

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

На правах рукописи



Третьяков Никита Алексеевич

**СИНТЕЗ 8-АРОИЛ-3,4-ДИГИДРОПИРРОЛО[2,1-с][1,4]ОКСАЗИН-1,6,7(1H)-
ТРИОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург-2022

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Масливец Андрей Николаевич

Официальные оппоненты: **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;

Фисюк Александр Семенович,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Омский государственный
университет им. Ф.М. Достоевского» (г. Омск),
заведующий кафедрой органической химии;

Корогаев Владислав Юрьевич,
доктор химических наук,
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина» (г. Екатеринбург), Институт
естественных наук и математики, ведущий
научный сотрудник отдела химического
материаловедения Научно-исследовательского
института физики и прикладной математики.

Защита состоится «06» июня 2022 года в 16:30 часов на заседании
диссертационного совета 1.4.03.09 по адресу: 620002, 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=3507>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Исследование химических свойств карбонильных производных гетероциклов – одна из основных задач органической химии, база для решения теоретических и прикладных синтетических проблем. 1*H*-Пиррол-2,3-дионы, а в особенности аннелированные гетероциклическими фрагментами, длительное время оставались одним из наименее изученных типов карбонильных производных пиррола. В настоящее время эти соединения привлекают значительный интерес благодаря необычности химических свойств, которые не характерны для их бензо[*b*]аналогов – изатинов и других оксопроизводных гетероциклов и кетолактамов. Наличие в молекулах 1*H*-пиррол-2,3-дионов нескольких электронодефицитных атомов углерода (C², C³ и C⁵) приводит к возможности образования в реакциях рециклизации под действием бинуклеофилов разнообразных гетероциклических систем. Введение в молекулы 1*H*-пиррол-2,3-дионов [*e*] аннелированного гетероцикла увеличивает препаративные возможности нуклеофильных превращений этих соединений. Настоящая работа рассматривает синтез и нуклеофильные превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных 1,4-оксазиновым гетерофрагментом по стороне [*e*].

Наибольшую практическую ценность представляет весьма высокая противодиабетическая, противовоспалительная, анальгетическая, антикоагулянтная, противомикробная и антигипоксическая активность производных 1*H*-пиррол-2,3-дионов, часто используемых в качестве промежуточных продуктов синтеза природных алкалоидов. Исследование фармакологической активности 1*H*-пиррол-2,3-дионов и их производных являлось важным основанием для постановки задачи настоящей работы.

Пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы являются структурными аналогами Шорнефина А, выделенного из отложений морских грибов *Aspergillus* sp. (СМВ-М081F), который проявляет противоопухолевую активность (в настоящий момент проводятся клинические испытания). Все вышесказанное позволяет ожидать проявления фармакологической активности у пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов и продуктов их нуклеофильных превращений.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках обозначенной темы посвящено изучению нуклеофильных превращений пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов, пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов. Пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионы ранее не были известны.

Цель диссертационной работы. Разработка метода синтеза и детальное исследование нуклеофильных рециклизаций и гетероциклизаций пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов. Установление закономерностей типа «структура нуклеофила – направленность реакции».

Задачи исследования.

1. Разработка удобного метода синтеза новых 8-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов.

2. Исследование взаимодействия пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов с N- и S-мононуклеофилами, изучение тонких особенностей строения образующихся продуктов.
3. Изучение взаимодействия пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов с 1,3-N,N-, 1,3-S,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N- и 1,4-S,N-бинуклеофилами и разработка на его основе способов синтеза гетероциклических систем.
4. Изучение влияния структуры нуклеофила на направление реакций.
5. Поиск биологической активности среди синтезированных соединений.

Научная новизна и теоретическая значимость работы.

Проведенное исследование расширило наши знания о химических превращениях гетерено[*e*]пиррол-2,3-дионов. Установлена структура интермедиата в реакции 2-аминоэтан-1-ола или 1-аминопропан-2-ола с ароилпировиноградными кислотами. Впервые определена структура промежуточного спиро[пиррол-2,2'-хиноксалина] в реакции пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-триона с *o*-фенилендиамином.

Исследованы рециклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов под действием аминов, *o*-фенилендиамина, 3,4-диаминофуразана, *o*-аминотиофенола, мочевины, 1,3-дифенилгуанидина, тиомочевины, тиобензамида, 3-аминоциклогекс-2-енонов, 6-аминоурацилов, 3-(арилэтилиден)морфолин-2-онов, приводящие к построению труднодоступных гетероциклических систем 4-(оксазин-3-илиден)пирролидина, 4-(хиноксалин-2-илиден)пирролидина и других.

Изучены гетероциклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов под действием тиацетамидов и 3-(арилэтилиден)морфолин-2-онов, приводящие к построению малодоступных или ранее недоступных мостиковых гетероциклических систем 3,10^a-эпитиопирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоциндионов и 4^a,11^a-метано[1,4]оксазино[3,4-*b*]пирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцинтрионов.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов, 2,4-диоксо-3-морфолин-3-илиденбутанамидов, 4-морфолин-3-илиденпирролидин-2,3-дионов, 2-(пиррол-2-илтио)уксусных кислот, спиро[пиррол-2,2'-хиноксалин]-3',5-дионов, 4-(хиноксалин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионов, спиро[пиррол-2,5'-оксадиазоло[3,4-*b*]пирразин]дионов, спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'-дионов, 1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трионов, 2-иминио-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олатов, 2-имино-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов, 2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов, 1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-2,8-диен-4,7-дионов, 3-метил-3,10^a-эпитиопирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцин-1,8-дионов, спиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'-трионов, спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-*d*]пиримидин]-2',4',5,6'-тетраонов, спиро[пиррол-2,7'-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин]-1',5,6'-трионов, 4^a,11^a-метано[1,4]оксазино[3,4-*b*]пирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцин-4,9,12-трионов.

Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую, антигипоксическую и противомикробную активности, в ряде случаев превышающие активность препаратов сравнения.

Методология и методы исследования. При разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимальных условий проведения реакций, в том

числе соотношения реагентов, полярности применяемого растворителя, температуры и времени. Контроль за временем протекания реакций проводился как визуально, так и с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) и ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Выходы рассчитаны по выделенным продуктам реакций. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена с помощью ТСХ и ВЭЖХ. Структура и состав синтезированных соединений установлены с помощью современных методов: спектроскопии (ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C), элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Положения, выносимые на защиту:

- Новый метод синтеза 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионов.
- Специфические особенности и общие закономерности реакций 8-ароилпирроло[2,1-*c*]оксазин-1,6,7-трионов с N-, S-мононуклеофилами и с 1,3-N,N-, 1,3-S,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N-, 1,4-S,N-бинуклеофилами.
- Исследование строения синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа.
- Поиск фармакологической активности синтезированных соединений.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных методов определения структуры, состава и чистоты органических соединений.

Личный вклад автора заключается в анализе и обобщении литературы по синтезу и химическим свойствам гетеро[*e*]пиррол-2,3-дионов, планировании и выполнении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов. Диссертант осуществлял апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций результатов проведенных исследований.

Апробация. Результаты работы доложены на II Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018) (Екатеринбург, 2018), 57 Международной научной студенческой конференции (МНСК) (Новосибирск, 2019), Всероссийской научной конференции с международным участием "Поликарбонильные соединения" (Пермь, 2019), III Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2019) (Екатеринбург, 2019), Всероссийской научной конференции с международным участием "Органическая химия для агропрома и медицины" (Пермь, 2020), Международной научной конференции "Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии" (Екатеринбург, 2020).

Публикации. По материалам исследования опубликовано 26 научных работ, из них 11 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, получено 10 патентов РФ на изобретения.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 178 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части и

заклучения, содержит 27 рисунков, 5 таблиц. Список литературы включает 179 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность канд. хим. наук, доценту 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 и антигипоксической активности (ЕНИ ПГНИУ, г. Пермь), зав. лабораторией Баландиной С.Ю. за проведение скрининга противомикробной активности («Бактерицид», г. Пермь).

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 4.6774.2017/8.9, 4.5894.2017/7.8, FSNF-2020-0008), Правительства Пермского края (конкурс научных школ), Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-43-590613, 19-33-90222 («Аспиранты»), 20-43-596008) и Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** приводится обзор литературных данных по синтезу гетерено[е]пиррол-2,3-дионов и способы синтеза спиросоединений, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент. Во **второй главе** обсуждаются результаты проведенных исследований. В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные об их биологической активности.

Синтез 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионов

Кипячением ароилпировиноградных кислот **1а-ж** с этаноламином или 2-пропаноламином в присутствии уксусной кислоты (в соотношении 1:1:1) в толуоле с насадкой Дина-Старка в течение 4-8 ч (до прекращения выделения воды) получены морфолиноны **2а-л** (Схема 1). Соединения **2а-в** описаны ранее, соединения **2г-л** синтезированы впервые. Использование ранее описанных условий синтеза соединений **2а-в** (кипячение в 1,4-диоксане в течение 1-1.5 ч) приводит к меньшим выходам и значительному осмолению. Проведение взаимодействия кислот **1а-ж** с этаноламином или 2-пропаноламином при комнатной температуре в течение 1-5 мин приводит к образованию промежуточных соединений **3а-г** (Схема 1). При нагревании соединений **3** образуются соединения **2**. Структура соединений **2а,д,и** и **3в** подтверждена РСА (Рисунок 1,2).

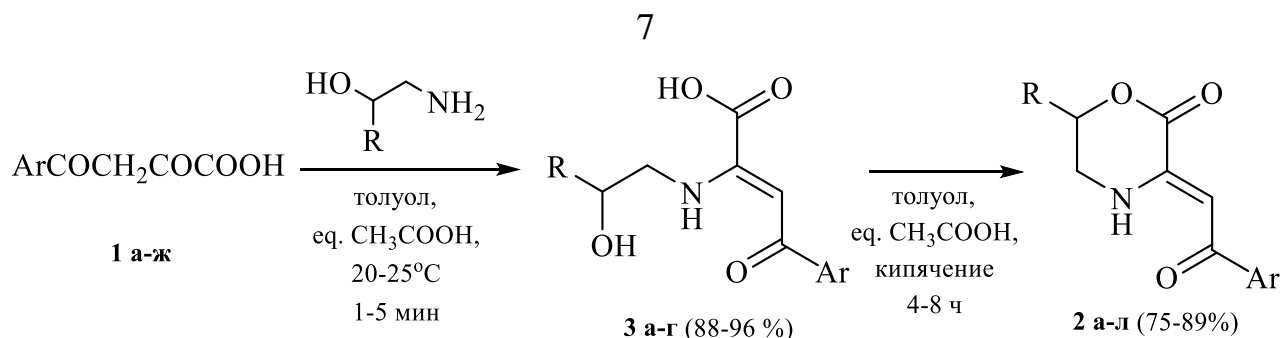


Схема 1 -2: R = H, Ar = Ph (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 4-BrC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**), 4-MeOC₆H₄ (**д**), 4-NO₂C₆H₄ (**е**); R = Me, Ar = Ph (**ж**), 4-ClC₆H₄ (**з**), 4-BrC₆H₄ (**и**), 4-MeC₆H₄ (**к**), 4-MeOC₆H₄ (**л**);
3: R = H, Ar = 4-ClC₆H₄ (**а**), 4-BrC₆H₄ (**б**), 4-MeOC₆H₄ (**в**); R = Me, Ar = 4-BrC₆H₄ (**г**).

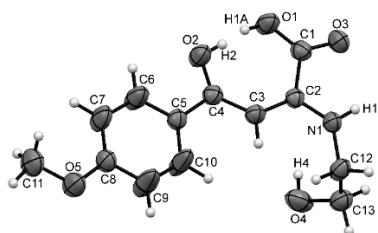


Рисунок 1. Общий вид молекулы (*E*)-2-((2-гидроксиэтил)амино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты **3в** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности

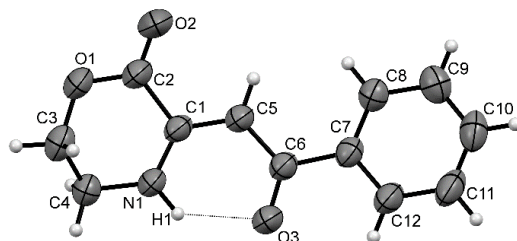


Рисунок 2. Общий вид молекулы (*Z*)-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)морфолин-2-она **2а** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности.

При кипячении соединений **2а-д, ж-к** с оксалилхлоридом в безводном CHCl₃ в течение 1.5-2 ч (до прекращения выделения HCl) образуются 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7(1*H*)-трионы **4а-и** (**Схема 2**). Пирролдионы **4а-и** синтезированы впервые.

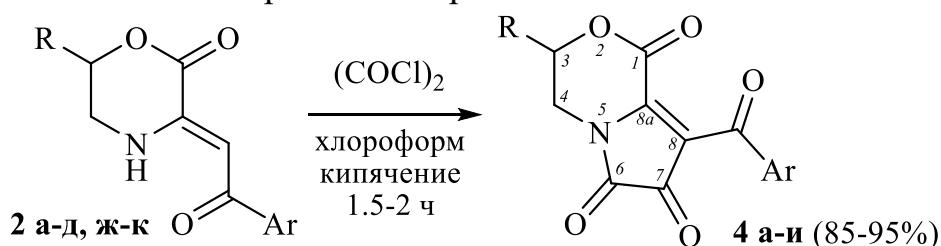


Схема 2 - 4: R = H, Ar = Ph (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 4-BrC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**), R = Me, Ar = Ph (**д**), 4-ClC₆H₄ (**е**), 4-BrC₆H₄ (**ж**), 4-MeC₆H₄ (**з**), R = H, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**и**).

Взаимодействие с аминами

При выдерживании растворов пирролдионов **4а-з** с аминами образуются соединения **5а-ж** и **6а-г** (Схема 3). Структура соединений **5г** и **6в,г** подтверждена РСА (Рисунок 3,4).

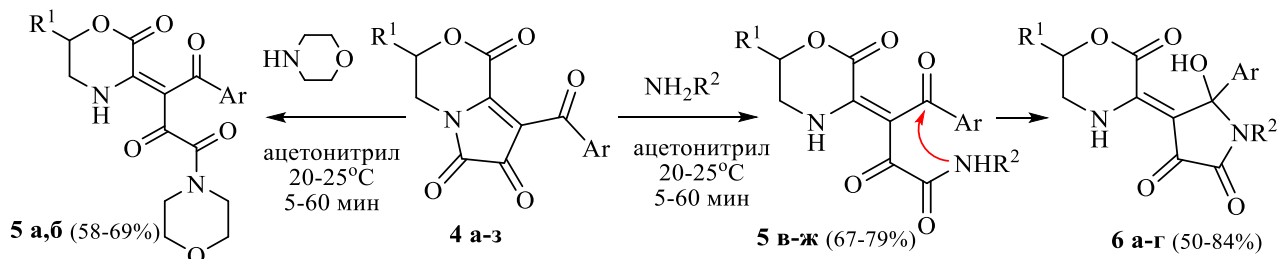


Схема 3 – 5: $R^1 = H$, $Ar = Ph$ (**а**), $R^1 = H$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**б**), $R^1 = H$, $R^2 = Ph$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**в**),

$R^1 = H$, $R^2 = 2-MeOC_6H_4$, $Ar = 4-MeC_6H_4$ (**г**), $R^1 = Me$, $R^2 = 2,4,6-(Me)_3C_6H_2$, $Ar = 4-BrC_6H_4$ (**д**),

$R^1 = H$, $R^2 = 4-BrC_6H_4$, $Ar = 4-BrC_6H_4$ (**е**), $R^1 = H$, $R^2 = 4-MeC_6H_4$, $Ar = 4-BrC_6H_4$ (**ж**);

6: $R^1 = H$, $R^2 = 4-BrC_6H_4$, $Ar = Ph$ (**а**), $R^1 = H$, $R^2 = 4-MeOC_6H_4$, $Ar = 4-ClC_6H_4$ (**б**), $R^1 = H$, $R^2 = 4-MeC_6H_4$, $Ar = 4-BrC_6H_4$ (**в**), $R^1 = H$, $R^2 = PhCH_2$, $Ar = 4-BrC_6H_4$ (**г**).

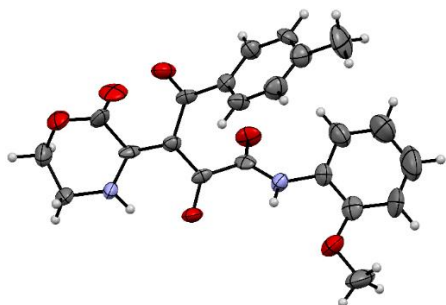


Рисунок 3. Молекулярная структура (Z)-N-(2-метоксифенил)-2,4-диоксо-3-(2-оксоморфолин-3-илиден)-4-(п-толил)бутанамида **5г** по данным РСА.

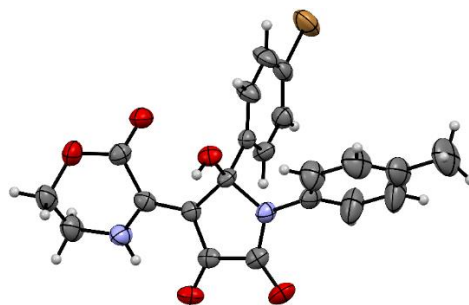


Рисунок 4. Молекулярная структура (Z)-5-(4-бромфенил)-5-гидрокси-4-(2-оксоморфолин-3-илиден)-1-(п-толил)пирролидин-2,3-диона **6а** по данным РСА.

Соединения **5** образуются вследствие первоначальной атаки группой NH амина атома C^6 пирролдионов **4** и разрыва связи N^5-C^6 . Соединения **6** образуются вследствие внутримолекулярной нуклеофильной атаки амидной аминогруппой ароильной карбонильной группы.

Взаимодействие с меркаптоуксусной кислотой

Пирролдионы **4а-г** реагируют с меркаптоуксусной кислотой с образованием соединений **7а-г** (Схема 4). Структура соединения **7в** подтверждена РСА (Рисунок 5).

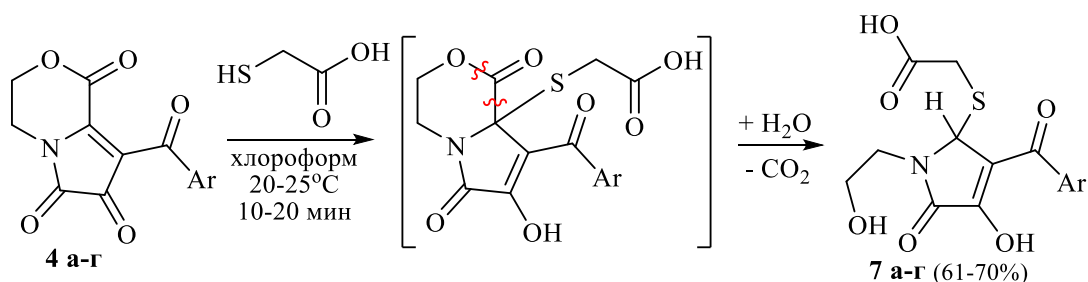


Схема 4 – 7: Ar = Ph (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 4-BrC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**).

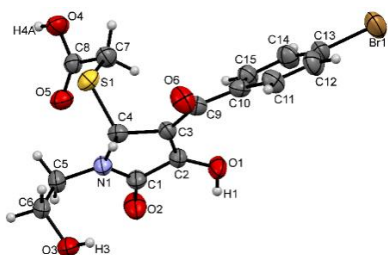


Рисунок 5. Молекулярная структура 2-((3-(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-ил)тио)уксусной кислоты **7в** по данным РСА.

Взаимодействие с *о*-фенилендиамином

При выдерживании раствора пирролдионов **4а-г,е** с *о*-фенилендиамином, взятым в соотношении 1:1, в безводном хлороформе при комнатной температуре в течение 1-5 мин (до исчезновения ярко-красной окраски исходных пирролдионов) получены соединения **8а,б**. Кипячение раствора пирролдиона **4а-г,е** с *о*-фенилендиамином или соединений **8а,б** в хлороформе в течение 5-10 мин приводит к образованию соединений **9а-д** (Схема 5).

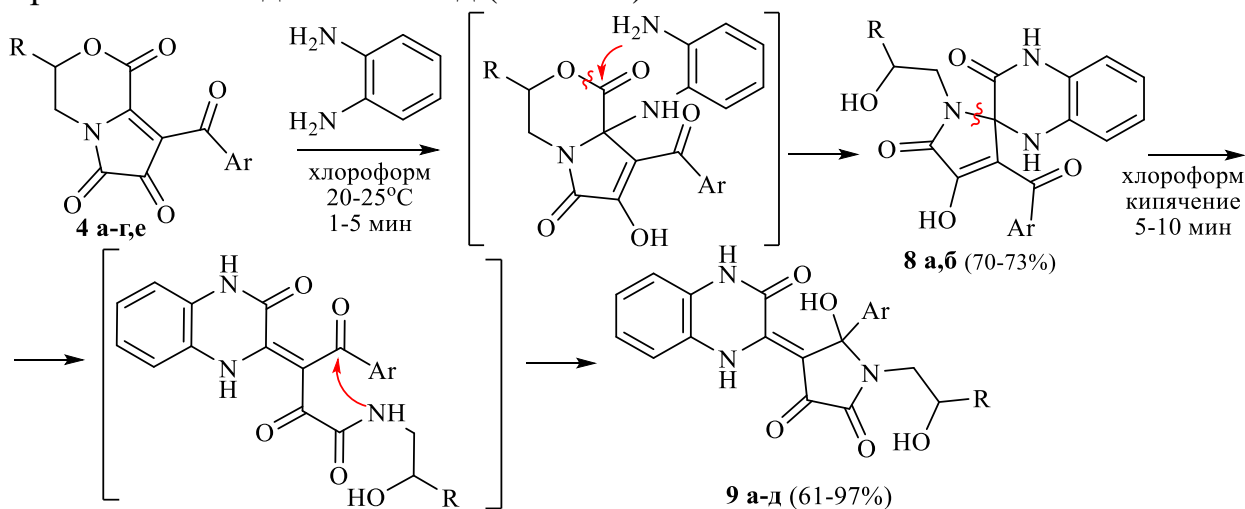


Схема 5 – 8: R = H, Ar = 4-ClC₆H₄ (**а**), 4-BrC₆H₄ (**б**);

9: R = H, Ar = Ph (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 4-BrC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**);

R = Me, Ar = 4-ClC₆H₄ (**д**).

Соединения **8** образуются вследствие последовательной атаки аминогруппами *о*-фенилендиамина атомов углерода C^{8a} и C¹ пирролдионов **4** с разрывом связи C¹-O². Соединения **9** образуются вследствие разрыва связи C^{spiro}-N в пирролоновом фрагменте с последующей внутримолекулярной циклизацией.

Взаимодействие с 3,4-диаминофуразаном и 2-аминотиофенолом

Пирролдионы **4а-г** реагируют с 3,4-диаминофуразаном и 2-аминотиофенолом по схеме, близкой к вышеописанной, с образованием соединений **10а-г** и **11а-г** соответственно (Схема 6). Структура соединения **11а** подтверждена РСА (Рисунок 6).

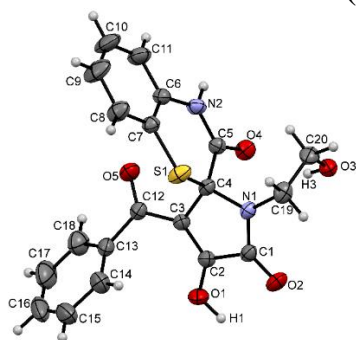
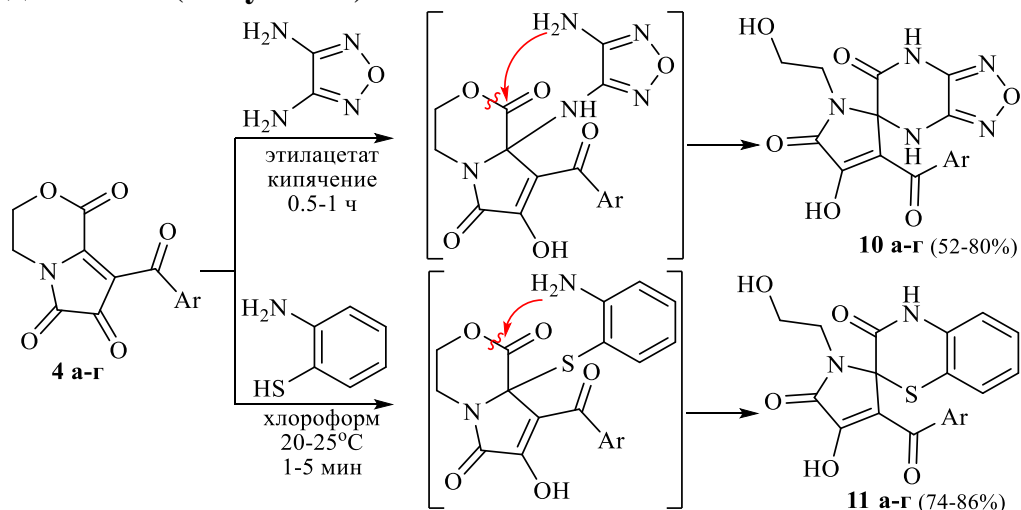
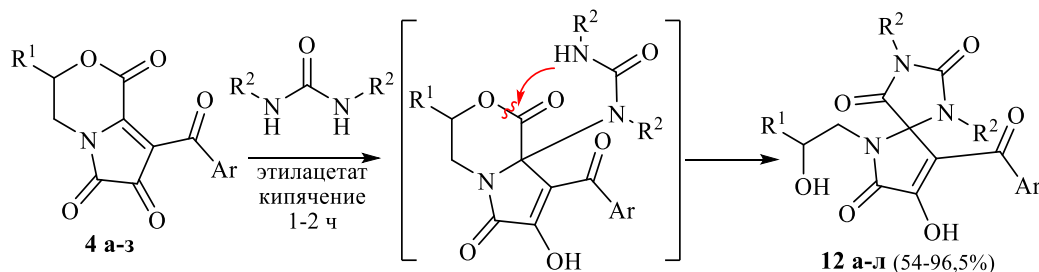


Рисунок 6. Молекулярная структура 3'-бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'Н,4Н)-диона **11а** по данным РСА.

Взаимодействие с мочевинами

Пирролдионы **4а-з** реагируют с мочевинами по схеме, близкой к вышеописанной, с образованием соединений **12а-л** (Схема 7). Структура соединений **12в,и** подтверждена РСА (Рисунок 7,8).



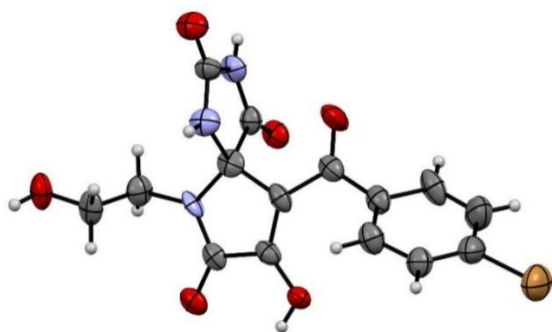


Рисунок 7. Молекулярная структура 9-(4-бромбензоил)-8-гидрокси-6-(2-гидроксиэтил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-триона **12в** по данным РСА.

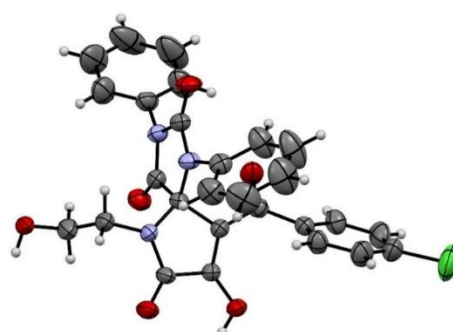


Рисунок 8. Молекулярная структура 8-гидрокси-6-(2-гидроксиэтил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-триона **12и** по данным РСА.

Взаимодействие с дифенилгуанидином

Пирролдионы **4а-г** реагируют с дифенилгуанидином, вследствие последовательной нуклеофильной атаки иминогруппами дифенилгуанидина атомов C^{8a} и C^1 пирролдионов **4** с разрывом связи C^1-O^2 , с образованием соединений **13а-г** (Схема 8). Структура соединения **13в** подтверждена РСА (Рисунок 9).

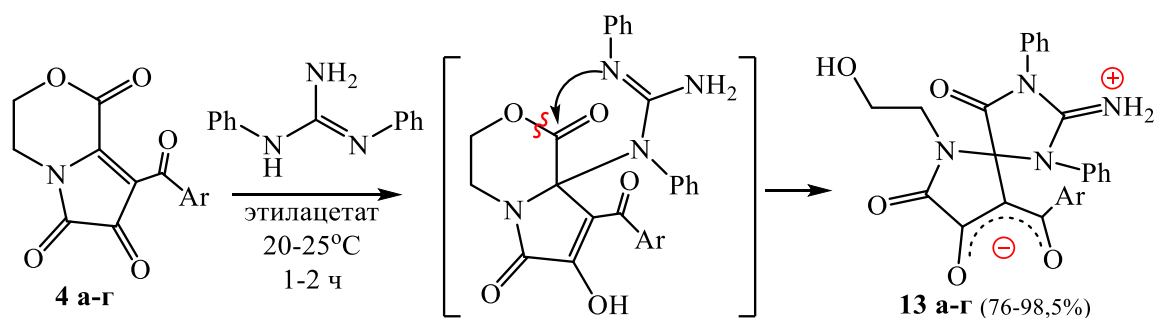


Схема 8 – 13: Ar = Ph (**а**), 4-ClC₆H₄ (**б**), 4-BrC₆H₄ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**).

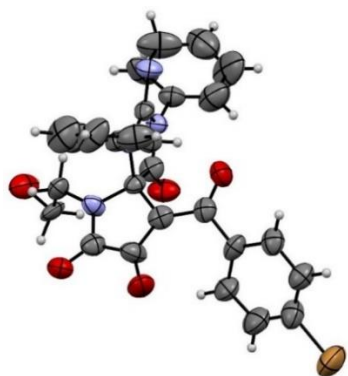


Рисунок 9. Молекулярная структура 9-(4-бромбензоил)-6-(2-гидроксиэтил)-2-имино-4,7-диоксо-1,3-дифенил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-олата **13в** по данным РСА.

Взаимодействие с тиомочевинами

При выдерживании растворов пирролдионов **4а-з** с тиомочевинами в безводном этилацетате в течение 1-4 ч получены соединения **14а-г**. При кипячении растворов пирролдионов **4а-з** с тиомочевинами или соединений **14** в толуоле в течение 2-5 ч получены соединения **15а-ж** (Схема 9). Структура соединений **15а,в,д** подтверждена РСА (Рисунок 10).

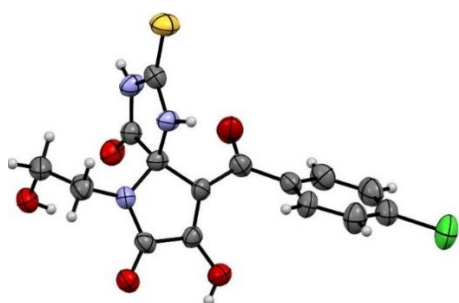
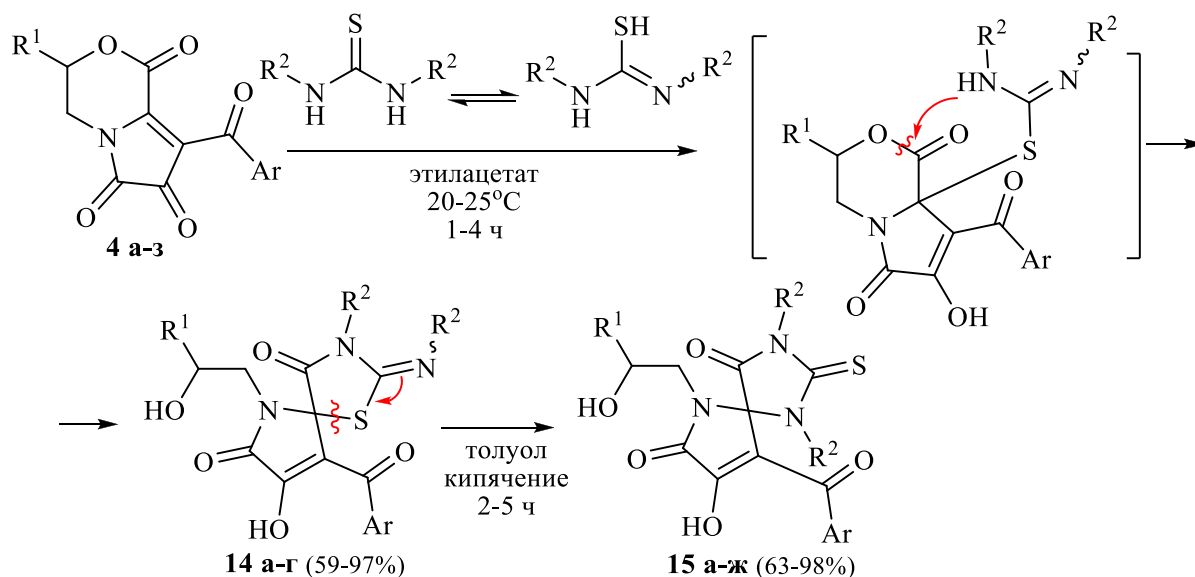
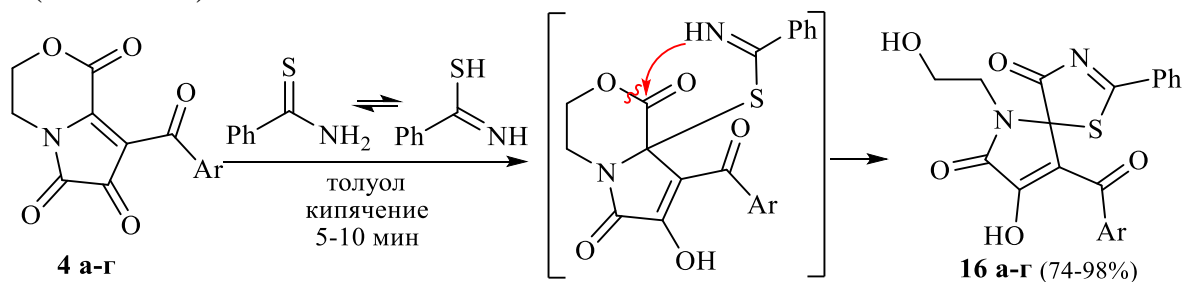


Рисунок 10. Молекулярная структура 8-гидрокси-6-(2-гидроксиэтил)-2-тиоксо-9-(4-хлорбензоил)-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-диона **15а** по данным РСА.

Соединения **14** образуются вследствие последовательной нуклеофильной атаки меркаптогруппой и аминогруппой тиолиимидной формы тиомочевины атомов C^{8a} и C^1 пирролдионов **4** с разрывом связи $C^1\text{-O}^2$. При нагревании соединения **14** подвергаются разрыву связи $C^{spiro}\text{-S}$ с последующим замыканием имидазольного цикла и образованием соединений **15**.

Взаимодействие с тиобензамидом

Пирролдионы **4а-г** реагируют с тиобензамидом с образованием соединений **16а-г** (Схема 10).



Взаимодействие с тиацетамидами

Пирролдионы **4а-з** реагируют с тиацетамидами с образованием соединений **17а-з** (Схема 11). Структура соединения **17б,з** подтверждена РСА (Рис. 11,12).

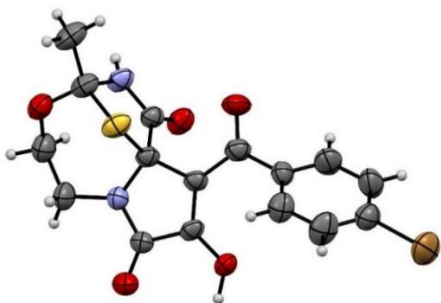
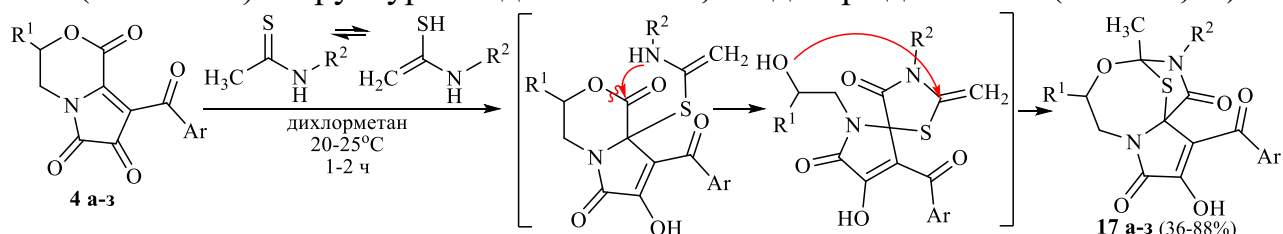


Рисунок 11. Молекулярная структура 10-(4-бромбензоил)-9-гидрокси-3-метил-2,3,5,6-тетрагидро-1H,8H-3,10^а-эпитиопирроло[2,1-е][1,3,6]оксадиазоцин-1,8-диона **17б** по данным РСА.

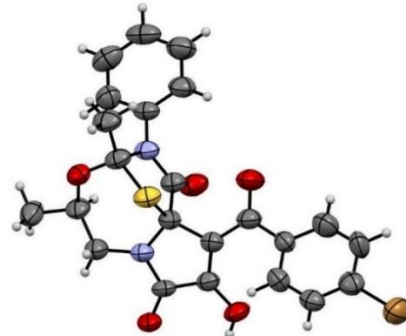


Рисунок 12. Молекулярная структура 10-(4-бромбензоил)-9-гидрокси-3,5-диметил-2-фенил-2,3,5,6-тетрагидро-1H,8H-3,10^а-эпитиопирроло[2,1-е][1,3,6]оксадиазоцин-1,8-диона **17з** по данным РСА.

Соединения **17** образуются вследствие последовательной нуклеофильной атаки меркапто- и аминогруппы тиацетамида атомов C^{8a} и C¹ пирролдионов **4**, разрыва связи C¹-O² и внутримолекулярной циклизации – присоединения гидроксигруппы к группе C=CH₂.

Взаимодействие с 3-аминоциклогекс-2-енонами и 6-аминоурацилами

Пирролдионы **4а-з** реагируют с 3-аминоциклогекс-2-енонами и с 6-аминоурацилами с образованием соединений **18а-и** и **19а-г** соответственно (Схема 12). Структура соединений **18в** и **19б,г** подтверждена РСА (Рисунок 13,14).

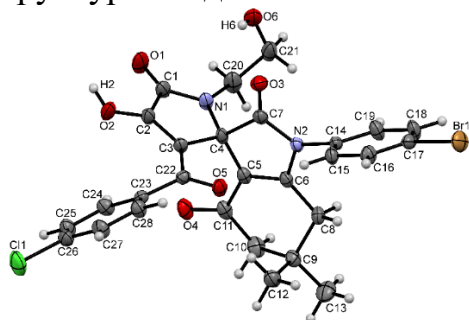


Рисунок 13. Молекулярная структура 1-(4-бромфенил)-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)-6,6-диметил-3'-(4-хлорбензоил)-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1H,1'H,5H)-триона **18в** по данным РСА.

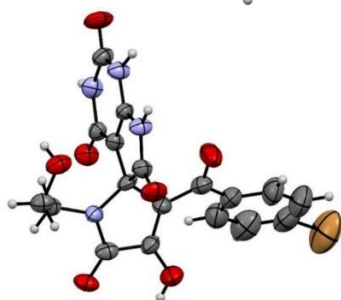


Рисунок 14. Молекулярная структура 3-(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)спиро[пиррол-2,5'-пирроло[2,3-d]пиримидин]-2',4',5,6'(1H,1'H,3'H,7'H)-тетраона **19б** по данным РСА.

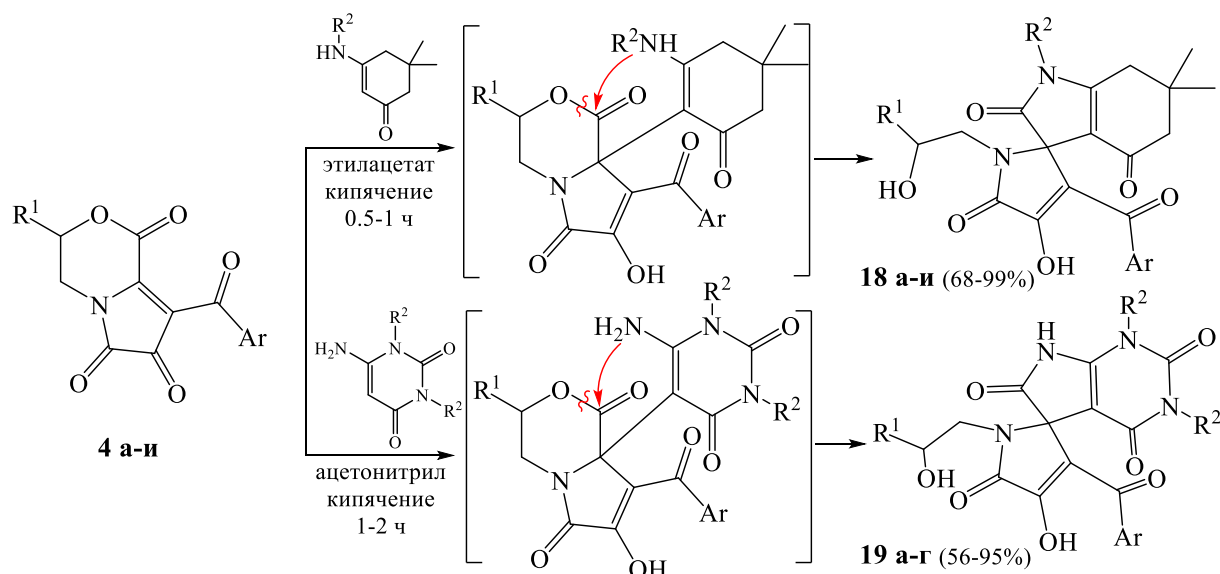


Схема 11 – 18: $R^1 = H, R^2 = H, Ar = Ph$ (**а**), $R^1 = H, R^2 = Ph, Ar = 4-MeC_6H_4$ (**б**), $R^1 = H, R^2 = 4-BrC_6H_4, Ar = 4-ClC_6H_4$ (**в**), $R^1 = H, R^2 = 4-BrC_6H_4, Ar = 4-BrC_6H_4$ (**г**), $R^1 = H, R^2 = PhCH_2, Ar = 4-ClC_6H_4$ (**д**), $R^1 = H, R^2 = PhCH_2, Ar = 4-BrC_6H_4$ (**е**), $R^1 = H, R^2 = PhCH_2, Ar = 4-MeC_6H_4$ (**ж**), $R^1 = H, R^2 = PhCH_2, Ar = 4-MeOC_6H_4$ (**з**), $R^1 = Me, R^2 = Cy, Ar = 4-ClC_6H_4$ (**и**);
19: $R^1 = H, R^2 = H, Ar = Ph$ (**а**), $R^1 = H, R^2 = H, Ar = 4-BrC_6H_4$ (**б**), $R^1 = H, R^2 = H, Ar = 4-MeC_6H_4$ (**в**); $R^1 = H, R^2 = Me, Ar = 4-ClC_6H_4$ (**г**).

Соединения **18** и **19** образуются вследствие последовательного присоединения групп β -СН и NH енаминового фрагмента реагентов к атомам C^{8a} и C^1 пирролдионов **4** с разрывом связи C^1-O^2 .

Взаимодействие с 3-(арилэтилиден)морфолин-2-онами

При выдерживании раствора пирролдионов **4а-з** с морфолин-2-онами **2а-л** в безводном ацетонитриле в течение 4-20 ч образуются соединения **20а-ж** (Схема 12). Кипячение раствора пирролдиона **4а-з** с морфолинонами **2а-л** или соединений **20а-ж** в ацетонитриле в течение 4-6 ч приводит к образованию соединений **21а-ж** (Схема 12). Структура соединений **20д** и **21а** подтверждена РСА (Рисунок 15,16).

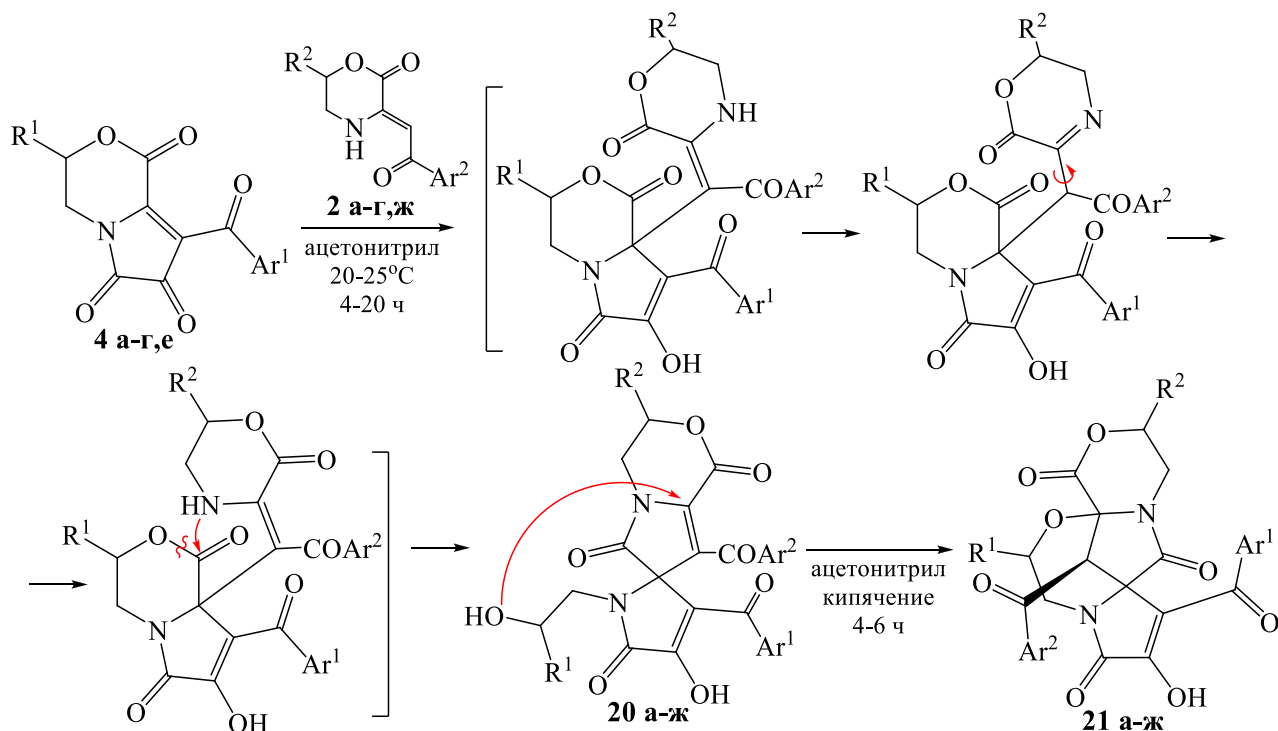


Схема 12 – 20: $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**а**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**б**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**в**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**г**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**д**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**е**), $R^1 = R^2 = Me$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**ж**);
21: $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**б**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**в**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**г**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**д**), $R^1 = R^2 = H$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**е**), $R^1 = R^2 = Me$, $Ar^1 = Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**ж**).

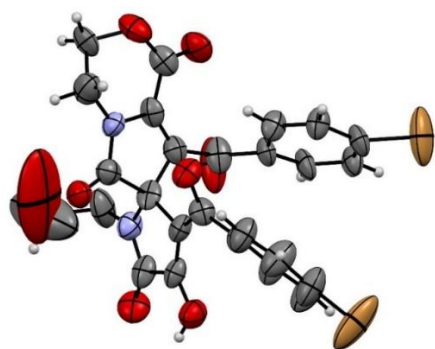


Рисунок 15. Молекулярная структура 3,8'-бис(4-бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-3',4'-дигидро-1'H,6'H-спиро[пиррол-2,7'-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин]-1',5,6'(1H)-триона **20d** по данным РСА.

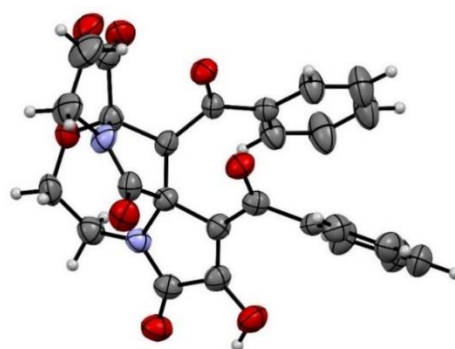


Рисунок 16. Молекулярная структура 11,14-дibenзоил-10-гидрокси-1,2,6,7-тетрагидро-4H,9H,12H-4^α,11^α-метано[1,4]оксазино[3,4-*b*]пирроло[2,1-*e*][1,3,6]оксадиазоцин-4,9,12-триона **21a** по данным РСА.

При проведении взаимодействия морфолинонов **2б,д** с оксалилхлоридом (при синтезе пирролдионов **4б,и**) в качестве минорных продуктов с выходами 3-5% образуются соединения **22а,б**, структура которых подтверждена РСА (**Рисунок 17**). Образование соединений **22** происходит вследствие четырехкомпонентной реакции морфолинонов **2** с оксалилхлоридом и HCl (**Схема 13**).

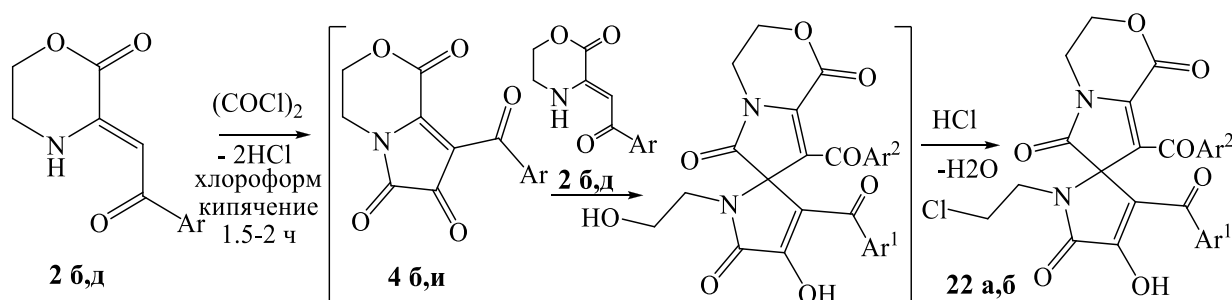


Схема 13 – 22: Ar= 4-ClC₆H₄ (**а**), 4-MeOC₆H₄ (**б**).

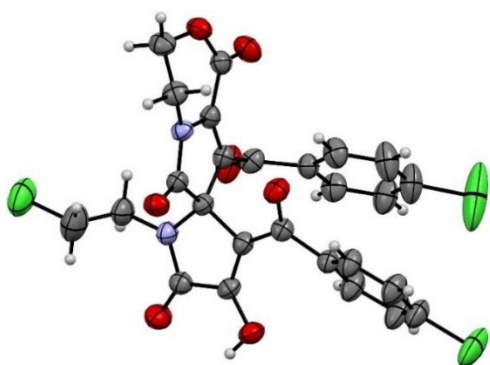


Рисунок 17. Молекулярная структура 4-гидрокси-3,8'-бис(4-хлорбензоил)-1-(2-хлорэтил)-3',4'-дигидро-1'H,6'H-спиро[пиррол-2,7'-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин]-1',5,6'(1H)-триона **22a** по данным РСА.

Фармакологические исследования

Оценку анальгетических и противомикробных свойств, антигипоксической активности некоторых синтезированных соединений проводили по общепринятым методикам, результаты приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1. Анальгетическая активность синтезированных соединений.

№ соед.	Время оборонит. рефлекса через 2 ч,с	№ соед.	Время оборонит. рефлекса через 2 ч,с
Контроль 2% крахм. слизь	10.20±0.41		
Метамизол натрия	16.33±3.02	11б	19.30±0.44
7в	19.50±0.77	12а	22.00±0.71
9а	20.10±0.33	12б	20.00±0.61
9г	24.30±1.14	18д	18.72±0.26
11а	20.90±0.84	18з	22.20±0.51

Таблица 2. Противомикробные свойства синтезированных соединений.

№ соед.	Противомикробная активность, мкг/мл				№ соед.	Противомикробная активность, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i>		<i>C. albicans</i>			<i>S. aureus</i>		<i>C. albicans</i>	
	МИК	МБК	МИК	МБК		МИК	МБК	МИК	МБК
2е	500	1000	-	-	15в	1000	-	-	-
7б	1000	-	-	-	15г	250	-	-	-
9д	62,5	-	250	-	15е	250	-	-	-
11д	1000	-	-	-	15ж	-	-	1000	-
12з	1000	-	1000	-	16а	250	1000	62,5	-
12к	1000	-	-	-	17д	500	1000	500	-
12л	1000	-	-	-	17ж	125	1000	500	-
14а	-	-	500	1000	18б	1000	-	-	-
14б	1000	-	500	-	18г	1000	-	-	-
14в	1000	-	250	1000	18е	1000	-	-	-
14г	1000	-	-	-	18ж	1000	-	-	-
15б	500	-	500	-	18и	1000	-	-	-
Контроль культур	рост	рост	рост	рост	рост	рост	рост	рост	рост

Таблица 3. Антигипоксическая активность на модели гипоксической гипоксии.

№ соед.	Продолжительность жизни, мин	Прирост жизни, % к контролю
Контроль 2% крахм. слизь	29.90±1.92	-
Мексидол	31.38±1.10	5.26
18з	35.33±1.76 (p<0.25)	18.2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что 8-ароилпирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с аминами с первоначальной атакой группой NH амина атома C⁶ пирролооксазинтрионов и расщеплением пиррольного цикла по связи N⁵-C⁶, причем для первичных аминов возможна последующая внутримолекулярная циклизация.
2. Показано, что пирролооксазинтрионы реагируют с меркаптоуксусной кислотой с присоединением группы SH к атому C^{8a} последующими гидролизом и декарбоксилированием.
3. Установлено, что 8-ароилпирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с 1,3-N,N-, 1,3-S,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N- и 1,4-S,N- бинуклеофилами с последовательной атакой двумя нуклеофильными группами атомов C^{8a} и C¹ пирролооксазинтрионов и расщеплением оксазинового цикла по связи C¹-O².
4. Показано, что пирролооксазинтрионы реагируют с *o*-фенилендиамином с атакой аминогруппами атомов C^{8a} и C¹ пирролооксазинтрионов и расщеплением оксазинового цикла по связи C¹-O², а при нагревании – с расщеплением связи C^{spiro}-N и последующей внутримолекулярной циклизацией.
5. Установлено, что 8-ароилпирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионы реагируют с тиацетамидами с первоначальной атакой меркапто- и аминогруппами атомов C^{8a} и C¹ пирролооксазинтрионов и последующим присоединением группы OH к двойной связи C=CH₂ с образованием соединений мостикового типа.
6. Показано, что пирролооксазинтрионы реагируют с 3-(арилэтилиден)морфолин-2-онами с первоначальной атакой группами β-CH и NH енаминов атомов C^{8a} и C¹ пирролооксазинтрионов и расщеплением оксазинового цикла по связи C¹-O², а при нагревании – с последующим присоединением группы OH к двойной связи C=C с образованием соединений мостикового типа.
7. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую, противомикробную и антигипоксическую активность.

Анализ полученных результатов позволяет выделить два пути взаимодействия 8-ароилпирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионов с моонуклеофильными реагентами (Схема 14).

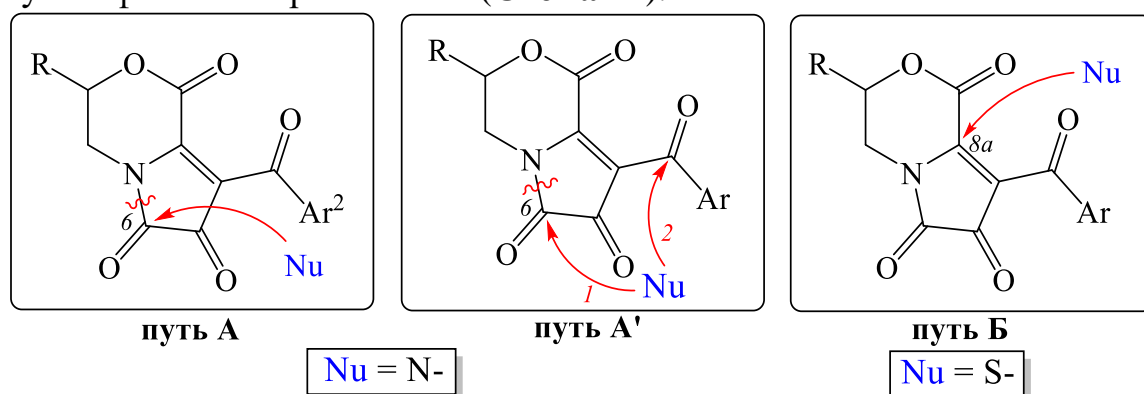


Схема 14

При взаимодействии с *N*-мононуклеофилами реализуется как **путь А** (образование 2,4-диоксо-3-морфолин-3-илиденбутанамидов), так и **путь А'** (образование 4-морфолин-3-илиденпирролидин-2,3-дионон). Взаимодействие пирролооксазинтрионов с *S*- мононуклеофилами приводит к образованию 2-(пиррол-2-илтио)уксусных кислот (**путь Б**).

Анализ полученных результатов позволяет выделить два основных пути взаимодействия 8-ароилпирроло[2,1-*c*]оксазин-1,6,7-трионов с бинуклеофильными реагентами (**Схема 15**).

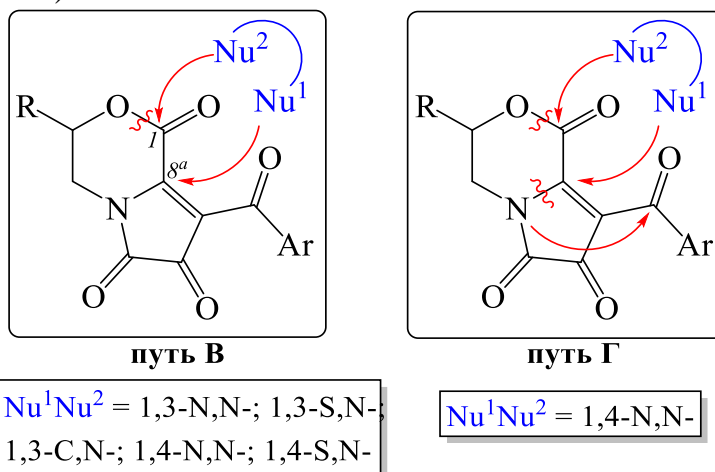


Схема 15

Взаимодействие 8-ароилпирроло[2,1-*c*]оксазин-1,6,7-трионов с 1,3-*N,N*-, 1,3-*S,N*-, 1,3-*C,N*-, 1,4-*N,N*-, и 1,4-*S,N*-бинуклеофилами приводит к образованию спиро-бисгетероциклов (**Путь В**). Взаимодействие пирролооксазинтрионов с *o*-фенилендиамином (1,4-*N,N*-бинуклеофилом) приводит к образованию спиро[пиррол-2,2'-хиноксалинов] (**путь В**) или 4-(хиноксалин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионон (**путь Г**).

Реализация одного из этих реакционных направлений определяется природой и стерической доступностью нуклеофильных центров, а также расстоянием между ними. Ближайшими структурными аналогами пирролооксазинтрионов являются пирролобензоксазинтрионы, что позволяло ожидать совпадение реакционных направлений. Однако некоторые различия несомненны. В реакциях с некоторыми 1,3-бинуклеофилами ПОТ реагируют по **пути В**, как ПБТ, однако далее возможно внутримолекулярное присоединение группы ОН гидроксиалкильного фрагмента к двойной С=С связи. Перспективным представляется также дальнейшая модификация гидроксиэтильной группы.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на расширении границ применимости разработанных методов за счет функциональной модификации изученных гетероциклических систем, а также использования новых классов нуклеофильных реагентов, на более разностороннем изучении фармакологической 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. **Tretyakov, N.A.** Synthesis of Pyrrolo[2,1-*a*][1,4]oxazine-1,6,7-triones by the Reaction of 3-Methylenemorpholin-2-ones with Oxalyl Chloride / **N.A. Tretyakov**, T.V. Shavrina, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2019. – V. 55. – №. 5. – P. 719-720; 0.13 п.л./ 0.05 п.л. (Scopus, WoS).
2. **Tretyakov, N.A.** Reaction of Pyrrolo[2,1-*a*][1,4]oxazine-1,6,7-triones with Carbocyclic Enamino Ketones. Synthesis of Spiro[indole-3,2'-pyrroles] / **N.A. Tretyakov**, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2019. – V. 55. – №. 10. – P. 1618-1620; 0.19 п.л./ 0.10 п.л. (Scopus, WoS).
3. **Kobelev, A.I.** Facile regiodivergent synthesis of spiro pyrrole-substituted pseudothiohydantoins and thiohydantoins via reaction of [*e*]-fused *1H*-pyrrole-2,3-diones with thiourea / **A.I. Kobelev, N.A. Tretyakov**, E.E. Stepanova, M.V. Dmitriev, M. Rubin, A.N. Maslivets // BJOC. – 2019. – V. 15. – №. 1. – P. 2864-2871; 0.50 п.л./ 0.08 п.л. (Scopus, WoS).
4. **Tretyakov, N.A.** Recyclization of Pyrrolo[2,1-*a*][1,4]oxazinetriones under the Action of *o*-Phenylenediamine. Synthesis of 3-(Pyrrolyl)quinoxalinones / **N.A. Tretyakov**, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2020. – V. 56. – №. 2. – P. 332-334; 0.19 п.л./ 0.10 п.л. (Scopus, WoS).
5. **Tretyakov, N.A.** Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones with Urea. Synthesis of Triazaspiro[4.4]non-8-ene-2,4,7-triones / **N.A. Tretyakov**, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2020. – V. 56. – №. 4. – P. 726-728; 0.19 п.л./ 0.10 п.л. (Scopus, WoS).
6. **Tretyakov, N.A.** Synthesis of Spiro[1,4-benzothiazine-2,2'-pyrroles] by the Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazinetriones with 2-Aminobenzenethiol / **N.A. Tretyakov**, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2020. – V. 56. – №. 5. – P. 935-938; 0.25 п.л./ 0.09 п.л. (Scopus, WoS).
7. **Tretyakov, N.A.** Synthesis of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones by the Reaction of 3-Methylenemorpholin-2-ones with Oxalyl Chloride / **N.A. Tretyakov**, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2020. – V. 56. – №. 8. – P. 1367-1373; 0.44 п.л./ 0.15 п.л. (Scopus, WoS).
8. **Tretyakov, N.A.** Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazine-1,6,7-triones with 3-(Arylamino)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-ones. Synthesis of Spiro[indole-3,2'-pyrroles] / **N.A. Tretyakov**, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2021. – V. 57. – №. 1. – P. 13-19; 0.44 п.л./ 0.15 п.л. (Scopus, WoS).
9. **Tretyakov, N.A.** Reaction of Pyrrolooxazinetriones with Diphenylguanidine. Synthesis of Substituted Spiro[imidazole-4,2'-pyrroles] / **N.A. Tretyakov**, N.V. Bashorina, A.I. Belozeroва, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2021. – V. 57. – №. 9. – P. 1423-1427; 0.31 п.л./ 0.08 п.л. (Scopus, WoS).
10. **Tretyakov, N.A.** Synthesis of 2-[(Pyrrol-2-yl)sulfanyl]acetic Acids by Reaction of Pyrrolo[2,1-*c*][1,4]oxazinetriones with 2-Sulfanylacetic Acid / **N.A. Tretyakov**, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2021. – V. 57. – №. 12. – P. 2067-2070; 0.25

п.л./ 0.09 п.л. (Scopus, WoS).

11. **Tretyakov, N.A.** Synthesis of Spiro[[1,2,5]oxadiazolo[3,4-*b*]pyrazine-5,2'-pyrroles] by Reaction of Pyrrolooxazinetriones with Diaminofurazan / **N.A. Tretyakov**, A.N. Maslivets // Russ. JOC. – 2021. – V. 57. – №. 12. – P. 2074-2076; 0.19 п.л./ 0.10 п.л. (Scopus, WoS).

Патенты

12. Пат. 2688931 РФ, МПК С07D487/10. 3'-Ароил-1-бензил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)-6,6-диметил-6,7-дигидроспиро[индоло-3,2'-пиррол]-2,4,5'(1*H*,1'*H*,5*H*)-трионы, обладающие анальгетической активностью и способ их получения / **Н.А. Третьяков** (34%), А.Н. Масливец (33%), Р.Р. Махмудов (33%); заявители и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2018140427; заявл. 15.11.2018; опубл. 23.05.2019, бюл. № 15; 0.31 п.л./ 0.11 п.л.
13. Пат. 2690011 РФ, МПК С07С227/02. 2-(2-Амино-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-оксоуксусные кислоты, проявляющие флуоресцентные свойства и способ их получения / **Н.А. Третьяков** (35%), А.Н. Масливец (30%), А.Б. Шеин (30%), А.Р. Галеев (5%); заявители и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2018128770; заявл. 07.08.2018; опубл. 30.05.2019, бюл. № 16; 0.25 п.л./ 0.09 п.л.
14. Пат. 2707196 РФ, МПК С07D403/04. 3-(2-Арил-2,4-дигидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)хиноксалин-2(1*H*)-оны, обладающие анальгетической активностью и способ их получения / **Н.А. Третьяков** (35%), А.Н. Масливец (30%), Р.Р. Махмудов (30%); А.А. Масливец (5%), заявители и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2019119787; заявл. 24.06.2019; опубл. 25.11.2019, бюл. № 33; 0.31 п.л./ 0.11 п.л.
15. Пат. 2707197 РФ, МПК С07D487/10. 9-Ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиэтил)-1,3,6-триазаспиро[4,4]нон-8-ен-2,4,7-трионы, обладающие анальгетической активностью, и способ их получения / **Н.А. Третьяков** (35%), А.Н. Масливец (30%), Р.Р. Махмудов (30%); А.А. Масливец (5%), заявители и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2019119788; заявл. 24.06.2019; опубл. 25.11.2019, бюл. № 33; 0.25 п.л./ 0.09 п.л.
16. Пат. 2714511 РФ, МПК С07D513/10. 3'-Ароил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиметилфенил)-2*H*,4*H*-спиро[1,4-бензотиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*)-дионы, обладающие анальгетической активностью / А.А. Масливец (35%), А.Н. Масливец (30%), Р.Р. Махмудов (30%); **Н.А. Третьяков** (5%), заявители и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2019128092; заявл. 06.09.2019; опубл. 18.02.2020, бюл. № 5; 0.44 п.л./ 0.11 п.л.
17. Пат. 2722178 РФ, МПК С07D241/44. (Z)-4-Арил-N-[2-(2-гидроксиметил)фенил]-2,4-диоксо-3-[3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-илиден]бутанамиды, обладающие анальгетической активностью / А.А. Масливец (35%), А.Н. Масливец (30%), Р.Р. Махмудов (30%); **Н.А. Третьяков** (5%), заявители и

патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2019128094; заявл. 06.09.2019; опубл. 28.05.2020, бюл. № 16; 0.31 п.л./ 0.08 п.л.

18. Пат. 2763728 РФ, МПК А61К31/5375. Применение 3-(2-(4-нитрофенил)-2-оксоэтилиден)морфолин-2-она в качестве средства, обладающего противомикробной активностью / **Н.А. Третьяков** (34%), С.Ю. Баландина (33%), А.Н. Масливец (33%), заявители и патентообладатель ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2021118804; заявл. 17.06.2021; опубл. 30.12.2021, бюл. № 1; 0.19 п.л./ 0.07 п.л.
19. Пат. 2763731 РФ, МПК А61К31/407. Применение 9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксиалкил)-1,3-диалкил-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионов в качестве средств, обладающих противомикробной активностью / **Н.А. Третьяков** (34%), С.Ю. Баландина (33%), А.Н. Масливец (33%), заявители и патентообладатель ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2021118805; заявл. 17.06.2021; опубл. 30.12.2021, бюл. № 1; 0.31 п.л./ 0.11 п.л.
20. Пат. 2763737 РФ, МПК С07D207/36. 2-((3-(4-Бромбензоил)-4-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-5-оксо-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-ил)тио)уксусная кислота, обладающая анальгетической активностью / **Н.А. Третьяков** (34%), Р.Р. Махмудов (33%), А.Н. Масливец (33%); заявители и патентообладатель ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2021118803; заявл. 17.06.2021; опубл. 30.12.2021, бюл. № 1; 0.25 п.л./ 0.09 п.л.
21. Пат. 2763738 РФ, МПК А61К31/404. Применение 1-бензил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксиэтил)-3'-(метоксибензоил)-6,6-диметил-6,7-дигидроспиро[индол-3,2'-пиррол]2,4,5'(1*H*,1'*H*,5*H*)-триона в качестве средства, обладающего антигипоксической активностью / **Н.А. Третьяков** (34%), Р.Р. Махмудов (33%), А.Н. Масливец (33%); заявители и патентообладатель ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU). – 2021118802; заявл. 17.06.2021; опубл. 30.12.2021, бюл. № 1; 0.25 п.л./ 0.09 п.л.

Тезисы конференций

22. **Третьяков, Н.А.** Взаимодействие пирроло[2,1-*a*][1,4]оксазинтрионов с енаминами. Прямое -С-С- сочетание для синтеза биоактивных молекул / **Н.А. Третьяков**, А.Н. Масливец // Матер. II Междунар. науч.-практ. конф. «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2018), (Екатеринбург, 15-17 ноября 2018 г.). – Екатеринбург: Изд-во УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 2018. – С. 116; 0,06 п.л. / 0,03 п.л.
23. **Третьяков, Н.А.** Рециклизация пирроло[2,1-*a*][1,4]оксазинтрионов под действием бинуклеофилов / **Н.А. Третьяков** // Матер. 57-й Междунар. науч. студ. конф., (Новосибирск, 14-19 апреля 2019 г.). – Новосибирск: Издательско-полиграфический центр НГУ, 2019. – С. 59; 0,06 п.л. / 0,06 п.л.

24. **Третьяков, Н.А.** Взаимодействие пирроло[2,1-*a*][1,4]оксазинтрионов с мочевиной и тиомочевинами – Синтез биологически активных молекул / **Н.А. Третьяков**, И.Д. Данилова, Н.В. Башорина, А.Н. Масливец // Матер. III Междунар. науч.-практ. конф. «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.54; 0,06 п.л. / 0,03 п.л.
25. **Третьяков, Н.А.** Синтез пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазин-1,6,7-трионов и их взаимодействие с 1,3-С,N-бинуклеофилами / **Н.А. Третьяков**, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // Материалы всеросс. науч. конф. с междунар. уч. «Органическая химия для агропрома и медицины», (Пермь, 20-22 октября 2020 г.). – Пермь: ООО "Кунгурская типография", 2020. – С. 102–106; 0,16 п.л. / 0,06 п.л.
26. **Третьяков, Н.А.** Рециклизации пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинтрионов под действием 6-аминоурацила / **Н.А. Третьяков**, Н.В. Башорина, А.Н. Масливец // Материалы Междунар. науч. конф. «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии», (Екатеринбург, 18-21 ноября 2020 г.). – Екатеринбург: Издательство АМБ, 2020. – С. 160–161; 0,12 п.л. / 0,04 п.л.

Подписано в печать 28.04.2022. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,34. Тираж 100 экз. Заказ .

Отпечатано в типографии ПГНИУ
614068, г. Пермь, ул. Букирева, 15
Тел./факс: (342) 239 65 47