Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

На правах рукописи

Дубовис Михаил Вадимович

Особенности дезоксигенирования производных 1-(1-нитроалигетерил)-1*H*-азолов соединениями трехвалентного фосфора

Специальность – 02.00.03 Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2021

Работа выполнена на кафедре химии и технологии органических соединений азота федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель — **Юдин Николай Владимирович**, кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии органических соединений азота РХТУ им. Д.И. Менделеева

Официальные оппоненты — **Перевалов Валерий Павлович**, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей РХТУ им. Д.И. Менделеева

Шереметев Алексей Борисович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Карчава Александр Вахтангович, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической химии МГУ им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 8 октября 2021 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.02.02 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., 9).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на сайте https://muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.02.02,
кандидат химических наук — Чепцов Д.А.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Нитросоединения играют огромную роль, как в повседневной жизни человека, так и в органическом синтезе. С тех пор как Митчерлих в 1837 году впервые синтезировал нитробензол, необходимость в нитроуглеводородах растет с каждым годом. Исторически нитросоединения, а в особенности ароматические нитросоединения, являются важными прекурсорами для азакрасителей и взрывчатых веществ. До сих пор их значение в изготовлении красителей и энергонасыщенных материалов не изменилось, кроме того, они оказались ценными реагентами для синтеза сложных молекул. Универсальность нитросоединений в органическом синтезе во многом обусловлена их доступностью и легкостью трансформации в разнообразные функциональные группы.

Важное место в модификации нитросоединений занимает их восстановление. Разрыв связи N–O является основным результатом восстановления как ароматических, так и алифатических нитросоединений.

Одними из наиболее известных и распространенных восстановителей являются соединения фосфора (III), общей формулой PX_3, такие как триалкил-, триарилфосфины, а также триалкилфосфиты. Дезоксигенирование нитроароматических соединений в присутствии органических соединений трёхвалентного фосфора приводит к образованию широкого ряда азотсодержащих гетероциклов. Направление и глубина данной реакции в алифатическом ряду зависит от строения исходного нитроалкана и свойств восстанавливающего агента. К настоящему времени известно несколько способов дезоксигенирования первичных и вторичных нитроалканов соединениями трёхвалентного фосфора, приводящих к образованию нитрилов, аминов и производных оксимов. Информация о реакционной способности в аналогичных условиях третичных нитросоединений остаётся недостаточной.

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество работ посвященных процессу восстановления нитрогруппы под действием соединений фосфора (III) в ароматическом ряду, практически отсутствует систематическая информация о дезоксигенировании нитроалифатических соединений. До настоящего времени не изучена реакционная способность алифатических нитрогетероциклов в присутствии соединений фосфора (III). Эта диссертационная работа, посвященная исследованию реакции дезоксигенирования нитроалициклических гетероциклов и свойств полученных соединений, открывает новые возможности для целенаправленной трансформации нитрогетероциклических соединений.

Цель работы. Изучение взаимодействия четырех- и шестичленных азолилзамещенных нитрогетероциклов с соединениями фосфора (III). В соответствии с поставленной целью решались **следующие задачи**:

- Разработка методов синтеза нитросодержащих алициклических гетероциклов;
- Детальное изучение взаимодействия 3-нитро-3-азолилзамещенных азетидинов с соединениями трехвалентного фосфора;
- Изучение взаимодействия 5-нитро-5-азолилзамещенных-1,3-диоксанов с соединениями трехвалентного фосфора;
- Исследование взаимодействия 5-нитро-5-азолилзамещенных гексагидропиримидинов и 5-нитро-5-азолилзамещенных тетрагидрооксазинов с соединениями трехвалентного фосфора;
- Изучение физико-химических и биологических свойств полученных соединений.

Научная новизна. Впервые, систематически исследовано взаимодействие нитросодержащих алициклических гетероциклов с соединениями трехвалентного фосфора. Обнаружено, что происходит каскадное превращение, сопровождающееся расширением цикла исходного нитросоединения. Показано, что взаимодействие нитросодержащих алигетероциклов с соединениями фосфора (III) позволяет получать новые азотсодержащие гетероциклические системы. Более того, показано, что условия взаимодействия пригодны для широкого ряда азолов: пиразола, имидазола, 1*H*-1,2,3-триазола, 1*H*-1,2,4-

триазола, 1*H*-тетразола, 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола, 5-фенил-1*H*-тетразол, 1*H*-бензотриазола, 1*H*-1,3-бензимидазол, 9*H*-пурин-6-амина, 6-хлоро-9*H*-пурина. Предложен механизм реакции взаимодействия нитросодержащих алициклических гетероциклов с соединениями трехвалентного фосфора.

Впервые разработан общий метод получения замещенных 1-(2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов из 3-нитро-3-триазолилзамещенных азетидинов. Предложен новый метод синтеза 1-(1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов, заключающийся в окислении 1-(2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов.

Впервые предложен одностадийный и двухстадийный способы получения 4-азолилзамещенных-1*H*-имидазолов из 1-(1-*трет*-бутил-3-нитроазетидин-3-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола и 1-(1-*трет*-бутил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола.

Впервые на примере взаимодействия 5-нитро-5-азолилзамещенных-1,3-диоксанов с триэтилфосфитом разработан метод синтеза ранее недоступных 6-гетерилзамещенных 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов.

Теоретическая и практическая значимость состоит в том, что были изучены закономерности взаимодействия нитроалигетероциклов с соединениями трехвалентного фосфора. В результате чего были расширены синтетические возможности нитроалигетероциклов посредством открытия новой реакции, ведущей к расширению этих циклов. Разработаны методы синтеза новых гетероциклических систем, содержащих в своей структуре наряду с фрагментом азола 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепиновый и 2,5-дигидро-1*H*-имидазольный циклы. На основе реакций 3-нитро-3-азолилзамещенных азетидинов и 5-нитро-5-азолилзамещенных-1,3-диоксанов, а также 5-нитро-5-азолилзамещенных гексагидропиримидинов и 5-нитро-5-азолилзамещенных тетрагидрооксазинов с триэтилфосфитом показано, что применимость реакции дезоксигенирования существенным образом зависит от строения насыщенного нитрогетероцикла. Установлено, что в ряду полученных соединений ряд 4-замещенных-1*H*-имидазолов проявляет заметную фунгицидную активность по отношению к трем видам грибов – *Rhizoctonia solani, Venturia inaequalis*, *Bipolaris sorokiniana.*

Методология и методы исследования. Структуры полученных соединений были идентифицированы методами ИК спектроскопии, ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, а также рентгеноструктурного анализа. Целевые продукты очищены с использованием препаративной хроматографии.

Положения выносимые на защиту:

1. Метод получения 2,5-дигидро-1*H*-имидазолов
2. Метод получения 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов
3. Одностадийный и двухстадийный методы получения 4-азолилзамещенных-1*H*-имидазолов

Степень достоверности и апробация работы. Степень достоверности обеспечивается проведением экспериментальных работ и спектральных исследований синтезированных соединений на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^{1}H, ^{13}C и ^{15}N ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной и газовой масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях: 12th International Seminar «New trends in research of energetic materials» (NTREM 2009) (Пардубице, Чехия, 2009), III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010), II Международная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011), The 25th ISHC Congress (Санта Барбара, США, 2015), Международный конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2015» (Москва, 2015), Drug

Discovery & Therapy World Congress (Бостон, США, 2016), WSOC, «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» («Красновидово», 2017), The 26th ISHC Congress (Регенсбург, Германия, 2017), XXXII Международная конференция молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2018» (Москва, 2018), V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018), 21st Tetrahedron Symposium-Online (21-24 июня, 2021).

Публикации по теме работы. По теме диссертационной работы опубликовано 9 статей в отечественных и зарубежных журналах, 1 патент и 12 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из списка сокращений и условных обозначений, введения, обзора литературы, в котором проведена систематизация данных по методам восстановления нитрогруппы как ароматических, так и алифатических соединений производными фосфора (III), обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы. Материал диссертации изложен на 213 страницах машинописного текста, включает 62 таблицы, 25 рисунков и 104 схемы. Библиография насчитывает 170 ссылки.

Благодарности. Глубокую благодарность и признательность автор выражает старшему преподавателю кафедры ХТОСА РХТУ им. Д.И. Менделеева Рудакову Геннадию Федоровичу за ценные научные замечания и участие в создании диссертации. Черкаеву Георгию Всеволодовичу за регистрацию и помощь в интерпретации спектров ЯМР.

Основное содержание работы

В настоящей работе изучены особенности взаимодействия производных 1-(1-нитроалигетерил)-1*H*-азолов с соединениями трехвалентного фосфора. С целью выявления закономерностей структура-свойство синтезирован ряд нитросодержащих алигетероциклов.

1. Получение исходных соединений

Исходные гетерилзамещенные нитроалигетероциклы были получены с помощью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения к замещенным ацетиленам, фотоиндуцированного алкилирования и реакции Манниха.

Ранее в нашей лаборатории был разработан удобный метод получения геминальных азидонитрогетероциклов и их дальнейшая модификация. Именно такой путь был выбран для синтеза ряда 3-нитроазетидин-3-ил-1*H*-1,2,3-триазолов. Ключевым соединением для этого стал легко доступный 3-азидо-3-нитроазетидин **1**, который с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к замещенным ацетиленам был трансформирован в соответствующие 1,4-замещенные 1,2,3-триазолы (схема 1):

Схема 1

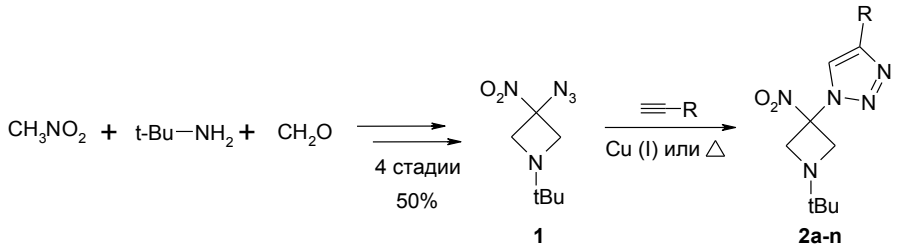
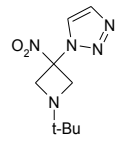
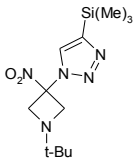
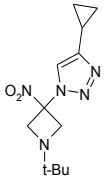
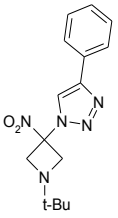
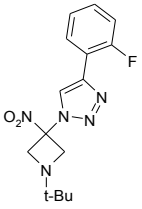
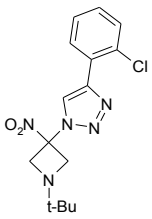
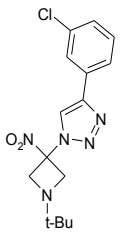
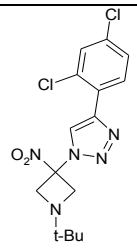
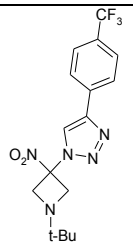
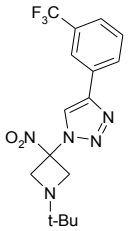
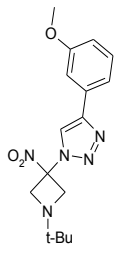
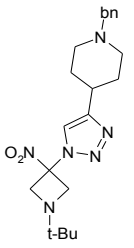
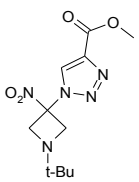
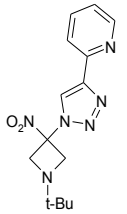


Таблица 1. Продукты циклоприсоединения 3-азидо-3-нитроазетидина и ацетиленов

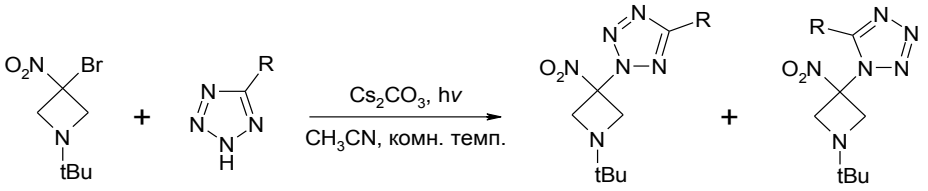
 **2a**, 86%	 **2b**, 78%	 **2c**, 50%	 **2d**, 74%	 **2e**, 75%
 **2f**, 77%	 **2g**, 93%	 **2h**, 58%	 **2i**, 87%	 **2j**, 81%
 **2k**, 61%	 **2l**, 62%	 **2m**, 70%	 **2n**, 60%	

Условия реакции (**2a**): азид **1** (5 ммоль), ТМСА (6 ммоль), K_2CO_3 (6.25 ммоль), аск. кислота (1 ммоль), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.5 ммоль), CH_3OH/H_2O (40/20 мл), 24 часа, комнатная температура. Условия реакции (**2b**): азид **1** (5 ммоль), ТМСА (7.5 ммоль), CH_2Cl_2 (5 мл), кипячение 24 часа. Условия реакции (**2c-n**): азид **1** (5 ммоль), ацетилен (6 ммоль), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.75 ммоль), аск. кислота (2.5 ммоль), ТГФ/ H_2O (10/10 мл), 2-6 часов, комнатная температура.

Следует отметить, что ни в одном из указанных таблице 1 случаев не было зафиксировано 1,5-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов, даже при получении **2b** наблюдается образование только одного изомера.

Известно, что получение 3-азолилзамещенных-3-нитроазетидинов затруднительно в обычных условиях реакции алкилирования, поэтому впервые для этого был использован метод фотоиндуцированного алкилирования с применением УФ ламп с длиной волны 365 нм. Исходными соединениями стали 3-бром-1-(*трет*-бутил)-3-нитроазетидин (**3**), 1*H*-тетразол и 5-фенил-1*H*-тетразол (схема 2):

Схема 2



3
a R = H
b R = Ph

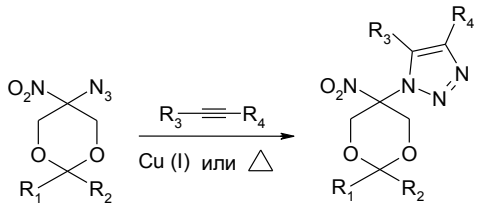
4a, 28%
4b, 66%

5a, 42%
5b, 7%

Следует отметить, что для завершения реакции с 5-фенил-1*H*-тетразолом требуется около 200 часов, а с тетразолом около 3000 часов, при этом с 1*H*-тетразолом образовалось два изомера с небольшим преобладанием 1*H*-изомера **5a**, а взаимодействие с 5-фенил-1*H*-тетразолом привело к образованию смеси изомеров с преобладанием 2*H*-продукта.

Для получения 5-нитро-1,3-диоксан-5-ил-1*H*-1,2,3-триазолов **7a-l** также использовали реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к замещенным ацетиленам, как в условиях термоциклизации, так и при катализе одновалентной медью (схема 3):

Схема 3



6 **7a-l**

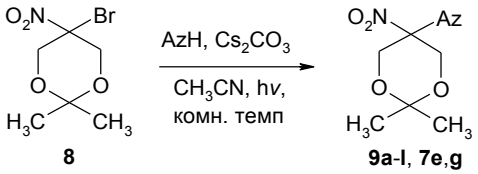
Таблица 2 Продукты циклоприсоединения к 5-азидо-5-нитро-1,3-диоксану

Соединение	R_1	R_2	R_3	R_4	Выход, (%)[a]
7a	H	H	H	H	65
7b	CH_3	H	H	H	41
7c	Ph	H	H	H	60
7d	*м*-(NO_2)Ph	H	H	H	65
7e	CH_3	CH_3	H	H	73
7f	CH_3	CH_2CH_3	H	H	52
7g	CH_3	CH_3	H	Ph	87
7h	CH_3	CH_3	H	CH_2OH	80
7i	-(CH_2)$_4$-		H	Ph	82
j	-(CH_2)$_5$-		H	Ph	76
7k[b]	CH_3	CH_3	H	$Si(CH_3)_3$	72
7l[b]	CH_3	CH_3	CH_2OH	CH_2OH	52

[a] Выход вещества после выделения методом колоночной хроматографии
[b] Вещества получены термически без катализа одновалентной медью

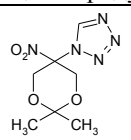
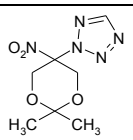
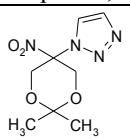
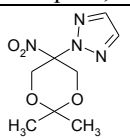
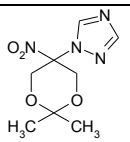
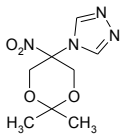
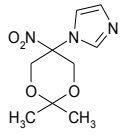
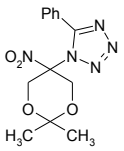
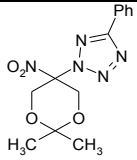
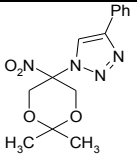
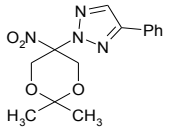
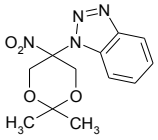
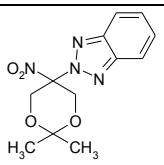
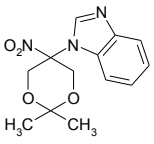
Для введения различных азолов в 5-положение 1,3-диоксана был также использован метод фотоиндуцированного алкилирования. Исходным соединением для этого стал 5-бром-2,2-диметил-5-нитро-1,3-диоксан (**8**), и ряд азолов: 1*H*-тетразол, 1*H*-1,2,3-триазол, 1*H*-1,2,4-триазол, 1*H*-имидазол, 5-фенил-1*H*-тетразол, 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол, 1*H*-1,3-бензимидазол и 1*H*-бензотриазол (схема 4):

Схема 4



8 **9a-l**, **7e**,**g**

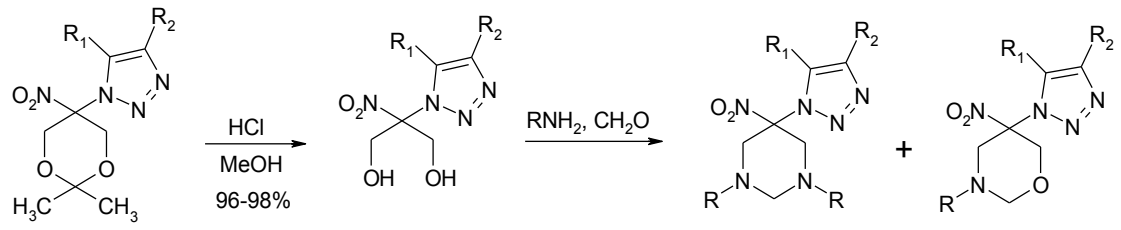
Таблица 3 Продукты фотохимического алкилирования 5-бром-2,2-диметил-5-нитро-1,3-диоксана[a]

 **9a**, 58%	 **9b**, 26%	 **7e**, 61%	 **9c**, 26%	 **9d**, 59%
 **9e**, 26%	 **9f**, 74%	 **9g**, 8%	 **9h**, 80%	 **7g**, 36%
 **9i**, 49%	 **9j**, 71%	 **9k**, 16%	 **9l**, 69%	

[a] Условия реакции: бромид **8** (2 ммоль), азол (2 ммоль), Cs_2CO_3 (2 ммоль), h*ν* 100 Вт, 365 нм, CH_3CN (10 мл), комнатная температура, 20-500 часов

На следующем этапе были исследованы особенности поведения 2-нитро-2-триазолоил-1,3-пропандиолов **10e**,**h**,**l** в условиях реакции Манниха. В качестве первичных аминов были использованы метиламин, изопропиламин, *трет*-бутиламин, циклогексиламин и бензиламин (схема 5):

Схема 5



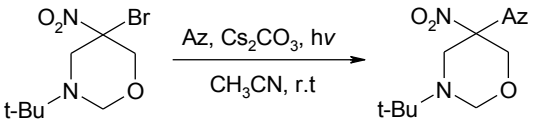
7e,h,l **10e,h,l** **11a-o** 6-63% **12a-o** 5-38%

$R_1 = R_2 = H$ (e); $R_1 = H$, $R_2 = CH_2OH$ (h); $R_1 = R_2 = CH_2OH$ (l),
R = $MeNH_2$, *i*-$PrNH_2$, *t*-$BuNH_2$, *Cyclo*-$HexNH_2$, $BnNH_2$

Основными продуктами такого взаимодействия оказались гексагидропиримидины **11a-o** с выходами от 6 до 63% и тетрагидрооксазины **12a-o** с выходами от 5 до 38%.

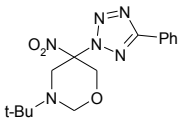
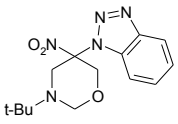
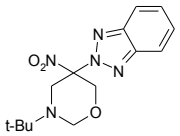
Для получения 5-азолилзамещенных-5-нитро-тетрагидрооксазинов был использован хорошо зарекомендовавший себя метод фотоиндуцированного алкилирования. Исходными соединениями стали 5-бром-3-(*трет*-бутил)-5-нитро-1,3-оксазинан (**13**), 5-фенил-1*H*-тетразол и 1*H*-бензотриазол (схема 6):

Схема 6



13 **14a-c**

Таблица 4 Продукты фотохимического алкилирования 5-бром-3-(*трет*-бутил)-5-нитро-1,3-оксазинана

 **14a**, 20%	 **14b**, 40%	 **14c**, 13%

[a] Условия реакции: бромид **13** (2 ммоль), азол (2 ммоль), Cs_2CO_3 (2 ммоль), hν 100 Вт, 365 нм, CH_3CN (10 мл), комнатная температура, 96-800 часов

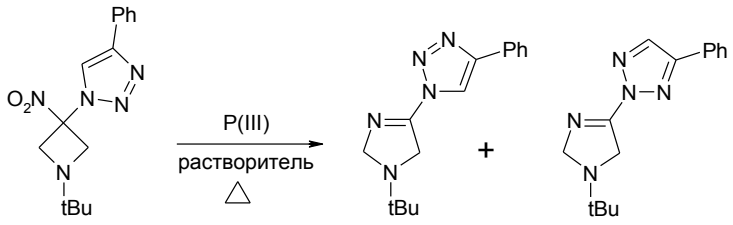
Таким образом, используя реакцию [3+2] циклоприсоединения, реакцию Манниха, а также метод фотоиндуцированного алкилирования были впервые получены четырех и шестичленные алифатические нитрогетероциклы, содержащие в своей структуре разнообразные азолы: 1*H*-тетразол, 1*H*-1,2,3-триазол, 1*H*-1,2,4-триазол, 1*H*-имидазол, 5-фенил-1*H*-тетразол, 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол, 1*H*-1,3-бензимидазол и 1*H*-бензотриазол. Дальнейшая работа была направлена на изучение взаимодействия полученных соединений с производными фосфора (III).

2 Дезоксигенирование нитросодержащих алигетероциклов

2.1 Дезоксигенирование 3-азолилзамещенных-3-нитроазетидинов

Первыми объектами для исследования взаимодействия с соединениями фосфора (III) стали 3-нитро-3-триазолилзамещенные азетидины **2a-n**. Было обнаружено, что в результате кипячения в бензоле с избытком триэтилфосфита нитроазетидины **2a-n** превращаются в 1-(1-(*трет*-бутил)-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолы **15**. Для выяснения оптимальных условий реакции варьировали производные фосфора (III) (триэтилфосфит, трифенилфосфин, трифенилфосфит и хлордифенилфосфин) и различные растворители (толуол, бензол, 1,4-диоксан, 1,2-дихлорэтан (ДХЭ) и тетрагидрофуран (ТГФ)). В качестве модельного соединения был выбран 1-(1-(*трет*-бутил)-3-нитроазетидин-3-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (**2d**) (схема 7) (таблица 5):

Схема 7



2d **15d** **16d**

Таблица 5 Оптимизация условий взаимодействия **2d** с соединениями фосфора (III)

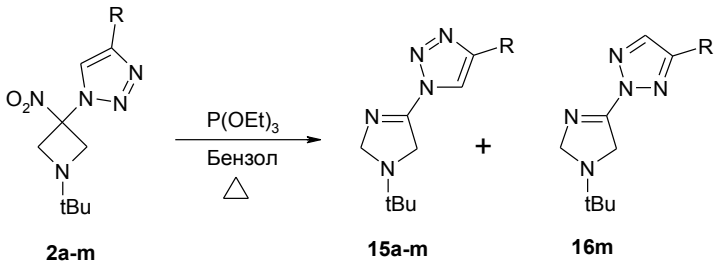
Соединение P(III)	Соотношение **2d** : P(III)	Растворитель	Время реакции, ч	Выход **15d/16d**, (%)[a]
$P(OEt)_3$	2	Бензол	60	51/42
$P(OEt)_3$	4	Бензол	30	83
$P(OEt)_3$	6	Бензол	14	85
$P(OEt)_3$	8	Бензол	10	88
$P(OEt)_3$	10	Бензол	10	86
$P(OEt)_3$	8	Толуол	6	70
$P(OEt)_3$	8	1,4-Диоксан	10	75
$P(OEt)_3$	8	ДХЭ	15	83
$P(OEt)_3$	8	ТГФ	18	58
PPh_3	2	Бензол	60	60
$P(OPh)_3$	2	Бензол	60	Следы
$PClPh_2$	2	Бензол	60	Следы

[a] Выход определен по данным ГХ/МС

Как видно из таблицы 5, при взаимодействии **2d** с $P(OPh)_3$ и $PClPh_2$ реакция практически не идет, были выделены исходные соединения. Триэтилфосфит ($P(OEt)_3$) и трифенилфосфин (PPh_3) в кипящем бензоле активно взаимодействуют с исходным нитросоединением, но при использовании трифенилфосфина наблюдается частичная деструкция продукта. Варьирование растворителей показало, что в толуоле и 1,4-диоксане реакция заканчивалась через 6 и 10 часов соответственно, но была также обнаружена частичная деструкция продукта с образованием 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола. В ТГФ конверсия исходного соединения была неполной, и выход **15d** не превысил 58%.

Оптимальными условиями можно считать использование избытка триэтилфосфита 1:8 в кипящем бензоле в течение 10 часов. В найденных оптимальных условиях для дезоксигенирования метод позволяет получить широкий ряд 2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил-1*H*-1,2,3-триазолов **15a-m** (схема 8) (таблица 6):

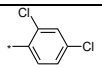
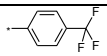
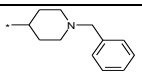
Схема 8



2a-m **15a-m** **16m**

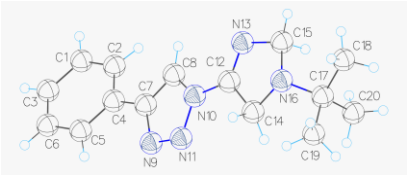
Таблица 6 Продукты взаимодействия **2a-m** с триэтилфосфитом

Соединение	R	Время реакции, ч	Выход, (%)[b]
15a		14	88
15b		13	87
15c		12	95

15d		10	88
15e		10	62
15f		10	68
15g		11	66
15h		12	90
15i		10	72
15j		10	75
15k		11	61
15l		11	70
15m		12	83[c]
16m		12	17[c]

[a] Условия реакции: азетидин **2a-m** (1 ммоль), $P(OEt)_3$ (8 ммоль), бензол (3 мл), кипячение, 5-15часов
[b] Выход вещества после выделения методом колоночной хроматографии
[c] Выход рассчитан исходя из данных ^{1}H ЯМР

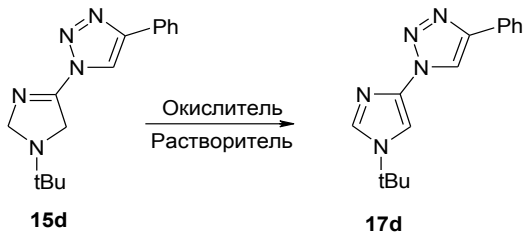
Как видно из таблицы 6 реакция оказалась применима к триазолам, содержащим в своей структуре как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители. Следует отметить, что при взаимодействии **2m** с триэтилфосфитом удалось с помощью ^{1}H NMR спектра зафиксировать в существенном количестве 2*H*-1,2,3-триазол **16m**, однако выделить его хроматографическими методами не удалось.



*РСА для 2,5-дигидроимидазола **15d***

Полученные 2,5-дигидроимидазолы **15a-m** легко подвергаются окислению до 1*H*-имидазолов уже на воздухе. Стабильность зависит от заместителя в четвертом положении триазольного цикла. Для поиска оптимальных условий реакции окисления, 1-(1-(*трет*-бутил)-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол (**15d**) был выбран в качестве модельного соединения в условиях варьирования различных окислителей (O_2 (воздух), H_2O_2, MnO_2, DDQ,) и растворителей (ацетонитрил, ТГФ, CH_2Cl_2) (схема 9) (таблица 7):

Схема 9



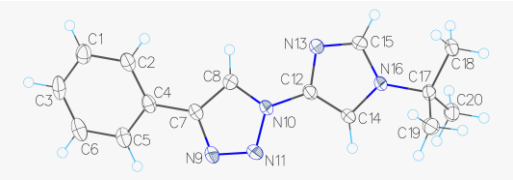
15d **17d**

Таблица 7 Оптимизация условий окисления **15d** в **17d**

Окислитель	Количество окислителя, экв.	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, (%)[a]
O_2 (воздух)	-	CH_3CN	10	53
H_2O_2	10	CH_3CN	24	27
MnO_2	13	ТГФ	48	50
DDQ	**2**	**CH_2Cl_2**	**1**	**95**

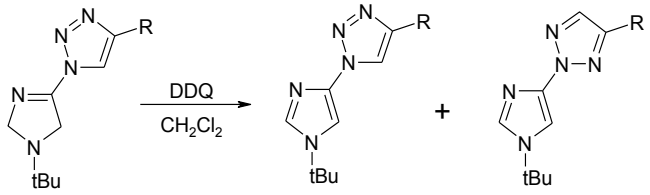
[a] Выход вещества после выделения методом колоночной хроматографией

Как видно из таблицы 7, максимальный выход имидазола **17d** за 1 час был достигнут при использовании DDQ (2 экв.) в сухом CH_2Cl_2. Оптимальные условия оказались применимы для получения ряда имидазолотриазолов **17a-m** и **18m** (схема 10) (таблица 8):



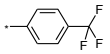
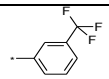
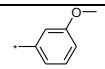
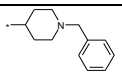
*РСА для 1Н-имидазола **17d***

Схема 10



15a-m **17a-m** **18m**

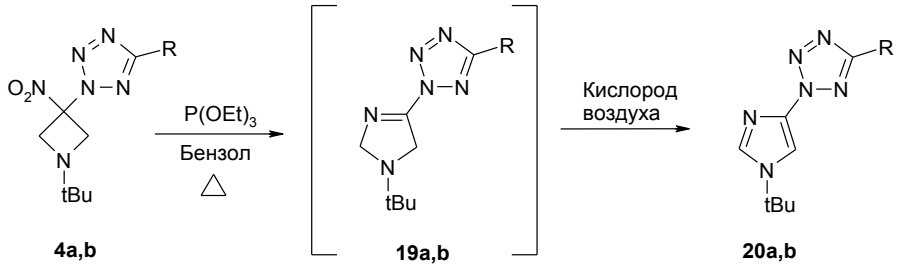
Таблица 8 Продукты взаимодействия **15a-m** с DDQ

Соединение	R	Выход, (%)[b]	Соединение	R	Выход, (%)[b]
17a		91	**17h**		95
17b		76	**17i**		60
17c		92	**17j**		74
17d		95	**17k**		78
17e		85	**17l**		76
17f		92	**17m**		31
17g		93	**18m**		22[c]

[a] Условия реакции: **15a-m** (0.5ммоль), DDQ (1ммоль), CH_2Cl_2 (3 мл), комн. температура, 1час
[b] Выход вещества после выделения методом колоночной хроматографией
[c] Вещество выделено как минорный продукт с помощью препаративной хроматографии

На примере соединений **4a**,**b** была показана возможность дезоксигенирования азетидинов, содержащих в третьем положении тетразольный цикл (схема 11):

Схема 11



R = H (**a**), Ph (**b**)

Имидазолины **19a**,**b** выделить не удалось, поскольку уже в реакционной смеси начинали образовываться имидазолы **20**. Выход имидазола **20b** составил 45%, а имидазол **20a** удалось обнаружить только в следовых количествах с помощью ГХ/МС.

Таким образом, впервые была показана возможность взаимодействия 3-нитро-3-азолилзамещенных азетидинов **2a-m** и **4a,b** с соединениями трехвалентного фосфора. Было установлено, что реакция обладает высокой селективностью и приводит к расширению цикла исходного соединения. Найденные условия позволяют использовать широкий ряд 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов с различными функциональными группами, включая как алифатические, так и гетероароматические. Было обнаружено, что полученные в результате дезоксигенирования 2,5-дигидроимидазолы легко трансформируются в соответствующие имидазолы.

2.2 Дезоксигенирование гетерилзамещенных 5-нитро-1,3-диоксанов

В предыдущем разделе был описан разработанный нами метод взаимодействия 3-нитро-3-азолилзамещенных азетидинов с триэтилфосфитом. Изучение синтетических возможностей такого метода, позволяющего расширять исходный цикл, было продолжено на примере 5-триазолил-5-нитро-1,3-диоксанов **7a-k**. Было обнаружено, что селективно образуются новые гетероциклические системы 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепины **21** (схема 12) (таблица 9):

Схема 12

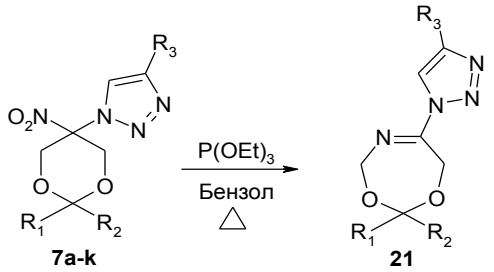
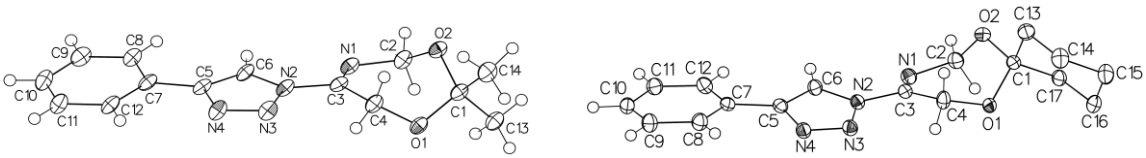


Таблица 9 Продукты взаимодействия **7a-k** с триэтилфосфитом

Соединение	R_1	R_2	R_3	Время, реакции, ч	Выход, (%)[b]
21a	H	H	H	12	41
21b	H	Me	H	5	72
21c	H	Ph	H	10	89
21e	Me	Me	H	13	61
21f	Me	Et	H	10	81
21g	Me	Me	$SiMe_3$	15	72
21h	Me	Me	Ph	15	63
21j	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_4-$	Ph	8	52
21k	$-(CH_2)_5-$	$-(CH_2)_5-$	Ph	9	65

[a] Условия реакции: диоксан **7** (1 ммоль), $P(OEt)_3$ (8 ммоль), бензол (3 мл), кипячение, 5-15 часов
[b] Выход вещества после выделения методом колоночной хроматографией



*Общий вид молекул **21h** и **21k***

Как видно из таблицы 9, скорость реакции слабо зависит от строения исходного нитросоединения и, прежде всего, определяется избытком триэтилфосфита, как и в случае азетидинов. Наиболее оптимальный избыток составил 8 ммоль, при использовании меньшего количества триэтилфосфита реакция идет очень медленно и не всегда удается ее завершить, а использование большего количества нецелесообразно, поскольку скорость реакции практически не меняется. Увеличение температуры, полученное за счет замены растворителя на толуол или ксилол, позволяет снизить время реакции до 5-10 часов, однако в ряде случаев приводит к существенному уменьшению выхода целевых соединений, поскольку сопровождается деструкцией финальных молекул.

5-Азолилзамещенные 1,3-диоксаны **9a-l** в условиях взаимодействия с триэтилфосфитом также селективно образуют азолилзамещенные 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепины **22** (схема 13) (таблица 10):

Схема 13

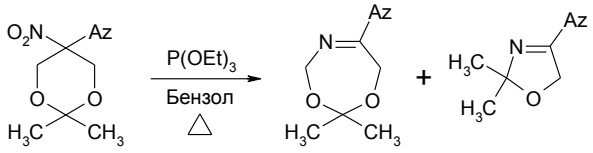
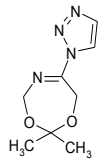
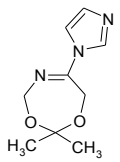
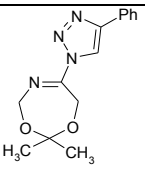
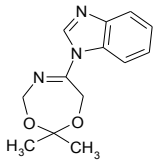
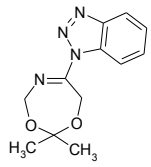
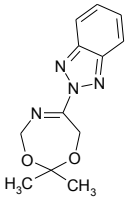
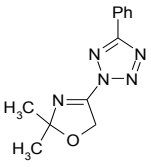


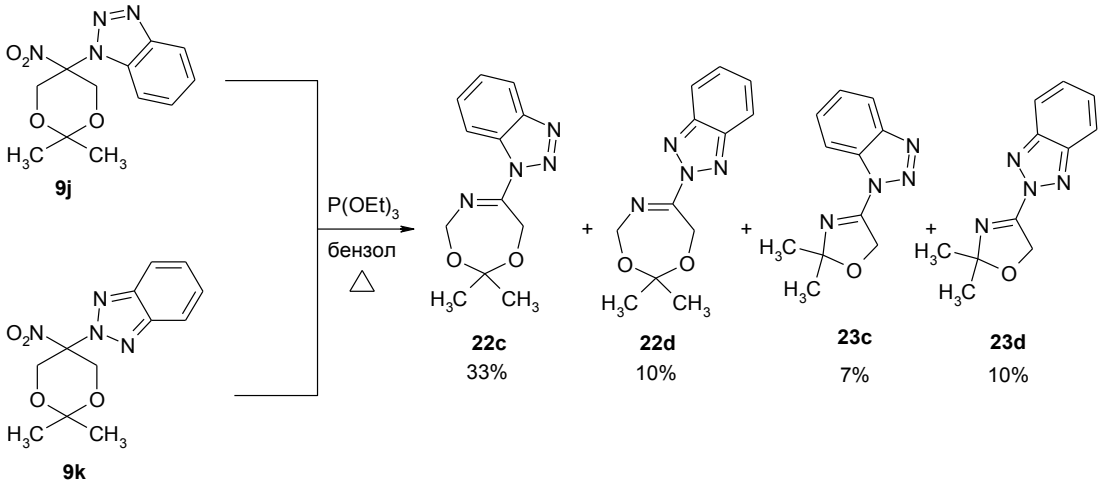
Таблица 10 Продукты взаимодействия **9a-l** с триэтилфосфитом

 **21e**, 48%[a]	 **22a**, 65%	 **21h**, 48%[a]	 **22b**, 44%
 **22c**, 33%[b]	 **22d**, 10%[b]	 **23h**, 40%[c]	

[a] Условия реакции: **9** (1 ммоль), $P(OEt)_3$ (8 ммоль), бензол (3 мл), кипячение, 13-72 часов

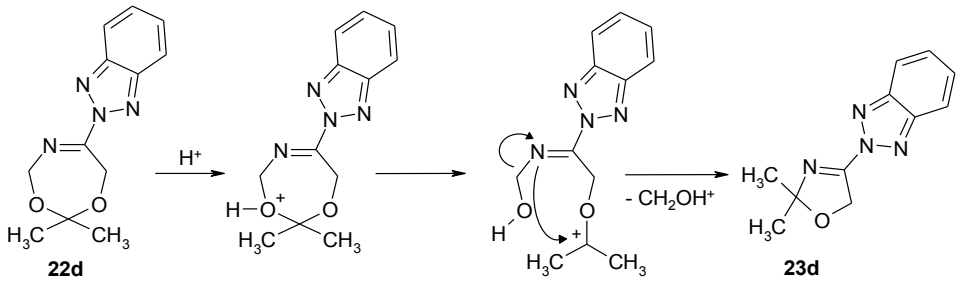
Из приведенных данных видно, что 5-азолилзамещенные 1,3-диоксаны **9** также охотно взаимодействуют с триэтилфосфитом с получением соответствующих 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов **21, 22**. 1,3-Диоксаны, содержашие неаннелированные азолы (**9c-i**) реагируют гораздо быстрее, чем диоксаны с аннелированными циклами (**9j-l**), в среднем в 2-3 раза. Такое различие может быть связанно с особенностями делокализации π-электронов и способности к образованию ионной пары. Следует отметить, что 2*H*-1,2,3-триазолы **9c**,**i** при взаимодействии с триэтилфосфитом дают только 1*H*-1,2,3-триазолы **21e**,**h**. Было обнаружено, что при дезоксигенировании соединения **9h** целевой диоксазепин превращается в 2,5-дигидрооксазол **23h**. Похожая картина наблюдается при взаимодействии с триэтилфосфитом диоксанов **9j,k**, помимо 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов, образуются 2,5-дигидрооксазолы **23c**,**d** (схема 14):

Схема 14



Наиболее вероятным механизмом образования оксазолов **40** является раскрытие диоксазепинового цикла с дальнейшим элиминированием метанола и последующей циклизацией в пятичленный цикл (схема 15):

Схема 15

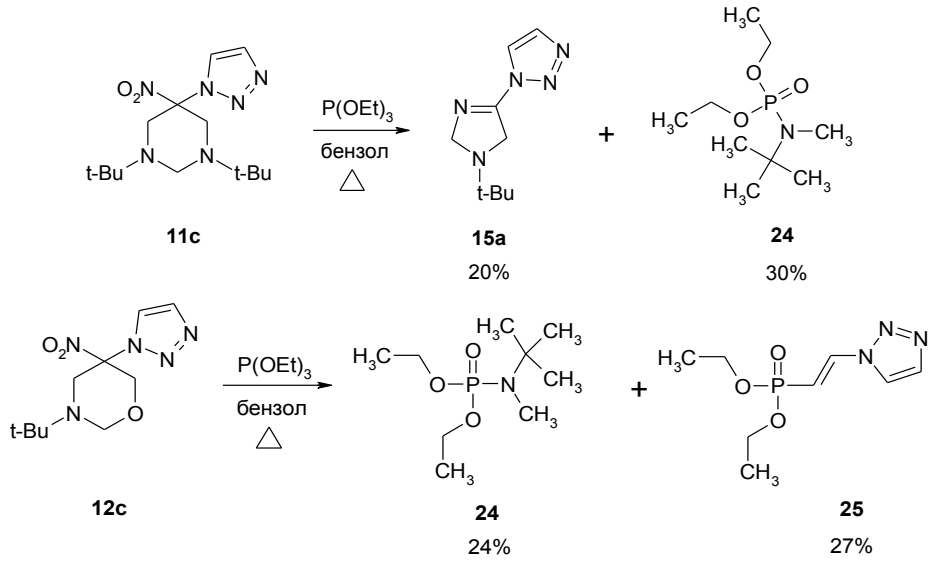


Таким образом было обнаружено, что взаимодействие 5-нитро-5-азолилзамещенных 1,3-диоксанов с триэтилфосфитом приводит к расширению цикла исходного соединения, проходит без заметного теплового эффекта и окраски раствора, что не характерно для дезоксигенирования нитрозосоединений. Попытка зафиксировать промежуточный 5-нитрозо-1,3-диоксан хроматографическими методами (ЖХ/МС и ТСХ) также не привела к положительным результатам. Даже в условиях недостатка триэтилфосфита и рассредоточенной его дозировки сразу же фиксировался целевой 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепин **21**, **22**. Было установлено, что скорость реакции и состав продуктов существенно зависит от строения азола в пятом положении исходного диоксана.

2.3 Дезоксигенирование гетерилзамещенных 5-нитрогексагидропиримидинов и 5-нитротетрагидрооксазинов

Изучение реакции дезоксигенирования гетерилзамещенных 5-нитрогексагидропиримидинов **11** и 5-нитротетрагидрооксазинов **12** проводилось на примере соединений **11c** и **12c** (схема 16):

Схема 16



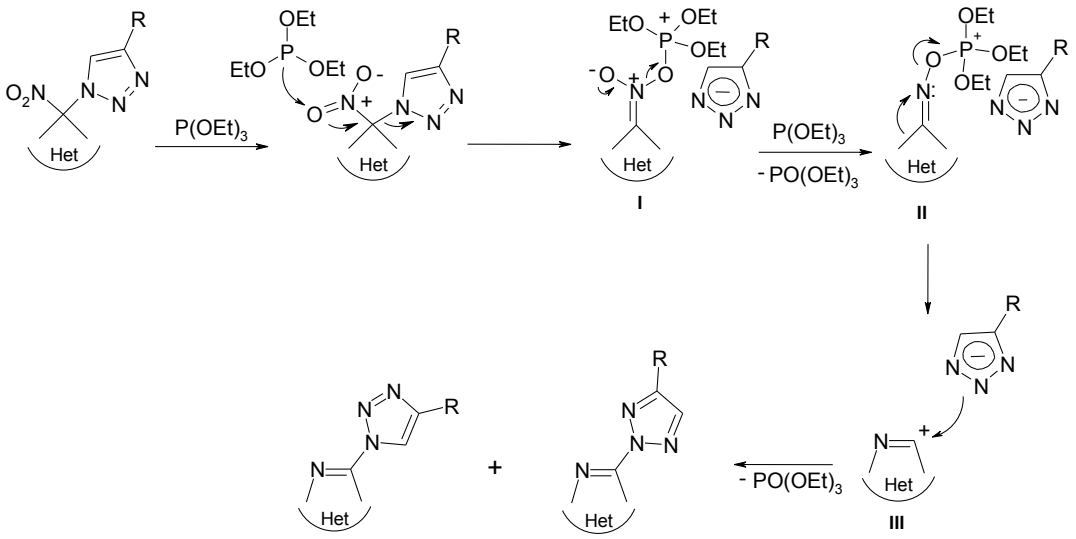
Было обнаружено, что вместо ожидаемых семичленных циклов, дезоксигенирование 1,3-ди-*трет*-бутил-5-нитро-5-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропиримидина **11c** приводит к ряду сложноразделимых продуктов. Выедить и идентифицировать удалось 2,5-дигидроимидазол **15a** и диэтил *трет*-бутил(метил)фосфорамидат (**24**). А при дезоксигенировании 3-(*трет*-бутил)-5-нитро-5-(1*H*-1,2,3-триазол-1-илуl)-1,3-тетрагидрооксазина (**12c**) с выходом 24% удалось выделить фосфорамидат **24** и диэтил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил-винилфосфонат (**25**).

Такой результат говорит о том, что применимость реакции дезоксигенирования существенным образом зависит от строения и стабильности насыщенного нитрогетероцикла.

2.4 Механизм реакции дезоксигенирования

Реакция дезоксигенирования в исследованном ряду гетероциклов имеет ступенчатый характер и протекает аналогично дезоксигенированию геминальных хлорнитроциклоалканов трифенилфосфином, а расширение азетидинового и диоксанового циклов проходит через стадию ионной пары. Исходя из этих данных, был предложен следующий механизм реакции (схема 17):

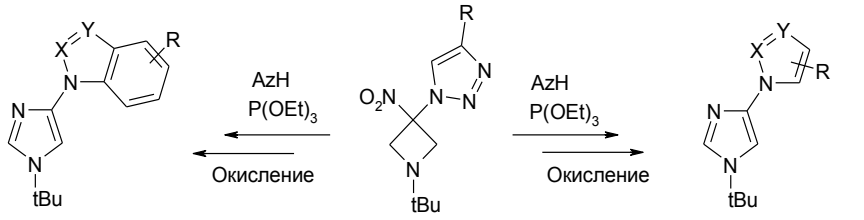
Схема 17



Как видно из схемы, расширение азетидинового и диоксанового циклов проходит через стадию ионной пары. Триэтилфосфит атакует кислород нитрогруппы с образованием переходного состояния **I**. Дальнейшая атака триэтилфосфитом приводит к образованию ионной пары **II** и последующему расширению цикла **III**, образующийся C^+ атакует отрицательно заряженный азол с образованием соответствующих изомеров **IV** и **V**.

Для подтверждения механизма было сделано предположение, что добавление к реакционной массе избытка азола позволит «перехватить» катион имидазолина и приведет к получению новых 4-азолилзамещенных имидазолов (схема 18):

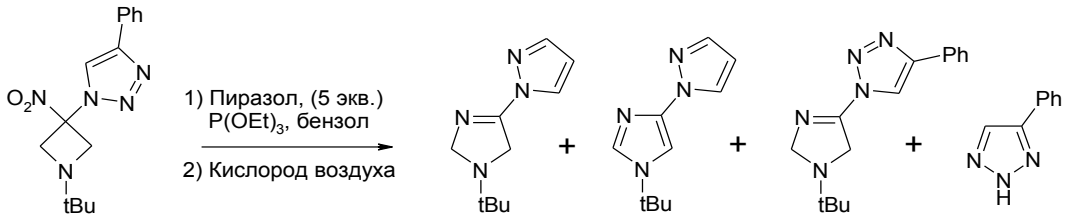
Схема 18



33-36 **2** **17a,m, 18a, 28-32**

На примере азетидина **2d** и пиразола было установлено, что при взаимодействии с избытком триэтилфосфита в кипящем бензоле образуется 1-(1-(*трет*-бутил)-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-пиразол (**26a**) в качестве основного продукта (схема 19):

Схема 19



2d **26a** **26** **15d** **27**

Целевой имидазолин **26a** начинает окисляться уже в реакционной смеси с образованием 1-(1-(*трет*-бутил)-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-пиразола (**26**).

Для оптимизации условий дезоксигенирования и увеличения выхода целевых продуктов было исследовано последовательное добавление пиразола, после 16 часов кипячения **2d** с избытком $P(OEt)_3$ в бензоле. Оказалось, что в этом случае основной продукт также имидазолин **26a**. Такой результат означает, что реакция протекает последовательно, то есть сначала происходит расширение исходного азетидина, а затем нуклеофильное замещение 4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола в молекуле **15d**. На примере пиразола и **15d** было изучено нуклеофильное замещение (таблица11):

Таблица 11. Оптимизация условий взаимодействия между **15d** и пиразолом

№	Растворитель	Основание	Время, ч	T,°C	**26a**, (%)[a]	**26**, (%)[a]	**15d**, (%)[a]	**27**, (%)[a]
1	**Бензол**	-	14	80	**96**	0	0	4
2	**Толуол**	-	5	110	**78**	15	7	0
3	**Толуол (Ar)**	-	5	110	**100**	0	0	0
4	Этанол	TEA	39	78	15	3	82	0
5	CH_3CN	TEA	25	82	32	2	66	0

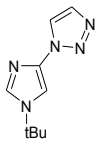
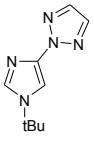
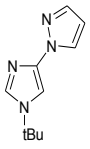
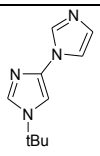
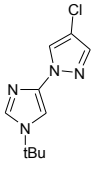
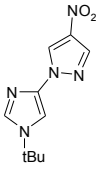
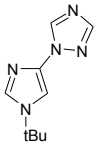
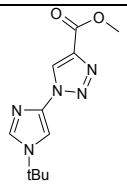
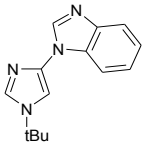
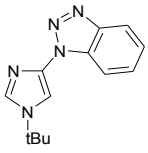
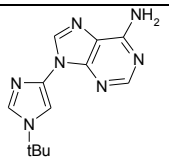
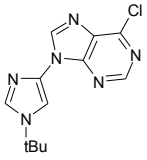
6	**CH_3CN**	**ДБУ**	34	82	**93**	3	2	2
7	ТГФ	NaH	51	66	56	0	5	39
8	ДМФА	-	4	153	0	0	100	0
9	ДМФА	NaH	3	153	43	31	21	5
10	ДМФА	K_2CO_3	4	153	12	7	79	2
11	ДМФА	Cs_2CO_3	5	153	25	40	35	0

[a] Выход посчитан с помощью ГХ/МС

Оказалось, что селективное замещение 4-фенил-1Н-1,2,3-триазола происходило при кипячении в толуоле, либо бензоле, а также при кипячении в среде ацетонитрила в присутствии ДБУ. При кипячении исходного соединения в толуоле в среде аргона не наблюдается образование имидазола **26**, однако, попытки выделить имидазолин **26a** привели к смеси **26** и **26a**. При использовании ДМФА без основания происходило 100% окисление исходного имидазолина.

Оказалось, что используя оптимальные условия, метод позволяет получить широкий ряд 4-азолилзамещенных имидазолов (таблица 12):

Таблица 12. Продукты взаимодействия между **2d** либо**15d** и азолами

 **17a**, 47%[a]; 65%[b]	 **18a**, 10%[a]; 7%[b]	 **28**, 33%[a]; 72%[b]	 **29**, 35%[a]; 55%[b]
 **30**, 53%[b]	 **31**, 66%[b]	 **32**, 40%[b]	 **17m**, 73%
 **33**, 49%[a]; 52%[b]	 **34**, 45%[a]; 36%[b]	 **35**, 43%[a]; 24%[b]	 **36**, 23%[a]; 21%[b]

[a] Условия реакции: азетидин **2d** (1 ммоль), $P(OEt)_3$ (8 ммоль), азол (5 ммоль), бензол (3 мл), кипячение, 3-80 часов
[b] Условия реакции: 2,5-дигидро-1*H*-имидазол **15d** (0.33 ммоль), азол (0.33 ммоль), бензол (3 мл), кипячение, 4-96 часов

Было обнаружено, что в зависимости от азола меняется время полной конверсии исходного соединения. Так, реакция с имидазолом в тех же условиях, что и с пиразолом проходит за 60 часов, а с 1,2,4-триазолом за 65 часов. По причине высокой лабильности промежуточных имидазолинов, во всех случаях уже в реакционной смеси обнаруживался окисленный продукт, а попытка хроматографической очистки приводила к смеси 2,5-дигидро-1*H*-имидазола и 1*H*-имидазола.

Таким образом, был предложен вероятный механизм реакции, при котором расширение азетидинового и диоксанового циклов проходит через стадию ионной пары. Косвенным подтверждением такого механизма послужила успешная попытка замены исходного азола на различные как моноциклические, так и бициклические азольные структуры.

2.5 Фунгицидная и антибактериальная активность

Противогрибковые препараты, содержащие в своей структуре как имидазольные, так и триазольные гетероциклы, такие как бифоназол, клотримазол, кетоконазол и флуконазол, широко используются в клинической практике для лечения грибковых инфекций.

Испытания на фунгицидную активность соединений проводили в экспериментах *in vitro*. В качестве эталона использовали коммерческий фунгицид триадимефон. Результаты испытаний представлены в таблице 13:

Таблица 13. Выборочные результаты испытаний на фунгицидную активность

Соединение	Подавление развития микроорганизмов[b], %						
	R.s.	***F.o.***	***F.m.***	***F.g.***	***S.s.***	***V.i.***	***B.s.***
17d	**55**	17	48	44	**66**	30	**45**
17e	**49**	28	53	53	29	**42**	36
17f	**45**	29	29	57	16	**45**	**53**
17g	**78**	47	36	68	16	**62**	**68**
17h	**88**	60	65	66	27	**49**	**70**
17i	**46**	22	33	26	10	**56**	38
11h	**58**	6	30	-	-	24	8
15h	**67**	37	46	-	16	38	22
Триадимефон[a] (эталон)	43	77	87	78	61	41	44

[a] **Триадимефон** – 3,3-диметил-1-(1,2,4-триазол-1-ил)-1-(4-хлорфенокси)-бутанон-2.
[b] Обозначения фитопатогенных грибов: *R.s. – Rhizoctonia solani, F.o. – Fusarium oxysporum, F.m. – Fusarium moniliforme, F.g. – Fusarium graminearum, S.s. — Sclerotinia sclerotiorum, V.i. – Venturia inaequalis, B.s. – Bipolaris sorokiniana.*

Некоторые исследованные соединения превосходят по фунгитоксичности эталон триадимефон по отношению к трем видам грибов (*R.s., V.i., B.s.*).

Исследование противомикробной активности проводилось в университете Квинсленда, Австралия. Первичный антимикробный скрининг был сделан с помощью анализа ингибирования роста клеток с использованием предоставленых образцов в одной концентрации 32 мкг/мл, (0.3%), при двукратной повторности. Ингибирование роста измеряли в отношении 5 бактерий: *Staphylococcus aureus (S.a.)*, *Escherichia coli (E.c.)*, *Klebsiella pneumoniae (K.p.), Acinetobacter baumannii (A.b.), Pseudomonas aeruginosa (P.a.),* а также двух грибов: *Candida albicans (C.a.)* и *Cryptococcus neoformans (C.n.).*

Анализ полученных данных показал, что испытанные соединения не обладают какой либо выраженной противомикробной активностью как в отношении грамотрицательных, или грамположительных бактерий, а также грибов в условиях проведенного тестирования

Выводы

1. Впервые, систематически исследовано взаимодействие нитросодержащих алициклических гетероциклов с соединениями трехвалентного фосфора. Обнаружено, что происходит каскадное превращение, сопровождающееся расширением цикла исходного нитросоединения. Показано, что взаимодействие нитросодержащих алигетероциклов с соединениями фосфора (III) позволяет получать новые азотсодержащие гетероциклические системы.
2. Предложен механизм реакции взаимодействия нитросодержащих алициклических гетероциклов с соединениями трехвалентного фосфора.

3. На основе реакций 3-нитро-3-азолилзамещенных азетидинов, 5-нитро-5-азолилзамещенных-1,3-диоксанов, а также 5-нитро-5-азолилзамещенных гексагидропиримидинов и 5-нитро-5-азолилзамещенных тетрагидрооксазинов с триэтилфосфитом показано, что применимость реакции дезоксигенирования существенным образом зависит от строения насыщенного нитрогетероцикла.

4. Впервые разработан общий метод получения замещенных 1-(2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов из 3-нитро-3-триазолилзамещенных азетидинов. Предложен новый метод синтеза 1-(1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов, заключающийся в окислении 1-(2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-1*H*-1,2,3-триазолов.

5. Впервые предложен одностадийный и двухстадийный способы получения 4-азолилзамещенных-1*H*-имидазолов из 1-(1-*трет*-бутил-3-нитроазетидин-3-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола и 1-(1-*трет*-бутил-2,5-дигидро-1*H*-имидазол-4-ил)-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазола.

6. Впервые на примере взаимодействия 5-нитро-5-азолилзамещенных-1,3-диоксанов с триэтилфосфитом разработан метод синтеза ранее недоступных 6-гетерилзамещенных 4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов.

7. Исследована реакция фотоиндуцированного алкилирования 5-нитро-1,3-диоксанов, 5-нитро-1,3-оксазинанов и 3-нитроазетидинов. Обнаружено, что селективно образуются 5-нитро-5-азолилзамещенные-1,3-диоксаны, 5-нитро-5-азолилзамещенные-1,3-оксазинаны и 3-нитро-3-азолилзамещенные азетидины.

8. Изучена антимикробная активность некоторых соединений. Показано, что ряд 1*H*-имидазолов имеет противогрибковую активность в отношении трех видов грибов (*Rhizoctonia solani, Venturia inaequalis, Bipolaris sorokiniana*).

Основные результаты изложены в следующих работах:

1. Рудаков Г.Ф. 2-Нитро-2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-1,3-пропандиолдинитрат – новый представитель полифункциональных нитроэфиров/ Рудаков Г.Ф., Дубовис М.В., Жилин В.Ф. // Успехи в химии и химической технологии. – 2009. – том 23. – с. 96-100.
2. Дубовис М.В. Синтез замещенных 5-нитро-5-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)гексагидропиримидинов / Дубовис М.В., Кулагин А.С., Рудаков Г.Ф., Жилин В.Ф. // Успехи в химии и химической технологии. – 2011. – том 25. – с. 58-61.
3. Дубовис М.В. Особенности дезоксигенирования 3-нитро-3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-азетидинов / Дубовис М.В., Кулагин А.С., Царькова К.В., Рудаков Г.Ф., Жилин В.Ф. // Успехи в химии и химической технологии. – 2012. – том 26. – с. 82-85.
4. Рудаков Г.Ф. Синтез замещенных 6-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов / Рудаков Г.Ф., Дубовис М.В., Кулагин А.С., Царькова К.В., Головешкин А.С., Жилин В.Ф. // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – том 50. – №. 11. – с. 1777-1790. [Rudakov G.F. Synthesis of substituted 6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-4,7-dihydro-1,3,5-dioxazepines / Rudakov G.F., Dubovis M.V., Kulagin A.S., Tsar'kova K.V., Goloveshkin A.S., Zhilin V.F. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – V. 50. – P. 1634-1646.]
5. Дубовис М.В., Замещенные 1-(1-трет-бутил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-1,2,3-триазолы, способ их получения и фунгицидная композиция на их основе / Дубовис М.В., Рудаков Г.Ф., Кулагин А.С., Царькова К.В., Попков С.В., Жилин В.Ф.. // Пат. № 2591206 от 20.07.2016. (Заявка на изобретение №2015113670/04 от 14.04.2015).
6. Гаич А.Д. Синтез 2-(1,3-динитроазетидин-3-ил)-2*H*-тетразола / Гаич А.Д., Медведь Е.А., Рудаков Г.Ф., Дубовис М.В. // Успехи в химии и химической технологии. – 2018. – том 32. – № 10. – с. 89-91.
7. Dubovis M.V. A new method of synthesis of substituted 1-(1*H*-imidazole-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles and their fungicidal activity / Dubovis M.V., Rudakov G.F., Kulagin A.S., Tsarkova K.V., Popkov S.V., Goloveshkin A.S., Cherkaev G.V. // Tetrahedron. – 2018. – V. 74. – P. 672-683.
8. Rudakov G.F. Synthesis of energetic compounds from 5-azido-2,2-dimethyl-5-nitro-1,3-dioxane / Rudakov G.F., Katorov D.V., Simonov D.P., Dubovis M.V., Zhilin V.F. // Proceedings of the 12th Seminar of the New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM), Pardubice, Czech Republic, April 1-3, 2009, P. 793-797.
9. Рудаков Г.Ф. Особенности синтеза монозамещенных виц-триазолов на основе гетероциклических альфа-нитроазидов / Рудаков Г.Ф., Каторов Д.В., Дубовис М.В., Жилин В.Ф. // Современные проблемы специальной технической химии, материалы докладов Всероссийской научно-технической и методической конференции, КГТУ, Казань, 2009, С. 55-58.

10. Дубовис М.В. Синтез монозамещенных вицинальных триазолов на основе гетероциклических нитроазидов / Дубовис М.В., Рудаков Г.Ф., Жилин В.Ф. // III Международная конференция «Химия гетероциклических соединений», МГУ, Москва, 18-21 октября, 2010, С. 174.
11. Дубовис М.В. Синтез замещенных 5-нитро-5-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-гексагидропиримидинов / Дубовис М.В., Кулагин А.С., Рудаков Г.Ф., Жилин В.Ф.// Вторая Международная конференция «НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ», Железноводск (Ставропольский край), Россия, 25-30 апреля 2011, С. 144.
12. Dubovis M.V. 6-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-4,7-dihydro-1,3,5-dioxazepines: A New heterocyclic system / Dubovis M.V., Rudakov G.F., Kulagin A.S., Zhilin V.F. // Siberian Youth Conference «Current Topics in Organic Chemistry», March 21-27, 2015, Sheregesh, Russia, P. 118.
13. Dubovis M.V. Synthesis and Fungicidal Activity of Substituted 1-(1-*tert*-butyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-1,2,3- triazoles / Dubovis M.V., Rudakov G.F., Kulagin A.S., Tsarkova K.V., Popkov S.V., Zhilin V.F. // The 25th ISHC Congress, Santa Barbara, USA, August 23-28, 2015, P. 38.
14. Дубовис М.В. Синтез 6-(1*H*-азол-1-ил)-2,2-диметил-4,7-дигидро-1,3,5-диоксазепинов / Дубовис М.В., Хлопков В.А., Рудаков Г.Ф., Жилин В.Ф. // Международный конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2015», Москва (Россия), 18-23 Октября, 2015, С. 526 (P-263).
15. Dubovis M.V. Synthesis of new 1-(1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles and their fungicidal and antibacterial activities / Dubovis M.V., Rudakov G.F., Popkov S.V., Kulagin A.S., Tsarkova K.V., Goloveshkin A.S., Cherkaev G.V., Zhilin V.F. // Drug Discovery & Therapy World Congress, Boston, MA, USA, Aug 22-25, 2016, paper 34, p.89.
16. Дубовис М.В. Новый подход к построению азолилзамещенных гетероциклических систем / Дубовис М.В., Рудаков Г.Ф. // Сб. тезисов научной конференции WSOC 2017 (Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней), 13-18 января 2017 г., пансионат МГУ Красновидово, С. 106.
17. Dubovis M.V. Deoxygenation reaction in the synthesis of new azolylsubstituted heterocyclic systems Dubovis M.V., Rudakov G.F. // The 26th ISHC Congress, Regensburg, Германия, 3-8 сентября 2017, P. 219.
18. Дубовис М.В. Синтез новых азолилзамещенных гетероциклических систем / Дубовис М.В., Гаич А.Д., Рудаков Г.Ф. // Сборник тезисов V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии, Владикавказ, республика Северная Осетия - Алания, 10-14 сентября 2018, С. 321.