

На правах рукописи

ДУБОВЦЕВ Алексей Юрьевич

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
5-АЛКОКСИКАРБОНИЛ-4-АЦИЛ-1*H*-ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ
С 1,2- И 1,3-БИНУКЛЕОФИЛЬНЫМИ РЕАГЕНТАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Пермь – 2017

Работа выполнена на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

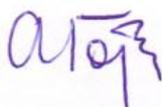
- Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
Масливец Андрей Николаевич
- Официальные оппоненты: **Фисюк Александр Семенович**,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Омский государственный
университет им. Ф.М. Достоевского»,
заведующий кафедрой органической химии;
- Гейн Владимир Леонидович**,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия Министерства
здравоохранения Российской Федерации»,
заведующий кафедрой общей и
органической химии
- Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина»

Защита состоится «21» апреля 2017 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 999.110.02 на базе ФГБУН «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» и ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» по адресу: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУН «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», <http://itcras.ru/index.php/ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Горбунов Алексей Аркадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Разработка новых эффективных методов построения сложных гетероциклических структур - одна из ведущих движущих сил органической химии на сегодняшний день. Очень часто эти методы базируются на реакциях, в ходе которых последовательно образуется несколько новых (C-C, C-N, C-O) химических связей. С этой точки зрения превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов представляют несомненный теоретический и практический интерес. С помощью этих активных полиэлектрофильных субстратов могут быть легко получены разнообразные структуры, содержащие пяти-, шести- и семичленные гетероциклические фрагменты. 1*H*-Пиррол-2,3-дионы нашли применение в полном синтезе природных алкалоидов (эритрадин, коридалин, 8-оксоэримелантин и др.).

Введение в положения 4 и 5 пиррольного цикла дополнительных электроноакцепторных заместителей, таких как ацильные, алкоксикарбонильные и алкоксалильные фрагменты, значительно увеличивает синтетические возможности этих соединений. С помощью нуклеофильных превращений 4,5-диацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов могут быть получены разнообразные спиро-, конденсированные и мостиковые гетероциклические системы, зачастую труднодоступные другими путями.

В связи с вышесказанным, исследование ранее неизученных превращений 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием 1,2- и 1,3-бинуклеофильных реагентов представлялось актуальным и перспективным.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках обозначенной темы посвящено изучению взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-*C,N*-бинуклеофилами (енаминами) и 1,3-*N,N*-бинуклеофилами (1,3-дифениламиногуанидин, 1*H*-пиразол-5-амин). Реакции с гидразинами и энгидразинами описаны на единичных примерах. Взаимодействие 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енолами и энгидразинокетонами ранее не изучено.

Цель работы: установление общих закономерностей взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами.

Задачи исследования:

- Синтез 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.
- Исследование взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с арилгидразинами, мочевидами, ациклическими и циклическими енаминами, циклическими енолами и энгидразинокетонами.
- Изучение влияния пространственных, электронных и иных факторов на направление этих взаимодействий.

Научная новизна:

- Найдено, что 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы первоначально реагируют с 1,2-*N,N*-, 1,3-*N,N*-, 1,3-*C,N*-и 1,3-*C,O*-бинуклеофильными реагентами путём 1,4-присоединения одного из

нуклеофильных центров к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов (атому C^5).

- Показано, что дальнейшее направление реакции с бинуклеофилами зависит от активности второго нуклеофильного центра реагентов и пространственных факторов. Пирролдионовый цикл при этом может как сохраняться, так и раскрываться.
- Впервые исследованы реакции 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енолами. Обнаружена двойственная реакционная способность енгидразинокетонов, вступающих в реакцию с 5-алкоксикарбонил-4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионами как енолы, либо как енамины.
- Синтезировано 131 неописанное в литературе соединение.

Теоретическая значимость: установлены закономерности взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с широким рядом разнообразных 1,2- и 1,3-бинуклеофильных реагентов. Изучено влияние пространственных и электронных факторов на протекание этих реакций.

Практическая значимость:

1. Разработан препаративный метод синтеза ранее неописанных функционально замещённых 5-арилкарбамоил- и 4-арилоксамоил-1*H*-пирролов.
2. Модифицированы известные и разработаны новые методы синтеза гетероциклических систем спиро[имидазол-2,2'-пиррола], спиро[пиррол-3,2'-пиррола], спиро[индол-3,2'-пиррола], спиро[бензофуран-3,2'-пиррола], спиро[фуро[3,2-*c*]кумарин-3,2'-пиррола], спиро[фуро[3,2-*c*]карбостирил-3,2'-пиррола] и спиро[нафто[2,3-*b*]фуран-3,2'-пиррола].
3. Разработан новый подход к построению гетероциклических систем 1*H*-пирразоло[3,4-*b*]пиридина и изоксазоло[5,4-*b*]пиридина.

Предлагаемые методы просты в исполнении, позволяют получать продукты, содержащие варьируемые функциональные заместители, и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди полученных продуктов обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую активность, превосходящую активность анальгина.

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований использован широкий набор классических методов органической химии. Структуры синтезированных соединений доказана с применением современных методов установления структуры и состава: спектроскопии ИК, ЯМР 1H , ЯМР ^{13}C , *ультра*-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии, элементного, а также рентгеноструктурного анализа. Контроль и оптимизация условий протекания реакций выполнены методами спектроскопии ЯМР 1H , *ультра*-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии и тонкослойной хроматографии.

На защиту выносятся:

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с арилгидразинами, мочевидами, ациклическими и циклическими енаминами, карбо- и

гетероциклическими енолами, а также с циклическими энгидразинкетонами.

- Разработка методов синтеза 5-арилкарбамоил-4-ароил- и 5-арил-4-арилоксамоил-1*H*-пиразолов, спиро[имидазол-2,2'-пирролов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[индол-3,2'-пирролов], спиро[бензофуран-3,2'-пирролов], спиро[фуро[3,2-*c*]кумарин-3,2'-пирролов], спиро[фуро[3,2-*c*]карбостирил-3,2'-пирролов], спиро[нафто[2,3-*b*]фуран-3,2'-пирролов], 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов.
- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных методов определения структуры органических соединений и контроля их чистоты.

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в планировании эксперимента, проведении анализа полученных результатов, написании научных статей и патента.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах из списка ВАК, получен патент РФ на изобретение.

Апробация. Результаты работы доложены на II и III Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, РУДН, 2012, 2014), IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, ИТХ УрО РАН, 2014), Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химических наук» (Пермь, ПГНИУ, 2016).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 158 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, выводов, заключения, приложения, содержит 16 рисунков. Список литературы включает 113 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, Галееву А.Р. (ПГНИУ, г. Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. (Естественнонаучный институт, г. Пермь) за проведение исследования биологической активности синтезированных соединений, Оглезневу Н.С. (г. Пермь) за изготовление оборудования из стекла.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и РФФИ (гранты 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-92693, 16-43-590357, 16-43-590613).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору литературных данных по реакциям моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с бинуклеофильными реагентами.

Вторая глава описывает результаты проведенных исследований.

Синтез 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов

Наиболее простым и удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов является взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом.

Конденсация Кляйзена ацетофенонов и эфиров щавелевой кислоты в присутствии алкоголятов натрия приводит к эфирам ароилпировиноградных кислот **1а-и**, реагирующих с анилинами с образованием енаминов **2а-х**. Взаимодействием енаминов **2а-м,с-х** с оксалилхлоридом получены 5-алкоксикарбонил-1-арил-4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионы **3а-р** (Схема 1).

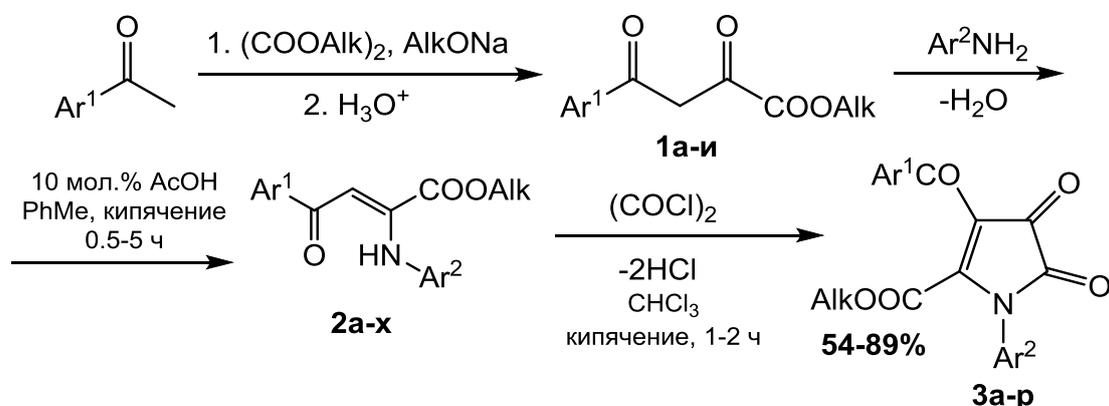


Схема 1 – 1: Alk = Me (**а-ж**); Ar¹ = Ph (**а**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄ (**б**); Ar¹ = 4-MeOC₆H₄ (**в**); Ar¹ = 4-ClC₆H₄ (**г**); Ar¹ = 4-BrC₆H₄ (**д**); Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃ (**е**); Ar¹ = 2-Naph (**ж**); Alk = Et (**з, и**), Ar¹ = Ph (**з**); Ar¹ = 4-NO₂C₆H₄ (**и**); **2:** Alk = Me (**а-с**); Ar¹ = Ar² = Ph (**а**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**б**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**в**); Ar² = 4-EtOC₆H₄ (**г**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄ (**д**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄ (**е**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ph (**ж**); Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = Ph (**з**); Ar¹ = Ar² = 4-MeC₆H₄ (**и**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**к**); Ar¹ = 4-ClC₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**л**); Ar¹ = 4-BrC₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**м**); Ar¹ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**н**); Ar¹ = 2-Naph, Ar² = Ph (**о**); Ar¹ = 2-Naph, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**п**); Ar¹ = 2-Naph, Ar² = 4-ClC₆H₄ (**р**); Ar¹ = 2-Naph, Ar² = 4-BrC₆H₄ (**с**); Alk = Et (**т-х**); Ar¹ = Ar² = Ph (**т**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**у**); Ar¹ = 4-NO₂C₆H₄, Ar² = Ph (**ф**); Ar¹ = 4-NO₂C₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**х**); **3:** Alk = Me (**а-м**); Alk = Et (**н-р**); Ar¹ = Ar² = Ph (**а**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**б**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**в**); Ar² = 4-EtOC₆H₄ (**г**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄ (**д**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄ (**е**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ph (**ж**); Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = Ph (**з**); Ar¹ = Ar² = 4-MeC₆H₄ (**и**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**к**); Ar¹ = 4-ClC₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**л**); Ar¹ = 4-BrC₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**м**); Ar¹ = Ar² = Ph (**н**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**о**); Ar¹ = 4-NO₂C₆H₄, Ar² = Ph (**п**); Ar¹ = 4-NO₂C₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄ (**р**)

Взаимодействием диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты с замещёнными анилинами или бензиламином получены енаминоэфиры **4а-ж**. При взаимодействии енаминов **4а-ж** с оксалилхлоридом получены пирролдионы **5а-ж** (Схема 2).

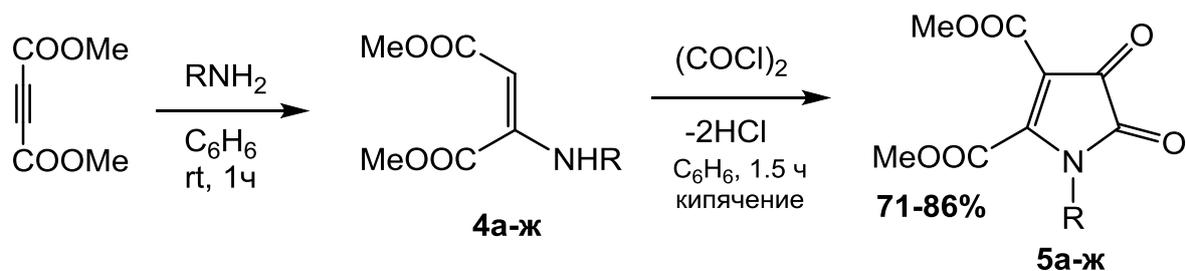


Схема 2 – 4,5: R = Ph (**а**); R = 4-MeC₆H₄ (**б**); R = 4-MeOC₆H₄ (**в**); R = 4-ClC₆H₄ (**г**); R = 4-BrC₆H₄ (**д**); R = Bn (**е**)

Пирролдионы **3а-н** и **5а-е** синтезированы по известным методикам, пирролдионы **3о-р** и **5ж** синтезированы нами впервые.

Взаимодействие с арилгидразинами

Пирролдионы **3а,в,з** реагируют с арилгидразинами **6а-г** в мягких условиях с образованием соединений **7а-з** – продуктов 1,4-сопряженного присоединения первичной аминогруппы арилгидразинов к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов. Последние рециклизуются при нагревании с образованием изомерных замещённых 5-карбамоилпиразолов **8а-з** и 4-оксамоилпиразолов **9а-г** (Схема 3), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **8а** (Рисунок 1) и **9а** (Рисунок 2), соответственно.

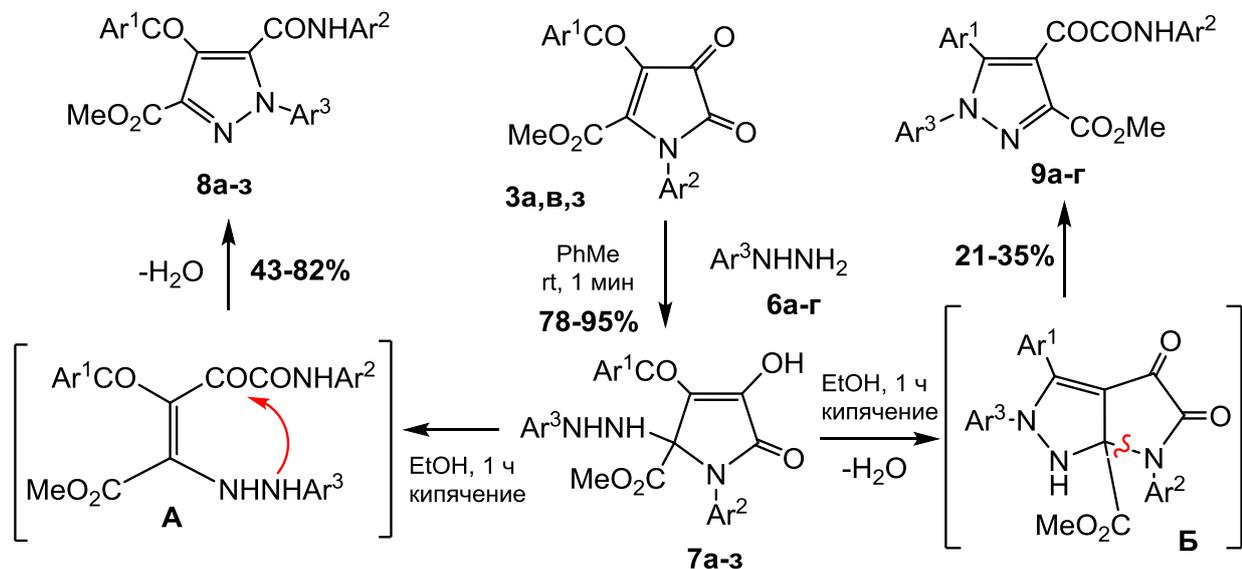


Схема 3 – 6: Ar² = Ph (**а**), 4-NO₂C₆H₄ (**б**), 2,4-(NO₂)₂C₆H₃ (**в**), 4-MeC₆H₄ (**г**); **7:** Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = Ph (**а**), Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**б**), Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = 2,4-(NO₂)₂C₆H₃ (**в**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = Ph (**г**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**д**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 4-MeC₆H₄ (**е**), Ar² = Ph, Ar³ = Ph (**ж**), Ar² = Ph, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**з**); **8:** Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = Ph (**а**), Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**б**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = Ph (**в**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**г**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 4-MeC₆H₄ (**д**), Ar² = Ph, Ar³ = Ph (**е**), Ar² = Ph, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**ж**), Ar¹ = 4-MeOC₆H₄, Ar² = Ph, Ar³ = 4-NO₂C₆H₄ (**з**); **9:** Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = Ph (**а**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = Ph (**б**), Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 4-MeC₆H₄ (**в**), Ar² = Ph, Ar³ = Ph (**г**)

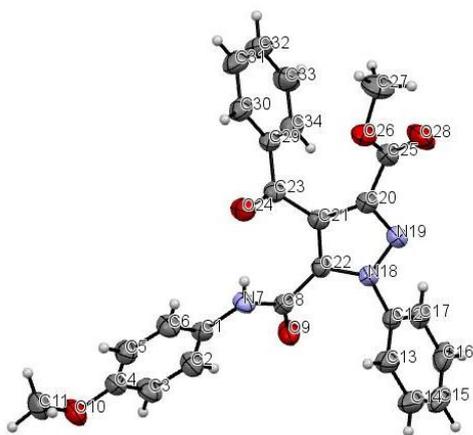


Рисунок 1 - Молекулярная структура 8a

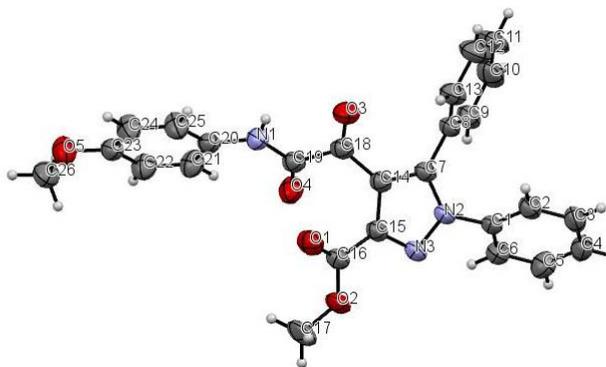
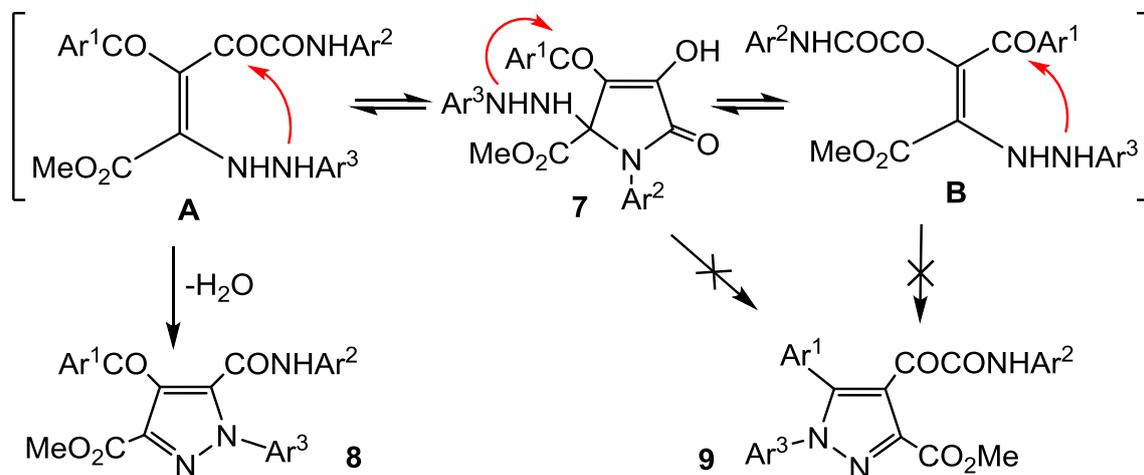


Рисунок 2 - Молекулярная структура 9a

Образование пиразолов **8a-з** (Схема 3) происходит, по-видимому, вследствие перехода продуктов первоначального присоединения **7a-з** из кольчатой (циклической) в открытую (ациклическую) форму **A** с последующей атакой вторичной аминогруппы арилгидразина кетонной карбонильной группы арилоксамоильного фрагмента. Образование пиразолов **9a-г** происходит, по-видимому, вследствие атаки вторичной аминогруппы арилгидразина кетонной карбонильной группы ароильного заместителя в положении 4 соединений **7a-з** с образованием пирроло[2,3-*c*]пиразолов **B**, подвергающихся расщеплению пиррольного цикла по причинам напряженности системы двух конденсированных пятичленных гетероциклов и легкости разрыва связи C-N в геминальных диаминах типа NH-C-N.

Схема 4 – Ar³ = 4-NO₂C₆H₄

Следует отметить, что в молекуле открытой (ациклической) (*Z*)-форме **A** продукта первоначального присоединения значение частичного положительного заряда на атоме углерода кетонной карбонильной группы арилоксамоильного фрагмента превосходит такое значение атома углерода кетонной карбонильной группы ароильного фрагмента в закрытой (циклической) форме (в форме соединений **7**) и в открытой (ациклической) (*E*)-форме **B** (Схема 4). Это, по-видимому, является существенным для циклизации

продуктов присоединения арилгидразинов, содержащих электроноакцепторные группировки, например нитрогруппу.

Нуклеофильность вторичной аминогруппы 4-нитрофенилгидразина сильно понижена, что приводит к образованию пиразолов **8б,г,е,з** в качестве единственных продуктов.

Соединение **7в** (продукт присоединения 2,4-динитрофенилгидразина) не подвергается рециклизации вовсе, вероятно, вследствие очень низкой нуклеофильности вторичной аминогруппы в нем.

Взаимодействие с мочевинами

Пирролдионы **3д,и,м-о,р** и **5а,е** реагируют с мочевиной **10а** или фенилмочевиной **10б**, образуя продукты присоединения **11а-к**. Многочисленные попытки термической циклизации соединений **11а-к** путем сплавления или продолжительного кипячения в высококипящих растворителях не привели к успеху – соединения **11а-к** выделялись в неизменном виде. Однако под действием метилата натрия соединения **11а-к** циклизуются в спиро[имидазол-2,2'-пирролы] **12а-к** (Схема 5), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **12г** (Рисунок 3) и **12и** (Рисунок 4).

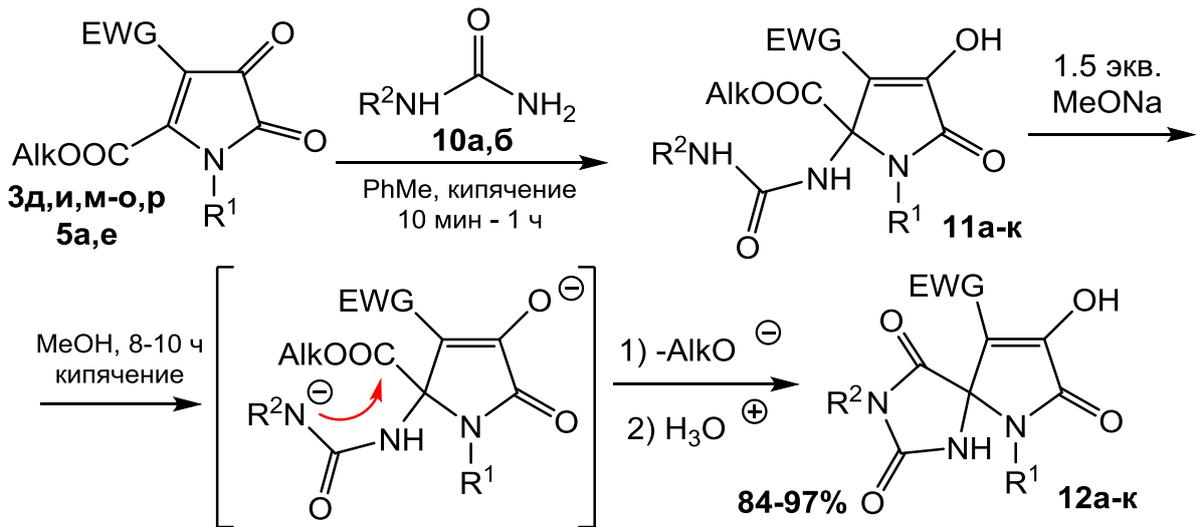


Схема 5 – 10: $R^2 = H$ (**а**), $R^2 = Ph$ (**б**); **11:** EWG = PhCO, $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, Alk = Et (**а**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-MeOC_6H_4$, $R^2 = H$, Alk = Et (**б**), EWG = 4-MeC₆H₄CO, $R^1 = 4-MeC_6H_4$, $R^2 = Ph$, Alk = Me (**в**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-MeOC_6H_4$, $R^2 = Ph$, Alk = Et (**г**), EWG = 4-BrC₆H₄CO, $R^1 = 4-MeC_6H_4$, $R^2 = Ph$, Alk = Me (**д**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-BrC_6H_4$, $R^2 = Ph$, Alk = Me (**е**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-ClC_6H_4$, $R^2 = Ph$, Alk = Me (**ж**), EWG = COOMe, $R^1 = Ph$, $R^2 = Ph$, Alk = Me (**з**), EWG = COOMe, $R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$, Alk = Me (**и**); **12:** EWG = PhCO, $R^1 = Ph$, $R^2 = H$ (**а**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-MeOC_6H_4$, $R^2 = H$ (**б**), EWG = 4-MeC₆H₄CO, $R^1 = 4-MeC_6H_4$, $R^2 = Ph$ (**в**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-MeOC_6H_4$, $R^2 = Ph$ (**г**), EWG = 4-BrC₆H₄CO, $R^1 = 4-MeC_6H_4$, $R^2 = Ph$ (**д**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-BrC_6H_4$, $R^2 = Ph$ (**е**), EWG = PhCO, $R^1 = 4-ClC_6H_4$, $R^2 = Ph$ (**ж**), EWG = COOMe, $R^1 = Ph$, $R^2 = Ph$ (**з**), EWG = COOMe, $R^1 = Bn$, $R^2 = Ph$ (**и**)

Существенным условием для присоединения аминогруппы мочевины **10а,б** к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов **3** и **5** является её достаточная нуклеофильность и пространственная доступность. Так, несмотря на наличие в молекуле фенилмочевины первичной и вторичной

аминогрупп, единственным продуктом реакции является аддукт первичной аминогруппы. *N,N'*-Дифенилмочевина не реагирует с пирролдионами **3** и **5** даже в более жёстких условиях.

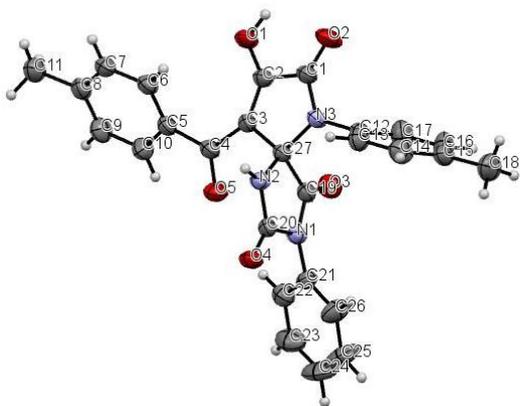


Рисунок 3 - Молекулярная структура **12г**

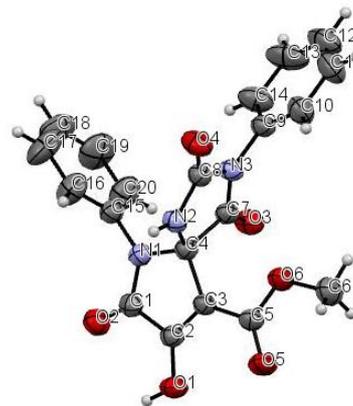


Рисунок 4 - Молекулярная структура **12и**

Взаимодействие с ациклическими енаминоэфирами

При взаимодействии пирролдионов **3а-е,к,м** с енаминоэфиром **2а,б,л,н-с** получены спиро[пиррол-3,2'-пирролы] **13а-ч** (Схема 6), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **13к** (Рисунок 5) и **13у** (Рисунок 6).

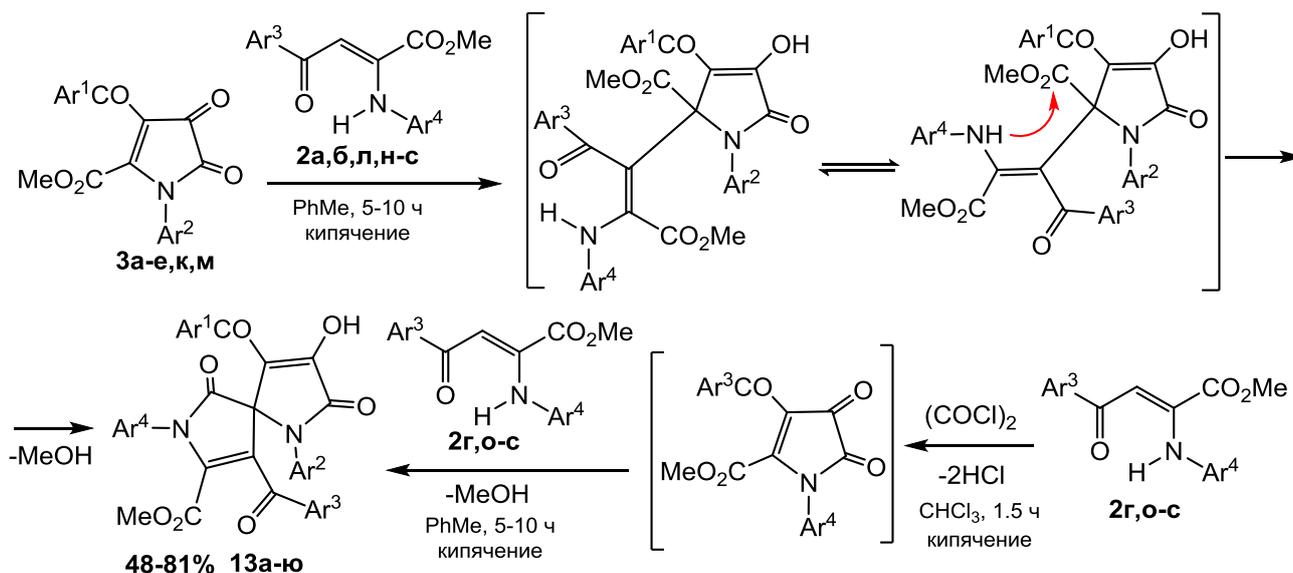


Схема 6 - 13: Ar¹ = Ph, Ar² = Ar⁴ = 4-MeC₆H₄, Ar³ = 4-ClC₆H₄ (**а**); Ar¹ = Ar³ = Ph, Ar² = Ar⁴ = 4-MeC₆H₄ (**б**); Ar¹ = Ar⁴ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = Ph (**в**); Ar¹ = Ar³ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar⁴ = 4-MeC₆H₄ (**г**); Ar¹ = Ar³ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar⁴ = 4-MeC₆H₄ (**д**); Ar¹ = Ar³ = Ar⁴ = Ph, Ar² = 4-EtOC₆H₄ (**е**); Ar¹ = Ar³ = Ar⁴ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄ (**ж**); Ar¹ = Ar³ = Ar⁴ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄ (**з**); Ar¹ = Ar² = Ar³ = Ar⁴ = Ph (**и**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄, Ar³ = 2,4-Me₂C₆H₃, Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄ (**к**); Ar¹ = Ar⁴ = Ph, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = 2-Naph (**л**); Ar¹ = Ar⁴ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 2-Naph (**м**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = Ph (**н**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-MeC₆H₄, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄ (**о**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-EtOC₆H₄, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄ (**п**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄ (**р**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄, Ar³ = 2-Naph (**с**); Ar¹ = 4-BrC₆H₄, Ar² = 4-MeC₆H₄, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄ (**т**); Ar¹ = Ph, Ar² = Ar⁴ = 4-ClC₆H₄, Ar³ = 2-Naph (**у**); Ar¹ = Ph, Ar² = 4-ClC₆H₄; Ar⁴ = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 2-Naph (**ф**); Ar¹ = Ar² = Ph, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = 4-BrC₆H₄ (**х**); Ar¹ = Ph, Ar² = Ar⁴ = 4-BrC₆H₄, Ar³ = 2-Naph (**и**); Ar¹ = 4-MeC₆H₄, Ar² = 4-

MeOC₆H₄, Ar³ = 2-Naph, Ar⁴ = 4-BrC₆H₄ (**ч**); Ar¹ = Ar³ = 2-Naph, Ar² = Ar⁴ = Ph (**ш**), Ar¹ = Ar³ = 2-Naph, Ar² = Ar⁴ = 4-BrC₆H₄ (**щ**), Ar¹ = Ar³ = 2-Naph, Ar² = Ar⁴ = 4-MeOC₆H₄ (**ы**), Ar¹ = Ar³ = 2-Naph, Ar² = Ar⁴ = 4-ClC₆H₄ (**э**), Ar¹ = Ar³ = Ph, Ar² = Ar⁴ = 4-EtOC₆H₄ (**ю**)

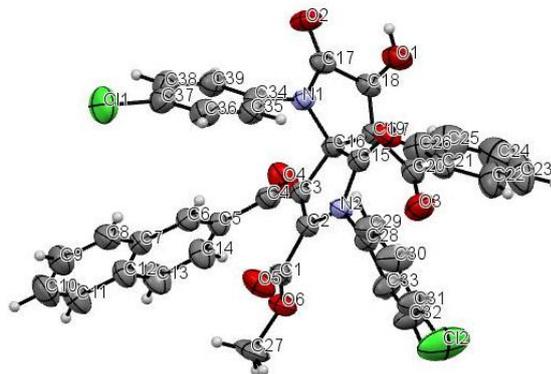
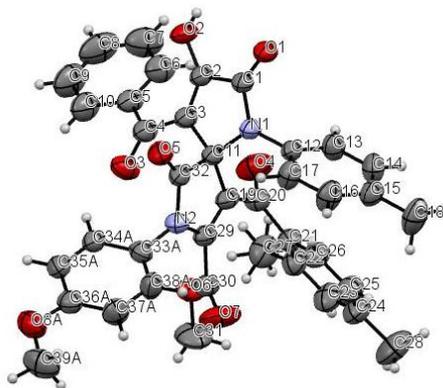


Рисунок 5 - Молекулярная структура **13к** **Рисунок 6** - Молекулярная структура **13у**

Этим способом оказалось невозможно получить спиро-соединения, содержащие в положении 4 нафтоильный заместитель, в силу того, что соответствующие пирролдионы не были выделены в индивидуальном виде. С целью разрешить это затруднение разработан одnoreакторный метод получения спиро-соединений непосредственно из енаминоэфиров и оксалилхлорида (Схема 5). На первой стадии один эквивалент енаминоэфиров **2г,о-с** реагирует с одним эквивалентом оксалилхлорида, далее к реакционной массе прибавляется еще один эквивалент енаминоэфиров **2г,о-с**. Выход спиро-соединений здесь, как правило, несколько ниже, однако открывается возможность получать искомые спиро-соединения по методу *one-pot synthesis*.

Схема реакции (Схема б) включает в себя присоединение по Михаэлю группы β-СН (С-нуклеофильного центра) енаминоэфиров **2** к α,β-ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов **3** с последующей 5-экзо-триг циклизацией полученных аддуктов путём атаки группой NH сложноэфирного заместителя в положении 5 пирролдионного кольца и образованием «нового» γ-лактамного цикла соединений **13**.

Взаимодействие с пятичленными циклическими енаминами

При взаимодействии пирролдионов **3а,в,д,е,з,м,н,п**, **14а,б** и **15** с 1,3-дизамещёнными 1*H*-пиразол-5-аминами **16а-в** и 3-метилизоксазол-5-амином **17** получены 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридины **18а-к** и изоксазоло[5,4-*b*]пиридины **19а-г** (Схема 7), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **19в** (Рисунок 7).

Предполагаемая схема реакции (Схема 7) включает в себя присоединение по Михаэлю группы β-СН (С-нуклеофильного центра) енаминов **16** и **17** к α,β-ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов **3**, **14** и **15**. Полученные аддукты **Г** далее претерпевают 6-экзо-триг циклизацию с участием группы NH₂ и карбонильной группы заместителя в положении 4 пирролдионного цикла. Образовавшаяся напряжённая конденсированная система трёх циклов **Д** стабилизируется путём раскрытия пирролдионного

звена с образованием ароматического ядра 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **18** и изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов **19**.

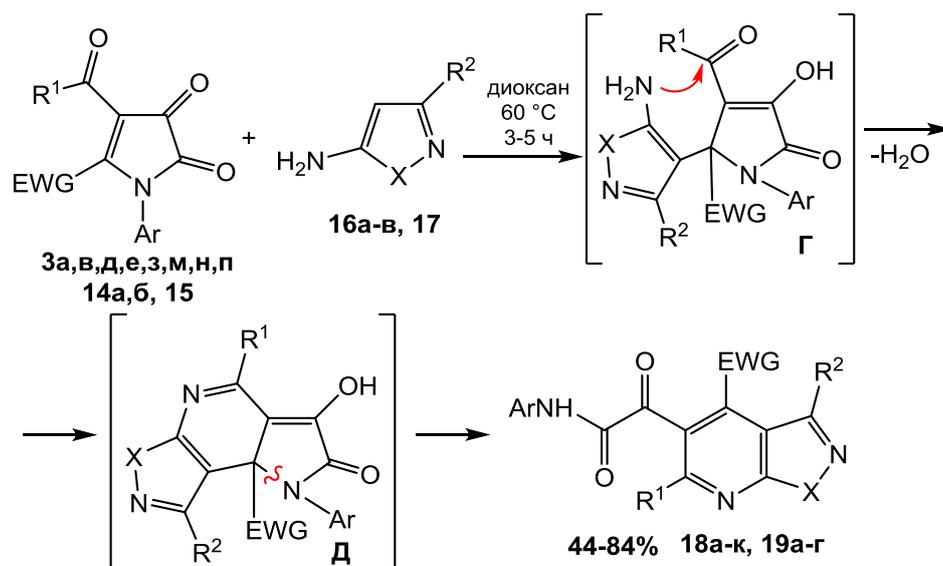
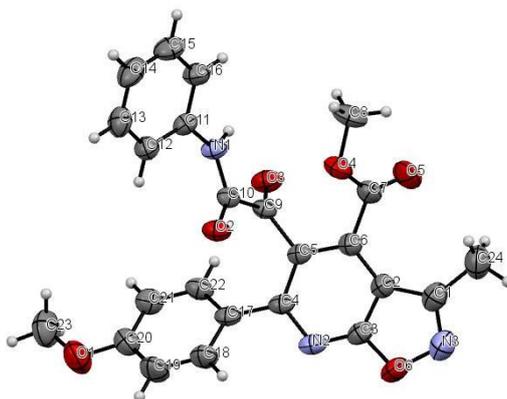


Схема 7 - 14: EWG = COOMe, $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$, Ar = 4-MeC₆H₄ (**a**); EWG = COOMe, $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**б**); **15:** EWG = PhCO, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, Ar = 4-ClC₆H₄; **16:** X = NPh, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**); X = NBn, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**б**); X = NMe, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**в**); **17:** X = O, $\text{R}^2 = \text{Me}$; **18:** X = NPh, EWG = COOMe, Ar = Ph, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**); X = NPh, EWG = COOMe, Ar = 4-ClC₆H₄, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**б**); X = NPh, EWG = COOMe, Ar = 4-MeC₆H₄, $\text{R}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**в**); X = NBn, EWG = COOEt, Ar = Ph, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**г**); X = NBn, EWG = COOMe, Ar = 4-MeOC₆H₄, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**д**); X = NBn, EWG = COOMe, Ar = 4-BrC₆H₄, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**е**); X = NMe, EWG = COOMe, Ar = Ph, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (**ж**); X = NPh, EWG = COOMe, Ar = 4-MeC₆H₄, $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**з**); X = NPh, EWG = COOMe, Ar = 4-MeOC₆H₄, $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CH}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**и**); X = NPh, EWG = PhCO, Ar = 4-ClC₆H₄, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**к**); **19:** X = O, EWG = COOMe, Ar = Ph, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**a**); X = O, EWG = COOMe, Ar = 4-MeOC₆H₄, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**б**); X = O, EWG = COOMe, Ar = Ph, $\text{R}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**в**); X = O, EWG = COOEt, Ar = Ph, $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**г**)



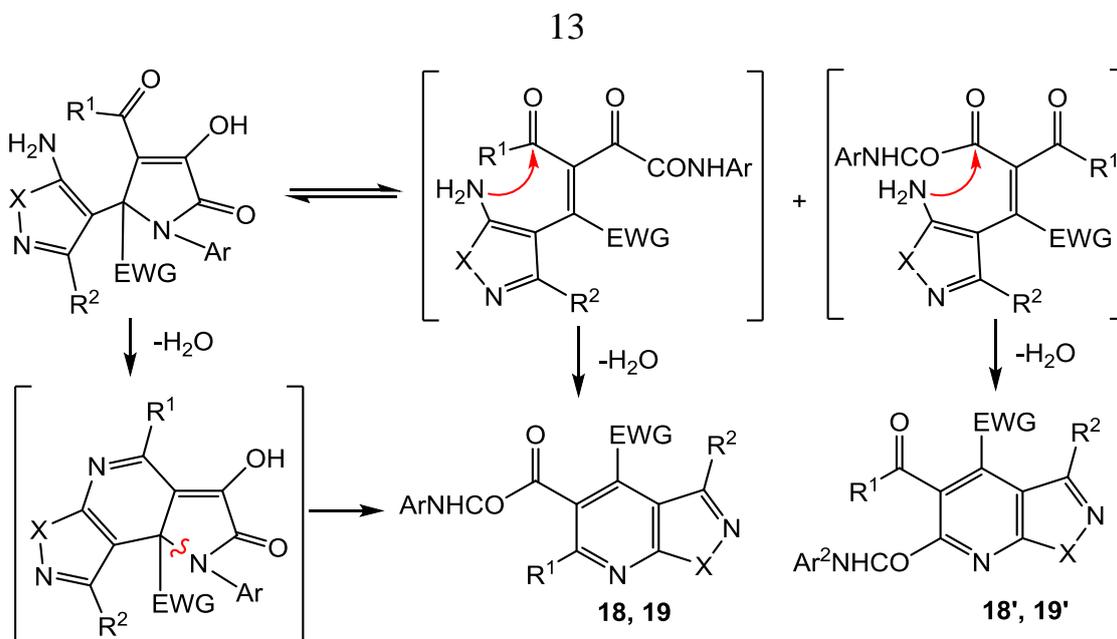


Схема 8

Взаимодействие с гетероциклическими енолами

При взаимодействии пирролдионов **3а-в,д,е,ж-и,м** и **5а,б,е** с 4-гидроксикумарином **20** или 4-гидроксикарбостирилами **21а,б** в присутствии Et_3N получены фуро[3,2-с]кумарины **22а-л** и фуро[3,2-с]карбостирилы **23а-з** (Схема 9), структура которых подтверждена РСА на примере соединений **22б** (Рисунок 8) и **23б** (Рисунок 9).

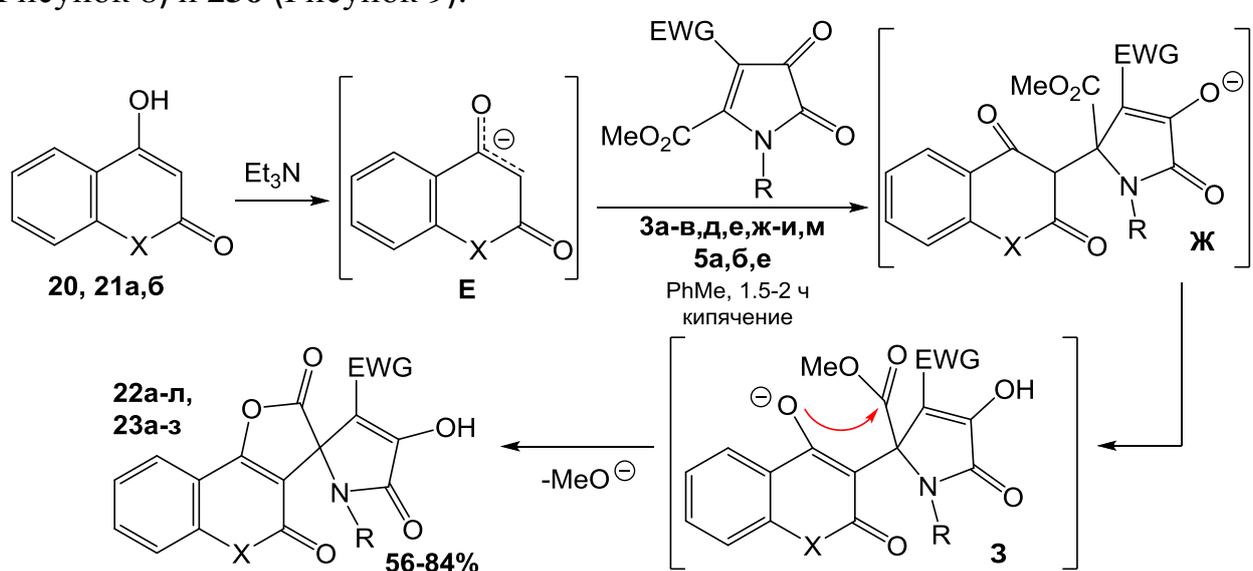


Схема 9 - 20: X = O; **21:** X = NMe (**а**); X = NPh (**б**); **22:** X = O; EWG = PhCO, R = Ph (**а**); EWG = 4-MeOC₆H₄CO, R = Ph (**б**); EWG = PhCO, R = 4-MeOC₆H₄ (**в**); EWG = PhCO, R = 4-MeC₆H₄ (**г**); EWG = 4-MeC₆H₄CO, R = Ph (**д**); EWG = 4-MeC₆H₄CO, R = 4-MeC₆H₄ (**е**); EWG = PhCO, R = 4-ClC₆H₄ (**ж**); EWG = PhCO, R = 4-BrC₆H₄ (**з**); EWG = COOMe, R = Bn (**и**); EWG = COOMe, R = 4-Ph (**к**); EWG = COOMe, R = 4-MeC₆H₄ (**л**); **23:** X = NMe (**а,б**); X = NPh (**в-з**); EWG = PhCO, R = 4-MeOC₆H₄ (**а**); EWG = PhCO, R = 4-MeC₆H₄ (**б**); EWG = PhCO, R = Ph (**в**); EWG = PhCO, R = 4-ClC₆H₄ (**г**); EWG = 4-BrC₆H₄CO, R = 4-MeC₆H₄ (**д**); EWG = COOMe, R = Bn (**е**); EWG = COOMe, R = 4-Ph (**ж**); EWG = COOMe, R = 4-MeC₆H₄ (**з**)

Вероятно, соединения **22** и **23** образуются по следующей схеме (Схема 9). Енолят-анион **Е**, полученный депротонированием енолов **20** и **21** в присутствии

основания, присоединяется по Михаэлю к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов **3** и **5**. Полученный аддукт **Ж** далее таутомеризуется в енолят **3**, претерпевающий 5-экзо-триг циклизацию с образованием γ -лактонного цикла спиро-соединений **22** и **23**.

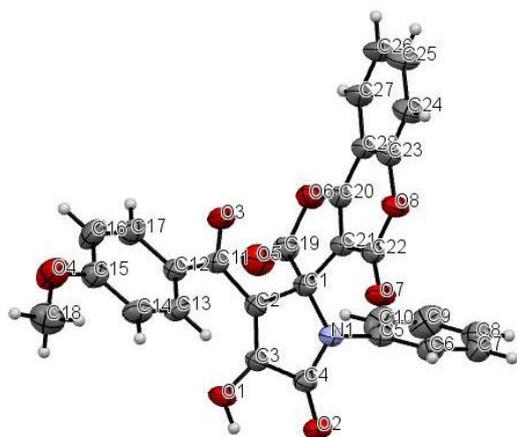


Рисунок 8 - Молекулярная структура **226**

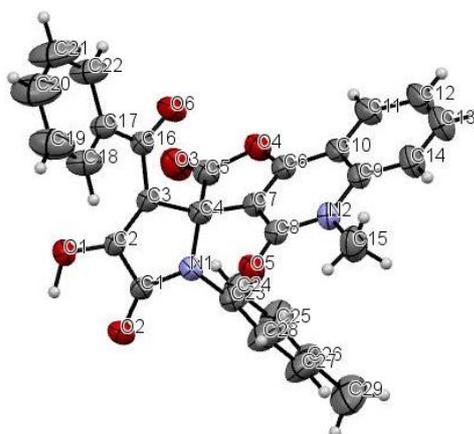


Рисунок 9 - Молекулярная структура **236**

Взаимодействие с 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном

Пирролдионы **3а-в,д-и,р** реагируют с 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном в присутствии Et_3N с образованием спиро[нафто[2,3-*b*]фуран-3,2'-пирролов] **25а-з** (Схема 10), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **25е** (Рисунок 10). При проведении реакции в более мягких условиях выделен промежуточный продукт спиро-гетероциклизации **24а**, структура которого также подтверждена РСА (Рисунок 11). Нагревание соединения **24а** приводит к его циклизации с образованием спиро-соединения **25а**.

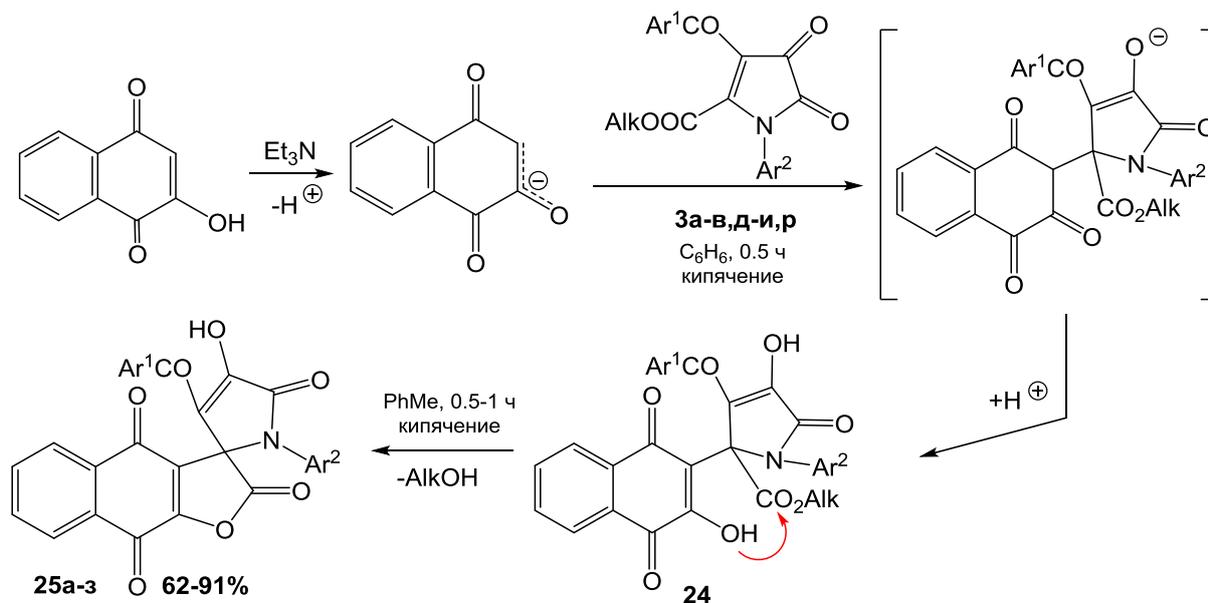


Схема 10 – 24а: $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Alk} = \text{Me}$; **25:** $\text{Alk} = \text{Me}$ (**а-г,е-з**); $\text{Alk} = \text{Et}$ (**д**); $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**а**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (**б**), $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**в**), $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**г**), $\text{Ar}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**д**), $\text{Ar}^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$ (**е**), $\text{Ar}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**ж**), $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**з**)

Предполагаемая схема реакции (Схема 10) включает в себя присоединение по Михаэлю енолят-аниона, полученного депротонированием 2-гидрокси-1,4-нафтохинона в присутствии основания, к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов с образованием аддуктов **24**. Эти соединения далее претерпевают внутримолекулярную *5-экзо-триг* циклизацию с участием енольного гидроксила и сложноэфирной группы, при этом замыкается γ -лактонный цикл спиро-соединений **25**.

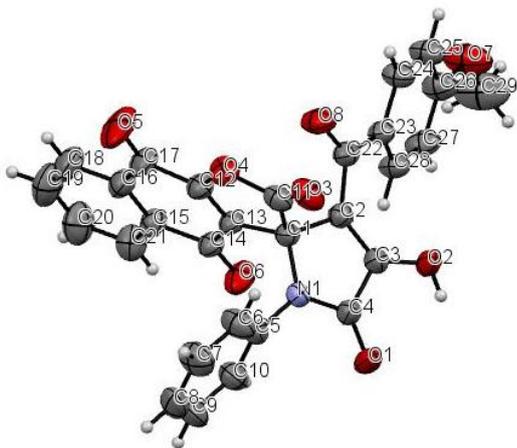


Рисунок 10 - Молекулярная структура **25e**

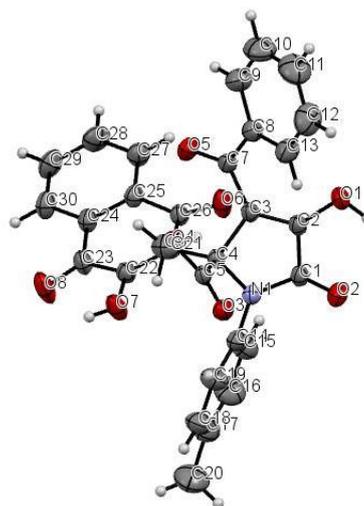


Рисунок 11 - Молекулярная структура **24a**

Взаимодействие с циклическими энгиразинокетонами

При взаимодействии пирролдионов **3а,б,д-з,м** с энгиразинокетонами **28а,б** вместо ожидаемых спиро[индол-3,2'-пирролов] **29'** образуются спиро[бензофуран-3,2'-пирролы] **29а-и** (Схема 12), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **29а** (Рисунок 14).

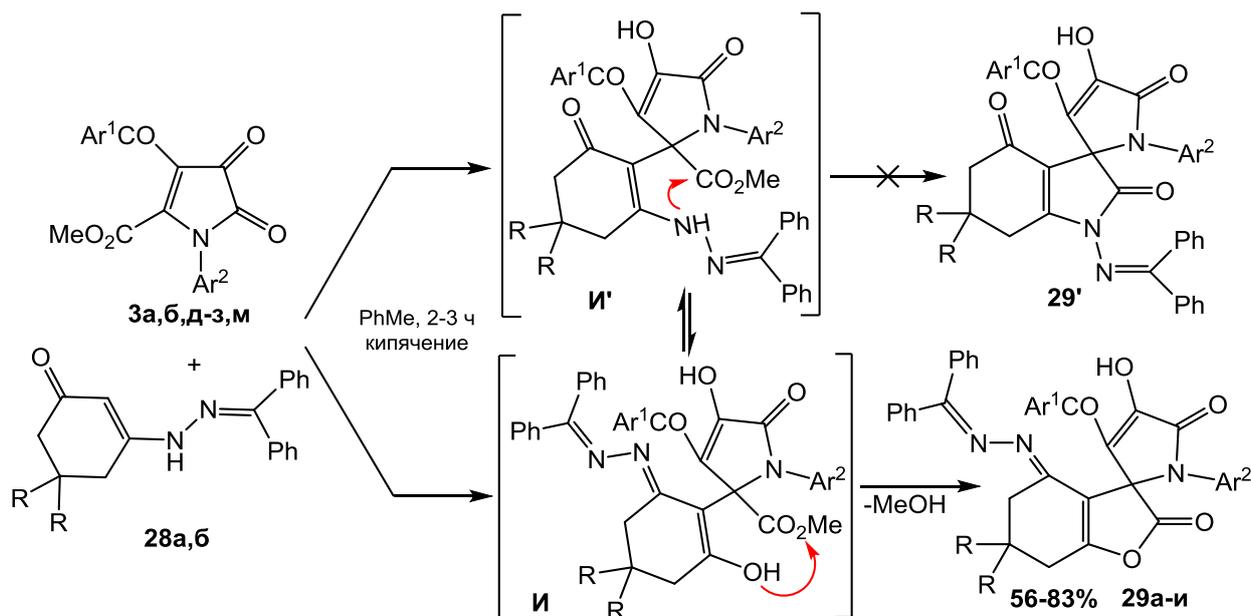


Схема 12 - **28**: $R^2 = H$ (**а**), $R^2 = Me$ (**б**); **29**: $R^2 = Me$ (**а-ж**); $R^2 = H$ (**з,и**); $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**б**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeOC_6H_4$ (**в**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**г**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**д**); $Ar^1 = 4-MeC_6H_4$, $Ar^2 = Ph$ (**е**); $Ar^1 = 4-BrC_6H_4$, $Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**ж**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeOC_6H_4$ (**з**); $Ar^1 = 4-BrC_6H_4$, $Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**и**)

Образование соединений **29** происходит по схеме (Схема 12), включающей присоединение по Михаэлю группы β -СН (С-нуклеофильного центра) энгидразинокетонов **28** к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов **3**. Вероятно, последующая атака сложноэфирного карбонила аминогруппой затруднена в силу её малой пространственной доступности, вызванной наличием двух объёмных фенильных заместителей. Аддукт Михаэля **И'** в своей енольной форме **И** претерпевают внутримолекулярную *5-экзо-триг* циклизацию с участием енольного гидроксила и сложноэфирной группы, при этом образуется γ -лактонный цикл спиро-соединений **29**.

Для проверки предположения о влиянии стерической малодоступности группы NH аддуктов Михаэля на последующую циклизацию с её участием, а также с целью изменения регионаправленности спиро-гетероциклизации пирролдионов под действием энгидразинкетонов нами предпринята попытка повышения стерической доступности этой группы NH путем замены одной фенильной группы дифенилметилового остатка на менее объёмную метильную группу.

При взаимодействии пирролдионов **3а,б,г-з** с энгидразинокетонами **30а,б** получены спиро[индол-3,2'-пирролы] **31а-з** (Схема 13), структура которых подтверждена РСА на примере соединения **31а** (Рисунок 15). Следует отметить, что реакция пирролдионов **3** с менее пространственно загруженными энгидразинокетонами **30** идет заметно быстрее, чем с энгидразинокетонами **28**.

Описанное взаимодействие представляет собой региодивергентную спиро-гетероциклизацию, направление которой можно регулировать, варьируя размеры заместителей в молекуле реагента. При этом с высокими выходами образуются труднодоступные функционально-замещённые спиро[бензофуран-3,2'-пирролы] и спиро[индол-3,2'-пирролы].

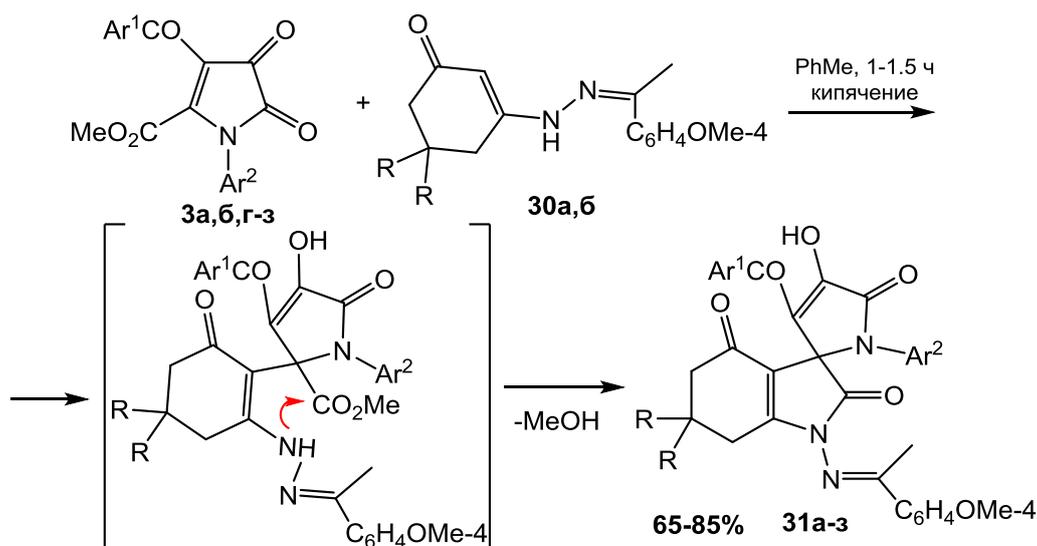


Схема 13 - 30: $R^2 = H$ (**а**), $R^2 = Me$ (**б**); **31:** $R^2 = Me$ (**а-з**); $R^2 = H$ (**и,к**); $Ar^1 = Ar^2 = Ph$ (**а**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeC_6H_4$ (**б**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-EtOC_6H_4$ (**в**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-ClC_6H_4$ (**г**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**д**); $Ar^1 = 4-MeC_6H_4$, $Ar^2 = Ph$ (**е**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-MeOC_6H_4$ (**ж**); $Ar^1 = Ph$, $Ar^2 = 4-BrC_6H_4$ (**з**)

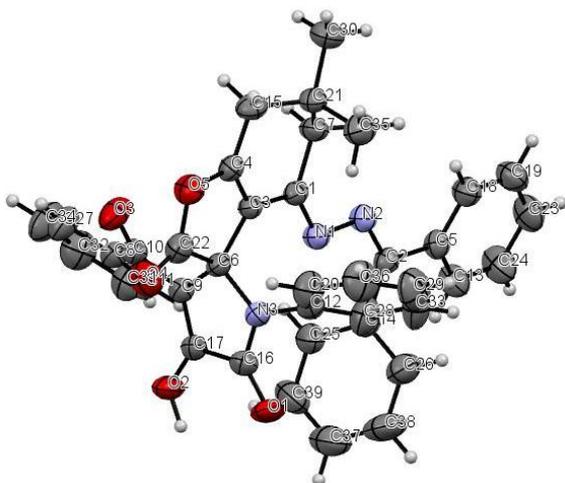


Рисунок 14 - Молекулярная структура 29а

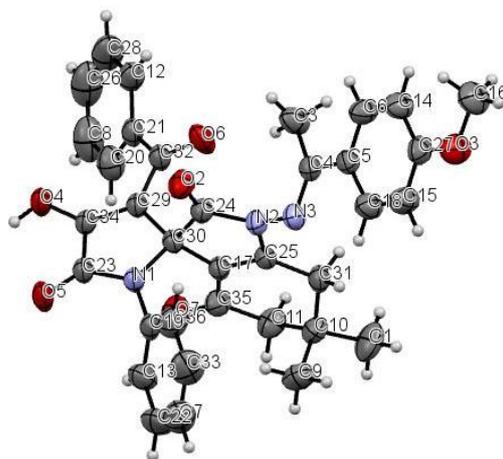


Рисунок 15 - Молекулярная структура 31а

В третьей главе приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные об их биологической активности.

Исследование анальгетической активности соединений проводили методом термического раздражения «горячая пластинка» в соответствии с существующей методикой. Все исследованные соединения достоверно проявляют анальгетический эффект.

Анальгетическая активность синтезированных соединений

Соединения	Доза, мг/кг	Время оборонительного рефлекса через 2 ч
13а	50, в/б	23.40±1.03
13д	50, в/б	19.80±1.07
13и	50, в/б	20.06±1.07
13у	50, в/б	21.00±0.89
Контроль (2% крахм. слизь)	50, в/б	10.70±1.62
Метамизол натрия	93 (ED ₅₀)	16.33±3.02
Ибупрофен	4.98 (ED ₅₀)	24.60±1.26

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты проведенных исследований, установлено следующее:

1. Взаимодействие 4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с арилгидразинами приводит к образованию продуктов 1,4-присоединения первичной аминогруппы арилгидразинов к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов (атому C⁵), рециклизирующих в изомерные 5-карбамоил- и 4-оксамоил-1*H*-пиразолы. Наличие электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре арилгидразинов приводит к реализации исключительно первого направления рециклизации.

- 5-Алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с мочевины с образованием продуктов 1,4-присоединения первичной аминогруппы мочевины к α,β -ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдионов (атому C^5). Продукты присоединения циклизуются под действием метилата натрия с образованием спиро[имидазол-2,2'-пирролов].
- Взаимодействие 4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими енаминоэфирами приводит к образованию спиро[пиррол-3,2'-пирролов]. Разработан одnoreакторный метод получения спиро[пиррол-3,2'-пирролов] из енаминоэфиров и оксалилхлорида.
- 4-Ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с циклическими пятичленными енаминами (5-аминопиразолы, 5-амино-3-метилизоксазол) с образованием 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов и изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов.
- Взаимодействие 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклическими енолами в присутствии оснований приводит к образованию гетероциклической системы спиро[фуран-3,2'-пиррола].
- Циклические енгидразинокетоны со стерически труднодоступной группой NH реагируют с 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионами как енолы с образованием спиро[фуран-3,2'-пирролов]. Повышение стерической доступности аминогруппы приводит к изменению регионарности и образованию спиро[пиррол-3,2'-пирролов]. Циклические енгидразинокетоны в этом случае ведут себя как енамины

ВЫВОДЫ

Анализ вышеприведённых данных позволяет выделить три основных направления взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами (Схема 14).

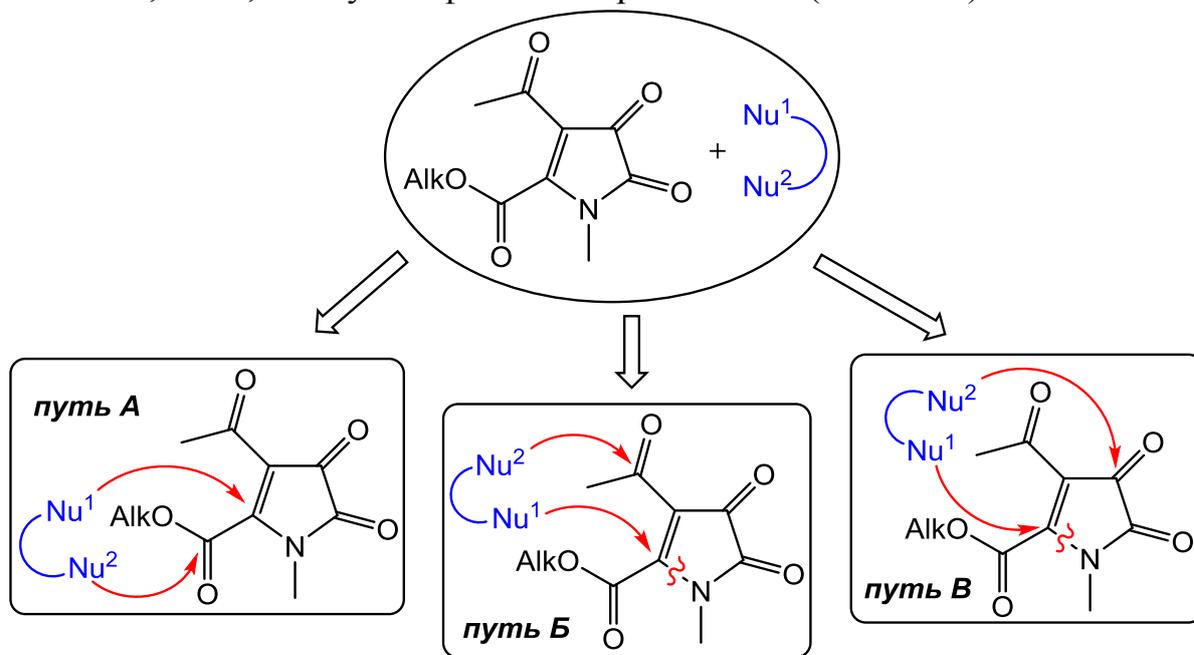


Схема 14

Взаимодействие 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-*N,N*-, 1,3-*C,N*- и 1,3-*C,O*-бинуклеофилами приводит к образованию

соединений, содержащих два спиро-сочленённых пятичленных гетероциклических фрагмента (**путь А**). При взаимодействии исследуемых пирролдионов с 1,3-*C,N*-бинуклеофилами (аминоазолы) реализуется **путь Б** и образуются конденсированные гетероциклические соединения, содержащие пиридиновый фрагмент, причем происходит раскрытие исходного пирролдионного цикла. В случае 1,2-*N,N*-бинуклеофилов одновременно реализуются **пути Б и В** также с раскрытием исходного пирролдионного цикла, что приводит к образованию замещённых пиразолов.

Осуществление одного из этих реакционных направлений определяется особенностями используемого бинуклеофильного реагента – природой и стерической доступностью нуклеофильных центров, а также расстоянием между ними.

Описанные реакции представляют собой удобные методы синтеза труднодоступных поликарбонилзамещённых азолопиридинов и пиразолов, а также позволяют спиро-аннелировать пирролдионный цикл пиррольным, фурановым или имидазольным кольцом.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК

1. **Дубовцев, А.Ю.** Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы CVI. Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и метил 2-ариламино-4-(2-нафтил)-4-оксо-2-бутеноатов. кристаллическая и молекулярная структура замещенного 1,7-диазаспиро[4.4]нонана / Е.С. Денисламова, А.Ю. Дубовцев, П.А. Слепухин, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – Вып. 7. – С. 1034-1037 (0,45 п.л./0,15 п.л.).
2. **Дубовцев, А.Ю.** Взаимодействие 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с арилгидразинами. Синтез изомерных 5-арилкарбамоил-4-ароил- и 5-арил-4-арилоксамоил-1*H*-пиразолов / А.Ю. Дубовцев, А.А. Мороз, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 560-566 (0,69 п.л./0,35 п.л.).
3. **Дубовцев, А.Ю.** Spiro-bis-geterocyclization 5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones under the action of enaminoethers. Crystal structure and molecular structure of 1,7-diazaspiro[4.4]nonane / А.Ю. Дубовцев, Е.С. Денисламова, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 718-722 (0,46 п.л./0,30 п.л.).

Другие публикации

4. **Dubovtsev, A.Yu.** Spiro-condensation of 5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with cyclic enoles to form spiro substituted furo[3,2-*c*]-coumarins and quinolines / A.Yu. Dubovtsev, P.S. Silaichev, M.A. Nazarov, M.V. Dmitriev, A.N. Maslivets, M. Rubin // RSC Adv. – 2016. – V. 6(88) – P. 84730-84737 (0,88 п.л./0,70 п.л.).
5. **Дубовцев, А.Ю.** Spiroannulation of 5-alkoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with imidazole ring under the action of phenylisocyanate / А.Ю.

Дубовцев, Е.С. Денисламова, П.С. Силайчев, М.В. Дмитриев, А.Н. Масливец // ХГС. – 2016. – Т. 52. – Вып. 7. – С. 467-472 (0,64 п.л./0,45 п.л.).

Патент

6. Пат. 2537999 РФ, МПК С07D207/38. Способ получения метил 1,7-диарил-9-ароил-4-бензоил-3-гидрокси-2,6-диоксо-1,7-диазаспиро[4.4]нон-3,8-диен-8-карбоксилатов, проявляющих анальгетическую активность / Денисламова Е.С., Дубовцев А.Ю., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н.; заявители и патентообладатели ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (RU) и ООО «Лактон» (RU). – 2013132700/04; заявл. 15.07.2013; опубл. 10.01.2015, бюл. № 1.

Тезисы конференций

7. **Дубовцев, А.Ю.** Spiro-bis-geterociklizatsiya 5-metoksikarbonil-1*H*-pirrol-2,3-dionov pod deystviem aciklicheskih enaminoeffirov / Е.С. Денисламова, А.Ю. Дубовцев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов II Всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2012. – С. 19 (0,06 п.л./0,02 п.л.).
8. **Дубовцев, А.Ю.** Vзаимодействие 1*H*-pirrol-2,3-dionov s tsiklicheskimy engidrazinami / Е.С. Денисламова, А.Ю. Дубовцев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов III всероссийской конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва. – 2014. – С. 159 (0,07 п.л./0,05 п.л.).
9. **Дубовцев, А.Ю.** Vзаимодействие 1*H*-pirrol-2,3-dionov s tsiklicheskimy engidrazinami / А.Ю. Дубовцев, Е.С. Денисламова, А.Н. Масливец // Тезисы докладов IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», Пермь. – 2014. – С. 106 (0,08 п.л./0,06 п.л.).
10. **Дубовцев, А.Ю.** Vлияние строения tsiklicheskih engidrazinov na napravlenie ix vzaимодействия s 5-metoksikarbonil-1*H*-pirrol-2,3-dionami / Р.А. Бердников, А.Ю. Дубовцев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химических наук», Пермь. – 2016. – С. 42-43 (0,05 п.л./0,02 п.л.).
11. **Дубовцев, А.Ю.** Spiro-annelirovaniye 5-alkoksikarbonil-1*H*-pirrol-2,3-dionov nafto[2,3-*b*]фурановым tsиклом / А.Ю. Дубовцев, А.Н. Масливец // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химических наук», Пермь. – 2016. – С. 68 (0,04 п.л./0,04 п.л.).