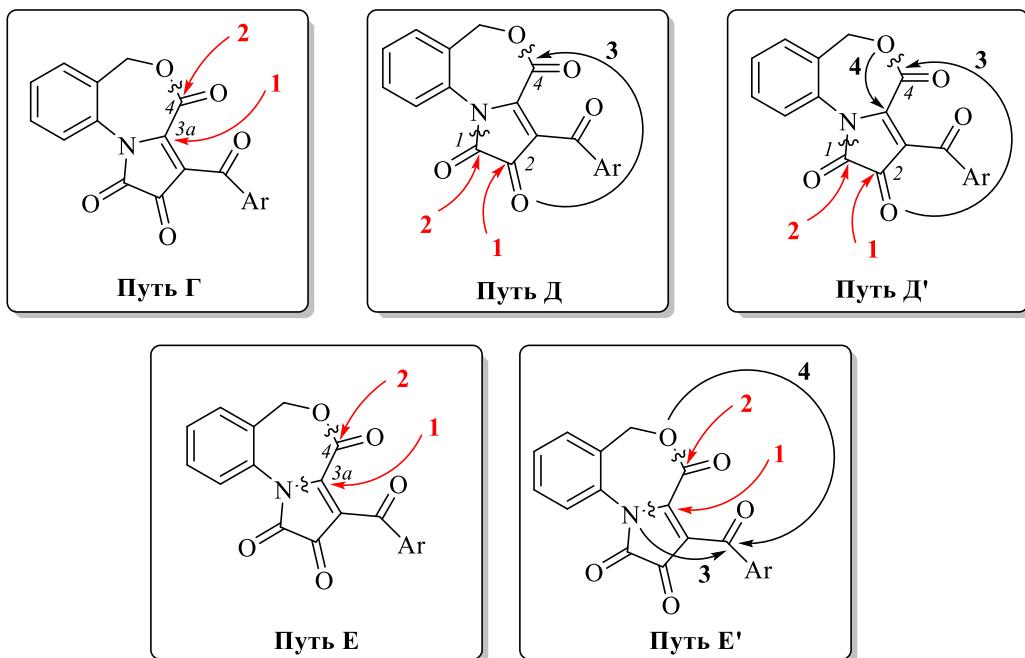


Схема 23

Пути взаимодействия (направления реакций) А, А', Г и Е описаны (для других гетаренопирролдионов) ранее, а направления Б, В, Д, Д' и Е' наблюдаются нами впервые.

При взаимодействии пирролобензоксазепинтрионов **За-е** с 3-гидразоноиндолин-2-оном, а также тиогликолевой кислотой, вместо ожидаемых продуктов нуклеофильных превращений выделены продукты региоселективного восстановления связи С=С пирролдионового цикла пирролобензоксазепинтрионов.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Представляется перспективным функциональная модификация боковых цепей и самих синтезированных гетероциклических систем, дальнейшее расширение границ применимости разработанных методов за счет модификации нуклеофильных реагентов, а также детальном изучении биологической активности синтезированных соединений.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. **Масливец А. А.** Каскадная спиро-гетероциклизация пирроло[1,2-*a*][4,1]бензоксазепинтрионов под действием карбоциклических енаминокетонов / **Масливец А. А.**, Масливец А. Н. //Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – №. 8. – С. 1213-1214. [Maslivets A.A. Cascade spiro-heterocyclization of pyrrolo[1,2-*a*][4, 1]benzoxazepinetriones under the action of carbocyclic enaminoketones / **Maslivets A.A.**, Maslivets A.N. //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 51. – №. 8. P. 1194-1195.] (0.13 п.л./0.06 п.л.) (Scopus, Web of Science)

2. **Масливец А. А.** Каскадная рециклизация пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов под действием *o*-фенилендиамина / **Масливец А. А.**, Масливец А. Н. //Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – №. 6. – С. 918-919. [Maslivets A.A.

Cascade recyclization of pyrrolo[1,2-*c*][4,1] benzoxazepinetriones with *o*-phenylenediamine / **Maslivets A.A.**, Maslivets A.N. // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2016. – Vol. 52. – №. 6. P. 914-915.] (0.13 п.л./0.06 п.л.) (*Scopus, Web of Science*)

3. **Масливец А. А.** Синтез бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазинов внутримолекулярной циклизацией 2-(гидроксиметил)фениламидов 2,4-диоксобутановых кислот / **А.А.Масливец**, М.В.Дмитриев, О.П.Тарасова, А.Н.Масливец //Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – №. 5. – С. 777-779. [**Maslivets A. A.** Synthesis of benzo[*d*]pyrrolo[2,1-*b*][1,3]oxazines by intramolecular cyclization of 2,4-dioxabutanoic acids 2-(hydroxymethyl) phenylamides / **Maslivets A.A.**, Dmitriev M.V., Tarasova O.P., Maslivets A.N. //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Vol. 53. – P. 793-795.] (0.19 п.л./0.05 п.л.) (*Scopus, Web of Science*)

4. **Масливец А. А.** Синтез спиро[1,4-бензотиазин-2,2'-пирролов] по реакции пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с *o*-аминотиофенолом / **Масливец А. А.**, Дмитриев М. В., Масливец А. Н. //Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – №. 10. – С. 1558-1560. [**Maslivets A. A.** Synthesis of Spiro[1,4-benzothiazine-2,2'-pyrroles] by Reaction of Pyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepinetriones with 2-Aminobenzenethiol / **Maslivets A. A.**, Dmitriev M. V., Maslivets A. N. //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2018. – Vol. 54. – P. 1573-1575.] (0.19 п.л./0.06 п.л.) (*Scopus, Web of Science*)

5. **Масливец А. А.** Региоселективное восстановление двойной связи 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4-трионов / **Масливец А. А.**, Масливец А. Н. //Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – №. 10. – С. 1633-1635. [**Maslivets A. A.** Regioselective Reduction of the C³=C^{3a} Double Bond in 3-Aroylpyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepine-1,2,4-triones / **Maslivets A. A.**, Maslivets A. N. //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Vol. 55. – P. 1621-1622.] (0.13 п.л./0.06 п.л.) (*Scopus, Web of Science*)

6. **Масливец А. А.** Синтез 3-ароилпирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепин-1,2,4(6*H*)-трионов реакцией 2-метиленбензо[*e*][1,4]оксазепин-3-онов с оксалилхлоридом / Масливец А. А., Дмитриев М. В., Масливец А. Н. //Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – №. 10. – С. 1413-1419. [**Maslivets A. A.** Synthesis of 3-Aroylpyrrolo[1,2-*a*][4,1]benzoxazepine-1,2,4(6*H*)-triones by the Reaction of 2-(2-Aryl-2-oxoethylidene)-1,5-dihydro-4,1-benzoxazepin-3(2*H*)-ones with Oxalyl Chloride / **Maslivets A. A.**, Dmitriev M. V., Maslivets A. N. //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2021. – Vol. 57. – P. 1608-1613.] (0.38 п.л./0.13 п.л.) (*Scopus, Web of Science*)

7. **Масливец А. А.** Синтез гидантоинов, спиро-аннелированных пиррольным циклом, реакцией пирроло[1,2-*c*][4,1]бензоксазепинтрионов с мочевиной и тиомочевиной / **А. А. Масливец**, А. А. Андреева, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. - № 2. – С. 210–215. [**Maslivets A. A.** Synthesis of Hydantoins Spiro-Annulated to the Pyrrole Ring, by the Reaction of Pyrrolo[1,2-*c*][4,1]benzoxazepinetriones with Urea and Thiourea / **Maslivets A.A.**, Andreeva A.A., Dmitriev M.V., Maslivets A.N. //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 58. – №. 2. – P. 244-248.] (0.31 п.л./0.08 п.л.) (*Scopus, Web of Science*)

8. **Масливец А. А.** Синтез спиро[индол-3,2'-пиррол]трионов взаимодействием пирролобензоксазепинтрионов с енаминонкетоном / **А. А. Масливец**, М. В. Дмитриев, А. Н. Масливец // Журнал органической химии. – 2024. – Т. 60. - № 1. - С. 1–5. [**Maslivets A. A.** Synthesis of Spiro[indole-3,2'-pyrrole]triones by the Reaction of Pyrrolobenzoxazepinetriones with Enaminoketone / **А. А. Maslivets**, M. V. Dmitriev, A. N. Maslivets //Russian Journal of Organic Chemistry. – 2024. – Vol. 60. – №. 1. – P. 185-188.] (0.25 п.л./0.08 п.л.) Q4 (*Scopus, Web of Science*)

Патенты

9. Патент № 2714511 С1 Российская Федерация, МПК C07D 513/10, A61K 31/5415, A61P 29/00. 3'-Ароил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиметилфенил)-2H,4H-спиро[1,4-бензотиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'H)-дионы, обладающие анальгетической активностью : № 2019128092 : заявл. 06.09.2019: опубл. 18.02.2020 / **Масливец А.А.**, Масливец А.Н., Махмудов Р.Р., Третьяков Н.А.; заявитель ПГНИУ.

10. Патент № 2722178 С1 Российская Федерация, МПК C07D 241/44, C07D 241/38, A61K 31/498, A61P 29/00. (Z)-4-Арил-N-[2-(2-гидроксиметил)фенил]-2,4-диоксо-3-[3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден]бутанамиды, обладающие анальгетической активностью : № 2019128094 : заявл. 06.09.2019: опубл. 28.05.2020/ **Масливец А.А.**, Масливец А.Н., Махмудов Р.Р., Третьяков Н.А.; заявитель ПГНИУ.

11. Патент № 2763140 С1 Российская Федерация, МПК C07D 491/107, A61K 31/407, A61P 31/04. 4-[2-(Гидроксиметил)-фениламино]-6',6'-диметил-1'-(2-фторфенил)-3-(4-хлорбензоил)-6',7'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4',5(1'H,5'H)-трион в качестве средства, обладающего противомикробной активностью: № 2021119131 : заявл. 29.06.2021: опубл. 27.12.2021/ **Масливец А.А.**, Масливец А.Н., Баландина С.Ю., Мулюкова А.Б.; заявитель ПГНИУ.

12. Патент № 2763733 С1 Российская Федерация, МПК C07D 487/10, A61K 31/4162, A61P 29/02. 8-Гидрокси-6-(2-(гидроксиметил)фенил)-9-(хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-триона, обладающего анальгетической активностью и способ его получения : № 2021119127: заявл. 23.06.2021: опубл. 30.12.2021/ **Масливец А.А.**, Масливец А.Н., Махмудов Р.Р., Андреева А.А.; заявитель ПГНИУ.

13. Патент № 2806189 С1 Российская Федерация, МПК C07D 491/107, A61K 31/407, A61P 17/18. Применение 3-ароил-4-[2-(гидроксиметил)-фениламино]-6',6'-диметил-1'-(3-фторфенил)-6',7'-дигидро-5H-спиро[фуран-2,3'-индол]-2',4',5(1'H,5'H)-трионов в качестве средства, обладающего антиоксидантной активностью: № 2023106526: заявл. 20.03.2023: опубл. 27.10.2023/ **Масливец А.А.**, Масливец А.Н.; заявитель ПГНИУ.

14. Патент № 2790482 С1 Российская Федерация, МПК C07D 487/10, A61K 31/4162, A61P 31/00, A61P 31/04, A61P 31/10. Применение 9-ароил-8-гидрокси-6-[2-(гидроксиметил)фенил]-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-диона в качестве средства, обладающего противомикробной активностью: № 2022110398: заявл. 18.04.2022: опубл. 21.02.2023/ **Масливец А. А.**, Масливец А.Н., Баландина С.Ю., Мулюкова А.Б., Андреева А.А., Потураев П.С.; заявитель ПГНИУ.

Тезисы конференций

15. **Масливец А.А.** Рециклизация пирроло[1,2-а][1,4]бензоксазепинтрионов под действием бинуклеофилов / А.А. Масливец // Матер. 57-ой Международной Научной Студенческой Конференции (МНСК-2019) (Новосибирск, 14-19 апреля 2019 г.). – Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГУ, 2019. – С. 49. (0.06 п.л./0.06 п.л.)

16. **Масливец А.А.** Рециклизация пирроло[1,2-а][1,4]бензоксазепинтрионов под действием бинуклеофилов / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // Матер. Международной научно-практической конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 22 - 26 апреля 2019 г.) – Москва: Изд-во Российской университет дружбы народов, 2019. – С. 188. (0.06 п.л./0.03 п.л.)

17. **Масливец А.А.** Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов с нуклеофильными реагентами / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // Мастер. III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания

лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019), (Екатеринбург, 13-16 ноября 2019 г.). – Екатеринбург: Изд-во УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 2019. – С. 117. (0.06 п.л./0.03 п.л.)

18. **Масливец А.А.** Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов с нуклеофильными реагентами / А.А. Масливец, А.Б. Мулюкова, А.Н. Масливец // Матер. VII молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии», (Пермь, 9 июня 2020 г.). – Пермь: Изд-во ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", 2020. – С. 215-218. (0.19 п.л./0.06 п.л.)

19. **Масливец А.А.** Синтез и биологическая активность амидов 3-замещенных 2,4-диоксобутановых кислот / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // Матер. всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Синтез и биологическая активность карбонильных производных гетероциклов» (Пермь, 20-22 октября 2020 г.). – Пермь: Изд-во ФГАОУ ВО "Пермский государственный национальный исследовательский университет", 2020. – С. 37-38. (0.13 п.л./0.06 п.л.)

20. **Масливец А.А.** Взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов с нуклеофильными реагентами / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // Матер. очных докладов международной научной конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 18–21 ноября 2020 г.). — Екатеринбург: Издательство АМБ, 2020. — С. 128-129. (0.19 п.л./0.09 п.л.)

21. **Масливец А.А.** Региодивергентное взаимодействие пирролобензоксазепинтрионов с ариламиналами / А.А. Масливец, А.Н. Масливец // Матер. Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST2021» (Сочи, 12-16 октября 2021 г.). – Москва: М.: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2021. – С. 237. (0.06 п.л./0.03 п.л.)