

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

Химико-технологический институт  
Кафедра технологии органического синтеза

На правах рукописи

**Токарева Марина Александровна**

**РОДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ  
С ЭЛИМИНИРОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЫ АЗОТА**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
Глухарева Татьяна Владимировна;  
кандидат химических наук, доцент

Екатеринбург  
2023

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>5</b>
<b>1. СИНТЕЗ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ И ИХ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ЭЛИМИНИРОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЫ АЗОТА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)</b> .....	<b>11</b>
1.1. Синтез 1,2,3-тиадиазолов .....	13
1.1.1. Метод Харда-Мори – циклизация гидразонов с тионилхлоридом .....	14
1.1.2. Метод Вольфа – генерация и циклизация $\alpha$ -диазотионов .....	16
1.1.3. Метод Пехмана и Нольда – циклоприсоединение диазоалканов по связи C=S .....	18
1.2. Раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла .....	19
1.3. Реакции 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота, приводящие к гетероциклическим соединениям .....	21
1.3.1. Термически инициируемые реакции 1,2,3-тиадиазолов .....	21
1.3.2. Фотолитические реакции 1,2,3-тиадиазолов .....	24
1.3.3. Трансаннелирование 5 <i>H</i> -1,2,3-тиадиазолов, катализируемое основаниями .....	26
1.3.4. Трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов в условиях катализа соединениями переходных металлов .....	29
<b>2. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ РОДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЭЛИМИНИРОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЫ АЗОТА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)</b> .....	<b>56</b>
2.1. Синтез новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов .....	57
2.1.1. Синтез прекурсоров .....	57
2.1.2. Синтез и изучение строения новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов .....	58
2.2. Rh(I)-катализируемые реакции новых 1,2,3-тиадиазолов .....	62
2.2.1. Оптимизация условий Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 1,2,3-тиадиазолов в замещенные фураны .....	62
2.2.2. Синтез фуранов и ограничения Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 1,2,3-тиадиазолов .....	65
2.2.3. Обоснование ключевой роли заместителя в C5-положении гетероцикла .....	69
2.2.4. Лиганд-контролируемая реакционная способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в родий-катализируемых превращениях .....	73
2.2.5. Структура ключевого родийорганического интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота .....	80
2.3. Влияние C5-заместителя на региоселективность Rh(I)-катализируемых реакций внутримолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом .....	86
2.3.1. Исследование влияния лиганда .....	88
2.3.2. Сравнение влияния нейтрального и катионного родия .....	91
2.3.3. Влияние растворителя .....	92
2.3.4. Влияние заместителя в положении C5 тиадиазольного гетероцикла .....	93
2.3.5. Квантово-химические расчеты .....	97

2.3.6. Влияние реакционного партнера на региоселективность реакции трансаннелирования.....	104
<b>3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>109</b>
3.1. Методики синтеза соединений из раздела 2.1. ....	111
3.1.1. Синтез этил 1,2,3-тиадиазол-4-ил-карбоксилатов 1 .....	111
3.1.2. Синтез 4-гидроксиметил-1,2,3-тиадиазолов 2 .....	115
3.1.3. Синтез 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов 3 .....	120
3.1.4. Синтез 4-винил-1,2,3-тиадиазолов 4a-r, t-z .....	124
3.1.5. Синтез 4-винил-1,2,3-тиадиазола 4s .....	137
3.2. Методики синтеза соединений из раздела 2.2. ....	138
3.2.1. Синтез фуранов 5.....	138
3.2.2. Методика с увеличенной загрузкой для синтеза фурана 5b.....	143
3.2.3. Синтез тиофенов 6.....	144
3.3. Методики синтеза соединений из раздела 2.3. ....	148
3.3.1. Синтез этил 5-(этилтио)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат 1e.....	148
3.3.2. Синтез этил 5-(трифторметил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата 1l.....	149
3.3.3. Синтез тиофенов 3a и 4a, 3b и 4b .....	149
3.3.4. Синтез изотиазолов 6a и 6j .....	151
3.3.5. Синтез продуктов алкенилирования 8a и 8a' .....	152
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>154</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>158</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>162</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....</b>	<b>173</b>
1.1. Оптимизация условий реакции для синтеза 4-винил-1,2,3-тиадиазолов .....	173
1.2. Механизм конденсации Кневенагеля.....	175
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....</b>	<b>185</b>
2.1. Оптимизация внутримолекулярной трансформации .....	185
2.2. Ограничения внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в фураны .....	193
2.3. Изучение селективностей внутримолекулярной и межмолекулярной реакций трансаннелирования .....	206
2.4. Определение типа замещения в тиофенах.....	210
2.5. Ограничения межмолекулярной трансформации в тиофены.....	220
2.6. Механистическое исследование влияния DPPF лиганда на трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов .....	222

2.7.	Характеристика циклометаллированного комплекса Rh(III) 10 .....	231
2.8.	Спектр $^1\text{H}$ ЯМР реакционной массы, содержащей родиевый комплекс продукта 5a ...	240
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 3 .....</b>		<b>241</b>
3.1.	Дифференциация и определение структуры 2,3,4- и 2,3,5-замещенных тиофеновых продуктов .....	242
3.1.1.	Определение структуры тиофенов 3a и 4a .....	242
3.1.2.	Дифференциация других тиофеновых продуктов .....	244
3.2.	Оптимизация реакции межмолекулярного трансаннелирования и репрезентативные спектры $^1\text{H}$ ЯМР реакционных смесей .....	245
3.3.	Дополнительные исследования по оптимизации трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом .....	248
3.3.1.	Оптимизация трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола 1a с фенилацетиленом .....	248
3.3.2.	Трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с различными заместителями в положении C5 цикла .....	251
3.4.	Общая процедура и спектры $^1\text{H}$ ЯМР для исследования региоселективности .....	253
3.5.	Спектры $^1\text{H}$ ЯМР реакционных смесей, полученных в результате реакций, приведенных на Схеме 6 .....	269

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** За последние несколько десятилетий развитие удобных, высоко эффективных методов получения гетероциклических соединений приобрело значительный интерес в связи с их широким применением в области синтеза природных веществ, лекарственных средств, агрохимикатов, а также технических материалов. Одним из удобных синтетических подходов является использование металл-катализируемых трансформаций, протекающих с элиминированием молекулярного азота. Подобные реакции нашли применение в синтетической химии, поскольку исключают многостадийный синтез различных классов гетероциклов и имеют в качестве побочного продукта только экологически безопасный газообразный азот. Активно развивающимся направлением в рамках данного подхода остается химия  $\alpha$ -оксо- и  $\alpha$ -иминовинилкарбеноидов, генерированных соответственно из диазокарбонильных веществ и 1,2,3-триазолов в условиях катализа соединениями переходных металлов.

С 2016 года в этой области начало формироваться совершенно новое направление – металл-катализируемые реакции 1,2,3-тиадиазолов, протекающие с элиминированием молекулы азота. В перспективе, подобно 1,2,3-триадиазолам, в условиях катализа соединениями переходных металлов 1,2,3-тиадиазолы могут стать ценными прекурсорами, открывая новые синтетические возможности для получения целого ряда серосодержащих гетероциклических веществ.

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на то, что реакции 1,2,3-тиадиазолов, протекающие с элиминированием молекулы азота, были ранее описаны в литературе, все они имели низкую эффективность и селективность, поскольку проводились в жестких условиях с использованием высоких температур и УФ-излучения или же ограничивались использованием 5*H*-1,2,3-тиадиазолов, способных к раскрытию цикла с потерей молекулы азота в присутствии сильных оснований. Стоит отметить, что металл-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов было впервые осуществлено еще в конце XX века при использовании в качестве катализатора нонакарбонилдижелеза  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ , однако данное направление не получило своего дальнейшего развития вследствие низкой селективности протекающих реакций. Впоследствии, только в 2016 году впервые была продемонстрирована возможность использования родиевого катализа для эффективной трансформации 1,2,3-тиадиазолов с получением замещенных тиофенов. Таким образом, металл-катализируемые реакции 1,2,3-тиадиазолов, протекающие с потерей молекулы азота, являются новым,

перспективным направлением гетероциклической химии. В настоящее время примеры исследования подобных реакций ограничены, а имеющиеся результаты противоречивы. Более того, отсутствуют какие-либо закономерности относительно реакционной способности 1,2,3-тиадиазолов, региоселективности их реакций, а также экспериментальные данные, подтверждающие механизм подобных превращений и строение ключевых интермедиатов, что является препятствием для целенаправленного дизайна новых трансформаций с целью получения практически значимых гетероциклических структур.

**Целью диссертационной работы** является расширение границ применения родий-катализируемых превращений 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе и исследование механизма протекающих трансформаций с выявлением ключевых интермедиатов. Для достижения указанной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Синтез новых субстратов на основе 1,2,3-тиадиазола для исследования металл-катализируемых реакций 1,2,3-тиадиазолов.
2. Подбор катализаторов и оптимизация условий реакций для селективного синтеза гетероциклических продуктов с препаративно значимыми выходами.
3. Определение области применения и ограничений разработанных методов.
4. Экспериментальное и теоретическое изучение механизмов образования продуктов новых реакций.
5. Выявление структуры ключевых реакционных интермедиатов.
6. Выявление основных закономерностей реакционной способности производных 1,2,3-тиадиазола и региоселективности их реакций трансаннелирования.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.** Синтезирован ряд новых функционализированных производных 1,2,3-тиадиазола, включая 4-этоксикарбонил, 4-гидроксиметил и 4-формил замещенные 1,2,3-тиадиазолы, содержащие различные заместители в положении 5 гетероцикла.

Предложены условия для эффективного проведения конденсации Кневенагеля с целью получения 4-винил-1,2,3-тиадиазолов. Обнаружена способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов к самопроизвольному [2+2]-циклоприсоединению с образованием ранее не описанного в литературе 1,2,3-тиадиазол-замещенного циклобутана.

Впервые продемонстрированы лиганд-контролируемые Rh(I)-катализируемые трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, содержащих электронодонорные заместители в положении 5 гетероцикла. Показано, что в присутствии  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  1,2,3-тиадиазолы подвергаются реакции внутримолекулярного трансаннелирования с образованием замещенных

фуранов. Напротив, каталитическая система  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  ингибирует внутримолекулярную реакцию, но способствует межмолекулярному трансаннелированию как с электронодефицитными, так и с электроноизбыточными терминальными алкинами, направляя реакцию в сторону образования замещенных тиофенов с региоселективностью, обратной ранее описанной в литературе. Проведены экспериментальные и вычислительные механистические исследования Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации новых 1,2,3-тиадиазолов с акцентом на понимание влияния природы заместителя в положении 5 гетероцикла на реакционную способность исходных субстратов и роль DPPF-лиганда в ингибировании межмолекулярного процесса.

Впервые был выделен и полностью охарактеризован ключевой интермедиат в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов – четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III).

Экспериментально выявлено значительное влияние электронной природы заместителя в положении 5 гетероцикла на реакционную способность 1,2,3-тиадиазолов и региоселективность реакций межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами. Показано, что наличие электронодонорных и стерически малых групп в положении 5 1,2,3-тиадиазольного кольца приводит к 2,3,4-замещенным тиофенам, в то время как наличие сильных электроноакцепторных и пространственно затрудненных заместителей – способствуют образованию 2,3,5-замещенных продуктов. Происхождение выявленных тенденций реакционной способности субстратов и региохимии их взаимодействия с алкинами было объяснено на основании квантово-химических расчетов механизмов реакций.

Установлено, что заместитель в положении 5 1,2,3-тиадиазольного цикла не влияет на региоселективность трансаннелирования с нитрилами; однако для реакций с терминальными алкенами было показано, что присутствие электронодонорной группы в положении 5 тиадиазольного кольца радикально влияет на хемоселективность реакции, приводя к образованию продуктов алкенилирования вместо ранее описанных 4-замещенных дигидротиофенов.

**Практическая значимость работы.** В рамках работы предложены методики для синтеза широкого ряда новых 1,2,3-тиадиазолов со сложноэфирной, спиртовой и альдегидной группами, которые могут являться удобными интермедиатами для введения 1,2,3-тиадиазольного ядра в другие соединения. Более того, разработаны новые синтетические подходы к таким важным пятичленным гетероциклам, как фураны и тиофены на основе удобных для экспериментальной реализации трансформаций 1,2,3-тиадиазолов. Предложенный подход

позволяет получать целевые гетероциклические соединения из легкодоступных предшественников в одну синтетическую стадию, обеспечивает хорошие и высокие выходы продуктов, а также легко масштабируется. Исследования механизмов реакций, представленные в работе, закладывают основу для разработки новых синтетически значимых трансформаций соединений, содержащих 1,2,3-тиадиазольное ядро.

**Методология и методы диссертационного исследования.** Для проведения исследований был использован набор традиционных методов синтеза, выделения и очистки органических соединений. Для установления структурных особенностей и чистоты соединений использован комплекс физико-химических методов:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , 2D ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный и рентгеноструктурный анализ. Для исследований механизмов реакций была использована совокупность методов спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения, а также квантово-химические расчеты.

**Достоверность полученных данных** обеспечена использованием современных методов и воспроизводимостью экспериментальных данных. Новые синтезированные производные были охарактеризованы методами ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ) спектроскопии, включая в ряде случаев двумерные корреляционные эксперименты ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY), масс-спектрометрии, а также данными элементного анализа. Структура некоторых соединений была также дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Квантово-химические расчеты выполнены с использованием современного программного обеспечения с помощью Национальной вычислительной инфраструктуры Австралии.

**На защиту выносятся следующие положения:**

1. Систематическое исследование Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в замещенные фураны.
2. Теоретическое обоснование ключевой роли природы заместителя в положении 5 гетероцикла на протекание Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в замещенные фураны.
3. Лиганд-контролируемая реакционная способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов на примере внутримолекулярной реакции трансаннелирования с терминальными алкинами и выявление региохимии синтезированных тиофенов и ее теоретическое обоснование. Экспериментальное и теоретическое механистическое исследование лиганд-контролируемых трансформаций 4-винил-1,2,3-тиадиазолов.

4. Структура ключевого родийорганического интермедиата и экспериментальное доказательство его каталитической активности.

5. Экспериментальное и теоретическое исследование закономерностей реакционной способности 1,2,3-триадиазолов и региоселективности их реакций межмолекулярного трансаннелирования с алкинами, алкенами и нитрилами.

**Личный вклад соискателя.** Автор осуществлял сбор, систематизацию и анализ литературных данных, постановку целей и задач исследования, планирование и проведение работ по синтезу новых соединений, выполнял спектральную характеристику полученных производных. Соискатель самостоятельно провел все исследования механизмов реакций, а также квантово-механические расчеты, принимал участие в обработке и обсуждении полученных результатов, подготовил публикации.

**Апробация работы.** Результаты работы доложены (с опубликованием тезисов) на следующих Международных симпозиумах и конференциях: 37<sup>th</sup> Reactive Organometallic Symposium (Sydney, Australia, 2020), «RACI One-Day Synthesis Symposium» (Sydney, Australia, 2020), 4<sup>th</sup> International conference on Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials (Екатеринбург, Россия, 2020), «RACI 2022 National Congress» (Brisbane, Australia, 2022), Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, Россия, 2023).

**Публикации.** Содержание работы было опубликовано в 8 научных работах, в том числе в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов, полученных в ходе диссертационного исследования и 5 тезисах докладов на международных научных конференциях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа выполнена на 279 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение полученных результатов (глава 2), экспериментальную часть (глава 3), заключение, списки сокращений и условных обозначений, цитируемой литературы и приложения. Диссертация содержит 89 схем, 20 таблиц, 111 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы содержит 114 наименований.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Университета Маккуори (Сидней, Австралия) в рамках стипендиальной программы Cotutelle «iMQRES». Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю в УрФУ, к.х.н, доценту Глухаревой Татьяне Владимировне и научному руководителю в Университете Маккуори, PhD Шинейд Кивни за грамотное руководство и всестороннюю поддержку; профессору Барбаре

Мессерле (Университет Маккуори и Университет Нового Южного Уэльса, Австралия), PhD Индреку Пернику (Университет Сиднея, Австралия) и PhD Кушику Венкатесану (Университет Маккуори) за плодотворное сотрудничество; Центру химического анализа Университета Маккуори, в частности, PhD Николь Кордина и PhD Реми Рукетт. Мы также благодарим PhD Мохана Бадбаду (Аналитический центр Марка Уэйнрайта, Университет Нового Южного Уэльса) и PhD Уильяма Льюиса (Аналитический центр Университета Сиднея) за проведение рентгеноструктурного анализа и Мэтью Фитженри (Австралийский центр протеомного анализа, финансируемый в рамках Национальной стратегии правительства Австралии, по развитию инфраструктуры совместных исследований/инвестиций в образование, Сидней) за проведение анализа с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения.

# 1. СИНТЕЗ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ И ИХ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ЭЛИМИНИРОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЫ АЗОТА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)<sup>1</sup>

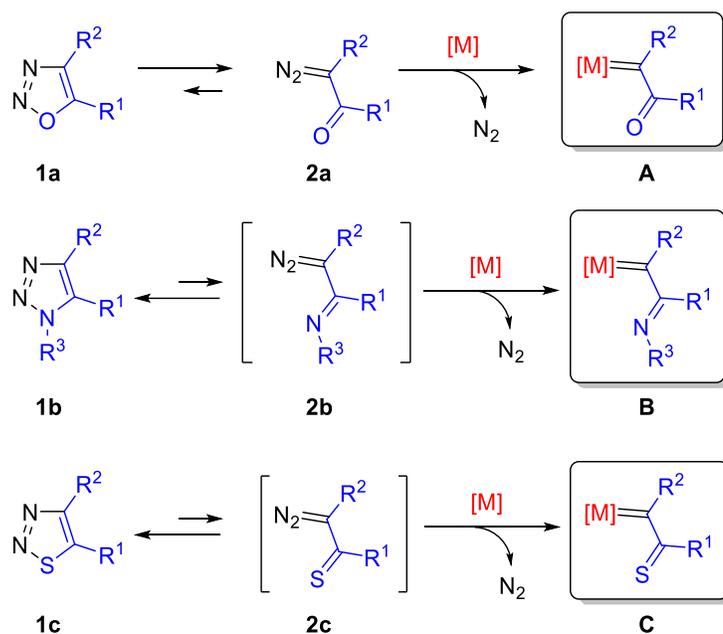
Вследствие широкого применения гетероциклических соединений разработка эффективных синтетических подходов для получения практически значимых гетероциклов остается одним из самых передовых направлений в области органической химии на протяжении более века. За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в развитии множества синтетических методов для конструирования гетероциклических молекул [1]. В последние годы реакции, протекающие с элиминированием молекулярного азота, стали одной из важных и универсальных стратегий в гетероциклическом синтезе. Данный метод основан на реакциях диазосоединений или их предшественников, способных в результате элиминирования молекулы азота генерировать реакционноспособные промежуточные соединения, которые затем способны реагировать с ненасыщенными молекулами, приводя к новым гетероциклическим соединениям. И несмотря на то, что элиминирование молекулы азота может быть инициировано термически, фотохимически или каталитически, именно металл-катализируемые реакции диазосоединений с промежуточным образованием высоко реакционноспособных металлокарбеноидов стали наиболее эффективным подходом в рамках данной методологии, открывая доступ к широкому ряду новых гетероциклов с высокими выходами и селективностью. Среди различных типов диазосоединений  $\alpha$ -диазокарбонильные соединения **2a** изначально стали предпочтительными субстратами для синтеза гетероциклов благодаря легкости их получения и относительной стабильности (схема 1). Было показано, что  $\alpha$ -оксавинилкарбеноиды **A**, генерированные из  $\alpha$ -диазокарбонильных веществ в условиях катализа соединениями переходных металлов, являются универсальными интермедиатами в реакциях гетероциклизации, приводя к образованию различных кислородсодержащих гетероциклов [2, 3].

В последние годы значительный интерес в синтезе азотсодержащих гетероциклов приобрели  $\alpha$ -иминодиазосоединения **2b**, являющиеся азотсодержащими структурными аналогами  $\alpha$ -диазокарбонильных соединений **2a** и открыто-цепными изомерами 1,2,3-триазолов **1b**. И, несмотря на то, что изомеризация 1,2,3-триазолов была известна уже несколько

---

<sup>1</sup> Нумерация соединений в разделах 1 и 2 независимая.

десятилетий [4-6], ее синтетический потенциал оставался преимущественно неизученным, поскольку раскрытие цикла представляет собой термодинамически неблагоприятный процесс, трудно осуществимый в мягких условиях. Однако новаторская работа, о которой Владимир Геворгян и его коллеги сообщили в 2007 году, показала, что подход металл-катализируемого трансаннелирования, сопровождающегося элиминированием молекулы азота, также применим к 1,2,3-триазолам и включает промежуточное образование Rh- $\alpha$ -иминовинилкарбеноидов **B** [7]. Впоследствии данный подход был распространен на широкий спектр пиридо триазолов, *N*-сульфонил-1,2,3-триазолов, *N*-ароилбензотриазолов, 1,2,3-бензотриазинонов, 1,2,3,4-тетразолов и родственных соединений и позволил разработать элегантные методы для синтеза значительного ряда гетероциклических молекул, в том числе *N*-гетероциклических соединений, имеющих важное биологическое значение [8-16].



**Схема 1** – Генерация металлокарбеноидов из  $\alpha$ -дiazокарбонильных соединений, 1,2,3-триазолов и 1,2,3-тиадиазолов, соответственно

Позднее, в 2016 году, группа Владимира Геворгяна продемонстрировала, что родий способен эффективно инициировать аналогичное трансаннелирование производных 1,2,3-тиадиазола **1c**, открывая доступ к таким серосодержащим гетероциклам как тиофены [17]. Подобно  $\alpha$ -оксавинил- и  $\alpha$ -иминовинилкарбеноидам **A** и **B** в качестве ключевого интермедиата в родий-катализируемых трансформациях 1,2,3-тиадиазолов постулировался родиевый  $\alpha$ -тиавинилкарбеноид **C**. Это новое направление в рамках металл-катализируемого

трансannelирования с потерей молекулы азота в последующие годы привлекло повышенное внимание научного сообщества, однако, в отличие от 1,2,3-триазолов примеры подобных трансформаций 1,2,3-тиадиазолов остаются ограниченными, а имеющиеся данные противоречивы. Данная ситуация обусловлена отсутствием четких закономерностей относительно реакционной способности тиадиазолов и региоселективности их реакций трансannelирования, а также отсутствием экспериментальных механистических исследований, необходимых для понимания истинного механизма реакции.

Таким образом, настоящее диссертационное исследование направлено на дальнейшее изучение синтетического потенциала металл-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов и их новых функционализированных производных с акцентом на выявление ключевых тенденций относительно реакционной способности субстратов и региоселективности их реакций. Особое внимание уделено теоретическим и экспериментальным механистическим исследованиям для формирования фундаментального понимания трансформаций 1,2,3-тиадиазолов, протекающих в условиях катализа соединениями переходных металлов, для обеспечения их дальнейшего рационального дизайна и применения в гетероциклическом синтезе.

В первом разделе литературного обзора представлено краткое описание основных классических подходов к формированию 1,2,3-тиадиазольного цикла, а также приведены примеры их современных модификаций. Вторая и основная часть литературного обзора посвящена реакциям производных 1,2,3-тиадиазола, сопровождающимся элиминированием молекулярного азота. Для удобства систематизации реакции классифицированы на основе метода, используемого для инициирования деструкции тиадиазольного цикла. Подробное описание структуры диссертационного исследования приведено в конце данной главы.

## 1.1. Синтез 1,2,3-тиадиазолов

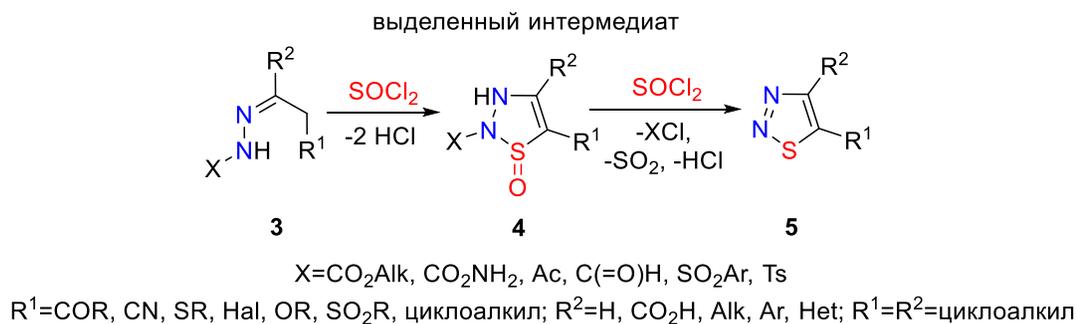
Существует несколько синтетических подходов к конструированию 1,2,3-тиадиазольного ядра [18, 19].

В целом основные методы синтеза делятся на три группы:

- 1) метод Харда-Мори – циклизация гидразонов с тионилхлоридом;
- 2) метод Вольфа – генерация и циклизация  $\alpha$ -дiazотионов;
- 3) метод Пехмана и Нольда – циклоприсоединение диазоалканов по связи C=S.

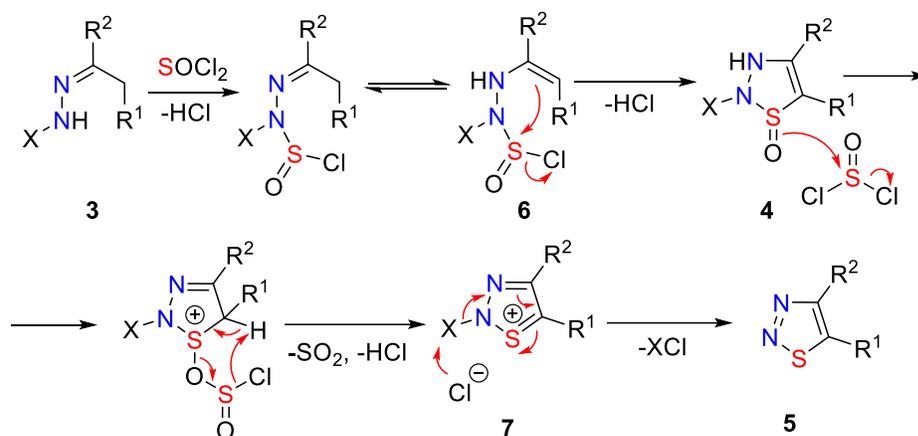
### 1.1.1. Метод Харда-Мори – циклизация гидразонов с тионилхлоридом

Метод Харда-Мори [20] в настоящее время является наиболее распространенным подходом для синтеза новых производных 1,2,3-тиадиазола. Этот метод включает внутримолекулярную циклизацию  $N^l$ -замещенных гидразонов **3**, содержащих в  $\alpha$ -положении метиленовую или метильную группу, в присутствии тионилхлорида ( $\text{SOCl}_2$ ) с образованием 1,2,3-тиадиазолов **5** (схема 2) [18, 19]. Метод Харда-Мори имеет широкие границы применения и подходит для синтеза 4- и 5-замещенных 1,2,3-тиадиазолов, устойчивых в условиях реакции, за исключением тиадиазолов с незащищенными гидроксильными, амино-, меркапто- и другими группами, способными реагировать с агрессивными серосодержащими реагентами. Гидразоны, содержащие карбонильные и сульфонильные группы в  $N^l$ -положении, дают, как правило, самые высокие выходы соответствующих 1,2,3-тиадиазолов. Альтернативой хлористому тионилу в качестве источника серы в рамках метода Харда-Мори также может выступать дихлорид серы  $\text{SCl}_2$  или дихлорид дисеры  $\text{S}_2\text{Cl}_2$ , однако эти реагенты приводят к побочным реакциям и снижению выхода целевых продуктов [18, 19].



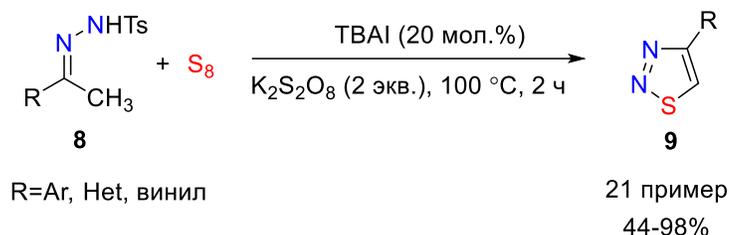
**Схема 2** – Синтез 1,2,3-тиадиазолов по методу Харда-Мори с использованием  $\text{SOCl}_2$  [18, 19]

Механизм реакции Харда–Мори был детально изучен и включает первоначальное образование тиадиазолинона **4** в результате быстрой  $\text{en}$ -гидразиновой таутомеризации и циклизации интермедиата **6** (схема 3). Образовавшийся тиадиазолинон **4** затем подвергается ароматизации через перегруппировку Паммерера с последующим отщеплением заместителя  $\text{X}$  (см. схему 2) от полученной соли **7** с образованием конечного продукта **5** [21].



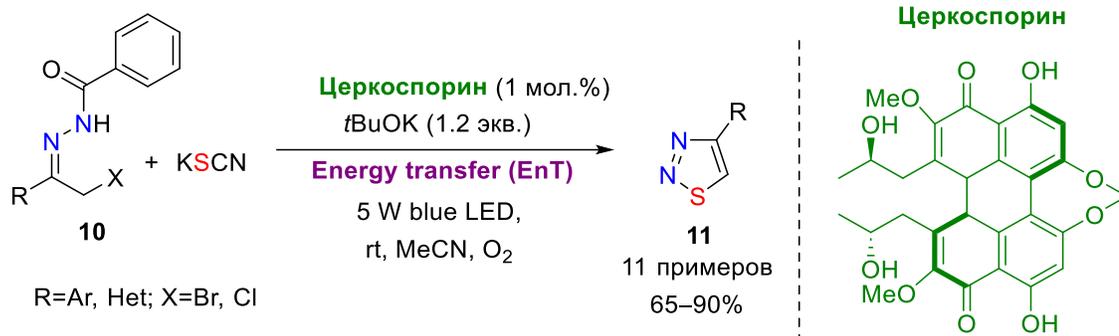
**Схема 3** – Механизм реакции Харда-Мори

Поскольку  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{SCl}_2$  и  $\text{S}_2\text{Cl}_2$  являются токсичными и едкими источниками серы, часто инициируют побочные реакции, а также бурно реагируют с водой, был разработан ряд более экологичных и безопасных методов с целью усовершенствования условий реакции Харда-Мори. Например, Ченг с коллегами предложил катализируемую йодидом тетрабутиламмония (ТВАИ) реакцию ряда *N*-тозилгидразонов **8** с элементарной серой, приводящую к образованию 5-незамещенных 1,2,3-тиадиазолов **9** с умеренными и хорошими выходами (схема 4) [22].



**Схема 4** – ТВАИ-катализируемая реакция между *N*-тозилгидразонами и элементарной серой [22]

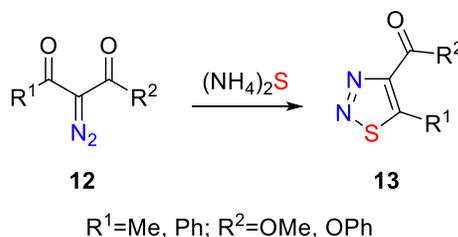
В 2019 году Чжан и соавторы сообщили об экономичном и экологически безопасном синтезе 5*H*-1,2,3-тиадиазолов **11** в мягких условиях путем [4+1]-циклизации  $\alpha$ -галоген-*N*-ацилгидразонов **10** с тиоцианатом калия в присутствии природного пигмента церкоспорина, выступающего в качестве катализатора реакции (схема 5) [23].



**Схема 5** – Церкоспорин-катализируемое [4+1]-трансаннелирование  $\alpha$ -галоген-*N*-ацилгидразонов с KSCN [23]

### 1.1.2. Метод Вольфа – генерация и циклизация $\alpha$ -дiazотионов

Метод Вольфа основан на генерации и последующей гетероциклизации  $\alpha$ -дiazотионов и представляет собой эффективный метод синтеза 4,5-дизамещенных 1,2,3-тиадиазолов. Метод был описан Вольфом в 1902 году на примере синтеза 1,2,3-тиадиазолов **13** взаимодействием 2-диазо-1,3-дикарбонильных соединений **12** с сульфидом аммония (схема 6) [24].

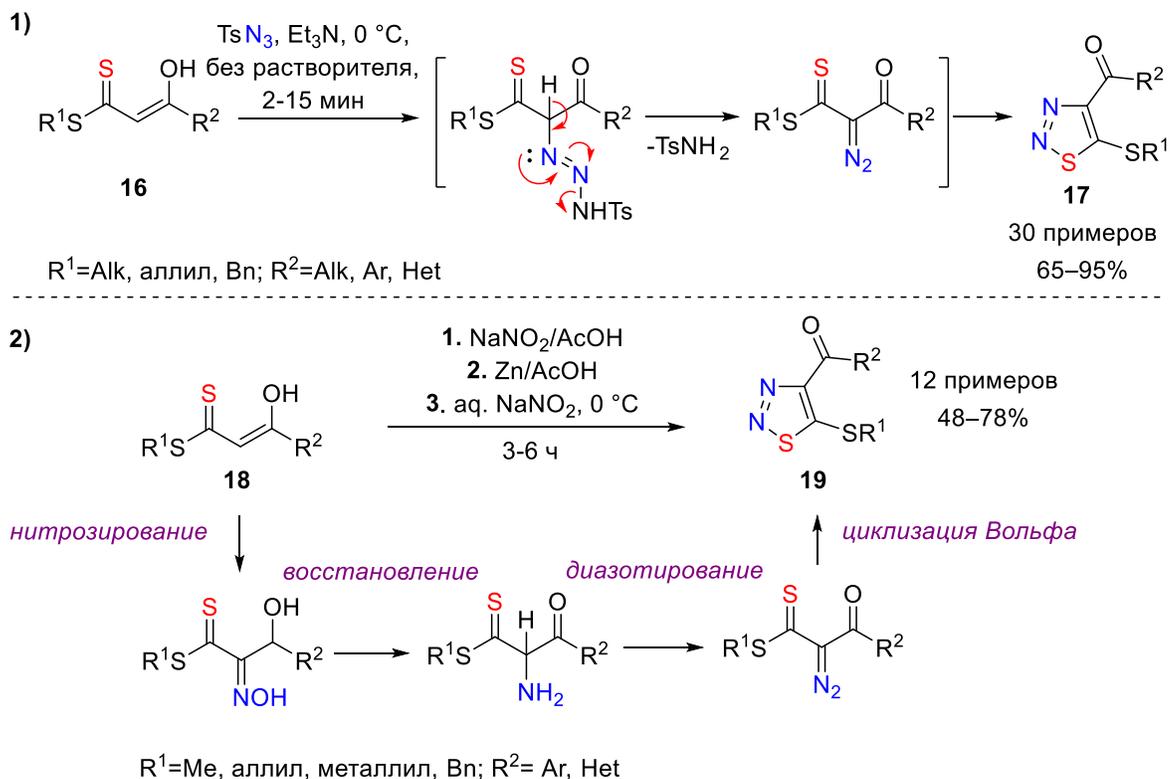


**Схема 6** – Синтез 1,2,3-тиадиазолов методом Вольфа с использованием сульфида аммония [24]

Впоследствии метод был усовершенствован в результате развития реакций диазопереноса,<sup>2</sup> позволяющих эффективно конструировать замещенные диазокарбонильные соединения **14**. Как следствие, использование более доступных диазокарбонильных соединений и таких эффективных реагентов для тионирования, как реактив Лавессона (схема 7, справа) и декасульфид тетрафосфора позволили получить широкий ряд дизамещенных 1,2,3-тиадиазолов **15** с помощью модифицированного метода Вольфа (схема 7) [25-27].

<sup>2</sup> Реакция диазопереноса представляет собой процесс переноса диазофункции от арилсульфонилзида, в частности *p*-толуолсульфонилзида, к соединению, содержащему активную метиленовую группу, в присутствии основания. Два атома водорода активной метиленовой группы замещаются на диазогруппу с образованием диазосоединения и арилсульфонамида.

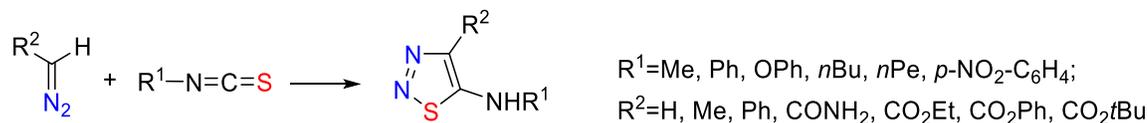




**Схема 8** – Метод Вольфа для синтеза 1,2,3-тиадиазолов введением диазогруппы в тиокарбонильные соединения [28, 29]

### 1.1.3. Метод Пехмана и Нольда – циклоприсоединение диазоалканов по связи C=S

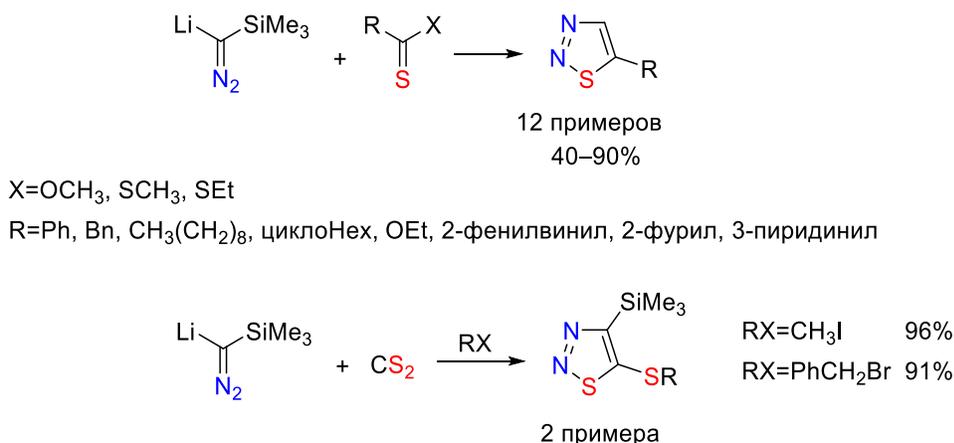
Самым первым описанным в литературе методом построения 1,2,3-тиадиазольного цикла является метод Пехмана и Нольда, реализованный в 1896 году. Исторически метод основан на реакции изотиоцианатов с диазоалканами. Методология была впервые описана Пехманом и Нольдом на примере реакции диазометана с фенилизотиоцианатом и затем широко использовалась в синтезе различных 5-аминозамещенных 1,2,3-тиадиазолов (схема 9) [30-32].



**Схема 9** – Синтез 1,2,3-тиадиазолов классическим методом Пехмана и Нольда [30-32]

Позднее метод был модифицирован и распространен на другие тиокарбонильные соединения, включая тиокетоны, тиоэфиры, тиоамиды и сероуглерод с использованием

триметилсилилдиазометиллития для синтеза ряда моно- и дизамещенных 1,2,3-тиадиазолов (схема 10) [33]. И хотя применение тиокарбонильных соединений в сочетании с триметилсилилдиазометиллитием расширило возможности данного подхода, метод Пехмана и Нольда не получил широкого распространения в синтетической химии. Среди основных ограничений метода можно выделить низкую селективность процесса с образованием побочных продуктов в результате разложения диазосоединений или за счет образования высокореакционноспособных карбенов, а также взрывоопасность используемых диазосубстратов.



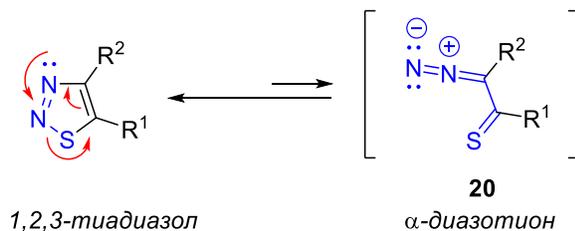
**Схема 10** – Синтез 1,2,3-тиадиазолов модифицированным методом Пехмана и Нольда с использованием триметилсилилдиазометиллития [33]

Таким образом, синтез производных 1,2,3-тиадиазола остается активно развивающейся областью исследований в органической химии вследствие их высокого значения как в синтезе, так и в биологии. Несмотря на широкое применение вышеописанных классических методов, разработка новых, более безопасных синтетических подходов к построению 1,2,3-тиадиазольного ядра, а также усовершенствование классических методов для преодоления таких ограничений, как использование взрывоопасных и нестабильных реагентов и низкая селективность, по-прежнему является актуальной задачей в химии 1,2,3-тиадиазола.

## 1.2. Раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла

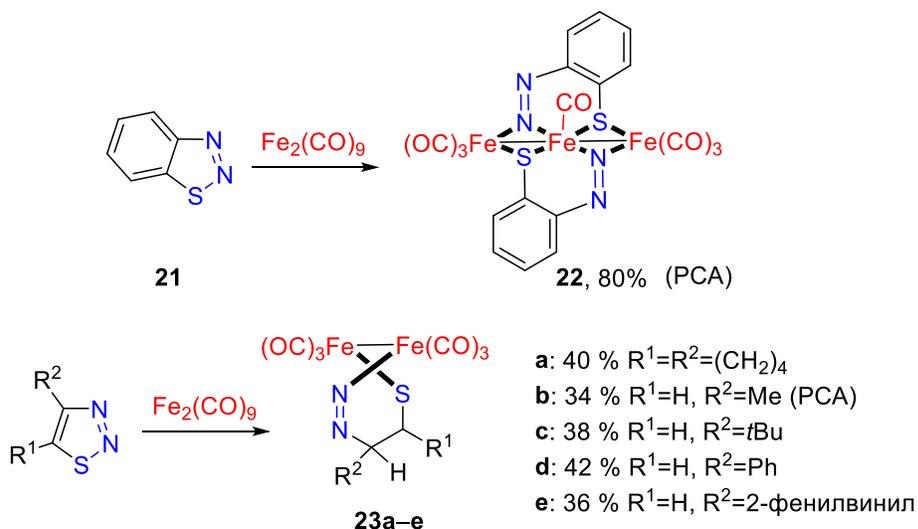
Одной из наиболее важных и интересных особенностей 1,2,3-тиадиазольного цикла является его способность к раскрытию. Несмотря на то, что тиадиазольное ядро содержит три смежных гетероатома в пятичленном кольце и существует в виде стабильного нейтрального

ароматического соединения, оно способно к раскрытию за счет разрыва слабой S–N<sup>1</sup> связи с образованием изомерного α-дiazотиокетона **20** (схема 11).



**Схема 11** – Кольчато-цепная таутомеризация 1,2,3-тиадиазолов

Существование открыто-цепной формы **20** было подтверждено на основании структуры α-дiazотионового комплекса **22**, полученного и выделенного в результате реакции 1,2,3-бензотиадиазола **21** с нонакарбонилдijелезом Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub> (схема 12) [34]. Строение полученного комплекса было однозначно установлено методом рентгеноструктурного анализа и подтвердило раскрытие тиадиазольного кольца посредством разрыва связи между атомами S и N. Позднее были выделены и другие комплексы алифатических α-дiazотионов **23a–e** с Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub> [35].



**Схема 12** – Выделенные комплексы α-дiazотионов с нонакарбонилдijелезом Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub> [34, 35]

Благодаря способности к кольчато-цепной таутомеризации 1,2,3-тиадиазолы проявляют широкий спектр реакционных свойств. С одной стороны, для производных 1,2,3-тиадиазола характерен ряд синтетически значимых перегруппировок, включая перегруппировки Димрота, Корнфорта и Л'аббе (схема 13, слева). С другой стороны, при воздействии высокой температуры,

облучения или сильных оснований тиадиазольное ядро через промежуточное образование  $\alpha$ -дiazотиона **20** способно подвергаться деструкции с элиминированием молекулярного азота, формируя такие высоко реакционноспособные частицы, как  $\alpha$ -тиавинилкарбены **24**, бирадикалы **25**, тиирены **26** и алкинилтиолаты **27** (схема 13, справа). Данные интермедиаты впоследствии могут принимать участие в различных меж- и внутримолекулярных реакциях, генерируя множество новых гетероциклических молекул.

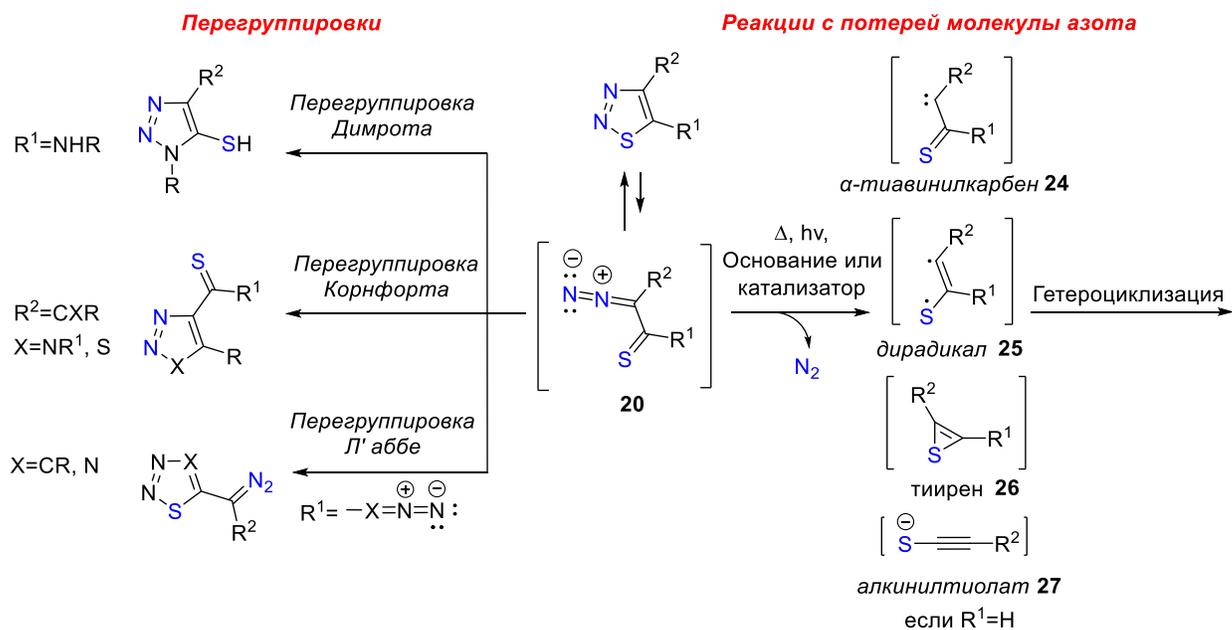


Схема 13 – Многообразие химических превращений 1,2,3-тиадиазольного ядра

### 1.3. Реакции 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота, приводящие к гетероциклическим соединениям

#### 1.3.1. Термически инициируемые реакции 1,2,3-тиадиазолов

Термически инициированное элиминирование молекулы азота приводит к различным интермедиатам, включая тиоацилкарбены, 1,3-дирадикалы и антиароматические тиирены (схема 13), которые, как было показано, образуют широкий спектр продуктов, в том числе гетероциклов. Примером термически индуцированной трансформации с генерацией новых гетероциклов может служить реакция региоизомерных дизамещенных 1,2,3-тиадиазолов **28a** и **28b** при 240 °С в диэтиленгликоле с образованием тиофена **29** наряду с кетоном **30** и дисульфидом **31** (схема 14) [36]. Реакция протекает через промежуточное образование

1,3-бирадикалов **32a,b** и тиирена **33**, находящихся в равновесии (схема 15), что подтверждается аналогичным распределением продуктов **34a** и **34b**, полученных при взаимодействии региоизомерных тиадиазолов **28a** и **28b** с дифенилацетиленом в условиях термолиза.<sup>3</sup>

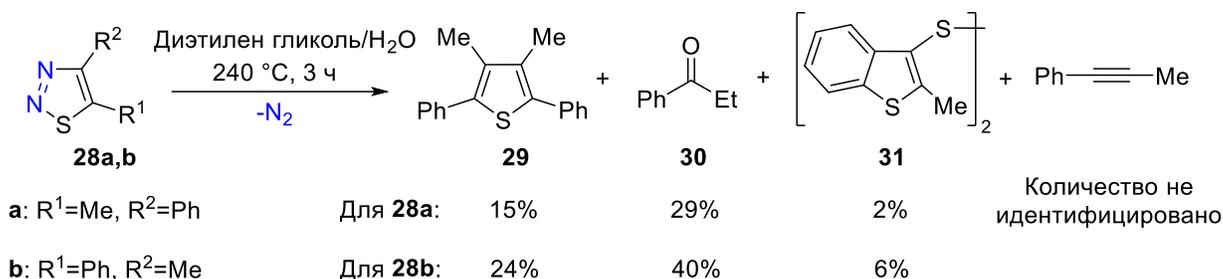


Схема 14 – Термолиз 1,2,3-тиадиазолов **28a,b** [36]

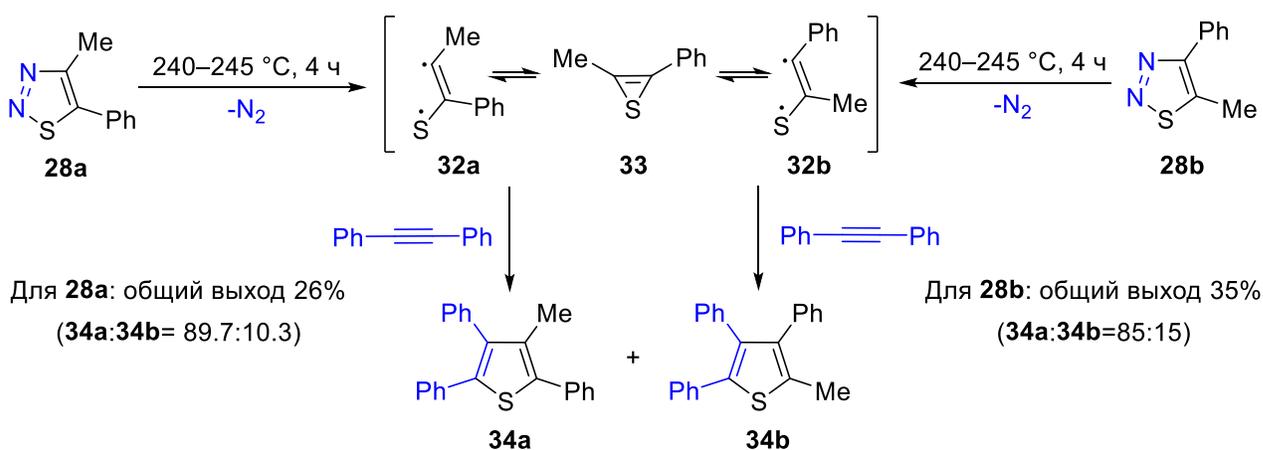


Схема 15 – Термолиз 1,2,3-тиадиазолов **28a,b** в присутствии дифенилацетилена [36]

Предполагается, что образование дисульфида **31** происходит через генерирование промежуточного дитиета **35**, который затем последовательно подвергается гомолитическому разрыву связи S–S, окислительной циклизации и димеризации (схема 16).

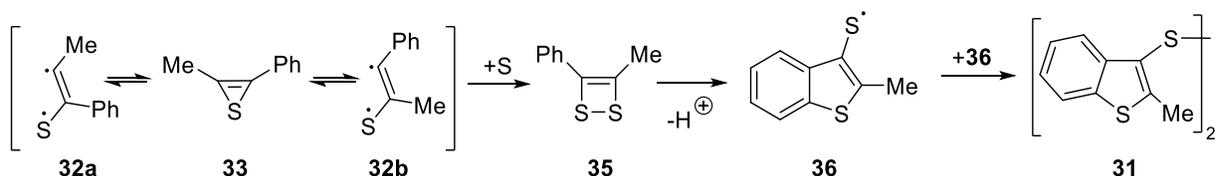
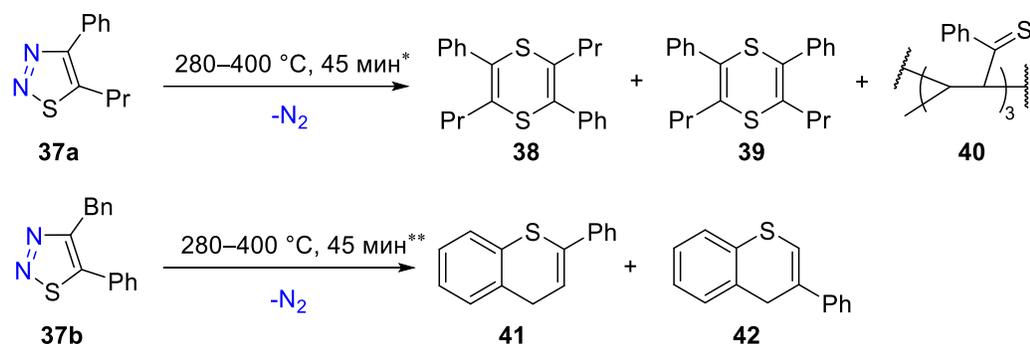


Схема 16 – Предполагаемый механизм образования дисульфида **31** [36]

<sup>3</sup> В результате термолиза также был выделен тетрафенилтиофен, который, как предполагают авторы, образуется в результате реакции дифенилацетилена с высвобожденной серой [36].

Другим примером термического разложения 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота, приводящего к гетероциклическим системам, является импульсивный вакуумный термолиз (ИВТ) ряда 5(4)-алкил-4(5)-фенил-1,2,3-тиадиазолов, описанный группой Катрицкого [37]. Было показано, что 1,2,3-тиадиазолы **37a** и **37b** при ИВТ в диапазоне температур 280–400 °С могут приводить к таким серосодержащим продуктам, как 1,4-дитиины **38** и **39**, тример **40** и смесь бензотионов **41** и **42** (схема 17).

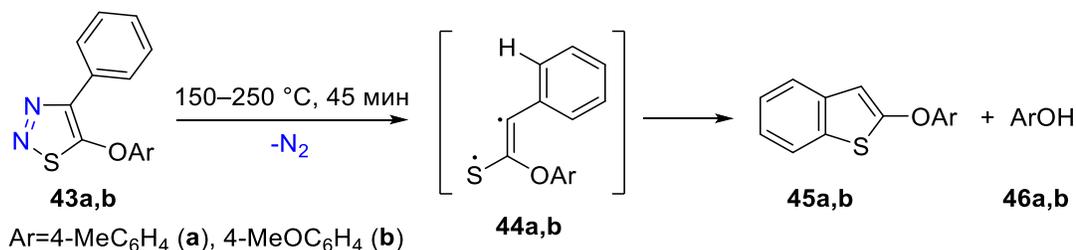


\* Минорные продукты: 1,2,3-тиадиазол, 1-фенил-1-бутин, толуол, акрилонитрил и бензол.

\*\* Минорные продукты: 3-фенилиден, 1,3-дифенилпропин, 1,1'-(2-циклопропен-1-илиден)бисбензол.

**Схема 17** – Импульсивный вакуумный термолиз 1,2,3-тиадиазолов **37a,b** [37]

Термолиз 5-арилокси-4-фенил-1,2,3-тиадиазолов **43a,b** происходит при более низких температурах в диапазоне 150–250 °С с образованием бензотиофенов **45a,b** и фенолов **46a,b** (схема 18) [37]. Образование бензотиофенов объясняется генерацией бирадикалов **44a,b** и их последующим внутримолекулярным внедрением по С–Н связи фенильной группы. Фенольные продукты, вероятно, образуются в результате конкурентного элиминирования радикальных частиц в жестких термических условиях.



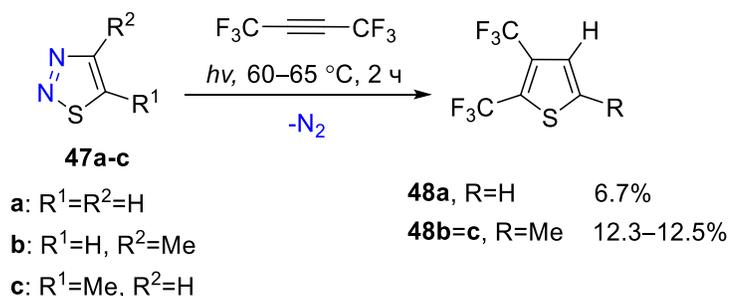
**Схема 18** – Импульсивный вакуумный термолиз 5-арилокси-4-фенил-1,2,3-тиадиазолов **43a,b** [37]

В целом термолиз изначально представлял собой один из наиболее часто используемых методов для инициирования раскрытия 1,2,3-тиадиазольного цикла с последующим

элиминированием молекулы азота, однако данный подход имеет значительные ограничения, основным из которых является низкая селективность из-за неконтролируемой природы образующихся высоко реакционноспособных 1,3-дирадикалов и тиоацилкарбенов. В результате в настоящее время применение термически индуцированных трансформаций 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе крайне ограничено.

### 1.3.2. Фотолитические реакции 1,2,3-тиадиазолов

Исследования, посвященные фотолитическим реакциям 1,2,3-тиадиазолов выявили, что на стадии фотоиндуцированного элиминирования молекулы азота генерируются интермедиаты, аналогичные образующимся в условиях термоллиза. Например, Фонт и коллеги в 1977 году сообщили о фотолизе 1,2,3-тиадиазолов **47a–c** в газовой фазе и представили доказательства промежуточного образования тиирена путем его улавливания в реакции с гексафтор-2-бутином с образованием 2,3-бис(трифторметил)-тиофенов **48** (схема 19) [38]. В то время как соединение **47a** дает в качестве единственного продукта, 2,3-бис(трифторметил)тиофен **48a**, оба изомерных тиадиазола **47b** и **47c** приводят к формированию одного и того же 5-метил-2,3-бис(трифторметил)тиофена **48b**, что предполагает существование равновесия между двумя изомерными 1,3-дирадикалами и промежуточным тииреном (соединение **33**, схема 15).



**Схема 19** – Фотолиз 1,2,3-тиадиазолов **47a–c** в присутствии гексафтор-2-бутина [38]

Ещё один пример фотолитической деструкции тиадиазольного ядра встречается в серии работ Бурджинского, посвященных изучению распада замещенных 1,2,3-тиадиазолов **49a–c** в растворе при помощи спектроскопии нестационарного поглощения – сверхбыстрого метода, позволяющего регистрировать короткоживущие промежуточные частицы [39-41]. Данный метод

позволил обнаружить такие ранее постулируемые интермедиаты, как тиирен **50** и тиокетен<sup>4</sup> **51**, а в случае фотолиза 4-фенил-1,2,3-тиадиазола **49a** выявил образование изомерных 1,3-дителиолов **52** и **52'** (схема 20) [39]. В то же время распад дифенилзамещенного тиадиазола **49b** приводит к сложной смеси продуктов, в том числе 4,5-дифенил-2-(дифенилметилден)-1,3-дителиол **53**, тетрафенилтиофен **54** и дифенилацетилен **55**, а также, предположительно, образованию фенил(2-фенилэтинил)сульфида **56** (схема 20) [39].

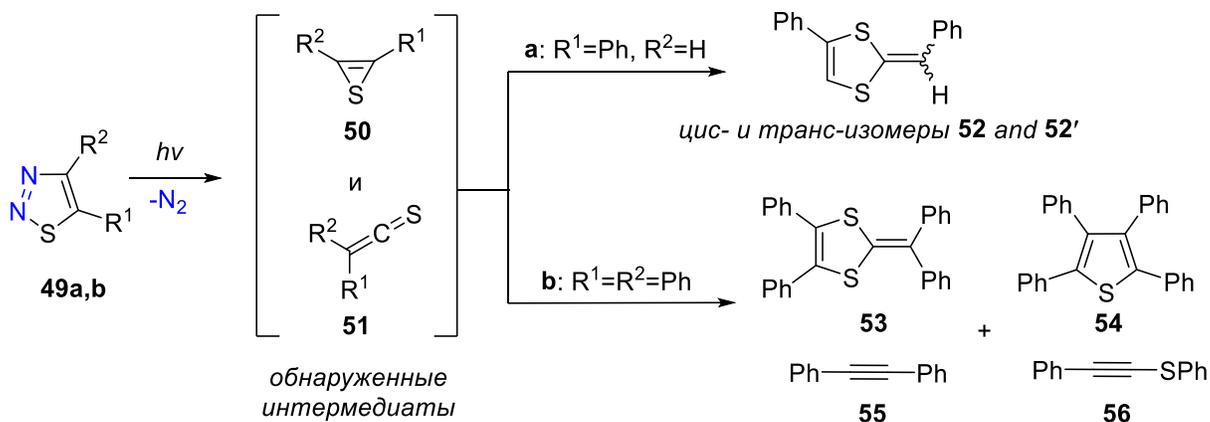


Схема 20 – Продукты фотолиза 1,2,3-тиадиазолов **49a,b** [39]

Интересно, что при фотолитической деструкции диметил-1,2,3-тиадиазол-4,5-дикарбоксилата **49c** в аналогичных условиях единственным обнаруженным интермедиатом был тиирен **57**, быстро подвергающийся димеризации с образованием тетра(метоксикарбонил)тиофена **58** (схема 21) вследствие эффективного блокирования перегруппировки Вольфа благодаря наличию в молекуле двух сложноэфирных групп [40].

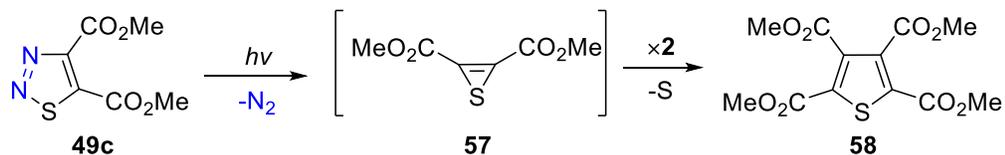


Схема 21 – Фотолитическая деструкция диметил-1,2,3-тиадиазол-4,5-дикарбоксилата **49c** [40]

Приведенные примеры фотоиндуцированных трансформаций, подчеркивают, что, подобно термически индуцированным реакциям, фотохимическое разложение 1,2,3-тиадиазолов требует жестких условий. Источники жесткого УФ-излучения не способны обеспечить

<sup>4</sup> Тиокетен, вероятно, образуется в гетеро-реакции Вольфа в результате согласованного концертного процесса без участия тиокарбена [41].

контролируемую генерацию промежуточных частиц и, как следствие, селективное формирование необходимых продуктов синтеза, что, в свою очередь, препятствует применению фотолиза 1,2,3-тиадиазолов в направленном синтезе гетероциклических систем с высокой эффективностью.

### 1.3.3. Трансаннелирование 5*H*-1,2,3-тиадиазолов, катализируемое основаниями

Известно, что 4-монозамещенные 1,2,3-тиадиазолы **59** способны вступать в реакции с потерей молекулы азота в присутствии таких оснований, как *n*-бутиллитий, *трет*-бутоксид калия или карбонат натрия [18, 19]. Процесс инициируется депротонированием по С5-положению тиадиазольного кольца и сопровождается отщеплением молекулы азота, что приводит к образованию алкин-1-тиолата **60**, находящегося в таутомерном равновесии с тиокетеном **61** при протонировании. Образующиеся таким образом алкинилтиолаты и тиокетены могут затем подвергаться меж- и внутримолекулярным циклизациям с образованием различных гетероциклов (схема 22).

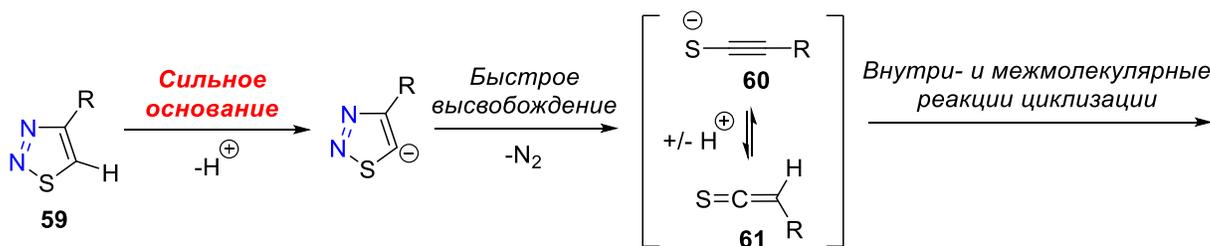
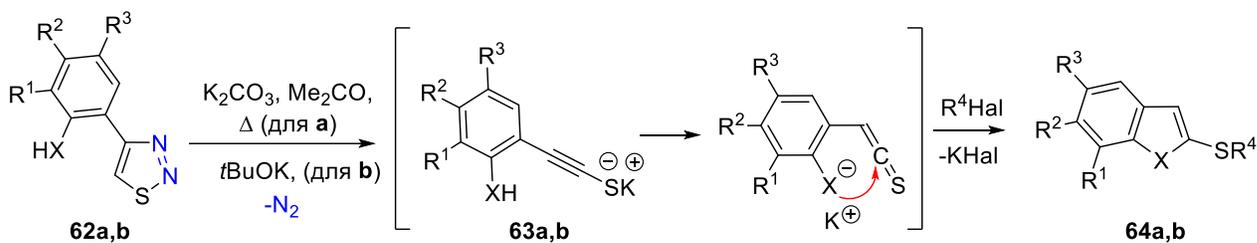


Схема 22 – Общая схема превращений 5*H*-замещенных 1,2,3-тиадиазолов под действием оснований

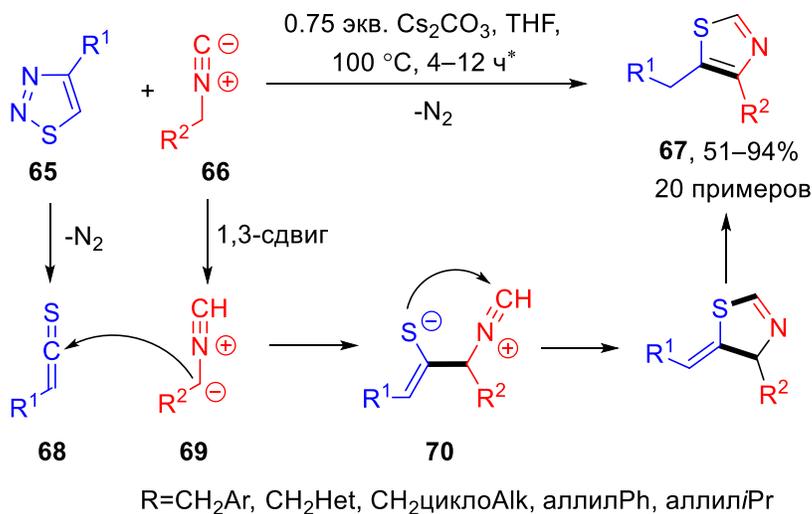
Значительный вклад в развитие реакций гетероциклизации 5*H*-1,2,3-тиадиазолов был сделан Петровым и его коллегами, которым удалось продемонстрировать мощный синтетический потенциал трансформаций тиадиазолов, протекающих с потерей молекулы азота, и их использование в синтезе различных гетероциклических систем, включая 1-бензофураны, индолы, 1-бензотиофены и их более сложные производные [42]. Например, было показано, что 4-(2-*XH*-арил)-1,2,3-тиадиазолы **62a,b**, содержащие нуклеофильные OH или группы NH<sub>2</sub> в *орто*-положении фенильного кольца, способны к внутримолекулярной циклизации в присутствии алкилирующих агентов с образованием 1-бензофуранов **64a** и индолов **64b** (схема 23). Данные превращения катализируются K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и *t*BuOK и протекают через промежуточное образование этилтиолата калия **63a,b**.



For **a** X=O; R<sup>1</sup>=H, NH<sub>2</sub>, Br, I; R<sup>2</sup>=H, OH, Me; R<sup>3</sup>=H, OH, Me, Cl; R<sup>4</sup>=Me, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>, Bn, CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C(O)NHPh,  
 For **b** X=NH; R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H CH<sub>2</sub>C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4, CH<sub>2</sub>C(O)NHC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Me<sub>2</sub>-2,6

**Схема 23** – Внутримолекулярные трансформации 4-(2-*XH*-арил)-1,2,3-тиадиазолов **62a,b** под действием оснований с образованием 1-бензофуранов и индолов [42]

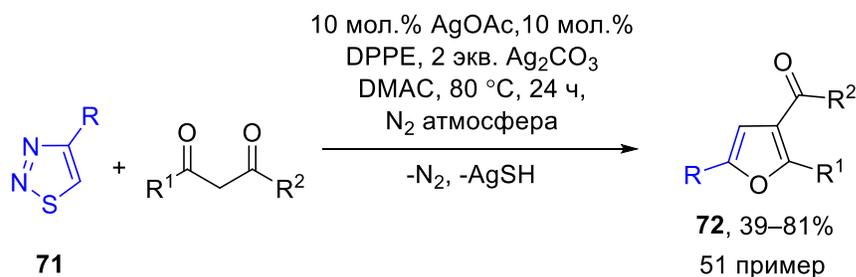
Другим оригинальным примером трансформаций 1,2,3-тиадиазолов, катализируемых основаниями, является сравнительно недавно разработанный синтез 4,5-дизамещенных тиазолов **67** посредством [3+2]-циклоприсоединения 1,2,3-тиадиазолов **65** и изонитрилов **66** [43]. Разработанный метод применим к широкому спектру субстратов и представляет собой первый пример реакции циклоприсоединения тиокетенов и диполей. Предполагаемый механизм включает первоначальное взаимодействие тиокетена **68** и интермедиата **69**, генерированного *in situ* из изонитрилов, с образованием цвиттер-иона **70**, который подвергается внутримолекулярной циклизации и ароматизации с формированием целевых тиазолов **67** (схема 24).



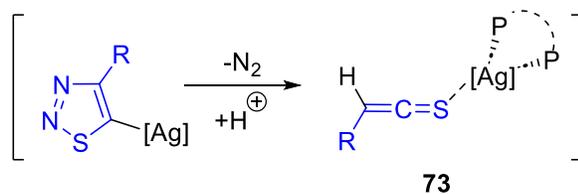
\* В ряде случаев было использовано 10 мол.% TBAI

**Схема 24** – Синтез тиазолов путем [3+2]-циклоприсоединения 1,2,3-тиадиазолов к изонитрилам в присутствии основания [43]

Несмотря на высокую селективность по сравнению с термическими и фотолитическими реакциями, трансформации 5*H*-1,2,3-тиадиазолов, катализируемые основаниями, имеют значительные ограничения. Данный класс реакций часто требует избыточных количеств основания для облегчения депротонирования, а также избыточных количеств сильного нуклеофила для обеспечения быстрого захвата промежуточного тиокетена с целью подавления спонтанной димеризации тиокетена. Для преодоления имеющихся ограничений в 2022 году Фенг предложил альтернативный подход – десульфурующее трансаннелирование, катализируемое серебром, и продемонстрировал его на примере трансформации 4-монозамещенных 1,2,3-тиадиазолов **71** в полизамещенные фураны **72** (схема 25) [44]. Использование Ag(I)-опосредованной C-H-активации 1,2,3-тиадиазолов **71** позволяет медленно высвобождать высокореакционноспособные тиокетены, подавляя побочную димеризацию вследствие сниженной нуклеофильной способности серы в образующемся металлокоординированном тиокетеновом комплексе **73** по сравнению с некоординированным тиокетеном.



*через Ag-опосредованную C-H активацию и промежуточное образование Ag-координированного тиокетена*



R=Ar, винилPh, Het; R<sup>1</sup>=Alk, циклоAlk, CF<sub>3</sub>, Ar, Het;  
R<sup>2</sup>=Ph, CF<sub>3</sub>, CN, Alk, циклоAlk, OAlk, ОциклоAlk

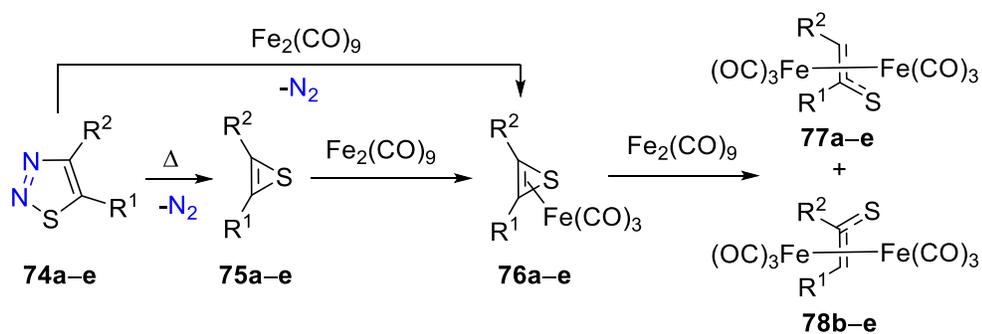
**Схема 25** – Катализируемое серебром трансаннелирование 5*H*-1,2,3-тиадиазолов с 1,3-дикарбонильными соединениями с образованием полизамещенных фуранов [44]

Несмотря на то, что предложенная стратегия открывает новые возможности для дальнейшего изучения реакций металлокоординированных тиокетенов, генерированных из 1,2,3-тиадиазолов, данный подход, как и выше описанные традиционные методы, крайне ограничен и в настоящее время не имеет широкого препаративного значения

в гетероциклическом синтезе, поскольку применим исключительно к 5*H*-замещенным 1,2,3-тиадиазолам.

### 1.3.4. Трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов в условиях катализа соединениями переходных металлов

Деструкция 1,2,3-тиадиазолов с выделением молекулы азота в присутствии соединений переходных металлов была впервые продемонстрирована в 1972 году с использованием нонакарбонилдижелеза. В совместной работе Менте, Риса и Джилкрита было показано, что при нагревании 1,2,3-тиадиазолов **74a–e** с  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  происходит элиминирование молекулярного азота с последующей генерацией винилкарбеноидных комплексов **77a–e** и **78b–e** (схема 26) [45, 46]. В то время как симметричный тиадиазол **74a** дает только один продукт, несимметричные 1,2,3-тиадиазолы **74b–e** приводят к образованию смесей изомерных комплексов, при этом минорный изомер **78** в каждом случае является продуктом перегруппировки. Поскольку участие комплекса железа в инициировании элиминирования молекулы азота в то время не было однозначно установлено, авторы объяснили полученный результат образованием свободных тириенов **75a–e** и их железных комплексов **76a–e** в результате термолиза. Однако, стоит отметить, что доказательства формирования самих тириенов и их комплексов также на тот момент отсутствовали.

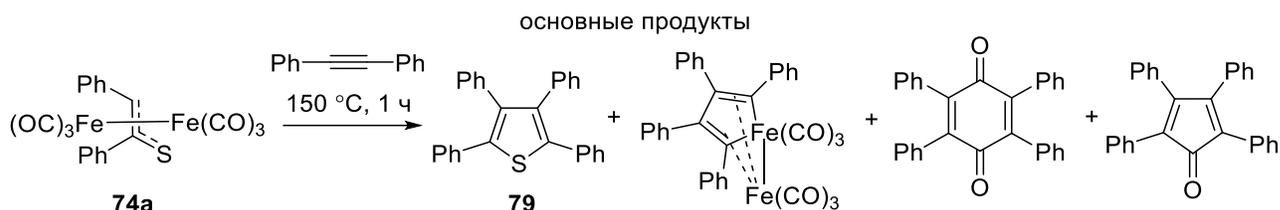


#### ЯМР анализ реакционных смесей

	Исходное соединение	Соотношение между минорным и мажорным изомерами
a: $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ph}$	<b>74b</b>	<b>77b:78b</b> 58:12
b: $\text{R}^1=\text{Ph}$ , $\text{R}^2=t\text{Bu}$	<b>74c</b>	<b>77c:78c</b> <95:5
c: $\text{R}^1=t\text{Bu}$ , $\text{R}^2=\text{Ph}$	<b>74d</b>	<b>77d:78d</b> 69:31
d: $\text{R}^1=\text{Ph}$ , $\text{R}^2=p-t\text{BuC}_6\text{H}_4$	<b>74e</b>	<b>77e:78e</b> 72:28
e: $\text{R}^1=p-t\text{BuC}_6\text{H}_4$ , $\text{R}^2=\text{Ph}$		

Схема 26 – Взаимодействие 1,2,3-тиадиазолов с нонакарбонилдижелезом  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  [45, 46]

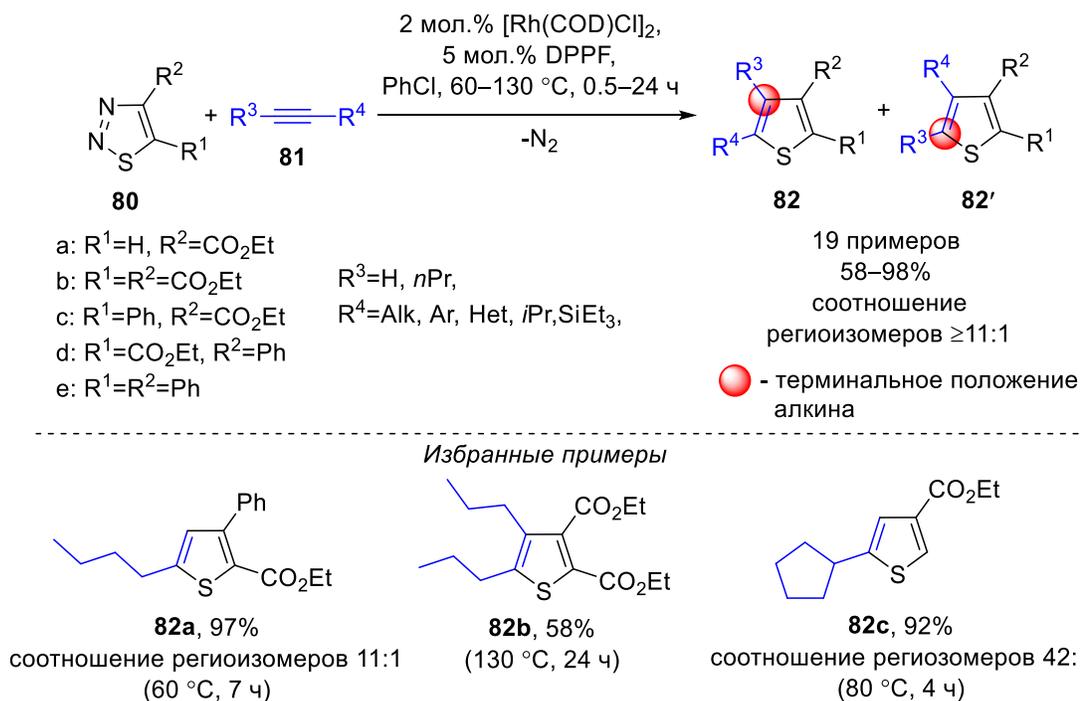
Последующие исследования экспериментально подтвердили участие железа в стадии элиминирования молекулярного азота в результате выделения комплексов  $\alpha$ -диазотионов с  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  (Схема 12) [34, 35]. Также впервые было сделано предположение о том, что первичный эффект нонакарбонилдижелеза заключается в инициировании раскрытия тиадиазольного цикла за счет разрыва связи S–N [47]. Кроме этого была экспериментально показана способность симметричного фенилзамещенного металлокарбеноидного комплекса **74a** вступать в циклоприсоединение с дифенилацетиленом с образованием тетрафенилтиофена **79**, однако реакция протекала с низкой селективностью (схема 27) [48].



**Схема 27** – Взаимодействие комплекса  $\alpha$ -диазотиона **74a** с дифенилацетиленом [48]

Для преодоления низкой хемоселективности и эффективности описанных трансформаций 1,2,3-тиадиазолов в присутствии  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  в 2016 году Геворгян и его коллеги предположили, что подобно диазокарбонильным соединениям и 1,2,3-триазолам, способным в присутствии родиевых катализаторов генерировать родиевые  $\alpha$ -окса- и  $\alpha$ -иминовиниловые карбеноиды, 1,2,3-тиадиазолы также могут служить источниками реакционноспособных родиевых тиавинилкарбеноидов (схема 1, стр. 12) [17]. Впоследствии, исследования показали, что родий действительно может способствовать эффективной и селективной деструкции 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота на примере родий-катализируемого циклоприсоединения 1,2,3-тиадиазолов **80** и алкинов **81** с образованием полизамещенных тиофенов **82** и **82'** (схема 28). В частности, было обнаружено, что именно одновалентный родий Rh(I) в форме  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (где COD – 1,5-циклооктадиен) в комбинации с DPPF лигандом (где DPPF – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен) являются наиболее эффективной каталитической системой для реакции, открывая доступ к целевым тиофенам с высокими выходами в относительно мягких условиях. Любопытно, что катализаторы на основе двухвалентного родия Rh(II), который прежде продемонстрировал высокую эффективность в катализе трансформаций 1,2,3-триазолов [16], оказались неэффективными, равно как и использование стехиометрических количеств  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ .

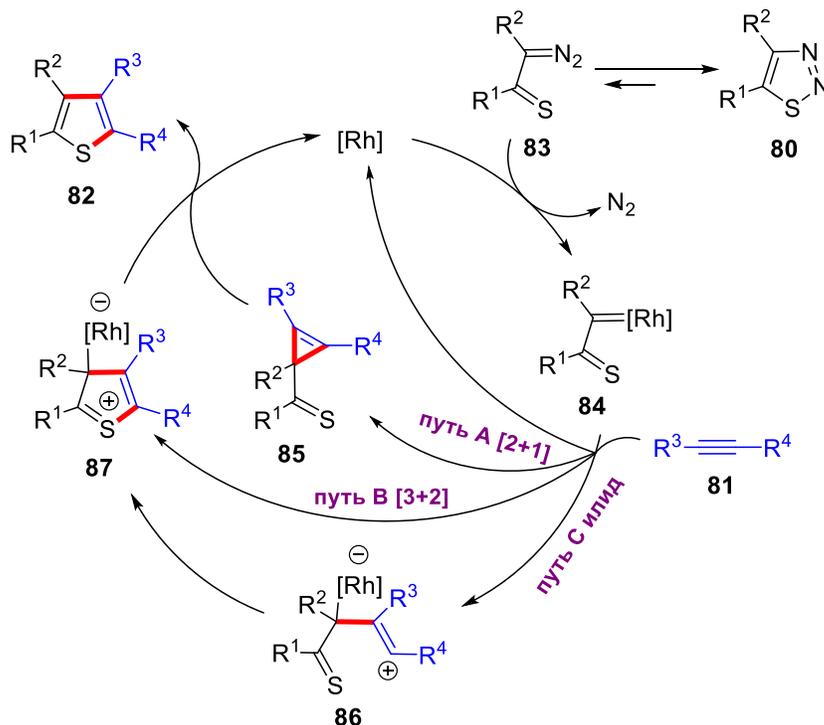
Было показано, что разработанная Rh(I)-катализируемая трансформация 1,2,3-тиадиазолов является высоко региоселективным методом синтеза полизамещенных тиофенов: во всех описанных примерах использования терминальных алкинов заместитель ( $R^4$ , схема 28) региоселективно вводился в положение C5 тиофенового кольца (соотношение 2,3,5-и 2,3,4-замещенных тиофенов  $\geq 11:1$ ). Кроме этого было выявлено, что электроноизбыточные алкины имеют более высокую реакционную способность в данных реакциях, поскольку трансформации тиадиазолов в тиофены в этом случае протекали в более мягких условиях и за более короткое время.



**Схема 28** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов и алкинов [17]

Авторами было выдвинуто предположение о том, что данное превращение (схема 28) протекает через образование Rh-тиавинилкарбеноида **84**, который образуется в результате Rh-катализируемой деструкции открыто-цепной формы 1,2,3-тиадиазола **83** с потерей молекулы азота (схема 29) [17]. Образовавшийся таким образом металлокарбеноид затем реагирует с алкином либо посредством [2+1]-циклоприсоединения через промежуточное образование циклопропена **85** (**путь А**), который изомеризуется в тиофеновый продукт, или через [3+2]-циклоприсоединение (**путь В**) с образованием интермедиата **87**. Альтернативно промежуточное соединение **87** может быть получено посредством нуклеофильной атаки алкина на металлокарбеноид (**путь С**) с образованием илида **86** и последующей циклизации последнего.

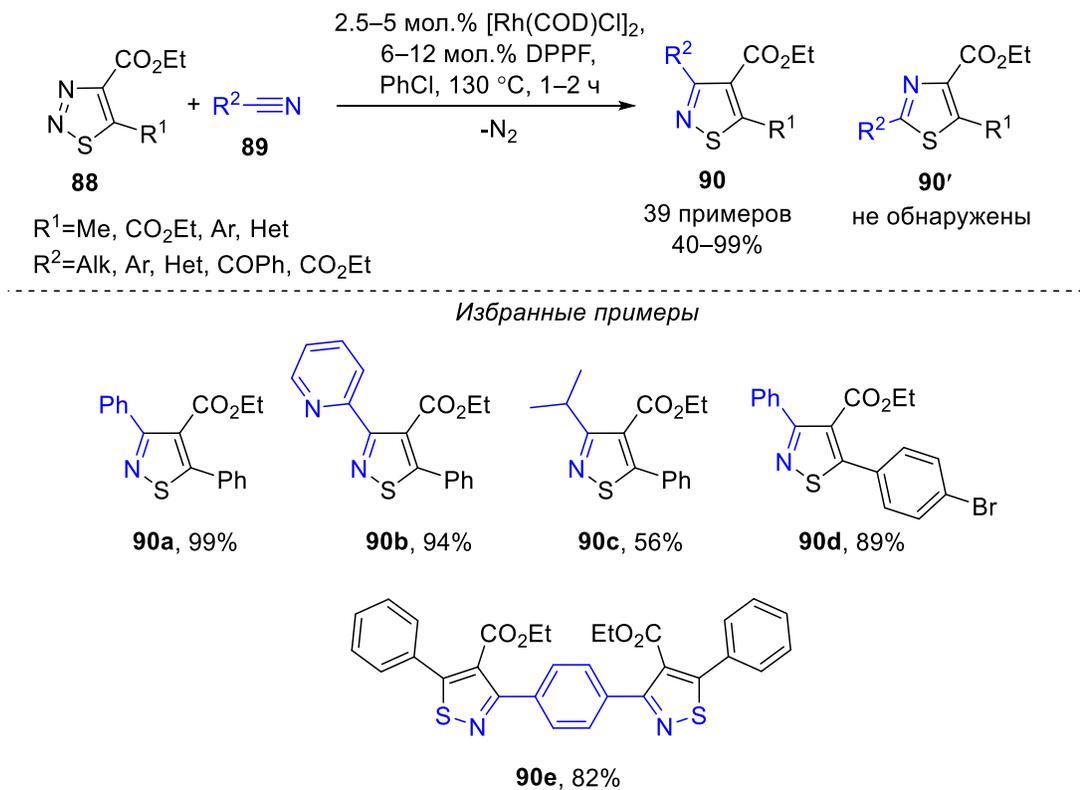
В случае реализации направлений **B** и **C** тиофеновый продукт **82** образуется в результате высвобождения родиевого катализатора из цвиттер-ионного промежуточного соединения **87**.



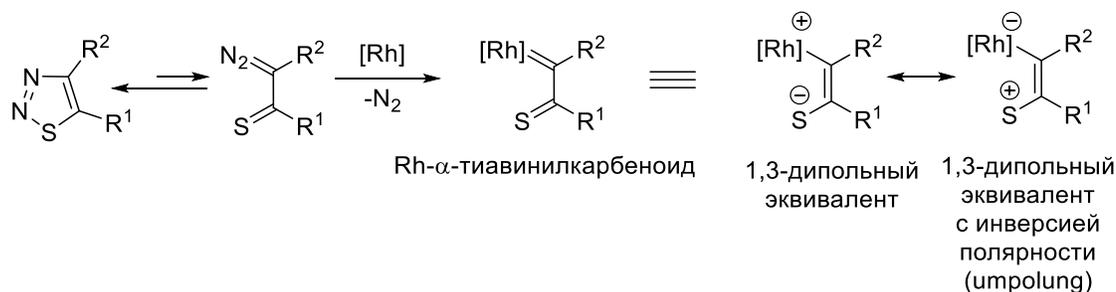
**Схема 29** – Предполагаемые пути протекания Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами [17]

Этот первый пример Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов [17], сопровождающегося элиминированием молекулы азота, открыл новый путь для развития подобных реакций гетероциклизации в рамках химии 1,2,3-тиадиазолов и в последние годы привлек значительное внимание синтетического сообщества. Опираясь на фундаментальную работу Геворгяна, Ли и его коллеги изучили Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов **88** с различными алкил-, арил- и гетероарилнитрилами **89**, показав, что реакция приводит к образованию изотиазолов **90** в качестве единственного продукта (схема 30) [49]. Полученный результат оказался неожиданным, поскольку в ранее описанном трансаннелировании 1,2,3-тиадиазолов с алкинами предполагаемый родиевый тиавинилкарбеноид выступает как 1,3-дипольный эквивалент (схема 31) и, следовательно, реакция с нитрилами должна приводить к тиазолам **90'**. Чтобы объяснить этот неожиданный результат, авторы предположили, что постулируемый  $\alpha$ -тиавинилкарбеноид в отличие от его реакции с алкинами при взаимодействии с нитрилами действует как 1,3-дипольный эквивалент

с инверсией полярности (*umpolung*). Разработанный метод был успешно применен для синтеза широкого круга изотиазолов, в том числе пентаолигомерного ариленового соединения **90e**.



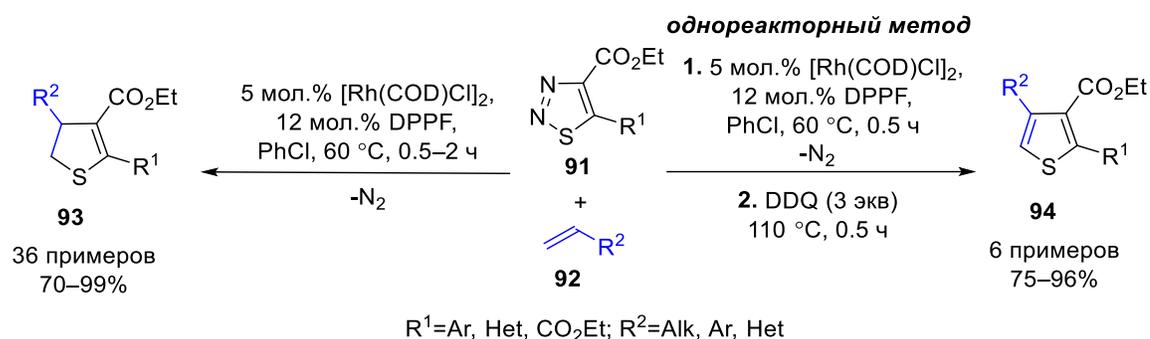
**Схема 30** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с нитрилами [49]



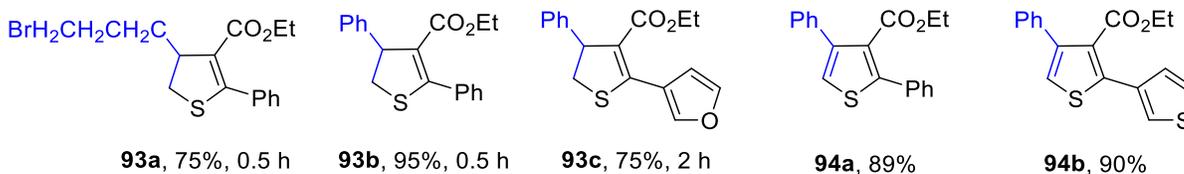
**Схема 31** – Rh-α-Тиавинилкарбеноид и его 1,3-дипольные эквиваленты, генерированные из 1,2,3-тиадиазолов [49]

Впоследствии Ли и его коллеги распространили свои исследования реакционной способности 1,2,3-тиадиазолов, описав региоселективное Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов **91** с алкенами **92** с образованием дигидротиофенов **93** (схема 32) [50]. Несмотря на свою эффективность, метод имеет ограничения, в частности

внутренние и 1,1-дизамещенные алкены, такие как *транс*- $\beta$ -метилстирол,  $\alpha$ -метилстирол и этилакрилат в данном превращении оказались не активны. Подобно трансаннелированию с нитрилами в реакциях с алкенами вместо ожидаемых 5-замещенных дигидротиофенов наблюдалось формирование исключительно 4-замещенных региоизомеров. Помимо этого, авторами был предложен однореакторный метод трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкенами с последующим их окислением посредством DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона) для формирования 2,3,4-замещенных тиофенов **94**. При этом наблюдаемое различие в региоселективности реакций с алкинами, которые дают 2,3,5-замещенные продукты, и алкенами, которые приводят к 2,3,4-замещенным продуктам, авторами не было объяснено.

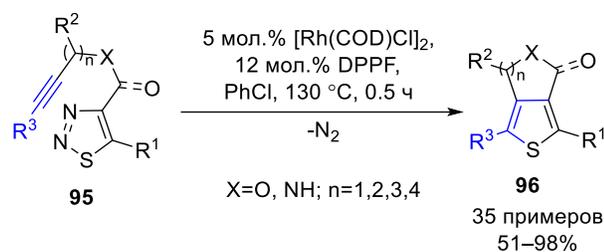


*Избранные примеры*



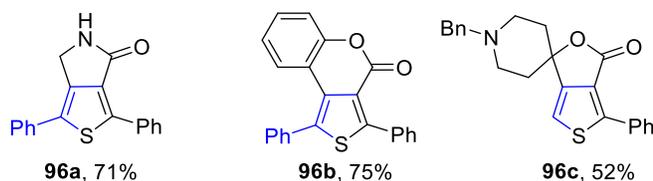
**Схема 32** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с алкенами [50]

В 2017 году группа Ли разработала синтез широкого ряда 5,*n*-конденсированных тиофенов **96** с помощью Rh(I)-катализируемого внутримолекулярного трансаннелирования алкинилтиадиазолов **95**, содержащих эфирные и амидные линкерные группы (схема 33) [51]. Было показано, что реакция протекает за достаточно короткое время в 30 минут и приводит к эффективному образованию целевых конденсированных тиофенов с высокими и умеренными выходами. Более того, разработанная синтетическая методика была успешно применена для синтеза спироциклического конденсированного тиофена **96с**, известного в качестве лиганда, взаимодействующего с белком рецептора  $\sigma_1$  и модулирующего активность рецептора  $\sigma_1$  для лечения неврологических расстройств [52-54].



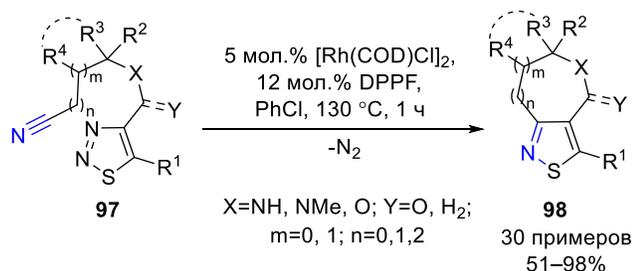
$\text{R}^1=\text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; \text{R}^2=\text{H}, \text{Alk}; \text{R}^3=\text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{TMS}$

*Избранные примеры*



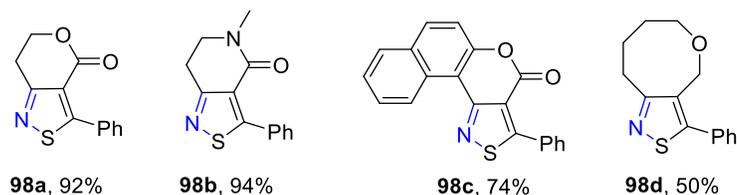
**Схема 33** – Rh(I)-катализируемое внутримолекулярное трансаннелирование алкинилтиадиазолов [51]

Позднее Ли и его коллеги применили аналогичный подход к легкодоступным циантиадиазолам **97**, имеющим эфирный или амидный линкеры, для получения широкого ряда би-, три- и тетрациклических изотиазолов **98** (схема 34) [55]. Полученные изотиазольные продукты подтверждают сделанный ранее исследователями вывод о том, что предполагаемый родиевый тиавинилкарбеноид в присутствии нитрилов действует как 1,3-дипольный эквивалент с инверсией полярности (*umprölung*), проявляя реакционные свойства, противоположные его реакционной способности, наблюдаемой в присутствии алкинов.



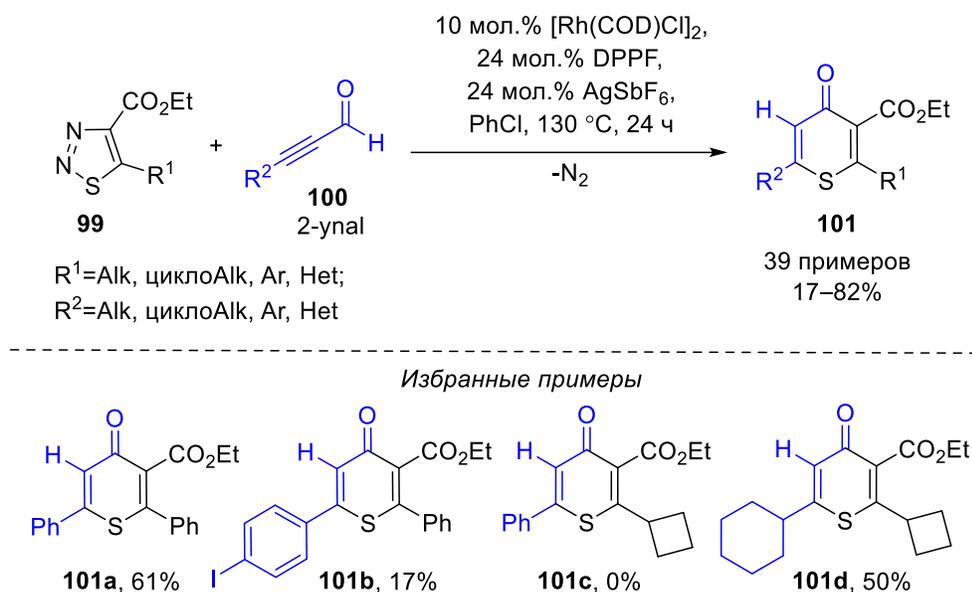
$\text{R}^1=\text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; \text{R}^2=\text{H}, \text{Alk}; \text{R}^3=\text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, p\text{Tol}; \text{R}^4=\text{H}_2$

*Избранные примеры*



**Схема 34** – Rh(I)-катализируемое внутримолекулярное трансаннелирование циантиадиазолов [55]

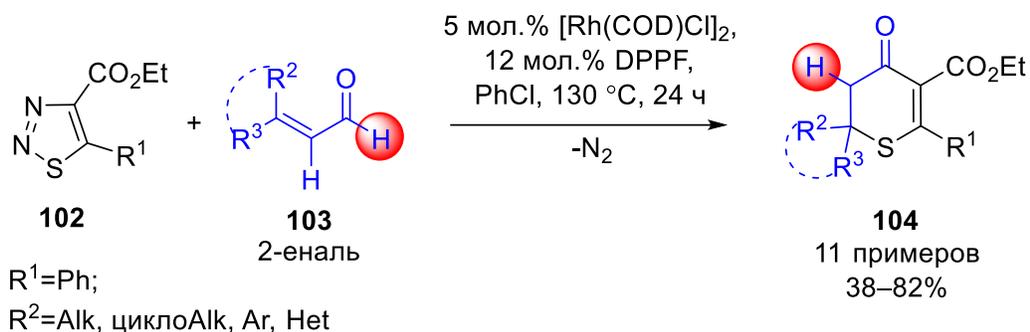
В 2019 году был описан синтез 4*H*-тиопиран-4-онов **101** и 2,3-дигидро-4*H*-тиопиран-4-онов **104** посредством тандема Rh(I)-катализируемого 1,1-гидроацилирования и 6-эндо-триг/диг-циклизации этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов **99** и **102** с алкинил- **100** и алкенил- **103** альдегидами (схемы 35 и 36) [56]. Было выявлено, что это формальное [3+3]-циклоприсоединение сильно зависит от степени стерических затруднений алкиниловых и алкениловых альдегидов, поскольку альдегиды, содержащие объемные группы, дают значительно более низкие выходы целевых продуктов. Важно отметить, что реакции алкенилальдегидов требуют меньшей загрузки катализатора и протекают в отсутствие добавки в отличие от циклоприсоединения алкинилальдегидов из-за высокой активности первых, однако данная закономерность не получила обоснования в представленной работе. Разработанный подход 1,1-гидроацилирования/циклизации оказался применим и для структурной модификации природных соединений, что было успешно продемонстрировано на примере трансформации с участием гормона эстрогена.



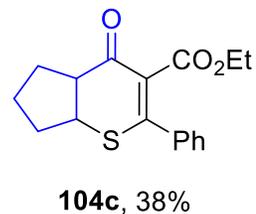
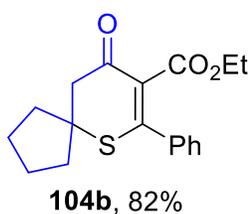
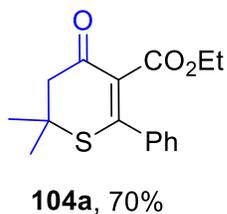
**Схема 35** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с алкинилальдегидами [56]

Для трансаннелирования в присутствии алкинилальдегидов авторами был предложен механизм, согласно которому на первой стадии окислительное присоединение Rh(I) к альдегиду **100** приводит к образованию промежуточного гидроацилродия **105**, который далее реагирует с тиадиазолом **99** с образованием родиевого карбеноида **106** (схема 37) [56]. Последующее миграционное внедрение гидридного лиганда по карбеноидному центру приводит

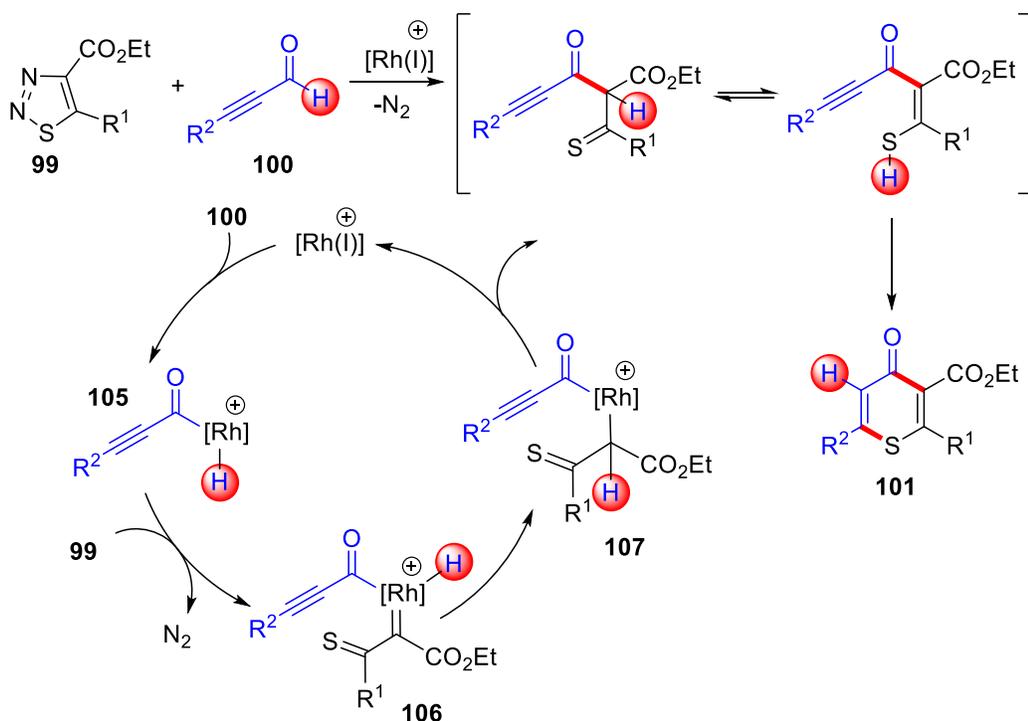
к промежуточному продукту **107**, который претерпевая стадии восстановительного элиминирования и 6-эндо-триг/диг циклизации дает конечный продукт 1,1-гидроацилирования **101**. Авторы данной работы также выдвинули предположение о том, что именно гидриды ацилродия являются ключевыми промежуточными продуктами трансформации, и их образование посредством окислительного присоединения является стадией, определяющей скорость оборота каталитического цикла.



*Избранные примеры*

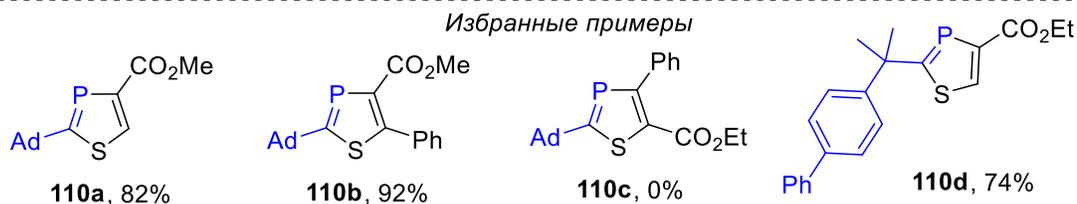
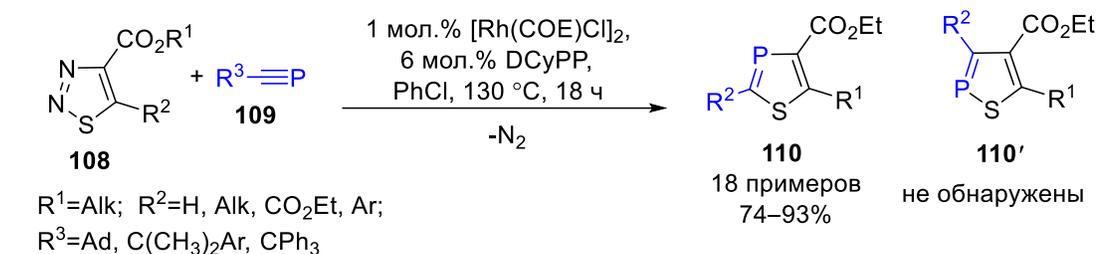


**Схема 36** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с алкенилальдегидами [56]



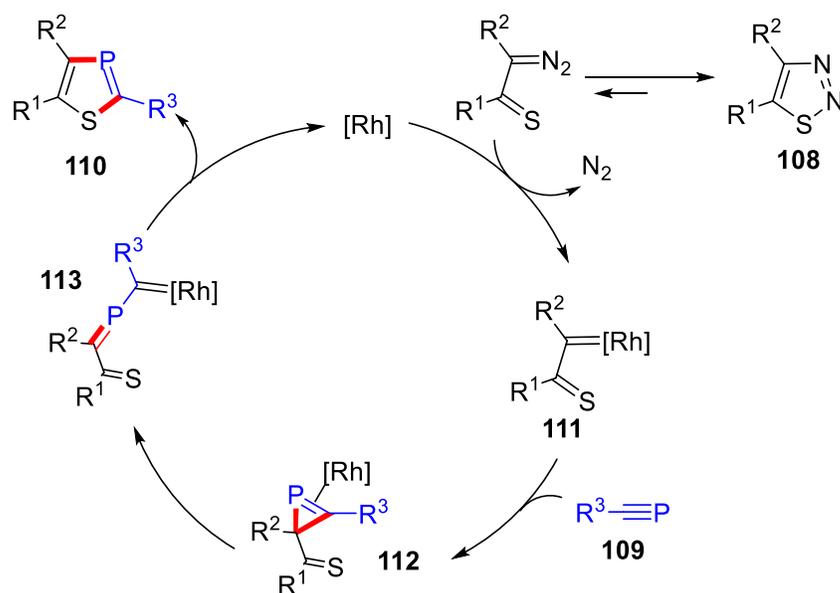
**Схема 37** – Предполагаемый механизм Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинилальдегидами [56]

Новый родий-катализируемый метод синтеза тиафосфолов путем межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов **108** с фосфоалкинами **109** был описан Нишибаяши и Накадзимой в 2020 году (схема 38) [57]. Реакция, катализируемая [Rh(COE)Cl]<sub>2</sub> (где COE – циклооктен) в присутствии DCyPP (1,2-бис(дициклогексилфосфино)этан) лиганда, приводила к образованию производных 1,3-тиафосфола **110** и протекала в соответствии с региохимией, наблюдаемой Геворгяном в случае трансаннелирования с алкинами. Однако, в отличие от реакции с алкинами, приводящей к смеси региоизомеров (соотношение продуктов  $\geq 11:1$ ), трансаннелирование с фосфоалкинами давало исключительно 1,3-тиафосфолы. По мнению авторов работы отсутствие образования изомерных 1,2-тиафосфолов **110'**, вероятно, обусловлено более высокой стабильностью 1,3-тиафосфольного кольца по сравнению с 1,2-тиафосфольным. Кроме этого, авторами было выдвинуто предположение о необходимости наличия сложноэфирной группы в положении 4 тиадиазольного кольца, поскольку, в частности, попытка превратить 4-фенилзамещенный тиадиазол в продукт **110с** не увенчалась успехом. Однако, на наш взгляд для объективного вывода о влиянии различных заместителей в C4-положении гетероцикла на реакционную способность 1,2,3-тиадиазольного ядра, необходимо исследование гораздо более широкого ряда производных.



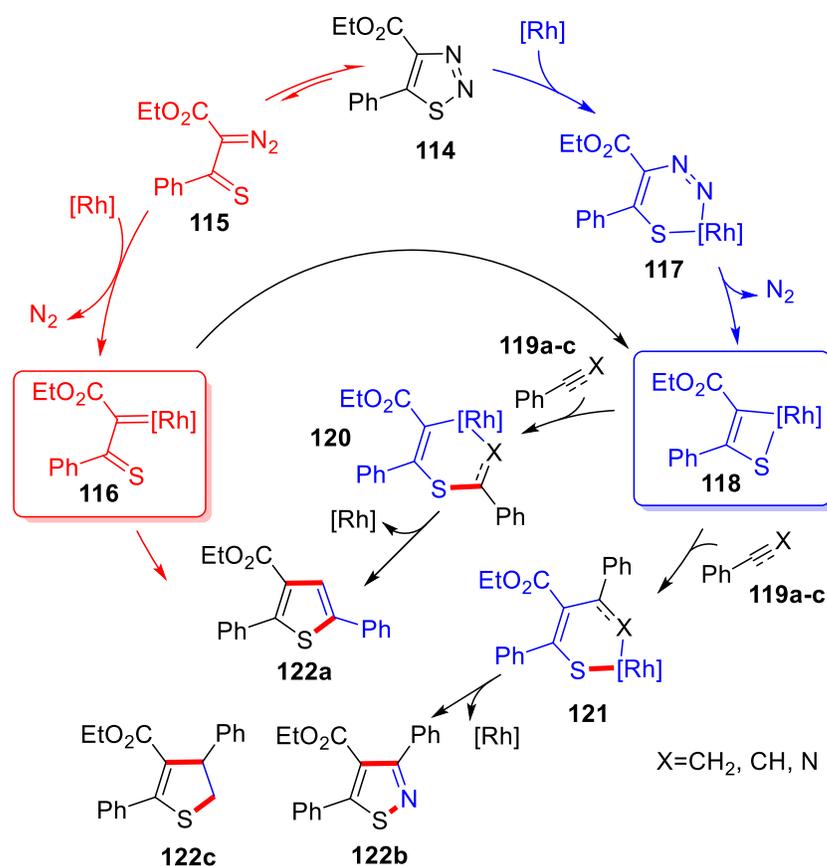
**Схема 38** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с фосфоалкинами [57]

На основании ранее опубликованных исследований, посвященных родий- катализируемым реакциям  $\alpha$ -дiazокарбонильных соединений с фосфоалкинами, данное трансаннелирование включает [2+1]-циклоприсоединение Rh-тиавинилкарбеноида **111** к фосфоалкину **109** с образованием промежуточного соединения 2*H*-фосфирена **112** (схема 39). Последующее раскрытие кольца, катализируемое родием, и циклизация интермедиата **113** дает соответствующий 1,3-тиафосфольный продукт.



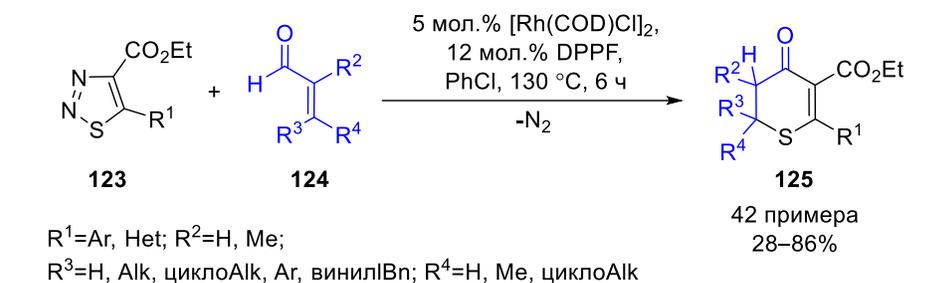
**Схема 39** – Предполагаемый механизм Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с фосфоалкинами [57]

Важной вехой в развитии металл-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов, протекающих с элиминированием молекулы азота, стало теоретическое исследование, проведенное Бао и его коллегами с целью изучения механизма Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов и обоснования различных региоселективностей, наблюдаемых в реакциях с алкинами, алкенами и нитрилами [58]. На основании квантово-химических расчетов группе удалось сделать ряд важных фундаментальных выводов. Во-первых, теоретическая оценка раскрытия цикла 5-фенил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **114** с образованием соответствующего диазотиона **115** показала, что диазоизомер термодинамически нестабилен и раскрытие тиадиазольного цикла, вероятно, инициировано родиевым катализатором (схема 40). Во-вторых, результаты квантово-химических расчетов выявили, что образование предполагаемого Rh(I)-тиавинилкарбеноида **116** маловероятно из-за его высокой энергии и, следовательно, низкой стабильности **116** (схема 40). В то же время была выдвинута гипотеза о том, что истинным ключевым интермедиатом, участвующим в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов, служит четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III) **118**, образование которого является благоприятным процессом как с термодинамической, так и кинетической точки зрения, вероятно, за счет легкого хелатирования атома серы с родием. Наконец, различия в региохимии реакций трансаннелирования с алкинами, нитрилами и алкенами были рационализированы на основании энергии предполагаемых стадий миграционного внедрения и последующего восстановительного элиминирования.

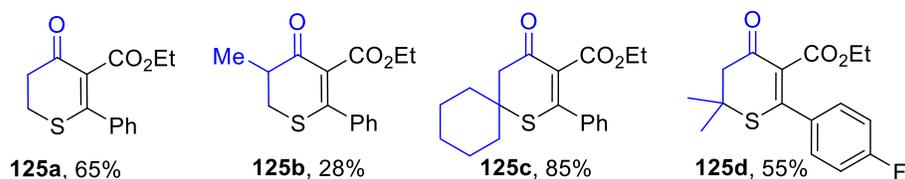


**Схема 40** – Предполагаемые механизмы Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола **114** с фенилацетиленом, бензонитрилом и стирилом, протекающего через образование  $\alpha$ -тиавинилкарбеноида **116** и четырехчленного циклометаллированного комплекса Rh(III) **118** [58]

В 2021 году были расширены границы применимости ранее описанного подхода Rh(I)-катализируемого 1,1-гидроацилирования/циклизации на примере формального [3+3]-трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов **123** со структурно различными алк-2-еналями **124** с целью получения новых 2,3-дигидротиопиран-4-онов **125** (схема 41) [59]. Данная реакция показала хорошую толерантность к широкому ряду функциональных групп и субстратов в оптимизированных условиях в присутствии [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> и DPPF лиганда. Однако присутствие  $\alpha$ -заместителя в алкеналях **124** не благоприятствовало процессу [3+3]-трансаннелирования, приводя к более низким выходам целевых продуктов.

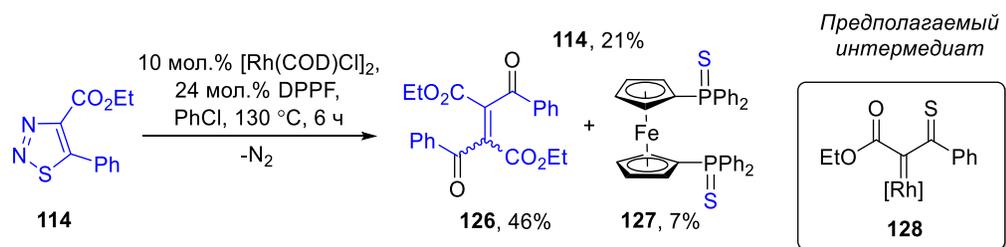


*Избранные примеры*

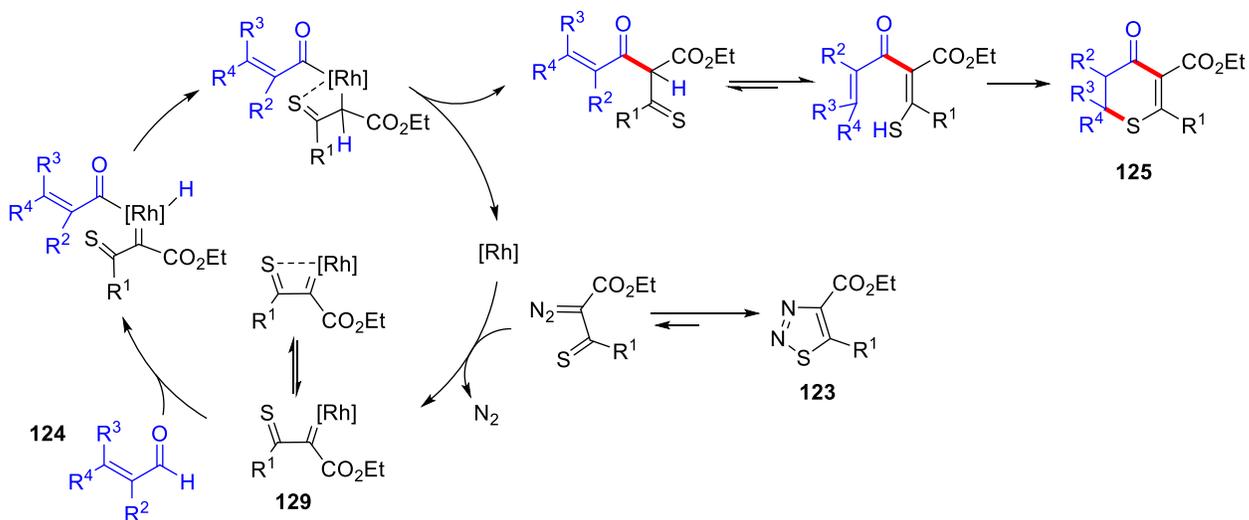


### Схема 41 – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с алк-2-енальми [59]

Важно отметить, что авторы данной работы попытались исследовать природу ключевых промежуточных соединений в этой трансформации, поскольку постулируемый Rh(I)-тиавинилкарбеноид так и не был выделен или охарактеризован. Попытки выделить интермедиаты не увенчались успехом, однако авторам удалось выделить димер карбена **126** и бисфосфиносульфид **127** (схема 42). Авторы предположили, что образование димерного продукта **126** может служить косвенным свидетельством существования ключевого интермедиата именно в форме тиоацилкарбеноида **128**, а не в виде циклометаллированного четырехчленного комплекса Rh(III), предложенного на основании квантово-химических расчетов в исследовании Бао. Впоследствии в результате подробных кинетических исследований авторы пришли к выводу, что механизм данного трансаннелирования отличается от такового для трансформации в присутствии алк-2-иналей (схема 37) и включает образование тиоацилкарбеноидов **129** вместо гидридов ацилродия (схема 43).

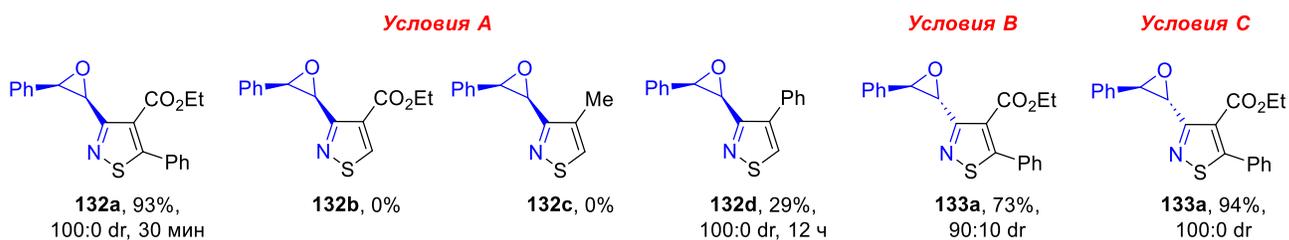
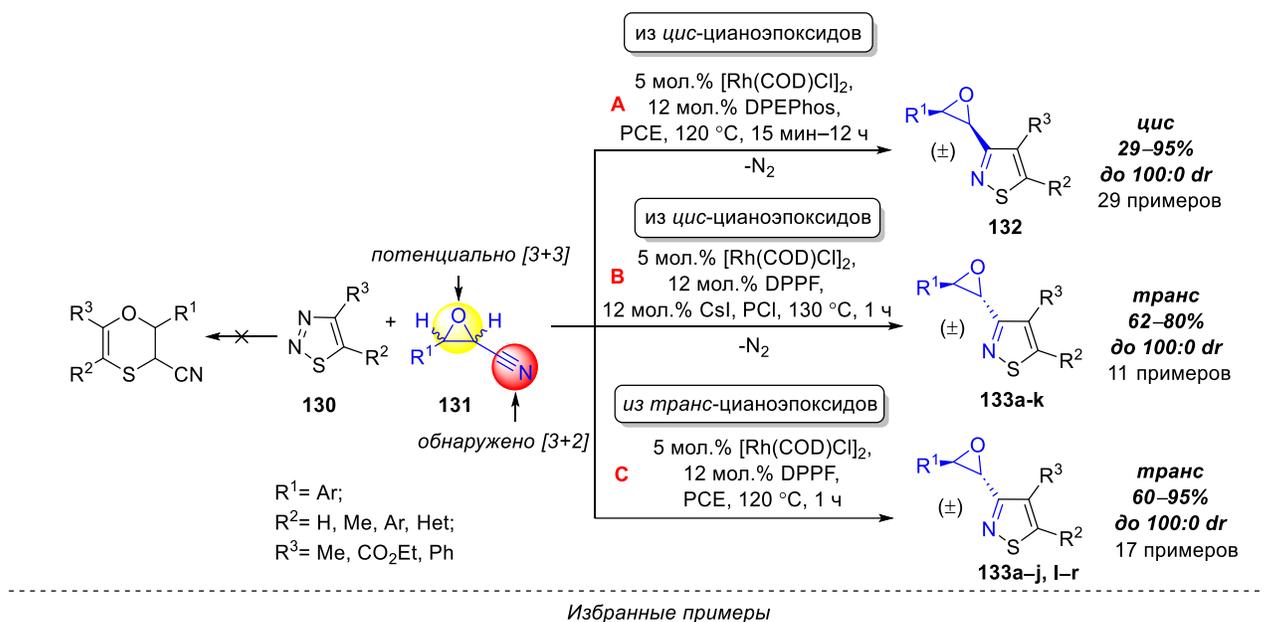


### Схема 42 – Эксперименты по изучению структуры ключевых интермедиатов [59]



**Схема 43** – Предполагаемый механизм Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-триадиазолов с алк-2-енальми [59]

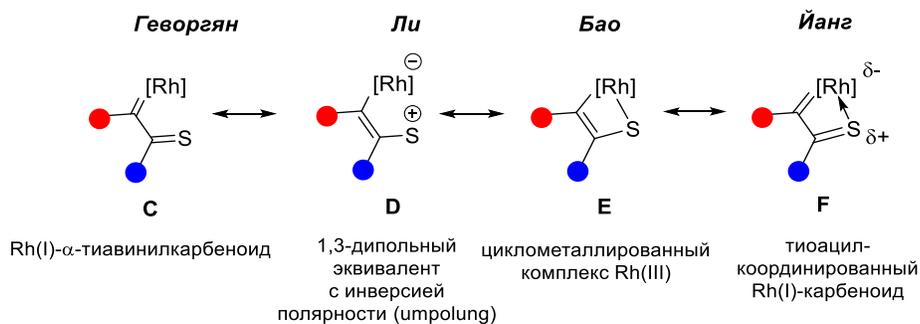
Позже аналогичная группа исследователей разработала высокохемоселективное и диастереоселективное [3+2]-трансаннелирование 1,2,3-триадиазолов **130** с цианоэпоксидами **131** с целью синтеза эпоксифункционализированных изотиазолов **132** и **133** (схема 44) [26]. Было показано, что в присутствии DPEPhos (бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфир) лиганда *цис*-цианоэпоксида вступают в реакцию трансаннелирования с образованием соответствующих *цис*-эпоксиизотиазолов **132**. Напротив, смена DPEPhos лиганда на DPPF позволяет селективно генерировать термодинамически более стабильные *транс*-эпоксиизотиазолы **133a–k**. Это явление было рационализировано с точки зрения кинетической конкуренции между Rh(I)-катализируемым [3+2]-трансаннелированием *цис*-цианоэпоксидов с 1,2,3-триадиазолами и лиганд-катализируемой изомеризацией *цис*-продуктов в *транс*-продукты. В присутствии DPEPhos лиганда трансаннелирование происходит намного быстрее, чем процесс изомеризации. *Цис*-продукты образуются быстро, и своевременное прекращение реакции позволяет предотвратить их изомеризацию и выделить исключительно *цис*-продукты. При использовании DPPF лиганда из-за более низкого соотношения между скоростями процессов трансаннелирования и изомеризации образующиеся *цис*-продукты успевают изомеризоваться, достигая равновесия, при котором более термически стабильные *транс*-аддукты являются основными продуктами. Впоследствии селективность реакции в отношении *транс*-эпоксиизотиазолов была дополнительно улучшена за счет использования *транс*-цианоэпоксидов в условиях С.



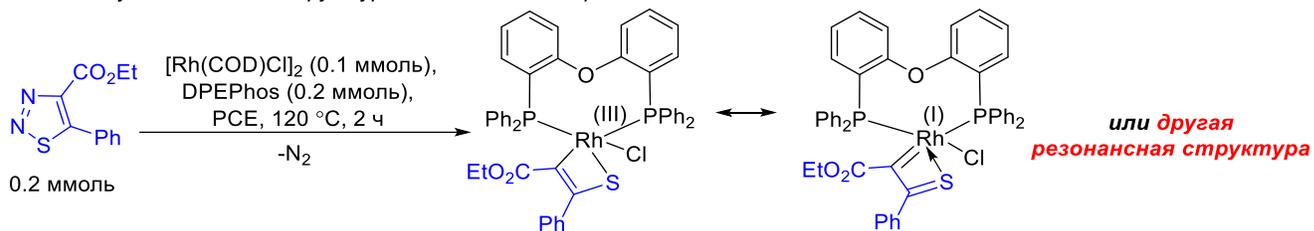
**Схема 44** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с цианозпоксидами [26]

С целью разрешения разногласий по поводу структуры ключевого интермедиата в Rh(I)-катализируемых трансформациях 1,2,3-тиадиазолов авторы предложили использовать для его описания ряд резонансных структур, включая Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноид **A**, предложенный Геворгяном, его 1,3-дипольный эквивалент с инверсией полярности (*umpolung*) **B**, представленный Ли, четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III) **C**, постулируемый Бао. Авторы также предложили Rh(I)-тиоацил-координированный карбеноид **F** в качестве новой промежуточной структуры, предположив, что именно она вносит основной вклад в резонанс. Помимо этого, группа предприняла многочисленные попытки для выделения кристаллов интермедиата для его однозначной характеристики с помощью рентгеноструктурного анализа, однако все усилия не увенчались успехом. Таким образом, на настоящий момент ключевой родиевый интермедиат был зарегистрирован лишь с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (схема 45, внизу).

Предполагаемые варианты структуры ключевого органородиевого интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота



Попытки установления структуры ключевого интермедиата

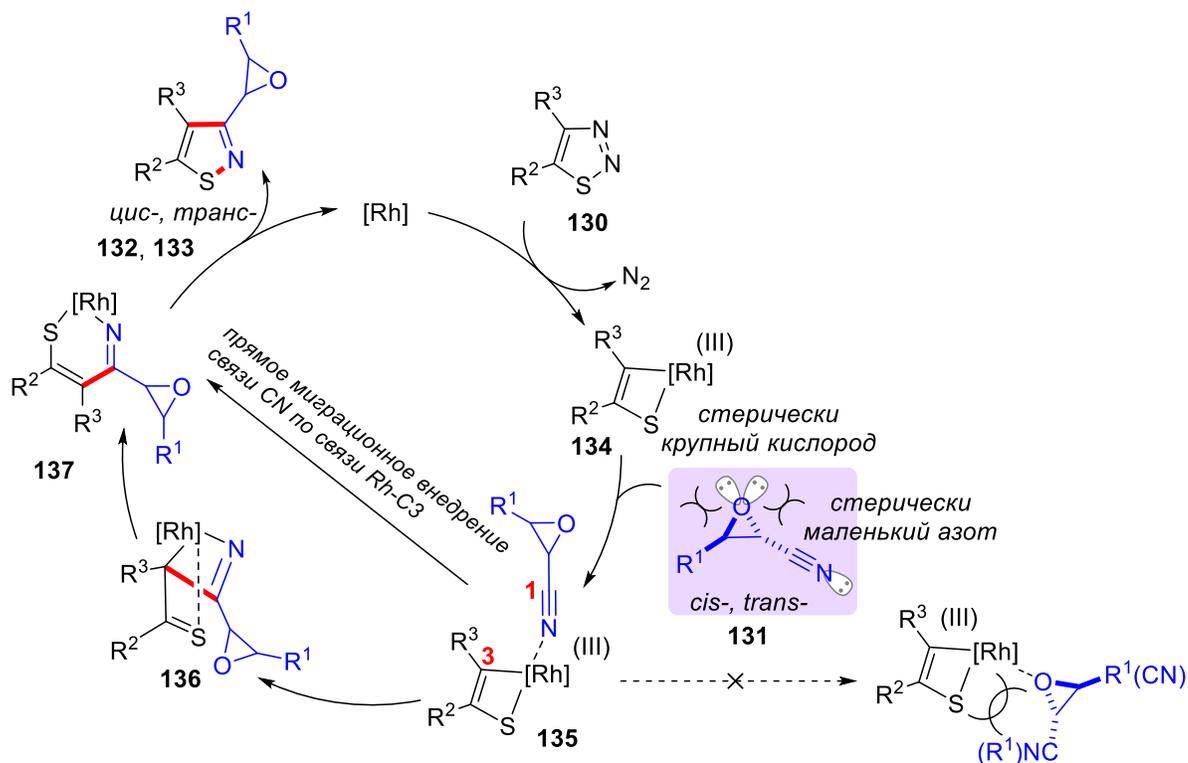


Обнаружено только при помощи высокоразрешающей масс-спектрометрии (HRMS).  
 Однозначная идентификация при помощи рентгеноструктурного анализа не удалась.

**Схема 45** – Ранее предложенные варианты структуры ключевого родийорганического интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота и пример ключевого интермедиата, зарегистрированного с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения [26]

Предполагаемый механизм [3+2]-трансаннелирования между 1,2,3-тиадиазолами **130** и цианоэпоксидами **131** и объяснение наблюдаемой хемоселективности были предложены на основании механизма, ранее представленного Бао и коллегами (схема 46). На первой стадии превращение включает координацию атома азота цианоэпоксида **131** с комплексом Rh(III) **134** и образование интермедиата **135**. Миграционное внедрение атома C1 по атому C3 с последующей изомеризацией **136** в более стабильный пентакоординированный комплекс Rh(III) **137** и восстановительным элиминированием приводят к целевым эпоксиизотиазолам. Поскольку интермедиат **136** термодинамически нестабилен, как показали вычислительные исследования Бао, прямое миграционное внедрение связи C≡N в связь Rh–C3 было предложено в качестве дополнительного пути образования **137**. Хемоселективность в отношении реакции с цианогруппой вместо эпоксидной функции была рационализирована с точки зрения более значительных стерических затруднений вокруг sp<sup>3</sup>-гибридизованного атома кислорода эпоксидного фрагмента, препятствующих координации с циклометаллированным

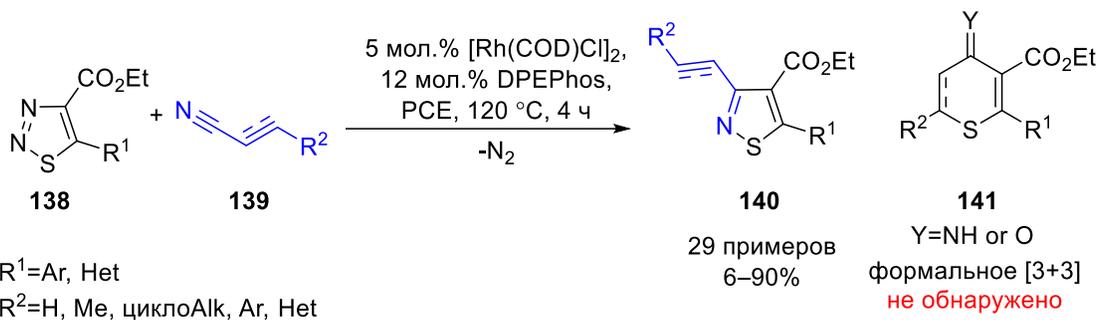
комплексом Rh(III). Более того, электроноакцепторная способность эпоксидной группы значительно улучшает реакционную способность соседней цианогруппы.



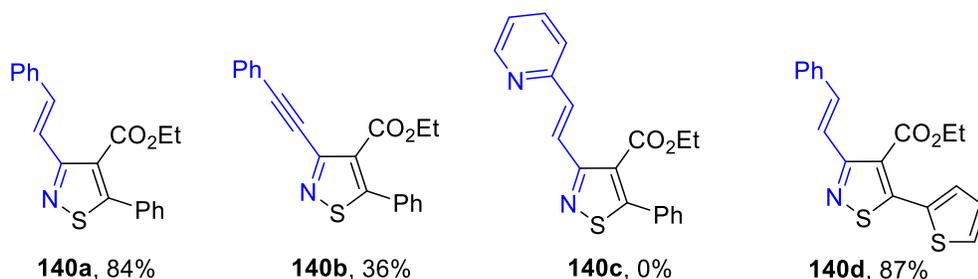
**Схема 46** – Предполагаемый механизм Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с цианоэпоксидами и объяснение наблюдаемой хемоселективности реакции [26]

С целью распространения Rh(I)-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе в 2022 году группой китайских ученых была разработана реакция трансаннелирования этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов **138** с рядом производных акрилонитрила **139** (схема 47) [60]. Реакция была осуществлена в присутствии [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> и DPEPhos и приводила к селективному формированию изотиазолов **140** – продуктов [3+2]-циклоприсоединения, а не [3+3]-аддуктов **141**, аналогичных наблюдаемым в случае ненасыщенных алк-2-еналей и алк-2-иналей. Важно отметить, что (*Z*)-нитрилы продемонстрировали более низкую реакционную способность по сравнению с их (*E*)-изомерами из-за координации между двойной связью в *Z*-конфигурации и атомом Rh, дезактивирующей катализатор. Аналогичные азотсодержащие ненасыщенные соединения, включая линейные, циклические и сопряженные имины, оксимы и карбодиимиды,

не подвергались трансформациям с 1,2,3-тиадиазолами, вероятно, вследствие координации атома азота связи C=N с родием, приводящей к дезактивации катализатора.



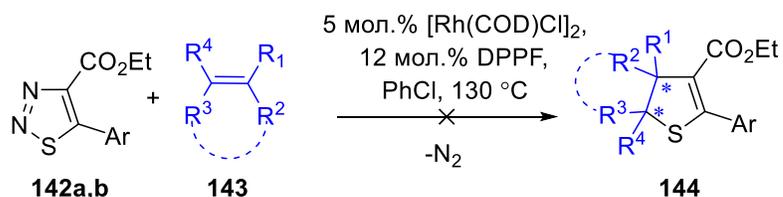
Избранные примеры



**Схема 47** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с алк-2-ен-нитрилами [60]

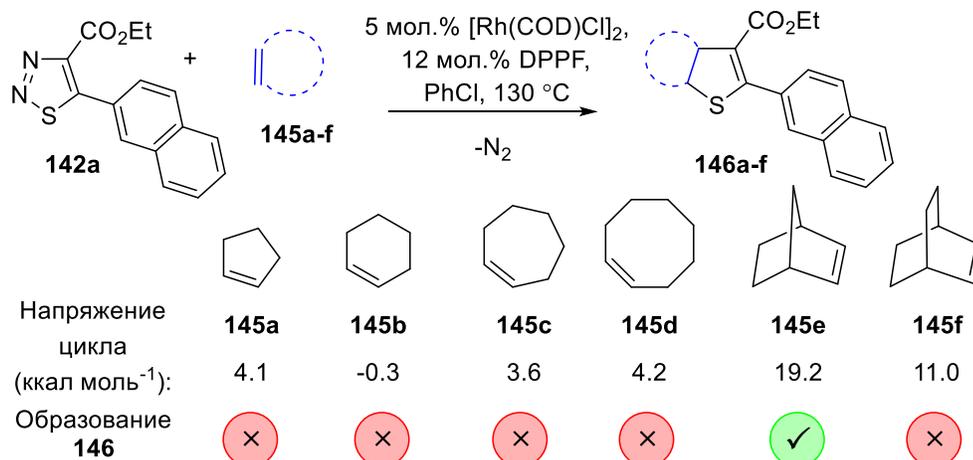
Для расширения круга реакций 1,2,3-тиадиазолов с алкенами Чен с коллегами исследовали [3+2]-циклоприсоединение субстратов **142a,b** к полизамещенным олефинам **143** (схема 48) [61]. В ходе предварительных исследований было выявлено, что ди-, три- и тетразамещенные линейные алкены, как терминальные, так и внутренние, не вступают в подобную трансформацию. В результате авторами была выдвинута гипотеза о том, что отсутствие в данном случае реакционной способности, вероятно, связано со стерическими затруднениями в плоскости C=C связи, препятствующими взаимодействию алкена с родийорганическим интермедиатом (схема 48.1). С целью преодоления выявленной пространственной дезактивации было предложено использовать циклические алкены, склонные к высвобождению напряжения цикла и, следовательно, проявляющие более высокую реакционную способность в реакциях [3+2]-трансаннелирования (схема 48.2). Впоследствии экспериментально было показано, что моноциклоалкены с низкой деформацией цикла **145a–d, f** (от -0.3 до 4.2 ккал моль<sup>-1</sup>) совершенно неактивны, однако норборнен **145e** с высокой деформацией цикла (19.2 ккал моль<sup>-1</sup>) проявляет высокую реакционную способность, что приводит к желаемому результату – продукту **146** почти с количественным выходом (схема 48.2).

1. Обнаруженная пространственная дезактивация ди-, три- и тетра-замещенных линейных алкенов



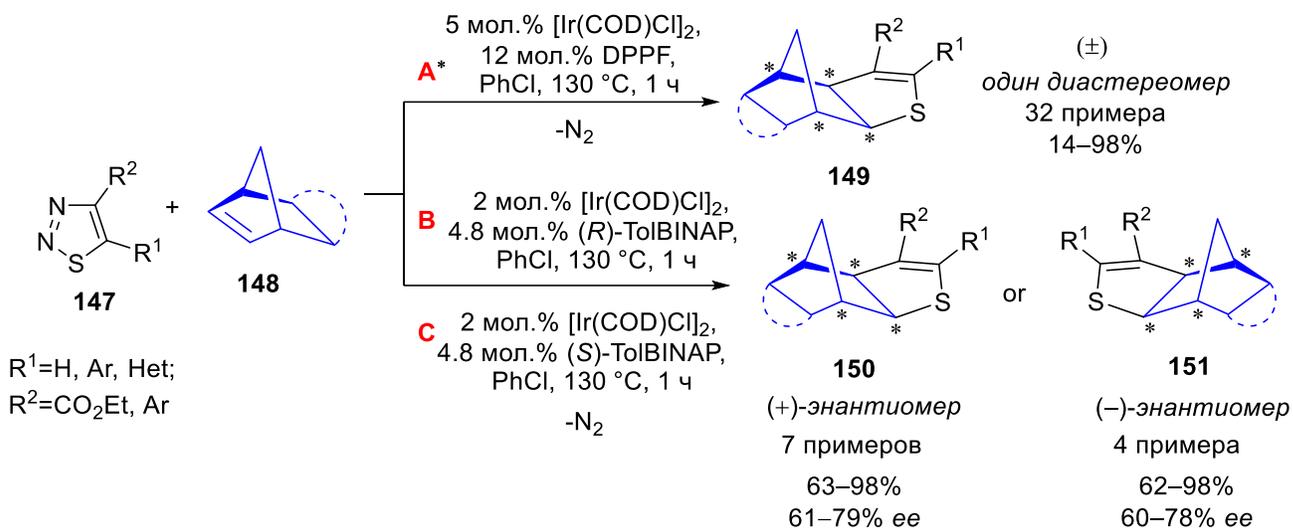
Ar=нафталин-2-ил, Ph

2. Преодоление пространственной дезактивации за счет высвобождения напряжения цикла

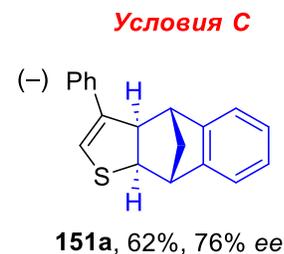
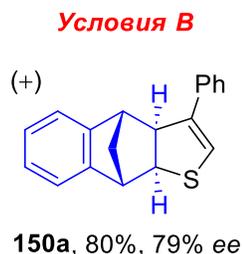
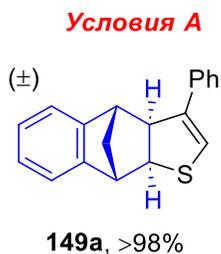


**Схема 48** – Попытки трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с терминальными и внутренними ди-, три- и тетразамещенными линейными алкенами и сравнение реакционной способности алкенов с разной деформацией кольца в трансаннелировании с 1,2,3-тиадиазолом **142a** [61]

Это интересное наблюдение побудило авторов исследовать диастерео- и энантиоселективность [3+2]-трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов **147** с рядом производных норборнена **148** (схема 49). В отличие от ранее описанных реакций 1,2,3-тиадиазолов, в которых каталитически активен был только Rh(I), было показано, что данное трансаннелирование эффективно протекает при катализе как Rh(I), так и Ir(I) в присутствии лиганда DPPF и приводит исключительно к полициклическим *цис*-2,3-дигидротиофенам **149** с высокой диастереоселективностью. Кроме этого, замена ахирального DPPF лиганда на хиральные (*R*)-TolBINAP ((*R*)-(+)-2,2'-*p*-толил-фосфино-1,1'-бинафтил) и (*S*)-TolBINAP лиганды позволила осуществить асимметричный синтез оптически активных 2,3-дигидротиофенов **150** и **151**.



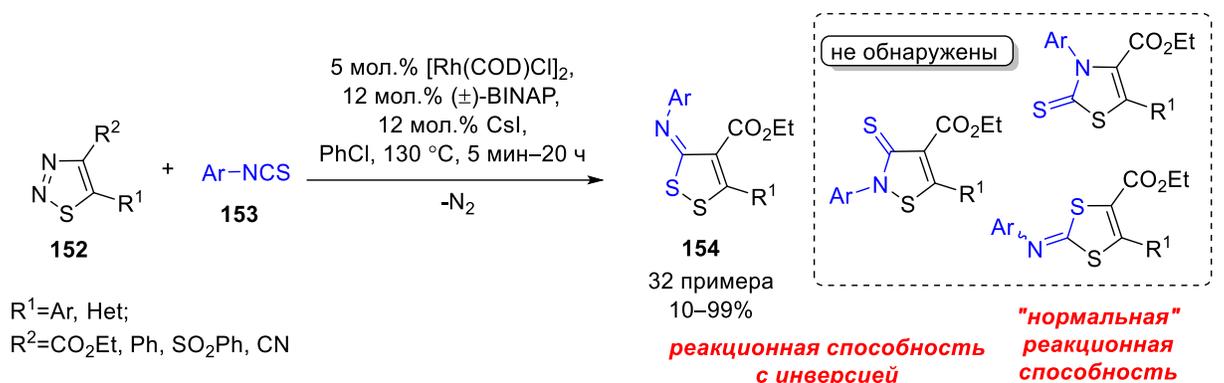
Избранные примеры



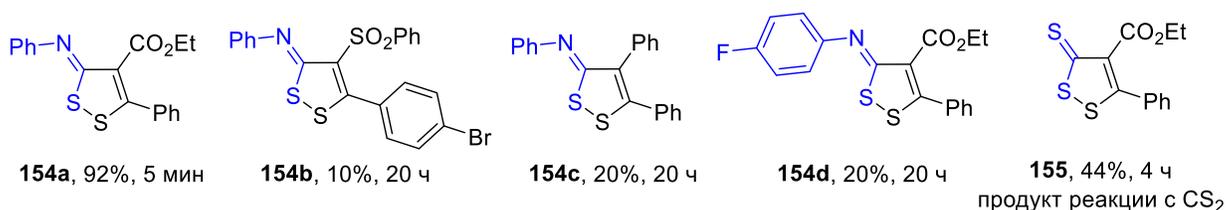
\* некоторые реакции были проведены с использованием DPPF лиганда

**Схема 49** – Ir(I)- и Rh(I)-катализируемые трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с напряженными производными норборнена [61]

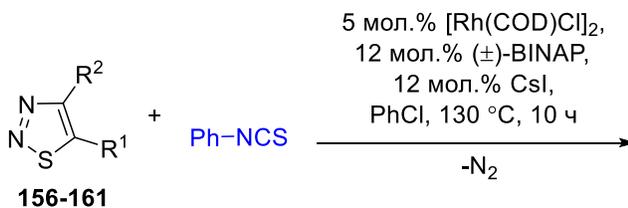
Совсем недавно было показано, что 1,2,3-тиадиазолы **152** могут подвергаться трансаннелированию с изотиоцианатами **153** в условиях катализа Rh(I)/(±)-BINAP в присутствии CsI в качестве добавки (схема 50) [27]. При проведении реакции в присутствии изотиоцианатов было обнаружено, что аналогично превращению с нитрилами тиадиазолы проявляют реакционную способность замаскированных S-электрофильных 1-тиа-1,3-диполей (umpolung), образуя исключительно 1,2-дифуоран-3-ены **154** с высокой стерео- и региоселективностью. В целом было продемонстрировано, что разработанная реакция применима к широкому кругу субстратов, однако 1,2,3-тиадиазолы **156–161** не вступали в трансформацию (схема 51), а среди изотиоцианатов оказались эффективны только арилзамещенные производные.



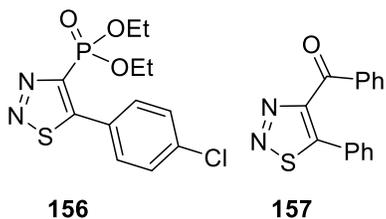
Избранные примеры



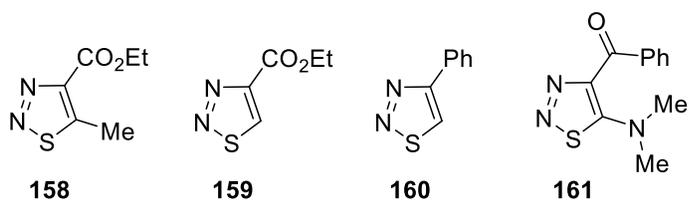
**Схема 50** – Rh(I)-катализируемая трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с арилизоотиоцианатами [27]



1. Реакции не обнаружено



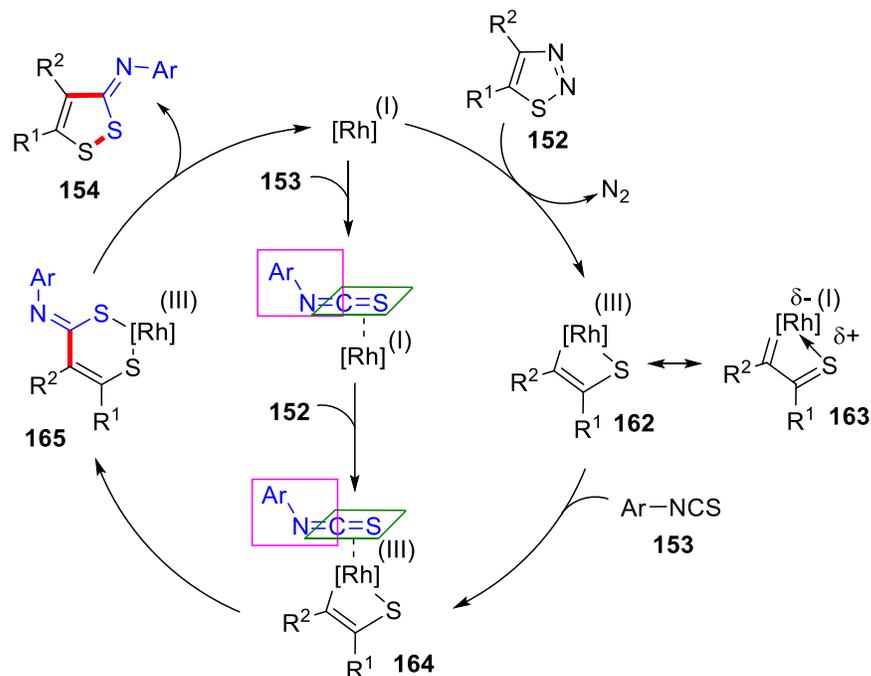
2. Обнаружено разложение тиадиазолов без образования продуктов трансаннелирования



**Схема 51** – Неудачные попытки трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с изотиоцианатобензолом [27]

Предполагаемый общий механизм данной реакции включает окислительное присоединение 1,2,3-тиадиазолов к родиевому катализатору с потерей молекулы азота и образованием циклометаллированного родийорганического интермедиата **162**, который, как предполагается, находится в равновесии с тиоацилкоординированным Rh(I) карбеноидом **163**

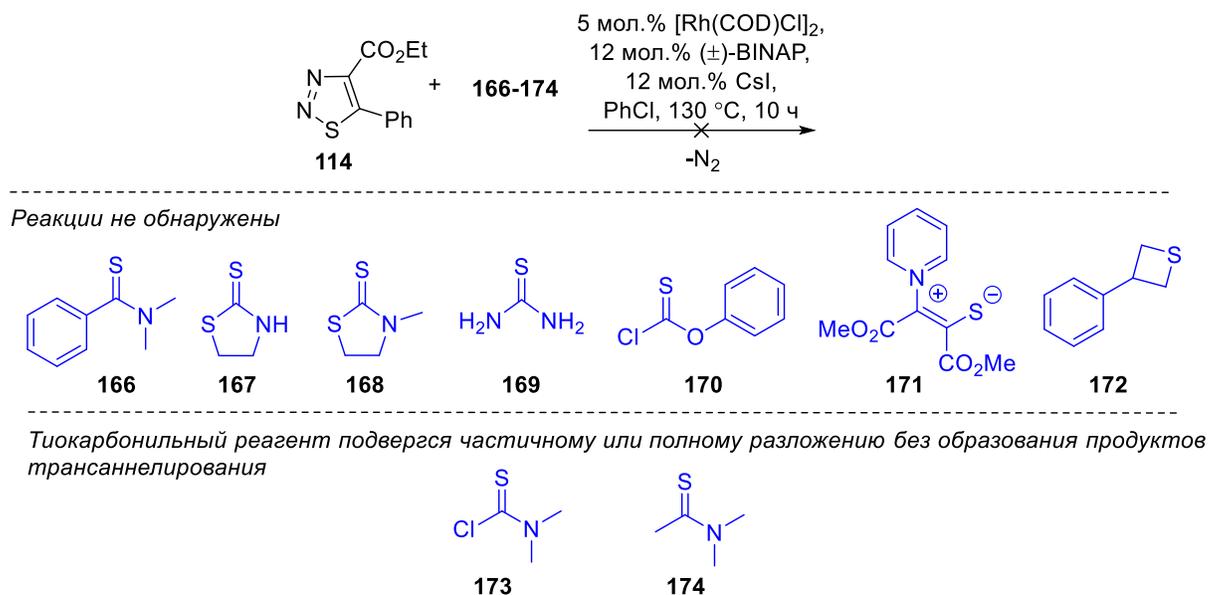
(схема 52). Последующая  $\pi$ -координация изотиоцианатов **153** с карбеноидом **162** приводит к образованию комплекса **164**. В качестве альтернативы промежуточное соединение **164** может быть образовано путем первоначальной  $\pi$ -координации изотиоцианатов с родиевым катализатором и последующим окислительным присоединением при взаимодействии с триадиазолами **152**. Далее миграционное внедрение изотиоцианатного фрагмента C=S в связь Rh–C дает соединение **165**, которое подвергается восстановительному элиминированию с образованием продуктов **154**. Наблюдаемая региоселективность на стадии миграционного внедрения объясняется координацией родиевого катализатора с более нуклеофильным C=S фрагментом изотиоцианатов нежели с менее нуклеофильной C=N связью. При этом наблюдаемая реакционная способность 1,2,3-триадиазолов «с инверсией» в присутствии изотиоцианатов не получила обоснования в данной работе.



**Схема 52** – Предполагаемый механизм Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-триадиазолов с арилизоцианатами [27]

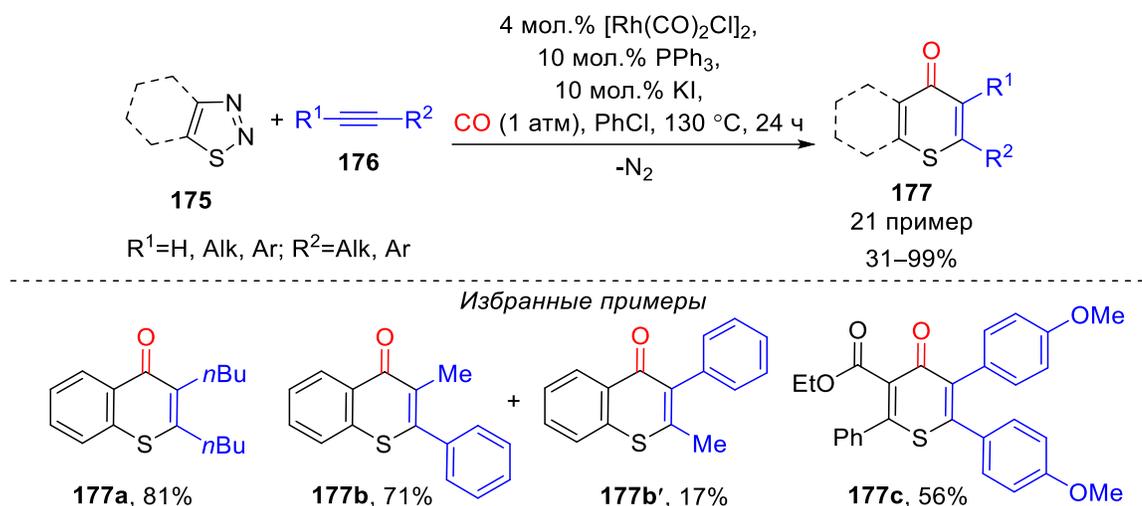
Стоит отметить, что попытки данной группы разработать реакции гетероциклизации с другими тиосоединениями не увенчались успехом (схема 53) [27]. Так, например, при использовании тиоамидов **166–169**, *O*-фенилового эфира хлортиоугольной кислоты **170**, пиридиния 1,4-цвиттерийного тиолата **171**, а также 3-фенилтиэтана **172** какого-либо превращения не наблюдалось. В случае *N,N*-димилтиокарбамоилхлорида **173**

и *N,N*-диметилтиоацетамида **174**, несмотря на их исчезновение в ходе реакции, никаких продуктов обнаружено не было.



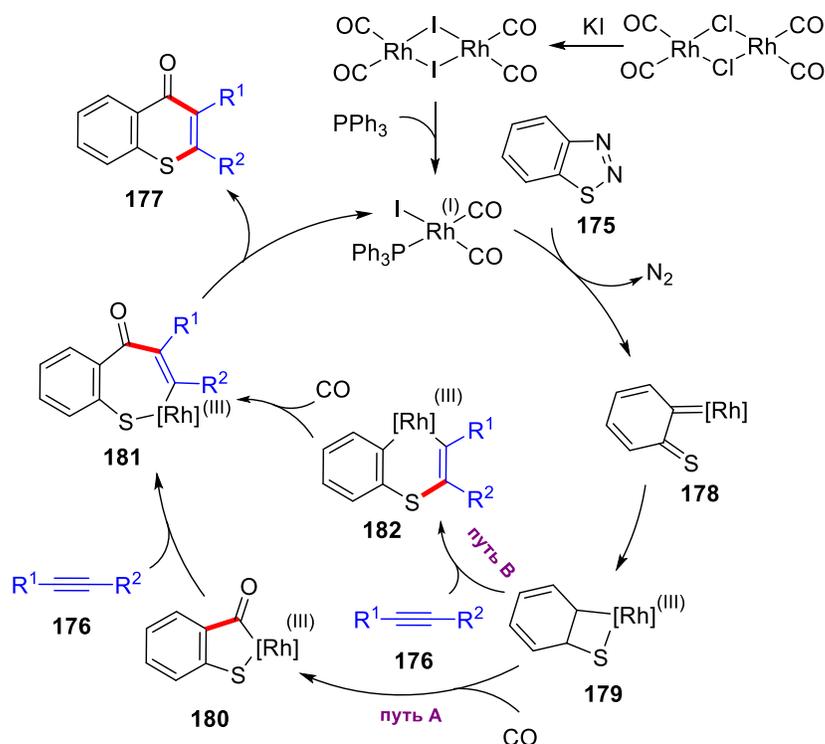
**Схема 53** – Неудачные попытки трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола **114** с другими тиореагентами [27]

Последний на настоящий момент пример трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов, протекающего с элиминированием молекулы азота, в условиях катализа переходными металлами представляет собой трехкомпонентное циклоприсоединение 1,2,3-бензотиадиазолов **175**, СО и алкинов **176** для эффективного построения тиохромононов **177** (схема 54) [62]. В этом случае трансформация с терминальными алкинами приводила к 2,3,5-замещенным региоизомерам, что согласуется с данными, ранее представленными Геворгяном и коллегами (схема 28, стр. 31). Было обнаружено, что обычно используемая комбинация  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  и DPPF менее эффективна в атмосфере СО. По этой причине для осуществления реакции был использован предварительно синтезированный катализатор  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ .



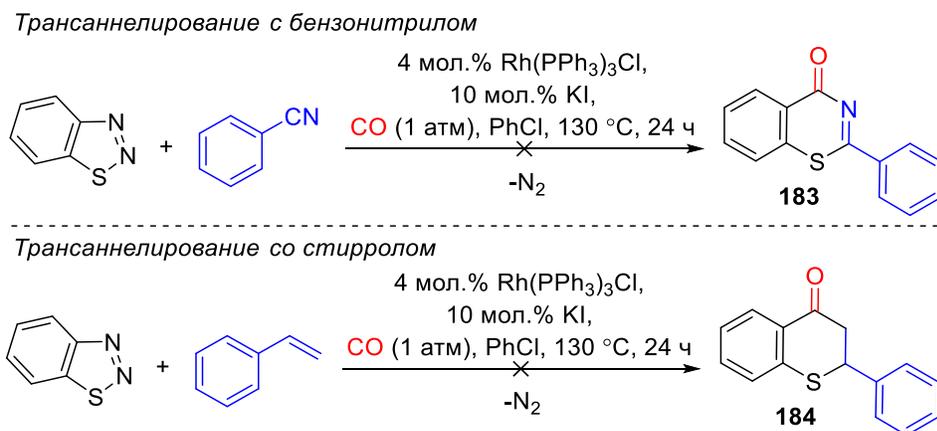
**Схема 54** – Rh(I)-катализируемое карбонилирование 1,2,3-тиадиазолов алкинами, протекающее с элиминированием молекулы азота [62]

Механизм данной реакции включает образование высоко реакционноспособного комплекса  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{PPh}_3\text{I}$  и четырехчленного циклометаллированного интермедиата **179** (схема 55). Авторы работы также предположили, что **179** может быть результатом быстрой  $4\pi$ -электроциклизации первоначально образованного карбена **178**. Образовавшийся родийорганический интермедиат **179** затем может подвергаться миграционному внедрению либо с  $\text{CO}$  (**путь А**), либо с алкином (**путь В**). Согласно направлению **А** внедрение  $\text{CO}$  далее приводит к образованию ацилродиевого комплекса **180**, а последующее присоединение алкина дает семичленный родиевый комплекс **181**. Далее реакция завершается стадией восстановительного элиминирования, приводя к целевому тиохромену **177**. В то же время реакция может следовать альтернативному направлению **В**, по которому стадия миграционного внедрения алкина может происходить до внедрения  $\text{CO}$  (**путь В**), приводя к шестичленному родиевому комплексу **182**, который затем подвергаясь внедрению  $\text{CO}$ , превращается в интермедиат **181**.



**Схема 55** – Вероятный механизм Rh(I)-катализируемого карбонилирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами [62]

Интересно отметить, что в отличие от реакции с алкинами карбонилирование в присутствии бензонитрила и стирола в оптимизированных условиях не протекало (схема 56). Даже дополнительный скрининг родиевых прекатализаторов и лигандов не привел к образованию целевых продуктов **183** и **184**. Попытки выделить ключевой родийорганический интермедиат также не увенчались успехом.



**Схема 56** – Попытки проведения Rh(I)-катализируемого карбонилирования 1,2,3-бензотиадиазола с бензонитрилом и стиролом [62]

\*\*\*

Таким образом, известные литературные данные подтверждают высокий потенциал металл-катализируемых реакций трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов в конструировании гетероциклических соединений. В отличие от термических, фотолитических и катализируемых основаниями превращений, реакции тиадиазолов в условиях катализа соединениями переходных металлов обеспечивают прямой путь для доступа к широкому спектру новых функционализированных гетероциклов с высокой эффективностью и селективностью. Однако стоит отметить, что все публикации, посвященные тематике металл-катализируемых трансаннелирований 1,2,3-тиадиазолов, относятся к последнему десятилетию и посвящены, как правило, Rh(I)-катализируемым трансформациям. Этот предпочтительный выбор родиевых катализаторов можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, родиевые катализаторы проявляют высокую активность и селективность в трансформациях 1,2,3-тиадиазолов, протекающих с элиминированием молекулы азота, что обеспечивает разработку эффективных синтетических методик. Во-вторых, родиевые комплексы относительно легкодоступны и стабильны в широком диапазоне условий. Наконец, широкие возможности структурной модификации различных родиевых комплексов позволяют с легкостью варьировать их каталитическую активность и, как следствие, тонко настраивать каталитическую систему под конкретные требования каждой отдельной реакции.

Несмотря на то, что данные реакции становятся в последнее время активно развивающимся направлением синтетической органической химии, они до сих пор остаются относительно новыми и малоизученными. Например, влияние структуры субстрата на эффективность реакции и региоселективность не было полностью исследовано, а ограничения в области реакционной способности, связанные как с самими 1,2,3-тиадиазолами, так и их реакционными партнёрами, не были рационализированы. Другим важным и интересным аспектом, который не был ранее исследован, является влияние лиганда на эффективность и селективность реакций. Наконец, структура ключевого интермедиата в катализируемых переходными металлами реакциях 1,2,3-тиадиазолов до сих пор вызывает споры из-за отсутствия кристаллографических данных. Ответы на эти вопросы способны обогатить химию 1,2,3-тиадиазолов и открыть новые возможности для дальнейшего направленного дизайна концептуально новых и синтетически полезных превращений соединений, содержащих 1,2,3-тиадиазольное ядро для гетероциклического синтеза. Все вышеперечисленные концептуально важные вопросы будут рассмотрены далее в главе «ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ».

## 2. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ РОДИЙ-КАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ЭЛИМИНИРОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЫ АЗОТА (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)<sup>5</sup>

Анализ литературных данных по металл-катализируемым реакциям 1,2,3-тиадиазолов, протекающим с потерей молекулы азота, показал, что несмотря на ограниченное количество примеров и отсутствие закономерностей относительно реакционной способности как самих 1,2,3-тиадиазолов, так и их реакционных партнеров, развивающееся направление представляет собой перспективную область гетероциклической химии, открывая доступ к широкому ряду серосодержащих гетероциклических систем. Как правило, подобные реакции протекают в присутствии катализаторов на основе одновалентного родия и бифосфиновых лигандов. Механизм реакций является дискуссионным вопросом, а в качестве ключевого интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях предлагаются: Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноид **C**, способный выступать в качестве 1,3-дипольного эквивалента с инверсией полярности (*umpolung*) **D**, четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III) **E** и тиоацилкоординированный родиевый карбеноид **F**, при этом все предложенные частицы могут являться резонансными структурами одного интермедиата (схема 45, стр. 45). Важно отметить, что попытки однозначно подтвердить промежуточную структуру с помощью рентгеноструктурного анализа не увенчались успехом из-за сложности выделения монокристаллов.

Представленная работа посвящена как дальнейшему развитию границ применения родий-катализируемых превращений 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе, так и исследованию механизма протекающих трансформаций с выявлением их основных закономерностей, а также установлению истинной структуры ключевого родийорганического интермедиата.

---

<sup>5</sup> Нумерация соединений в разделах 1 и 2 независимая.

## 2.1. Синтез новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов

В качестве объектов для исследования были выбраны 4-винил-1,2,3-тиадиазолы, для которых ранее в нашей группе была обнаружена способность к термической трансформации в замещенные фураны, однако подобная реакция до настоящего времени осталась ограничена лишь двумя примерами [63].

### 2.1.1. Синтез прекурсоров

Синтез широкого ряда 4-винил-1,2,3-тиадиазолов был осуществлен через препаративно удобную конденсацию Кневенагеля [64]. Необходимые для конденсации 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегиды **3a-m** были получены в две стадии из легкодоступных 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов **1a-m** [17, 65] в результате восстановления сложноэфирной группы и последующего окисления промежуточных 4-гидроксиметил-1,2,3-тиадиазолов **2a-m** с помощью модифицированных методик (схема 57) [65]. Из-за низкой эффективности стадии восстановления (выход 18%) незамещенный 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3n** был синтезирован другим методом, описанным в литературе ранее [18]. Следует отметить, что большинство полученных соединений являются новыми и были полностью охарактеризованы впервые.

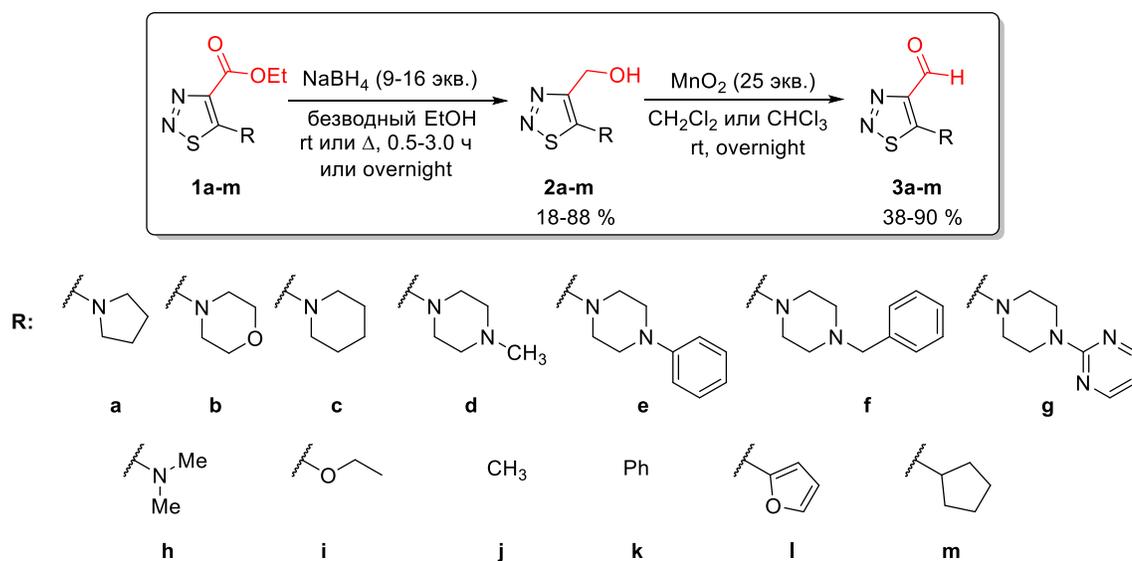


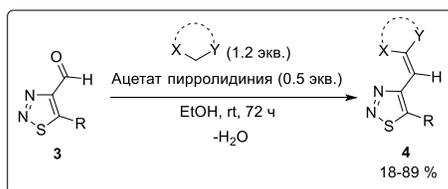
Схема 57 – Синтез функционализированных производных 1,2,3-тиадиазола **2a-m** и **3a-m**

## 2.1.2. Синтез и изучение строения новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов

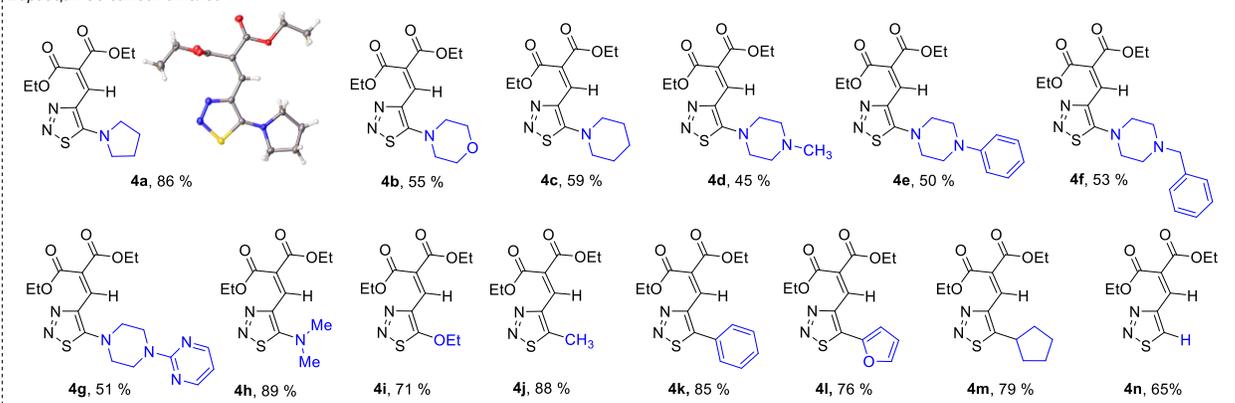
Синтезированные альдегиды-прекурсоры **3a-n** затем были использованы для ключевой стадии получения необходимых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов – конденсации Кневенагеля. Следует отметить, что реакции конденсации Кневенагеля традиционно проводят в присутствии аминов или их солей в качестве катализатора [66]. Условия для конденсации ряда альдегидов были систематично исследованы ранее, включая влияние различных аминов, противоиона для солей аминов, а также влияние растворителя [67-71]. Основываясь на литературных данных и собственных экспериментах по скринингу, мы определили, что свободные амины – пиперидин и пирролидин, а также их ацетаты являются одинаково эффективными катализаторами конденсации Кневенагеля модельного альдегида **3a** с диэтилмалонатом (приложение 1, таблица 1.1). Однако использование соли представляется более препаративно удобным для выделения продукта, поскольку соли легко растворимы в воде, а целевые 4-винил-1,2,3-тиадиазолы в большинстве случаев нерастворимы. Контрольная реакция без добавки показала, что для образования продукта при комнатной температуре требуется катализатор (приложение 1, таблица 1.1). Следует также отметить, что для проведения реакции конденсации были важны мягкие условия, поскольку 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегиды **3** являются чувствительными и термолабильными соединениями, легко подвергаясь деформированию при нагревании [65]. По этой причине мягкий катализ в присутствии ацетата пирролидиния в растворе этанола был выбран как оптимальный для разработки общей и препаративно удобной методики синтеза (приложение 1, таблица 1.2, схемы 1.1 и 1.2).

На первом этапе была осуществлена конденсация между диэтилмалонатом и рядом 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов **3a-n** в мягких условиях в присутствии 0.5 экв. предварительно синтезированного ацетата пирролидиния в этаноле (схема 58). Было обнаружено, что варьирование заместителей с разными электронными эффектами в пятом положении 1,2,3-тиадиазольного кольца не оказывает существенного влияния на эффективность реакции (выходы 45–89%), и конденсация результативна как для тиадиазолов с электронодонорными заместителями (**4a-j**, **1-m**), так и с фенильной группой (**4k**) и для незамещенного по пятому положению гетероцикла (**4n**). Кроме этого, было показано, что стерический эффект C5-заместителя также не имеет значительного влияния на выход реакции, и альдегиды с объемными группами, такими как бензилпиперазин (**4f**) и диметиламин (**4h**), эффективны в реакции, как и незамещенный альдегид (**4n**).

Далее была исследована реакция пирролидин-замещенного карбальдегида **3a** с рядом метиленовых компонент для генерации производных с различными винильными заместителями



*Вариация C5-заместителей*

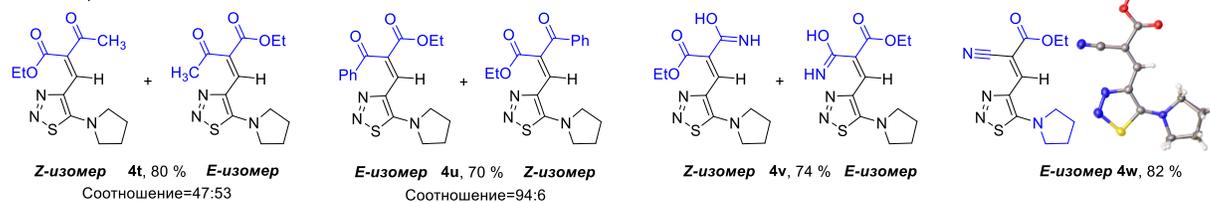


*Вариация винильных заместителей*

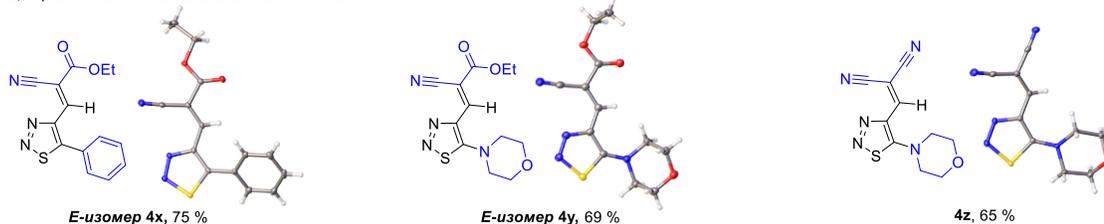
*Симметричные заместители*



*Несимметричные заместители*



*Комбинации различных C5- и винильных заместителей*



**Схема 58** – Синтез новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов путем конденсации Кневенагеля [64]

**4a** (CCDC: 2093225), **4w** (CCDC:2093228), **4x** (CCDC: 2093229), **4y** (CCDC: 2093230) и **4z** (CCDC: 2093226).

[a] Соединение было получено при комнатной температуре в воде в течение 72 часов в отсутствие какого-либо катализатора.

в положении 4 гетероцикла (схема 58). Конденсация с малонитрилом, ацетилацетоном, малонамидом и *N,N'*-диэтилмалонамидом привела к соответствующим симметричным 4-винил-1,2,3-тиадиазолам **4o-r** с выходами 81%, 65%, 23% и 18% соответственно. Разница в полученных выходах подчеркивает значительное влияние активности метиленового соединения на эффективность реакции, при этом выход снижается от более активного малонитрила **4o** к менее активному *N,N'*-диэтилмалонамиду **4r**. Винил-производное, содержащее структурный фрагмент кислоты Мельдрума, не могло быть синтезировано в результате конденсации в стандартных условиях из-за недостаточной селективности реакции с преимущественным образованием аддукта Михаэля, как правило характерного для подобных процессов. Однако, после ряда безуспешных попыток желаемый продукт **4s** был получен с выходом 28% в результате реакции карбальдегида **3a** с кислотой Мельдрума в воде без присутствия ацетата пирролидиния.

Для синтеза несимметричных 4-винил-1,2,3-тиадиазолов была проведена реакция альдегида **3a** с этилацетоацетатом, этилбензоилацетатом и этилмалонатмоноамидом с получением соответствующих аддуктов **4t**, **4u** и **4v** в виде *E/Z*-изомерных смесей, которые невозможно разделить с помощью колоночной хроматографии (схема 58). Интересно, что для полученных соединений **4t-v** в  $\text{DMSO-}d_6$  наблюдался только один набор сигналов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах, тогда как в  $\text{CDCl}_3$  были выявлены отдельные сигналы для *E* и *Z* изомеров, что подчеркивает важность выбора растворителя при исследовании подобных изомерных смесей (приложение 1, рисунки 1.1, 1.2, 1.5, 1.6, 1.9, 1.10). Отнесение *E*- и *Z*-конформеров для **4t** и **4u** было выполнено с помощью NOESY экспериментов в  $\text{CDCl}_3$  (приложение 1, рисунки 1.4, 1.8, 1.13). В случае смеси **4t** было выявлено взаимодействие между  $\text{CH}_3$  группой и винильным протоном для *Z*-изомера, при этом контакта между аналогичными протонами для *E*-изомера не наблюдалось (приложение 1, рисунок 1.4). Для соединения **4u** эксперимент NOESY не выявил кросс-пиков, характеризующих взаимодействие между ароматическим и винильным протонами, указывая на то, что соединение преимущественно существует в *E*-конформации (приложение 1, рисунок 1.8). Для смеси **4v** с помощью экспериментов NOESY было невозможно различить *E* и *Z* изомеры из-за отсутствия ранее упомянутых взаимодействий для обоих изомеров. Однако анализ полученного  $^1\text{H-}^1\text{H}$  NOESY ЯМР-спектра позволяет сделать вывод о том, что изомерные молекулы демонстрируют вращение вокруг связи  $(\text{OH})(\text{NH})\text{C-C}$ , о чем свидетельствуют перекрестные пики в спектре между OH- и NH-группами (приложение 1, рисунок 1.13). Кроме этого, при температурах выше 30 °C было обнаружено почти полное исчезновение сигналов от NH- и OH-групп в результате высокой скорости вращения соответствующих связей. Ввиду

этого, для получения протонного спектра высокого разрешения для данного соединения требовались более низкие температуры (от -10 до 0 °С) (приложение 1, рисунок 1.11).

Конденсация карбальдегидов **3a**, **b** и **k** с этилцианоацетатом приводила к образованию исключительно одного изомера, что подтверждается спектроскопией ЯМР. Дальнейшее изучение с помощью рентгеноструктурного анализа показало, что во всех случаях образуется именно *E*-изомер (**4w**, **x** и **y**) (схема 58, стр. 59). Неожиданно наряду с кристаллом соединения **4w**, был обнаружен кристалл димера **4w'** со структурой «голова к хвосту» (рисунок 1), который, насколько нам известно, является первым примером 1,2,3-тиадиазолзамещенного циклобутана. Хотя механизм образования димера не был исследован, мы предполагаем, что этот процесс был фотоиндуцированным, с небольшой степенью димеризации, происходящей под воздействием солнечного света. LC-MS анализ выделенного мономера **4w** также подтвердил наличие димерного соединения. В то же время анализ структурно близких соединений **4o**, **4x** и **4y** выявил только мономеры. Наконец, с хорошим выходом в 65% было получено соединение **4z**, структура которого также была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (схема 58, стр. 59).

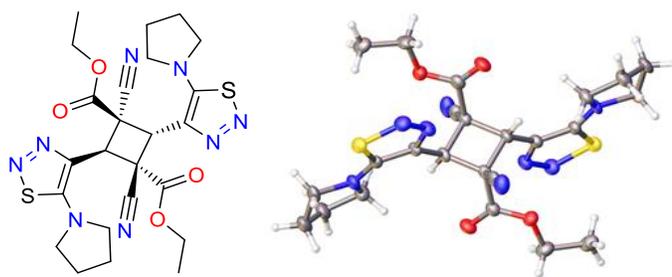


Рисунок 1 – Структура димера **4w'** по данным PCA (CCDC: 2093227)

\*\*\*

Таким образом, нами был синтезирован ряд новых функционализированных производных 1,2,3-тиадиазола, включая этиловые эфиры, спирты и альдегиды, содержащие различные заместители в пятом положении гетероцикла. Предложены условия для эффективного проведения конденсации Кневенагеля с целью получения широкого ряда новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов. Обнаружена способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов к самопроизвольному [2+2]-циклоприсоединению в результате получения кристаллов первого 1,2,3-тиадиазол-замещенного циклобутана.

## 2.2. Rh(I)-катализируемые реакции новых 1,2,3-тиадиазолов

Ранее, в 2006 году, нашей научной группой была неожиданно обнаружена термическая трансформация 5-диалкиламино-1,2,3-тиадиазолов в фуран-2-карботиоамиды [63]. Однако этот интересный процесс так и не был изучен и остался ограничен только двумя примерами. Поэтому данная реакция была выбрана нами в качестве объекта для дальнейшего изучения потенциала в гетероциклическом синтезе и механизма трансформаций 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота. В связи с этим на следующем этапе синтезированные нами 4-винил-1,2,3-тиадиазолы были систематично исследованы в условиях катализа соединениями переходных металлов.

### 2.2.1. Оптимизация условий Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 1,2,3-тиадиазолов в замещенные фураны

Подбор оптимальных условий проводился на примере трансформации синтетически наиболее доступного 1,2,3-тиадиазола **4a** (0.1 ммоль) (таблица 1) [64]. В ходе оптимизации мы исследовали влияние типа и количества катализатора, лиганда, добавок, растворителя, температуры, концентрации, а также определили оптимальное реакционное время. Контроль выхода целевого продукта проводили с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта.

Согласно литературным данным комбинация  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  и DPPF является наиболее эффективной каталитической системой для инициирования реакций 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулярного азота [17, 26, 49-51, 55, 56, 59], поэтому первая реакция была проведена с использованием 10 мол.%  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  и 20 мол.% DPPF в толуоле (0.5 мл) при 80 °C в атмосфере аргона в течение 5 часов (таблица 1, эксперимент 1). Однако, ранее описанные условия не привели к образованию какого-либо продукта. Дальнейший скрининг других бидентатных фосфиновых лигандов показал аналогичные результаты без образования фурана **5a** (приложение 2, таблица 2.1). Неожиданно, реакция в присутствии 10 мол.%  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  без добавления лиганда привела к 11% целевого фурана (таблица 1, эксперимент 2), что позволило нам предположить возможность ингибирования внутримолекулярного трансаннелирования в присутствии фосфинового лиганда.

Далее в результате скрининга ряда комплексов различных металлов, включая Ir(I), Cu(I), Cu(II), Ni(0), Ni(II), Pd(II), Rh(II), Rh(III) или Ru(II), в отсутствие лиганда (приложение 2, таблица 2.1), было установлено, что только Rh(I) в форме  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  способен

катализировать внутримолекулярное превращение 1,2,3-гиадиазола **4a** в целевой фуран **5a**. Добавление  $\text{NaBAr}^{\text{F}}_4$  к реакционной смеси привело к существенному улучшению выхода реакции с образованием 41% фурана **5a** (таблица 1, эксперимент 3), что позволяет предположить, что катионный Rh более эффективен для ускорения изучаемой реакции. Сопоставимый результат в 44% был получен в присутствии катионного комплекса  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BAr}^{\text{F}}_4$  (таблица 1, эксперимент 4). Данный результат исключает возможность каталитического влияния самой добавки. На следующем этапе противоион  $\text{BAr}^{\text{F}}_4$  был заменен более доступным и атом-экономным  $\text{BF}_4$  в форме  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , что привело к последующему увеличению выхода фурана **5a** до 60% (таблица 1, эксперимент 5). Снижение загрузки катализатора с 20 до 10 мол.% привело к дальнейшему увеличению конверсии **4a** в продукт **5a** (таблица 1, эксперимент 6).

**Таблица 1** – Наиболее важные примеры оптимизации условий внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-гиадиазола **4a** в условиях катализа соединениями переходных металлов



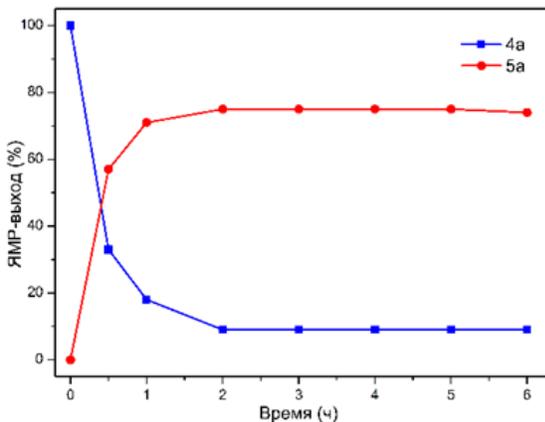
Эксп.	Катализатор	Лиганд	Добавка	Растворитель	t, °C	T, ч	Выход, %
1	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (10 мол.%)	DPPF (20 мол.%)	-	толуол	80	5	0
2	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (10 мол.%)	-	-	толуол	80	5	11
3	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (10 мол.%)	-	$\text{NaBAr}^{\text{F}}_4$ (20 мол.%)	толуол	80	5	41
4	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BAr}^{\text{F}}_4$ (20 мол.%)	-	-	толуол	80	5	44
5	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (20 мол.%)	-	-	толуол	80	5	60
6	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (10 мол.%)	-	-	толуол	80	5	71
7	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (10 мол.%)	-	-	THF	80	5	78
8	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (5 мол.%)	-	-	THF	80	5	77
9	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (2.5 мол.%)	-	-	THF	80	5	45
10	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (5 мол.%)	-	-	THF	60	5	26
11	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ (5 мол.%)	-	-	THF	100	5	73

## Продолжение таблицы 1

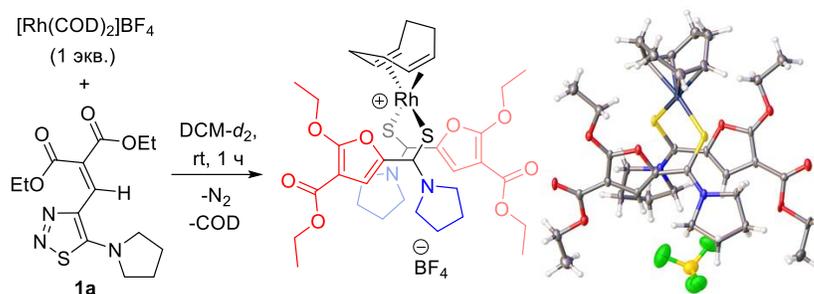
Эксп.	Катализатор	Лиганд	Добавка	Растворитель	t, °C	T, ч	Выход, %
11	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (5 мол.%)	-	-	THF	100	5	73
12	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (5 мол.%)	-	-	THF	80	2	75

Реакции проведены в масштабе 0.1 ммоль в 0.5 мл сухого дегазированного растворителя в атмосфере аргона. Выходы определены с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола в качестве внутреннего стандарта.

Среди исследованных растворителей THF обеспечил наивысший выход продукта **5a** в 78% в результате нагревания реакционной смеси при 80 °C в течение 5 часов (таблица 1, эксперимент 7 и приложение 2, таблица 2.2 и 2.3). Реакция с 5 мол.% катализатора дала аналогичный результат (таблица 1, эксперимент 8), при этом последующее уменьшение загрузки катализатора привело к значительному снижению выхода целевого продукта (таблица 1, эксперимент 9 и приложение 2, таблица 2.3), поэтому дальнейшая оптимизация реакционных условий была проведена с 5 мол.% [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>. Наконец скрининг температуры (таблица 1, эксперименты 10, 11 и приложение 2, таблица 2.4), концентрации (приложение 2, таблица 2.5) и реакционного времени (приложение 2, таблица 2.6) показал, что 2 часа при 80 °C достаточно для достижения максимальной конверсии (таблица 1, эксперимент 12), и продукт стабилен в этих условиях (рисунок 2). Интересно, что трансформация не идет до конца, и стехиометрическая реакция подтвердила образование стабильного комплекса родия с двумя молекулами фурана (схема 59), что свидетельствует о том, что продукт **5a** может ингибировать катализ при высоких концентрациях.



**Рисунок 2** – Ход Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации **4a** в **5a** с использованием условий, приведенных в таблице 1 для эксперимента 8, в разные моменты времени

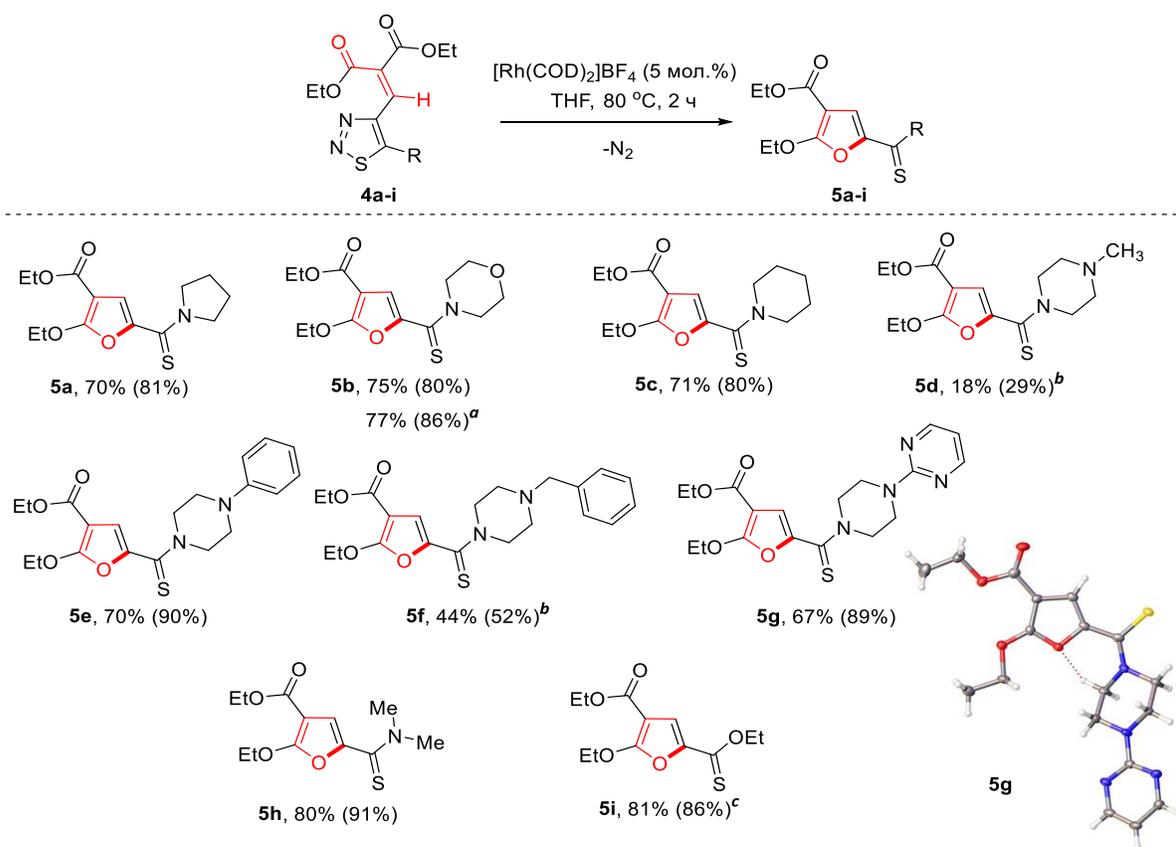


**Схема 59** – Стехиометрическая реакция с образованием родиевого комплекса продукта **5a**.  
CCDC: 2142488.

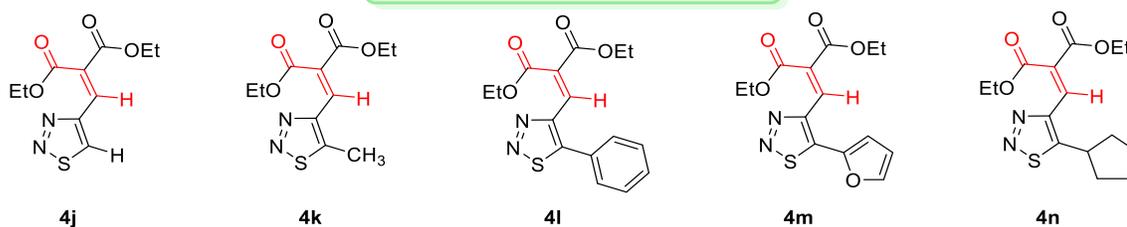
### 2.2.2. Синтез фуранов и ограничения Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 1,2,3-тиадиазолов

Обнаружив оптимальные условия для проведения модельной Rh(I)-катализируемой трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазола **4a** в фуран **5a**, мы перешли к исследованию области ее применения и ограничений, используя ранее синтезированные 1,2,3-тиадиазолы [64]. Исследование тиадиазолов с различными заместителями в C5-положении гетероцикла показало, что электронная природа заместителя играет решающую роль в определении эффективности реакции (схема 60). Было установлено, что внутримолекулярному трансаннелированию подвергаются исключительно 4-винил-1,2,3-тиадиазолы, содержащие в положении 5 гетероцикла сильные электронодонорные группы. В то время как субстраты с различными диалкиламинозаместителями или этоксигруппой давали целевые продукты **5a–i** с умеренными и хорошими выходами от 18% до 81%, ни один из субстратов с более слабыми донорными группами (**4j–n**) в соответствующие фураны не трансформировался (схема 60 и приложение 2, рисунки 2.1–2.3). Кроме этого, снижение донорной способности C5-заместителя приводило к увеличению реакционного времени, в частности, в реакции 1,2,3-тиадиазола с этоксигруппой полная конверсия в продукт **5i** была достигнута за 16 часов, тогда как реакции субстратов с более сильными электронодонорными диалкиламинами протекали всего за 2 часа. Стоит также отметить, что фураны **4d** и **4f** были синтезированы с выходами лишь в 18% и 44% соответственно. Меньшие выходы, наблюдаемые в этих случаях, могут быть обусловлены наличием основного атома азота в пиперазиновом фрагменте молекул, что приводит к деактивации катализатора за счет комплексообразования между центрами родия и азота. Для проверки возможности масштабирования реакции был проведен 2.9-ммольный синтез с использованием

1,2,3-тиадиазола. В результате был получен продукт **5c** с выходом, сравнимым с выходом реакции меньшего масштаба (75% и 77% соответственно), подтверждая возможность легкого масштабирования настоящей трансформации с целью получения значимых количеств целевых фуранов.



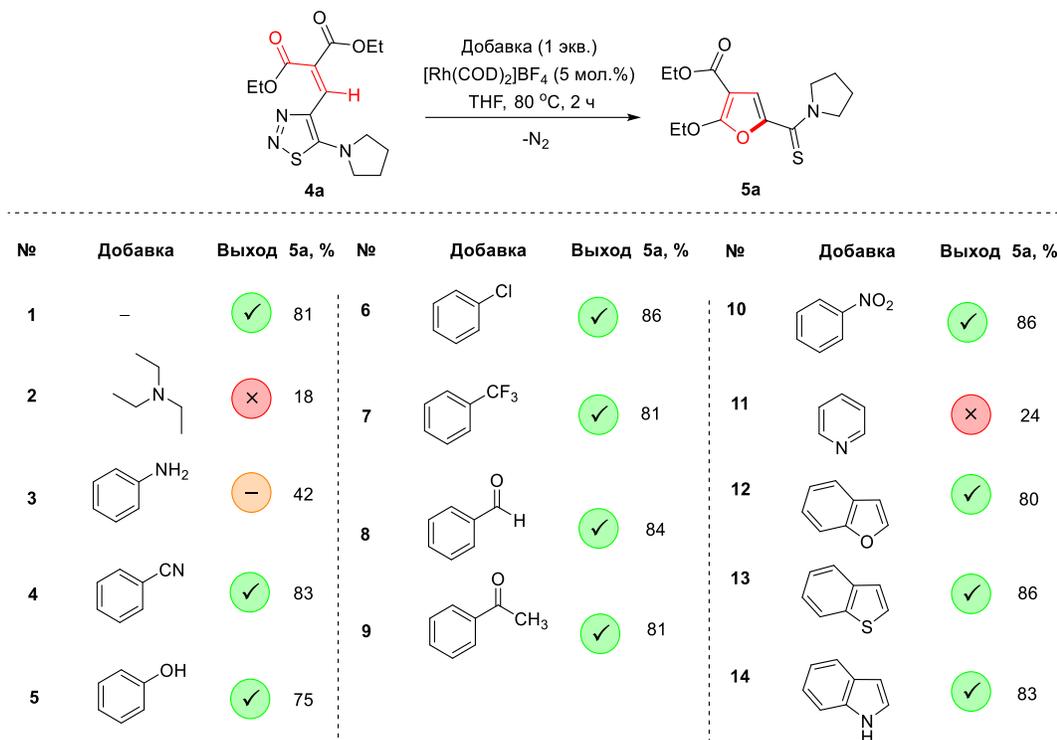
Нереакционноспособные субстраты



**Схема 60** – Трансаннелирование 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с различными заместителями в положении C5 гетероцикла

Условия реакции: **4** (0.4 ммоль),  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.02 ммоль) в сухом дегазированном THF (2.0 мл) в атмосфере аргона. Приведены препаративные выходы (в скобках указана конверсия, определенная с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола). <sup>a</sup>2.9 ммоль-реакция. <sup>b</sup>20 мол.%  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ . <sup>c</sup>16 часов. CCDC: 2142485 (**5g**).

Для более подробного анализа функциональной толерантности изучаемой трансформации был проведен скрининг устойчивости на основе добавок, ранее предложенный Фрэнком Глориусом (схема 60) [72]. В этих экспериментах модельную реакцию субстрата **4a** проводили в присутствии добавки, чтобы определить, ингибируют ли проверяемые частицы превращение в продукт **5a**. В результате было установлено, что большинство исследованных добавок не ингибируют образование фурана **5a**, и исследуемая реакция демонстрирует хорошую толерантность к функциональным группам (схема 61).



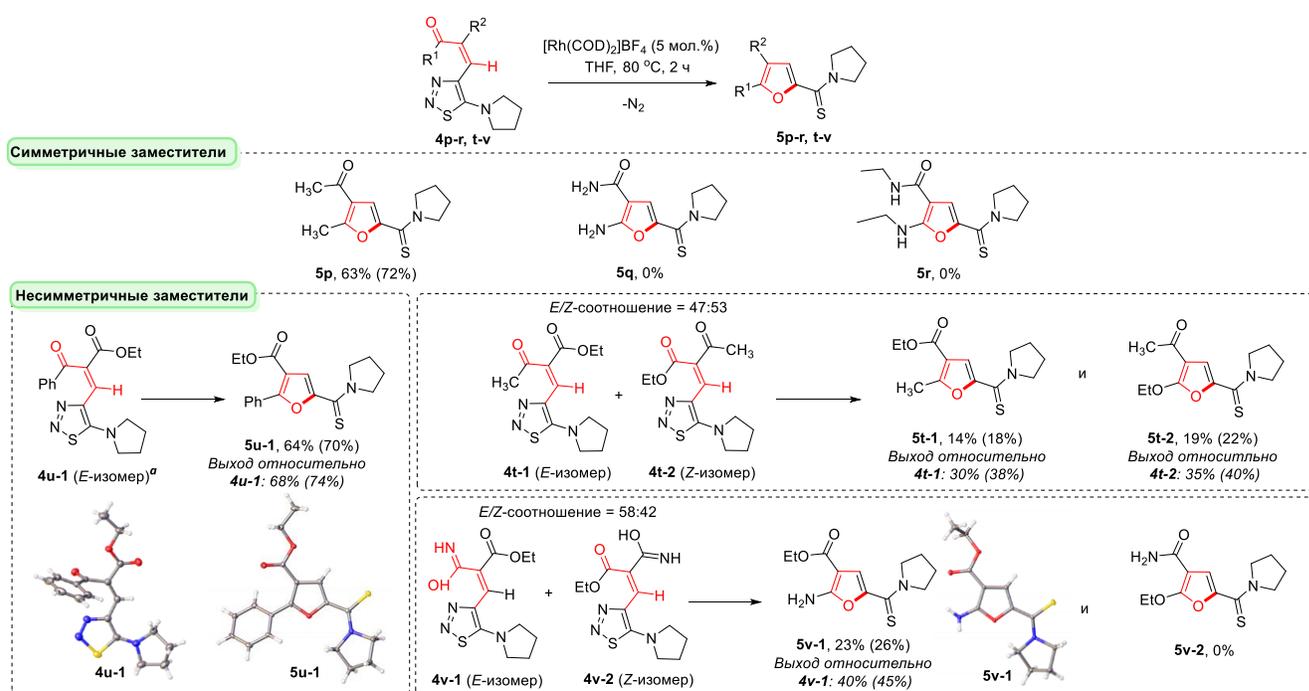
**Схема 61** – Скрининг устойчивости на основе добавок

Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль),  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.005 ммоль) и добавка (0.1 ммоль, 1 экв.) в сухом дегазированном THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола. Цветовая маркировка выхода: зеленый = выше 66%, желтый = 34–66% и красный = ниже 34%.

Однако, добавление триэтиламина (опыт 2), анилина (опыт 3) и пиридина (опыт 11) приводило к уменьшению ЯМР-выхода целевого фурана, вероятно, из-за ингибирования катализатора. Следует отметить, что если добавление анилина приводило к умеренному снижению выхода фурана **5a** (42%), то более сильные основания пиридин и триэтиламин почти полностью ингибировали образование **5a** (выходы 18% и 24% соответственно). Этот результат согласуется с низкими выходами, наблюдаемыми для метилпиперазин- и бензилпиперазин-

замещенных 1,2,3-тиадиазолов (схема 60, стр. 66), и подчеркивает чувствительность данной реакции трансаннелирования к высокоосновным аминам. В целом, за исключением основных аминогрупп, для трансформация 1,2,3-тиадиазолов в фураны характерна высокая функциональная толерантность.

Далее мы исследовали влияние винильных заместителей в С4-положении 1,2,3-тиадиазольного цикла (схема 62). Тиадиазол с симметричным ацетилацетоновым фрагментом давал желаемый продукт **5p** с хорошим выходом в 63%, в то время как реакция производных с малонодиамидным и диэтилмалонодиамидным структурными фрагментами не приводила к образованию соответствующих фуранов **5q** и **5r** (схема 62 и приложение 2, рисунок 2.4).



### Схема 62 – Трансаннелирование 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с различными винил заместителями в С4-положении гетероцикла

Условия реакции: **4** (0.4 ммоль),  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.005 ммоль) в сухом дегазированном THF (2.0 мл) в атмосфере аргона. Показаны отдельные выходы (конверсия в скобках, определенная с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола). Соотношение *E/Z*=94:6, *Z*-изомер опущен для ясности. CCDC: 2142486 (**4u-1**), 2142483 (**5u-1**), 2142484 (**5v-1**).

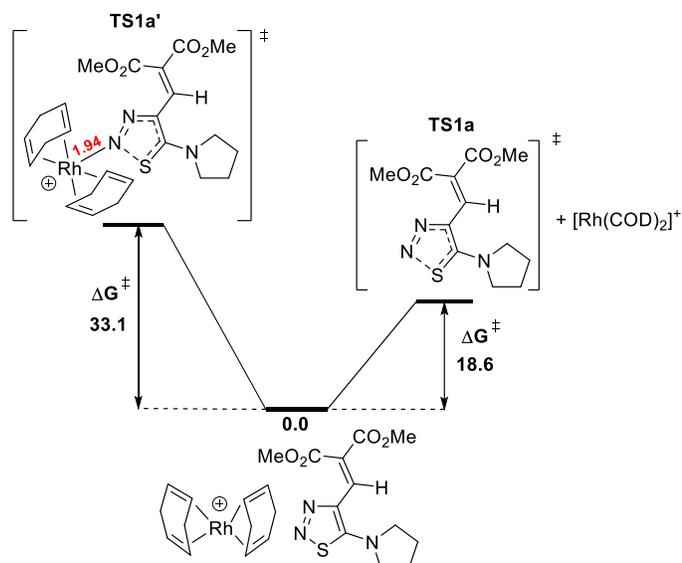
В реакции винилтиадиазола **4u**, существующего в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров с *E/Z*-соотношением 94:6, был выделен только фуран **5r-1** с выходом 64%. Сравнение рентгеноструктурных данных исходного *E*-изомера **4u-1** и продукта **5u-1** выявило, что в

образовании фуранового цикла участвует карбонильная группа, находящаяся в *цис*-положении по отношению к тиadiaзольному кольцу. Наконец, на примере смесей с более низким соотношением *E/Z*-изомеров было показано, что реакция обладает высокой хемоселективностью. В случае смеси **4t** два фурана **5t-1** и **5t-2** были выделены отдельно с выходами 14% и 19% соответственно. Фуран **5t-1** был получен селективно из *E*-изомера (38% конверсия **4t-1** в **5t-1**), а **5t-2** был получен из *Z*-изомера (40% конверсия **4t-2** в **5t-2**). Для смеси **4v** из двух изомеров реакционноспособным был только *E*-изомер **4v-1**, что привело к 45% конверсии в фуран **5v-1** и общему препаративному выходу 23%.

### 2.2.3. Обоснование ключевой роли заместителя в C5-положении гетероцикла

Интересной особенностью изучаемой внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов является необходимость наличия диалкиламинового или этоксизаместителя в положении C5 1,2,3-тиадиазольного гетероцикла (схема 60, стр. 66). Для обоснования наблюдаемой закономерности нами были выполнены квантово-химические расчеты (CPCM(THF)M06/def2TZVP// $\omega$ B97XD/6-31G(d)+SDD). Для сокращения количества возможных конформаций и упрощения расчетов этоксигруппы были заменены метоксигруппами, однако нумерация соединений осталась прежней (**4** и **5**).

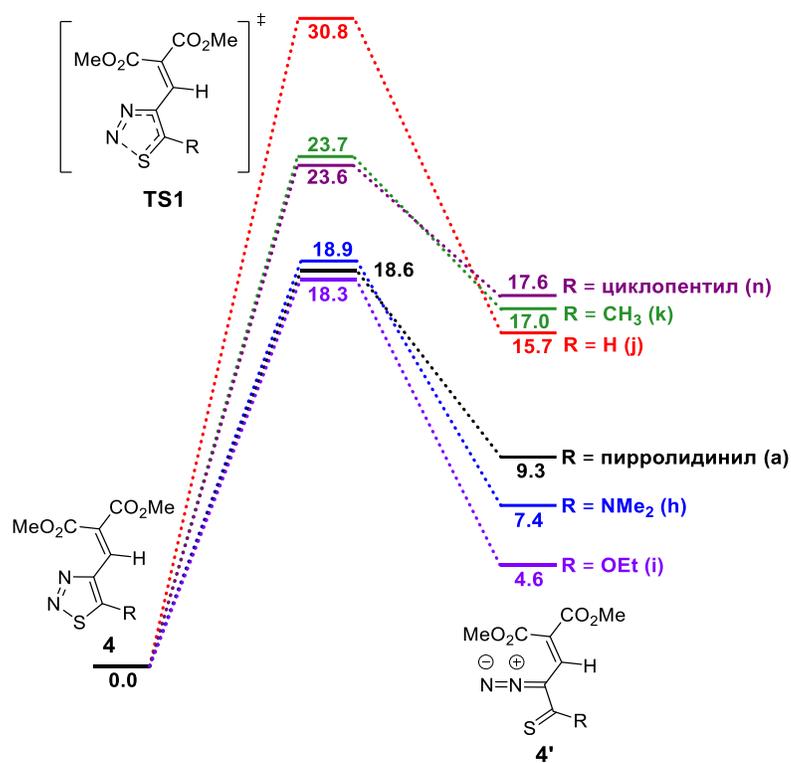
Первая стадия реакции включает раскрытие 1,2,3-тиадиазола **4** с образованием соответствующего 2-винилдiazотиона **4'**. Ранее выполненные квантово-химические расчеты показали, что Rh(I) вовлечен в процесс и способствует стадии таутомеризации, тогда как в отсутствие родиевого катализатора раскрытие гетероцикла маловероятно [58]. По этой причине на первом этапе были проведены расчеты таутомеризации 1,2,3-тиадиазола **4a** как в присутствии, так и в отсутствие  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , чтобы определить, облегчает ли катализатор протекание этой стадии. DFT-расчеты выявили, что свободная энергия Гиббса активации процесса раскрытия цикла, опосредованного  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , значительно выше соответствующей энергии без катализатора ( $\Delta G^\ddagger = 33.1$  ккал моль<sup>-1</sup> и 18.6 ккал моль<sup>-1</sup>, соответственно) (схема 63 и приложение 2, схемы 2.2, 2.3). Таким образом, участие родиевого катализатора в таутомеризации тиadiaзола **4a** является маловероятным.



**Схема 63** – Сравнение  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ -опосредованной (слева) и некаталитической (справа) стадий раскрытия 1,2,3-триадиазольного цикла. Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>. Длины связей указаны в ангстремах (Å)

Исключив участие Rh(I) в процессе раскрытия триадиазольного гетероцикла, мы исследовали влияние C5-заместителя на эту критическую стадию (схема 64 и приложение 2, схема 2.4).

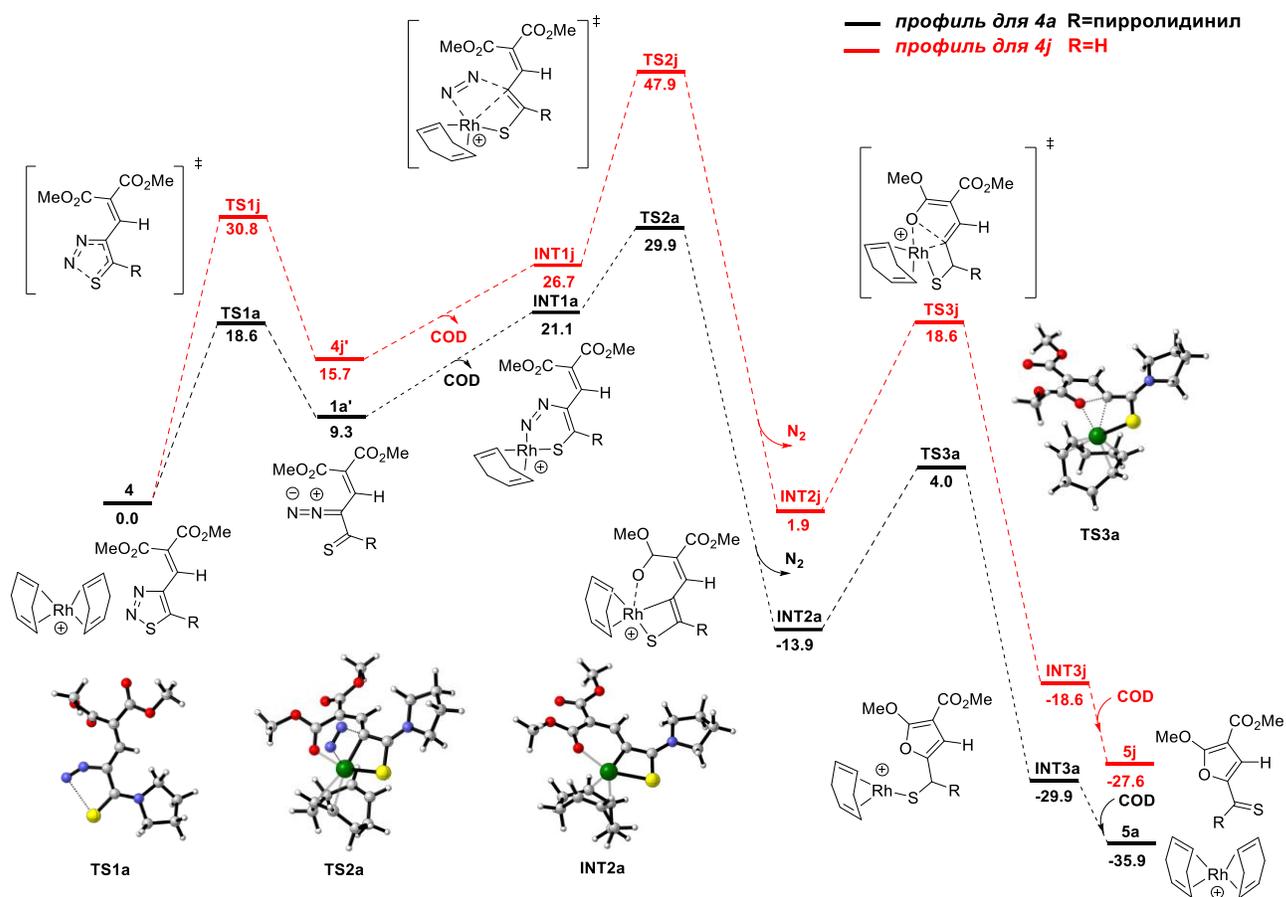
Данные DFT расчетов показывают, что триадиазолы, имеющие сильную электронодонорную группу (R=пирролидинил, NMe<sub>2</sub> или OEt) в положении C5, могут наиболее легко подвергаться таутомеризации ( $\Delta G^\ddagger=18.3\text{-}18.9$  ккал моль<sup>-1</sup>). Алкилзамещенные триадиазолы (R=циклопентил и CH<sub>3</sub>) менее склонны к раскрытию цикла с  $\Delta G^\ddagger= 23.6\text{-}23.7$  ккал моль<sup>-1</sup>, в то время как незамещенное производное имеет самый высокий барьер для таутомеризации с  $\Delta G^\ddagger = 30.8$  ккал моль<sup>-1</sup>. И хотя во всех случаях было обнаружено, что раскрытие гетероцикла является эндергоническим, наличие сильной электронодонорной группы в положении 5 1,2,3-триадиазольного кольца приводило к 2-винилдiazотионам **4'** с более низкой энергией.



**Схема 64** – Энергетические профили таутомеризации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **4** в соответствующие 2-винилдiazотионы **4'**. Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

В целом квантово-химические расчеты ясно показывают, что наличие сильной электронодонорной группы в положении C5 способствует ключевой стадии раскрытия 1,2,3-тиадиазола как с кинетической, так и с термодинамической точки зрения. Однако для дальнейшего изучения роли C5-заместителя был рассчитан полный каталитический цикл процесса внутримолекулярного трансаннелирования как для пирролидинил-замещенного тиадиазола **4a**, так и для незамещенного тиадиазола **4j** (схема 65).

Для начала были рассмотрены основные стадии каталитического цикла. После раскрытия кольца диазоинтермедиат **4'** координируется с [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> посредством диссоциации циклооктадиена с образованием интермедиата **INT1** (схема 65 и приложение 2, схема 2.5 для дополнительных результатов квантово-химических расчетов). Затем происходит отщепление молекулы азота через образование переходного состояния **TS2**, приводящего к четырехчленному родациклу **INT2** [58].



**Схема 65** – Энергетический профиль внутримолекулярной Rh(I)-катализируемой трансформации метокси-аналогов 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **4a** и **4j** в фураны.

Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

Стадия элиминирования молекулярного азота является сильно экзергонической, поскольку **INT2** более чем на 28 ккал моль<sup>-1</sup> ниже по энергии, чем **INT1**, а значит элиминирование N<sub>2</sub> крайне благоприятно с термодинамической точки зрения. Важно отметить, что Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноид **I** (см. схему 1), ранее предложенный [17] в качестве ключевого интермедиата в родий-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов, не был локализован, что позволяет предположить, что такой тип частиц может не образовываться и истинная промежуточная структура, вероятно, представляет собой циклометаллированный комплекс Rh(III) (**INT2**), предложенный ранее Бао [58]. Также следует отметить, что существует значительное взаимодействие между Rh и O (кислородом атакующей карбонильной группы) в **INT2** (2.05 Å для **INT2a** и 2.11 Å для **INT2j**), которое может стабилизировать циклометаллированный Rh(III) промежуточный комплекс, а также способствует образованию фурана. Далее происходит нуклеофильная атака карбонильной группы на углерод, связанный

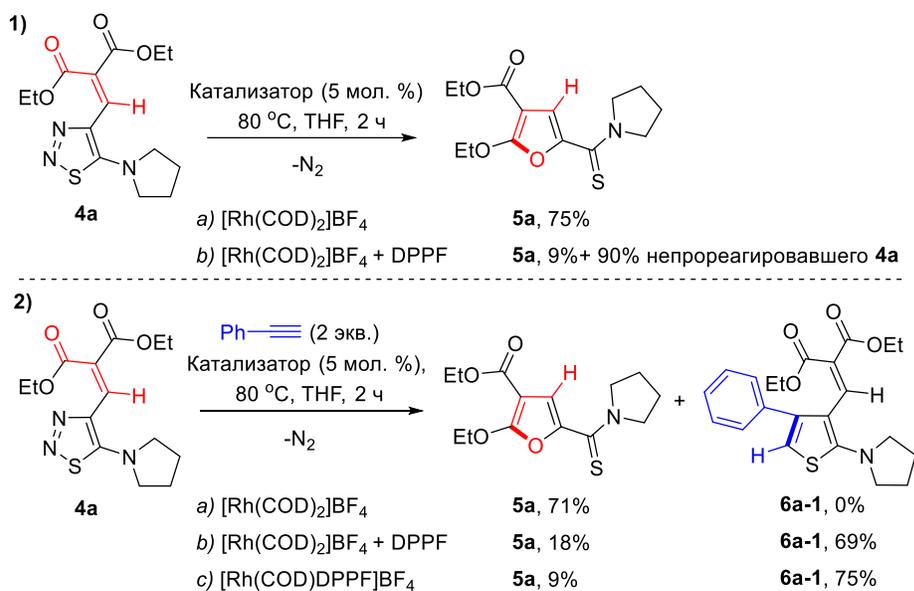
с родием, что приводит к промежуточному продукту **INT3** через переходное состояние **TS3**. Наконец, диссоциация  $\text{Rh}(\text{COD})$  и регенерация исходного  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  приводит к образованию свободного фурана **5**, энергия которого ниже, чем у промежуточного соединения **INT3**. Наши данные DFT также подтверждают образование стабильного комплекса родия, связанного с двумя молекулами продукта (схема 59, стр. 65 и приложение 2, схема 2.6).

Сравнение энергетических профилей реакций пирролидинил-замещенного тиадиазола **4a** (черный) и незамещенного тиадиазола **4j** (красный) ясно показывает, что наличие электронодонорной пирролидинильной группы приводит к образованию интермедиатов и переходных состояний с меньшей энергией на всех без исключения стадиях каталитического цикла (схема 65). Таким образом, результаты расчетов прекрасно согласуются с экспериментальными данными и показывают, что критическая роль электронодонорного C5-заместителя заключается в облегчении таутомеризации тиадиазола, а также всех последующих ключевых стадий каталитического цикла.

#### **2.2.4. Лиганд-контролируемая реакционная способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в родий-катализируемых превращениях**

При оптимизации реакции мы с удивлением обнаружили, что присутствие фосфинового лиганда ингибирует внутримолекулярное превращение 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в фураны (таблица 1 и приложение 2, таблица 2.1), поскольку комбинация  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  и DPPF, как было показано ранее, эффективно катализирует межмолекулярное трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с алкинами [17]. В литературе известны примеры реакций с лиганд-контролируемой хемоселективностью [73-75], поэтому нами было выдвинуто предположение о возможности контроля реакционной способности 4-винил-1,2,3-тиадиазолов лишь за счет использования DPPF-лиганда.

Первоначально мы исследовали влияние DPPF лиганда на внутримолекулярную реакцию с использованием модельного тиадиазола **4a** в ранее оптимизированных условиях. При использовании  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  в качестве катализатора образуется 75% фурана **5a** (схема 66.1a), а добавление DPPF приводит к значительному снижению выхода продукта внутримолекулярной трансформации до 9% (схема 66.1b и приложение 2, рисунок 2.13), подтверждая факт о том, что DPPF действительно ингибирует внутримолекулярную реакцию.

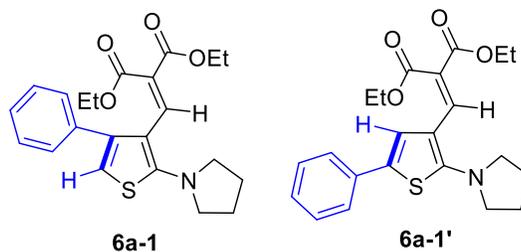


**Схема 66** – Изучение влияния DPPF-лиганда на реакционную способность 4-винил-1,2,3-тиадиазола **4a**

Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль), катализатор (0.005 ммоль) и, при необходимости, фенилацетилен (0.2 ммоль, 2 экв.) в сухом дегазированном THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола.

Затем мы протестировали межмолекулярную реакцию тиадиазола **4a** с фенилацетиленом и обнаружили, что при использовании [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> реакция селективна в отношении внутримолекулярного процесса, приводящего исключительно к фурану **5a** с выходом 71% (схема 66.2a и приложение 2, рисунок 2.14). Однако, согласно выдвинутой гипотезе при добавлении DPPF-лиганда происходит изменение селективности, и основным процессом становится межмолекулярная реакция, в результате которой образуется 69% тиофена **6a-1** и только 18% фурана **5a** (схема 66.2b и приложение 2, рисунок 2.15). Дальнейшее повышение селективности межмолекулярной реакции и выхода тиофена **6a-1** может быть достигнуто при использовании предварительно синтезированного и выделенного катализатора [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub> (схема 66.2c и приложение 2, рисунок 2.16). Таким образом, полученные данные демонстрируют, что выбор катализатора обеспечивает контроль над хемоселективностью Rh(I)-катализируемых трансформаций 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, при этом [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> способствует исключительно образованию фурана **5a**, а [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub> способствует образованию тиофена **6a-1**.

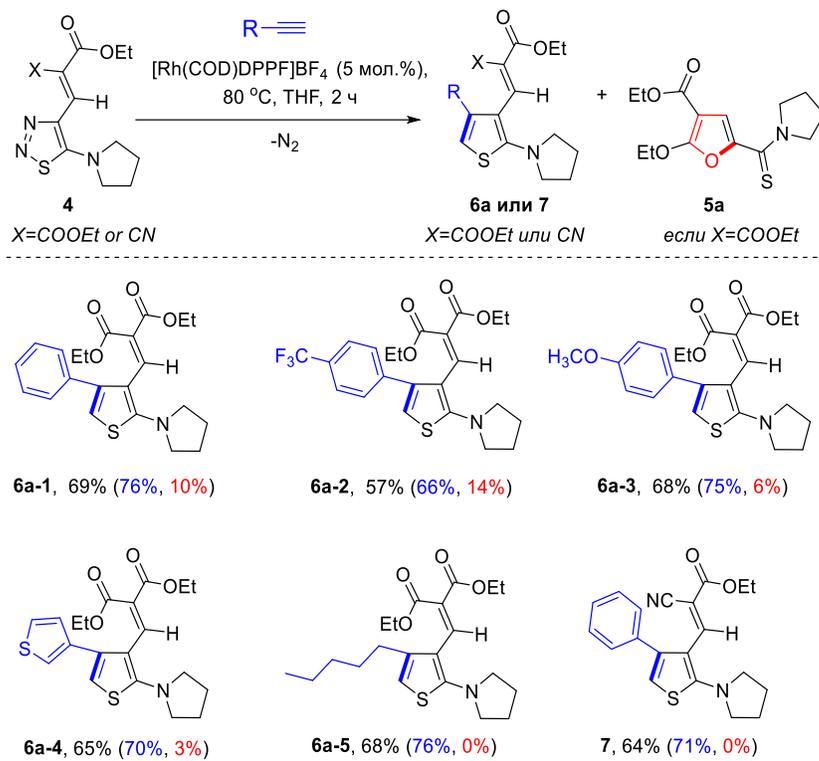
Важно отметить, что реакция межмолекулярного трансаннелирования тиадиазола **4a** с фенилацетиленом потенциально может приводить к двум региоизомерам – 2,3,4-замещенному тиофену **6a-1** или менее стерически затрудненному 2,3,5-замещенному производному **6a-1'** (рисунок 3). Основываясь на литературных данных о Rh(I)-катализируемом трансаннелировании некоторых 1,2,3-тиадиазолов с алкинами [17], мы ожидали, что основным продуктом будет менее стерически затрудненный 2,3,5-замещенный региоизомер **6a-1'** и были удивлены, обнаружив исключительное формирование 2,3,4-замещенного изомера **6a-1**. Эта неожиданная региоселективность была подтверждена как с помощью двумерной спектроскопии ЯМР (приложение 2, рисунки 2.17–2.22), так и результатами дополнительных DFT расчетов для стадии миграционного внедрения фенилацетилена (приложение 2, схема 2.8).



**Рисунок 3** – Возможные региоизомерные продукты, образующиеся в результате межмолекулярного трансаннелирования между **4a** и фенилацетиленом

С целью получить представление о границах применения этой уникальной реакции межмолекулярного трансаннелирования, мы исследовали реакции между тиадиазолом **4a** и небольшим рядом терминальных алкинов, выделив тиофены **6a** с препаративными выходами от 57% до 69% (схема 67). Примечательно, что в каждом случае наблюдалось образование исключительно стерически затрудненного 2,3,4-замещенного региоизомера (приложение 2, рисунки 2.23–2.29). Кроме этого, было установлено, что селективность образования тиофена **6a** по сравнению с образованием фурана **5a** напрямую зависит от электронной природы алкина. В реакциях с электрононасыщенными алкинами наблюдалось повышение селективности образования тиофена **6a**. Тиадиазол со структурным фрагментом цианоуксусного эфира также успешно вступал в трансформацию, приводя к 64% целевого тиофена. Следует отметить, что 1,2,3-тиадиазолы **4j-n**, не вступающие во внутримолекулярную реакцию (схема 60, стр. 66), также не вступали и в межмолекулярную реакцию с фенилацетиленом (приложение 2, рисунки 2.30, 2.31). Отсутствие реакционной способности данных тиадиазолов в межмолекулярном трансаннелировании еще раз подтверждает критическую роль электронодонорного заместителя для облегчения стадии раскрытия кольца. Таким образом, нами была выявлена [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub>-катализируемая реакция межмолекулярного трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами, обеспечивающая доступ к стерически

затрудненным высоко функционализированным тиофенам с региоселективностью прямо противоположной ранее описанной в литературе.

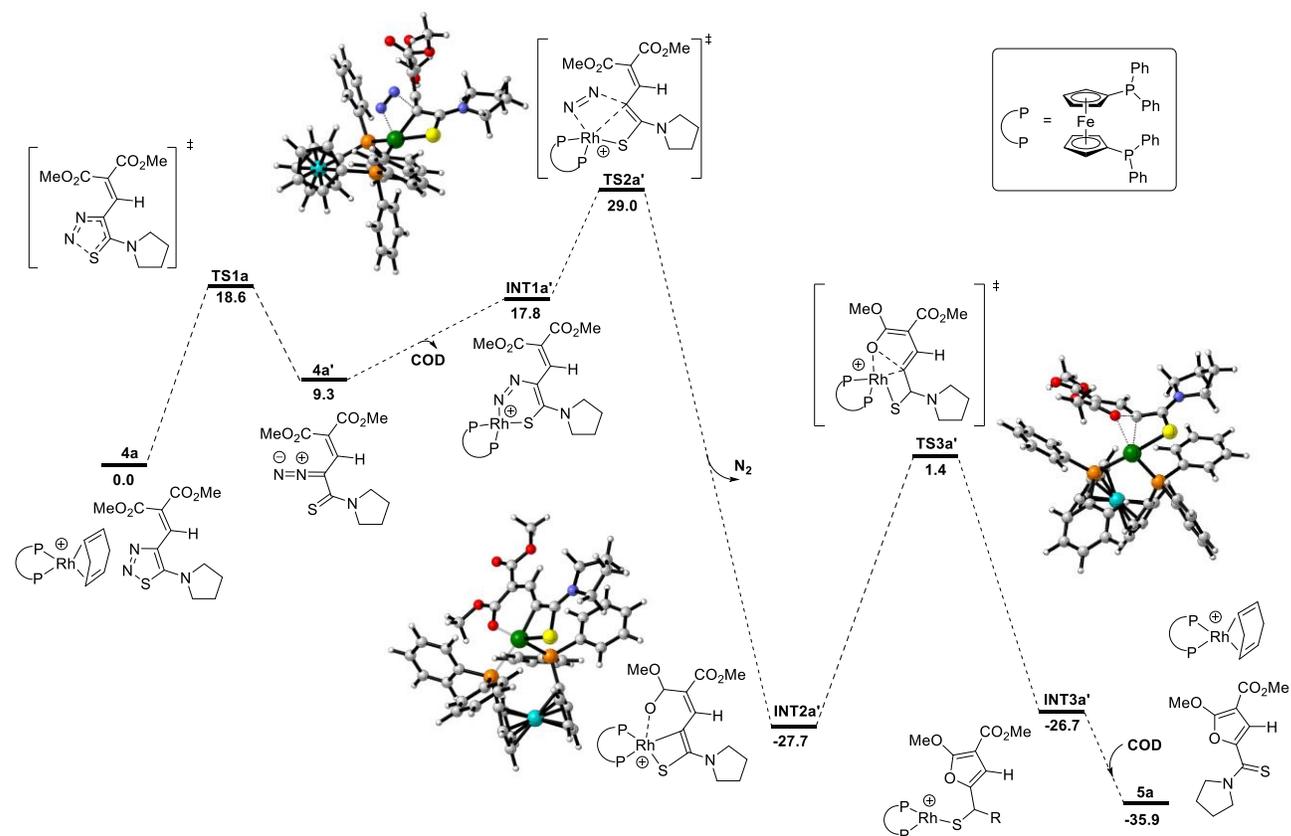


**Схема 67** – Rh(I)-катализируемое трансаннелирование 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами

Условия реакции: **4** (0.4 ммоль),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  (0.02 ммоль) и алкин (0.8 ммоль, 2 экв.) в сухом дегазированном THF (2.0 мл) в атмосфере аргона. Указаны препаративные выходы тиофенов (в скобках указаны конверсии, определенные с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола; значение конверсии в тиофен **3a** выделено синим цветом, в фуран **2a** - красным цветом).

Установив, что катализатор  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  способствует процессу межмолекулярного трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с алкинами, мы предприняли попытки обосновать происхождение наблюдаемой лиганд-контролируемой хемоселективности с акцентом на понимание того, почему DPPF-лиганд ингибирует процесс внутримолекулярной трансформации. DFT-исследования показали, что, хотя все этапы каталитического цикла при использовании  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  (схема 68) осуществимы и катализатор не вовлечен в процесс таутомеризации равно, как и в случае  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ -опосредованного процесса, но DPPF-связанный родацикл **INT2a'** (-27.7 ккал моль $^{-1}$ ) намного более стабилен, чем COD-связанный аналог **INT2a** (-13.9 ккал моль $^{-1}$ , схема 65, стр. 72). Таким образом, можно

сделать вывод о том, что при  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$ -катализируемой реакции в растворе может образовываться относительно нереакционноспособный промежуточный продукт **INT2a'** и замедлять внутримолекулярную реакцию. Чтобы определить, требуется ли в действительности для внутримолекулярной трансформации в присутствии DPPF-лиганда более длительное время, мы исследовали внутримолекулярную реакцию тиadiaзола **4a**, катализируемую  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$ , в течение 24 и 48 часов (схема 69), обнаружив, что увеличение времени реакции приводит к увеличению выхода фурана **5a**.

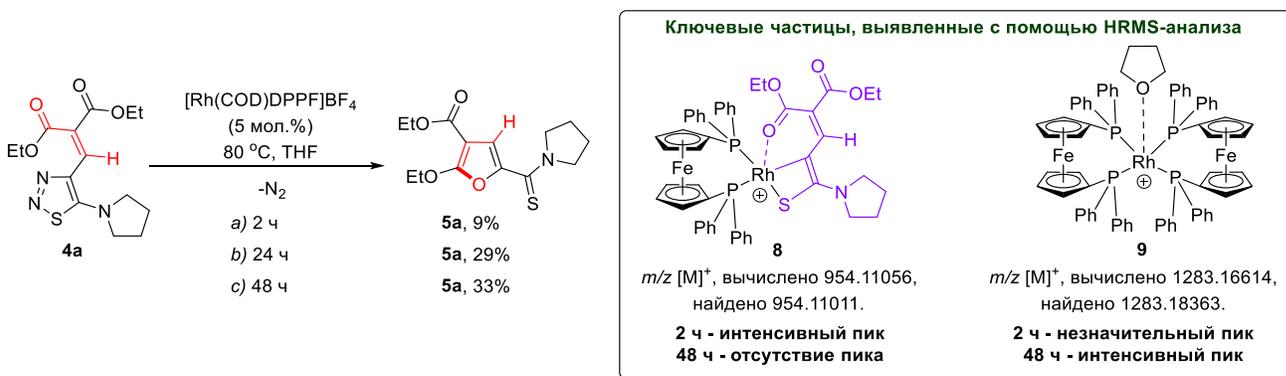


**Схема 68** - Энергетический профиль внутримолекулярной трансформации метокси-аналога 4-винил-1,2,3-тиadiaзола **4a** в фуран в присутствии  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$ .

Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

Несмотря на то, что данные зависимости выхода фурана от времени ясно указывают на то, что внутримолекулярный процесс протекает медленно в присутствии DPPF (схема 69), максимальный выход фурана **5a** составил лишь 33%. Чтобы выявить причину ингибирования реакции, нами были проведены <sup>1</sup>H ЯМР и HRMS-анализы реакционных смесей (схема 69 и приложение 2, рисунки 2.32–2.37). Через 2 часа основными частицами, присутствующими в смеси, как и ожидалось, были тиadiaзол **4a** и фуран **5a**, а также ключевой

интермедиат – родацикл **8**, связанный с DPPF (этоксианалог INT2a'), подтверждая, что такой интермедиат является относительно долгоживущим и стабильным. Через 48 часов промежуточный комплекс Rh(III) **8** был полностью израсходован, что позволяет сделать вывод о том, что данный тип частиц не обуславливает ингибирование реакции. Помимо пика, соответствующего тиофену, выявлено появление интенсивного пика, отвечающего молекулярной массе комплекса  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$  **9** (схема 69). О структурно аналогичных стабильных комплексах сообщалось ранее в литературе. Таким образом, вполне вероятно, что в течение длительного времени, необходимого для протекания внутримолекулярной реакции в присутствии  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$ , в реакционной массе происходит медленное образование неактивных частиц  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ , что впоследствии приводит к почти полному ингибированию внутримолекулярной реакции примерно через 24 часа. В целом наши расчетные и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ингибирование внутримолекулярной реакции, наблюдаемое при использовании DPPF, обусловлено совокупностью двух факторов: **1)** образованием стабильного родацикла **8**, замедляющего в свою очередь формирование фурана **5a**; и **2)** постепенным формированием неактивного  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ , который в конечном итоге полностью ингибирует катализ.



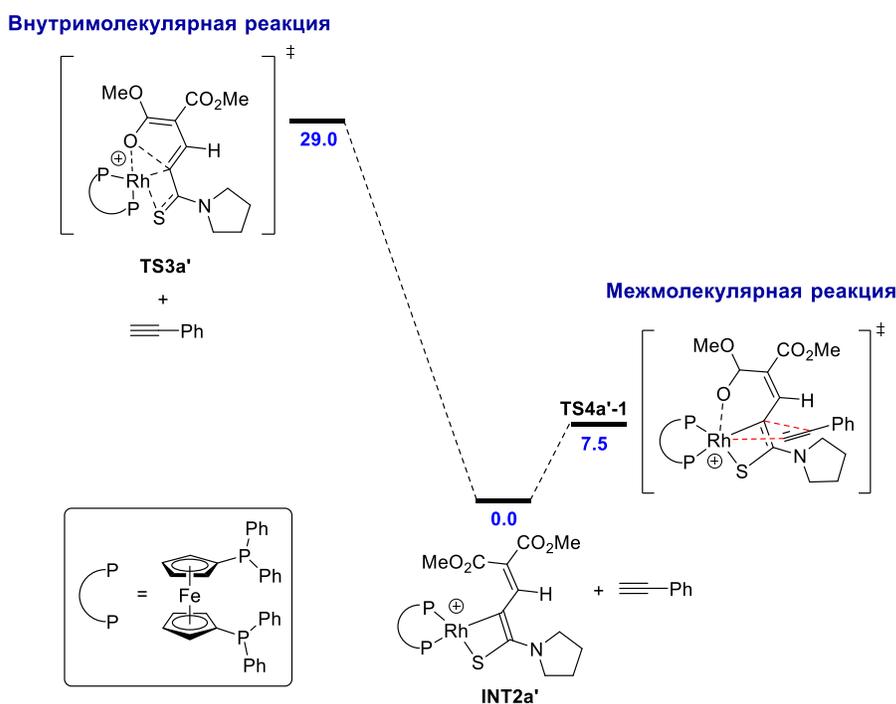
**Схема 69** – Механистические исследования влияния DPPF-лиганда на внутримолекулярную реакцию трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазола **4a**

Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль), катализатор (0.005 ммоль) в сухом дегазированном THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола.

Интересным моментом для рассмотрения является то, почему подобное ингибирование не наблюдается в случае реакции межмолекулярного трансаннелирования, катализируемого  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  (схемы 66, стр. 74 и 67, стр. 76). Теоретические расчеты показали, что

переходное состояние, соответствующее стадии миграционного внедрения фенилацетилена в комплекс **INT2a'**, имеет гораздо более низкую свободную энергию активации Гиббса, чем переходное состояние конкурирующего внутримолекулярного процесса ( $\Delta G^\ddagger = 8,7$  ккал моль<sup>-1</sup> и 30,2 ккал моль<sup>-1</sup> соответственно) (схема 70).

Кроме этого, <sup>1</sup>H ЯМР и HRMS-анализы реакционной смеси (схема бб.2с, стр. 74 и приложение 2, рисунки 2.38–2.39) показывают, что через 2 часа исходный тиadiaзол **4a** полностью израсходован, а тиофен **6a-1** является основным продуктом. При этом  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ , ранее обнаруженный для внутримолекулярной реакции в присутствии DPPF, отсутствует (аналогичный результат получен через 48 часов – см. приложение 2, рисунки 2.40–2.41). Таким образом,  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$ -катализируемая реакция межмолекулярного трансаннелирования с фенилацетиленом завершается полностью без образования неактивного комплекса  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ .



**Схема 70** – Сравнение путей внутримолекулярной и межмолекулярной реакции от **INT2a'**.

Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

## 2.2.5. Структура ключевого родийорганического интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота

Важным результатом из предыдущего раздела было обнаружение DPPF-связанного родадикала **8** (этоксианалог INT2a') с помощью HRMS-анализа, что является прямым доказательством существования данного интермедиата в [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub>-катализируемых реакциях 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **4**. Принимая во внимание продолжающиеся споры об истинной структуре родийорганического интермедиата, образующегося в ходе Rh(I)-катализируемых реакций 1,2,3-тиадиазолов (схема 45) и отсутствие кристаллографических данных, мы предприняли попытки впервые выделить монокристаллы этого ключевого интермедиата. Первоначальные эксперименты были сосредоточены на использовании катионных комплексов родия [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> и [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub>, однако нам не удалось выделить кристаллы, подходящие для дифракции рентгеновских лучей. Однако, реакция нейтрального комплекса [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> в присутствии DPPF с 4-винил-1,2,3-тиадиазолом **4a** позволила успешно выделить монокристаллы и, наконец, идентифицировать родийорганический интермедиат **10** (схема 71 и приложение 2, рисунки 2.42–2.58). Выделение комплекса **10** предполагает, что из всех ранее предложенных возможных резонансных форм (схема 45, стр. 45) четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III) **E** (схема 45, стр. 45), вероятно, является частицей с наименьшей энергией.

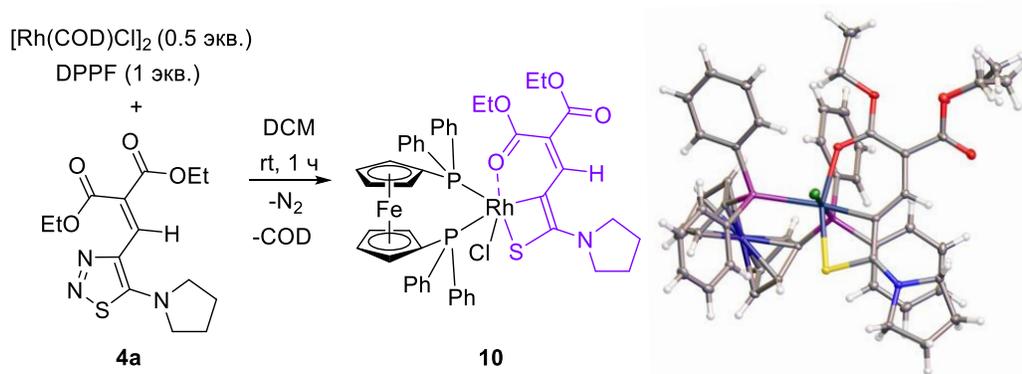


Схема 71 - Выделение циклометаллированного интермедиата **10**.

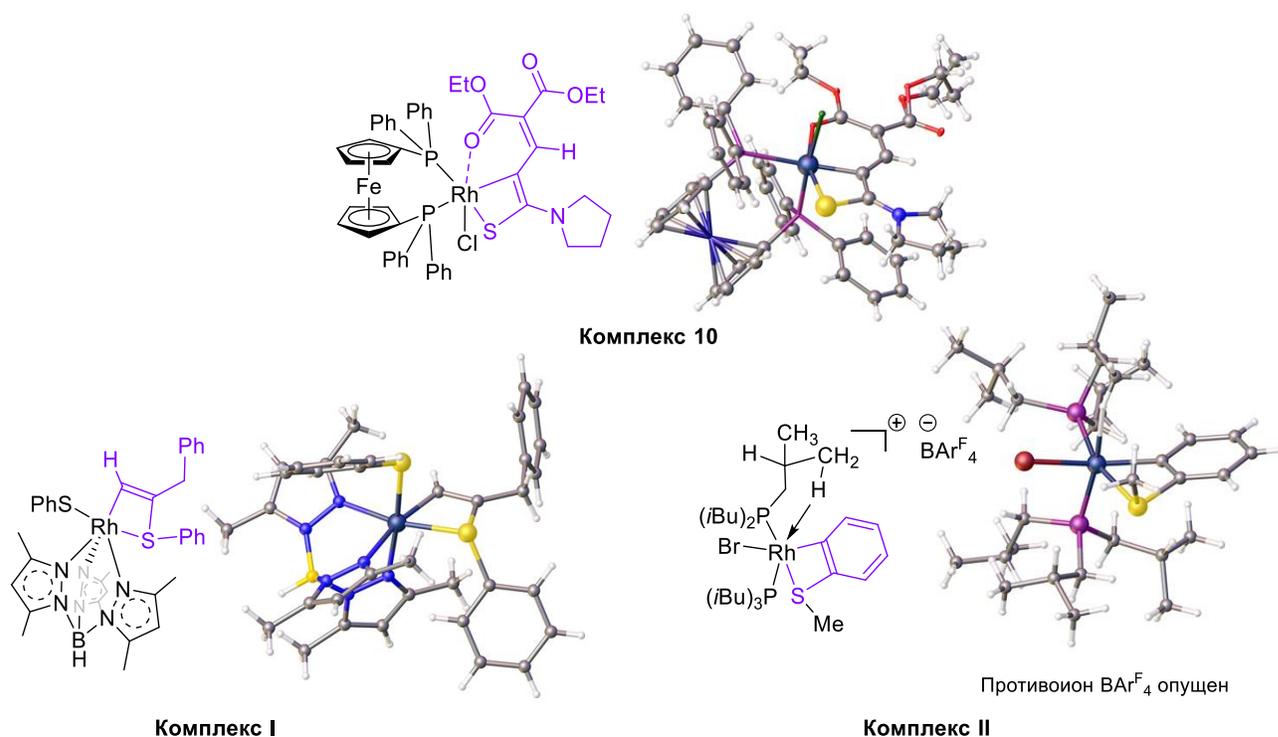
CCDC: 2142487

Вывод о том, что изолированный кристалл имеет структуру четырехчленного комплекса Rh(III), был сделан на основе сравнения длин ключевых связей изолированного кристалла с данными, ранее опубликованными для структурно аналогичных циклометаллированных

комплексов Rh(III), а также теоретических исследований, проведенных нашей группой и группой Бао [58].

Важно отметить, что нам не удалось найти экспериментальные данные, подтверждающие существование Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноидов в литературе, поэтому прямое сравнение наших рентгеноструктурных и спектроскопических данных с данными для известных Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноидов не было возможным. Однако родациклический фрагмент изолированного кристалла имеет плоскую структуру, при которой все атомы, образующие четырехчленный цикл, лежат строго в одной плоскости, что свидетельствует о наличии координации между атомами серы и родия и согласуется с сильной координационной способностью серы. Следует отметить, что такой тип координации не наблюдается в структурах  $\alpha$ -окса- и  $\alpha$ -иминокарбеноидов. Теоретические исследования, выполненные группой Бао [58], показывают, что Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноид, вероятно, имеет структуру, в которой связи C=Rh и C=S расположены в разных плоскостях и направлены в противоположные стороны. Более того, образование циклометаллированного интермедиата является термодинамически и кинетически более предпочтительным по сравнению с образованием  $\alpha$ -тиавинильного Rh-карбеноида, в основном благодаря легкости хелатирования атома S с Rh. Таким образом, совокупность рентгеноструктурных и теоретических данных позволяет нам исключить соответствие выделенного интермедиата структурам **C** и **D** (схема 45, стр. 45).

Дальнейшее соотнесение выделенного кристалла **10** структуре циклометаллированного четырехчленного комплекса Rh(III) **E**, либо тиоацил-координированного промежуточного Rh(I)-карбеноида **F** (схема 45, стр. 45) было выполнено на основании сравнения длин ключевых связей комплекса **10** с длинами аналогичных связей в ранее описанных структурно подобных комплексах Rh(III) **I** [76] и **II** [77] (рисунок 4 и таблица 2) и аналогичных расчетных структурах (рисунок 5 и таблица 3). Это сравнение позволило нам прийти к выводу, что длины связей, образующих родацикл в выделенном интермедиате **10**, в целом соответствуют наблюдаемым длинам связей в ранее описанных комплексах Rh(III). Кристалл **10** имеет типичные для комплексов Rh(III) длины связей, а именно: расстояние Rh-S составляет 2.33 Å, S-C – 1.74 Å, а Rh-C – 2.01 Å (таблица 2). Следует отметить, что длина связи C-C родацикла выделенного нами кристалла носит полуторный, промежуточный характер связи между одинарной и двойной связями, аналогично комплексу **II**. Эта особенность может быть следствием наличия в молекуле системы конъюгации.



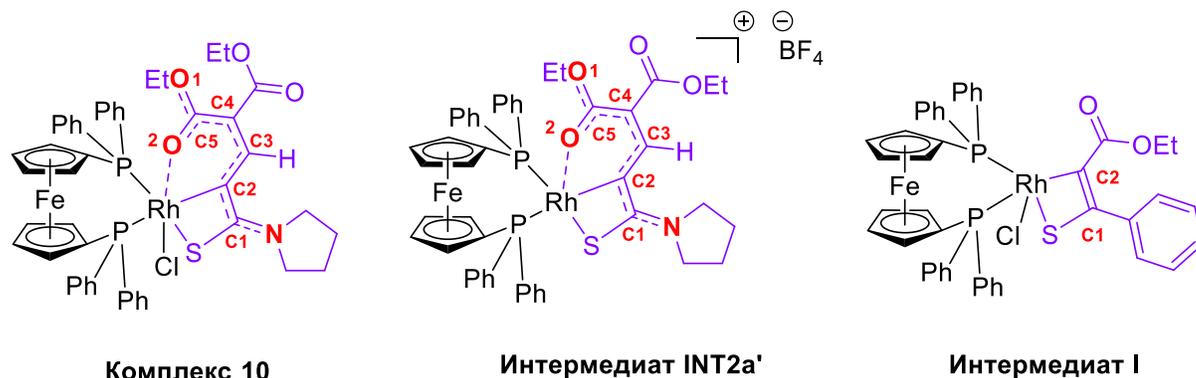
**Рисунок 4** - Структурные формулы и кристаллические структуры комплексов **10**, **I** и **II**

**Таблица 2** - Сравнение длин связей в четырехчленных родациклах комплексов **10**, **I** и **II**

Связь	Длина связи, Å		
	Комплекс <b>10</b>	Комплекс <b>I</b>	Комплекс <b>II</b>
Rh-S	2.33	2.34	2.46
S-C	1.74	1.82	1.79
C-C	1.42	1.33	1.39
C-Rh	2.01	1.99	2.04

Дальнейший анализ длин связей в этой системе подтверждает наличие длинной системы конъюгации, проходящей от электронодонорного пирролидинильного заместителя через C1-C2 связь родацикла к электроноакцепторному фрагменту диэтилмалоната (рисунок 4). Это подтверждается полуторным характером связей N-C1, C1-C2, C2-C3, C3-C4, C4-C5, C5-O1 и C5-O2 (таблица 3). Важно отметить, что расчетные длины связей структурно подобных интермедиатов **INT2a'** и **I** [58] отлично согласуются с соответствующими значениями, определенными на основании рентгеноструктурного анализа (таблица 3), например, ключевые расстояния Rh-S, Rh-C2 и Rh-O2 изолированного кристалла коррелируют с соответствующими длинами связей рассчитанного промежуточного соединения **INT2a'**. Это придает уверенность в выбранных вычислительных методах и дополнительно подтверждает соответствие

изолированного кристалла структуре комплекса Rh(III), нежели тиацил-координированного Rh(I)-карбеноида.



**Рисунок 5** - Структурные формулы комплекса **10** и расчетных интермедиагов **INT2a'** и **I**

**Таблица 3** - Сравнение длин связей в четырехчленных родациклах комплекса **10** и рассчитанных промежуточных соединений **INT2a'** и **I**

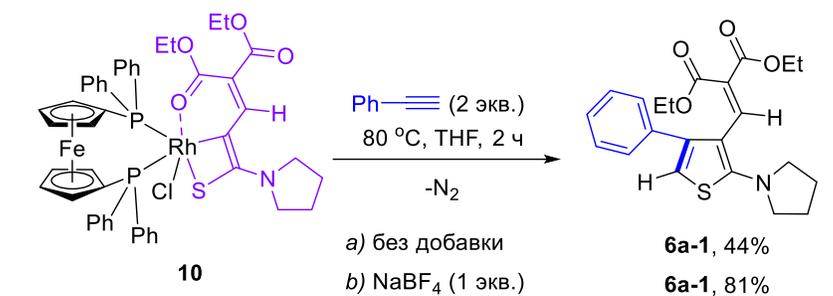
Связь	Длины связей, Å		
	Комплекс <b>10</b>	Интермедиаг <b>INT2a'</b>	Интермедиаг <b>I</b>
Rh-S	2.33	2.37	2.36
S-C1	1.74	1.76	1.76
C1-C2	1.42	1.42	1.34
C2-Rh	2.01	1.96	2.02
C1-N	1.33	1.32	
C2-C3	1.36	1.38	
C3-C4	1.42	1.41	
C4-C5	1.43	1.43	
C5-O1	1.35	1.32	
C5-O2	1.25	1.27	
Rh-O2	2.11	2.07	

Таким образом, структуру изолированного кристалла можно с уверенностью отнести к четырехчленному комплексу Rh(III), сравнив его структурные данные с ранее описанными циклометаллированными комплексами Rh(III) и теоретическими данными, полученными в результате квантово-химических расчетов. Исходя из этого, родацикл **F** (схема 45, стр. 45), вероятно, является наиболее стабильной резонансной формой среди всех ранее предложенных структур, а потому способен существовать в твердом состоянии. Однако полученные нами экспериментальные данные не противоречат ранее предложенному резонансу между Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноидом **I**, его 1,3-дипольным эквивалентом с инверсией полярности

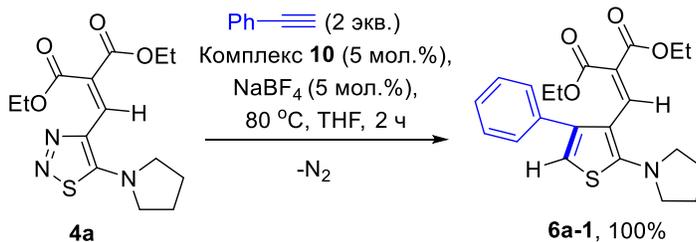
(umpolung) **II**, циклометаллированным комплексом Rh(III) **III**, а также тиоацил-координированным Rh(I) карбеноидом **IV**, которые могут существовать в растворе.

Чтобы дополнительно подтвердить участие комплекса **10** в качестве интермедиата в каталитическом цикле, мы исследовали его реакционную способность (схема 72), сосредоточив внимание на реакции межмолекулярного трансаннелирования с фенилацетиленом (схемы 66, стр. 74 и 67, стр. 76). Стехиометрическая реакция между комплексом **10** и фенилацетиленом (2 экв.) привела к 44% тиофена **6a-1** через 2 часа (схема 72.1a), подтверждая, что соединение **10** может реагировать непосредственно с фенилацетиленом. Наблюдаемый низкий выход, вероятно, связан с тем, что комплекс **10** является нейтральным, и, таким образом, добавление NaBF<sub>4</sub> должно повысить реакционную способность за счет образования более реакционноспособных катионных частиц родия. Данная гипотеза получила подтверждение в результате добавления NaBF<sub>4</sub> и последующего увеличения выхода тиофена **6a-1** до 81% (схема 72.1b).

### 1) Стехиометрические реакции



### 2) Каталитическая реакция



### Схема 72 - Исследование каталитической активности комплекса **10**

Условия реакции: 1) комплекс **10** (0.01 ммоль), фенилацетилен (0.02 ммоль, 2 экв.) и, при необходимости, NaBF<sub>4</sub> (0.01 ммоль, 1 экв.) в сухом дегазированном THF (0.5 мл) в атмосфере аргона; 2) триадиазол **4a** (0.1 ммоль), фенилацетилен (0.2 ммоль, 2 экв.), комплекс **10** (0.005 ммоль) и NaBF<sub>4</sub> (0.005 ммоль) в сухом дегазированном THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола.

Наконец, нами была продемонстрирована способность интермедиата **10** выступать в качестве прекурсора катализатора в присутствии  $\text{NaBF}_4$  (схема 72.2), при этом наблюдалась количественная конверсия тиадиазола **4a** в тиофен **6a-1** при использовании 5 мол.% комплекса **10** и  $\text{NaBF}_4$ . Таким образом, основываясь на наших DFT, HRMS, экспериментальных и, что наиболее важно, кристаллографических данных, мы предполагаем, что четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III) (структура **E** на схеме 45, стр. 45), вероятно, является ключевым интермедиатом, участвующим в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов.

\*\*\*

Таким образом, нами была разработана Rh(I)-катализируемая реакция внутримолекулярного трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с образованием замещенных фуранов. Было установлено, что для успешного протекания реакции необходим катионный катализатор  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , в то время как широко используемый в подобных трансформациях нейтральный катализатор на основе  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  и DPPF оказался неэффективен. Экспериментальные и теоретические исследования позволили выявить критическую роль заместителя в положении C5 гетероцикла на протекание изучаемой трансформации, а именно было показано, что наличие электронодонорных групп, таких как диалкиламино- и этокси- группы способствует протеканию всех ключевых стадий каталитического цикла. Более того, нами была обнаружена лиганд-контролируемая реакционная способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, в частности было установлено, что при добавлении лиганда DPPF в присутствии алкинов внутримолекулярная трансформация с образованием тиофенов становится более благоприятным, а потому главным процессом. Механистические исследования свидетельствуют о том, что такая хемоселективность обусловлена как формированием относительно стабильного промежуточного циклометаллированного комплекса Rh(III) при использовании DPPF, что замедляет катализ, так и постепенным формированием в реакционной смеси неактивного комплекса  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ . Важным результатом исследования межмолекулярной трансформации является выявление ее эксклюзивной региоселективности, обратной ранее описанной в литературе. На основании экспериментов по двумерной спектроскопии ЯМР нами было установлено, что структура образующихся продуктов соответствует 2,3,4-замещенным тиофенам, а не менее стерически затрудненным 2,3,5-замещенным региоизомерам, являвшимся основными продуктами в ранее описанном исследовании межмолекулярной реакции ряда 1,2,3-тиадиазолов с алкинами. Таким образом,

разработанную межмолекулярную реакцию можно рассматривать в качестве нового пути для региоселективного синтеза функционализированных 2,3,4-замещенных тиофенов.

Наконец, нами было впервые представлено доказательство истинной структуры ключевого родийорганического интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием азота. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, а также сравнению наших экспериментальных данных с литературными данными и результатами теоретических исследований частица представляет собой четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III), а не часто предполагаемый Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноид. Полученные механистические данные закладывают основу для разработки новых, синтетически мощных трансформаций 1,2,3-тиадиазолов в условиях катализа соединениями переходных металлов.

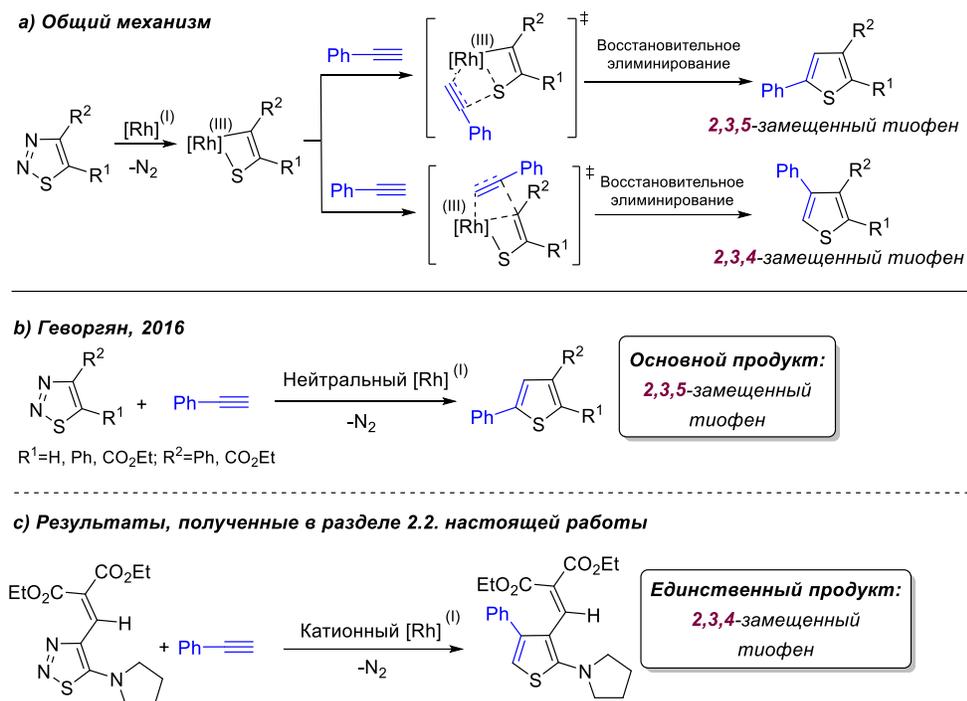
### **2.3. Влияние C5-заместителя на региоселективность Rh(I)-катализируемых реакций внутримолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом<sup>6</sup>**

Как было показано в литературном обзоре, реакции гетероциклизации 1,2,3-тиадиазолов, протекающие с элиминированием молекулы азота в условиях катализа соединениями переходных металлов, являются простым и высокоэффективным подходом к получению структурно разнообразных гетероциклов [27, 59, 61], включая тиофены [17, 50, 51] (см. также предыдущий раздел настоящей работы)[78], изотиазолы [26, 49, 55], 4*H*-тиопиран-4-оны [56], тиохроменоны [62], 1,3-тиафосфолы [57] и фураны [44] (см. также предыдущий раздел) [78]. Механизм трансформаций 1,2,3-тиадиазолов, катализируемых родием, в присутствии различных реакционных партнеров был исследован Бао в 2021 году с помощью квантово-химических расчетов [58], а структура ключевого родийорганического интермедиата была подтверждена нашей группой на основании данных рентгеноструктурного анализа (см. предыдущий раздел настоящей диссертации) [78]. Общий механизм включает раскрытие 1,2,3-тиадиазольного цикла на первой стадии и последующее элиминирование молекулы азота, приводящее к формированию четырехчленного циклометаллированного комплекса Rh(III) (схема 73а). Далее происходит миграционное внедрение, показанное в данном случае в присутствии фенилацетилена, которое может протекать по двум конкурирующим направлениям. Последующая стадия

---

<sup>6</sup> Нумерация соединений в разделе 2.3 независима от разделов 2.1. и 2.2.

восстановительного элиминирования завершает превращение, приводя к продукту, который может являться как 2,3,5-, так и 2,3,4-замещенным тиофеном.



**Схема 73** – Rh(I)-катализируемые трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами

Важно подчеркнуть, что первоначально группа Геворгяна сообщила о региоселективной трансформации ряда 1,2,3-тиадиазолов с образованием 2,3,5-замещенных тиофенов в качестве основных продуктов в присутствии терминальных алкинов и нейтрального катализатора на основе Rh(I)-DPPF (схема 73b и схема 28, стр. 31) [17]. Однако впоследствии при использовании аналогичной каталитической системы Ли и коллеги обнаружили инверсию региоселективности в реакциях трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с нитрилами и алкенами, приводящую к селективному образованию изотиазолов вместо ожидаемых тиазолов (схема 30, стр. 33) [49] и 4-замещенных дигидротиофенов вместо 5-замещенных аналогов (схема 32, стр. 34) [50].

Отсутствие каких-либо закономерностей относительно региоселективности Rh(I)-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов было затем дополнительно подтверждено нашей работой, посвященной развитию трансаннелирования между 4-винил-1,2,3-тиадиазолами и терминальными алкинами, которое в присутствие катионного катализатора на основе Rh(I)-DPPF приводило к исключительному образованию 2,3,4-замещенных тиофенов (схема 73c, см. также предыдущий раздел настоящей диссертации) [78], что противоречит

результатам, описанным ранее Геворгяном и коллегами [17]. И хотя группа Бао объяснила влияние реакционного партнера (алкина, алкена или нитрила) на региоселективность Rh(I)-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов на основании квантово-химических расчетов [58], происхождение расхождения в региоселективности, наблюдаемой при использовании одного и того же реакционного партнера, по-прежнему остается неизученным (см. схему 73b-c). Для преодоления этого ограничения необходимы систематические механистические исследования факторов, влияющих на региоселективность Rh(I)-катализируемых реакций трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов. В связи с этим в данном разделе работы мы решили изучить влияние условий реакции и структуры тиадиазольного субстрата на региоселективность и эффективность Rh(I)-катализируемых реакций 1,2,3-тиадиазолов на примере трансаннелирования в присутствии фенилацетиленов. При этом в качестве объектов исследования были выбраны этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилаты, поскольку именно эти субстраты были использованы в большинстве ранее опубликованных работ, посвященных реакциям 1,2,3-тиадиазолов, протекающим с элиминированием молекулы азота в условиях родиевого катализа [17, 49, 50, 56, 57].

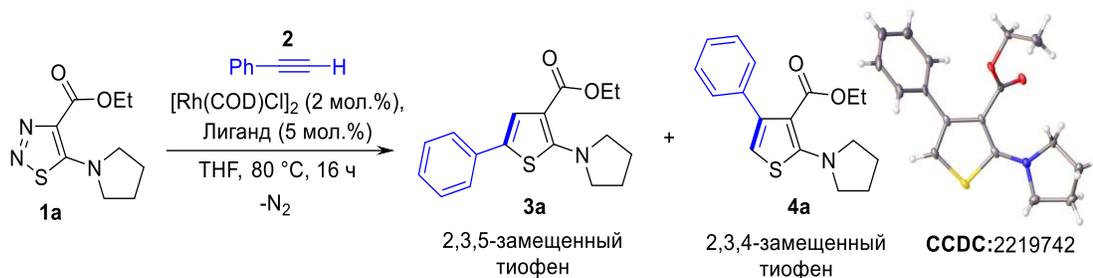
### 2.3.1. Исследование влияния лиганда

На первом этапе мы изучили влияние структуры лиганда, используя в качестве модельной реакции межмолекулярное трансаннелирование между не исследованным ранее в подобных условиях тиадиазолом **1a** и фенилацетиленом **2**. Нейтральный прекатализатор  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  был выбран в качестве источника Rh, а THF в качестве растворителя (таблица 4, а также приложение 3, рисунок 3.1 для структур исследованных лигандов и рисунки 3.2 и 3.3 для репрезентативных спектров  $^1\text{H}$  ЯМР). При отсутствии фосфинового лиганда реакция протекала с низкой конверсией в целевые тиофены **3a** и **4a** (таблица 4, эксперимент 1). Аналогичный результат был получен при использовании монодентатного фосфинового лиганда  $\text{PPh}_3$  (эксперимент 2). Однако использование фенилзамещенных бидентантных фосфиновых лигандов с алкильными линкерами обеспечило значительно более высокие конверсии (эксперимент 4–6), свидетельствуя о том, что использование бидентантных фосфиновых лигандов способствует протеканию изучаемого трансаннелирования, за исключением лигандов DPPM (1,1-бис(дифенилфосфино)метан) (эксперимент 3) и DPPPenta (1,5-бис(дифенилфосфино)пентан) (эксперимент 7). Более того, анализ изменения соотношения тиофенов **3a:4a** при переходе от DPPE (1,2-бис(дифенилфосфино)этан) (1:1.3) к DPPB (1,4-бис(дифенилфосфино)бутан) (1:8.9) позволяет сделать вывод о том, что с увеличением угла

захвата лиганда, селективность по отношению к 2,3,4-замещенному региоизомеру **4a** увеличивается (эксперименты 4–6). Однако, существуют пределы благоприятного влияния увеличения угла лиганда, поскольку использование DPPPenta приводило как к низкой региоселективности, так и к низкой конверсии триадиазола **1a** в целевые продукты **3a** и **4a** (эксперимент 7). Дополнительный скрининг бидентатных фосфиновых лигандов со структурно различными линкерами (эксперименты 8–11) подтвердил ранее обнаруженную тенденцию влияния увеличения угла захвата лиганда на селективность реакции в пользу образования 2,3,4-замещенного региоизомера **4a**. При этом наивысшая региоселективность была достигнута в присутствии лиганда DPEPhos (бис[(2-дифенилфосфино)фенил]эфир) (**3a:4a**=1:13.3, структура основного продукта **4a** подтверждена на основании рентгеноструктурного анализа). Однако и в этом случае при использовании лиганда Xantphos, имеющего еще больший угол захвата, реакция вновь протекала с низкими конверсией и региоселективностью (эксперимент 11). Стоит также отметить, что результаты, полученные при использовании лиганда DPPF (эксперимент 9) выходили за рамки выявленной закономерности увеличения региоселективности в пользу **4a** с увеличением угла лиганда, подчеркивая, что размер угла захвата не единственный фактор, обуславливающий наблюдаемый эффект.

Интересно, что использование более электрононасыщенного аналога DPPPP, лиганда DCyPP (эксперимент 12), привело к инверсии наблюдаемой региоселективности в пользу 2,3,5-замещенного продукта (**3a:4a**=1:2.6 для DPPPP и 1.6:1 для DCyPP), указывая на то, что региоселективность может быть потенциально лиганд-контролируемой. Однако использование других электронобогатых лигандов (эксперимент 13–16) привело к существенному снижению эффективности реакции. Эти данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями, в которых было продемонстрировано уменьшение скорости стадий миграционного внедрения [79] и восстановительного элиминирования [80] в присутствии электронообогащенных фосфиновых лигандов. Таким образом, в целом, структура лиганда имеет существенное влияние на эффективность и региоселективность Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-триадиазолов с алкинами. Варьирование угла захвата лиганда и его электронной структуры позволяет целенаправленно варьировать результат изучаемой реакции, однако структура лиганда не является главной причиной различных региоселективностей, о которых было сообщено нашей группой (раздел 2.2 настоящей диссертации) и группой Геворгяна [17], так как в обоих случаях в качестве лиганда выступал DPPF. Следовательно, существуют другие более значимые факторы, определяющие региохимию межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-триадиазолов с алкинами.

**Таблица 4** – Влияние лиганда на реакцию межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола **1a** с фенилацетиленом **2**



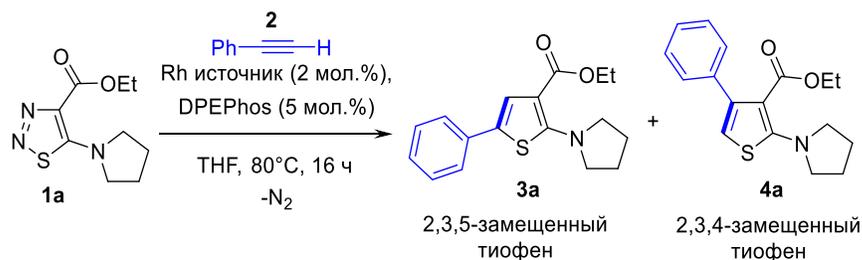
Эксп.	Лиганд	Угол захвата, °	Конверсия в <b>3a</b> , %	Конверсия в <b>4a</b> , %	Соотношение <b>3a</b> : <b>4a</b>	Непрореагировавший <b>1a</b> , %
1	Без лиганда	–	10	5	1:0.5	71
2	$\text{PPh}_3$ (10 мол.%)	–	9	13	1:1.4	63
3	DPPM (5 мол.%)	72	3	6	1:2.0	87
4	DPPE (5 мол.%)	85	36	47	1:1.3	15
5	DPPP (5 мол.%)	91	28	72	1:2.6	0
6	DPPB (5 мол.%)	98	10	89	1:8.9	0
7	DPPPenta (5 мол.%)	107	4	8	1:2.0	83
8	<i>rac</i> -BINAP (5 мол.%)	93	19	64	1:3.4	0
9	DPPF (5 мол.%)	99	29	48	1:1.7	0
10	DPEPhos (5 мол.%)	104	7	93	1:13.3	0
11	Xantphos (5 мол.%)	108	7	10	1:1.4	75
12	DCyPP (5 мол.%)	–	56	36	1.6:1	0
13	DCyPEPhos (5 мол.%)	–	5	4	1.3:1	75
14	DTBPF (5 мол.%)	–	4	3	1.3:1	75
15	<i>t</i> -Bu-Xantphos (5 мол.%)	–	3	2	1.5:1	77
16	SPhos (10 мол.%)	–	5	3	1.7:1	83

Условия реакции: **1a** (0.1 ммоль),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (0.002 ммоль), лиганд (0.005 ммоль), фенилацетилен **2** (0.2 ммоль), сухой дегазированный THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола.

### 2.3.2. Сравнение влияния нейтрального и катионного родия

Поскольку в предыдущих исследованиях реакций межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами использовался как нейтральный [17], так и катионный родий (раздел 2.2. настоящей диссертации) (схемы 73b и 73c, стр. 87), на следующем этапе мы рассмотрели влияние заряда родия на эффективность и селективность модельной реакции между **1a** и **2** (таблица 5). Лиганд DPEPhos был использован во всех дальнейших механизмических исследованиях, так как обеспечил наивысшую региоселективность в изучаемой реакции (таблица 4). Использование катионного  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  прекатализатора вместо нейтрального  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  кардинально снизило региоселективность реакции, приводя к образованию обоих региоизомеров **3a** и **4a** в равном количестве (таблица 5, эксперимент 2). Структура противоиона также оказала влияние на результат реакции: при использовании объемного и слабо координирующего  $\text{BArF}_4$  в форме катионного прекатализатора  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BArF}_4$  наблюдались низкая региоселективность и значительное снижение эффективности реакции (таблица 5, эксперимент 3).

**Таблица 5** – Влияние заряда родия на реакцию межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола **1a** с фенилацетиленом **2**



Эксп.	Rh источник	Конверсия в 3a, %	Конверсия в 4a, %	Соотношение 3a:4a	Непрореагировавший 1a, %
1	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$	7	93	1:13.3	0
2	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	30	36	1:1.2	0
3	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BArF}_4$	9	6	1:0.7	80

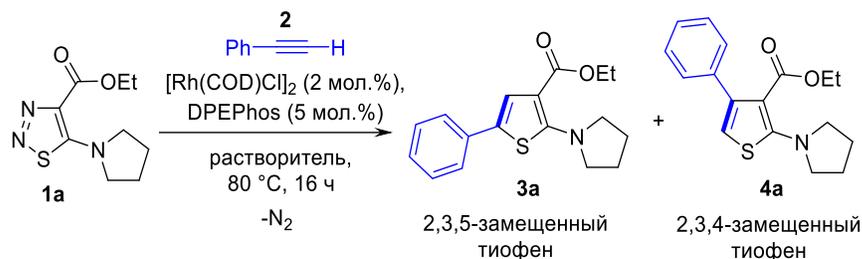
Условия реакции: **1a** (0.1 ммоль), источник родия (0.002 ммоль), DPEPhos (0.005 ммоль), фенилацетилен **2** (0.2 ммоль), добавка (0.005 ммоль), сухой дегазированный THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола.

Таким образом, в присутствии лиганда DPEPhos катионные родиевые катализаторы значительно менее эффективны, чем нейтральные, что проявляется в резком уменьшении как региоселективности, так и эффективности реакции, а, следовательно, выбор заряда родия является важным фактором при разработке трансформаций 1,2,3-тиадиазолов.

### 2.3.3. Влияние растворителя

Далее было исследовано влияние природы растворителя на модельную реакцию (таблица 6). В результате скрининга выбранных растворителей были получены сходные результаты с хорошей и высокой конверсией исходного тиадиазола **1a** в целевые тиофены **3a** и **4a**, а также с высокой региоселективностью с образованием 2,3,4-замещенного тиофена **4a** в качестве основного региоизомера. Таким образом, можно заключить, что эффект растворителя также не является главным фактором, влияющим на инверсию региоселективности в трансаннелировании 1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами. Однако, 2-Me-THF (2-метилтетрагидрофуран) и THF оказались наиболее эффективными растворителями, обеспечив количественную конверсию и наивысшую селективность по отношению к 2,3,4-замещенному региоизомеру (эксперименты 1 и 2). Для дальнейшего исследования реакции выбор был сделан в пользу Me-THF [81, 82], как более экологически чистой альтернативы THF.

**Таблица 6** – Влияние растворителя на реакцию межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола **1a** с фенилацетиленом **2**



Эксп.	Растворитель	Конверсия в <b>3a</b> , %	Конверсия в <b>4a</b> , %	Соотношение <b>3a:4a</b>	Непрореагировавший <b>1a</b> , %
<b>1</b>	THF	7	93	1:13.3	0
<b>2</b>	Me-THF	4	96	1:24	0
<b>3</b>	DMF	6	88	1:14.7	0
<b>4</b>	PhCl	8	89	1:11.1	0
<b>5</b>	толуол	9	77	1:8.5	0

Условия реакции: **1a** (0.1 ммоль), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.002 ммоль), DPEPhos (0.005 ммоль), фенилацетилен **2** (0.2 ммоль), сухой дегазированный растворитель (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола.

#### 2.3.4. Влияние заместителя в положении C5 тиадиазольного гетероцикла

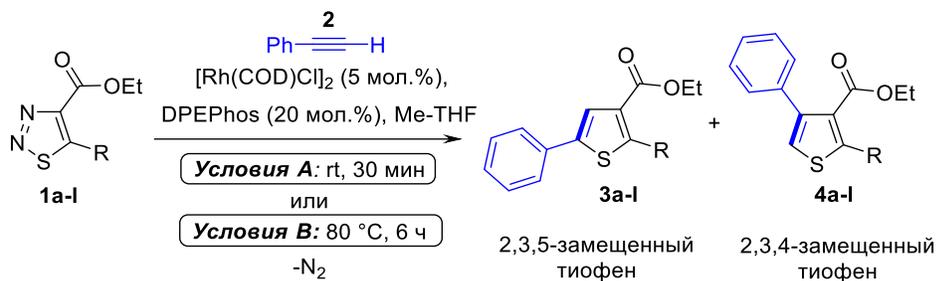
Наконец мы обратили внимание на исследование того, как структура исходного субстрата может влиять на региохимию изучаемой трансформации, в частности, как заместитель в положении C5 тиадиазольного гетероцикла может определять реакционную способность субстратов и региоселективность трансаннелирования с фенилацетиленом **2**, поскольку именно C5-заместитель часто варьировался в ранее опубликованных работах [17, 49, 50, 56, 57]. Предварительный скрининг замещенных 1,2,3-тиадиазолов **1a-I** показал, что C5-заместитель действительно значительно влияет на реакционную способность исходных субстратов (см. приложение 3, таблицы 3.1–3.4 для дополнительных данных по оптимизации реакции). По этой причине для дальнейшего сравнения всех соединений и выявления закономерностей региоселективности процесса были использованы два набора условий реакции. Для оценки реакционной способности тиадиазолов реакции были проведены с использованием 5 мол.%

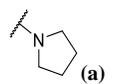
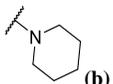
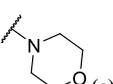
[Rh(COD)Cl]<sub>2</sub>, 20 мол.% DPEPhos в Me-THF в течение 30 минут при комнатной температуре с целью отчетливо продемонстрировать различия в степени конверсии исходных веществ при варьировании заместителя в позиции C5 (таблица 7, условия А). Однако для оценки региоселективности трансформации было важно получить высокие выходы продуктов **3** и **4**, поэтому реакции нагревались при 80 °С в течение 6 часов (таблица 7, условия В).

На первом этапе мы исследовали влияние заместителя в позиции C5 на реакционную способность 1,2,3-тиадиазолов **1a-l** в межмолекулярном трансаннелировании с фенилацетиленом **2**, анализируя общую конверсию субстратов в региоизомеры **3** и **4** (таблица 7, условия А). Полученные данные продемонстрировали колоссальное влияние C5-заместителя на реакционную способность этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов. Наличие сильных электронодонорных заместителей, таких как диалкиламино- (**1a-d**), этилмеркапто- (**1e**) и этокси- (**1f**) группы, повышало реакционную способность субстратов, обеспечивая количественную конверсию в тиофеновые продукты **3** и **4** (эксперименты 1–6). В то же время тиадиазолы, имеющие в положении C5 более слабую электронодонорную метильную группу (**1g**), заместители, не проявляющие ни донорные, ни акцепторные свойства, такие как H- (**1h**) и фенил- (**1i**), и слабые акцепторы электронов, такие как *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**1j**), продемонстрировали низкую конверсию в целевые продукты (эксперименты 7–10). Наконец, 1,2,3-тиадиазолы с сильными акцепторными заместителями, такими как хлор- (**1k**) и трифторметильная (**1l**) группы, оказались наименее реакционноспособными соединениями из всех изученных, приводя к выходам продуктов **3** и **4** всего 7% и 3% соответственно (эксперименты 11 и 12).

На следующем этапе нам удалось выявить, что электронные и стерические свойства C5-заместителя также существенно влияют и на региоселективность Rh(I)-катализируемой реакции 1,2,3-тиадиазолов **1** с фенилацетиленом **2** (таблица 7, условия В и приложение 3, рисунки 3.6-3.16 для репрезентативных спектров <sup>1</sup>H ЯМР). Субстраты с сильными электронодонорными группами **1a-f** давали 2,3,4-замещенный тиофен **4** в качестве основного региоизомера (эксперименты 1–6). При этом реакции 1,2,3-тиадиазолов с менее пространственно-затрудненными заместителями обладали более высокой региоселективностью, приводя к продуктам в соотношениях от 1:10 до 1:11.5 в пользу тиофена **4** (эксперименты 1, 5 и 6). При использовании субстратов, имеющих более объемные электронодонорные группы в положении C5 цикла реакция становилась менее региоселективной по отношению к 2,3,4-замещенному региоизомеру **4** и соотношение продуктов **3:4** составляло лишь 1:1.8 и 1:2.7 (эксперименты 2 и 3).

**Таблица 7** – Влияние C5-заместителя на реакционную способность 1,2,3-тиадиазолов и их региоселективность в Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования с фенилацетиленом **2**



Эксп.	R (C5-заместитель)	Исследование реакционной способности в условиях А		Исследование региоселективности в условиях В		
		Общая конверсия в 3 и 4, %	Непрореагировавший <b>1</b> , %	Конверсия в 3, %	Конверсия в 4, %	Соотношение 3:4
1	 (a)	100	0	8	92	1:11.5
2	 (b)	91	0	33	58	1:1.8
3	 (c)	98	0	26	69	1:2.7
4	NMe <sub>2</sub> (d)	98	0	15	83	1:5.5
5	SEt (e)	100	0	9	90	1:10
6	OEt (f)	98	0	8	92	1:11.5
7	CH <sub>3</sub> (g)	31	58	53	47	1.1:1
8	H (h)	28	59	65	33	2.0:1
9	Ph (i)	16	77	93	6	15.5:1
10	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (j)	20	74	96	4	24:1
11	Cl (k)	7	80	57	23	2.5:1
12	CF <sub>3</sub> (l)	3	78	96	–	–

Условия реакции: **1** (0.1 ммоль), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.005 ммоль), DPEPhos (0.02 ммоль), фенилацетилен **2** (0.2 ммоль), сухой дегазированный Me-THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР относительно внутреннего стандарта - 1,3,5-триметоксибензола.

Последующее снижение электронодонорных свойств C5-заместителя приводило к еще большему снижению региоселективности реакции, в частности метилзамещенный 1,2,3-тиадиазол **1g** давал смесь 2,3,4- и 2,3,5-замещенных региоизомеров в эквивалентном соотношении (таблица 7, условия В, эксперимент 7, **3g:4g**=1.1:1). Интересно, что трансформация не замещенного по пятому положению производного **1h** протекала немного более селективно по отношению к 2,3,5-замещенному региоизомеру **3h** (эксперимент 8, **3h:4h**=2.0:1). Этот результат указывает на то, что в отсутствие какого-либо электронного или стерического влияния C5-заместителя 2,3,5-замещенный тиофен **3** является более предпочтительным продуктом в реакциях трансаннелирования этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов **1** с фенилацетиленом **2**.

При использовании в трансформации фенилзамещенного тиадиазола **1i** наблюдалось обращение региоселективности с образованием 2,3,5-замещенного региоизомера **3i** (таблица 7, условия В, эксперимент 9, **3i:4i**=15.5:1). Учитывая, что фенильная группа не обладает ярко выраженными электронодонорными или электроноакцепторными свойствами ( $\sigma_p = -0,01$ ) [83], полученный результат указывает на то, что наличие пространственно объемных C5-заместителей способствует увеличению конверсии в 2,3,5-замещенный тиофен **3**. Этот вывод соответствует тенденции, ранее обнаруженной для субстратов с сильными электронодонорными группами **1a-f** (эксперименты 2 и 3).

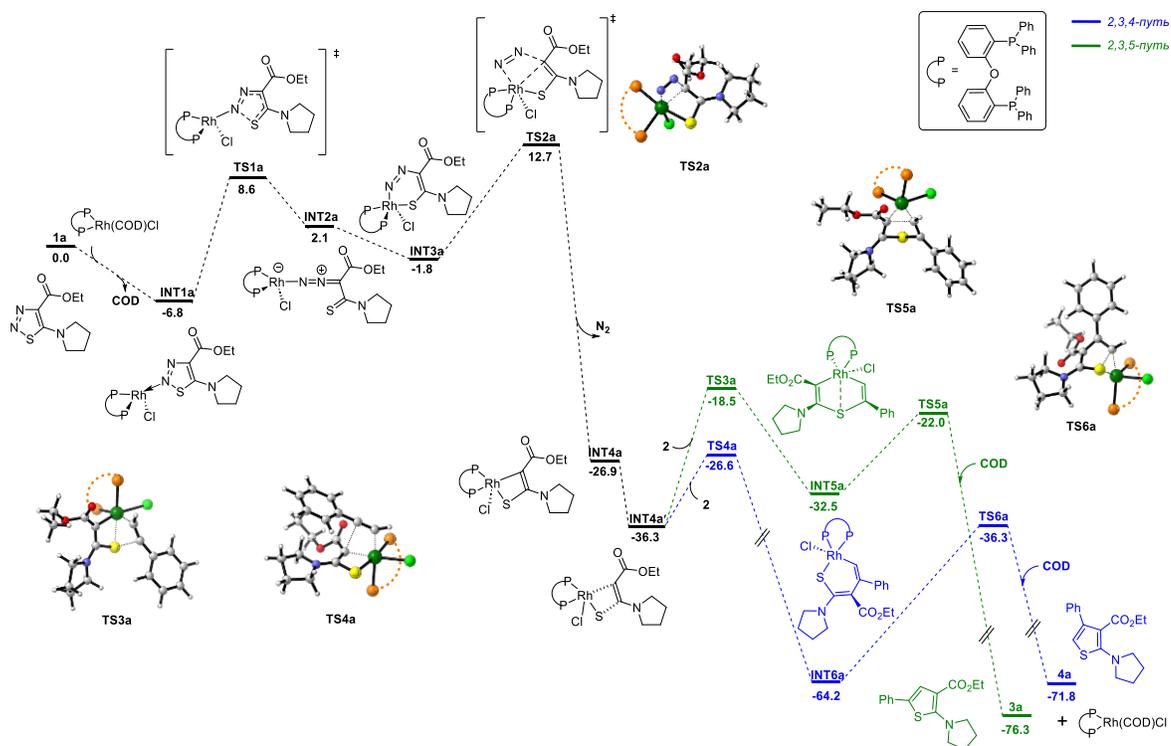
Использование тиадиазолов, содержащих электроноакцепторные заместители **1j**, **1k** и **1l**, также приводило к преимущественному образованию региоизомера **3** (таблица 7, условия В, эксперименты 10–12). При этом тиадиазол с трифторметильной группой, обладающей наиболее выраженными электроноакцепторными свойствами среди всех рассмотренных групп ( $\sigma_p=0.54$ ) [83], трансформировался исключительно в 2,3,5-замещенный тиофен **3l** (эксперимент 12). Интересно, что реакция субстрата с хлор-заместителем, проявляющим умеренные электроноакцепторные свойства ( $\sigma_p=0.23$ ) [83], не продемонстрировала ожидаемую высокую селективность в пользу тиофена **3k** (эксперимент 11). Этот результат в очередной раз подчеркивает важную роль стерических факторов в определении региоселективности изучаемой реакции, и в данном случае сочетание электроотрицательности средней степени и малых размеров хлор-заместителя в C5-положении приводит только к умеренной региоселективности для 2,3,5-замещенного региоизомера **3k** (эксперимент 11, **3k:4k**=2.5:1).

Таким образом, анализ влияния заместителя в положении C5 цикла на Rh(I)-катализируемую реакцию межмолекулярного трансаннелирования между 1,2,3-тиадиазолами **1** и фенилацетиленом **2** продемонстрировал существенную роль, которую играют как электронные, так и стерические факторы в определении региоселективности

изучаемой реакции (таблица 7, условия В). Наличие C5-заместителей, обладающих электронодонорными свойствами, способствует образованию 2,3,4-замещенного региоизомера **4**, в то время как группы, обладающие электроноакцепторными свойствами обращают региохимию реакции, приводя преимущественно к 2,3,5-замещенному продукту **3**. Кроме этого, более стерически затрудненные заместители также способствуют образованию региоизомера **3**. Таким образом, важно учитывать как электронную, так и стерическую природу заместителя в положении C5 тиadiaзольного гетероцикла, поскольку именно баланс этих двух факторов будет определять соотношение образующихся тиофенов.

### 2.3.5. Квантово-химические расчеты

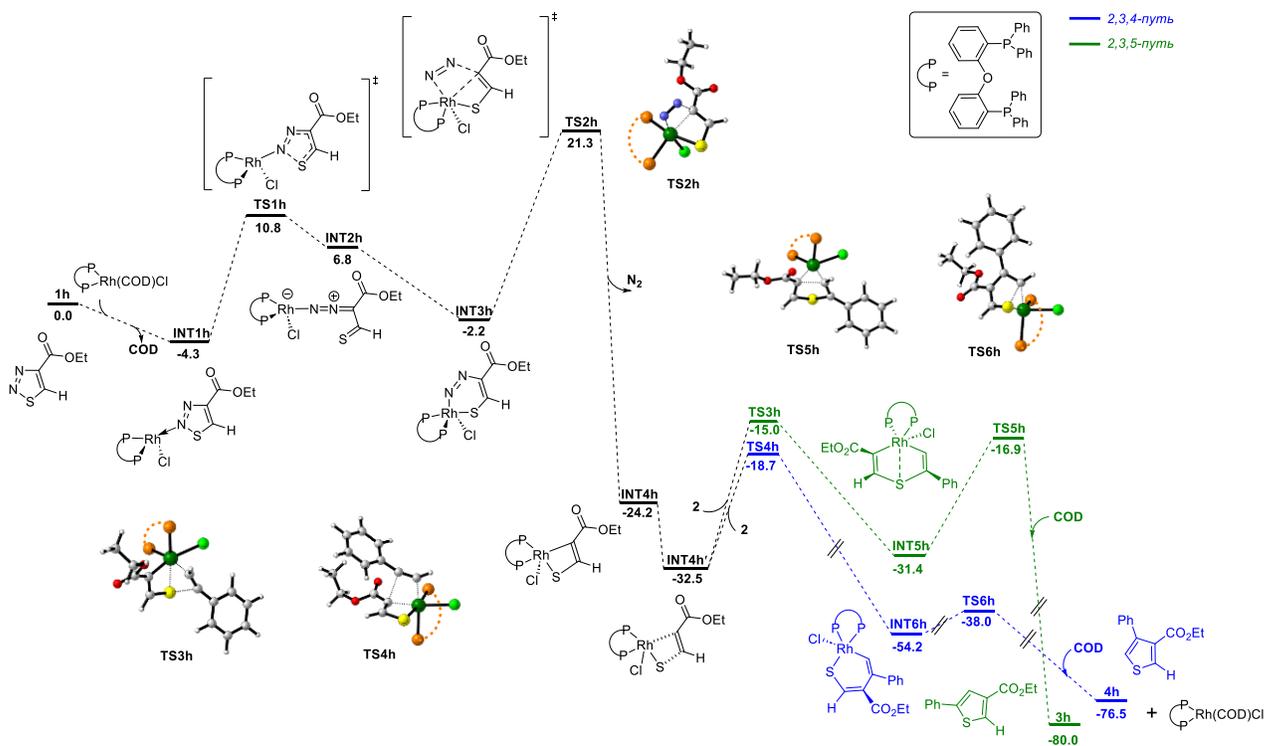
Как показали экспериментальные данные, эффективность (таблица 7, условия А) и региоселективность (таблица 7, условия В) Rh(I)-катализируемого трансаннелирования 1,2,3-тиадiazолов с терминальными алкинами напрямую зависят от электронной природы и размеров C5-заместителя. Для лучшего понимания происхождения выявленных закономерностей, особенно в отношении меняющейся в зависимости от заместителя региоселективности, нами были проведены квантово-химические расчеты и проанализирован механизм реакции, основанный на ранее предложенном Бао и коллегами [58], с использованием CPCM(THF)M06+D3/def2TZVP// $\omega$ B97XD/6-31G(d)+SDD для 1,2,3-тиадiazолов, содержащих пирролидинильную (**1a**, схема 74), H- (**1h**, схема 75) и CF<sub>3</sub>-группы (**1l**, схема 76).



**Схема 74** – Энергетический профиль Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-триадиола **1a** с фенилацетиленом.

Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

Первый этап реакции включает раскрытие 1,2,3-триадиольного цикла **1** и последующее образование координированных с родием **INT2** и **INT3**. Сравнение свободной энергии активации Rh-опосредованного и некаталитического процессов таутомеризации показало, что для соединений **1a**, **1h** и **1l** данная стадия протекает при участии родиевого катализатора (см. приложение 3, рисунок 3.20 для дополнительных расчетов стадии таутомеризации без участия катализатора). Эти результаты соответствуют ранее опубликованным данным для этил 5-фенил-1,2,3-триадиол-4-карбоксилата [58]. В то время как свободная энергия активации  $\Delta G^\ddagger$  раскрытия гетероцикла через **TS1** не существенно зависит от C5-заместителя и варьируется от 15.1 до 16.2 ккал моль<sup>-1</sup> для триадиолов **1a**, **1h** и **1l** (схемы 74-76), легкость протекания стадии элиминирования молекулы азота находится в прямой зависимости от типа C5-заместителя с  $\Delta G^\ddagger = 14.5$  ккал моль<sup>-1</sup> для **1a** и  $\Delta G^\ddagger = 23.5$  ккал моль<sup>-1</sup> для **1h**. Данный результат указывает на то, что наличие сильной электронодонорной группы в положении C5 способствует осуществлению ключевой стадии элиминирования азота и объясняет высокую реакционную способность, экспериментально обнаруженную для триадиолола **1a** (таблица 7, условия А).

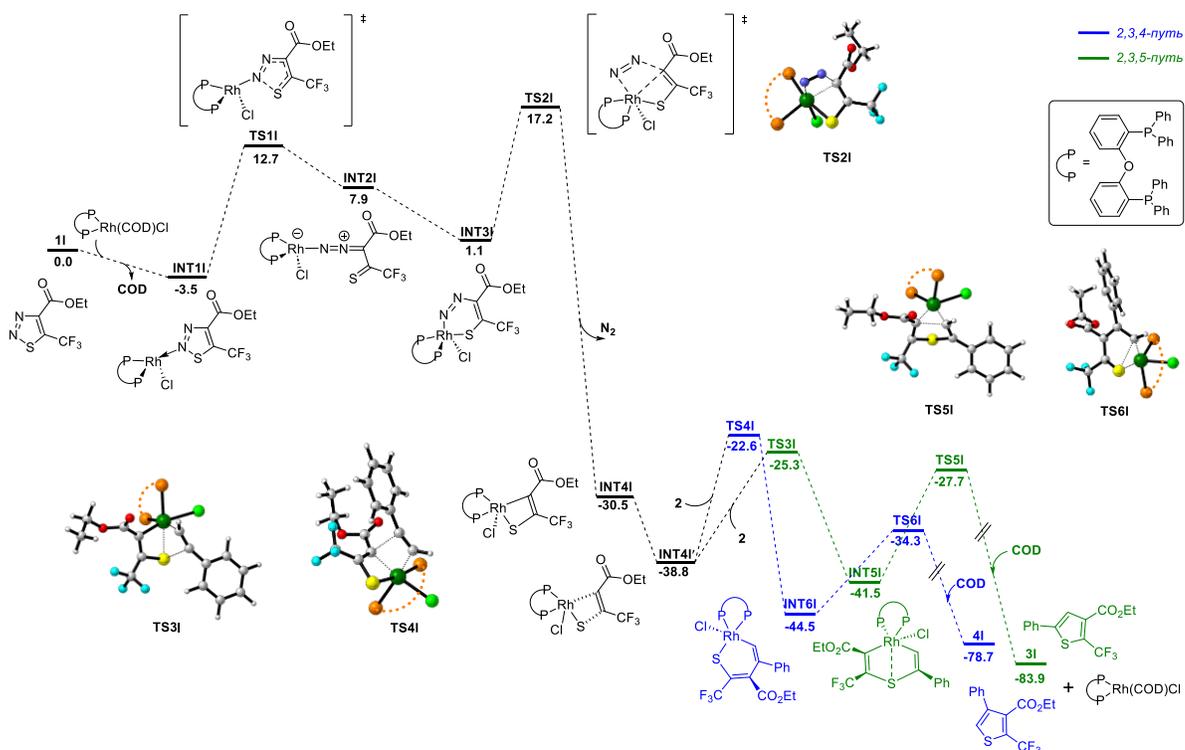


**Схема 75** – Энергетический профиль Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-триадиола **1h** с фенилацетиленом.

Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

Интересно, что в случае CF<sub>3</sub>-замещенного триадиола **1l** (схема 76) стадия элиминирования азота имеет свободную энергию активации  $\Delta G^\ddagger$  равную 16,1 ккал моль<sup>-1</sup>, сопоставимую с той, что имеет высоко реакционноспособный триадиол **1a**. Однако во время экспериментальных исследований субстрат **1l**, напротив, проявил крайне низкую активность (таблица 7, условия А, эксперимент 12), а значит отщепление молекулы азота является не единственным этапом, определяющим реакцию способность 1,2,3-триадиолов в трансаннелировании с алкинами.

Элиминирование молекулярного азота приводит к образованию ключевого циклометаллированного комплекса Rh(III) **INT4**, который далее изомеризуется в **INT4'**. На следующем этапе миграционного внедрения терминальный углерод C1 фенилацетилена **2** может внедряться по связям Rh-S или Rh-C3 родадицикла **INT4'**, образуя два потенциальных аддукта. В данном разделе мы сосредоточим внимание на сравнении только двух наиболее вероятных направлений миграционного внедрения – внедрении по связи Rh-S, протекающем через переходное состояние **TS3** и приводящем к образованию 2,3,5-замещенного тиофена **3** (схемы 74-76, зеленый путь), и внедрении по связи Rh-C3, осуществляемом через переходное состояние **TS4** и способствующем формированию 2,3,4-замещенного тиофена **4** (схемы 74-76, синий путь).



**Схема 76** – Энергетический профиль Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансанелирования 1,2,3-тиадиазола **11** с фенилацетиленом.

Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

В случае тиадиазола **1a**, имеющего сильную электронодонорную пирролидинильную группу в положении C5 (схема 74, стр. 98), переходное состояние **TS3a**, соответствующее миграционному внедрению фенилацетилена **2** по связи Rh–S, имеет относительно высокую энергию активации  $\Delta G^\ddagger$  равную 17,8 ккал моль<sup>-1</sup>. В то же время, миграционное внедрение фенилацетилена по связи Rh–C3 через переходное состояние **TS4a** имеет более низкую энергию активации  $\Delta G^\ddagger = 9.7$  ккал моль<sup>-1</sup>, указывая на то, что направление, приводящее к образованию 2,3,4-замещенного тиофена **4a** (схема 74, синий путь, стр. 98) является кинетически более благоприятным процессом. Кроме этого, миграционное внедрение, протекающее через переходное состояние **TS4a**, приводит к образованию стабильного **INT6a** в результате высоко экзергонического процесса ( $\Delta G = -27.9$  ккал моль<sup>-1</sup> относительно **INT4a'**), в то время как миграционное внедрение через **TS3a**, приводящее к образованию **INT5a**, является эндергоническим процессом ( $\Delta G = 3.8$  ккал моль<sup>-1</sup> относительно **INT4a'**). Таким образом, внедрение фенилацетилена **2** по связи Rh–C3 (синий путь) предпочтительнее конкурирующего процесса внедрения по связи Rh–S (зеленый путь) как с кинетической, так и с термодинамической

точек зрения, что прекрасно согласуется с экспериментально наблюдаемой селективностью в пользу образования 2,3,4-замещенного тиофена **4a** (таблица 7, условия В, эксперимент 1).

Интересно, что энергия активации последующей стадии восстановительного элиминирования через **TS5a** (зеленый путь), ведущей к образованию 2,3,5-замещенного тиофена **3a**, оказалась значительно ниже энергии активации восстановительного элиминирования через **TS6a** (синий путь), соответствующего 2,3,4-замещенному продукту **4a** с  $\Delta G^\ddagger = 10.5$  ккал моль<sup>-1</sup> и  $\Delta G^\ddagger = 27.9$  ккал моль<sup>-1</sup>, соответственно. Однако поскольку стадия миграционного внедрения через **TS4a** не обратима ( $\Delta G^\ddagger = 37.6$  ккал моль<sup>-1</sup>, разница между **INT6a** и **TS4a**), стадия восстановительного элиминирования не оказывает влияния на региоселективность, и селективность процесса в пользу 2,3,4-замещенного тиофена **4a** определяется на этапе внедрения фенилацетилена.

В случае незамещенного по положению 5 1,2,3-тиадиазола **1h** миграционное внедрение фенилацетилена **2** по связи Rh-S через **TS3h** имеет  $\Delta G^\ddagger$  равную 17,5 ккал/моль, тогда как миграционное внедрение по связи Rh-C3 через **TS4h** имеет более низкую свободную энергию активации  $\Delta G^\ddagger$  равную 13.8 ккал моль<sup>-1</sup> (схема 75, стр. 99). Аналогично результатам, полученным для тиадиазола **1a** (схема 74, стр. 98), стадия миграционного внедрения через **TS4h** с последующим образованием **INT6h** является высоко экзергоническим процессом (синий путь,  $\Delta G^\ddagger = -21.7$  ккал моль<sup>-1</sup> относительно **INT4h'**), тогда как протекание реакции через **TS3h** с образованием **INT5h** является эндергоническим процессом (зеленый путь,  $\Delta G^\ddagger = 1.1$  ккал моль<sup>-1</sup> относительно **INT4h'**). Кроме этого, свободные энергии активации стадий восстановительного элиминирования через **TS5h** или **TS6h** имеют близкие значения ( $\Delta G^\ddagger = 14.5$  ккал моль<sup>-1</sup> и  $\Delta G^\ddagger = 16.2$  ккал моль<sup>-1</sup> соответственно). Таким образом, на основании квантово-химических расчетов в случае трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола **1h** с фенилацетиленом можно ожидать, что 2,3,4-замещенный тиофен **4h** будет основным продуктом реакции, однако наши экспериментальные исследования показали, что региоизомер **4h** образуется в количестве 33%, в то время как основным продуктом является 2,3,5-замещенный тиофен **3h** (65%, таблица 7, условия В, эксперимент 8). Это небольшое расхождение между экспериментальными и теоретическими данными будет обсуждаться ниже.

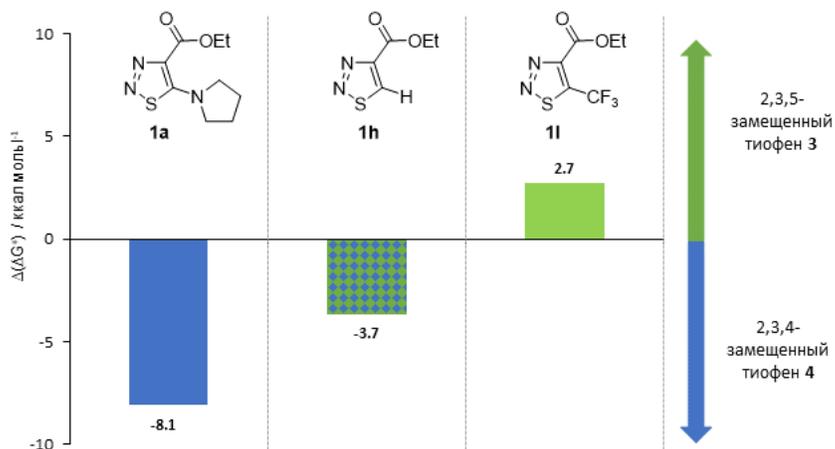
Наконец, в случае тиадиазола **1l** с CF<sub>3</sub>-группой, миграционное внедрение фенилацетилена **2** по связи Rh-S через **TS3l** имеет  $\Delta G^\ddagger=13.5$  ккал моль<sup>-1</sup> (схема 76, зеленый путь, стр. 100), тогда как внедрение по связи Rh-C3 через **TS4l** имеет более высокий барьер активации в  $\Delta G^\ddagger=16.2$  ккал моль<sup>-1</sup> (схема 76, синий путь). Согласно теоретическим расчетам оба направления

миграционного внедрения являются экзергоническими процессами ( $\Delta G = -2.7$  и  $-4.6$  ккал моль<sup>-1</sup> относительно **INT4I'**), что указывает на то, что экспериментально наблюдаемая региоселективность в пользу 2,3,5-замещенного тиофена **3I** (таблица 7, условия В, эксперимент 12) определяется кинетикой стадии внедрения фенилацетилена.

Свободная энергия активации стадии восстановительного элиминирования, соответствующая образованию 2,3,5-замещенного тиофена **3I** через **TS5I** (зеленый путь,  $\Delta G^\ddagger = 13.8$  ккал моль<sup>-1</sup>), выше свободной энергии активации аналогичной стадии, ведущей к 2,3,4-замещенному тиофену **4I** через **TS6I** (синий путь,  $\Delta G^\ddagger = 10.2$  ккал моль<sup>-1</sup>). Однако поскольку обратимость стадии миграционного внедрения в данном случае маловероятна, как и в примере с тиадиазолом **1a**, мы предполагаем, что стадия восстановительного элиминирования не влияет на региоселективность трансформации.

Выполненные квантово-химические расчеты также показывают, что лимитирующая стадия рассматриваемого каталитического цикла меняется в зависимости от C5-заместителя. Стадия восстановительного элиминирования является лимитирующей, когда заместитель в позиции C5 является электронодонорным (схема 74, стр. 98), однако, если заместитель обладает электроноакцепторными свойствами (схема 76, стр. 100), или же тиадиазол не замещен по положению 5 (схема 75, стр. 99), стадией, определяющей скорость каталитического цикла, является элиминирование молекулы азота.

В целом, данные, полученные в результате теоретических исследований, хорошо согласуются с выявленными экспериментально закономерностями и объясняют наблюдаемые изменения региоселективности (таблица 7, условия В). Однако расчеты для незамещенного тиадиазола **1h** показывают, что главным продуктом реакции должен являться 2,3,4-замещенный тиофен **4h**, тогда как на практике основным региоизомером был 2,3,5-замещенный тиофен **3h** (таблица 7, условия В, эксперимент 8, **3h:4h=2.0:1**). Это небольшое расхождение между экспериментальными и теоретическими данными может быть связано с отсутствием явного эффекта растворителя в расчетах. Важно отметить, что вычислительные результаты демонстрируют явную тенденцию постепенного изменения относительной свободной энергии активации конкурирующих путей миграционного внедрения по мере изменения свойств C5-заместителя от электронодонорных к электроноакцепторным. Эта тенденция может быть явно продемонстрирована на основании разницы между  $\Delta G^\ddagger$  стадии миграционного внедрения через **TS3**, приводящей к образованию 2,3,5-замещенного тиофена **3**, и  $\Delta G^\ddagger$  стадии миграционного внедрения через **TS4**, ведущей к 2,3,4-замещенному тиофену **4** ( $\Delta(\Delta G^\ddagger)$ , рисунок 6).



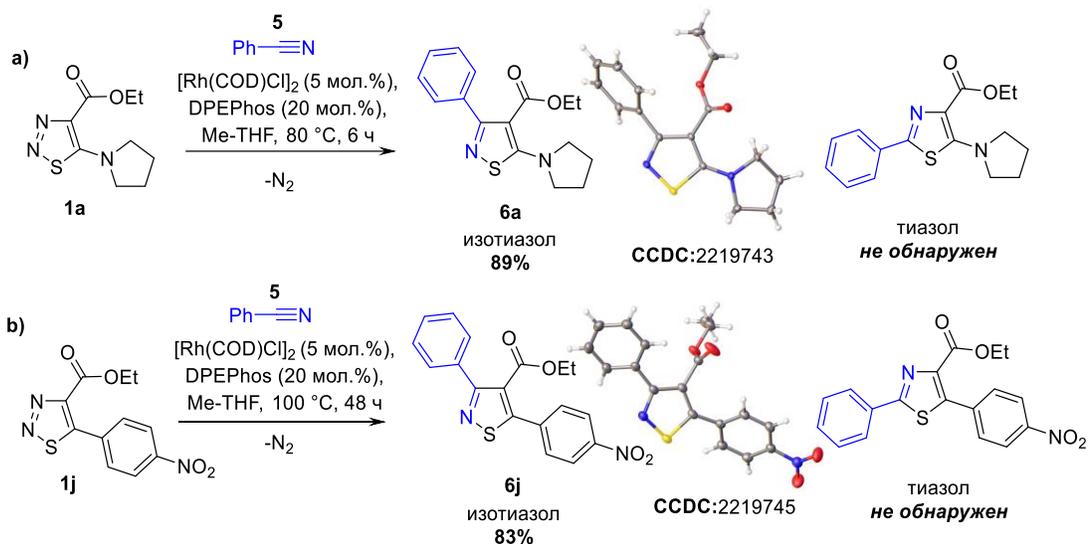
**Рисунок 6** – Разница между свободными энергиями активации миграционного внедрения фенилацетилена **2** в INT4' через **TS3** или **TS4** в зависимости от C5-заместителя

Таким образом, результаты теоретических расчетов подтверждают полученные экспериментальные данные и подчеркивают, что различная региоселективность, наблюдаемая ранее в Rh(I)-катализируемых реакциях межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами, связана с влиянием заместителя в позиции C5 на относительные энергии конкурирующих направлений стадии миграционного внедрения. Этот вывод также хорошо согласуется с предыдущими теоретическими исследованиями, выполненными Бао и коллегами на примере фенилзамещенного 1,2,3-тиадиазола **1j**, когда было показано, что образование 2,3,5-замещенного тиофена **3j** происходит через стадию миграционного внедрения с более низкой энергией [58]. Таким образом, выполненные нами квантово-химические расчеты, а также теоретические исследования Бао позволяют сделать вывод о том, что направление, протекающее через стадию миграционного внедрения **TS4** (синий путь) и ведущее к образованию 2,3,4-замещенных тиофенов **4** более предпочтительно при наличии электронодонорных и пространственно небольших C5-заместителей. Напротив, при наличии электроноакцепторных и пространственно затрудненных заместителей, предпочтительным становится миграционное внедрение через **TS3** (зеленый путь), приводя к образованию 2,3,5-замещенных тиофенов **3**. Важно отметить, что заместитель в позиции C5 определяет лимитирующую стадию каталитического цикла. В то время как для пирролидинил-замещенного 1,2,3-тиадиазола **1a** лимитирующей стадией является восстановительное элиминирование, в случае незамещенного тиадиазола **1h**, а также субстрата **1i** с электроноакцепторной CF<sub>3</sub>-группой, стадия отщепления молекулярного азота определяет скорость всего каталитического цикла.

### 2.3.6. Влияние реакционного партнера на региоселективность реакции трансаннелирования

Обнаружив, что природа заместителя в положении C5 тиadiaзольного гетероцикла ответственна за инверсию региоселективности в Rh(I)-катализируемых реакциях трансаннелирования этил 1,2,3-тиadiaзол-4-карбоксилатов **1** с фенилацетиленом **2**, мы затем обратили внимание на межмолекулярные реакции с другими реакционными партнерами. И хотя изучение влияния природы реакционного партнера на региоселективность межмолекулярных реакций 1,2,3-тиadiaзолов не являлось целью данного исследования, представлялось интересным узнать, приведет ли наличие сильного электронодонорного C5-заместителя к инверсии региоселективности в ранее описанной реакции тиadiaзолов с бензонитрилом, когда единственным продуктом являлся изотиазол [55]. В частности, в работе, выполненной Ли и коллегами, реакции этил 1,2,3-тиadiaзол-4-карбоксилатов **1g** и **1i**, содержащих метильную и фенильную группы в качестве заместителей, приводили к селективному образованию изотиазолов без образования тиазольных продуктов, что говорит о том, что влияние заместителя в позиции C5 на региоселективность, вероятно, определяется и природой реакционного партнера.

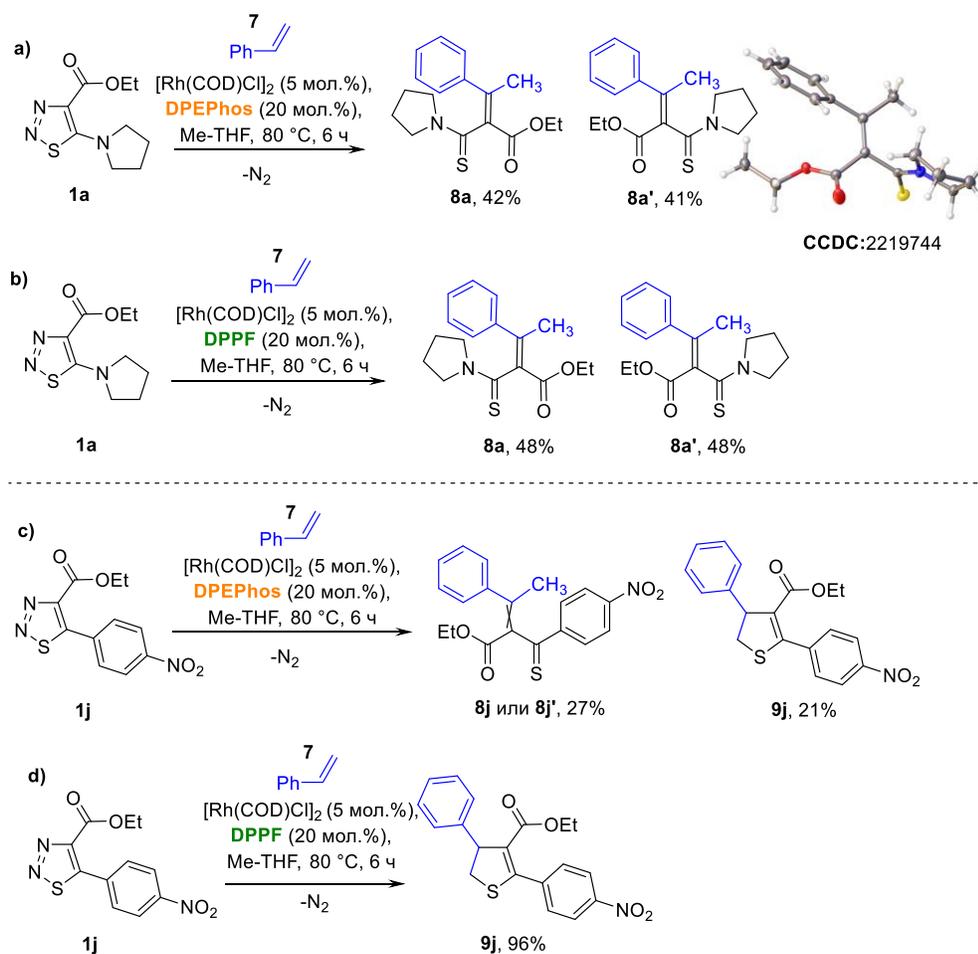
Для исследования влияния заместителя в позиции C5 на региоселективность реакции с бензонитрилом были проведены реакции с использованием субстратов **1a** и **1j** (схема 77), поскольку эти тиadiaзолы должны были давать противоположные региоизомеры на основании результатов, наблюдаемых с фенилацетиленом (таблица 7, условия B). В то время как реакция 5-пирролидинил-замещенного тиadiaзола **1a** проходила гладко при оптимизированных условиях (см. таблицу 7, условия B и схему 77a), *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-замещенный тиadiaзол **1j** оказался неактивным. По этой причине для достижения достаточной конверсии тиadiaзола **1j** в продукт трансаннелирования были использованы более высокая температура, более длительное время реакции и большой избыток бензонитрила **5** (схема 77b). В результате было обнаружено, что в обоих случаях образуются только изотиазолы, что соответствует литературным данным [49, 60]. Этот результат подчеркивает, что характер реакционного партнера также влияет на региоселективность, и образование изотиазолов в трансаннелировании с бензонитрилом гораздо более предпочтительно нежели конкурирующий процесс, приводящий к тиазолам, независимо от характера заместителя в положении C5.



### Схема 77 – Реакции трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов **1a** и **1j** с бензонитрилом **5**

Условия реакции: (a) **1a** (0.4 ммоль), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.02 ммоль), DPEPhos (0.08 ммоль), бензонитрил **5** (0.8 ммоль), сухой дегазированный Me-THF (2.0 мл) в атмосфере аргона. (b) **1a** (0.4 ммоль), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.02 ммоль), DPEPhos (0.08 ммоль), бензонитрил **5** (4,0 ммоль), сухой дегазированный Me-THF (2,0 мл) в атмосфере аргона. Приведены препаративные выходы.

Далее мы решили изучить, как заместитель в позиции C5 влияет на региоселективность трансаннелирования со стиролом **7**, используя аналогичные тиадиазолы **1a** и **1j** (схема 78). Важно подчеркнуть, что согласно литературным данным взаимодействие этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **1j** со стиролом в условиях родиевого катализа приводит к региоселективному формированию 4-замещенного дигидротиофена [50]. Удивительно, но в реакции пирролидинил-замещенного тиадиазола **1a** ни 4-замещенные дигидротиофены, ни альтернативные 5-замещенные региоизомеры обнаружены не были. Вместо этого реакция привела к образованию смеси двух новых продуктов в соотношении 1:1. На основании анализа с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР неожиданно обнаруженным продуктам были приписаны структуры *Z*- и *E*-изомерных продуктов алкенилирования **8a** и **8a'** (схема 78a). Впоследствии наше предположение получило подтверждение на основании рентгеноструктурного анализа кристаллов продукта **8a'**.



**Схема 78** – Реакции межмолекулярного трансанелирования 1,2,3-тиадиазолов **1a** и **1j** со стиролом

Условия реакции: **1** (0.1 ммоль),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (0.005 ммоль), DPEPhos или DPPF (0.02 ммоль), стирол **7** (0.2 ммоль), сухой и дегазированный Me-THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Конверсия, определенная с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола. Реакция (a) также проводилась с использованием 0.4 ммоль **1a** (см. дополнительную информацию в Приложении 3).

Для выявления причины, изменившей направление реакции **1a** со стиролом мы провели контрольную реакцию с использованием DPPF, поскольку этот лиганд использовался в ранее опубликованных исследованиях (схема 78b). В результате было установлено, что и в присутствии лиганда DPPF реакция приводит к образованию продуктов **8a** и **8a'**, свидетельствуя о том, что изменения хемоселективности обусловлены природой C5-заместителя. Это предположение получило подтверждение при проведении реакции *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-замещенного тиадиазола **1j** со стиролом, когда в присутствии лиганда DPEPhos была получена смесь одного аддукта алкилирования (**8j** или **8j'**) и 4-замещенного дигидротиофена **9j** (схема 78c). При этом использование лиганда DPPF позволило селективно получить дигидротиофен **9j** (схема 78d).

В совокупности эти результаты подчеркивают, что C5-заместитель оказывает существенное влияние на результат реакции трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкенами, однако лиганд также имеет незначительное влияние на результат реакции в этом случае. Бесспорно, для установления однозначного механизма образования продуктов алкенилирования и оценки факторов, влияющих на хемоселективность трансаннелирования различных 1,2,3-тиадиазолов со стирилом, требуются более подробные экспериментальные и теоретические исследования, выходящие за рамки настоящего исследования и представляющие интерес для изучения в будущем.

Таким образом, мы представили систематичное экспериментальное исследование факторов, влияющих на реакционную способность исходных тиадиазолов и, что важно, региоселективность их Rh(I)-катализируемых реакций с фенилацетиленом. Экспериментальные данные показывают, что несмотря на то что лиганд, прекатализатор и растворитель являются важными факторами, именно природа заместителя в положении C5 1,2,3-тиадиазольного цикла имеет решающее влияние на реакционную способность и региоселективность в этом случае.

В совокупности данные экспериментальных и теоретических исследований, представленных в работе, раскрывают важную роль, которую играют электронные и стерические факторы в определении региоселективности. Группы, обладающие электронодонорными свойствами, способствуют образованию региоизомера **4** с заместителями в позициях 2, 3, и 4 тиофенового цикла, в свою очередь электроноакцепторные группы способствуют образованию региоизомера **3** с заместителями в позициях 2,3 и 5. Выявленная закономерность возникает из-за малых изменений энергии Гиббса, соответствующих двум конкурирующим стадиям миграционного внедрения и предполагает возможность контроля региохимии посредством изменения электронной природы C5-заместителя. В сочетании с данными, ранее опубликованными Бао, мы также предполагаем, что более объемные заместители благоприятствуют образованию 2,3,5-замещенного региоизомера **3**, способствуя протеканию превращения через соответствующую стадию миграционного внедрения фенилацетилена.

Таким образом, механистические исследования, представленные в данной работе, показывают, что причиной различных региоселективностей, наблюдаемых нами ранее и группой Геворгяна, в каждом случае является природа заместителя в позиции C5 тиадиазольного цикла. Это новое понимание подчеркивает важность учета структурных особенностей субстратов при разработке трансформаций 1,2,3-тиадиазолов в условиях катализа соединениями переходных металлов. Важно отметить, что выявленные в данной работе закономерности позволяют более

рационально предсказывать региохимию при планировании новых синтетических подходов с использованием тиадиазолов.

В случае Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов **1** с бензонитрилом влияние природы C5-заместителя на региоселективность не проявилось, однако в реакциях со стиролом природы группы в пятом положении оказала значительное влияние на хемоселективность реакции. Наличие электронодонорной группы способствовало образованию продуктов алкенилирования, в то время как электроноакцепторные заместители благоприятствовали протеканию реакции в пользу 4-замещенных тиофенов. Эти уникальные результаты закладывают основу для будущих исследований влияния природы как реакционного партнера, так и структуры самих субстратов на протекание трансформаций 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием азота в условиях катализа соединениями переходных металлов.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все исходные реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков (Sigma Aldrich/Merck, Alfa Aesar и Combi Blocks) и использовались в исходном виде без дополнительной обработки, если не указано иное. Тиадиазолы **A** [18], **1j** [17, 49], **1k** [17], **1l** [17, 50], **3n** [18], ацетат пирролидиния [84], малонодиамид [85] и *N,N'*-диэтилмалонодиамид [86], [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub> [87] были синтезированы в соответствии с литературными методиками.

Толуол, дихлорметан, пентан, тетрагидрофуран и диэтиловый эфир были получены из системы очистки растворителей LC Technology (SPS). Безводные хлорбензол (99,8%), DMSO (99,9%), DCE (99,8%), 2-метилтетрагидрофуран ( $\geq 99\%$ ), диоксан (99,8%), этанол (99,5%) и *n*-бутанол (99,8%) были приобретены у Sigma Aldrich/Merck. Дейтерированные растворители были приобретены у Cambridge Stable Isotopes и использовались в исходном виде. Для всех процедур, чувствительных к воздуху или влаге, растворители были дополнительно дегазированы с использованием метода заморозки-вакуумирования-разморозки и хранились под инертной атмосферой азота в стеклянных ампулах J. Young с тефлоновыми клапанами. Тетрагидрофуран после дегазирования был дополнительно подвергнут дистилляции в атмосфере азота в присутствии дифенилкетила натрия, полученного *in situ* из дисперсии натрия в минеральном масле и бензофенона. Растворители для экстракции и колоночной хроматографии, такие как дихлорметан, хлороформ, метанол, *n*-гексан, ацетон и этилацетат, имели техническую степень чистоты.

Все манипуляции, проводившиеся в инертной атмосфере, выполнялись с использованием стандартных методов Шленка в атмосфере азота или в главбоксе (LC Technology Solutions Inc.) в атмосфере аргона. Выделение и очистка продуктов реакций проводились в вытяжном шкафу с использованием стандартных методов.

Контроль хода реакции и индивидуальности полученных веществ осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil UV-254.

Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker (400 МГц для <sup>1</sup>H, 100 МГц для <sup>13</sup>C, 376 МГц для <sup>19</sup>F) и Bruker (500 МГц для <sup>1</sup>H, 126 МГц для <sup>13</sup>C, 202 МГц для <sup>31</sup>P), внутренний стандарт – сигнал растворителя: (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{H}} = 7.26$  м.д.,  $\delta_{\text{C}} = 77.2$  м.д; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta_{\text{H}} = 5.32$  м.д.,  $\delta_{\text{C}} = 54.0$  м.д.; DMSO-*d*<sub>6</sub>:  $\delta_{\text{H}} = 2.50$  м.д.,  $\delta_{\text{C}} = 39.5$  м.д.), спектры <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} и <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} не калибровались с использованием внутреннего эталона.

Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Agilent LCMS 1260 Infinity. Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на спектрометре Q Exactive™ Plus (Thermo Scientific).

Элементный анализ (C,H,N,S,O) осуществлен на приборе Vario MICRO cube elemental analyser (Elementar Analysensysteme GmbH, Germany).

Рентгеноструктурное исследование соединений **4b** было выполнено на дифрактометре Bruker D8Quest при 150 К. Рентгеноструктурное исследование соединений **4w**, **4w'**, **4x**, **4y** and **4z** было выполнено на дифрактометре SuperNova, Dual, Cu at home/near, Atlas Bruker при 100.01(10) К. Рентгеноструктурное исследование соединений **2g**, **1r-1** и родиевого комплекса продукта **5** было выполнено на дифрактометре SuperNova, Dual, Cu at home/near, Atlas Bruker при 100(2) К. Рентгеноструктурное исследование соединений **2r-1**, **2t-1** and **7** было выполнено на дифрактометре SuperNova, Dual, Cu at home/near, Atlas Bruker при 100(2) К. Рентгеноструктурное исследование соединений **4a**, **6a**, **6j** и **8a'** было выполнено на дифрактометре SuperNova, Dual, Cu или Mo at home/near, Atlas или Saxi-CrysAlisPro-abstract goniometer imported SAXI images при 100.01(10) К для кристалла **4a**, 99.9(3) К для кристалла **6a**, 150.01(10) К для кристалла **6j** и 150.00(10) К для кристалла **8a'**. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием программы SHELXL [88].

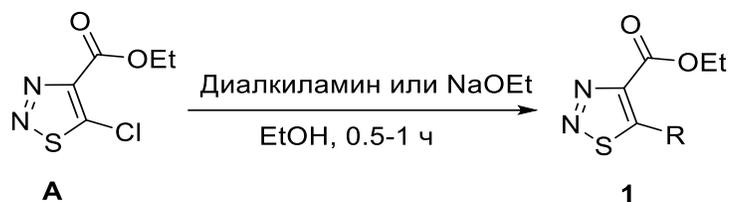
Температуры плавления были определены на приборе Stuart SMP10.

Квантово-химические расчеты были выполнены с использованием пакета программ Gaussian 16 [89] с помощью Национальной вычислительной инфраструктуры Австралии. Приближенные молекулярные структуры были подготовлены с использованием программы GaussView [90]. Оптимизацию геометрии исходных веществ, продуктов, интермедиатов и переходных состояний в газовой фазе проводили в приближении  $\omega$ B97XD [91] в сочетании с базисами 6-31G(d)11 [92] (для C, H, N, O, P, F и S) и SDD [93] (для Rh и Fe). Частотный анализ найденных переходных состояний выявил, что в их колебательных спектрах присутствует только одно нормальное колебание с мнимой частотой. Нахождение переходных состояний на одном энергетическом профиле с исходными веществами и продуктами прослеживалось внутренней координатой реакции (IRC) [94, 95]. Расчеты энергии оптимизированных структур проведены с использованием функционала M06L и функционала M06 с дисперсионной поправкой DFT-D3, наряду с базисным набором def2TZVP [96]. Специфические и неспецифические эффекты влияния растворителя были учтены с помощью модели сольватации CPCM [97]. Трехмерные структуры оптимизированных исходных веществ, продуктов, интермедиатов и переходных состояний были визуализированы с помощью программного обеспечения CYLView20 [98].

### 3.1. Методики синтеза соединений из раздела 2.1.

#### 3.1.1. Синтез этил 1,2,3-тиадиазол-4-ил-карбоксилатов 1

1,2,3-Тиадиазолы **1a-i** были синтезированы в соответствии с модифицированными ранее описанными методиками [65].



**Метод А.** К раствору этил 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **A** (1.0 экв., 10 ммоль) в этаноле (6 мл) при постоянном перемешивании и охлаждении на водяной бане (15 °С) добавили диалкиламин (2.0 экв., 20.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при ~20 °С в течение 30 минут (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента). После завершения реакции смесь охлаждали в холодильнике при 0 °С, доводили рН до 5–6, используя разбавленную HCl (0.3 М). Выпавший осадок отфильтровали и промыли H<sub>2</sub>O.

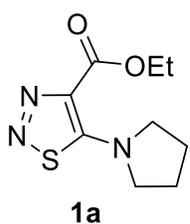
**Метод В.** К раствору этил 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **A** (1.0 экв., 10 ммоль) в этаноле (6 мл) при постоянном перемешивании и охлаждении на водяной бане (15 °С) добавили диалкиламин (2.0 экв., 20.0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при ~20 °С в течение 30 минут (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента). После завершения реакции рН реакционной массы доводили до 5–6, используя 10 % водный раствор аммиака. Полученную смесь разбавили водой (40 мл) и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Органический слой сушили безводным MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали под вакуумом. К маслянистому остатку добавили *n*-гексан (3 мл), выпавший осадок отфильтровали и промыли *n*-гексаном.

**Метод С.** К раствору этил 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **A** (1.0 экв., 10 ммоль) в этаноле (6 мл) при постоянном перемешивании и охлаждении на ледяной бане (0 °С) добавили гидрохлорид диалкиламина (1.1 экв., 11.0 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2.25 экв., 22.5 ммоль). После добавления реагентов баню убрали и перемешивали полученную смесь при ~20 °С в течение 1 часа (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента). После завершения реакции смесь охлаждали

в холодильнике при 0 °С, довели pH до 5–6, используя разбавленную HCl (0.3 M). Выпавший осадок отфильтровали и промыли H<sub>2</sub>O.

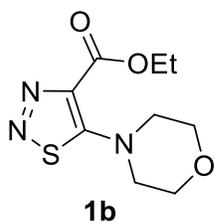
**Метод D.** К свежеприготовленному раствору этилата натрия (1.2 экв., 12 ммоль) в этаноле (10 мл) при постоянном перемешивании и охлаждении на ледяной бане (0 °С) в атмосфере азота добавили этил 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **A** (1.0 экв., 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали на ледяной бане в течение 30 минут (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента), позволив ей медленно нагреваться до комнатной температуры. После завершения реакции растворитель отогнали на ротационном испарителе, а остаток хроматографировали на силикагеле (элюент: этил ацетата/*n*-гексан 1:2).

#### Этил 5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1a**



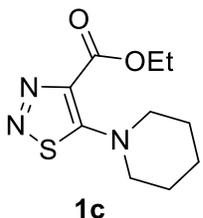
Получен по общей методике **A**. Белое вещество (2.05 g, 90%).  $R_f = 0.59$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 88–90 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.31 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.39–3.43 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.98–2.01 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.31 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 167.1, 161.0, 131.9, 60.5, 55.8, 25.9, 14.2. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [65].

#### Этил 5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1b**



Получен по общей методике **A**. Белое вещество (2.21 g, 91%).  $R_f = 0.43$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 106–108 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.34 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74–3.77 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.42–3.44 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 173.2, 161.1, 134.3, 65.2, 61.0, 53.6, 14.1. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [65].

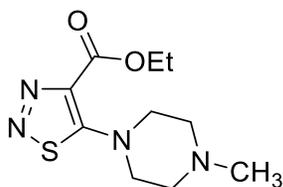
#### Этил 5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1c**



Получен по общей методике **A**. Бежевый порошок (2.22 g, 92%).  $R_f = 0.74$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 42–44 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.33 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.39 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.57–1.72 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.31 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 172.7, 161.2,

133.7, 60.8, 55.3, 24.7, 22.6, 14.1. Найдено, %: С 49.98, Н 6.58, N 17.40, S 13.64; C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 49.77, Н 6.27, N 17.41, S 13.29.

#### Этил 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1d**

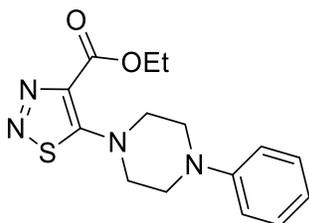


**1d**

Получен по общей методике **В**. Светло-оранжевый порошок (1.92 g, 75%).  $R_f = 0.45$  (ацетон/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). **Т.пл.** 74–76 °С (из *n*-гексана). **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  4.34 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.43 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.47 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  172.8, 161.0,

134.1, 60.9, 53.6, 53.5, 45.4, 14.1. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [65].

#### Этил 5-(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1e**

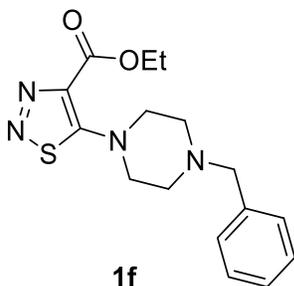


**1e**

Получен по общей методике **А**. Светло-оранжевый порошок (2.13 g, 67%).  $R_f = 0.66$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 53–55 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.24 (dd,  $J=7.7, 7.7$ , 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.98 (d,  $J=7.7$ , 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.82 (dd,  $J=7.7, 7.7$ , 1H, H<sub>Ar</sub>), 4.37 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58–3.61 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.33–3.35 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.34 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  172.8, 161.1, 150.0, 134.3, 129.0, 119.4, 115.6, 60.9, 53.4, 47.4, 14.2. Найдено, %: С 56.89, Н 5.66, N 17.58, S 9.66; C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 56.59, Н 5.70, N 17.60, S 10.07.

#### Этил 5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1f**

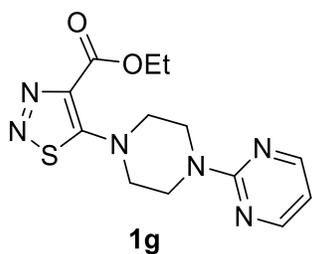


**1f**

Получен по общей методике **А**. Белый порошок (2.93 g, 88%).  $R_f = 0.34$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 127–129 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.25–7.35 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.33 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42–3.44 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.52–2.54 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  172.7, 161.0, 137.5, 134.2, 128.9, 128.2, 127.1, 61.5, 60.9, 53.8, 51.4, 14.1. Найдено, %:

С 58.05, Н 6.11, N 16.85, S 9.24; C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 57.81, Н 6.06, N 16.85, S 9.64.

### Этил 5-(4-(пириимидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1g**

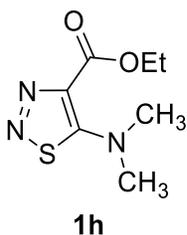


Получен по общей методике А. Белый порошок (2.88 g, 90%).  $R_f = 0.31$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 121–123 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.41 (d,  $J=4.8$ , 2H, H<sub>Пиримидинил</sub>), 6.69 (t,  $J=4.8$ , 1H, H<sub>Пиримидинил</sub>), 4.36 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.92–3.94 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.53–3.55 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

### ЯМР

(101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  172.8, 161.0, 160.9, 158.0, 134.2, 110.7, 60.9, 53.3, 42.3, 14.1. Найдено, %: С 48.71, Н 5.03, N 26.51, S 9.71; C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 48.74, Н 5.03, N 26.23, S 10.01.

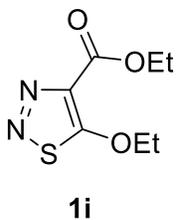
### Этил 5-диметиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1h**



Получен по общей методике С. Белый порошок (1.49 g, 74%).  $R_f = 0.26$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 49–51 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.32 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.15 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  171.7, 161.2, 132.7, 60.8, 46.6, 14.2. Найдено, %: С 42.12, Н 5.70, N 20.98, S 15.90; C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 41.78, Н 5.51, N 20.88,

S 15.93.

### Этил 5-этокси-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1i**

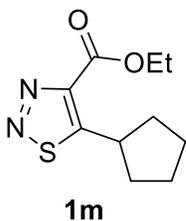


Получен по общей методике D. Белый порошок (1.60 g, 79%).  $R_f = 0.32$  (этил ацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 68–70 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.41 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.34 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.2, 159.2, 135.6,

77.9, 60.7, 14.5, 14.1. Найдено, %: С 41.83, Н 5.13, N 14.01, S 16.24; C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 41.58, Н 4.98, N 13.85, S 15.85.

Синтез этил 1,2,3-тиадиазол-4-ил-карбоксилата **1m** был осуществлен в соответствии с ранее описанной литературной методикой [17].

### Этил 5-циклопентил-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1m**

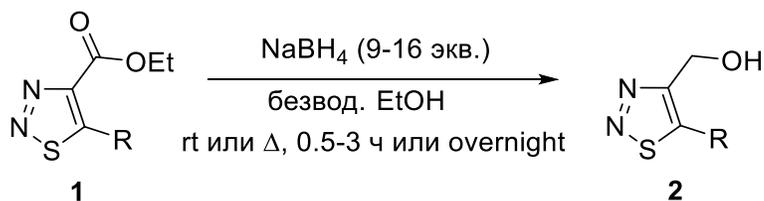


Темно-оранжевое масло (2.54 g, 75%).  $R_f = 0.41$  (диэтиловый эфир/*n*-гексан 1:5, для колоночной хроматографии).  $^1\text{H ЯМР}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  4.40 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ). 3.91–4.00 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{циклопентил}}$ ), 2.22–2.30 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{циклопентил}}$ ), 1.62–1.82 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{циклопентил}}$ ), 1.43–1.53 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{циклопентил}}$ ), 1.35 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  171.2, 160.1, 149.1, 61.3, 37.5, 36.1, 24.9,

13.9. Найдено, %: C 53.00, H 6.06, N 12.42, S 14.08.;  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 53.08, H 6.24, N 12.38, S 14.17.

### 3.1.2. Синтез 4-гидроксиметил-1,2,3-тиадиазолов **2**

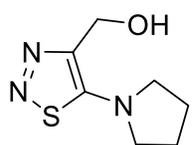
1,2,3-Тиадиазолы **2a-n** были синтезированы в соответствии с модифицированными ранее описанными методиками [65].



**Метод А.** К раствору этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **1** (1.0 экв., 10 ммоль) в безводном этаноле (60 мл) добавили  $\text{NaBH}_4$  (9–16 экв., 90–160 ммоль) при 70 °С. Полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 0.5–3.0 ч (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента). После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры (~20 °С), разбавили водой (150 мл) и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Органический слой сушили безводным  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отогнали на ротационном испарителе. Полученные соединения кристаллизовались сразу же после удаления растворителя или при охлаждении в холодильнике при 0 °С с последующей индуцированной кристаллизацией с помощью стеклянной палочки. Соединение **2f** было получено в виде светло-желтой жидкости и промыто холодным *n*-гексаном (3 мл), после чего выпавший осадок был отфильтрован и промыт *n*-гексаном. Соединения **2a**, **2b**, **2e**, **2g**, **2h** были дополнительно перекристаллизованы из толуола. Соединения **2k**, **2m** и **2i** были дополнительно очищены с помощью колоночной хроматографии с использованием указанных ниже элюентов.

**Метод В.** К раствору этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **1** (1.0 экв., 10 ммоль) в безводном этаноле (60 мл) добавили NaBH<sub>4</sub> (9.0 экв., 90 ммоль) при комнатной температуре (~20 °С). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов или на протяжении ночи (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента). После завершения реакции реакцию смесь разбавили водой (150 мл) и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Органический слой сушили безводным MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали на ротационном испарителе, а остаток хроматографировали на силикагеле с использованием указанного элюента.

#### 4-Гидроксиметил-5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол **2a**

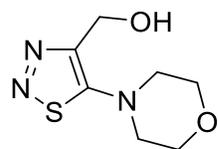


**2a**

Получен по общей методике **A** с 16 экв. NaBH<sub>4</sub>. Бежевый порошок (1.57 г, 84%). *R<sub>f</sub>* = 0.48 (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 97–99 °С (из толуола). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5.27 (t, *J*=5.1 Hz, 1H, OH), 4.81 (d, *J*=5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.49–3.52 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.98–2.02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц,

DMSO-*d*<sub>6</sub>): 163.0, 140.5, 55.1, 52.9, 25.8. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [65].

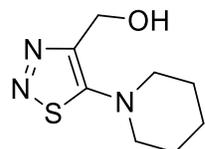
#### 4-Гидроксиметил-5-(морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазол **2b**



**2b**

Получен по общей методике **A** с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Белый порошок или иглы (1.55 г, 77%). *R<sub>f</sub>* = 0.88 (ацетон/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). **Т.пл.** 127–129 °С (из толуола). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5.44 (t, *J*=5.4 Hz, 1H, OH), 4.81 (d, *J*=5.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74–3.76 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.36–3.38 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 167.8, 144.5, 65.4, 55.5, 52.4. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным в CDCl<sub>3</sub> [65].

#### 4-Гидроксиметил-5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол **2c**

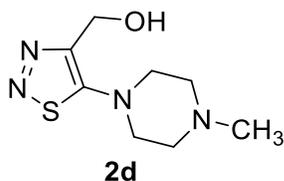


**2c**

Получен по общей методике **A** с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Белый порошок (1.73 г, 87%). *R<sub>f</sub>* = 0.45 (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 69–71 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 5.39 (t, *J*=5.1 Hz, 1H, OH), 4.77 (d, *J*=5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.36–3.39 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.57–1.65 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц,

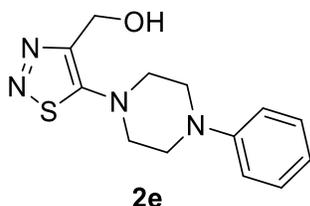
DMSO-*d*<sub>6</sub>): 167.8, 143.8, 55.7, 54.0, 24.9, 22.9. Найдено, %: С 48.00, Н 6.71, N 20.92, S 16.15.; С<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 48.22, Н 6.58, N 21.09, S 16.09.

#### 4-Гидроксиметил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол 2d



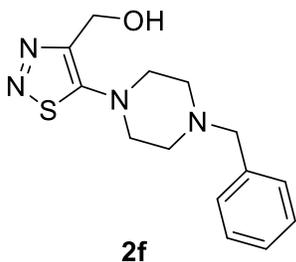
Получен по общей методике А с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Белый порошок (1.41 г, 66%).  $R_f = 0.26$  (ацетон/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). **Т.пл.** 93–95 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  5.43 (t,  $J=4.5$  Hz, 1H, OH), 4.79 (d,  $J=4.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37–3.40 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.45–2.47 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 167.5, 144.3, 55.5, 53.7, 52.5, 45.5. Найдено, %: С 48.00, Н 6.71, N 20.92, S 16.15.; C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 48.22, Н 6.58, N 21.09, S 16.09. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным в CDCI<sub>3</sub> [65].

#### 4-Гидроксиметил-5-(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол 2e



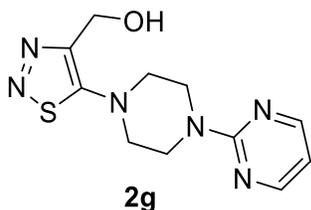
Получен по общей методике А с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Белый порошок (2.07 г, 75%).  $R_f = 0.39$  (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 137–139 °С (из толуола). **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.25 (dd,  $J=7.7, 7.7$ , 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.99 (d,  $J=7.7$ , 2H, H<sub>Ar</sub>), 6.83 (dd,  $J=7.7, 7.7$ , 1H, H<sub>Ar</sub>), 5.50 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H, OH), 4.83 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53–3.56 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.31–3.33 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 167.5, 150.4, 144.6, 129.0, 119.5, 115.8, 55.5, 52.4, 47.8. Найдено, %: С 56.42, Н 5.90, N 20.22, S 11.62.; C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 56.50, Н 5.84, N 20.27, S 11.60.

#### 4-Гидроксиметил-5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол 2f



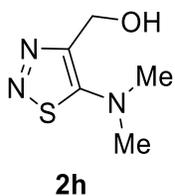
Получен по общей методике А с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Белый порошок (2.56 г, 88%).  $R_f = 0.54$  (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 87–89 °С (из *n*-гексана). **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.26–7.36 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 5.40 (t,  $J=5.1$  Hz, 1H, OH), 4.78 (d,  $J=5.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.39–3.41 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.51–2.54 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 167.4, 144.3, 137.6, 128.9, 128.2, 127.1, 61.7, 55.5, 52.6, 51.7. Найдено, %: С 58.00, Н 6.38, N 19.31, S 10.90; C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS. Вычислено, %: С 57.91, Н 6.25, N 19.29, S 11.04.

#### 4-Гидроксиметил-5-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол 2g



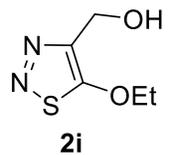
Получен по общей методике А с 9 экв.  $\text{NaBH}_4$ . Белый порошок (1.73 г, 62%).  $R_f = 0.43$  (ацетон/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). **Т.пл.** 173–175 °С (из толуола).  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  8.40 (d,  $J=4.7$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Пиримидинил}}$ ), 6.68 (t,  $J=4.7$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Пиримидинил}}$ ), 5.48 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H, OH), 4.83 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.90–3.93 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.47–3.49 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):** 167.5, 161.0, 158.0, 144.6, 110.7, 55.5, 52.2, 42.6. Найдено, %: С 47.47, Н 5.17, N 30.14, S 11.52;  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ . Вычислено, %: С 47.47, Н 5.07, N 30.19, S 11.52.

#### 4-Гидроксиметил-5-диметиламино-1,2,3-тиадиазол 2h



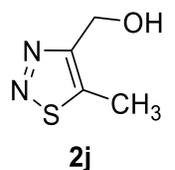
Получен по общей методике А с 16 экв.  $\text{NaBH}_4$ . Белый порошок (1.18 г, 74%).  $R_f = 0.22$  (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 70–72 °С (из толуола).  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  5.36 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H, OH), 4.81 (d,  $J=5.3$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.18 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):** 167.3, 141.4, 55.4, 44.7. Найдено, %: С 37.73, Н 5.72, N 26.57, S 20.14;  $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ . Вычислено, %: С 37.72, Н 5.70, N 26.39, S 20.14.

#### 4-Гидроксиметил-5-этокси-1,2,3-тиадиазол 2i



Получен по общей методике А с 9 экв.  $\text{NaBH}_4$ . Светло-желтое масло (0.32 г, 20%).  $R_f = 0.33$  (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции).  $R_f = 0.22$  (ацетон/дихлорметан 1:10, для колоночной хроматографии).  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  5.33 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H, OH), 4.64 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.31 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.43 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):** 174.5, 145.9, 75.8, 53.3, 14.6. Найдено, %: С 37.35, Н 5.25, N 17.32, S 20.15;  $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 37.49, Н 5.03, N 17.49, S 20.01.

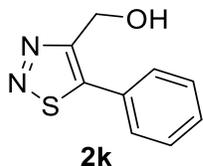
#### 4-Гидроксиметил-5-метил-1,2,3-тиадиазол 2j



Получен по общей методике В при перемешивании в течение ночи. Бесцветное масло (0.60 г, 46%).  $R_f = 0.23$  (этилацетат/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции и колоночной хроматографии).  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  5.42 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H, OH), 4.83 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):** 160.7, 150.1, 54.9, 9.1. Найдено, %: С 36.90, Н 5.08, N 22.23, S 25.28;  $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено, %: С 36.91, Н 4.65,

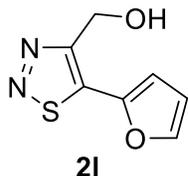
N 21.52, S 24.63. Небольшие отклонения результатов элементного анализа обусловлены постепенным разложением данного соединения при хранении.

#### 4-Гидроксиметил-5-фенил-1,2,3-тиадиазол 2k



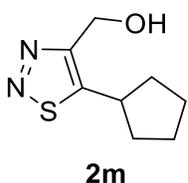
Получен по общей методике А с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Белый порошок (1.35 г, 70%).  
**R<sub>f</sub>** = 0.31 (этилацетат/*n*-гексан 1:3, для контроля реакции и колоночной хроматографии). **Т.пл.** 70–72 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.71–7.74 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.55–7.59 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 5.77 (t, *J*=5.5 Hz, 1H, OH), 4.86 (d, *J*=5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 158.3, 153.7, 130.2, 129.4, 129.4, 127.2, 54.9. Найдено, %: С 56.26, Н 4.27, N 14.69, S 17.00; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 56.23, Н 4.19, N 14.57, S 16.68.

#### 4-Гидроксиметил-5-(фуран-2-ил)-1,2,3-тиадиазол 2l



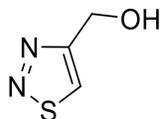
Получен по общей методике А с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Бежевый порошок (1.42 г, 78%).  
**R<sub>f</sub>** = 0.37 (ацетон/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). **Т.пл.** 47–49 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1H, H<sub>фурил</sub>), 7.22 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, H<sub>фурил</sub>), 6.78–6.80 (dd, *J*=3.5, 1.7 Hz, 1H, H<sub>фурил</sub>), 5.68 (t, *J*=5.6 Hz, 1H, OH), 5.02 (d, *J*=5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 157.0, 146.6, 142.9, 142.4, 113.2, 113.0, 55.5. Найдено, %: С 46.18, Н 3.30, N 15.18, S 18.12; C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 46.15, Н 3.32, N 15.38, S 17.60. Небольшие отклонения результатов элементного анализа обусловлены постепенным разложением данного соединения при хранении.

#### 4-Гидроксиметил-5-циклопентил-1,2,3-тиадиазол 2m



Получен по общей методике А с 9 экв. NaBH<sub>4</sub>. Светло-желтое масло (1.38 г, 75%).  
**R<sub>f</sub>** = 0.43 (этилацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции и колоночной хроматографии). **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 5.45 (t, *J*=5.7 Hz, 1H, OH), 4.86 (d, *J*=5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54–3.62 (m, 1H, H<sub>циклопентил</sub>), 2.19–2.24 (m, 2H, H<sub>циклопентил</sub>), 1.67–1.82 (m, 4H, H<sub>циклопентил</sub>), 1.45–1.54 (m, 2H, H<sub>циклопентил</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 161.0, 159.7, 55.0, 36.5, 36.3, 24.9. Найдено, %: С 52.09, Н 7.18, N 15.18, S 17.24; C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 52.15, Н 6.56, N 15.20, S 17.40. Незначительное отклонение, наблюдаемое в данных элементного анализа для водорода, вероятно, обусловлено гигроскопичностью данного соединения.

#### 4-Гидроксиметил-1,2,3-тиадиазол **2n**



**2n**

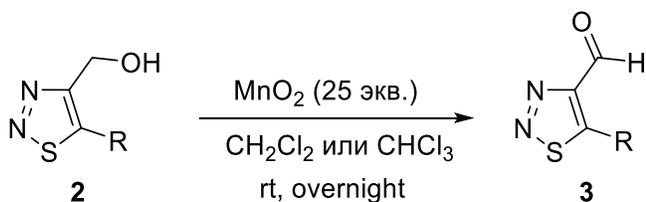
Получен по общей методике **B** при перемешивании в течение 2 ч из этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата. Светло-желтое масло (0.21 г, 18%).  $R_f = 0.30$  (этилацетат/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции и колоночной хроматографии).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.99 (s, 1H, H), 5.65 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H, OH), 4.96 (d,  $J=5.8$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ): 164.6, 135.1, 56.9. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным в CDCl<sub>3</sub> [99].

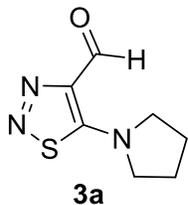
#### 3.1.3. Синтез 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидов **3**

1,2,3-Тиадиазолы **3a-m** были синтезированы в соответствии с модифицированными ранее описанными методиками [65].



4-Гидроксиметил-1,2,3-тиадиазол **2** (1.0 экв., 3 ммоль) растворили в соответствующем количестве дихлорметана или хлороформа. К раствору добавили свежеприготовленный активный диоксид марганца [70] (25 экв.) и оставили полученную смесь при комнатной температуре при перемешивании в течение ночи. По истечении необходимого времени (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента) реакционную массу отфильтровали от неорганической твердой фазы, промыли дихлорметаном или хлороформом (50 мл), растворитель отогнали на ротационном испарителе. Остаточное масло кристаллизовалось немедленно после удаления растворителя или при охлаждении в холодильнике при 0 °С. Соединение **3f** было получено в виде светло-желтого масла и промыто холодным *n*-гексаном (3 мл), после чего выпавший осадок был отфильтрован и промыт *n*-гексаном. Соединения **3j**, **3к**, **3m** были дополнительно очищены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием указанных ниже элюентов.

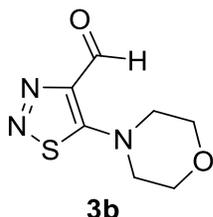
### 5-(Пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид 3a



опубликованным в DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub> [99].

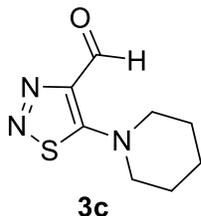
Белый порошок (495 мг, 90%).  $R_f = 0.80$  (этилацетат/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). Т.пл. 96–98 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.08 (s, 1H, CHO), 3.55 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.01–2.05 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  181.5, 166.4, 142.4, 56.3, 25.9. Полученные данные соответствуют ранее

### 5-(Морфолин-4-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид 3b



Белый порошок (526 мг, 88%).  $R_f = 0.73$  (этилацетат/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). Т.пл. 94–96 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.22 (s, 1H, CHO), 3.76–3.78 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.65–3.67 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  182.8, 171.5, 143.4, 65.1, 54.2. Найдено, %: С 41.96, Н 4.61, N 21.12, S 16.10; C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 42.20, Н 4.55, N 21.09; S 16.09.

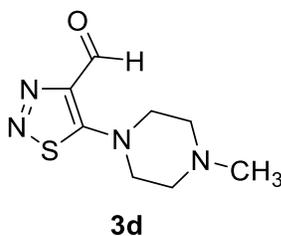
### 5-(Пиперидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид 3c



Н 21.47, S 16.14; C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 48.71, Н 5.62, N 21.30, S 16.25.

Бежевый порошок (426 мг, 72%).  $R_f = 0.74$  (этилацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 39–41 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.18 (s, 1H, CHO), 3.62–3.65 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.61–1.68 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  182.5, 170.6, 142.9, 56.1, 24.9, 22.5. Найдено, %: С 49.05, Н 5.77,

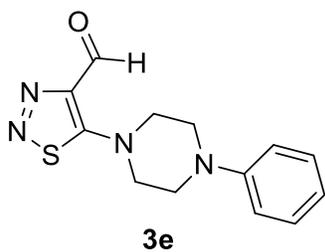
### 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид 3d



в DMSO-*d*<sub>6</sub>+CCl<sub>4</sub> [99].

Темно-оранжевый порошок (541 мг, 85%).  $R_f = 0.42$  (ацетон/*n*-гексан 1:1, для контроля реакции). Т.пл. 40–42 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.21 (s, 1H, CHO), 3.65–3.67 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.48–2.50 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.22 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  182.6, 171.0, 143.2, 54.3, 53.4, 45.3. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным

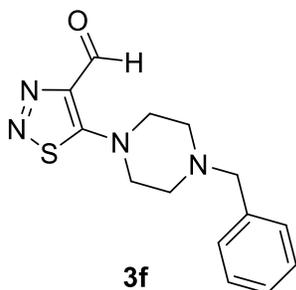
### 5-(4-Фенилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3e**



Желтый порошок (700 мг, 85%).  $R_f = 0.72$  (этилацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 126–128 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.25 (s, 1H, CHO), 7.24 (dd,  $J=7.7, 7.7$ , 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.98 (d,  $J=7.7$  2H,  $H_{Ar}$ ), 6.82 (dd,  $J=7.7, 7.7$ , 1H,  $H_{Ar}$ ), 3.80–3.83 (m, 4H,  $N(\text{CH}_2)_2$ ), 3.35–3.37 (m, 4H,  $N(\text{CH}_2)_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.8, 171.0, 150.1, 143.3,

129.04, 119.4, 115.7, 54.1, 47.4. Найдено, %: С 56.91, Н 5.14, N 20.39, S 11.93;  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: С 56.92, Н 5.14, N 20.42, S 11.69.

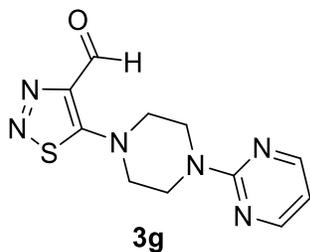
### 5-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3f**



Бежевый порошок (606 мг, 70%).  $R_f = 0.44$  (этилацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 54–56 °С (из *n*-гексана).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.20 (s, 1H, CHO), 7.26–7.35 (m, 5H,  $H_{Ar}$ ), 3.65–3.67 (m, 4H,  $N(\text{CH}_2)_2$ ), 3.54 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.54–2.56 (m, 4H,  $N(\text{CH}_2)_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.6, 171.0, 143.2, 137.4, 128.9, 128.2, 127.1, 61.4, 54.4, 51.4. Найдено, %: С 58.25, Н 5.56, N 19.45, S 11.52;  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ .

Вычислено, %: С 58.31, Н 5.59, N 19.43, S 11.12.

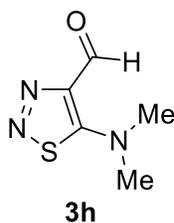
### 5-(4-(Пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3g**



Бледно-желтый порошок (721 мг, 87%).  $R_f = 0.37$  (этилацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 160–162 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): 10.24 (s, 1H, CHO), 8.41 (d,  $J=4.7$ , 2H,  $H_{\text{Пиримидинил}}$ ), 6.70 (t,  $J=4.7$ , 1H,  $H_{\text{Пиримидинил}}$ ), 3.94–3.96 (m, 4H,  $N(\text{CH}_2)_2$ ), 3.76–3.78 (m, 4H,  $N(\text{CH}_2)_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.7, 171.1, 160.9, 158.0, 143.3,

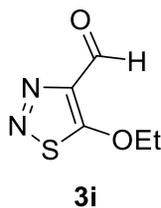
110.7, 53.9, 42.3. Найдено, %: С 48.11, Н 4.39, N 30.57, S 11.83;  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}$ . Вычислено, %: С 47.81, Н 4.38, N 30.41, S 11.60.

### 5-Диметиламино-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3h**



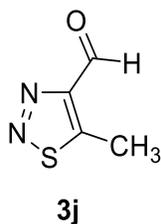
Белый порошок (283 мг, 60%).  $R_f = 0.27$  (этилацетат/*n*-гексан 1:2, для контроля реакции). Т.пл. 100–102 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): 10.17 (s, 1H, CHO), 3.32 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  182.1, 171.1, 142.5, 47.2. Найдено, %: С 38.20, Н 4.49, N 26.92, S 20.78; C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: С 38.21, Н 4.49, N 26.73, S 20.40.

### 5-Этокси-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3i**



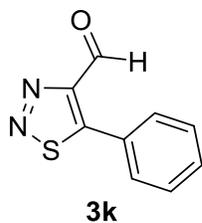
Желто-оранжевое масло (180 мг, 38%).  $R_f = 0.28$  (этилацетат/*n*-гексан 1:4, для контроля реакции и колоночной хроматографии).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): 10.18 (s, 1H, CHO), 4.48 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  183.2, 181.9, 144.0, 78.5, 14.4. Данное соединение быстро разлагается при хранении и в растворах, поэтому должно быть использовано незамедлительно после очистки (или без очистки) в последующей стадии. Ввиду нестабильности соединения **3i** элементный анализ не проводился.

### 5-Метил-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3j**



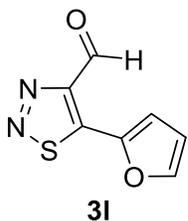
Белые кристаллы, плавящиеся при комнатной температуре Желто-оранжевое масло (165 мг, 43%).  $R_f = 0.40$  (этилацетат/*n*-гексан 1:5, для контроля реакции и колоночной хроматографии). Данное соединение не стабильно в растворах DMSO, поэтому было охарактеризовано в растворах CDCl<sub>3</sub>.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 10.57 (s, 1H, CHO), 2.89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  185.2, 160.0, 156.6, 10.7. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [100].

### 5-Фенил-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3k**



Белый порошок (388 мг, 68%).  $R_f = 0.43$  (этилацетат/*n*-гексан 1:5, для контроля реакции). Т.пл. 57–59 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.29 (s, 1H, CHO), 7.75–7.77 (m, 2H<sub>Ar</sub>), 7.57–7.60 (m, 3H<sub>Ar</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  183.4, 162.7, 154.3, 131.3, 130.2, 129.1, 125.2. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным в CDCl<sub>3</sub> [101].

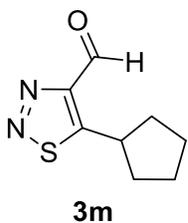
### 5-(Фуран-2-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3l**



Бледно-бежевый порошок (324 мг, 60%).  $R_f = 0.50$  (этилацетат/*n*-гексан 1:5, для контроля реакции). **Т.пл.** 100–102 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ): 10.60 (s, 1H, CHO), 8.18 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H, H<sub>Фурил</sub>), 7.95 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, H<sub>Фурил</sub>), 6.88–6.90 (dd,  $J=3.6, 1.7$  Hz, 1H, H<sub>Фурил</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  184.3, 152.6, 149.2, 149.0, 142.6, 117.8, 113.9. Найдено, %: С 46.69, Н 2.20, N 15.8, S 18.21; C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S.

Вычислено, %: С 46.66, Н 2.24, N 15.55, S 17.79.

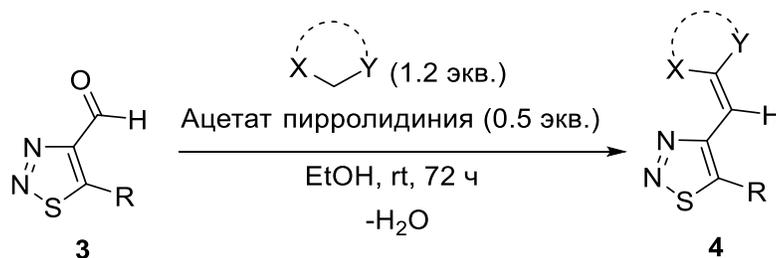
### 5-Циклопентил-1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид **3m**



Бежевый аморфный порошок (323 мг, 59%).  $R_f = 0.58$  (этилацетат/*n*-гексан 1:5, для контроля реакции и колоночной хроматографии). **Т.пл.** 100–102 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.49 (s, 1H, CHO), 3.96–4.04 (m, 1H, H<sub>Циклопентил</sub>), 2.24–2.32 (m, 2H, H<sub>Циклопентил</sub>), 1.66–1.85 (m, 4H, H<sub>Циклопентил</sub>), 1.48–1.57 (m, 2H, H<sub>Циклопентил</sub>).

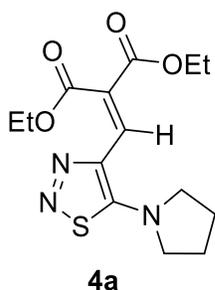
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  185.1, 171.7, 156.1, 37.1, 36.0, 25.1. Найдено, %: С 52.70, Н 5.61, N 15.54, S 18.90; C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS. Вычислено, %: С 52.73, Н 5.53, N 15.37, S 17.59. Небольшие отклонения результатов элементного анализа обусловлены постепенным разложением данного соединения при хранении.

#### 3.1.4. Синтез 4-винил-1,2,3-тиадиазолов **4a-r, t-z**



К суспензии 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегида **3** (1.0 экв., 1.50 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляют СН-активное соединение (1.20 экв., 1.80 ммоль) и заранее приготовленный ацетат пирролидиния [73] (0.5 экв., 0.75 ммоль). Полученную смесь оставляют при перемешивании при комнатной температуре в течение 72 часов. По истечении необходимого времени (контроль ТСХ с использованием нижеприведенного элюента) растворитель отгоняют на ротационном испарителе.

#### Диэтил 2-((5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4a**

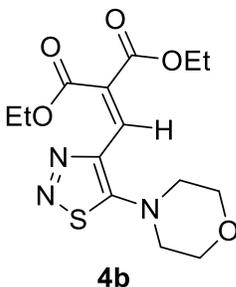


**4a**

Получен по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4a** в виде белого порошка (412 мг, 86%).

Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** 106–108 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.83 (s, 1H, CH), 4.16–4.24 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.54 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.04 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.18–1.25 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 165.9, 164.2, 164.0, 133.9, 129.7, 120.6, 60.9, 60.5, 54.7, 25.7, 14.0, 13.8. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H] 326.11747; найдено 326.11713. Найдено, %: С 51.57, Н 5.91, N 12.87, S 9.97; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 51.68, Н 5.89, N 12.91, S 9.85. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [63].

#### Диэтил 2-((5-(морфолин-4-ил))-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4b**

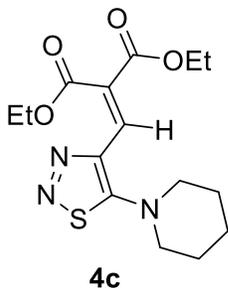


**4b**

Получен по общей методике при реакции **3b** (299 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:1 этилацетат : *n*-гексан, **R<sub>f</sub>** = 0.37) для получения соединения **4b** в виде белого порошка (282 мг, 55%). **Т.пл.** 112–114 °С.

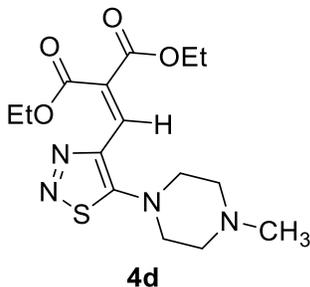
**<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.66 (s, 1H, CH), 4.17–4.26 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.77–3.79 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.40–3.43 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 170.0, 165.2, 163.6, 137.2, 129.3, 124.1, 65.1, 61.3, 60.8, 53.7, 14.0, 13.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S+H] 342.11239; найдено 342.11187. Найдено, %: С 49.28, Н 5.58, N 12.16, S 8.96; C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 49.26, Н 5.61, N 12.31, S 9.39. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [63].

#### Диэтил 2-((5-(пиперидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4c**



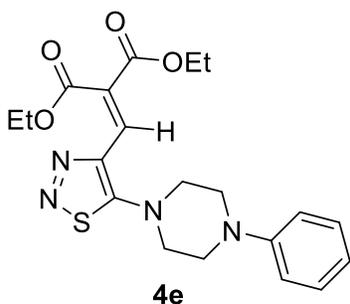
Получен по общей методике при реакции **3c** (296 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток был предварительно охлажден в холодильнике при 0 °С в течение 15 минут. Затем к остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:3 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.39$ ) для получения соединения **4c** в виде бледно-желтого порошка (300 мг, 59%). Т.пл. 90–92 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H, CH), 4.17–4.26 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.40–3.43 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.60–1.70 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169.9, 165.3, 163.7, 136.6, 129.4, 123.2, 61.2, 60.7, 55.6, 24.7, 22.5, 14.0, 13.7. Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S+H] 340.13312; найдено 340.13311. Найдено, %: C 53.08, H 6.34, N 12.33, S 9.76; C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 53.08, H 6.24, N 12.38, S 9.45.

#### Диэтил 2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4d**



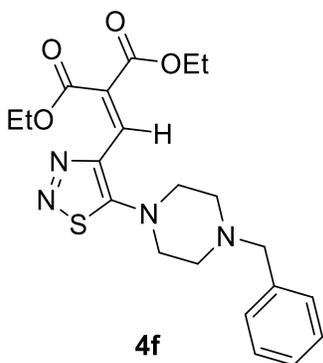
Получен по общей методике при реакции **3d** (318 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток был предварительно охлажден в холодильнике при 0 °С в течение 15 минут. Затем к остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:30 метанол: дихлорметан,  $R_f = 0.22$ ) для получения соединения **4d** в виде светло-желтого порошка (239 мг, 45%). Т.пл. 66–68 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.63 (s, 1H, CH), 4.27–4.38 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.36–3.39 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.57–2.59 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.29–1.34 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169.8, 165.2, 163.6, 137.2, 129.3, 123.8, 61.2, 60.7, 54.0, 53.4, 45.4, 14.0, 13.7. Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+H] 355.14403; найдено 355.14397. Найдено, %: C 50.92, H 6.37, N 15.74, S 9.23; C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 50.83, H 6.26, N 15.81, S 9.05.

#### Диэтил 2-((5-(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4e**



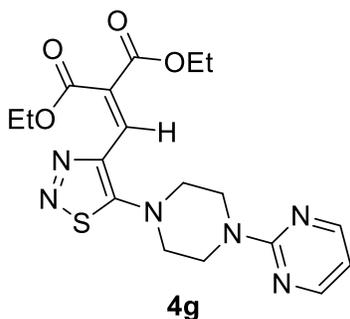
Получен по общей методике при реакции **3e** (412 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:4 этилацетат : *n*-гексан,  $R_f = 0.16$ ) для получения соединения **4e** в виде желтого порошка (312 мг, 50%). Т.пл. 142–144 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.70 (s, 1H, CH), 7.25 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.97 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.82 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.18–4.27 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.59 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.38 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169.6, 165.3, 163.7, 150.1, 137.2, 129.3, 129.0, 123.9, 119.3, 115.5, 61.3, 60.8, 53.6, 47.2, 14.0, 13.7. Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S+H] 417.15968; найдено 417.15970. Найдено, %: С 57.67, Н 5.75, N 13.25, S 7.43; C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 57.68, Н 5.81, N 13.45, S 7.70.

#### Диэтил 2-((5-(4-бензилпиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4f**



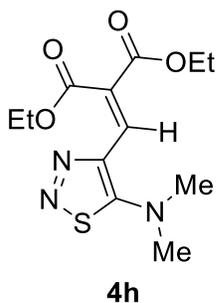
Получен по общей методике при реакции **3f** (433 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток был предварительно охлажден в холодильнике при 0 °С в течение 15 минут. Затем к остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (2:3 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.24$ ) для получения соединения **4f** в виде бледно-желтого порошка (342 мг, 53%). Т.пл. 96–98 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.61 (s, 1H, CH), 7.27–7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.16–4.25 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.42–3.44 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.55–2.57 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  169.8, 165.3, 163.7, 137.5, 137.3, 129.3, 129.0, 128.3, 127.2, 123.8, 61.5, 61.3, 60.8, 54.1, 51.5, 14.0, 13.8. Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + H] 431.17533; найдено 431.17528. Найдено, %: С 58.86, Н 6.12, N 13.02, S 7.41; C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 58.59, Н 6.09, N 13.07, S 7.45.

Диэтил 2-((5-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4g**



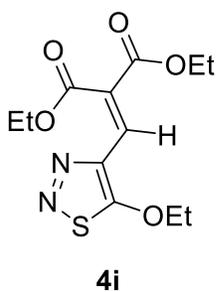
Получен по общей методике при реакции **3g** (414 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:1 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.32$ ) для получения соединения **4g** в виде светло-желтого порошка (320 мг, 51%). **Т.пл.** 153–155 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.41 (d,  $J = 4.7$ , 2H, H<sub>Пиримидинил</sub>), 7.70 (s, 1H, CH), 6.70 (t,  $J = 4.7$ , 1H, H<sub>Пиримидинил</sub>), 4.18–4.27 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.95–3.98 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.58–3.60 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  169.6, 165.3, 163.7, 160.9, 158.0, 137.0, 129.3, 123.6, 110.7, 61.2, 60.7, 53.3, 42.2, 14.0, 13.7. **Масс спектр ESI** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S+H] 419.15017; найдено 419.14977. Найдено, %: С 51.69, Н 5.31, N 20.12, S 7.44; C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 51.66, Н 5.30, N 20.08, S 7.66.

Диэтил 2-((5-диметиламино-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4h**



Получен по общей методике при реакции **3h** (236 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4h** в виде белого порошка (400 мг, 89%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** 82–84 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7.85 (s, 1H, CH), 4.16–4.25 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.28 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.18–1.26 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  168.3, 165.8, 164.0, 134.4, 130.2, 121.5, 61.0, 60.5, 46.5, 14.1, 13.8. **Масс спектр ESI** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S + H] 300.10182; найдено 300.10178. Найдено, %: С 48.17, Н 5.79, N 14.01, S 10.82; C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 48.15, Н 5.72, N 14.04, S 10.71.

#### Диэтил 2-((5-этоксипирролизин-4-ил)метилена)малонат **4i**



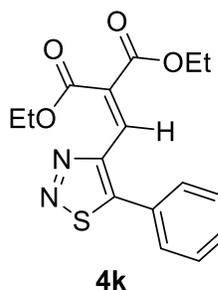
Получен по общей методике при реакции **3i** (237 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток хроматографировали на силикагеле (1:5 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.22$ ) для получения соединения **4i** в виде белого порошка (320 мг, 71%). **Т.пл.** 87–89 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.44 (s, 1H, CH), 4.46 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22–4.29 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 1.48 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20–1.27 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  178.3, 165.0, 163.4, 138.5, 125.5, 124.9, 77.7, 61.6, 61.1, 14.5, 14.0, 13.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H] 301.08585; найдено 301.08583. Найдено, %: C 47.92, H 5.51, N 9.44, S 10.89; C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: C 47.99, H 5.37, N 9.33, S 10.67.

#### Диэтил 2-((5-метилпирролизин-4-ил)метилена)малонат **4j**



Получен по общей методике при реакции **3j** (192 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4j** в виде белого порошка (357 мг, 88%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** 60–62 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.68 (s, 1H, CH), 4.23–4.31 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  165.0, 163.4, 155.9, 152.6, 127.7, 127.3, 61.7, 61.1, 14.0, 13.7, 9.5. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H] 271.07528; найдено 271.07512. Найдено, %: C 48.92, H 5.23, N 10.55, S 11.76; C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 48.88, H 5.22, N 10.36, S 11.86.

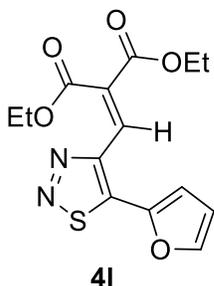
#### Диэтил 2-((5-фенилпирролизин-4-ил)метилена)малонат **4k**



Получен по общей методике при реакции **3k** (285 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток хроматографировали на силикагеле (1:5 ацетон : *n*-гексан,  $R_f = 0.31$ ) для получения соединения **4k** в виде бледно-желтого порошка (424 мг, 85%).

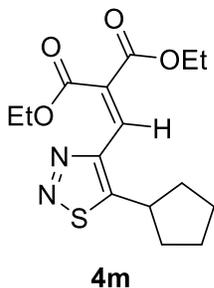
**Т.пл.** 73–75 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.60–7.64 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 7.53 (s, 1H, CH), 4.23–4.32 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 1.21–1.26 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 164.8, 163.2, 157.6, 150.4, 131.0, 129.9, 129.6, 129.2, 127.4, 126.1, 61.8, 61.3, 13.9, 13.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H] 333.09093; найдено 333.09095. Найдено, %: С 57.84, Н 4.94, N 8.59, S 9.35; C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 57.82, Н 4.85, N 8.43, S 9.65.

#### Диэтил 2-((5-(фуран-2-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)малонат **4l**



Получен по общей методике при реакции **3l** (270 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток был предварительно охлажден в холодильнике при 0 °С в течение 15 минут. Затем к остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4l** в виде желтого порошка (367 мг, 76%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** 61–63 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.16 (s, 1H, CH), 8.03 (d, *J*=1.6 Hz, 1H, H<sub>Фурил</sub>), 7.33 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, H<sub>Фурил</sub>), 6.85–6.86 (dd, *J*=3.5, 1.6 Hz, 1H, H<sub>Фурил</sub>), 4.24–4.33 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 164.8, 163.2, 148.7, 147.7, 144.9, 141.6, 129.2, 127.9, 116.6, 113.8, 61.8, 61.2, 14.0, 13.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H] 323.07020; найдено 323.07026. Найдено, %: С 52.11, Н 4.34, N 8.76, S 9.84; C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 52.17, Н 4.38, N 8.69, S 9.95.

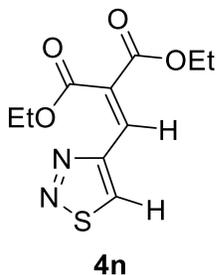
#### Диэтил 2-((5-циклопентил-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)малонат **4m**



Получен по общей методике при реакции **3m** (273 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток хроматографировали на силикагеле (1:5 этилацетат : *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.33) для получения соединения **4m** в виде белого порошка (384 мг, 79%). **Т.пл.** 72–74 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 7.73 (s, 1H, CH), 4.23–4.31 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.68–3.76 (m, 1H, H<sub>Циклопентил</sub>), 2.21–2.28 (m, 2H, H<sub>Циклопентил</sub>), 1.68–1.84 (m, 4H, H<sub>Циклопентил</sub>), 1.48–1.56 (m, 2H, H<sub>Циклопентил</sub>), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 166.5, 165.0, 163.3, 151.5, 128.0, 127.2, 61.7, 61.1, 36.5, 36.5, 25.1, 14.0, 13.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H] 325.12223; найдено

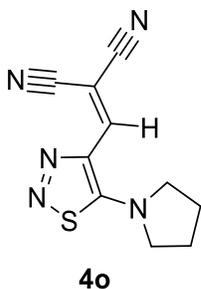
325.12226. Найдено, %: С 55.67, Н 6.39, N 8.77, S 10.05; C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 55.54, Н 6.21, N 8.64, S 9.88.

#### Диэтил 2-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонат **4n**



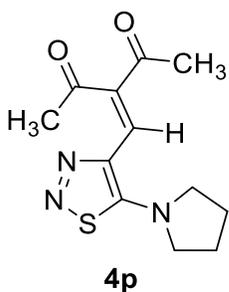
Получен по общей методике при реакции **3n** (171 мг, 1.50 ммоль) с диэтилмалонатом (288 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток был предварительно охлажден в холодильнике при 0 °С в течение 15 минут. Затем к остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:4 ацетон: *n*-гексан,  $R_f = 0.36$ ) для получения соединения **4n** в виде белого порошка (250 мг, 65%). **Т.пл.** 82–84 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 9.55 (s, 1H, CH), 8.02 (s, 1H, CH), 4.26–4.31 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 1.21–1.29 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 164.9, 163.2, 155.1, 142.3, 129.0, 128.0, 61.7, 61.3, 13.9, 13.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H] 257.05963; найдено 257.05917. Найдено, %: С 47.07, Н 4.76, N 11.05, S 12.60; C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 46.87, Н 4.72, N 10.93, S 12.57.

#### 2-((5-(Пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонитрил **4o**



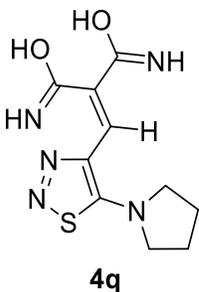
Получен по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с малонитрилом (119 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4o** в виде ярко-желтого порошка (281 мг, 81%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** не обнаружена, соединение разлагается при 180 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.20 (s, 1H, CH), 3.64 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.05 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 172.5, 147.9, 115.5, 114.2, 75.4, 65.0, 53.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S + H] 232.06569; найдено 232.06500. Найдено, %: С 51.82, Н 3.93, N 30.18, S 13.97.; C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 51.93, Н 3.92, N 30.28, S 13.86.

### 3-((5-(Пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)пентан-2,4-дион **4p**



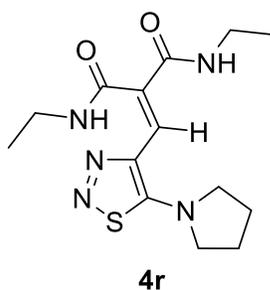
Получен по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с ацетилацетоном (180 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). Остаток был предварительно охлажден в холодильнике при 0 °С в течение 15 минут. Затем к остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (2:1 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.38$ ) для получения соединения **4p** в виде белого порошка (259 мг, 65%). **Т.пл.** 150–152 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.68 (s, 1H, CH), 3.61 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  203.5, 196.1, 164.4, 137.6, 134.2, 127.9, 54.8, 31.2, 26.2, 25.9. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S + H] 266.09633; найдено 266.09628. Найдено, %: C 54.34, H 5.61, N 15.80, S 12.15; C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 54.32, H 5.70, N 15.84, S 12.08.

### 2-((5-(Пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонимидная кислота **4q**



Получен по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с малонодиамидом (184 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли этанолом для получения соединения **4q** в виде белого порошка (92 мг, 23%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** не обнаружена, соединение разлагается при 228–229 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.63 (s, 1H, CH), 7.52 (s, 1H, NH or OH), 7.30 (s, 1H, NH or OH), 7.25 (s, 1H, NH or OH), 7.15 (s, 1H, NH or OH), 3.53 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.03 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  169.6, 165.5, 163.7, 135.1, 129.2, 125.2, 54.6, 25.9. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S + H] 268.08683; найдено 268.08680. Найдено, %: C 45.02, H 4.81, N 25.99, S 12.00; C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: C 44.93, H 4.90, N 26.20, S 11.99.

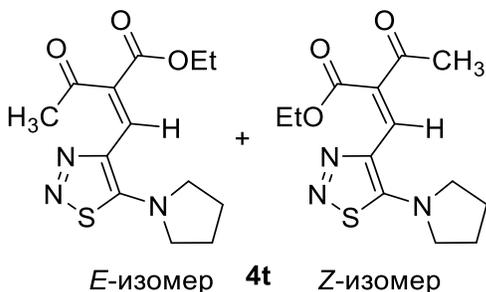
***N,N'*-Диэтил-2-((5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонамид 4г**



**4г**

Получен по общей методике при реакции **3а** (275 мг, 1.50 ммоль) с *N,N'*- диэтил малонодиамидом (285 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили воду (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Органический слой сушили безводным MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали на ротационном испарителе, а остаток хроматографировали на силикагеле (1:40 метанол: дихлорметан, *R<sub>f</sub>* = 0.20) для получения соединения **4г** в виде бледно-бежевого порошка (58 мг, 12%). Т.пл. 196–198 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.98 (s, 1H, NH), 7.67 (s, 1H, CH), 7.63 (s, 1H, NH), 3.53 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.21 (m, *J*=6.1 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.11 (m, *J*= 6.3 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.04 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.06 (t, *J* =6.7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 167.0, 163.6, 163.6, 135.2, 128.9, 125.3, 54.5, 34.0, 33.6, 25.9, 14.8, 14.1. Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S +H] 324.14943; найдено 324.14934. Найдено, %: С 51.98, Н 6.61, N 21.37, S 9.78; C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 51.99, Н 6.55, N 21.65, S 9.91.

Этил (*E*)-3-оксо-2-((5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)бутаноат и этил (*Z*)-3-оксо-2-((5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)бутаноат **4т** (*E:Z* соотношение=53:47)



*E*-изомер **4т**

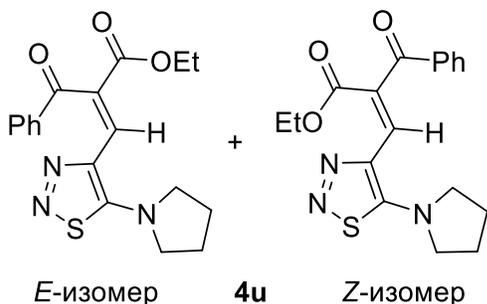
*Z*-изомер

Получены по общей методике при реакции **3а** (275 мг, 1.50 ммоль) с ацетоуксусным эфиром (234 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4т** в виде бледно бежевого порошка (354 мг, 80%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки.

Т.пл. 167–169 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.82 (s, 1H, CH, *Z*-изомер), 7.79 (s, 1H, CH, *E*-изомер), 4.36–4.41 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>, *Z*-изомер), 4.25–4.30 (q, *J* =7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>, *E*-изомер), 3.55–3.59 (m, 8H, 2N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, *E*- и *Z*-изомеры), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *E*-изомер), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, *Z*-изомер), 2.11–2.16 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>, *E*- и *Z*-изомеры), 1.29–1.35 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>, *E*- и *Z*-изомеры). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 203.0, 193.5, 169.0, 165.3, 165.2, 164.6, 135.3, 135.1, 130.4,

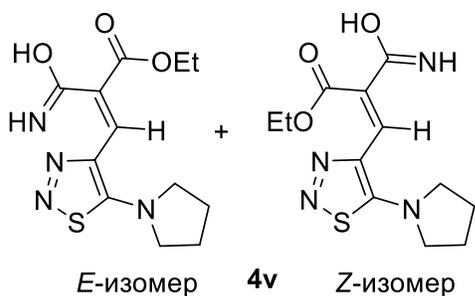
129.9, 128.6, 128.1, 61.7, 61.4, 55.1, 54.9, 31.2, 27.5, 26.4, 26.4, 14.3, 14.1. **Масс спектр ESI** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H] 296.10690; найдено 296.10687. Найдено, %: С 52.88, Н 5.73, N 14.33, S 10.82; C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 52.87, Н 5.80, N 14.23, S 10.85.

Этил (E)-2-бензоил-3-(5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилат и  
 этил (Z)-2-бензоил-3-(5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилат 4u  
 (E:Z соотношение=94:6)



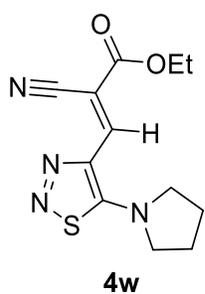
Получены по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с этил бензоилацетатом (346 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:1 этилацетат: *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.22) для получения соединения **4u** в виде белого порошка (375 мг, 70%). **Т.пл.** 166–168 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.13 (s, 1H, CH, *E*-изомер), 7.93–7.95 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, *E*-изомер), 7.74–7.78 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, *Z*-изомер), 7.69 (s, 1H, CH, *Z*-изомер), 7.35–7.55 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>, *E*-изомер; m, 3H, H<sub>Ar</sub>, *Z*-изомер; m, 1H, H<sub>Ar</sub>, *E*-изомер), 4.30–4.35 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>, *Z*-изомер), 4.17–4.22 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>, *E*-изомер), 3.56–3.60 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, *E*-изомер), 3.42–3.45 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, *Z*-изомер), 2.10–2.17 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, *E*-изомер), 2.05–2.08 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>, *Z*-изомер), 1.25 (t, *J* =7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, *Z*-изомер), 1.14 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>, *E*-изомер). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 195.0, 165.9, 164.7, 137.5, 135.2, 132.9, 130.3, 129.0, 128.5, 127.4, 61.4, 55.0, 26.4, 14.2. **Масс спектр ESI** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S + H] 358.12255; найдено 358.12252. Найдено, %: С 60.73, Н 5.35, N 11.67, S 9.10; C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 60.49, Н 5.36, N 11.76, S 8.97.

**(E)-2-(Этоксикарбонил)-3-(5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-yl)акрилимидная кислота** и **(Z)-2-(этоксикарбонил)-3-(5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилимидная кислота 4v**



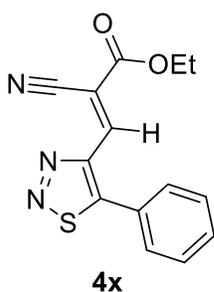
Получены по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с этил малонат моноамидом (236 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4v** в виде белого порошка (329 мг, 74%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** 197–199 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.13 (s, 1H, CH), 7.91 (s, 1H, CH), 7.10 (br s, 1H, NH), 6.18 (br s, 1H, NH), 5.82 (br s, 1H, OH), 5.60 (br s, 1H, OH), 4.25–4.33 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 3.52–3.61 (m, 8H, 2N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.10–2.14 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 169.6, 168.6, 165.7, 165.3, 165.2, 164.7, 135.4, 135.2, 132.6, 130.7, 124.6, 122.6, 61.9, 61.7, 55.1, 55.0, 26.4, 26.4, 14.4, 14.1. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S + H] 297.10216; найдено 297.10220. Найдено, %: С 48.67, Н 5.37, N 19.02, S 10.41.; C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 48.64, Н 5.44, N 18.91, S 10.82.

**Этил (E)-2-циано-3-(5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилат 4w**



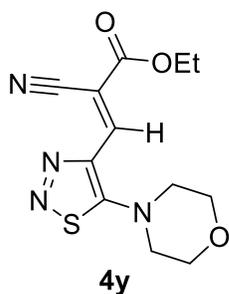
Получен по общей методике при реакции **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) с цианоуксусным эфиром (204 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4w** в виде желтого порошка (342 мг, 82%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** 151–153 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 8.36 (s, 1H, CH), 4.26–4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.61 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.05–2.08 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 166.2, 163.4, 142.0, 134.4, 116.1, 94.5, 61.8, 55.3, 25.7, 14.1. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S + H] 279.09159; найдено 279.09152. Найдено, %: С 51.76, Н 5.05, N 19.85, S 11.40; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 51.78, Н 5.07, N 20.13, S 11.52.

### Этил (*E*)-2-циано-3-(5-фенил-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилат **4x**



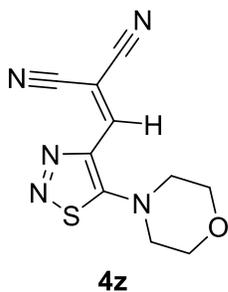
Получен по общей методике при реакции **3k** (285 мг, 1.50 ммоль) с цианоуксусным эфиром (204 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали, промыли холодной дистиллированной водой и хроматографировали на силикагеле (1:4 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.37$ ) для получения соединения **4x** в виде бело-сиреневого порошка (321 мг, 75%). **Т.пл.** 143–145 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.07 (s, 1H, CH), 7.65 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 4.30–4.36 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  161.6, 161.2, 149.9, 140.6, 131.4, 130.2, 129.7, 125.9, 114.4, 106.5, 62.8, 13.9. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S + H] 286.06503; найдено 286.06491. Найдено, %: С 58.92, Н 3.90, N 14.68, S 11.18; C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 58.94, Н 3.89, N 14.73, S 11.24.

### Этил (*E*)-2-циано-3-(5-(морфолин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилат **4y**



Получен по общей методике при реакции **3b** (299 мг, 1.50 ммоль) с цианоуксусным эфиром (204 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4y** в виде ярко-желтого порошка (305 мг, 69%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** не обнаружена, соединение разлагается при 141–142 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 8.29 (s, 1H, CH), 4.27–4.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.77 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.57 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  171.8, 162.6, 142.5, 135.8, 115.5, 98.7, 65.0, 62.1, 53.8, 14.0. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S + H] 295.08651; найдено 295.08637. Найдено, %: С 48.95, Н 4.73, N 19.28, S 10.94; C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 48.97, Н 4.79, N 19.04, S 10.89.

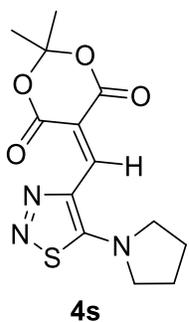
## 2-((5-(Морфолин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)малонитрил **4z**



Получен по общей методике при реакции **3b** (299 мг, 1.50 ммоль) с малонитрилом (119 мг, 1.80 ммоль) в присутствии заранее приготовленного ацетата пирролидиния (98 мг, 0.75 ммоль). К остатку добавили ледяную дистиллированную воду (20 мл), перемешали в течение 10 минут. Осадок отфильтровали и промыли холодной дистиллированной водой для получения соединения **4z** в виде ярко-желтого порошка (241 мг, 65%). Полученное соединение не требовало дополнительной очистки. **Т.пл.** не обнаружена, соединение разлагается при 175 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 8.43 (s, 1H, CH), 3.75–3.78 (m, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.58–3.61 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 171.5, 147.9, 135.3, 115.5, 114.2, 75.4, 65.0, 53.7. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>OS +H] 248.06061; найдено 248.06045. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным [63].

### 3.1.5. Синтез 4-винил-1,2,3-тиадиазола **4s**

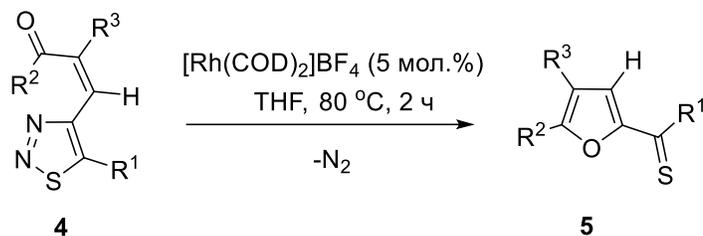
## 2,2-Диметил-5-((5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)метилен)-1,3-диоксан-4,6-дион **4s**



К суспензии 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегида **3a** (275 мг, 1.50 ммоль) в воде (7 мл) добавили кислоту Мельдрума (216 мг, 1.5 ммоль). Полученную смесь оставили при перемешивании при комнатной температуре в течение 72 часов. По истечении необходимого времени реакционную массу экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Органический слой сушили безводным MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали на ротационном испарителе, а остаток хроматографировали на силикагеле (1:4 ацетон : *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.16) для получения соединения **4r** в виде оранжевого порошка (130 мг, 28%). **Т.пл.** не обнаружена, соединение разлагается при 136–138 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.42 (s, 1H, CH), 3.57–3.60 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.04–2.08 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.75 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 166.8, 163.1, 159.3, 143.0, 135.1, 108.5, 103.9, 55.8, 26.9, 25.8. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S +H] 310.08617; найдено 310.08604. Найдено, %: C 50.49, H 4.81, N 13.25, S 10.21; C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 50.48, H 4.89, N 13.58, S 10.36.

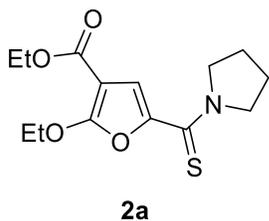
### 3.2. Методики синтеза соединений из раздела 2.2.

#### 3.2.1. Синтез фуранов 5



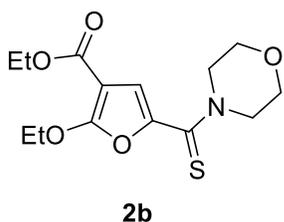
4-Винил-1,2,3-тиадиазол **4** (0.4 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.02 ммоль, 5 мол.%) были помещены в флакон (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя THF (2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании на 2 часа (если не указано иное). По истечении указанного времени к охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Аликвота полученной смеси была аккуратно сконцентрирована под током  $\text{N}_2$  и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в  $\text{CDCl}_3$  и проанализирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами. После анализа образец смешивался с остальной реакционной смесью, растворители аккуратно отгоняли на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле для получения соответствующего фурана **5**.

#### Этил 2-этокси-5-(*N*-пирролидино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **5a**



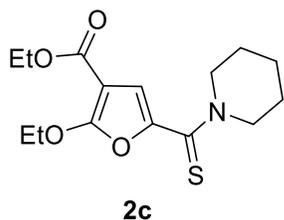
Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:10 этилацетат : хлороформ,  $R_f = 0.69$ ) в виде ярко-желтого порошка (83 мг, 70%). Т.пл. 97–99 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.30 (s, 1H, CH), 4.54 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.18 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.96–3.99 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79–3.82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.85–2.07 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.39 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  177.0, 161.3, 161.3, 141.1, 199.9, 93.7, 68.3, 59.7, 54.8, 53.0, 26.5, 23.2, 14.6, 14.2. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным[63].

### Этил 2-этокси-5-(*N*-морфолино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2b**



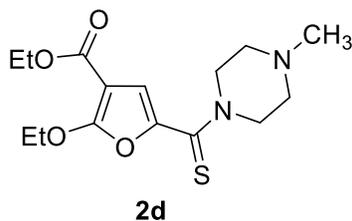
Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:10 этилацетат : дихлорметан,  $R_f = 0.60$ ) с последующим промыванием водой и фильтрованием в виде ярко-желтого порошка (94 мг, 75%). Т.пл. 82–84 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.30 (s, 1H, CH), 4.54 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.18 (q, 2H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.96–3.99 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79–3.82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.85–2.07 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.39 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 50 °С):  $\delta$  182.2, 161.0, 160.8, 140.3, 119.0, 93.8, 68.4, 65.8, 59.5, 51.5, 14.3, 14.0. Полученные данные соответствуют ранее опубликованным[63].

### Этил 2-этокси-5-(*N*-пиперидино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2c**



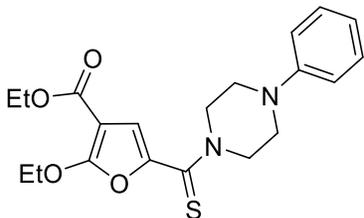
Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:30 этилацетат: хлороформ,  $R_f = 0.56$ ) в виде ярко-желтого порошка (88 мг, 71%). Т.пл. 59–61 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.09 (s, 1H, CH), 4.50 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.61–4.21 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ; br signal, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.54–1.79 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 1.38 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80 °С):  $\delta$  181.7, 160.8, 160.3, 140.8, 117.5, 94.0, 68.3, 59.2, 51.8, 25.5, 23.1, 14.1, 13.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}]$  312.12697; найдено 312.12600.

### Этил 2-этокси-5-(*N*-метилпиперазино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2d**



Получен по общей методике с 20 мол.% катализатора при хроматографировании на силикагеле (1:20 метанол : хлороформ,  $R_f = 0.20$ ) в виде оранжевого масла (24 мг, 18%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.13 (s, 1H, CH), 4.50 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.91–4.21 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ; br signal, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.42–4.52 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.38 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80 °С):  $\delta$  182.4, 160.8, 160.5, 140.5, 118.2, 94.1, 68.4, 59.3, 54.0, 50.4, 44.4, 14.1, 13.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$  327.13788; найдено 327.13740.

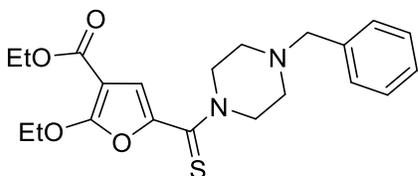
### Этил 2-этокси-5-(*N*-фенилпиперазино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2e**



**2e**

Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:40 этилацетат: дихлорметан,  $R_f = 0.58$ ) с последующим промыванием водой и фильтрованием в виде ярко-желтого порошка (109 мг, 70%). Т.пл. 90–92 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.23 (dd,  $J=7.3, 7.3$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20 (s, 1H, CH), 6.95 (d,  $J=7.3$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.81 (dd,  $J=7.3, 7.3$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.53 (q, 2H,  $J=6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.82–4.39 (overlapped q, 2H,  $J=6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ; m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ); 3.08–3.53 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ , overlapped with  $\text{H}_2\text{O}$ ), 1.40 (t, 3H,  $J=6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (t, 3H,  $J=6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80 °С):  $\delta$  182.3, 160.8, 160.6, 149.7, 140.4, 128.6, 118.7, 118.6, 114.9, 94.1, 68.4, 59.3, 50.4, 47.5, 14.2, 13.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$  389.15353; найдено 389.15252.

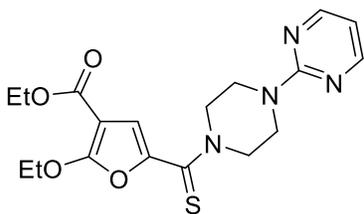
### Этил 2-этокси-5-(*N*-бензилпиперазино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2f**



**2f**

Получен по общей методике с 20 мол.% катализатора при хроматографировании на силикагеле (1:4 этилацетат: хлороформ,  $R_f = 0.38$ ) в виде оранжевого масла (71 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.55–7.23 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.13 (s, 1H, CH), 4.48 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.85–4.20 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ; br signal, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.53 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.39–2.68 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ , overlapped with  $\text{DMSO-}d_6$ ), 1.37 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80 °С):  $\delta$  182.2, 160.8, 160.5, 140.5, 137.2, 128.5, 127.8, 126.7, 118.4, 94.1, 68.4, 60.9, 59.2, 51.9, 50.6, 14.1, 13.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$  403.16918; найдено 403.16786.

### Этил 2-этокси-5-(*N*-(пиримидин-2-ил)пиперазино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2g**

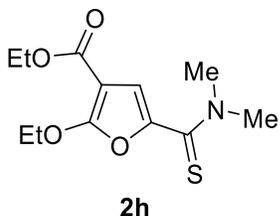


**2g**

Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:10 этилацетат: дихлорметан,  $R_f = 0.41$ ) с последующим промыванием водой и фильтрованием в виде ярко-желтого порошка (105 мг, 67%). Т.пл. 109–111 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.41 (d,  $J=4.7$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Пиримидинил}}$ ), 7.21 (s, 1H, CH), 6.69 (t,  $J=4.7$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Пиримидинил}}$ ), 4.54 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.17–4.22 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ; m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.85–3.99 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.40 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 80 °С):  $\delta$  182.4, 160.8, 160.7, 160.7, 157.5, 140.5, 118.7,

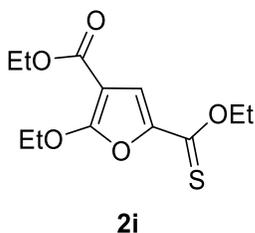
110.2, 94.1, 68.4, 59.3, 50.3, 42.6, 14.1, 13.7. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{18}H_{22}N_4O_4S + H]$  391.14403; найдено 391.14314.

### Этил 2-этокси-5-(*N,N*-диметиламино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2h**



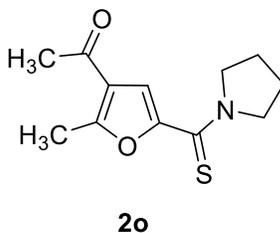
Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:3 этилацетат : *n*-гексан,  $R_f = 0.19$ ) в виде ярко-желтого порошка (87 мг, 80%). **Т.пл.** 84–86 °С.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.18 (s, 1H, CH), 4.52 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.18 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.37–3.53 (m, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.39 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  181.9, 161.3, 161.1, 140.7, 119.0, 93.5, 68.3, 59.7, 44.1, 44.0, 14.6, 14.2. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{12}H_{17}NO_4S + H]$  272.09567; найдено 272.09480.

### Этил 2-этокси-5-(этокси-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2i**



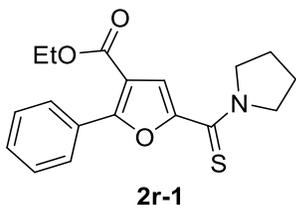
Получен по общей методике за 6 ч при хроматографировании на силикагеле (1:2 дихлорметан: *n*-гексан,  $R_f = 0.24$ ) в виде ярко-желтого порошка (94 мг, 81%). **Т.пл.** 56–58 °С.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.45 (s, 1H, CH), 4.55–4.63 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>), 4.19 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.37–1.42 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.25 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  194.3, 163.2, 160.9, 141.8, 119.7, 95.0, 68.8, 67.0, 60.0, 14.5, 14.1, 13.6. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{12}H_{16}O_5S + H]$  273.0797; найдено 273.07905.

### 1-(2-Метил-5-(пирролидино-тиокарбонил)-фуран-3-ил)этан-1-он **2o**



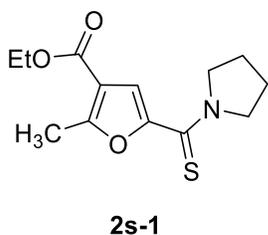
Получен по общей методике при хроматографировании на силикагеле (1:20 этилацетат : дихлорметан,  $R_f = 0.67$ ) в виде ярко-желтого порошка (60 мг, 63%). **Т.пл.** 116–118 °С.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.42 (s, 1H, CH), 3.92–3.95 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.79–3.82 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90–2.04 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  193.6, 178.5, 158.8, 149.5, 122.7, 116.7, 54.7, 53.4, 29.2, 26.3, 23.3, 14.3. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{12}H_{15}NO_2S + H]$  238.09018; найдено 238.08934.

### Этил 2-фенил-5-(пирролидино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат 2r-1



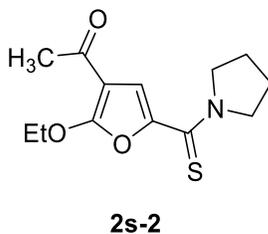
Получен по общей методике из смеси изомеров **1r** (*E/Z* соотношение =94:6) при хроматографировании на силикагеле (1:40 диэтиловый эфир: дихлорметан,  $R_f = 0.74$ ) в виде ярко-желтого порошка (84 мг, 64%). Т.пл. 153–155 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.91–8.05 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48–7.58 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.46 (s, 1H, CH), 4.27 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.05–4.09 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.82–3.86 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 1.91–2.08 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.28 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  177.8, 162.1, 156.5, 150.5, 150.5, 130.3, 128.5, 128.4, 119.4, 115.2, 60.7, 55.0, 53.5, 26.5, 23.3, 14.0. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]$  330.1164; найдено 330.11557.

### Этил 2-метил-5-(пирролидино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат 2s-1



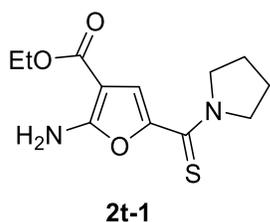
Получен по общей методике из смеси изомеров **1s** (*E/Z* соотношение =47:53) при хроматографировании на силикагеле (1:40 этилацетат: дихлорметан,  $R_f = 0.73$ ) в виде ярко-желтого порошка (15 мг, 14%). Т.пл. 103–105 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.22 (s, 1H, CH), 4.25 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.92–3.95 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.78–3.81 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.89–2.03 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.29 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  178.3, 162.4, 159.9, 149.9, 116.4, 114.8, 60.3, 54.7, 53.4, 26.3, 23.3, 14.1, 13.8. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]$  268.10075; найдено 268.10003.

### 1-(2-Этоксипропан-2-ил)-5-(пирролидино-тиокарбонил)-фуран-3-ил)этан-1-он 2s-2



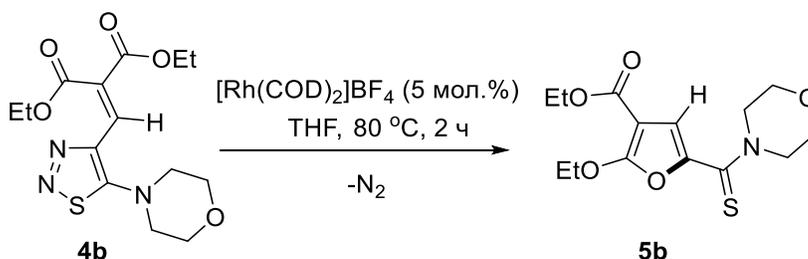
Получен по общей методике из смеси изомеров **1s** (*E/Z* соотношение =47:53) при хроматографировании на силикагеле (1:10 этилацетат: дихлорметан,  $R_f = 0.56$ ) в виде ярко-желтого порошка (20 мг, 19%). Т.пл. 137–139 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.32 (s, 1H, CH), 4.58 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.95–3.98 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.79–3.82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.87–2.05 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.43 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  190.0, 177.3, 161.4, 141.5, 118.4, 103.5, 68.5, 54.8, 53.1, 28.5, 26.5, 23.2, 14.6. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]$  268.10075; найдено 268.10001.

### Этил 2-амино-5-(пирролидино-тиокарбонил)-фуран-3-карбоксилат **2t-1**



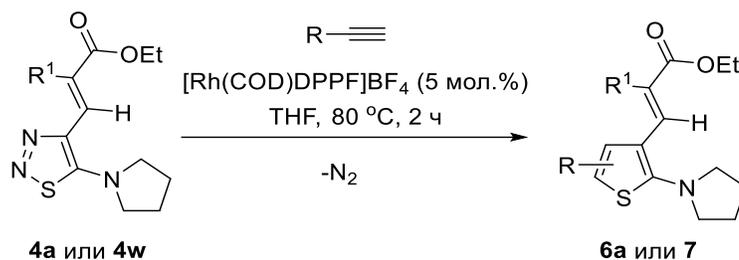
Получен по общей методике из смеси изомеров **1t** (*E/Z* соотношение 58:42) при хроматографировании на силикагеле (1:4 этилацетат: дихлорметан,  $R_f = 0.61$ ) в виде светло-желтого порошка (25 мг, 23%). **Т.пл.** 154–156 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.58 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.18 (s, 1H, CH), 4.18 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.78–3.88 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.86–2.03 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.25 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  177.0, 163.3, 162.9, 140.4, 119.4, 90.2, 59.2, 54.5, 53.0, 26.4, 23.2, 14.4. **Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup>** вычислено для [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S + H] 269.09601; найдено 269.09525.

### 3.2.2. Методика с увеличенной загрузкой для синтеза фурана **5b**



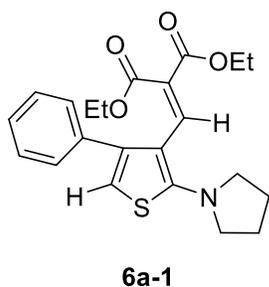
4-Винил-1,2,3-тиадиазол **4b** (2.93 ммоль, 1.0 экв.) и [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> (0.15 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (50 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя THF (15 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретую до 80 °С масляную баню при перемешивании на 2 часа. По истечении указанного времени к охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 0.034 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Аликвота полученной смеси была аккуратно сконцентрирована под током N<sub>2</sub> и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в CDCl<sub>3</sub> и проанализирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами. После анализа образец был добавлен к остальной реакционной смеси. Растворители аккуратно отгоняли на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле для получения соответствующего фурана **5b** с выходом 77% (707 мг) в виде яркого желтого порошка.

### 3.2.3. Синтез тиофенов 6



4-Винил-1,2,3-тиадиазол **4** (0.4 ммоль, 1.0 экв.) и [Rh(COD)DPPF]BF<sub>4</sub> (0.02 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя THF (2 мл) и алкина (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании на 2 часа (если не указано иное). По истечении указанного времени к охлажденной до комнатной температуры реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Аликвота полученной смеси была аккуратно сконцентрирована под током N<sub>2</sub> и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в CDCl<sub>3</sub> и проанализирован с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами. После анализа образец смешивался с остальной реакционной смесью, растворители аккуратно отгоняли на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле для получения соответствующего тиофена **6a-1-5** или **7**.

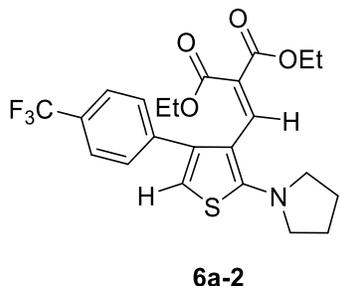
#### Диэтил 2-((4-фенил-2-(пирролидино-тиен-3-ил)метил)малонат) **6a-1**



Получен по общей методике при реакции **4a** (130 мг, 0.4 ммоль) с фенилацетиленом (82 мг, 0.80 ммоль) и хроматографировании на силикагеле (1:5 этилацетат: *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.38) в виде желто-оранжевого масла (110 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.68 (s, 1H, CH), 7.40–7.76 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 6.67 (s, 1H, CH), 4.14 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (q, 2H, *J*=7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.10–3.22 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.89–1.92 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.17 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.01 (t, 3H, *J*=7.1 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.6, 164.6, 158.4, 141.4, 140.8, 136.4, 128.4, 128.2, 127.2, 123.3, 111.9, 108.9, 60.8, 60.3, 53.3,

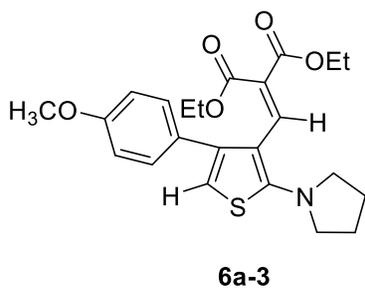
25.3, 14.0, 13.6. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{22}H_{25}NO_4S + H]$  400.15827; найдено 400.15827.

**Диэтил 2-((2-(пирролидин-1-ил)-4-(4-(трифлуорметил)фенил)тиен-3-ил)метилен)малонат**  
**6a-2**



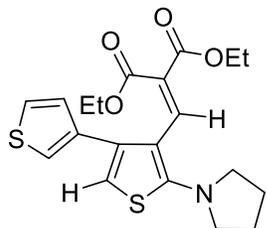
Получен по общей методике при реакции **4a** (130 мг, 0.4 ммоль) с 4-трифторметилфенилацетиленом (136 мг, 0.80 ммоль) и хроматографировании на силикагеле (1:5 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.35$ ) в виде желтого масла (107 мг, 57%).  **$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.78 (s, 1H, CH), 7.72–7.74 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.45–7.47 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.79 (s, 1H, CH), 4.14 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2$ ), 3.69 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2$ ), 3.16–3.30 (m, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 1.84–2.03 (m, 4H,  $2CH_2$ ), 1.17 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_3$ ), 0.96 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_3$ ).  **$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  164.6, 164.5, 158.7, 140.5, 140.3, 139.9, 128.8, 127.5 (q,  $J=31.6$  Hz), 125.3 (q,  $J=3.7$  Hz), 124.0 (q,  $J=272.0$  Hz), 123.3, 110.8, 110.3, 60.8, 60.3, 53.4, 25.4, 14.0, 13.5.  **$^{19}F\{^1H\}$  ЯМР (376 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  -60.9. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{23}H_{24}F_3NO_4S + H]$  468.14565; найдено 468.14471.

**Диэтил 2-((4-(4-метоксифенил)-2-(пирролидин-1-ил)тиен-3-ил)метилен)малонат** **6a-3**



Получен по общей методике при реакции **4a** (130 мг, 0.4 ммоль) с 4-метоксифенилацетиленом (106 мг, 0.80 ммоль) и хроматографировании на силикагеле (1:5 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.29$ ) в виде желто-оранжевого масла (117 мг, 68%).  **$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.66 (s, 1H, CH), 7.17–7.19 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.94–6.96 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 6.58 (s, 1H, CH), 4.14 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2$ ), 3.83 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $OCH_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.06–3.23 (m, 4H,  $N(CH_2)_2$ ), 1.81–2.00 (m, 4H,  $2CH_2$ ), 1.18 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_3$ ), 1.01 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $CH_3$ ).  **$^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (101 МГц, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  164.7, 164.7, 158.6, 158.3, 141.1, 140.9, 129.4, 128.8, 123.2, 113.9, 112.2, 108.0, 60.7, 60.3, 55.1, 53.3, 25.3, 14.0, 13.6. **Масс спектр ESI**  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{23}H_{27}NO_5S + H]$  430.16884; найдено 430.16789.

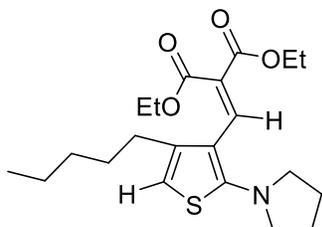
### Диэтил 2-((2-(пирролидин-1-ил)-[3,3'-битиен]-4-ил)метилен)малонат 6a-4



6a-4

Получен по общей методике при реакции **4a** (130 мг, 0.4 ммоль) с 3-этинилтиофеном (87 мг, 0.80 ммоль) и хроматографировании на силикагеле (1:7 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.28$ ) в виде желто-оранжевого масла (105 мг, 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.76 (s, 1H, CH), 7.49–7.66 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Тиенил}}$ ), 7.26–7.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Тиенил}}$ ), 7.04–7.21 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Тиенил}}$ ), 6.74 (s, 1H, CH), 4.17 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.89 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.04–3.24 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.78–2.00 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.20 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  164.6, 164.6, 157.9, 140.8, 136.8, 136.0, 127.8, 126.3, 123.7, 122.2, 111.9, 108.4, 60.8, 60.4, 53.1, 25.3, 14.0, 13.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}_2 + \text{H}]$  406.11469; найдено 406.11373.

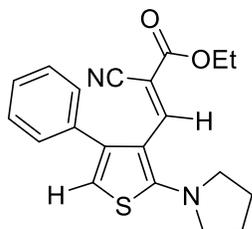
### Диэтил 2-((4-пентил-2-(пирролидин-1-ил)тиен-3-ил)метилен)малонат 3a-5



6a-5

Получен по общей методике при реакции **4a** (130 мг, 0.4 ммоль) с 1-гептином (77 мг, 0.80 ммоль) и хроматографировании на силикагеле (1:5 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.47$ ) в виде ярко-желтого масла (107 мг, 68%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  7.68 (s, 1H, CH), 6.36 (s, 1H, CH), 4.19 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.99 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 2.84–3.20 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 2.27–2.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.72–2.01 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.42–1.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.19–1.33 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ; m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.05 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.79–0.90 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  164.9, 164.8, 158.0, 140.9, 140.3, 123.1, 113.2, 106.0, 60.8, 60.4, 53.0, 30.8, 29.3, 28.4, 25.1, 21.8, 14.0, 13.8, 13.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}]$  394.20522; найдено 394.20426.

### Этил (E)-2-циано-3-(4-фенил-2-(пирролидин-1-ил)тиофен-3-ил)акрилат 7

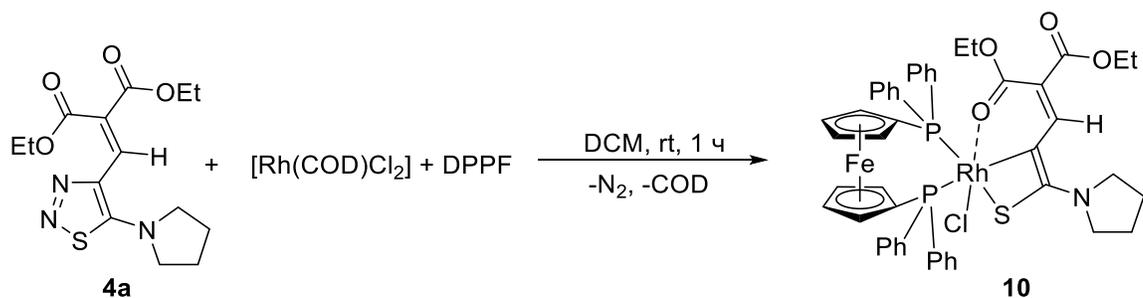


7

Получен по общей методике при реакции **4w** (111 мг, 0.4 ммоль) с фенилацетиленом (82 мг, 0.80 ммоль) и хроматографировании на силикагеле (1:5 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.34$ ) в виде ярко-оранжевого масла (90 мг, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.15 (s, 1H, CH), 7.33–7.46 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.74 (s, 1H, CH), 4.20 (q, 2H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.06–3.25 (m, 4H,  $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 1.92–2.12 (m, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.22 (t, 3H,  $J=7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  163.4, 161.7, 149.6, 141.1, 136.0, 128.7, 128.5, 127.7, 114.9, 110.1, 108.7,

96.1, 61.4, 53.5, 25.8, 14.1. Масс спектр ESI  $[M + H]^+$  вычислено для  $[C_{20}H_{20}N_2O_2S + H]$  353.13239; найдено 353.13156.

### 3.2.4. Синтез циклометаллированного комплекса Rh(III) 10



4-Винил-1,2,3-триадиазол **4a** (0.150 ммоль, 1.0 экв.) и  $[Rh(COD)Cl]_2$  (0.075 ммоль, 0.5 экв.) и DPPF (0.150 ммоль, 1 экв.) были помещены в колбу Шленка (50 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя DCM (10 мл) в атмосфере аргона. Смешение реагентов привело к видимому интенсивному выделению  $N_2$ . Реакционная смесь была оставлена при перемешивании при комнатной температуре в течение 1 часа, затем растворитель был удален, а полученный темно-красный остаток промыт эфиром (3 x 5 мл). Полученный таким образом продукт был кристаллизован из смеси DCM/*n*-пентан при  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  для получения темно-красных кристаллов.

**$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  8.27–8.49 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.62–7.75 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 7.51–7.55 (m, 1H,  $H_{Ar}$ ), 7.25–7.50 (m, 1H,  $H_{\text{винильный}}$ ; m, 13H,  $H_{Ar}$ ), 7.13–7.20 (m, 2H,  $H_{Ar}$ ), 5.22–5.26 (m, 1H,  $H_{\text{Ферроценил}}$ ), 4.55–4.62 (m, 2H,  $H_{\text{Ферроценил}}$ ), 4.18–4.24 (m, 2H,  $H_{\text{Ферроценил}}$ ), 4.11–4.16 (m, 1H,  $H_{\text{Ферроценил}}$ ), 3.95–4.08 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.66–3.72 (m, 1H,  $H_{\text{Ферроценил}}$ ), 3.57–3.65 (m, 1H,  $OCH_2$ ; m, 1H,  $H_{\text{Ферроценил}}$ ), 3.34–3.54 (m, 1H,  $OCH_2$ ; m, 2H,  $(N(CH_2)_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 2.99–3.16 (m, 1H,  $NCH_{\text{Пирролидинил}}$ ), 2.69–2.85 (m, 1H,  $NCH_{\text{Пирролидинил}}$ ), 1.79–1.94 (m, 1H,  $(CH_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 1.60–1.78 (m, 3H,  $(CH_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 1.19 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $CH_3$ ), 1.04 (t, 3H,  $J=7.1\text{ Hz}$ ,  $CH_3$ ).

*Из-за сложности спектра  $^{13}C$  ЯМР не все сигналы и константы спин-спинового взаимодействия были определены. Подробный анализ одномерных и двумерных ЯМР спектров приведен в Приложении 2. Выборочные  $^{13}C\{^1H\}$  ЯМР (126 МГц,  $CD_2Cl_2$ ) данные:* 183.8 (t,  $J(^{13}C-^{103}Rh)=7.0\text{ Hz}$ , C1), 168.9 (C=O), 166.9 (C=O), 139.4 (d,  $J(^{13}C-^{31}P)=18.0\text{ Hz}$ ,  $CH_{Ar}$ ), 137.4 (d,  $J(^{13}C-^{31}P)=10.6\text{ Hz}$ ,  $CH_{Ar}$ ), 136.8 (d,  $J(^{13}C-^{31}P)=32.2\text{ Hz}$ ,  $CAr$ ), 135.6 (d,  $J(^{13}C-^{31}P)=10.4\text{ Hz}$ ,  $2CH_{Ar}$ ), 135.2 (d,  $J(^{13}C-^{31}P)=11.1\text{ Hz}$ ,  $2CH_{Ar}$ ), 134.9 (dd,  $J(^{13}C-^{31}P)=15.6\text{ Hz}$ ,  $J(^{13}C-^{31}P)=7.0\text{ Hz}$ ,  $2CH_{Ar}$ ), 132.2

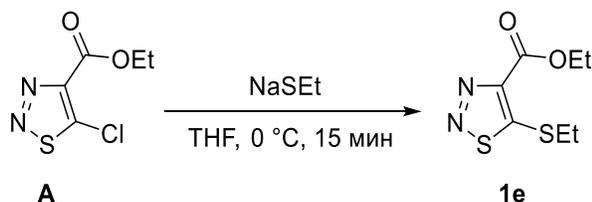
(d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=2.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=2.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=1.9$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=47.9$  Hz  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=8.04$  Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=9.1$  Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=9.9$  Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=10.7$  Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 79.9 (dd,  $J(^{13}\text{C}-^{103}\text{Rh})=61.3$  Hz,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=6.8$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ферроценил}}$ ), 79.2 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=28.2$  Hz,  $\text{C}_{\text{Ферроценил}}$ ), 76.6 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=4.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 76.1 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=13.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 75.8 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=3.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 75.7 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=10.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 74.7 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=7.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 73.2 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=4.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 72.2 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=6.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 70.5 (d,  $J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P})=3.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ферроценил}}$ ), 60.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 59.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.2 ( $(\text{NCH}_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 48.3 ( $(\text{NCH}_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 26.5 ( $(\text{CH}_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 24.1 ( $(\text{CH}_2)_{\text{Пирролидинил}}$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (202 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  38.86 (dd,  $J(^{31}\text{P}-^{103}\text{Rh})=134.4$  Hz,  $J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})=20.1$  Hz), 4.05 (dd,  $J(^{31}\text{P}-^{103}\text{Rh})=78.5$  Hz,  $J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})=20.1$  Hz).

Масс спектр ESI  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{48}\text{H}_{47}\text{FeNO}_4\text{P}_2\text{RhS}]$  954.11056; найдено 954.11011.

### 3.3. Методики синтеза соединений из раздела 2.3.

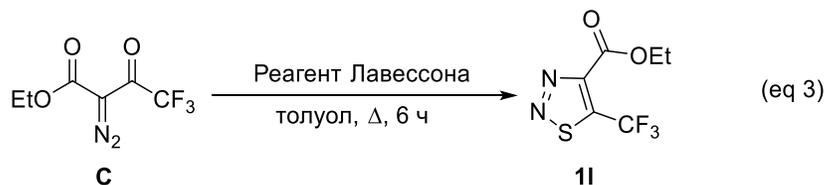
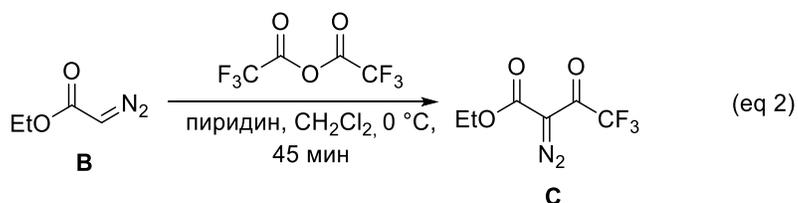
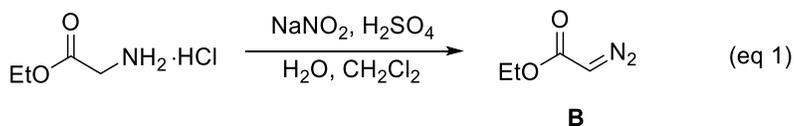
#### 3.3.1. Синтез этил 5-(этилтио)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **1e**



Реакция проводилась в колбе Шленка в атмосфере азота. Этил 5-хлор-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилат **A** (5.0 ммоль, 1.0 экв.) был добавлен к свежеприготовленному раствору этилата натрия (6.0 ммоль, 1.2 экв.) в THF (10 мл) при постоянном перемешивании и охлаждении на ледяной бане (0 °C). Полученная смесь была оставлена при перемешивании на ледяной бане на 15 минут, а затем сконцентрирована при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (1:7 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f=0.24$ ) для получения соединения **1e** в виде белого порошка (0.971 г, 89%). Т.пл. 54–56 °C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.50 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.07 (q,  $J=7.4$  Hz, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 1.32 (m, 6H,  $2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165.8, 160.8, 146.2, 62.1, 32.8, 14.4, 13.4. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]$  219.02621; найдено 219.02519.

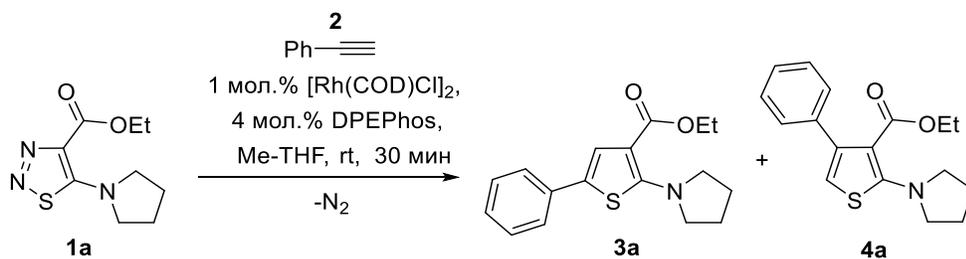
### 3.3.2. Синтез этил 5-(трифторметил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **11**

Этил диазоацетат **B** [102] и этил 2-диазо-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат **C** [103] были получены в соответствии с ранее опубликованными методиками.

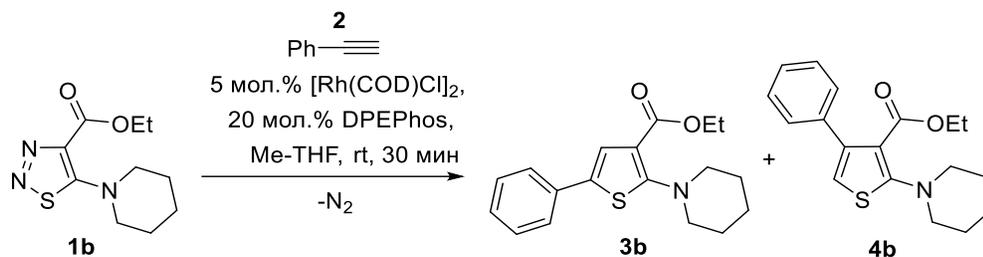


К раствору этил 2-диазо-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноата (5.0 ммоль, 1.0 экв.) в толуоле (30 мл) добавили реагент Лавессона (6 ммоль, 1.2 экв.). Реакцию нагревали на водяной бане в течение 6 часов, затем охладили до комнатной температуры и отогнали растворитель на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на силикагеле (1:50 этилацетат: *n*-гексан,  $R_f = 0.17$ ) для получения соединения **11** в виде ярко-желтого масла (0.509 г, 45%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.55 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.1, 151.9, 148.7 (q,  $J=41.1$  Hz), 120.8 (q,  $J=272.1$  Hz), 63.3, 14.0.  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -52.1. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]$  227.01021; найдено 227.00933.

### 3.3.3. Синтез тиофенов **3a** и **4a**, **3b** и **4b**



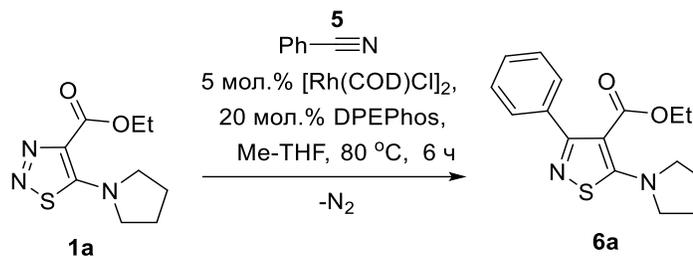
1,2,3-Тиадiazол **1a** (0.4 ммоль, 1.0 экв.), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.004 ммоль, 1 мол.%) и DPEPhos (0.016 ммоль, 4 мол.%) были помещены в вialу (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя Me-THF (2 мл) и фенилацетилена (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре при перемешивании на 30 минут. По истечении указанного времени растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле (1:20 этилацетат: *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.21) для получения неразделимой смеси региоизомеров **3a** и **4a** в виде белого порошка (80 мг, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15–7.52 (overlapped m, 5H, H<sub>Ar</sub>; m, 5H, H<sub>Ar</sub>; s, 1H, CH), 6.20 (s, 1H, CH), 4.28 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.00 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.45–3.50 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.24–3.42 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.93–2.11 (overlapped m, 4H, 2CH<sub>2</sub>; m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.8 (**4a**), 163.5 (**3a**), 162.2 (**3a**), 160.1 (**4a**), 142.8 (**4a**), 138.6 (**4a**), 134.5 (**3a**), 128.9 (**3a**), 128.4 (**4a**), 127.8 (**4a**), 126.9 (**4a**), 126.3 (**3a**), 125.0 (**3a**), 124.7 (**3a**), 124.5 (**3a**), 108.3 (**3a**), 107.8 (**4a**), 106.1 (**4a**), 60.2 (**4a**), 59.9 (**3a**), 54.4 (**3a**), 53.2 (**4a**), 26.3 (**3a**), 26.2 (**4a**), 14.7 (**3a**), 13.7 (**4a**). Масс спектр ESI [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S+H] 302.12148; найдено 302.12038.



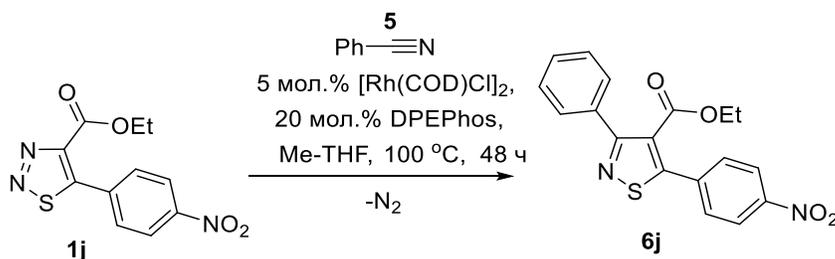
1,2,3-Тиадiazол **1b** (0.4 ммоль, 1.0 экв.), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.02 ммоль, 5 мол.%) и DPEPhos (0.08 ммоль, 20 мол.%) были помещены в вialу (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя Me-THF (2 мл) и фенилацетилена (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре при перемешивании на 30 минут. По истечении указанного времени растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле (1:50 этилацетат: *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.12) для получения неразделимой смеси региоизомеров **3b** и **4b** в виде светло-желтого масла (107 мг, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50–7.53 (overlapped m, 1H, H<sub>Ar</sub>; m, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.20–7.36 (overlapped m, 3H, H<sub>Ar</sub>; m, 3H, H<sub>Ar</sub>; s, 1H, CH), 6.57 (s, 1H, CH), 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.09 (q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.20–3.26 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.09–3.16 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.49–1.85 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 1.74 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.7,

165.1, 164.9, 162.8, 142.2, 138.1, 134.2, 129.5, 128.8, 128.3, 127.9, 127.0, 126.9, 124.9, 124.4, 117.0, 115.0, 112.0, 60.3, 60.1, 55.7, 55.2, 25.8, 25.6, 23.8 (2C), 14.6, 13.7. **Масс спектр ESI** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S + H] 316.13713; найдено 316.13620.

### 3.3.4. Синтез изотиазолов **6a** и **6j**



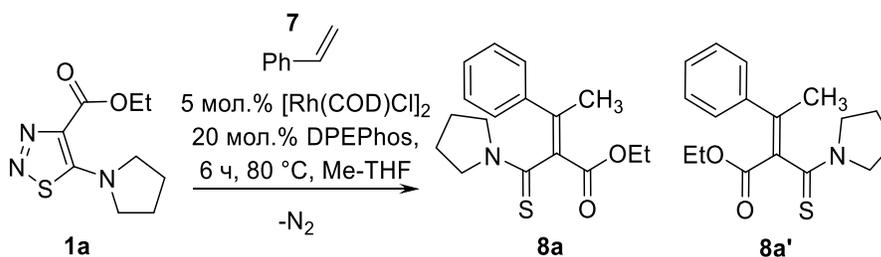
1,2,3-Тиадиазол **1b** (0.4 ммоль, 1.0 экв.), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.02 ммоль, 5 мол.%) и DPEPhos (0.08 ммоль, 20 мол.%) были помещены в флакон (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя Me-THF (2 мл) и бензонитрила (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании на 6 часов. По истечении указанного времени растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле (1:7 этилацетат: *n*-гексан, *R<sub>f</sub>* = 0.20) для получения изотиазола **6a** в виде белого порошка (104 мг, 86%). **Т.пл.** 82–84 °С. **<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7.44–7.49 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.34–7.37 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 4.06 (q, *J*=7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.18–3.56 (m, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.95–2.14 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 0.97 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):** δ 174.3, 168.2, 165.5, 137.5, 128.5, 128.2, 127.9, 106.7, 60.9, 52.7, 26.2, 13.8. **Масс спектр ESI** [M + H]<sup>+</sup> вычислено для [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S + H] 303.11674; найдено 303.1188.



1,2,3-Тиадиазол **1j** (0.4 ммоль, 1.0 экв.), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.02 ммоль, 5 мол.%) и DPEPhos (0.08 ммоль, 20 мол.%) были помещены в флакон (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя Me-THF (2 мл) и бензонитрила (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 100 °С металлический блок

при перемешивании на 48 часов. По истечении указанного времени растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле (1:10 этилацетат:*n*-гексан,  $R_f = 0.27$ ) для получения изотиазола **6j** в виде белого порошка (119 мг, 84%). **Т.пл.** 76–78 °С.  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.29–8.38 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.70–7.77 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61–7.69 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.42–7.52 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.16 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.03 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  168.4, 167.1, 164.2, 148.7, 136.4, 135.0, 129.9, 129.7, 128.6, 128.4, 128.2, 124.1, 62.1, 13.8. **Масс спектр ESI**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]$  355.07528; найдено 355.07438.

### 3.3.5. Синтез продуктов алкенилирования **8a** и **8a'**



1,2,3-Тиадiazол **1a** (0.4 ммоль, 1.0 экв.),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (0.02 ммоль, 5 мол.%) и DPEPhos (0.08 ммоль, 20 мол.%) были помещены в вialу (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя Me-THF (2 мл) и стирола (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80°C металлический блок при перемешивании на 6 часов. По истечении указанного времени растворитель отогнали на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле (этилацетат/*n*-гексан 1:8) для получения и разделения продуктов алкенилирования **8a** и **8a'**. Из-за сложности разделения полученной смеси *E,Z*-изомеров методом колоночной хроматографии, оба выделенных продукта содержат незначительные количества второго изомера.

**Z-Изомер 8a:** желто-зеленое масло.  $R_f = 0.18$ .  **$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.45–7.50 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26–7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$  overlapped with  $\text{CDCl}_3$  signal), 4.29 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.71–3.80 (m, 1H, NCH), 3.51–3.62 (m, 1H, NCH), 3.29–3.40 (m, 1H, NCH), 2.98–3.09 (m, 1H, NCH), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.74–1.92 (m, 2H, 2CH), 1.49–1.63 (m, 2H, 2CH), 1.31 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  191.9, 165.6, 142.2, 140.9, 132.8, 128.4, 128.2, 127.5, 61.3, 52.2, 52.1, 25.9, 24.4, 21.9, 14.3. **Масс спектр ESI**  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]$  304.13713; найдено 304.13606.

***E*-Изомер 8a'**: белый порошок.  $R_f = 0.12$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27–7.38 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.16–7.25 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 3.80–4.22 (overlapped d,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ; m, 3H, 3NCH), 3.47–3.76 (m, 1H, NCH), 1.87–2.32 (overlapped s, 3H,  $\text{CH}_3$ ; m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 0.86 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  192.2, 165.3, 143.6, 141.6, 133.7, 128.2, 128.0, 126.9, 61.1, 52.4, 52.0, 26.3, 24.7. Масс спектр ESI  $[\text{M} + \text{H}]^+$  вычислено для  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]$  304.13713; найдено 304.13612.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении диссертационной работы получены следующие научные результаты:

1. Модифицированы и предложены удобные методы синтеза для широкого ряда функционализированных производных 1,2,3-тиадиазола, включая 4-карбокси-, 4-гидроксиметил- и 4-формил 1,2,3-тиадиазолы.

2. Разработан препаративно удобный метод синтеза новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с помощью конденсации Кневенагеля.

3. Обнаружена способность 4-винил-1,2,3-тиадиазолов к фотоиндуцируемой димеризации с образованием 1,2,3-тиадиазол-замещенных циклобутанов на примере этил (*E*)-2-циано-3-(5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)акрилата.

4. Впервые продемонстрированы лиганд-контролируемые Rh(I)-катализируемые трансформации 1,2,3-тиадиазолов на примере реакций трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов. Экспериментально установлено, что в присутствии  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  винил-производные 1,2,3-тиадиазола подвергаются реакции внутримолекулярного трансаннелирования с образованием замещенных фуранов. Напротив, каталитическая система  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  ингибирует внутримолекулярную реакцию, но способствует межмолекулярной трансформации как с электронодефицитными, так и с электроноизбыточными терминальными алкинами, обеспечивая доступ к высоко функционализированным тиофенам.

5. Предложена схема механизма образования фуранов из 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в условиях Rh(I)-катализа, включающая раскрытие тиадиазольного цикла с образованием соответствующего винилдиазотиона, координация которого с  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  и последующая диссоциация молекулы циклооктадиена приводят к формированию стабильного шестичленного комплекса Rh(III). Последующее отщепление молекулы азота приводит к образованию четырехчленного родацикла, который в результате нуклеофильной атаки карбонильной группы на углерод, связанный с родием, а также диссоциации Rh(COD) и регенерации исходного  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , затем трансформируется в фуран.

6. Экспериментально выявлена и теоретически обоснована критическая роль природы C5-заместителя в Rh(I)-катализируемых трансформациях 4-винил-1,2,3-тиадиазолов: электронодонорные группы значительно облегчают процесс таутомеризации тиадиазольного цикла, как и все последующие стадии каталитического цикла.

7. Для межмолекулярной реакции трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами обнаружена и теоретически обоснована региоселективность, обратная ранее описанной в литературе.

8. Проведены экспериментальные и теоретические механистические исследования для обоснования лиганд-контролируемой реакционной способности 4-винил-1,2,3-тиадиазолов.

9. Впервые выделен и полностью охарактеризован ключевой интермедиат в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов – четырехчленный циклометаллированный комплекс Rh(III), а также получено экспериментальное подтверждение его участия в каталитическом цикле.

10. Экспериментально обнаружен значительный эффект C5-заместителя на региоселективность Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с алкинами. Присутствие электронодонорных и стерически малых групп в пятом положении цикла приводит к образованию 2,3,4-замещенных тиофенов, в то время как наличие электроноакцепторных и пространственно затрудненных заместителей способствуют образованию 2,3,5-замещенных продуктов. Закономерности, выявленные экспериментально, были подтверждены и рационализированы на основании квантово-химических расчетов. Инверсия региоселективности в зависимости от природы C5-заместителя обусловлена различиями в энергиях стадий миграционного внедрения, соответствующих конкурирующим направлениям реакции.

11. Выявлено значительное влияние электронной природы C5-заместителя на реакционную способность 1,2,3-тиадиазолов. Результаты теоретических исследований свидетельствуют о том, что электронодонорные группы повышают реакционную способность тиадиазолов за счет облегчения протекания стадий элиминирования азота и миграционного внедрения.

12. Установлено, что заместитель в положении C5 не оказывает влияния на региоселективность трансаннелирования с нитрилами; однако в случае реакций со стиролом присутствие электронодонорной группы радикально влияет на хемоселективность реакции, приводя к продуктам алкенилирования вместо ранее наблюдаемых 4-замещенных дигидротиофенов. При этом наличие электроноакцепторной группы способствует образованию дигидротиофенов.

В целом, работа, представленная в данной диссертации, расширяет область применения реакций Rh(I)-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов в синтезе гетероциклов и улучшает понимание механизма их протекания. Полученные знания будут способствовать

разработке новых превращений производных 1,2,3-тиадиазола с большим синтетическим потенциалом, а также помогут в будущем объяснить их механизм и рационализировать наблюдаемые закономерности реакционной способности субстратов и селективности изучаемых реакций.

**Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.** В результате выполненной работы были получены многочисленные производные 1,2,3-тиадиазола, интересные с точки зрения синтеза на их основе других соединений, содержащих важные фармакофорные фрагменты. Экспериментальная и теоретическая работы, проведенные в рамках исследования Rh(I)-катализируемых реакций 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, закладывают фундамент для понимания механизма металл-катализируемых реакций 1,2,3-тиадиазолов и целенаправленного дизайна новых синтетически значимых трансформаций на их основе. Полученные результаты, демонстрируют важную роль лиганда в определении хемоселективности и региоселективности Rh(I)-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов. Таким образом, анализ более широкого диапазона лигандов и исследование взаимодействий между катализаторами и молекулами субстрата могут стать инструментом для контроля результата реакций и решения задач, связанных с проведением реакций с участием сложных субстратов в будущем.

Одним из дальнейших направлений исследований также может стать поиск эффективных катализаторов на основе более доступных по сравнению с Rh(I) и Ir(I) металлов. В частности, железо, которое является экологически безопасным, дешевым, легко доступным и широко распространенным в природе металлом, является особенно интересной и перспективной альтернативой, учитывая, что первые примеры металл-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота были описаны на примере реакций в присутствии нонакарбонила дижелеза  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ . И хотя описанные реакции требовали жестких условий и обеспечивали низкую селективность трансформаций в тиофены, демонстрация того, что железо может способствовать образованию тиавинилкарбеноидов из 1,2,3-тиадиазолов, закладывает основу для разработки железо-катализируемых реакций 1,2,3-тиадиазолов с применением более мягких условий, которые могут быть достигнуты с помощью тщательного подбора лиганда. Таким образом, в перспективе, изучение альтернативных катализаторов на основе железа способно обеспечить дальнейшее развитие эффективных трансформаций 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием азота для получения значимых гетероциклов.

Помимо этого, дальнейшее развитие металл-катализируемых реакций трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов в гетероциклическом синтезе может быть связано с разработкой новых синтетических подходов для получения структурно разнообразных

1,2,3-тиадиазолов, которые могут стать новыми объектами для изучения и расширения возможностей данного типа реакций. Особый интерес представляет разработка методов синтеза тиадиазолов с различными C4-заместителями для дальнейшего систематического экспериментального изучения факторов, влияющих на реакционную способность и региоселективность в Rh(I)-каталитических межмолекулярных трансформациях 1,2,3-тиадиазолов. Также требуется дальнейший поиск возможных реакционных партнеров для межмолекулярных реакций трансаннелирования тиадиазольных субстратов.

Другой перспективной возможностью могло бы стать развитие фотокаталитических превращений 1,2,3-тиадиазолов. Сравнительно недавно было продемонстрировано, что использование фотокатализаторов, активируемых действием видимого света, способно инициировать элиминирование азота и является полезным инструментом в осуществлении трансформаций бензотриазолов. В этом контексте, можно предположить, что фотокаталитические реакции аналогичных 1,2,3-бензотиадиазолов могут привести к появлению новых и синтетически значимых трансформаций, которые трудно достичь в условиях термолиза, фотолиза, а также в присутствии сильных оснований или соединений переходных металлов. Кроме этого, аналогично 1,2,3-триазолам, область реакций 1,2,3-тиадиазолов, протекающих через раскрытие цикла и элиминирование азота, может быть обогащена в результате развития реакций, инициируемых в присутствии радикалов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

°	градусы
°C	градусы Цельсия
$\delta$	химический сдвиг
$\Delta G^\ddagger$	свободная энергия Гиббса (энергия активации)
$\Delta$	кипячение
Å	ангстрем
Ac	ацильная группа
acac	ацетилацетон
Ad	адамантильная группа
Alk	алкильная группа
водн.	водный
Ar	арильная группа или аргон в зависимости от контекста
Ar <sup>F</sup>	[3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ]
атм	атмосфера
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Bn	бензильная группа
br.	уширенный
Bu	бутильная группа
COD	1,5-циклооктадиен
COE	циклооктен
Cy	циклогексильная группа
d	дублет
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DCyPE	1,2-бис(дициклогексилфосфино)этан
DCyPEPhos	бис[(2-дициклогексилфосфино)фенил] эфир

DCyPP	1,3-бис(дициклогексилфосфино)пропан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DFT	теория функционала плотности
DMAC	<i>N,N</i> -диметиламид
DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPE	1,2-бис(дифенилфосфино)этан
DPEPhos	бис[(2-дифенилфенилфосфино)фенил]эфир
DPPF	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DPPM	1,1-бис(дифенилфосфино)метан
DPPP	1,3-бис(дифенилфосфино)пропан
DPPPenta	1,5-бис(дифенилфосфино)пентан
DTBPF	1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен
eq	equation (формула)
экв.	эквивалент
ESI	ионизация электрораспылением
Et	этильная группа
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ИБТ	импульсный вакуумный термолиз
г	грамм
ч	час
hν	энергия фотона
Hal	галоген
Het	гетероарильная группа
Hex	гексильная группа
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence (ЯМР)

HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
HSQC	heteronuclear single quantum coherence (ЯМР)
Hz	герц
INT	интермедиат
<i>i</i>	<i>изо</i> - или <i>ипсо</i> -положение
<i>J</i>	константа спин-спинового взаимодействия (ЯМР)
К	кельвин
LC-MS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LED	светодиод
[M]	металлокомплекс
m	мультиплет
<i>m</i>	<i>мета</i> -положение
Me	метильная группа
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мг	миллиграмм
мин	минута
мл	миллилитр
мол.%	мольный процент
ммоль	миллимоль
m/z	отношение массы к заряду (масс-спектрометрия)
<i>n</i>	нормальный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy (ЯМР)
<i>p</i>	<i>пара</i> -положение
PCE	перхлорэтилен (тетрахлорэтилен)
Pe	пентильная группа

Ph	фенильная группа
м.д.	миллионные доли
Pr	пропильная группа
q	квартет
R <sub>f</sub>	коэффициент удерживания (тонкослойная хроматография)
rt	комнатная температура
s	синглет
SPhos	дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан
<i>t</i>	<i>трет</i>
t	триплет или время в зависимости от контекста
T	температура
TBAI	<i>тетра-р</i> -бутиламмоний йодид
Tf	трифлильная группа (CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> )
THF	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
TMS	триметилсилильная группа
Tol	толильная группа
TS	переходное состояние
Ts	тозильная группа (толуолсульфонильная группа CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> )
УФ	ультрафиолет
W	ватт

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Taylor A. P., Robinson R. P., Fobian Y. M., Blakemore D. C., Jones L. H., Fadeyi O. Modern Advances in Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – Т. 14, № 28. – С. 6611–6637.
2. Gulevich A. V., Dudnik A. S., Chernyak N., Gevorgyan V. Transition Metal-Mediated Synthesis of Monocyclic Aromatic Heterocycles // *Chemical Reviews (Washington, DC)*. – 2013. – Т. 113, № 5. – С. 3084–3213.
3. Budeev A., Kantin G., Dar'in D., Krasavin M. Diazocarbonyl and Related Compounds in the Synthesis of Azoles // *Molecules*. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 2530.
4. Dimroth O. Umlagerungen in der Reihe des 1,2,3-Triazols // *Justus Liebigs Ann. Chem.* . – 1909. – Т. 364. – С. 183–226.
5. Hermes M. E., Marsh F. D. 1-Cyano-1,2,3-triazole- $\alpha$ -diazo-N-cyanoimine tautomers from cyanogen azide and acetylenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – Т. 89, № 18. – С. 4760–4764.
6. Harmon R. E., Stanley F., Gupta S. K., Johnson J. N,N-Dialkylamino-1,2,3-triazole- $\alpha$ -diazoamidine tautomers from substituted benzenesulfonyl azides and ynamines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1970. – Т. 35, № 10. – С. 3444–3448.
7. Chuprakov S., Hwang F. W., Gevorgyan V. Rh-Catalyzed Transannulation of Pyridotriazoles with Alkynes and Nitriles // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – Т. 46, № 25. – С. 4757–4759.
8. Chattopadhyay B., Gevorgyan V. Transition-Metal-Catalyzed Denitrogenative Transannulation: Converting Triazoles into Other Heterocyclic Systems // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – Т. 51, № 4. – С. 862–872.
9. Anbarasan P., Yadagiri D., Rajasekar S. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Denitrogenative Transformations of 1,2,3-Triazoles and Related Compounds // *Synthesis-Stuttgart*. – 2014. – Т. 46, № 22. – С. 3004–3023.
10. Davies H. M. L., Alford J. S. Reactions of Metallocarbenes Derived from N-sulfonyl-1,2,3-triazoles // *Chemical Society Reviews*. – 2014. – Т. 43, № 15. – С. 5151–5162.

11. Jiang Y., Sun R., Tang X.-Y., Shi M. Recent Advances in the Synthesis of Heterocycles and Related Substances Based on  $\alpha$ -Imino Rhodium Carbene Complexes Derived from N-Sulfonyl-1,2,3-triazoles // *Chemistry – A European Journal*. – 2016. – T. 22, № 50. – C. 17910–17924.
12. Li Y., Yang H., Zhai H. The Expanding Utility of Rhodium-Iminocarbenes: Recent Advances in the Synthesis of Natural Products and Related Scaffolds // *Chemistry – A European Journal*. – 2018. – T. 24, № 49. – C. 12757–12766.
13. Yadagiri D., Rivas M., Gevorgyan V. Denitrogenative Transformations of Pyridotriazoles and Related Compounds: Synthesis of N-Containing Heterocyclic Compounds and Beyond // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 85, № 17. – C. 11030-11046.
14. Wang Y., Wang Z., Tang Y. Renaissance of Ring-Opening Chemistry of Benzotriazoles: New Wine in an Old Bottle // *The Chemical Record*. – 2020. – T. 20, № 7. – C. 693–709.
15. Li W., Zhang J. Synthesis of Heterocycles through Denitrogenative Cyclization of Triazoles and Benzotriazoles // *Chemistry – A European Journal*. – 2020. – T. 26, № 52. – C. 11931–11945.
16. Akter M., Rupa K., Anbarasan P. 1,2,3-Triazole and Its Analogues: New Surrogates for Diazo Compounds // *Chem. Rev.* – 2022. – T. 122, № 15. – C. 13108–13205.
17. Kurandina D., Gevorgyan V. Rhodium Thiavinyl Carbenes from 1,2,3-Thiadiazoles Enable Modular Synthesis of Multisubstituted Thiophenes // *Organic Letters*. – 2016. – T. 18, № 8. – C. 1804–1807.
18. *The Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles.* / Bakulev V. A., Dehaen W. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2004. – 264 c.
19. Shafran Y., Glukhareva T., Dehaen W., Bakulev V. Recent Developments in the Chemistry of 1,2,3-Thiadiazoles // *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol 126* / Scriven E. F. V., Ramsden C. A. – San Diego: Elsevier Academic Press Inc, 2018. – C. 109–172.
20. Hurd C. D., Mori R. I. On acylhydrazones and 1, 2, 3-thiadiazoles // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – T. 77, № 20. – C. 5359–5364.
21. Stanetty P., Turner, M., Mihovilovic M.D. 1,2,3-Thiadiazoles via the Hurd–Mori Reaction. Mechanistic and Synthetic Aspects // *Targets Heterocycl. Syst.* – 1999. – T. 3. – C. 265–299.
22. Chen J., Jiang Y., Yu J.-T., Cheng J. TBAI-Catalyzed Reaction between N-Tosylhydrazones and Sulfur: A Procedure toward 1,2,3-Thiadiazole // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 1. – C. 271–275.

23. Zhang Y., Cao Y., Lu L., Zhang S., Bao W., Huang S., Rao Y. Perylenequinonoid-Catalyzed [4 + 1] and [4 + 2] Annulations of Azoalkenes: Photocatalytic Access to 1,2,3-Thiadiazole/1,4,5,6-Tetrahydropyridazine Derivatives // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84, № 12. – C. 7711–7721.
24. Wolff L. Ueber Diazoanhydride // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1902. – T. 325, № 2. – C. 129–195.
25. Caron M. Convenient preparation of 5-alkyl-4-carbalkoxy-1, 2, 3-thiadiazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1986. – T. 51, № 21. – C. 4075–4077.
26. Dong Z., Chen C., Wang J., Xu J., Yang Z. Dual Roles of Bisphosphines and Epoxides: Rh-catalyzed Highly Chemoselective and Diastereoselective (3 + 2) Transannulations of 1,2,3-Thiadiazoles with Cyanoepoxides // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – T. 8, № 23. – C. 6687–6698.
27. Dong Z., Ma M.-Y., Xu J., Yang Z. Catalytic (3 + 2) umpolung annulations of  $\alpha$ -thioacyl carbenes with aryl isothiocyanates // *Chemical Communications*. – 2022. – T. 58, № 57. – C. 7980–7983.
28. Singh M. S., Nagaraju A., Verma G. K., Shukla G., Verma R. K., Srivastava A., Raghuvanshi K. Eco-efficient, regioselective and rapid access to 4,5-disubstituted 1,2,3-thiadiazoles via [3 + 2] cycloaddition of  $\alpha$ -enolicdithioesters with tosyl azide under solvent-free conditions // *Green Chemistry*. – 2013. – T. 15, № 4. – C. 954-962.
29. Nagaraju A., Ramulu B. J., Shukla G., Srivastava A., Verma G. K., Raghuvanshi K., Singh M. S. A facile and straightforward synthesis of 1,2,3-thiadiazoles from  $\alpha$ -enolicdithioesters via nitrosation/reduction/diazotization/cyclization cascade in one-pot // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 15. – C. 2430–2433.
30. Pechmann H., Nold A. Ueber die Einwirkung von Diazomethan auf Phenylsenföl // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1896. – T. 29, № 3. – C. 2588-2593.
31. Sheehan J. C., Izzo P. T. The Reaction of Diazomethane with Isocyanates and Isothiocyanates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. – T. 71, № 12. – C. 4059–4062.
32. Goerdeler J., Gnad G. Über 5-Amino-1.2.3-thiadiazole // *Chemische Berichte*. – 1966. – T. 99, № 5. – C. 1618–1631.
33. Aoyama T. I., Y.; Shioiri, T. New methods and reagents in organic synthesis. 59<sup>1</sup>. Lithium trimethylsilyldiazomethane: a new synthon for the preparation of 5-substituted 1,2,3-thiadiazoles // *Heterocycles*. – 1986. – T. 24, № 3. – C. 589–592.

34. Pannell K. H., Mayr A. J., VanDerveer D. Transition metal heterocyclic chemistry. 7. Stabilization of an .alpha.-diazo thioketone (a new class of compound) by a unique linear triiron cluster // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – T. 105, № 19. – C. 6186–6188.
35. Mayr A. J., Pannell K. H., Carrasco-Flores B., Cervantes-Lee F. Transition-metal heterocyclic chemistry. 10. A dimeric selenoketoketene complex and doubly reduced thioketohydratonato complexes from reactions of 1,2,3-selena- and 1,2,3-thiadiazoles with diiron enneacarbonyl in the presence of alcohol // *Organometallics*. – 1989. – T. 8, № 12. – C. 2961–2964.
36. Schaumann E., Ehlers J., Förster W.-R., Adiwidjaja G. Thiirene als Zwischenstufen der Thermolyse von 1,2,3-Thiadiazolen // *Chemische Berichte*. – 1979. – T. 112, № 5. – C. 1769-1778.
37. Katritzky A. R., Moyano E. L., Yranzo G., Singh S. K. Flash vacuum thermolysis of 1,2,3-thiadiazoles // *Arkivoc*. – 2005. – T. 2004, № 11. – C. 61–70.
38. Font J., Torres M., Gunning H. E., Strausz O. P. Gas-phase photolysis of 1,2,3-thiadiazoles: evidence for thiirene intermediates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1978. – T. 43, № 12. – C. 2487–2490.
39. Burdzinski G., Sliwa M., Zhang Y., Delbaere S., Pedzinski T., Réhault J. Photochemical formation of thiirene and thioketene in 1,2,3-thiadiazoles with phenyl substituents studied by time-resolved spectroscopy // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2013. – T. 12, № 5. – C. 895–901.
40. Burdzinski G., Luk H. L., Reid C. S., Zhang Y., Hadad C. M., Platz M. S. The Photochemistry of 4,5-Carbomethoxy-1,2,3-thiadiazole: Direct Observation of Thiirene Formation and Its Decay in Solution // *J. Phys. Chem. A* . – 2013. – T. 117, № 22. – C. 4551–4555.
41. Burdzinski G., Sliwa M., Zhang Y., Delbaere S. Early Events in the Photochemistry of 1,2,3-Thiadiazole Studied by Ultrafast Time-Resolved UV–Vis and IR Spectroscopies // *J. Phys. Chem. A* . – 2011. – T. 115, № 50. – C. 14300–14305.
42. Petrov M. L., Androsov D. A. 4-(2-R-Aryl)-1,2,3-chalcogenadiazoles in the synthesis of fused heterocycles // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – T. 49, № 4. – C. 479–501.
43. An Q., Liu L., Tang Z., Luo H., Li Y., Xu M., Li B. Access to thiazoles via [3 + 2] cycloaddition of 1,2,3-thiadiazoles with isonitriles // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – T. 8, № 12. – C. 2909–2913.
44. Feng M., Jiang H., Huang L. Silver-mediated annulation between 5-H-1,2,3-thiadiazoles and 1,3-dicarbonyl compounds to construct polysubstituted furans // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2022. – T. 9, № 21. – C. 5864–5871.

45. Mente P. G., Rees C. W. Symmetrical intermediates in the synthesis of carbene–metal complexes from 1,2,3-thiadiazoles and selenadiazoles // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1972.10.1039/C3972000418B № 7. – C. 418–419.
46. Gilchrist T. L., Mente P. G., Rees C. W. The reaction of 1,2,3-thiadiazoles and 1,2,3-selenadiazoles with nonacarbonyl-di-iron // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1972.10.1039/P19720002165. – C. 2165–2170.
47. Pannell K. H., Mayr A. J., VanDerveer D. Transition metal heterocyclic chemistry. Part 5. Reductive cleavage of the N:N bond of 1,2,3-thiadiazoles by iron carbonyl // *Organometallics*. – 1983. – T. 2, № 4. – C. 560–562.
48. Schrauzer G. N., Kisch H. Stabilization of 1,3-dipoles by  $\pi$ -complex formation. Iron carbonyl derivatives of thio- and selenoketocarbenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – T. 95, № 8. – C. 2501–2507.
49. Seo B., Kim Y. G., Lee P. H. Synthesis of Isothiazole via the Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Thiadiazoles with Nitriles // *Organic Letters*. – 2016. – T. 18, № 19. – C. 5050–5053.
50. Son J.-Y., Kim J., Han S. H., Kim S. H., Lee P. H. Regioselective Synthesis of Dihydrothiophenes and Thiophenes via the Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Thiadiazoles with Alkenes // *Organic Letters*. – 2016. – T. 18, № 20. – C. 5408–5411.
51. Kim J. E., Lee J., Yun H., Baek Y., Lee P. H. Rhodium-Catalyzed Intramolecular Transannulation Reaction of Alkynyl Thiadiazole Enabled 5,*n*-Fused Thiophenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 82, № 3. – C. 1437–1447.
52. Cobos J. E., Entrena M. J., Nieto R. F., Cendan M. C., Pozo D. E. Pharmacology and Therapeutic Potential of Sigma1 Receptor Ligands // *Curr. Neuropharmacol.* – 2008. – T. 6, № 4. – C. 344–366.
53. Maurice T., Su T.-P. The pharmacology of sigma-1 receptors // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – T. 124, № 2. – C. 195–206.
54. Ishikawa M., Hashimoto K. The role of sigma-1 receptors in the pathophysiology of neuropsychiatric diseases // *J. Recept., Ligand Channel Res.* – 2010. – T. 3. – C. 25–36.
55. Seo B., Kim H., Kim Y. G., Baek Y., Um K., Lee P. H. Synthesis of Bicyclic Isothiazoles through an Intramolecular Rhodium-Catalyzed Transannulation of Cyanothiadiazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – T. 82, № 19. – C. 10574–10582.

56. Zhou B., Wu Q., Dong Z., Xu J., Yang Z. Rhodium-Catalyzed 1,1-Hydroacylation of Thioacyl Carbenes with Alkynyl Aldehydes and Subsequent Cyclization // *Organic Letters*. – 2019. – T. 21, № 10. – C. 3594–3599.
57. Liang W., Nakajima K., Nishibayashi Y. Rhodium-Catalyzed Cyclization Reactions of Thiadiazoles with Phosphaalkynes to Prepare 1,3-Thiaphospholes // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 2020, № 25. – C. 3879–3882.
58. Lv K., Bao X. Mechanistic Insights into the Rh(i)-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Thiadiazoles with Alkenes, Alkynes, and Nitriles: Does the Intermediacy of  $\alpha$ -Thiavinyl Rh-carbenoids Play an Important Role? // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – T. 8, № 2. – C. 310–318.
59. Wu Q., Dong Z., Xu J., Yang Z. Sulfur-controlled and rhodium-catalyzed formal (3 + 3) transannulation of thioacyl carbenes with alk-2-enals and mechanistic insights // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2021. – T. 19, № 14. – C. 3173–3180.
60. Wu Q., Chen N., Xu J. Chemoselectivity in the Transannulation of 1,2,3-Thiadiazoles and Alk-2-enenitriles: Specific Synthesis of 3-(Alk-1-enyl)isothiazoles // *ChemistrySelect*. – 2022. – T. 7, № 4. – C. e202103943.
61. Chen C., Fang S., Dong Z., Xu J., Yang Z. Catalytic Diastereospecific and Enantioselective (3 + 2) Transannulations of 1,2,3-Thiadiazoles with Strained Norbornene Derivatives // *Organic Letters*. – 2022. – T. 24, № 11. – C. 2110–2114.
62. Pan J., Zhang Z., Chen L., Jiao N. Rhodium-Catalyzed Transannulation of 1,2,3-Thiazoles with Alkynes for the Direct Synthesis of Thiochromenones // *Chinese Journal of Chemistry*. – 2023. – T. 41, № 5. – C. 509–513.
63. Kropotina P. E., Dyudya L. V., Glukhareva T. V., Morzherin Y. Y., Bakulev V. A., Hecke K. V., Meervelt L. V., Dehaen W. A New Ring Transformation of 1,2,3-Thiadiazoles into Furan-2-carbothioamides // *Mendeleev Communications*. – 2006. – T. 16, № 2. – C. 76–77.
64. Tokareva M. A., Keaveney S. T., Pernik I., Messerle B. A., Glukhareva T. V. Synthesis of New 4-Vinyl-1,2,3-Thiadiazoles // *ChemistrySelect*. – 2021. – T. 6, № 39. – C. 10527–10531.
65. Glukhareva T. V., Morzherin Y. Y., Dyudya L. V., Malysheva K. V., Tkachev A. V., Padva A., Bakulev V. A. Reactions of 5-dialkylamino-1,2,3-thiadiazole-4-carbaldehydes with amines as a method for the synthesis of 1,2,3-triazole-4-carbothioamides // *Russian Chemical Bulletin*. – 2004. – T. 53, № 6. – C. 1311–1317.

66. Tietze L. F., Beifuss U. The Knoevenagel Reaction // *Comprehensive Organic Synthesis* / Trost B. M. – Oxford: Pergamon Press, 1991. – C. 341–394.
67. Sobrinho R. C. M. A., Oliveira P. M. d., D'Oca C. R. M., Russowsky D., D'Oca M. G. M. Solvent-free Knoevenagel reaction catalysed by reusable pyrrolidinium base protic ionic liquids (PyrrILs): synthesis of long-chain alkylidenes // *RSC Adv.* – 2017. – T. 7, № 6. – C. 3214–3221.
68. Indrasena A., Riyaz S., Naidu A., Dubey P. K. A Facile, Eco-friendly, Proton Donor-Acceptor Catalyzed, One-Pot, Three-Component Synthesis of Tetrahydrobenzo b pyrans // *Asian Journal of Chemistry.* – 2014. – T. 26, № 8. – C. 2221–2225.
69. Jadhav C. K., Nipate A. S., Chate A. V., Patil A. P., Gill C. H. Ionic liquid catalyzed one-pot multi-component synthesis of fused pyridine derivatives: A strategy for green and sustainable chemistry // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2020. – T. 57, № 12. – C. 4291–4303.
70. Zacuto M. J. Synthesis of Acrylamides via the Doebner–Knoevenagel Condensation // *J. Org. Chem.* – 2019. – T. 84, № 10. – C. 6465–6474.
71. Wang H. F., Zhou Z. P., Hu S. Q., Wen P. S., Tao B., Deng Q. F. Piperidinium Acetate-Catalyzed the Synthesis of 2,3-Disubstituted Chroman-4-one and 2,2-Disubstituted Benzofuran-3-one Derivatives // *Chinese Journal of Organic Chemistry.* – 2016. – T. 36, № 3. – C. 596–603.
72. Collins K. D., Glorius F. A Robustness Screen for the Rapid Assessment of Chemical Reactions // *Nature Chemistry.* – 2013. – T. 5, № 7. – C. 597–601.
73. Panne P., Fox J. M. Rh-Catalyzed Intermolecular Reactions of Alkynes with  $\alpha$ -Diazoesters That Possess  $\beta$ -Hydrogens: Ligand-Based Control over Divergent Pathways // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – T. 129, № 1. – C. 22–23.
74. Xu X., Liu P., Lesser A., Sirois L. E., Wender P. A., Houk K. N. Ligand Effects on Rates and Regioselectivities of Rh(I)-Catalyzed (5 + 2) Cycloadditions: A Computational Study of Cyclooctadiene and Dinaphthocyclooctatetraene as Ligands // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – T. 134, № 26. – C. 11012–11025.
75. Lu Q., Wang B., Yu H., Fu Y. Mechanistic Study on Ligand-Controlled Rh(I)-Catalyzed Coupling Reaction of Alkene-Benzocyclobutenone // *ACS Catal.* – 2015. – T. 5, № 8. – C. 4881–4889.
76. Misumi Y., Seino H., Mizobe Y. Addition of benzenethiol to terminal alkynes catalyzed by hydrotris(3,5-dimethylpyrazolyl)borate–Rh(III) bis(thiolate) complex: Mechanistic studies with

characterization of the key intermediate // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2006. – T. 691, № 14. – C. 3157-3164.

77. Townsend N. S., Chaplin A. B., Naser M. A., Thompson A. L., Rees N. H., Macgregor S. A., Weller A. S. Reactivity of the Latent 12-Electron Fragment  $[\text{Rh}(\text{PiBu}_3)_2]^+$  with Aryl Bromides: Aryl-Br and Phosphine Ligand C-H Activation // *Chemistry – A European Journal*. – 2010. – T. 16, № 28. – C. 8376-8389.

78. Tokareva M. A., Pernik I., Lewis W., Messerle B. A., Glukhareva T. V., Keaveney S. T. Rh(I)-Catalyzed Denitrogenative Transformations of 1,2,3-Thiadiazoles: Ligand-Controlled Product Selectivity and the Structure of the Key Organorhodium Intermediate Revealed // *ACS Catalysis*. – 2022. – T. 12, № 9. – C. 5574–5584.

79. Richers C. P., Roediger S., Laserna V., Hartwig J. F. Effects of ligands on the migratory insertion of alkenes into rhodium–oxygen bonds // *Chemical Science*. – 2020. – T. 11, № 38. – C. 10449–10456.

80. Hartwig J. F. Electronic Effects on Reductive Elimination To Form Carbon–Carbon and Carbon–Heteroatom Bonds from Palladium(II) Complexes // *Inorganic Chemistry*. – 2007. – T. 46, № 6. – C. 1936–1947.

81. Henderson R. K., Jiménez-González C., Constable D. J. C., Alston S. R., Inglis G. G. A., Fisher G., Sherwood J., Binks S. P., Curzons A. D. Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry // *Green Chemistry*. – 2011. – T. 13, № 4. – C. 854–862.

82. Prat D., Pardigon O., Flemming H.-W., Letestu S., Ducandas V., Isnard P., Guntrum E., Senac T., Ruisseau S., Cruciani P., Hosek P. Sanofi's Solvent Selection Guide: A Step Toward More Sustainable Processes // *Organic Process Research & Development*. – 2013. – T. 17, № 12. – C. 1517–1525.

83. Hansch C., Leo A., Taft R. W. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters // *Chemical Reviews*. – 1991. – T. 91, № 2. – C. 165-195.

84. Anouti M., Caillon-Caravanier M., Dridi Y., Galiano H., Lemordant D. Synthesis and Characterization of New Pyrrolidinium Based Protic Ionic Liquids. Good and Superionic Liquids // *J. Phys. Chem. B*. – 2008. – T. 112, № 42. – C. 13335–13343.

85. Laxer A., Fischer B. A facile synthesis of ( $^{15}\text{N}_2$ ) malononitrile // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 2000. – T. 43, № 1. – C. 47–53.

86. Xin L., Curtis N. Compounds of (1,4,8,11-Tetraazacyclotetra-Decane)Copper(II) With 6-Carbamoyl and 13-Carbamoyl, -Methylcarbamoyl, -Ethylcarbamoyl and -Hydrazinocarbonyl Substituents // Australian Journal of Chemistry. – 1992. – T. 45, № 6. – C. 1087–1094.
87. Garcia S. P. New Catalytic Processes Based on Cyclizations of Allylstannanes with Late Transition Metals Autonomous University of Madrid, 2007.
88. Sheldrick G. SHELXT - Integrated Space-group and Crystal-structure Determination // Acta Crystallographica Section A. – 2015. – T. 71, № 1. – C. 3–8.
89. Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Petersson G. A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A. V., Bloino J., Janesko B. G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H. P., Ortiz J. V., Izmaylov A. F., Sonnenberg J. L., Williams, Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V. G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery Jr. J. A., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M. J., Heyd J. J., Brothers E. N., Kudin K. N., Staroverov V. N., Keith T. A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A. P., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Millam J. M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J. B., Fox D. J. Gaussian 16 Rev. C.01 // Book Gaussian 16 Rev. C.01 / Editor. – Wallingford, CT, 2016.
90. Dennington R. D., Keith, T. A., Millam, J. M. GaussView 6.0. 16 // Book GaussView 6.0. 16 / Editor. – Shawnee Mission KS.: Semichem. Inc., 2016.
91. Chai J.-D., Head-Gordon M. Long-range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-atom Dispersion Corrections // Physical Chemistry Chemical Physics. – 2008. – T. 10, № 44. – C. 6615–6620.
92. Hariharan P. C., Pople J. A. The Influence of Polarization Functions on Molecular Orbital Hydrogenation Energies // Theoretica chimica acta. – 1973. – T. 28, № 3. – C. 213–222.
93. Andrae D., Häußermann U., Dolg M., Stoll H., Preuß H. Energy-adjusted ab initio Pseudopotentials for the Second and Third Row Transition Elements // Theoretica chimica acta. – 1990. – T. 77, № 2. – C. 123–141.
94. Fukui K. Formulation of the Reaction Coordinate // The Journal of Physical Chemistry. – 1970. – T. 74, № 23. – C. 4161–4163.

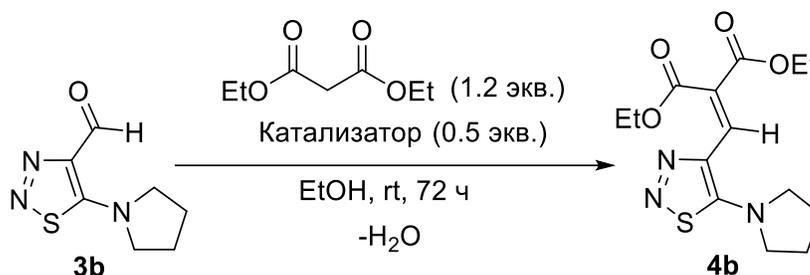
95. Fukui K. The Path of Chemical Reactions - the IRC Approach // *Accounts of Chemical Research*. – 1981. – T. 14, № 12. – C. 363–368.
96. Weigend F. Accurate Coulomb-fitting Basis Sets for H to Rn // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2006. – T. 8, № 9. – C. 1057–1065.
97. Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V. Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model // *Journal of Computational Chemistry*. – 2003. – T. 24, № 6. – C. 669–681.
98. Legault C. Y. CYLview, 1.0b // *Book CYLview, 1.0b / Editor*. – Sherbrooke, Quebec, Canada: Université de Sherbrooke, 2009.
99. Nicolaou K. C., Rhoades D., Wang Y., Bai R., Hamel E., Aujay M., Sandoval J., Gavrilyuk J. 12,13-Aziridinyl Epothilones. Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Olefinic Bonds from Methyl Ketones and Heteroaromatic Phosphonates and Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Antitumor Agents // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – T. 139, № 21. – C. 7318–7334.
100. Lee F. T., Volpp G. P. 4-Acyl-1,2,3-thiadiazoles from 4-aminoisothiazoles // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1970. – T. 7, № 2. – C. 415–418.
101. L'Abbé G., Verbeke M., Dehaen W., Toppet S. Thermal rearrangement of 4-iminomethyl-1,2,3-thiadiazoles // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1993.10.1039/P19930001719 № 15. – C. 1719–1725.
102. Searle N. E. Ethyl diazoacetate // *Org. Synth., Coll.* . – 1956. – T. 36. – C. 25.
103. Honey M. A., Pasceri R., Lewis W., Moody C. J. Diverse Trifluoromethyl Heterocycles from a Single Precursor // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 3. – C. 1396–1405.
104. Battilocchio C., Hawkins J. M., Ley S. V. Mild and Selective Heterogeneous Catalytic Hydration of Nitriles to Amides by Flowing through Manganese Dioxide // *Org. Lett.* – 2014. – T. 16, № 4. – C. 1060–1063.
105. Dalessandro E. V., Collin H. P., Guimarães L. G. L., Valle M. S., Pliego J. R. Mechanism of the Piperidine-Catalyzed Knoevenagel Condensation Reaction in Methanol: The Role of Iminium and Enolate Ions // *The Journal of Physical Chemistry B*. – 2017. – T. 121, № 20. – C. 5300–5307.

106. Cope A. C. Condensation Reactions. I. The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 1937. – T. 59, № 11. – C. 2327–2330.
107. Fyfe T. J., Zarzycka B., Lim H. D., Kellam B., Mistry S. N., Katrich V., Scammells P. J., Lane J. R., Capuano B. A Thieno[2,3-d]pyrimidine Scaffold Is a Novel Negative Allosteric Modulator of the Dopamine D2 Receptor // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – T. 62, № 1. – C. 174-206.
108. Bhat L., Thomas A., Ila H., Junjappa H. Attempted Simmons-Smith reaction on  $\alpha$ -oxoketene dithioacetals: A new general route to 3,4-substituted and annelated thiophenes // *Tetrahedron*. – 1992. – T. 48, № 47. – C. 10377-10388.
109. Romero-Fernández M. P., Cintas P., Rojas-Buzo S. Switchable Cycloadditions of Mesoionic Dipoles: Refreshing up a Regioselective Approach to Two Distinctive Heterocycles // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2022. – T. 87, № 19. – C. 12854-12866.
110. Wang Z., Qu Z., Xiao F., Huang H., Deng G.-J. One-Pot Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Thiophenes through Three-Component Assembly of Arylacetaldehydes, Elemental Sulfur, and 1,3-Dicarbonyls // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018. – T. 360, № 4. – C. 796-800.
111. Tan W. W., Yoshikai N. Copper-Catalyzed Coupling of 2-Siloxy-1-alkenes and Diazocarbonyl Compounds: Approach to Multisubstituted Furans, Pyrroles, and Thiophenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – T. 81, № 13. – C. 5566-5573.
112. // Book / Editor. – China, 2017.
113. Noguchi T., Hasegawa M., Tomisawa K., Mitsukuchi M. Synthesis and structure–activity relationships of 5-phenylthiophenecarboxylic acid derivatives as antirheumatic agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2003. – T. 11, № 22. – C. 4729-4742.
114. Tang D.-T. D., Collins K. D., Ernst J. B., Glorius F. Pd/C as a Catalyst for Completely Regioselective C-H Functionalization of Thiophenes under Mild Conditions // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – T. 53, № 7. – C. 1809-1813.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### 1.1. Оптимизация условий реакции для синтеза 4-винил-1,2,3-тиадиазолов

Таблица 1.1 – Скрининг катализаторов для проведения конденсации Кневенагеля



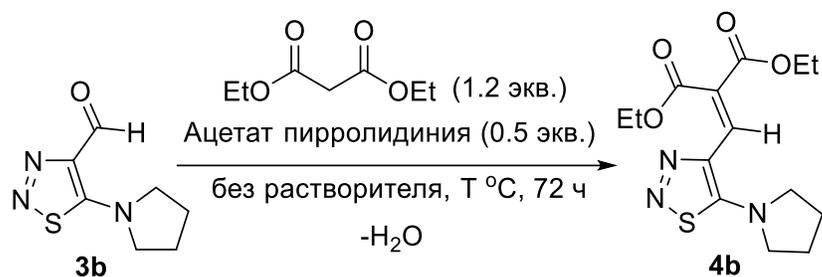
Условия реакции: **3b** (1.0 экв., 0.2 ммоль), диэтилмалонат (1.2 экв., 0.24 ммоль) и катализатор (0.5 экв., 0.1 ммоль) были помещены в виалу (4 мл) и растворены в EtOH (0.5 мл). Реакционная масса была оставлена при комнатной температуре при перемешивании в течение 72 часов в атмосфере воздуха. По истечении 72 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР, с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

Катализатор	Конверсия, %	
	3b	4b
Без катализатора	73	0
Пирролидин	3	78
Пиперидин	1	73
Ацетат пирролидиния ( <i>in situ</i> )	0	75
Ацетат пиперидиния ( <i>in situ</i> )	2	72
Ацетат пирролидиния (предварительно синтезированный)	0	77

Мы также рассмотрели возможность проведения конденсации в отсутствие растворителей и показали, что подобные условия эффективны как при осуществлении реакции при комнатной температуре, так и при 50 °С (таблица 1.2), когда метиленовая компонента является жидкостью и способна растворять исходный альдегид. Однако при более высоких температурах продукт не образуется, несмотря на полное расходование альдегида (таблица 1.2). Поскольку многие

карбальдегиды и метиленовые соединения (например, малонодиамид, лит. [104] 171–174 °С) имеют высокие температуры плавления, проведение подобных реакций без растворителя требует высокого нагревания для достижения однородной реакционной смеси. Однако использование высоких температур проблематично, так как 4-формил-1,2,3-тиадиазолы являются чувствительными и термолабильными соединениями, легко подвергающимися деформилированию [65]. По этой причине мягкий катализ в присутствии ацетата пирролидиния в растворе этанола был выбран как оптимальный для разработки общей и препаративно удобной методики синтеза. Важно отметить, что продукты конденсации – 4-винил-1,2,3-тиадиазолы – в основном плохо растворимы в этаноле по сравнению с исходными альдегидами, и быстрое образование осадка позволяет сдвигать равновесие реакции в пользу продукта, что имеет важное значение, поскольку конденсация Кневенагеля является обратимой реакцией.

**Таблица 1.2** – Скрининг условий реакции в отсутствие растворителя



Условия реакции: **3b** (1.0 экв., 0.2 ммоль), диэтилмалонат (1.2 экв., 0.24 ммоль), предварительно синтезированный ацетат пирролидиния (0.5 экв., 0.1 ммоль) были помещены в виалу (4 мл) и растворены в EtOH (0.5 мл). Реакционная масса была оставлена при указанной температуре (таблица 1.2) при перемешивании в течение 72 часов в атмосфере воздуха. По истечении 72 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

Температура, °C	Конверсия, %	
	<b>3b</b>	<b>4b</b>
rt	3	69
50	1	75
100	0	0

## 1.2. Механизм конденсации Кневенагеля

Образование 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в присутствии ацетата пирролидиния в качестве катализатора может протекать согласно двум различным механизмам (схемы 1.1 и 1.2), основанным на ранее сообщенных литературных данных [66].

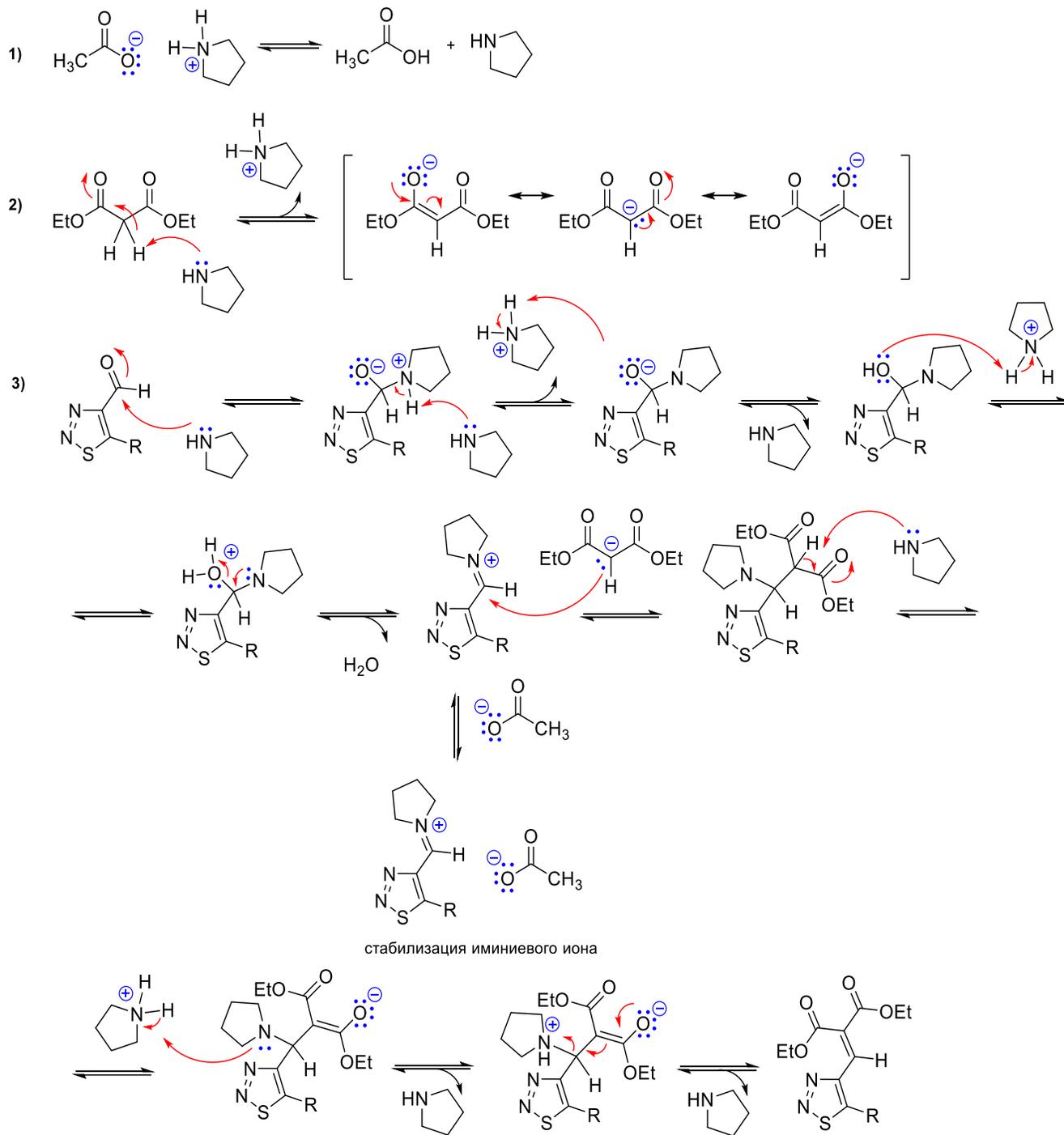
Первый механизм – механизм Кневенагеля. Поскольку ацетат пирролидиния существует в равновесии со свободным амином, на схеме 1.1 ниже изображен процесс, катализируемый свободным пирролидином, в соответствии с ранее сообщенным и подтвержденным экспериментально и на основании расчетов механизмом [66, 105]. Следует отметить, что уксусная кислота и ацетат-ион также могут выступать в качестве активных катализаторов [106].

В рамках механизма Кневенагеля ацетат пирролидиния реагирует с 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегидом, образуя соответствующий иминиевый интермедиат. Этот иминиевый ион с депротонированным диэтилмалонатом, который в результате последующего депротонирования и элиминирования пирролидина даёт желаемый продукт - 4-винил-1,2,3-тиадиазол.

Согласно второму предполагаемому механизму Ханна-Лэпворта (схема 1.2) катализатор, в цвиттер-ионной форме, депротонирует диэтилмалонат и протонирует 1,2,3-тиадиазол-4-карбальдегид. Полученный карбанион затем атакует протонированный карбальдегид, образуя соответствующий промежуточный продукт, который далее в результате элиминирования молекулы воды образует продукт.

Поскольку настоящая реакция катализируется в присутствии вторичного амина, в данном случае механизмы Кневенагеля и Ханна-Лэпворта могут конкурировать [66].

### Предполагаемый механизм I (механизм Кневенагеля)



**Схема 1.1** – Предполагаемый механизм образования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в присутствии ацетата пирролидиния через промежуточное образование иминиевого интермедиата

Предполагаемый механизм II (механизм Ханна-Лэпворта)

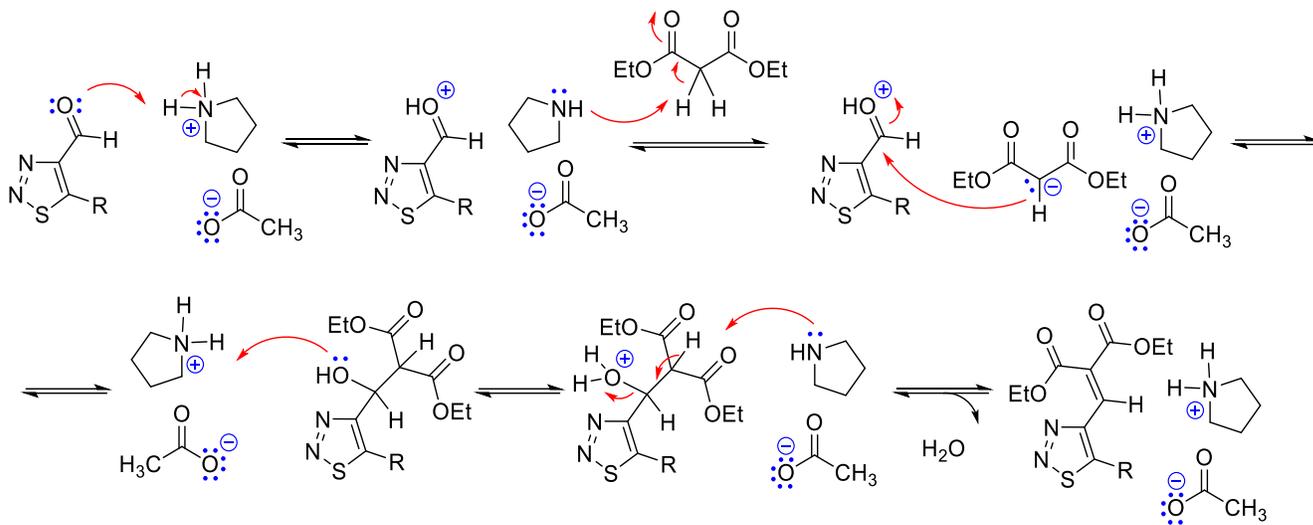


Схема 1.2 – Предполагаемый механизм образования 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в присутствии ацетата пирролидиния посредством переноса протона.

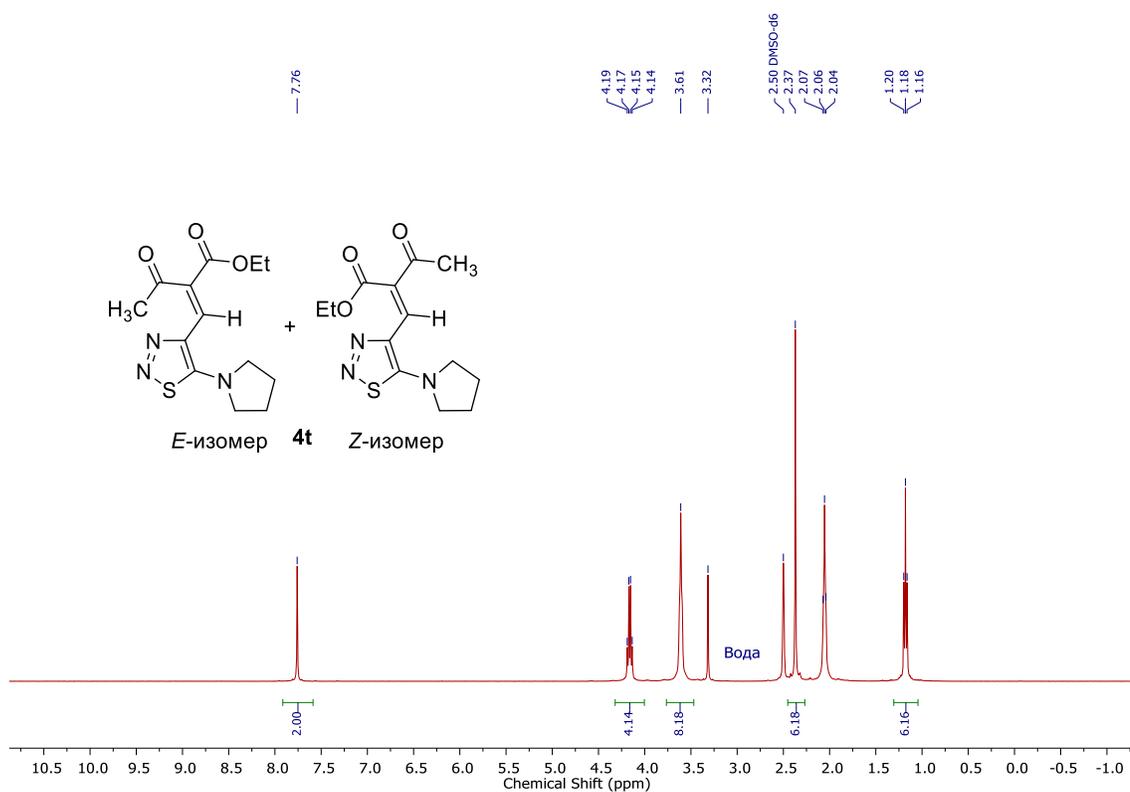


Рисунок 1.1 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4t** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

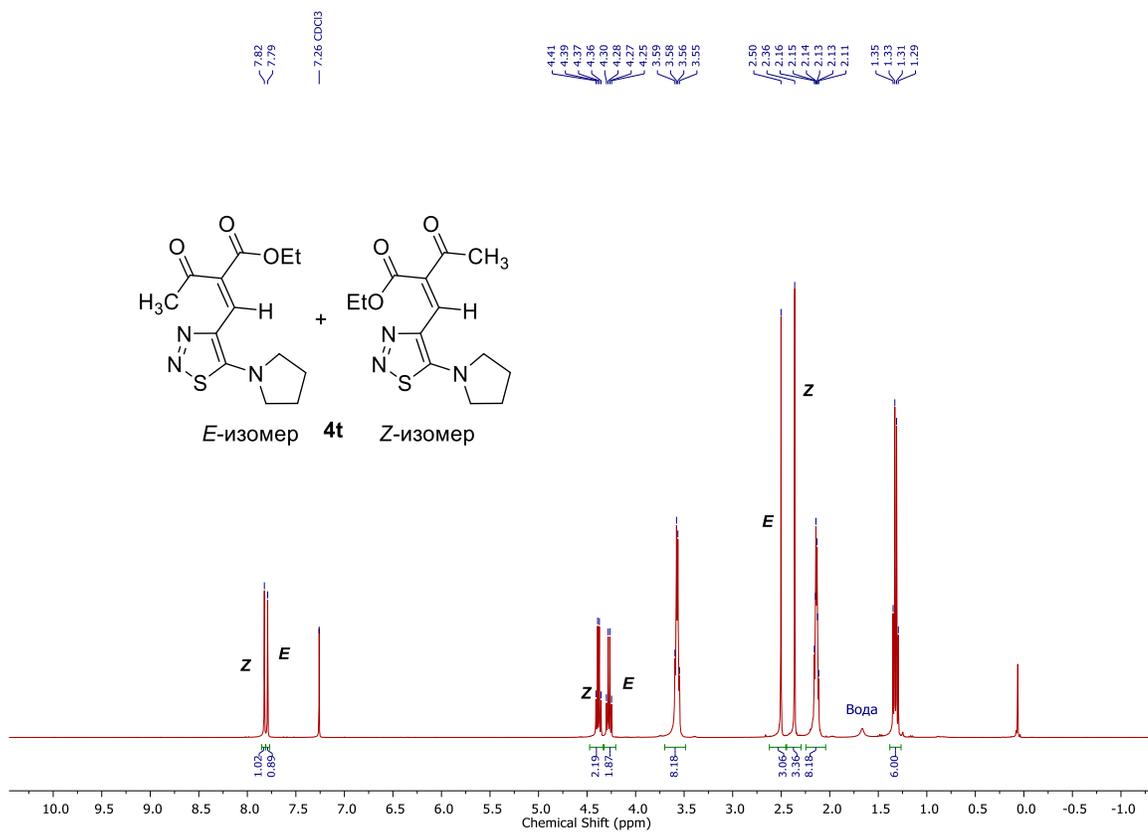


Рисунок 1.2 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4t** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

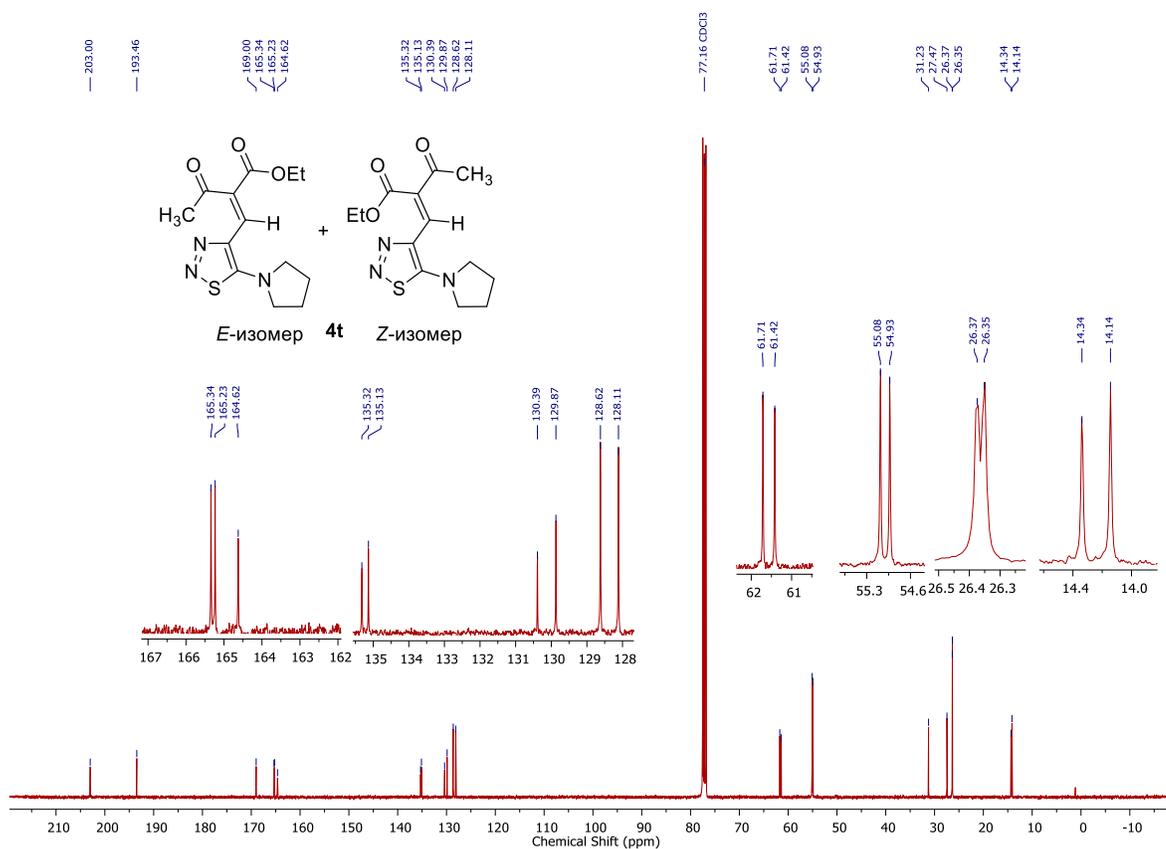


Рисунок 1.3 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР смеси **4t** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

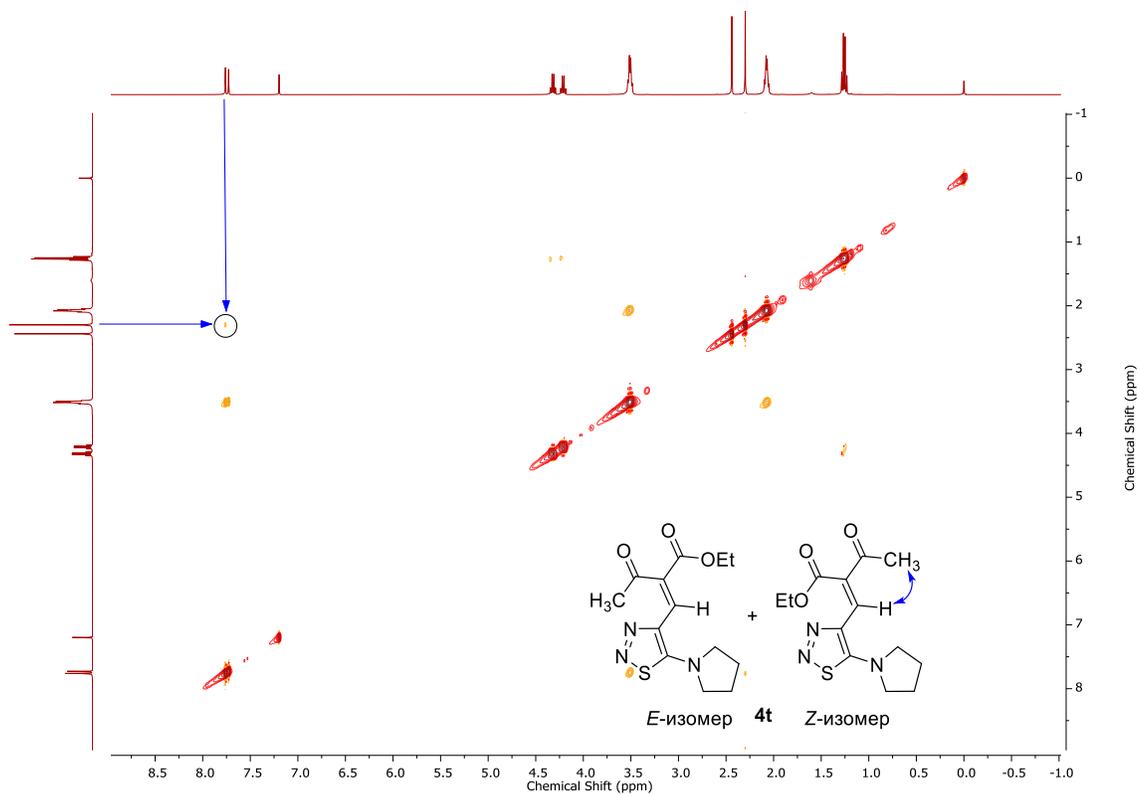


Рисунок 1.4 – Спектр  $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$  NOESY смеси **4t** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

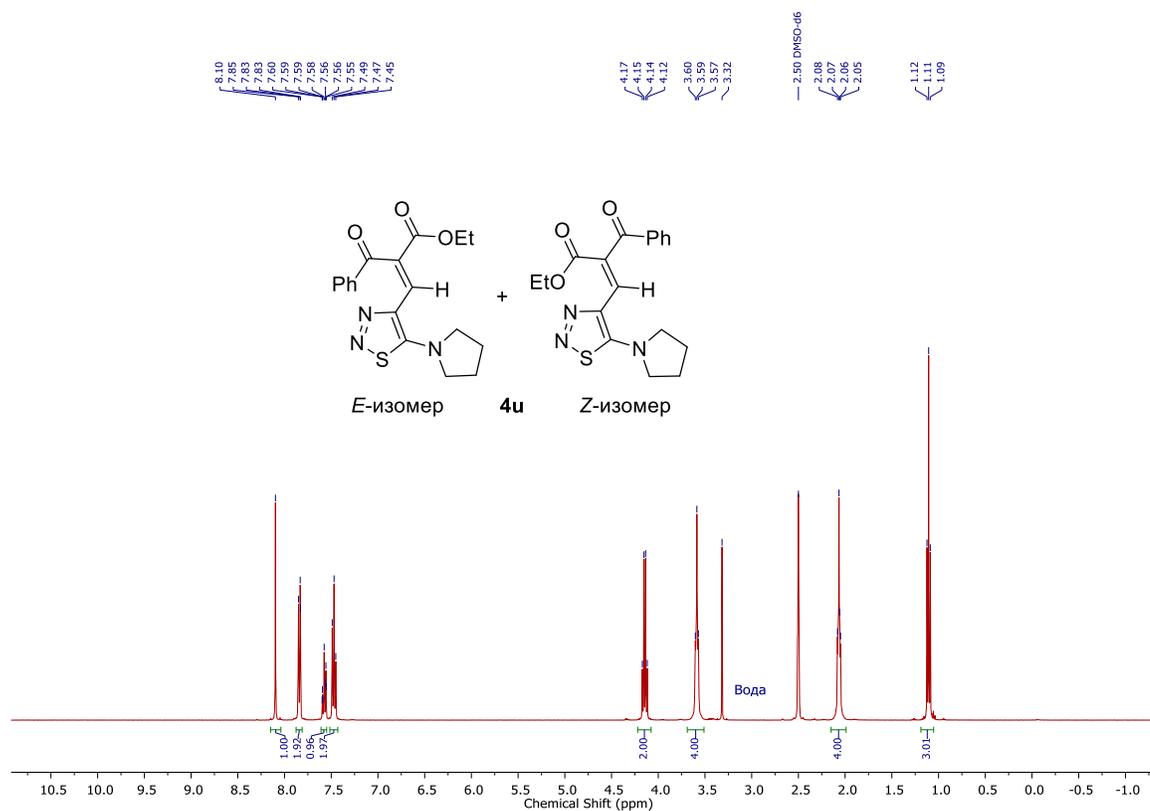


Рисунок 1.5 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4u** (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )

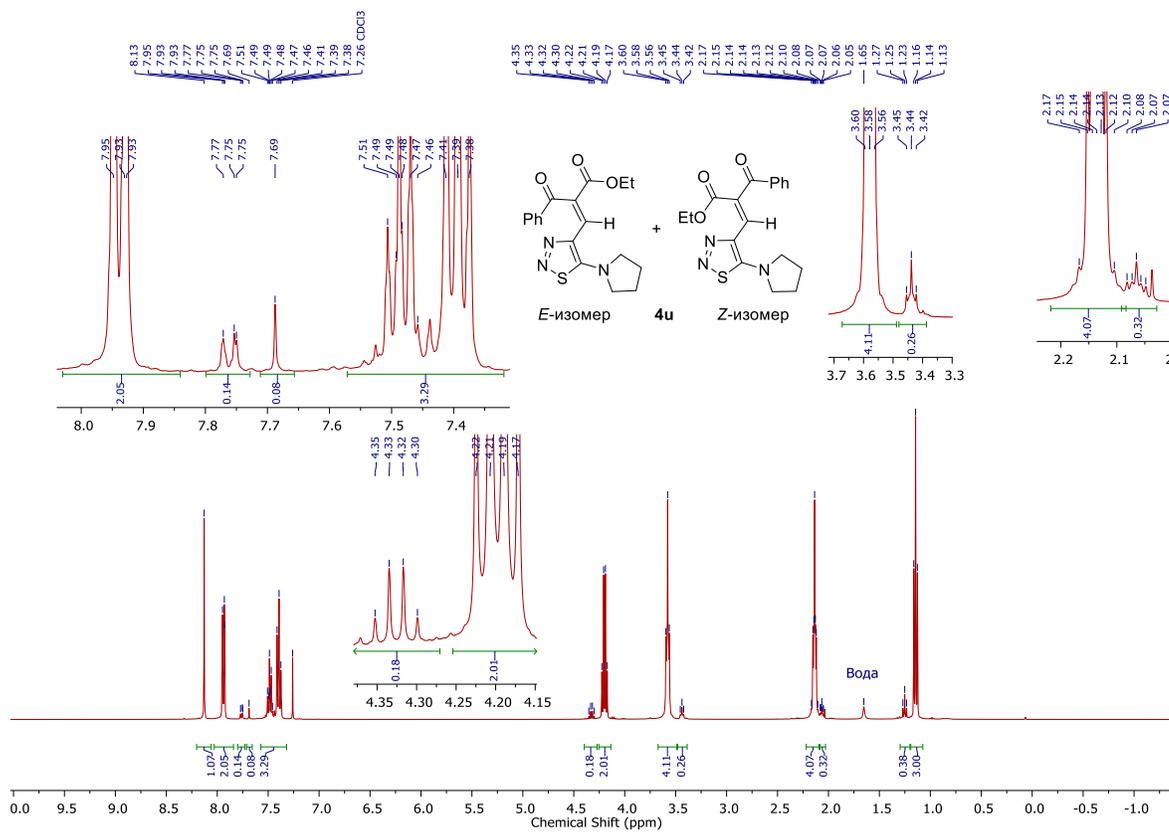


Рисунок 1.6 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4u** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

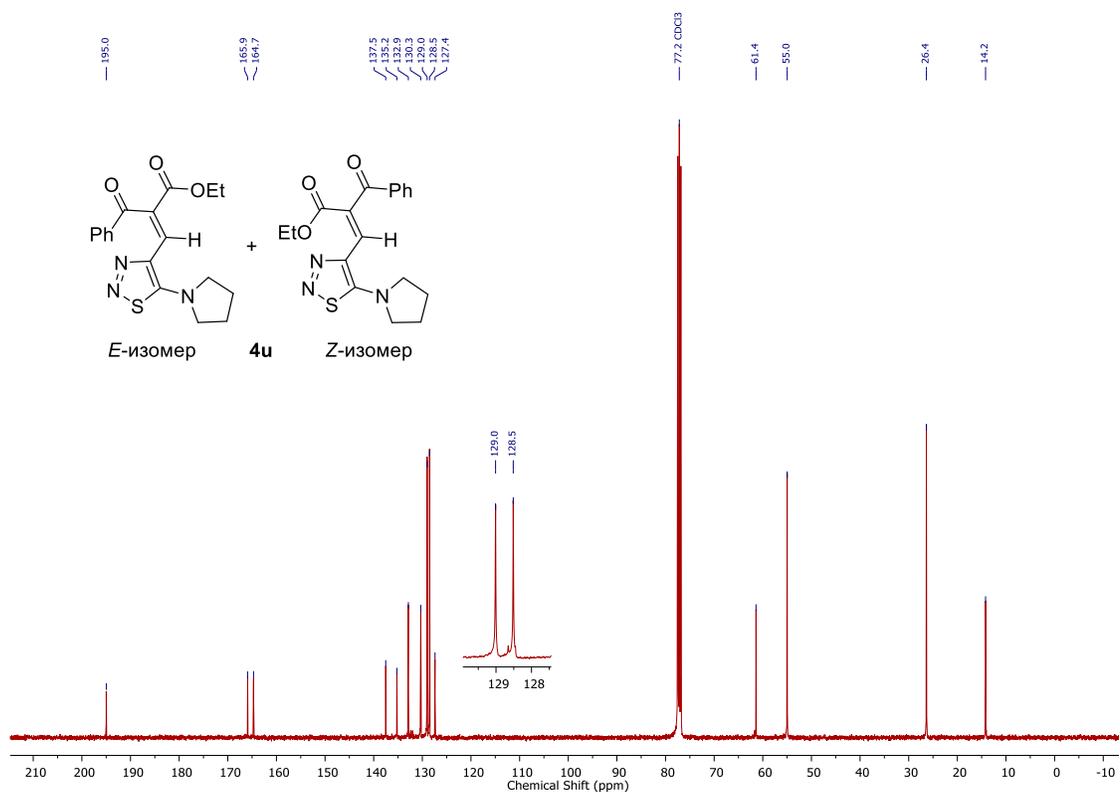


Рисунок 1.7 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР смеси **4u** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

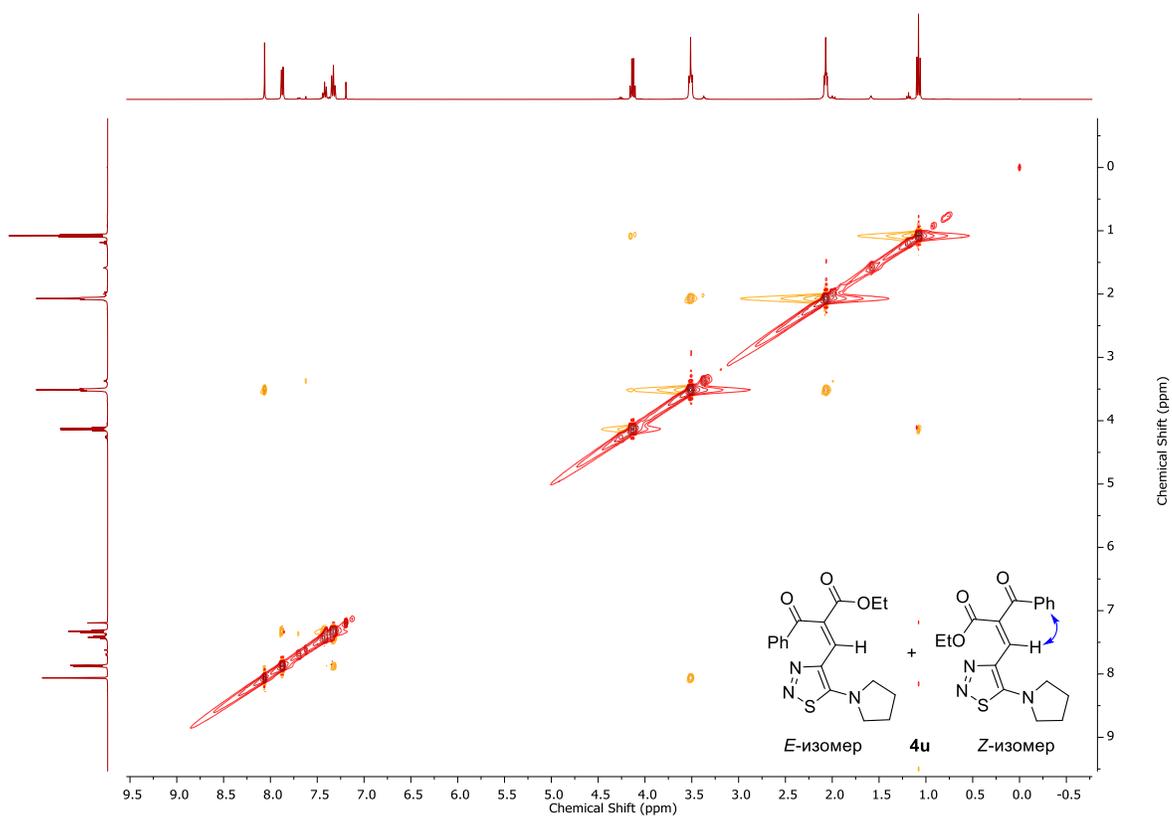


Рисунок 1.8 – Спектр  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY смеси **4u** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

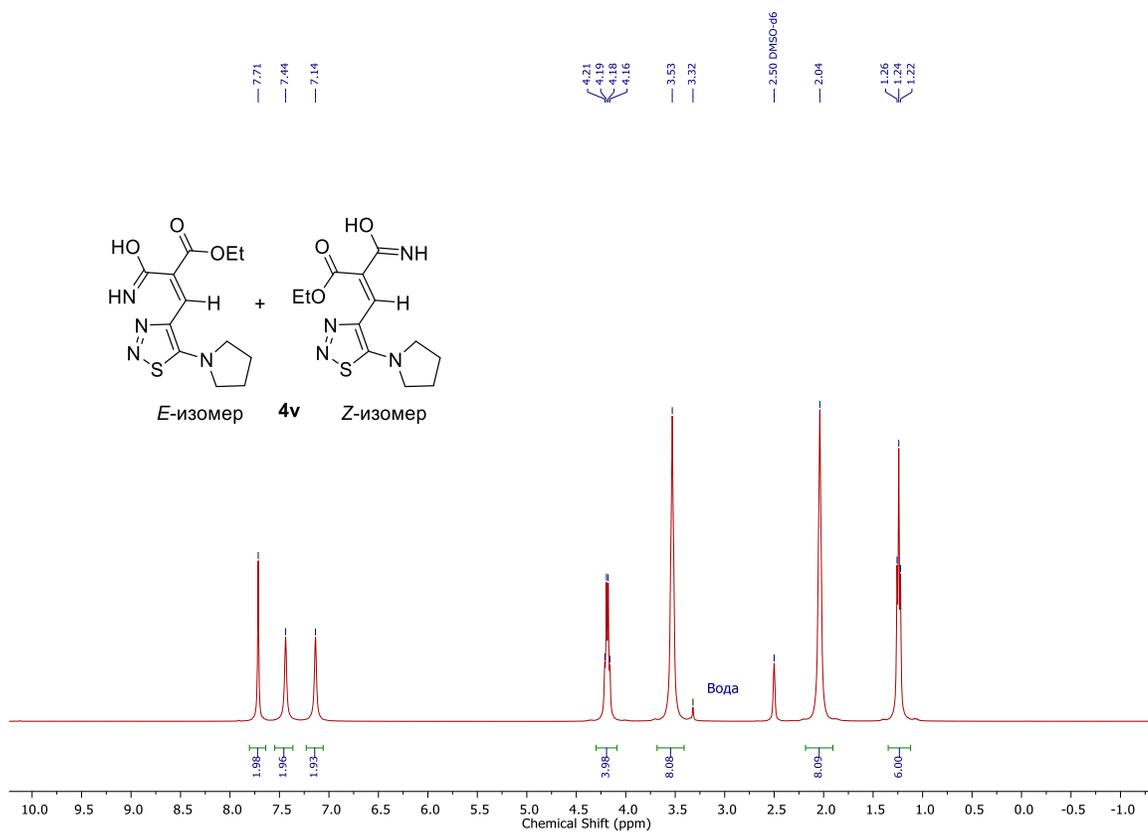


Рисунок 1.9 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4v** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

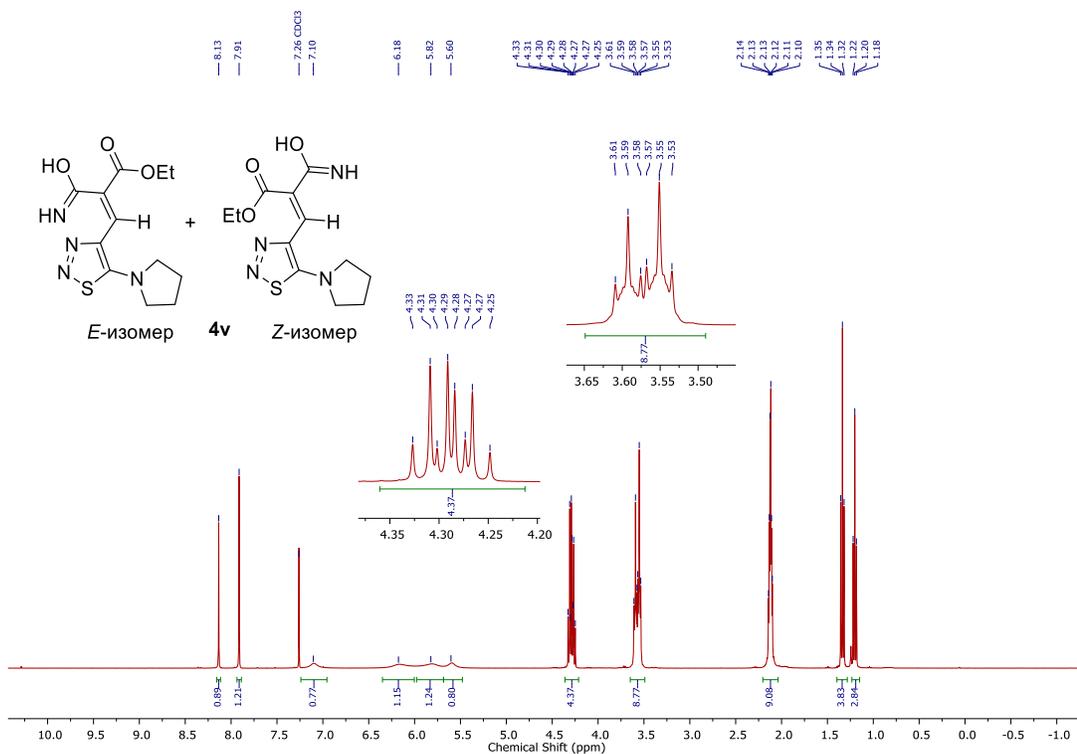


Рисунок 1.10 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4v** (400 MHz, CDCl $_3$ )

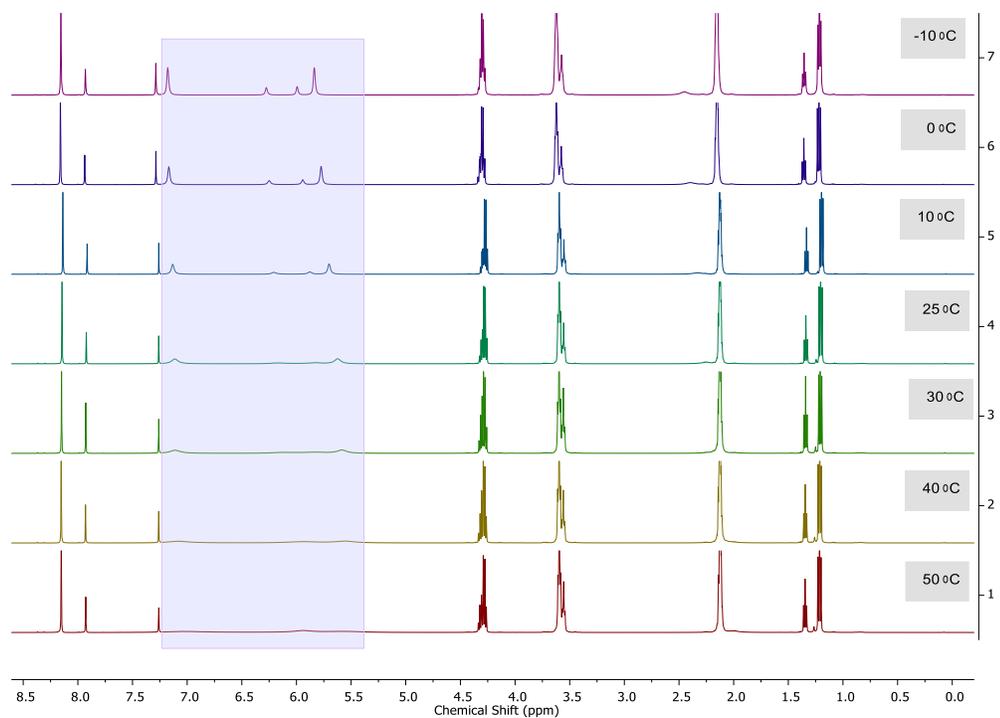


Рисунок 1.11 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР смеси **4v** при разных температурах (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

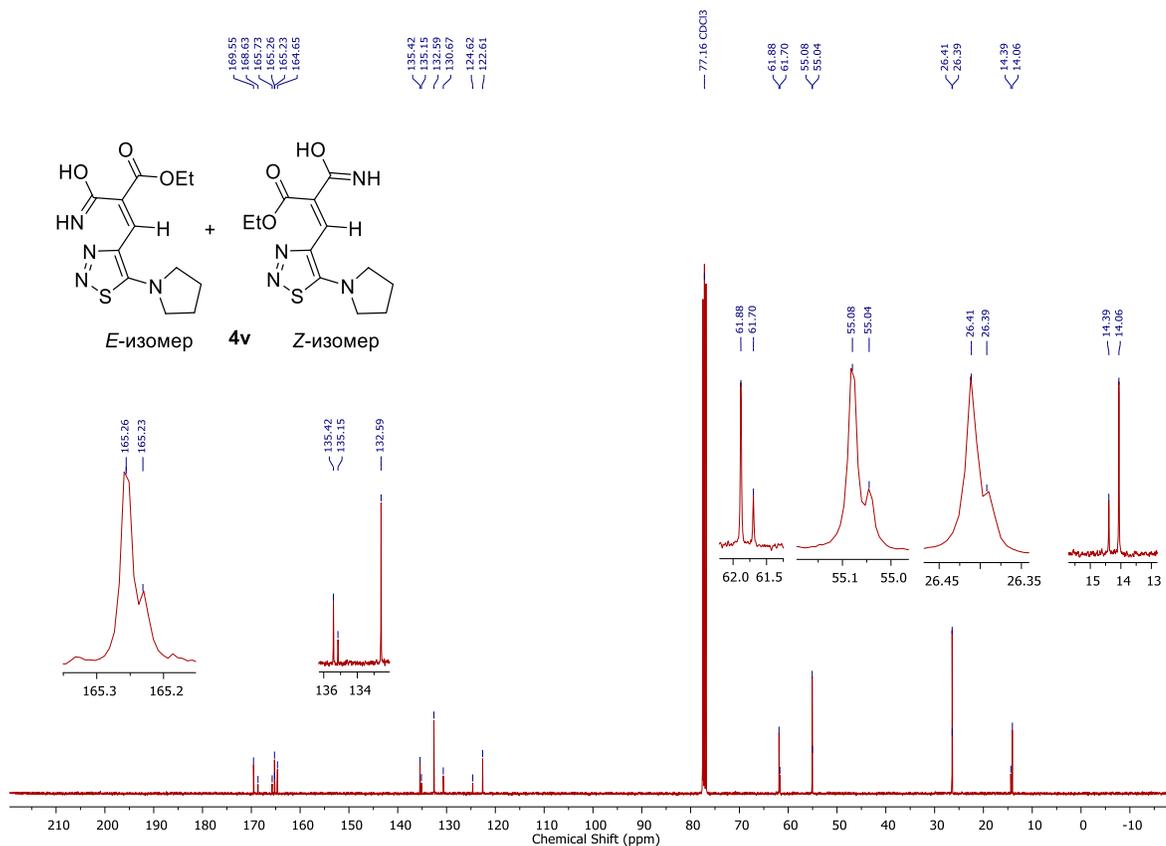
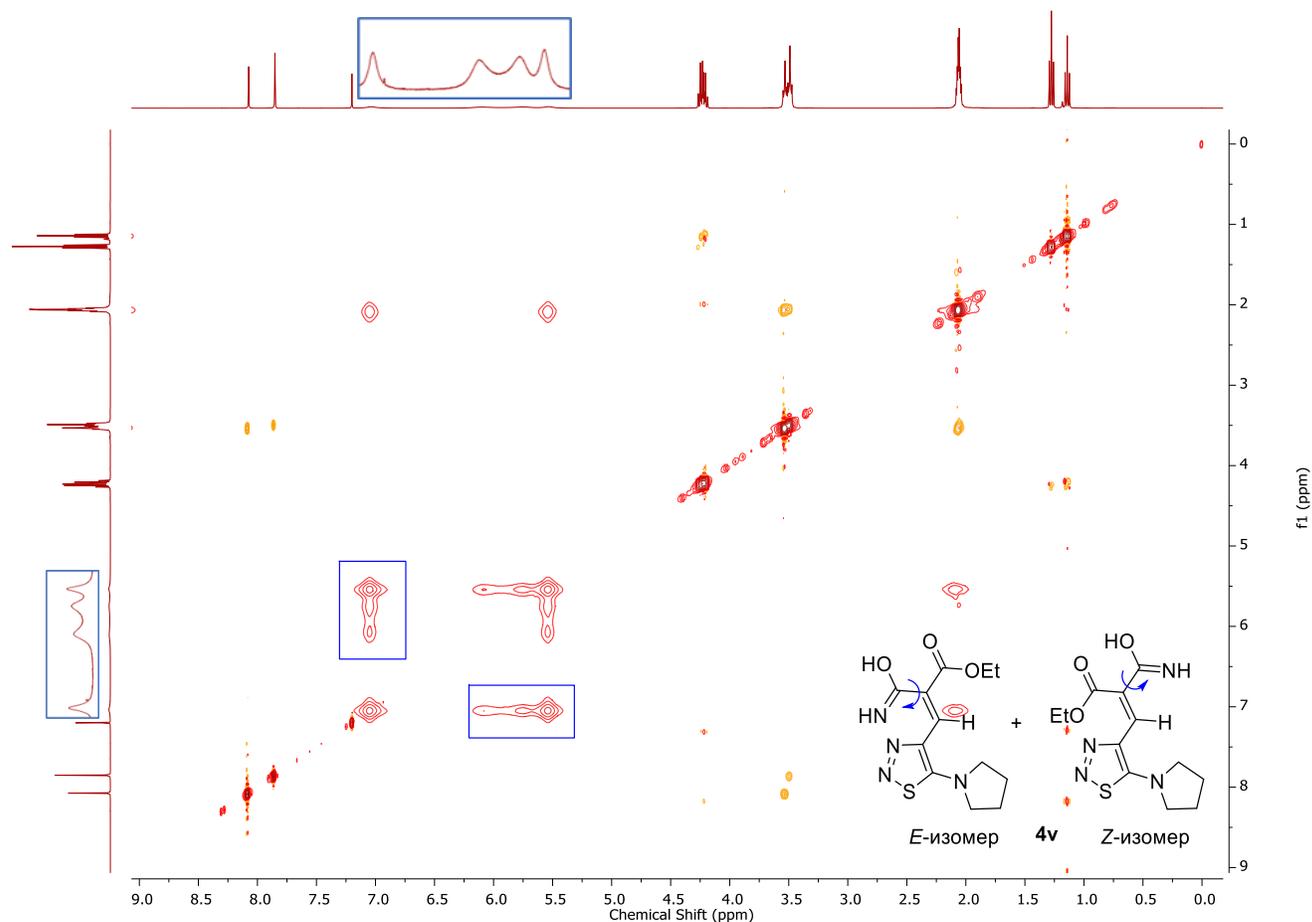


Рисунок 1.12 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР смеси **4v** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )



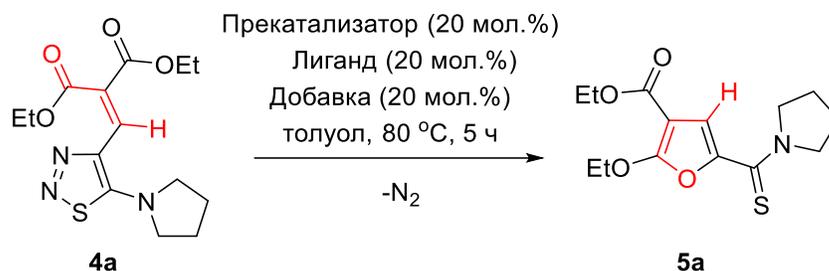
**Рисунок 1.13** – Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY смеси **4v** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

При комнатной температуре молекула проявляет медленное вращение вокруг связи  $(\text{OH})(\text{NH})\text{C}-\text{C}$ , так что группы OH- и NH обмениваются местами вращательно и становятся различимы в спектре, что подтверждается наличием кросс-пиков на спектре между группами OH- и NH. Кросс-пики обмена имеют ту же фазу, что и диагональные пики.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 2

### 2.1. Оптимизация внутримолекулярной трансформации

Таблица 2.1 – Скрининг прекатализаторов, лигандов и добавок

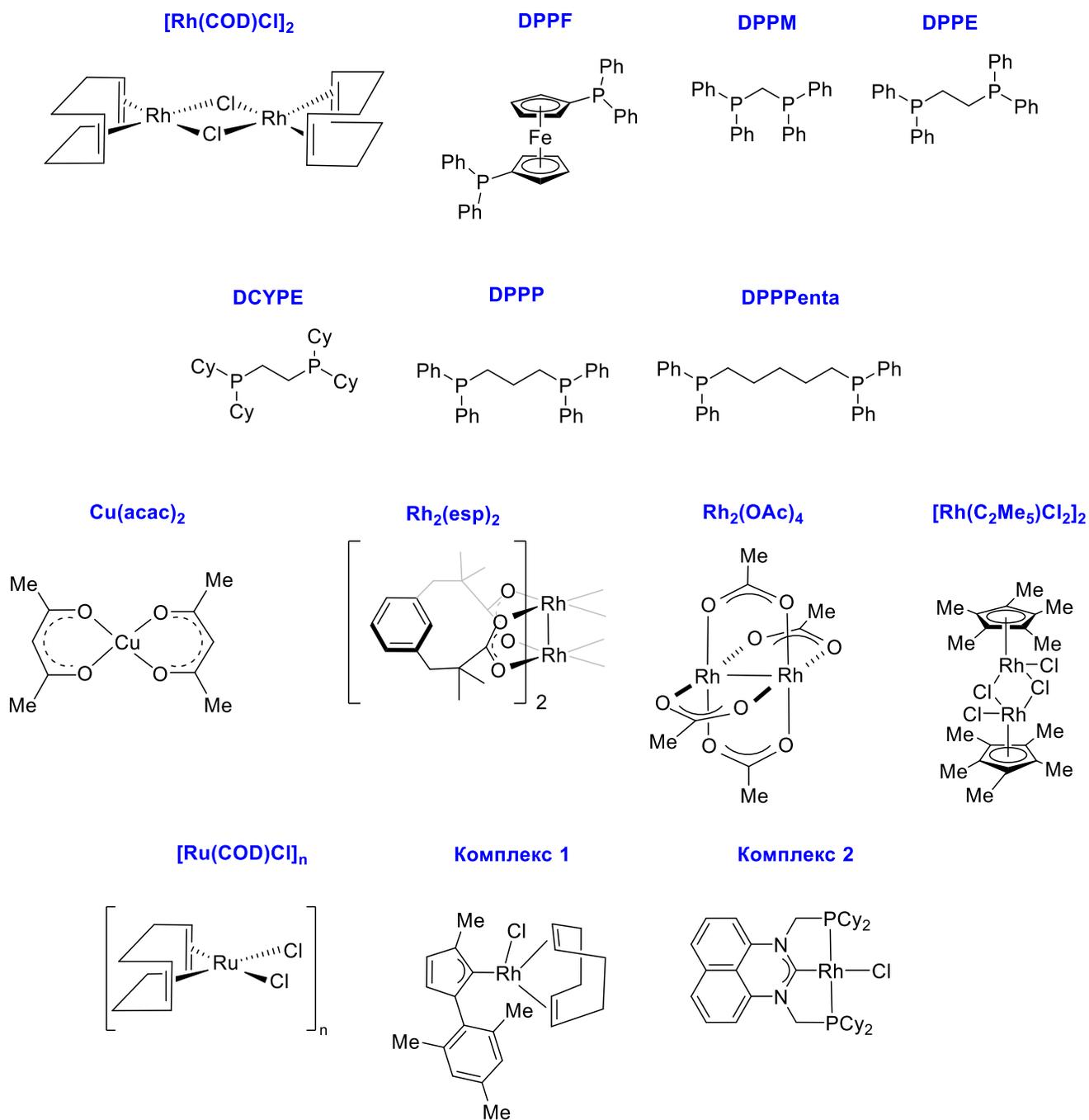


Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.), прекатализатор (0.02 ммоль, 20 мол.%), лиганд (0.02 ммоль, 20 мол.%), добавка (0.02 ммоль, 20 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного толуола (0.5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80°C металлический блок при перемешивании в течение 5 часов. По истечении 5 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Структуры исследованных прекатализаторов и лигандов приведены ниже на схеме 2.1.

Прекатализатор	Лиганд	Добавка	<sup>1</sup> H ЯМР выход 5a, %
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DPPF	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DPPM	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DPPE	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DCYPE	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DPPP	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DPPPenta	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	DPPF	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	–	11
–	DPPF	–	0

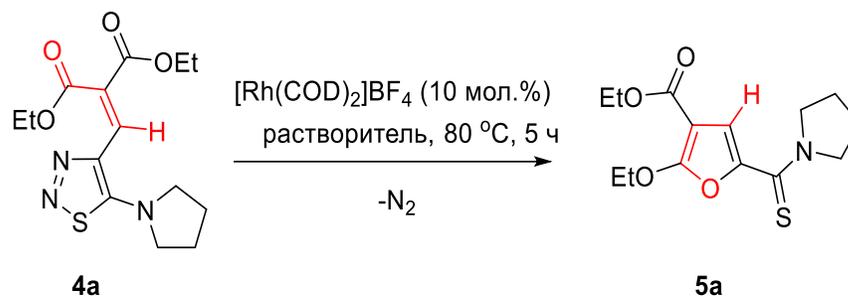
Продолжение таблицы 2.1

Прекализатор	Лиганд	Добавка	<sup>1</sup> H ЯМР выход 5a, %
–	–	–	0
[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	–	0
CuCl	–	–	0
Cu(acac) <sub>2</sub>	–	–	0
Ni(COD) <sub>2</sub>	–	–	0
Ni(acac) <sub>2</sub>	–	–	0
Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	–	–	0
Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	–	–	0
[Rh(C <sub>2</sub> Me <sub>5</sub> )Cl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	–	–	0
[Ru(COD)Cl <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	–	–	0
Pd(OAc) <sub>2</sub>	–	–	0
Complex 1	–	–	0
Complex 2	–	–	0
RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	–	–	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	NaBPh <sub>4</sub>	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	NaBAr <sup>F</sup> <sub>4</sub>	41
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	NaBF <sub>4</sub>	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	AgBF <sub>4</sub>	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	AgOTf	50
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	AgOAc	0
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	AgNO <sub>3</sub>	5
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	AgSbF <sub>6</sub>	65
[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub>	–	AgPF <sub>6</sub>	45
[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub>	–	–	60
[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BAr <sup>F</sup> <sub>4</sub>	–	–	44



**Схема 2.1** – Аббревиатуры и структурные формулы прекатализаторов и лигандов, использованных в исследовании (Ph = фенил, Cy = циклогексил и Me = метил)

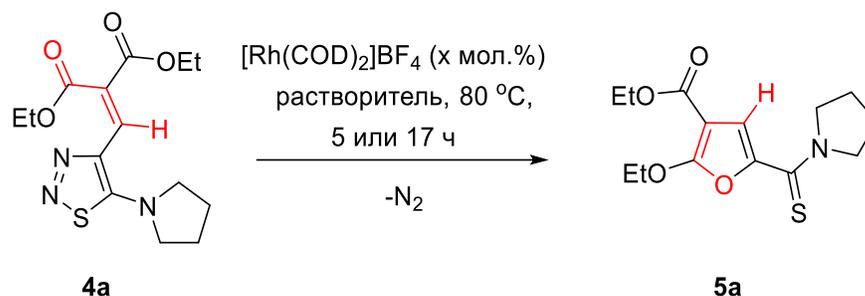
**Таблица 2.2** – Скрининг растворителей



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[Rh(COD)_2]BF_4$  (0.010 ммоль, 10 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя (0.5 мл, таблица 2.2) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании в течение 5 часов. По истечении 5 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1H$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

Растворитель	$^1H$ ЯМР выход <b>5a</b> , %
диоксан	70
2-Me-THF	68
THF	78
<i>n</i> -BuOH	65
толуол	71
DCE	69
PhCl	68
DMSO	0

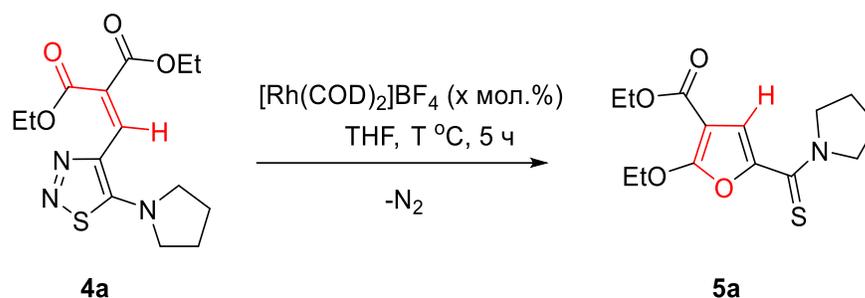
**Таблица 2.3** – Скрининг загрузки катализатора и реакционного времени с использованием различных растворителей



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (мол.% указаны ниже) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного растворителя (0.5 мл, указан ниже) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании в течение 5 или 17 часов. По истечении указанного времени реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

Растворитель	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , мол.%	Время, ч	<sup>1</sup> H ЯМР выход <b>5a</b> , %
диоксан	5	5	77
THF	5	5	77
толуол	5	5	66
диоксан	5	17	74
THF	5	17	81
толуол	5	17	68
THF	2.5	5	45
THF	2.5	17	66

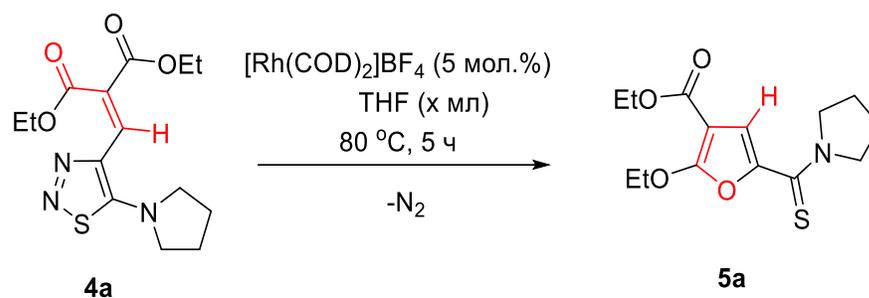
**Таблица 2.4** – Скрининг температуры



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (мол.% указаны ниже) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый металлический блок (температура указана ниже) при перемешивании в течение 5 часов. По истечении указанного времени реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

T, °C	$[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , мол.%	$^1\text{H}$ ЯМР выход <b>5a</b> , %
60	5	26
80	5	77
90	5	76
100	5	73
100	2.5	63

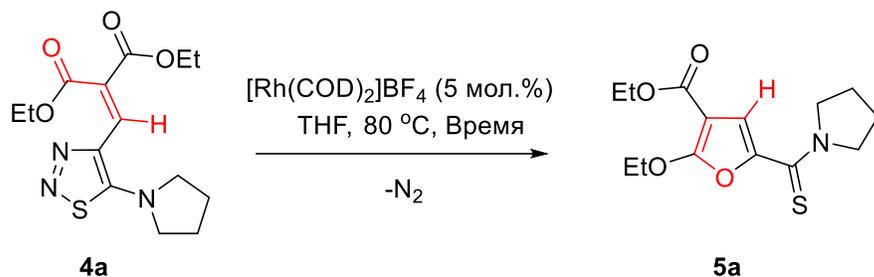
**Таблица 2.5** - Скрининг концентрации реакционной массы



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.050 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (мл указаны ниже) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании в течение 5 часов. По истечении указанного времени реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

THF, мл	$^1\text{H}$ ЯМР выход <b>5a</b> , %
0.3	72
0.5	75
0.7	75
1.0	75

**Таблица 2.6** – Скрининг реакционного времени



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[Rh(COD)_2]BF_4$  (0.050 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Виалы с реакционными смесями поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании, одновременно начав отсчет времени с использованием таймера. Виалы были извлечены в моменты времени, указанные ниже, и охлаждены в ледяной воде для прекращения реакции. По истечении указанных промежутков времени реакционные смеси были проанализированы с помощью спектроскопии  $^1H$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

Время	$^1H$ ЯМР выход <b>5a</b> , %
30 мин	57
1 ч	71
2 ч	75
3 ч	75
4 ч	75
5 ч	75
6 ч	75

## 2.2. Ограничения внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов в фураны

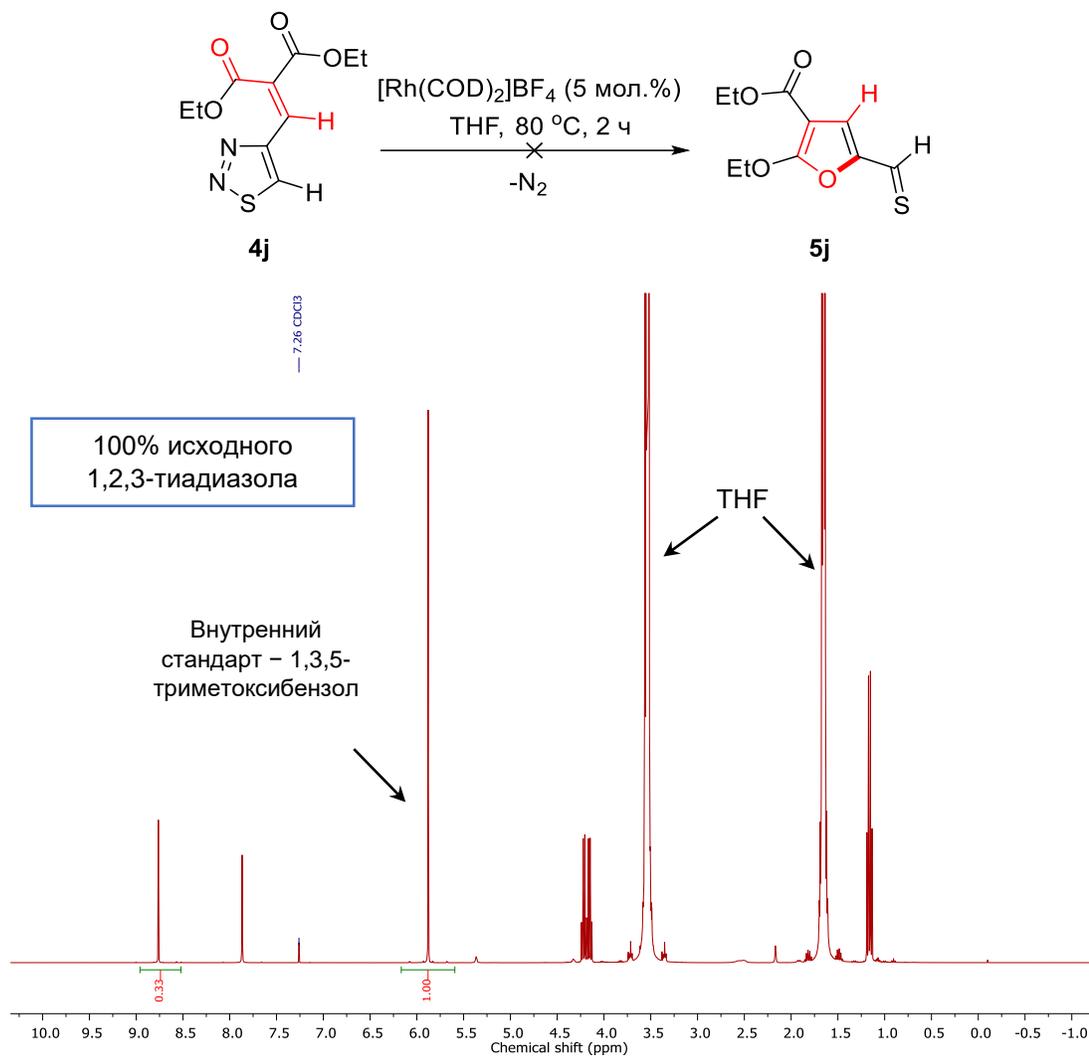


Рисунок 2.1 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси **4j** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

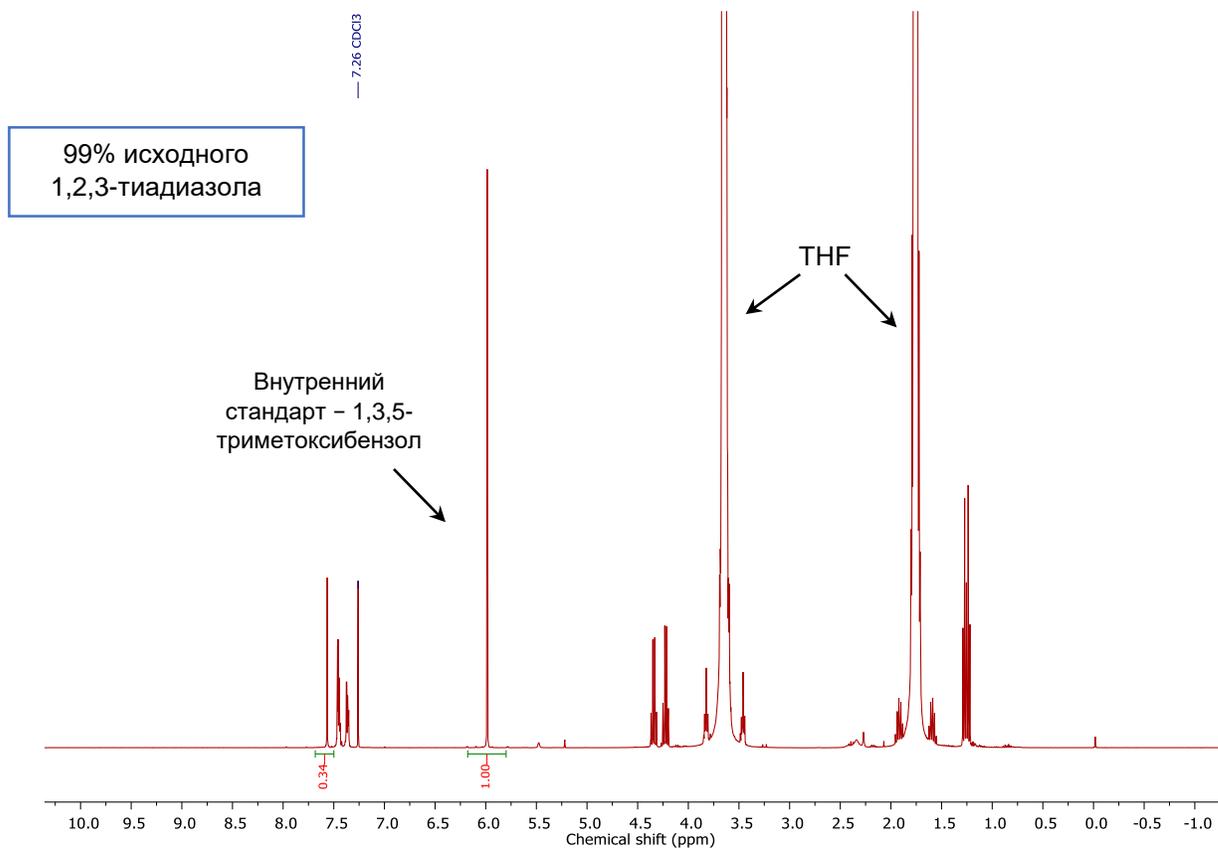
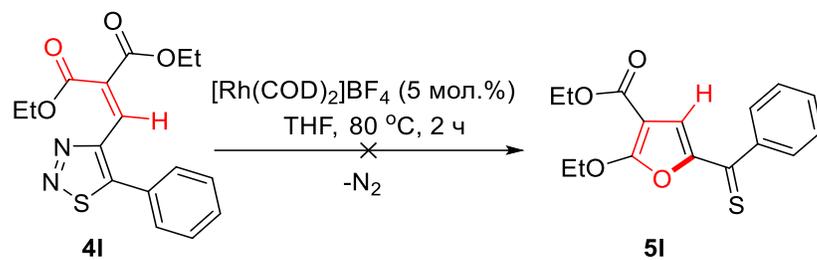
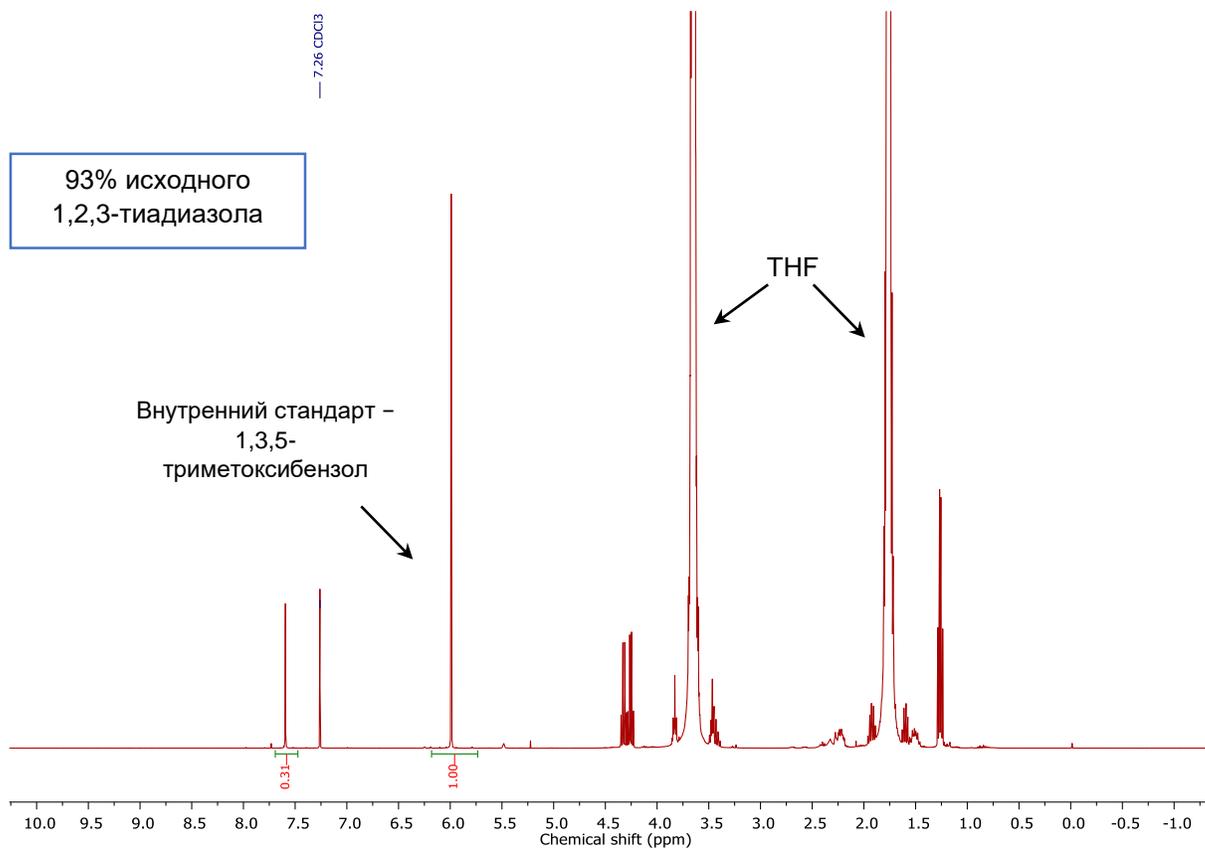
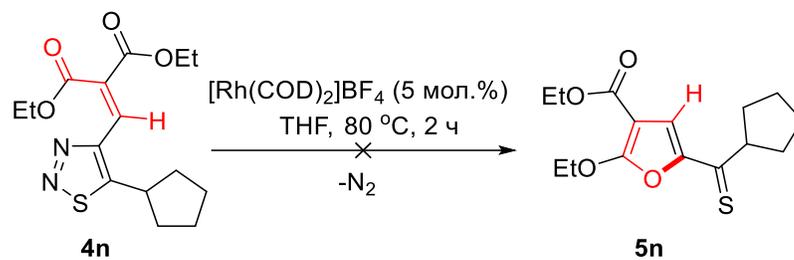
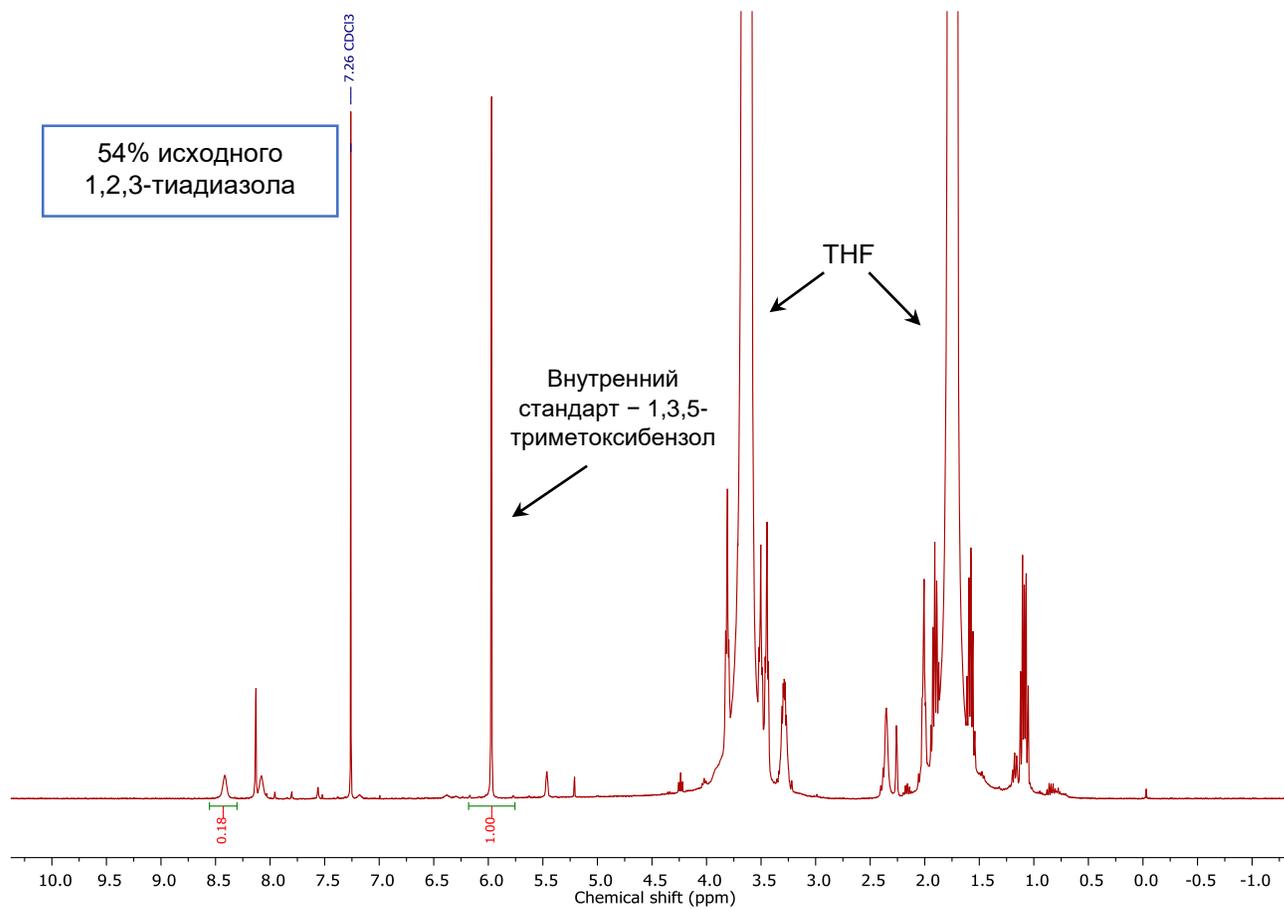
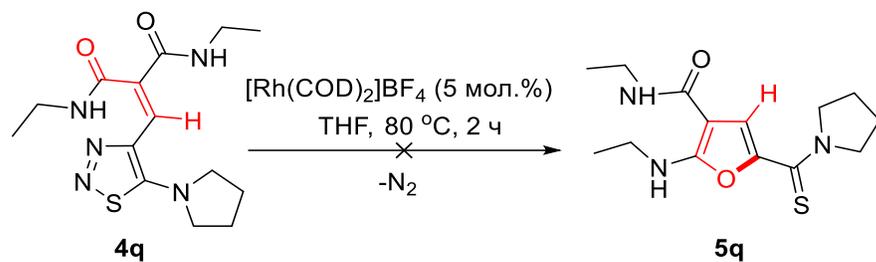


Рисунок 2.2 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **4I** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



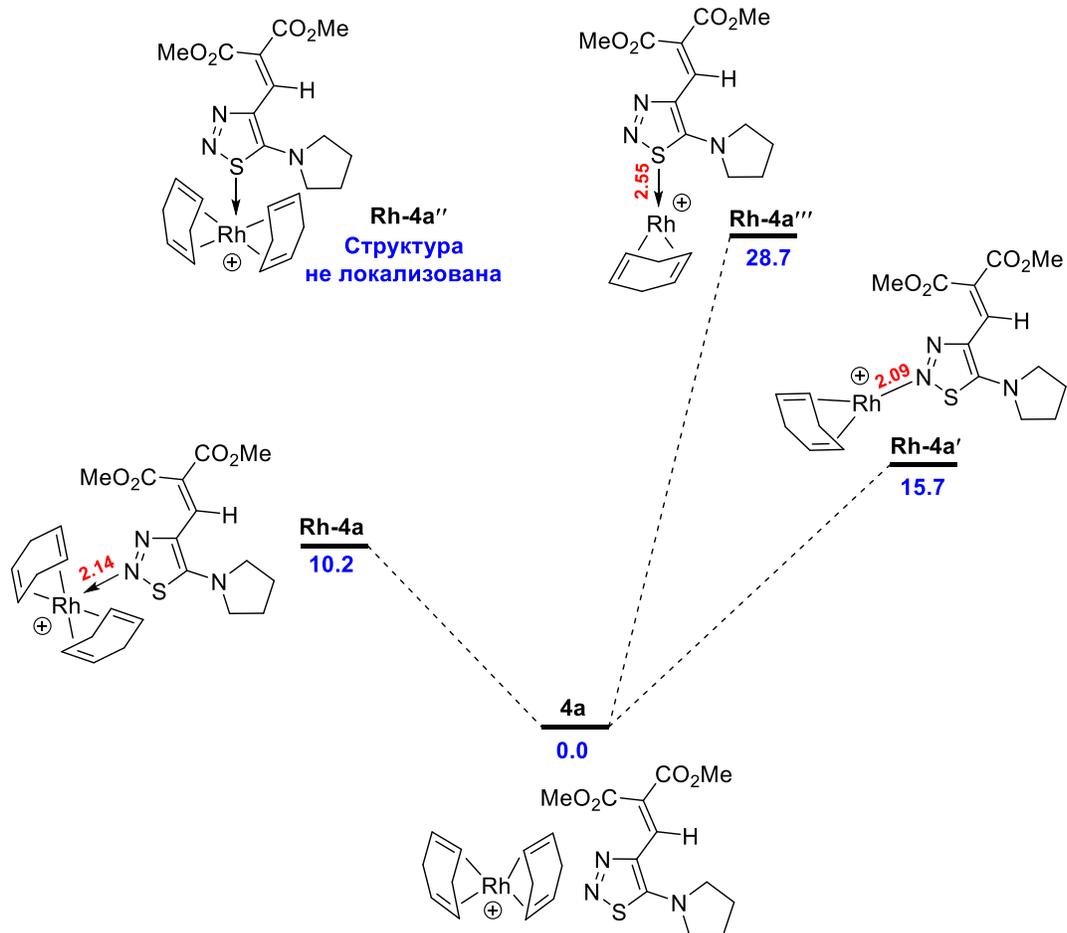
**Рисунок 2.3** – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **4n** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



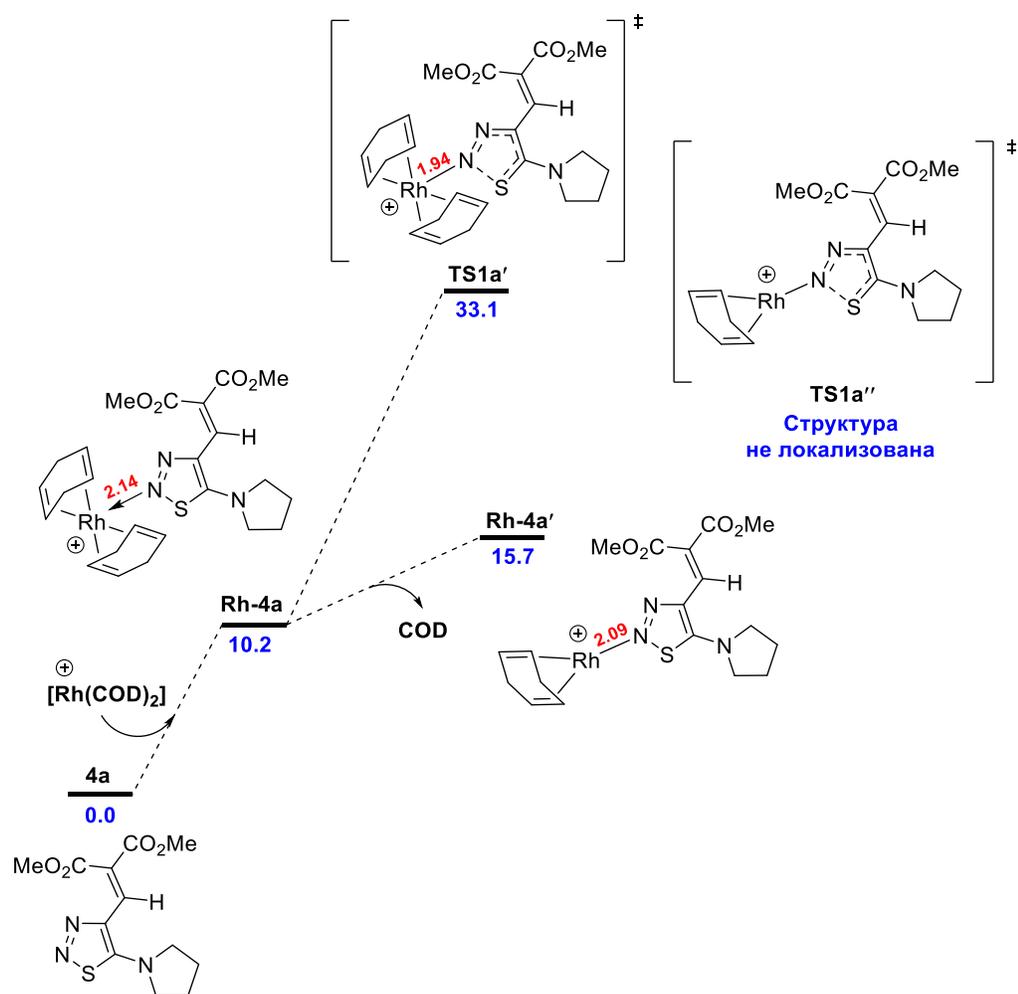
**Рисунок 2.4** – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси **4q** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Интермедиаты координированные  
с 2 молекулами COD

Интермедиаты координированные  
с 1 молекулой COD

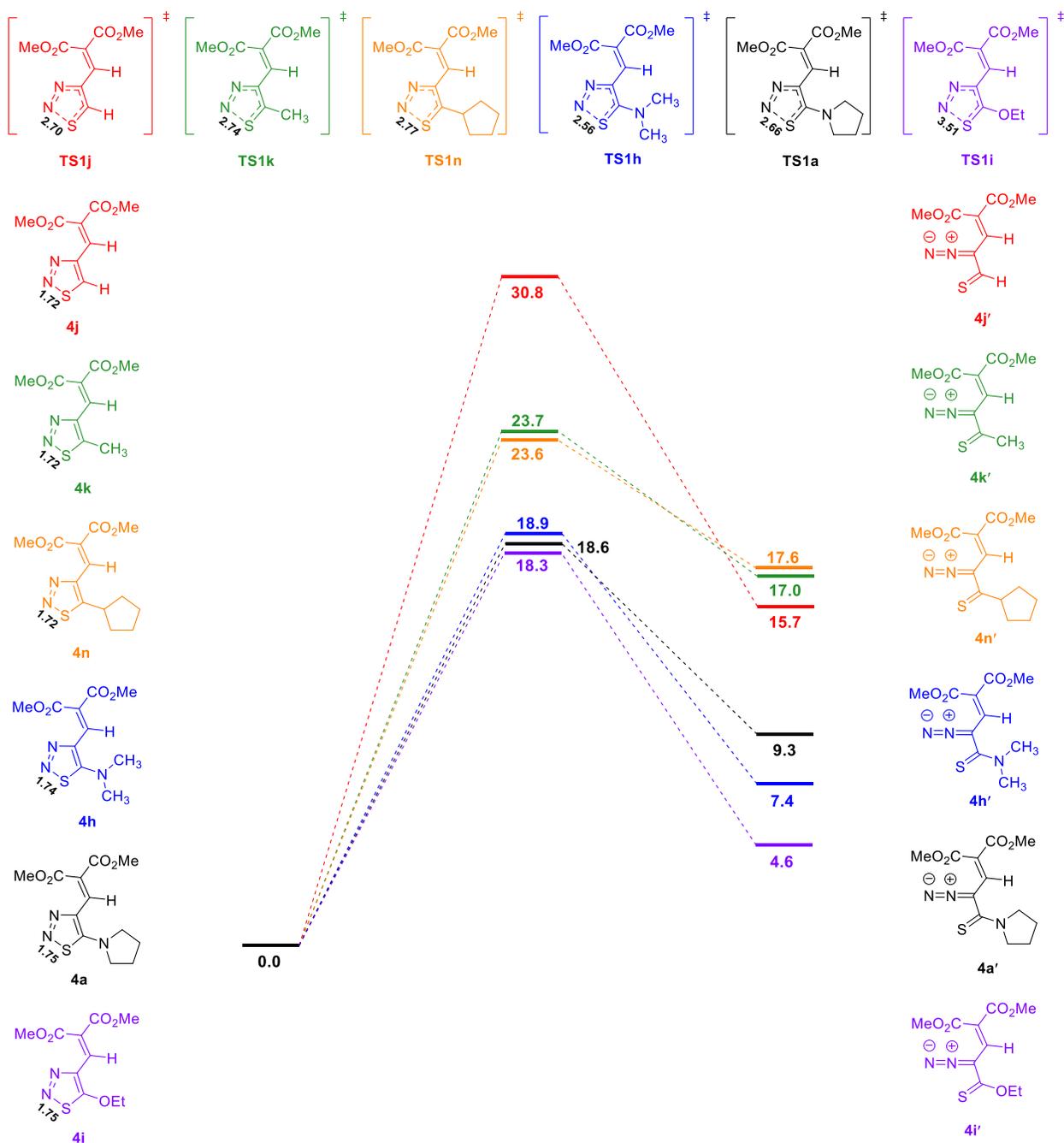


**Схема 2.2** – Вероятные пути координации между  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  и тиадиазолом **4a**, приводящие к образованию потенциальных комплексов **Rh-4a**, **Rh-4a'**, **Rh-4a''** и **Rh-4a'''**. Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>. Длины связей приведены в ангстремах (Å)

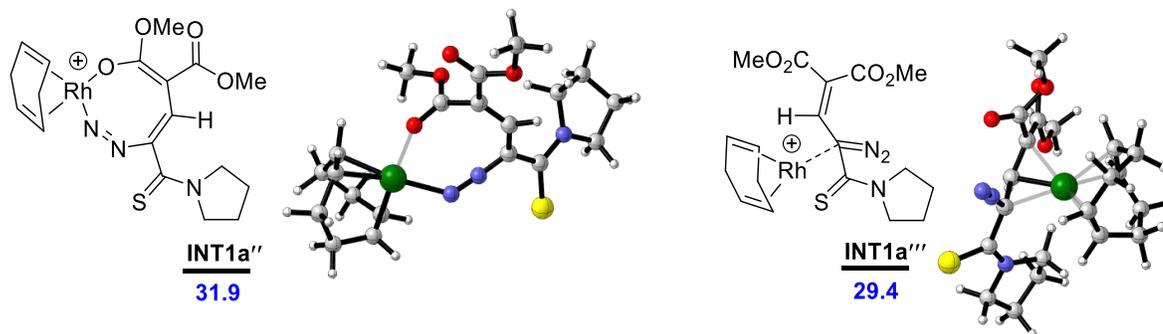


**Схема 2.3** – Оценка возможных направлений раскрытия цикла, инициируемых родием и протекающих через промежуточное образование интермедиата **Rh-4a**, координированного с двумя молекулами лиганда COD, или **Rh-4a'**, координированного с одной молекулой лиганда COD. Так как переходное состояние, соответствующее раскрытию цикла через промежуточное образование интермедиата **Rh-4a'** не было обнаружено, был сделан вывод о том, что раскрытие цикла, катализируемое родием, происходит через переходное состояние **TS1a'**, в котором оба лиганда COD связаны с родием. Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>.

Длины связей приведены в ангстремах (Å)

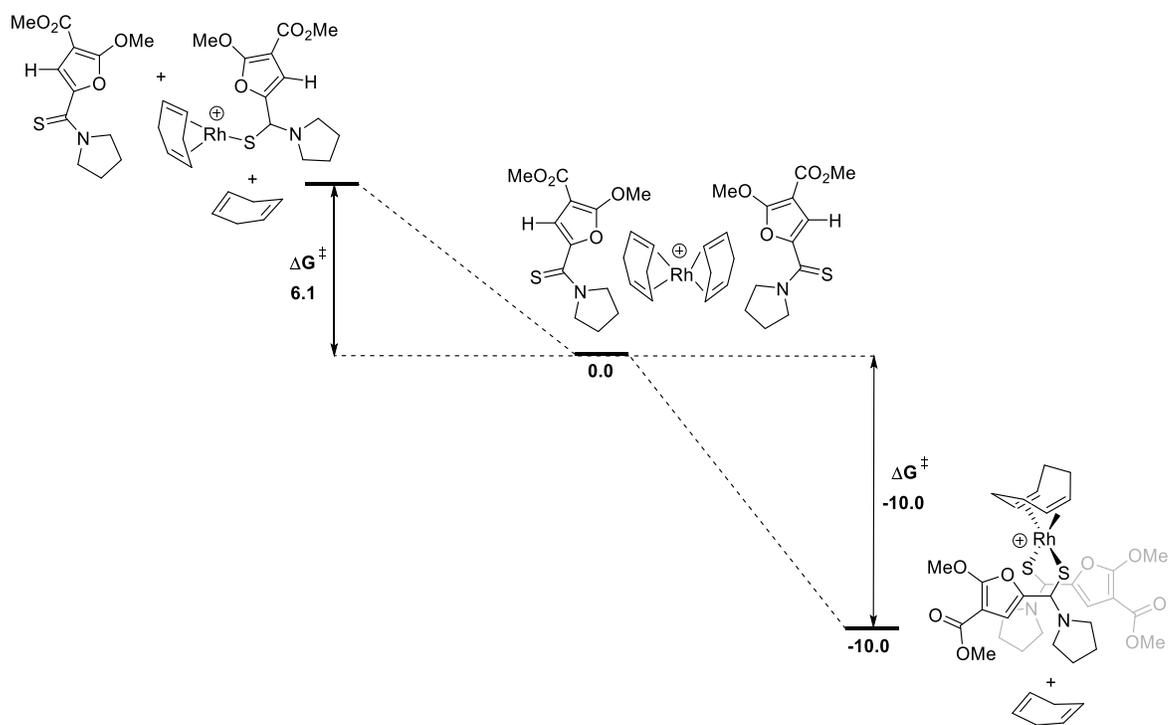


**Схема 2.4** – Энергетические профили таутомеризации триадиазолов **4a**, **h-k** и **n** в соответствующие 2-винил-диазотионы **4'**. Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>. Длины связей приведены в ангстремах (Å)



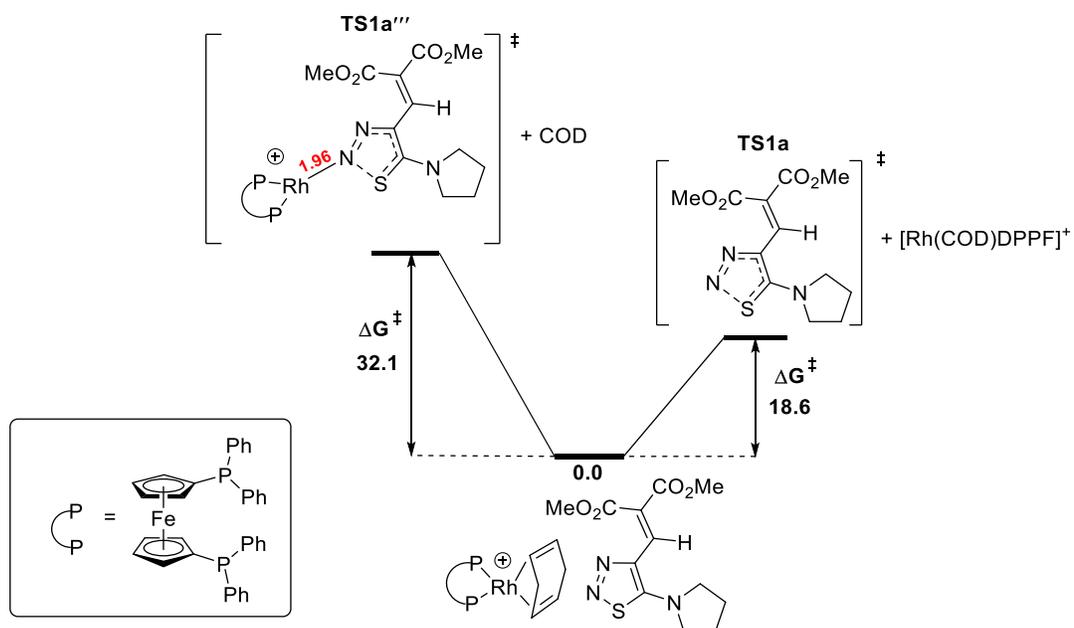
**Схема 2.5** – Дополнительные интермедиаты **INT1a''** и **INT1a'''**. Обе структуры имеют еще более высокую энергию по сравнению с переходным состоянием **TS2a**, поэтому соответствующие реакционные пути были исключены.

Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>

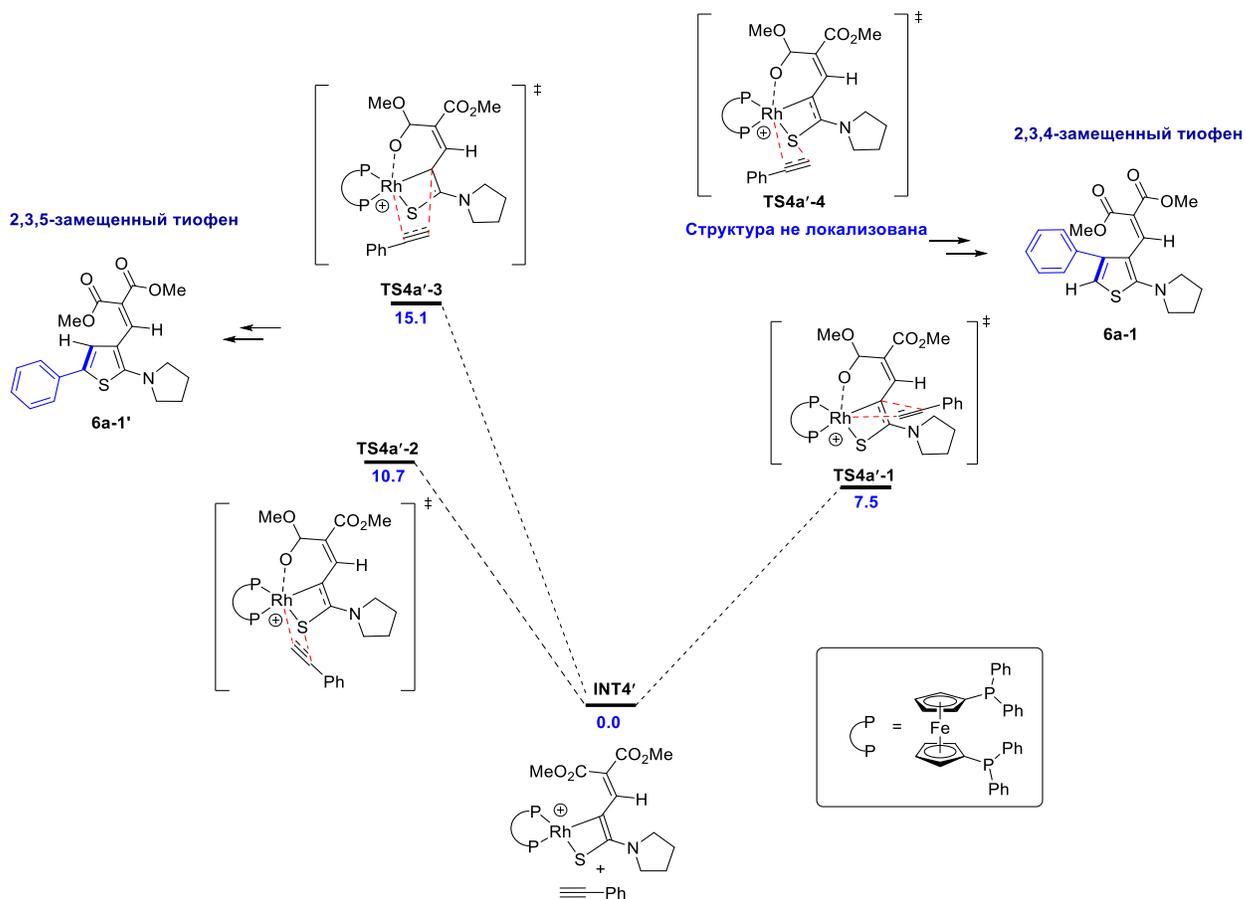


**Схема 2.6** – Сравнение энергий частиц, потенциально присутствующих в реакционной смеси, где продукт **5a** либо: 1) не координирован с Rh (центр); 2) координирован с Rh в соотношении Rh:**5a** 1:1 (слева); или 3) координирован с Rh в соотношении Rh:**5a** 1:2 (справа).

Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>



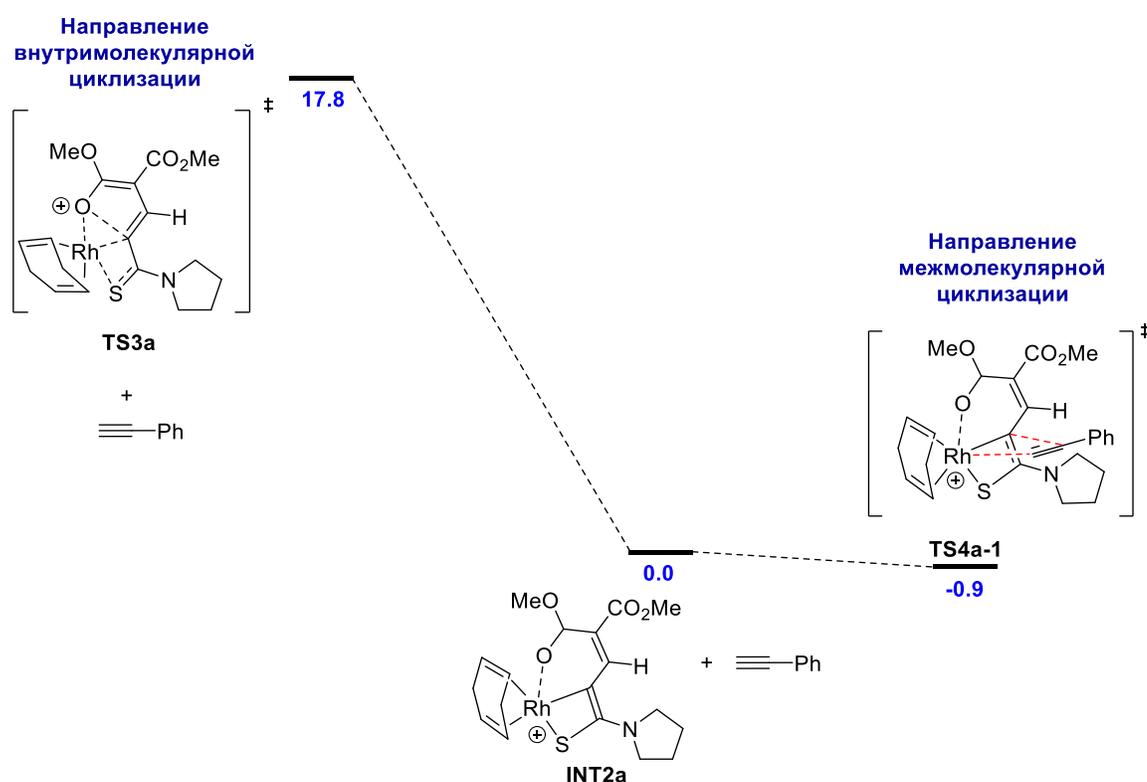
**Схема 2.7** – Сравнение  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  – опосредованной (слева) и некаталитической (справа) стадий раскрытия 1,2,3-триазольного цикла. Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>. Длины связей приведены в ангстремах (Å)



**Схема 2.8** – Сравнение рассчитанных барьеров активации стадии миграционного внедрения фенилацетилена, приводящей к двум потенциальным региоизомерам.

Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>

Мы также попытались понять, почему трансанелирование 1,2,3-тиадиазола **4a**, катализируемое  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , протекает исключительно в пользу внутримолекулярной реакции, приводящей к фурану **5a**, а не конкурирующей межмолекулярной реакции с фенилацетиленом, приводящей к образованию тиофена **6a-1** (схема бб.2а в разделе «ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ»). С этой целью мы сравнили пути внутримолекулярной и межмолекулярной трансформаций, исходя из **INT2a** (схема 2.9). Результаты выполненных DFT-расчетов указывают на то, что стадия миграционного внедрения фенилацетилена энергетически более выгодна по сравнению с конкурирующей стадией внутримолекулярной циклизации.



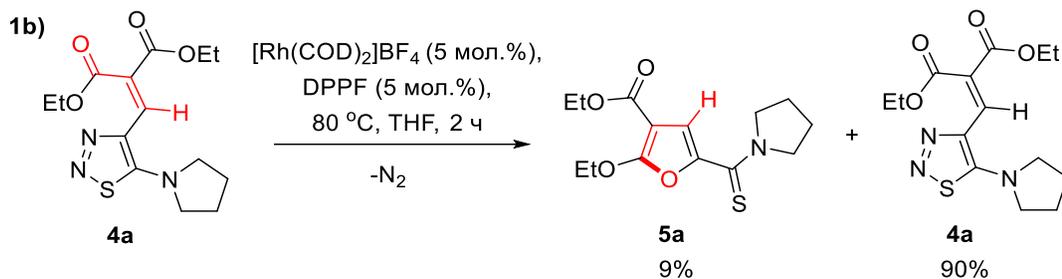
**Схема 2.9** – Сравнение направлений внутримолекулярной и межмолекулярной циклизаций, исходя из **INT2a**. Свободные энергии Гиббса указаны в ккал моль<sup>-1</sup>

Однако экспериментальные исследования показали, что при использовании даже большого избытка фенилацетилена тиофен **6** не образуется (см. ниже таблицу 2.7). Таким образом, эти данные указывают на то, что высокая селективность в пользу фурана **5** является сложным процессом, и установление и обоснование наблюдаемой селективности требует более детального анализа в будущем.

**Таблица 2.7** – Изучение влияния количества фенилацетилена на образование фурана **5a** и тиафена **6a-1**

<b>Количество фенилацетилена (экв.)</b>	<b><sup>1</sup>H ЯМР выход 5a, %</b>	<b><sup>1</sup>H ЯМР выход 6a-1, %</b>
2	71	0
10	65	0
20	56	0
40	38	0

### 2.3. Изучение селективностей внутримолекулярной и межмолекулярной реакций трансаннелирования



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.),  $[Rh(COD)_2]BF_4$  (0.050 ммоль, 5 мол.%) и DPPF (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании в течение 2 часов. По истечении 2 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1H$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

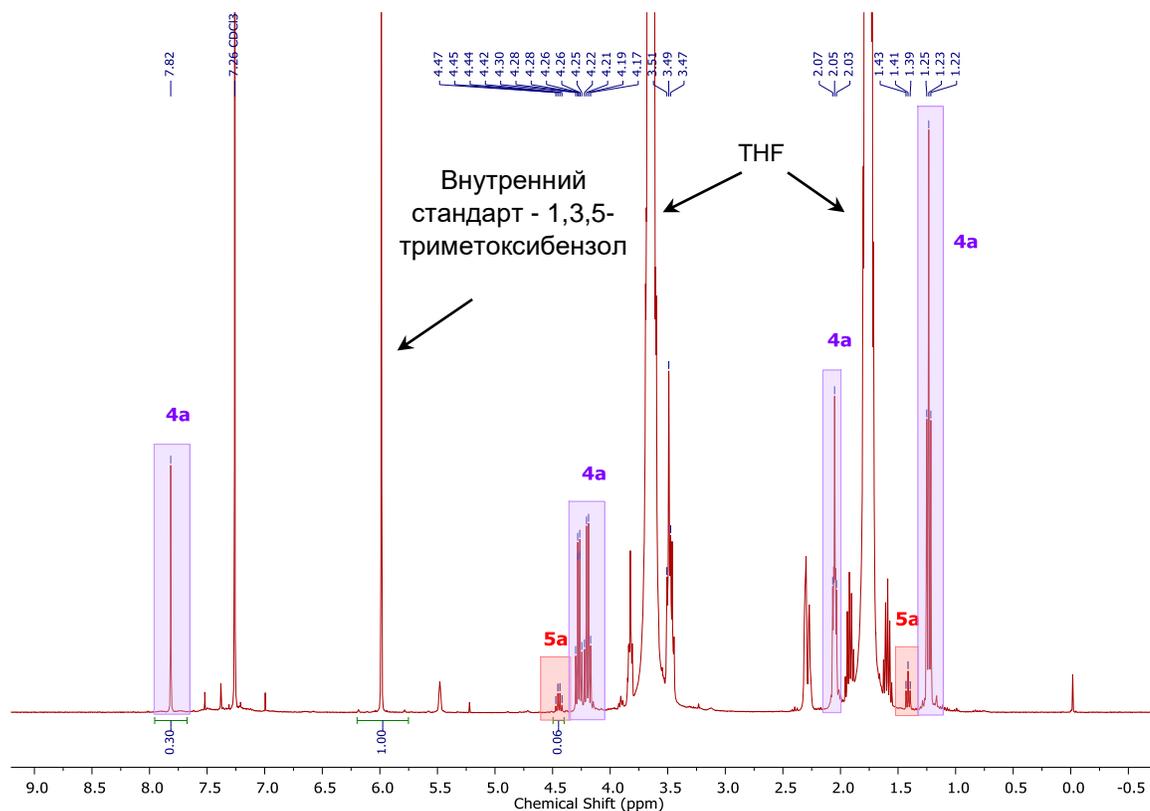
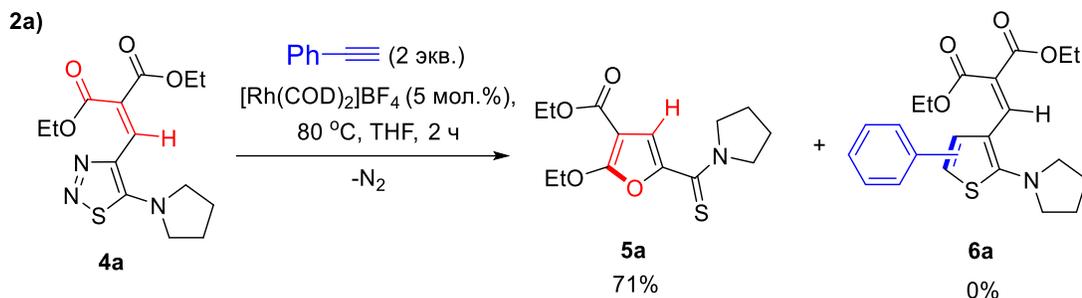


Рисунок 2.13 – Спектр  $^1H$  ЯМР реакционной смеси **4a** и **5a** (400 MHz,  $CDCl_3$ )



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.050 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до  $80\text{ }^\circ\text{C}$  металлический блок при перемешивании в течение 2 часов. По истечении 2 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

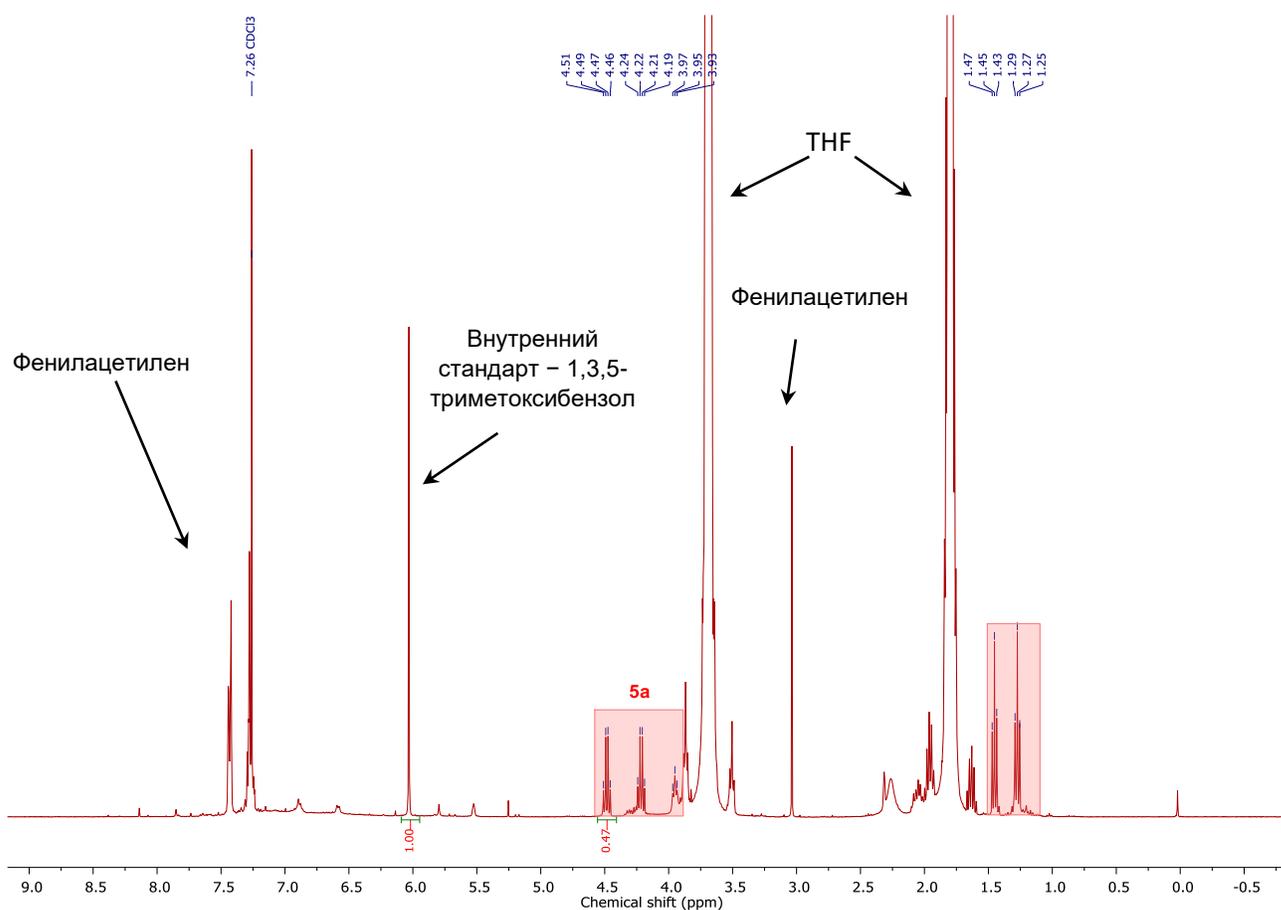
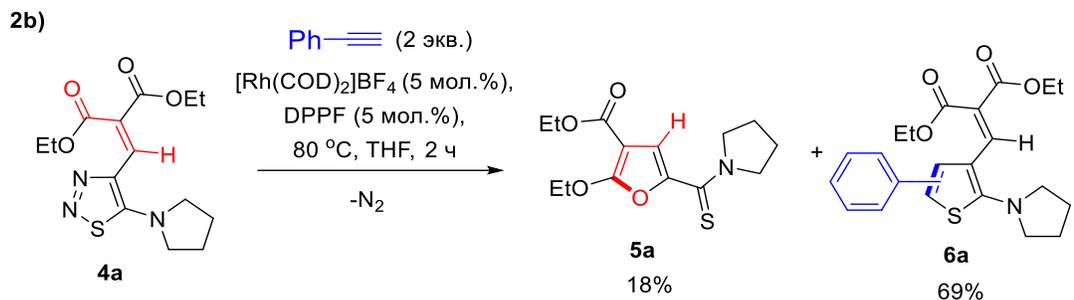


Рисунок 2.14 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **5a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.),  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (0.050 ммоль, 5 мол.%) и DPPF (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании в течение 2 часов. По истечении 2 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

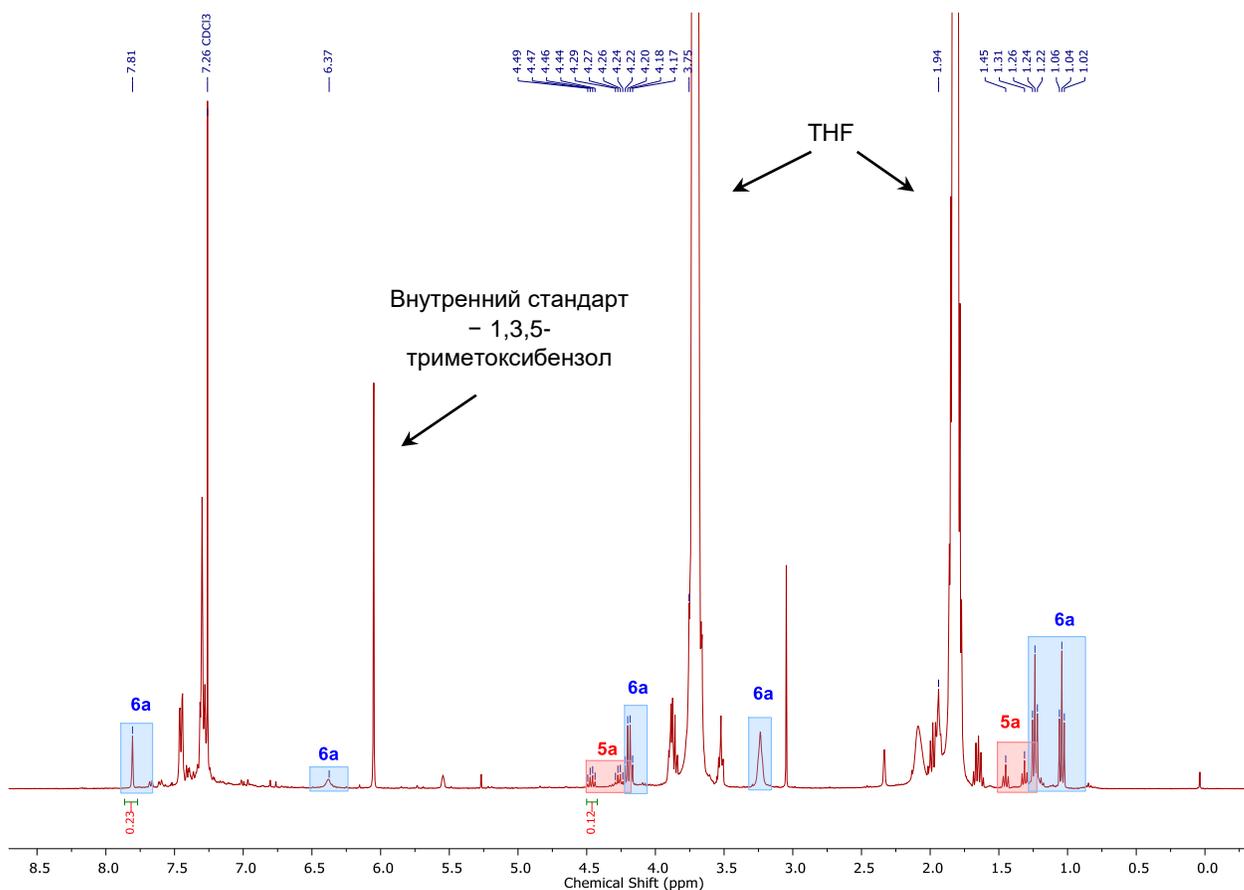
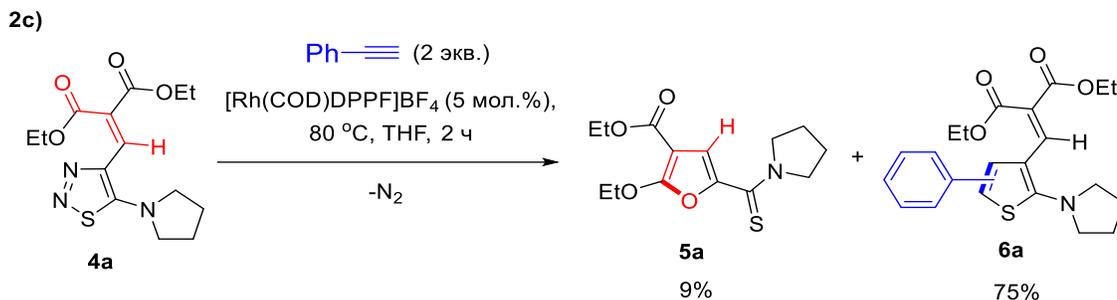


Рисунок 2.15 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **5a** и **6a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до  $80\text{ }^\circ\text{C}$  металлический блок при перемешивании в течение 2 часов. По истечении 2 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта.

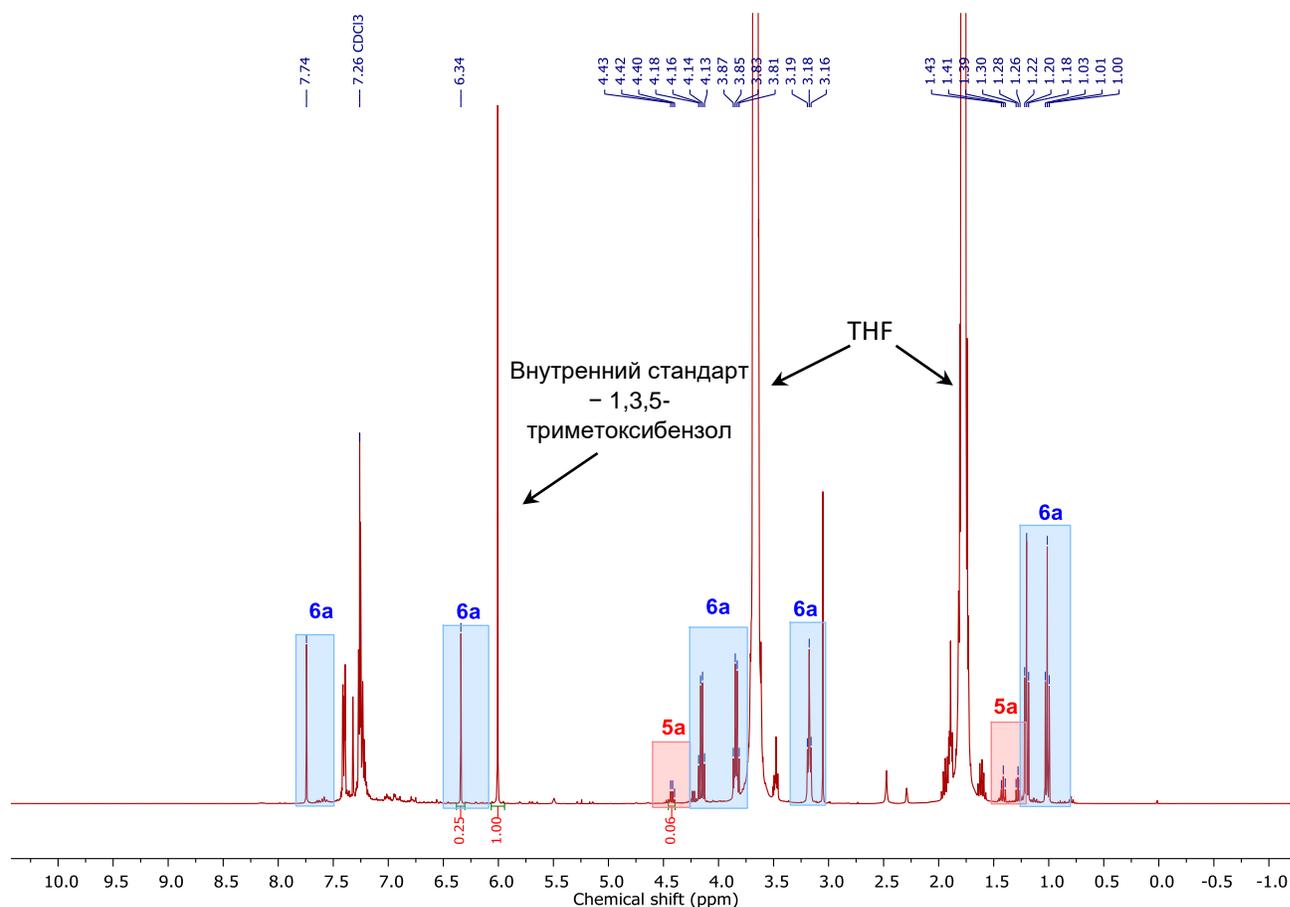


Рисунок 2.16 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **5a** и **6a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 2.4. Определение типа замещения в тиофенах

Ранее было показано, что межмолекулярная реакция некоторых 1,2,3-тиадиазолов с терминальными алкинами приводит к смеси изомерных 2,3,4- и 2,3,5-тризамещенных тиофенов (схема 2.10).

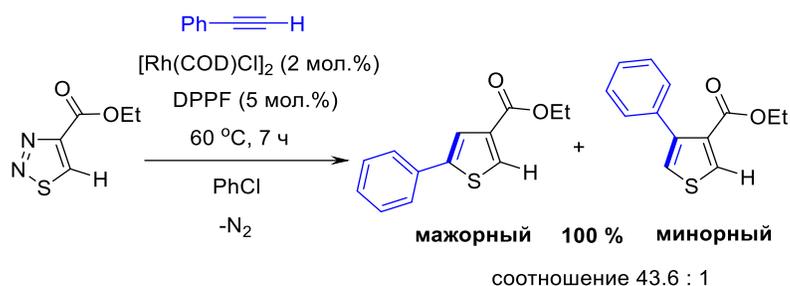


Схема 2.10 - Ранее описанный региоселективный синтез замещенных тиофенов [17]

Однако в настоящей работе межмолекулярное трансаннелирование 4-винил-1,2,3-тиадиазолов приводит исключительно к образованию одного региоизомера (схема 2.11).

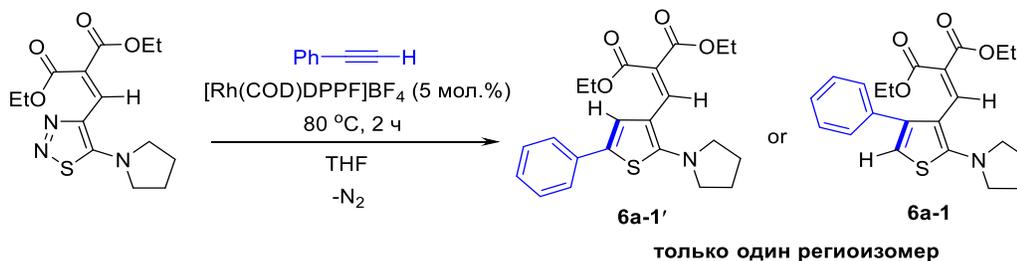


Схема 2.11 - Региоселективный синтез тиофенов из 4-винил-1,2,3-тиадиазолов (настоящая работа)

Для определения типа замещения в полученных тиофенах был применен анализ двумерной спектроскопии ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBSC и <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY). Анализ проводился с использованием тиофенов **6a-1** и **6a-5** и показал, что в реакциях межмолекулярного трансаннелирования с фенилацетиленом образуется исключительно 2,3,5-замещенное производное.

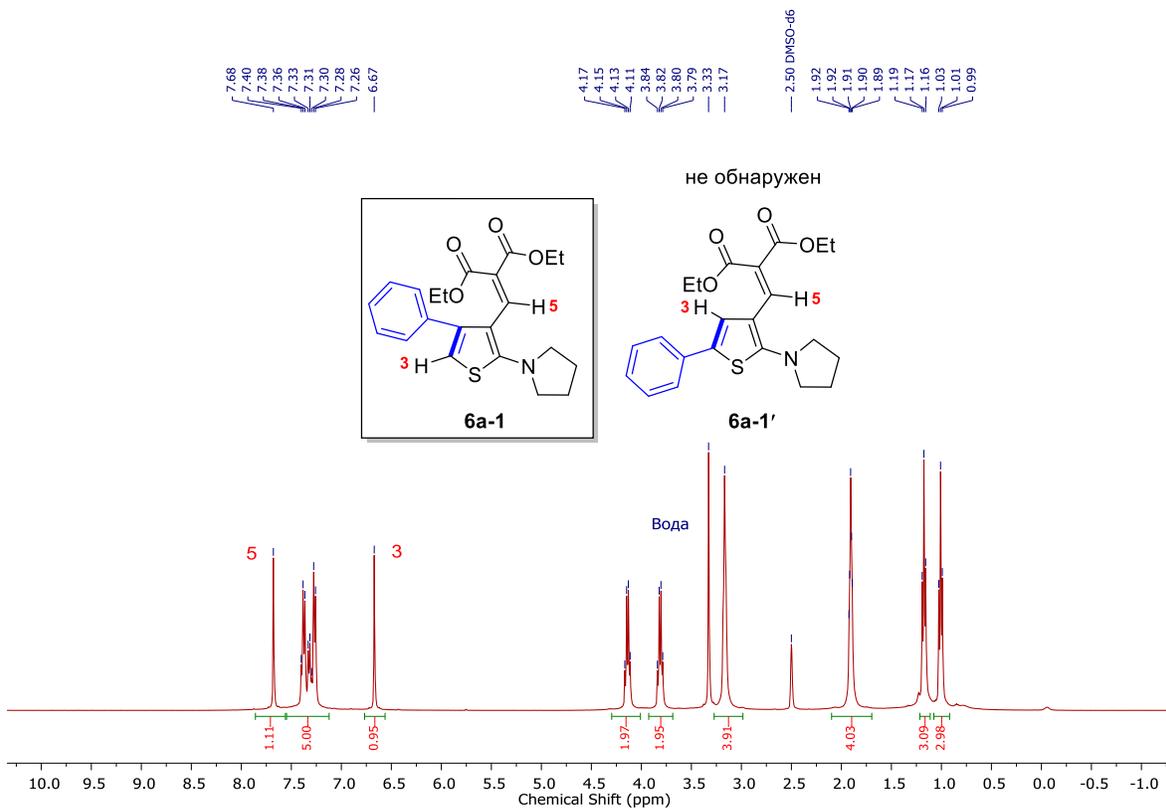


Рисунок 2.17 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР тиофена **6a-1** (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )

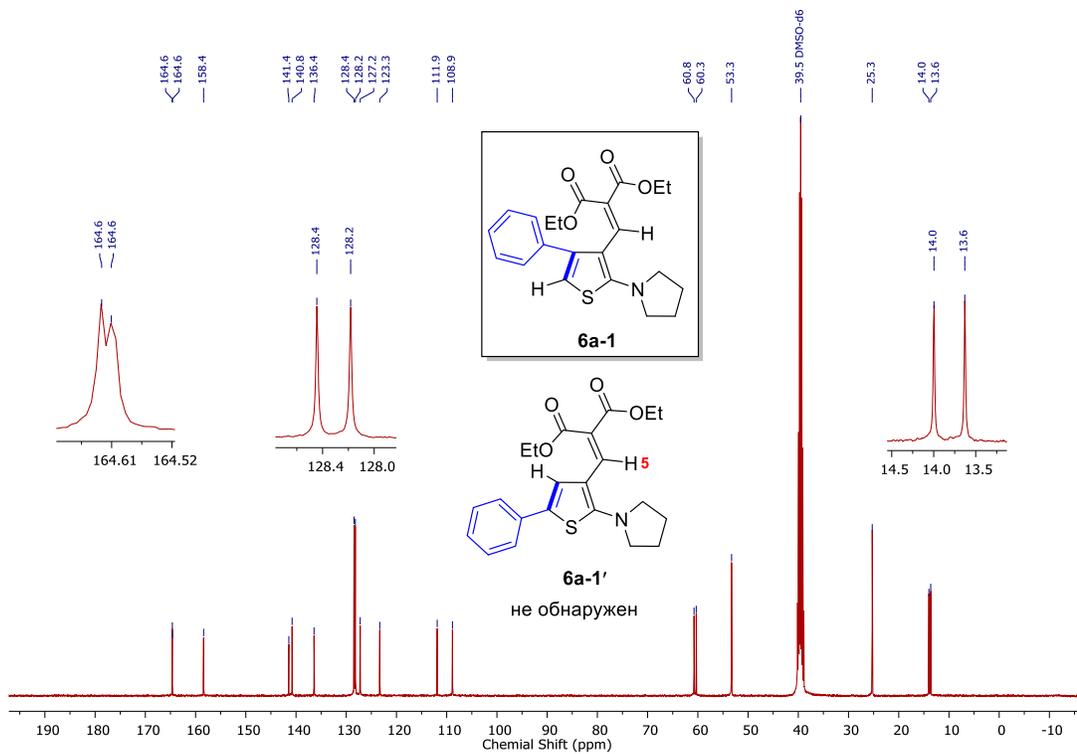


Рисунок 2.18 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР тиофена **6a-1** (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )

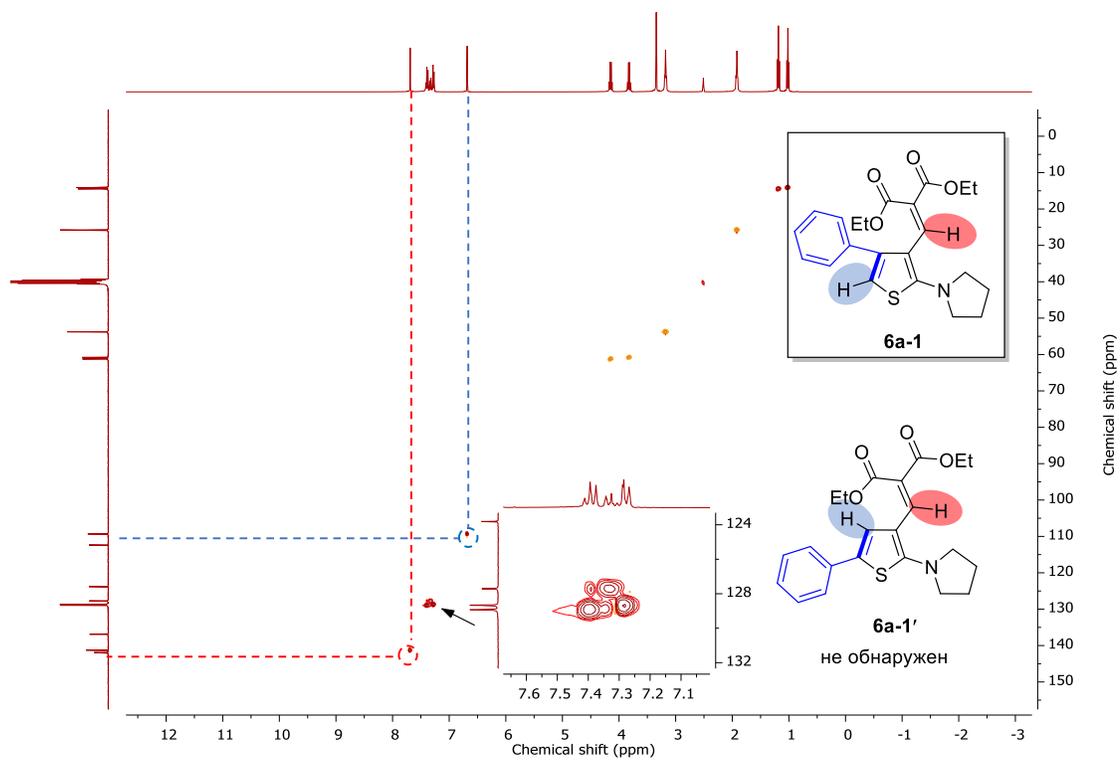


Рисунок 2.19 – Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC тиофена **6a-1** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

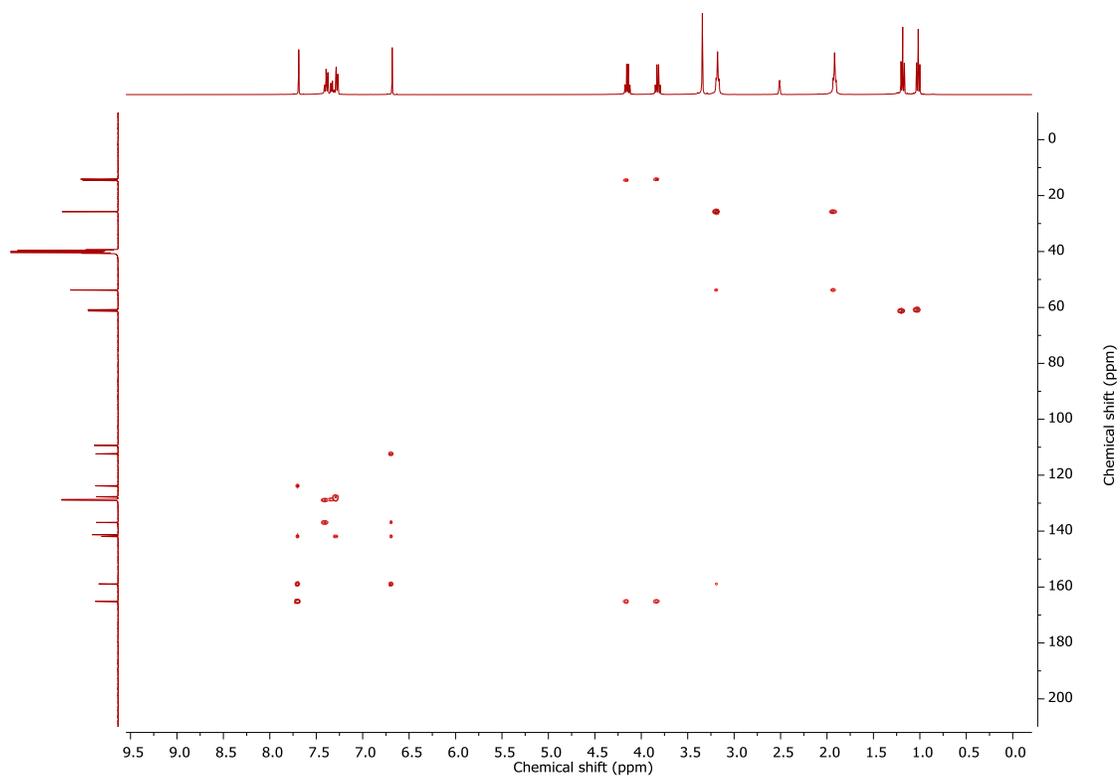


Рисунок 2.20 – Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC тиофена **6a-1** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

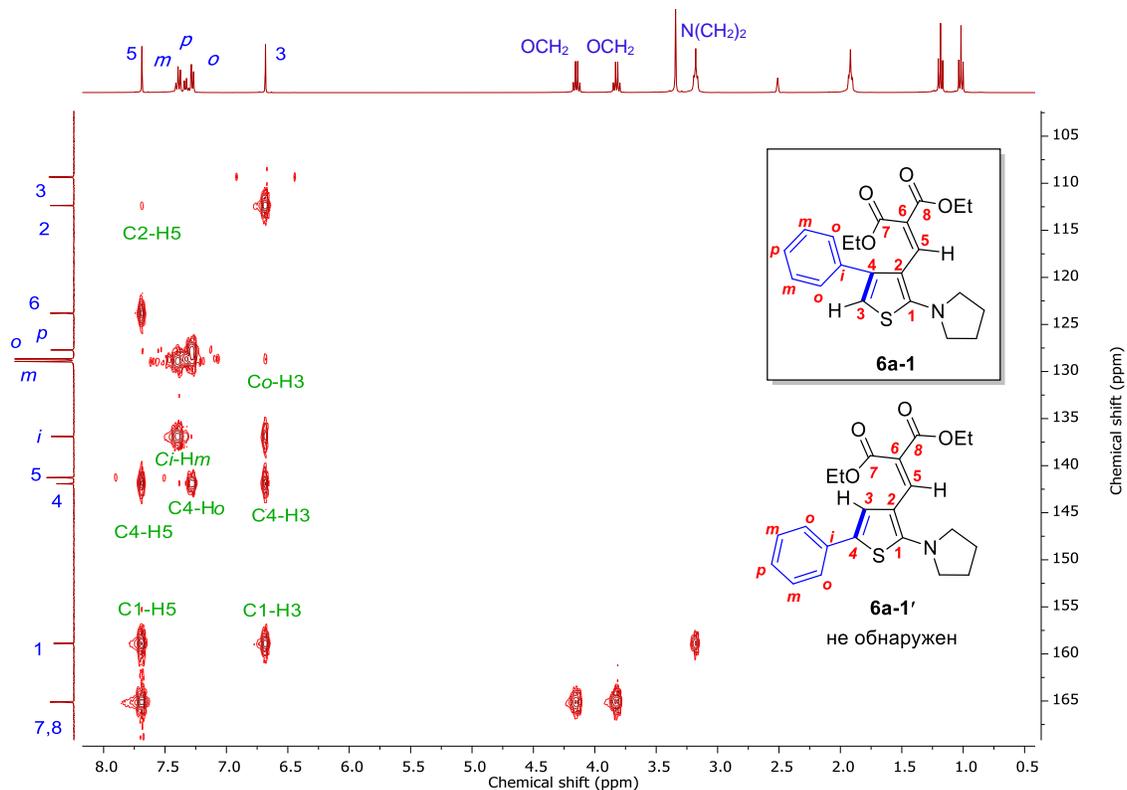
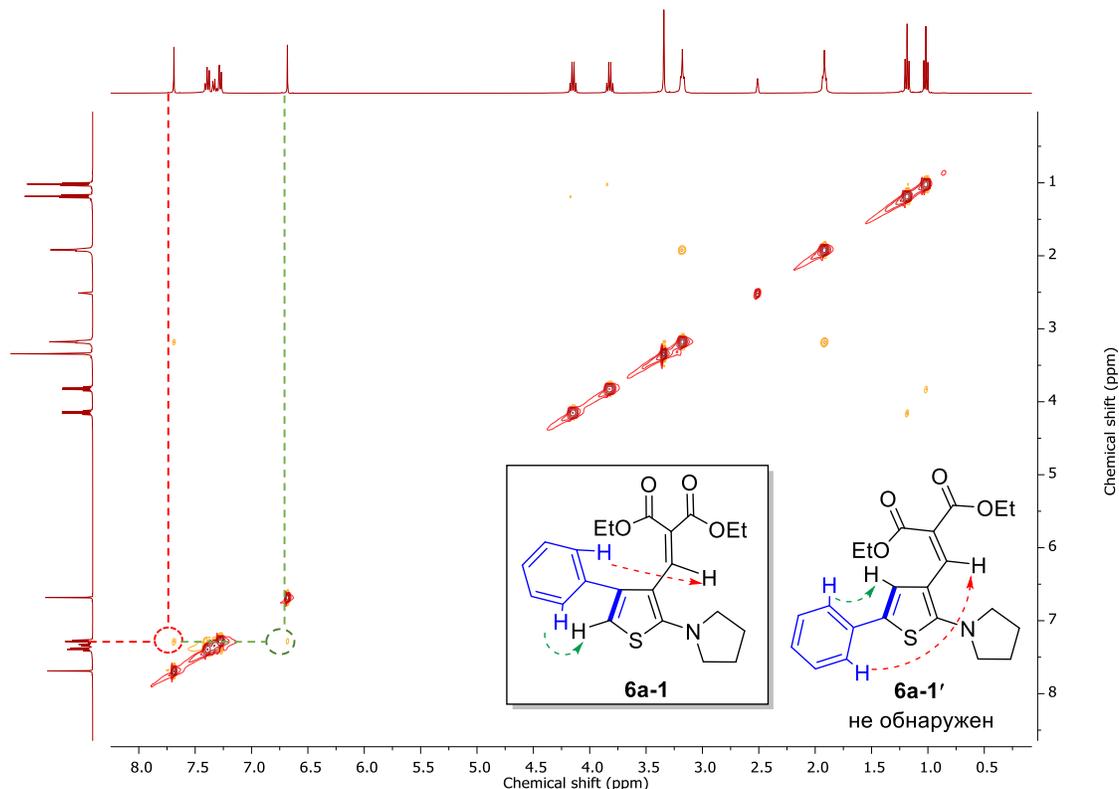


Рисунок 2.21 – Увеличенный фрагмент спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC тиофена **6a-1** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

Углерод	Протон							
	5	<i>m</i>	<i>p</i>	<i>o</i>	3	$\text{OCH}_2$	$\text{OCH}_2$	$\text{N}(\text{CH}_2)_2$
3								
2	✓				✓			
6	✓							
<i>o</i>			✓	✓	✓			
<i>p</i>				✓				
<i>m</i>		✓						
<i>i</i>		✓			✓			
5								
4	✓			✓	✓			
1	✓				✓			✓
7,8	✓					✓	✓	

Если бы фенильный заместитель находился в позиции C5 тиофена (тиофен **6a-1'**), то углерод C5 был бы связан с протоном H3, а углерод C3 - с винильным протоном H5. Однако углерод C5 не имеет каких-либо корреляций, и углерод C3 также не взаимодействует ни с одним из протонов. Кроме этого, углерод C4 взаимодействует с *орто*-протонами фенильной группы

и протонами H5 и H3 одновременно, указывая на то, что фенильная группа находится в позиции C4, а продукт представляет собой 2,3,4-тризамещенный тиофен **6a-1**.



**Рисунок 2.22** - Спектр <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY тиофена **6a-1** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

Эксперимент <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY выявил корреляции *орто*-протонов фенильного заместителя как с винильными, так и с тиофеновыми протонами, что также подтверждает образование 2,3,4-тризамещенного тиофена **6a-1**.

Таким образом, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР подтверждают образование C4-замещенного региоизомера. Данный результат противоположен ранее описанным исследованиям реакций межмолекулярного трансаннелирования ряда 1,2,3-тиадиазолов с алкинами, в которых основному продукту была сопоставлена структура 2,3,5-тризамещенного тиофена [17].

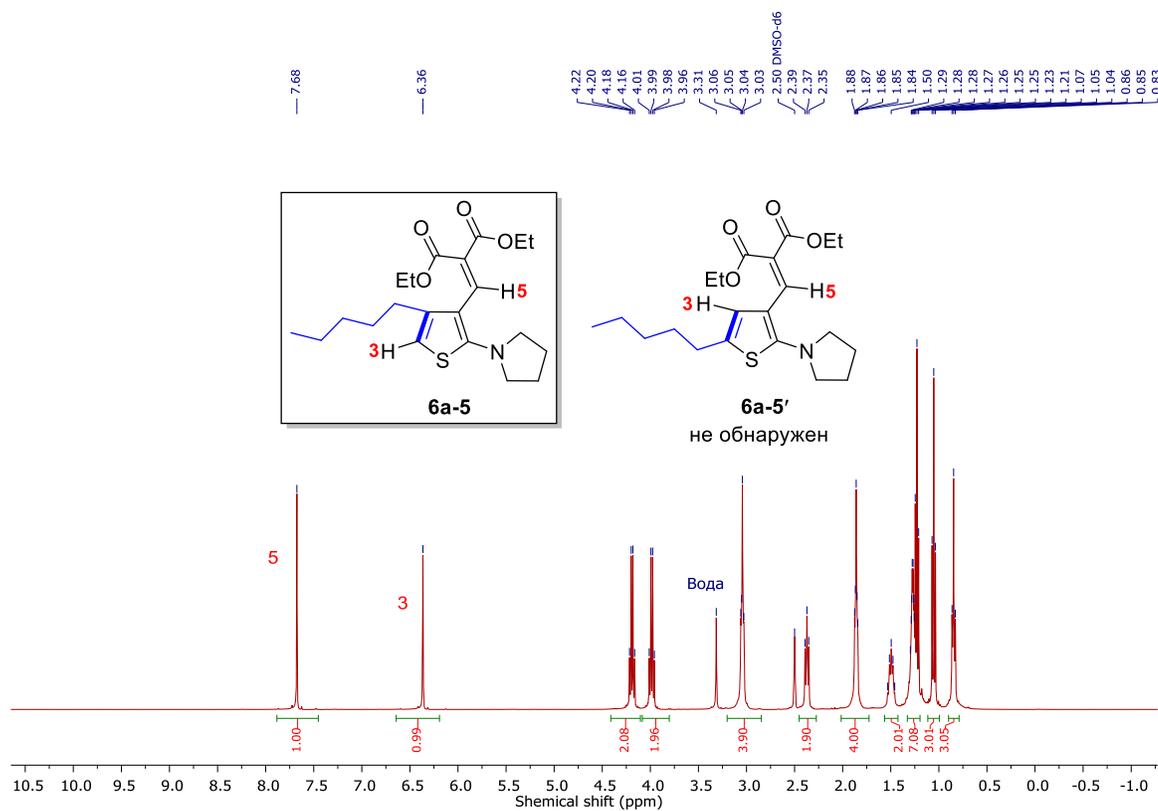


Рисунок 2.23 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР тиофена **6a-5** (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )

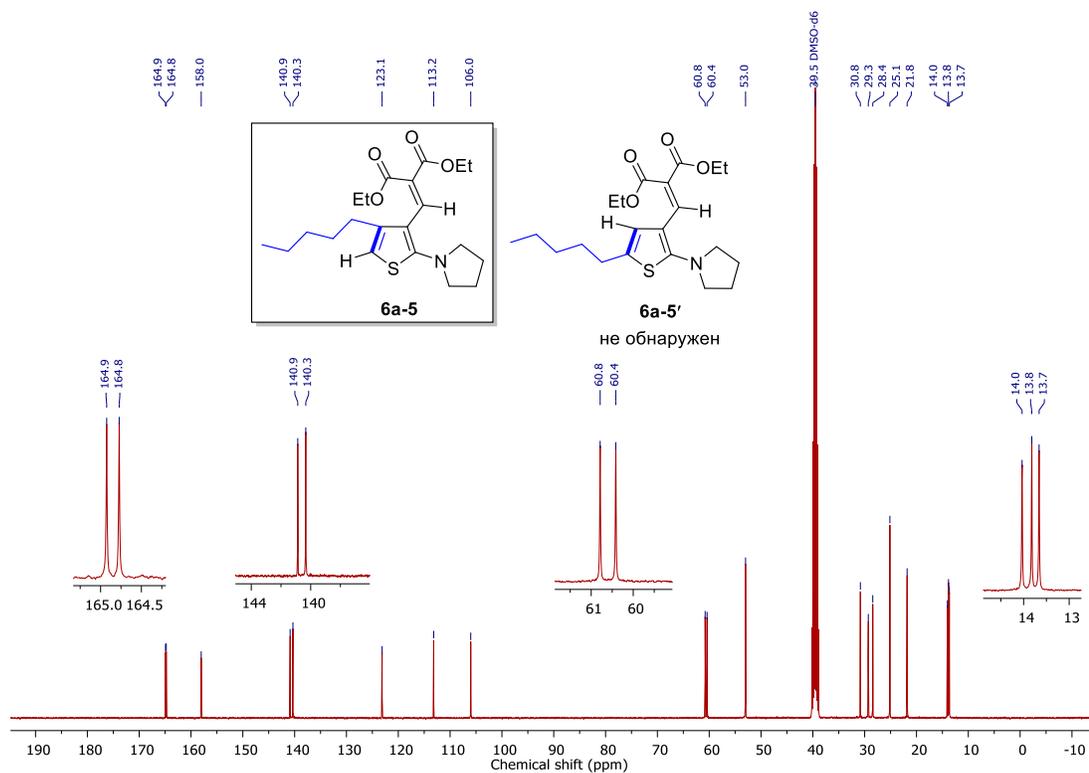


Рисунок 2.24 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР тиофена **6a-5** (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )

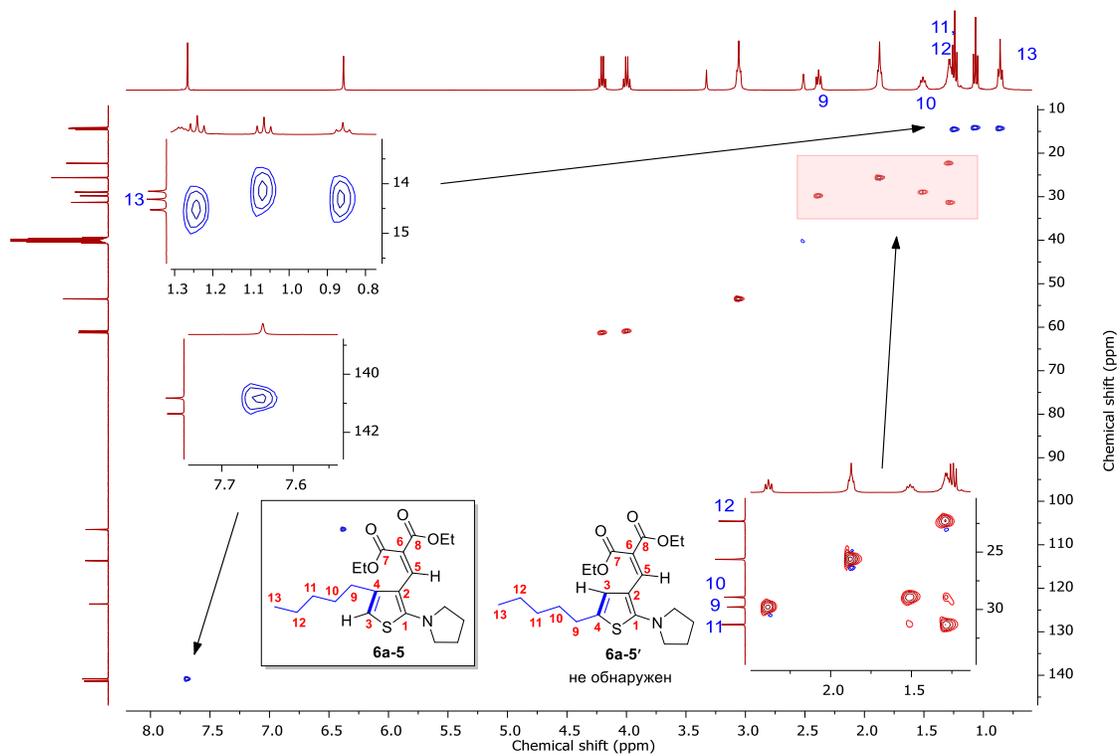


Рисунок 2.25 – Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC тиофена **6a-5** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

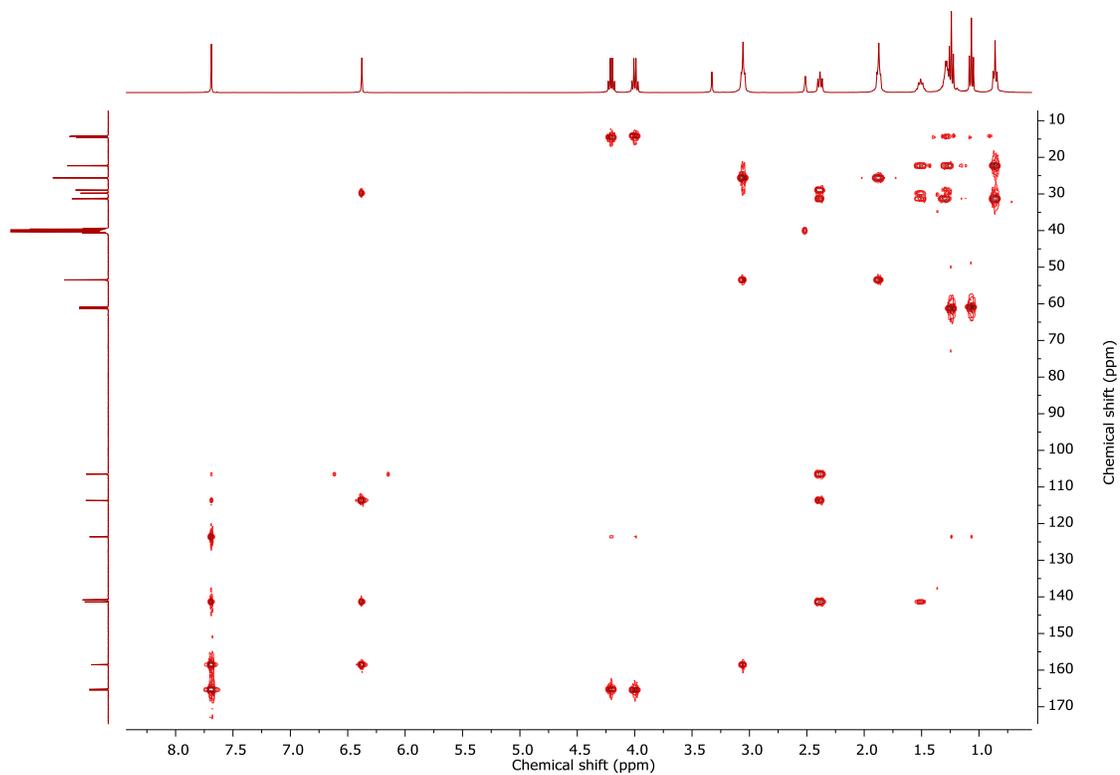


Рисунок 2.26 – Спектр  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC тиофена **6a-5** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

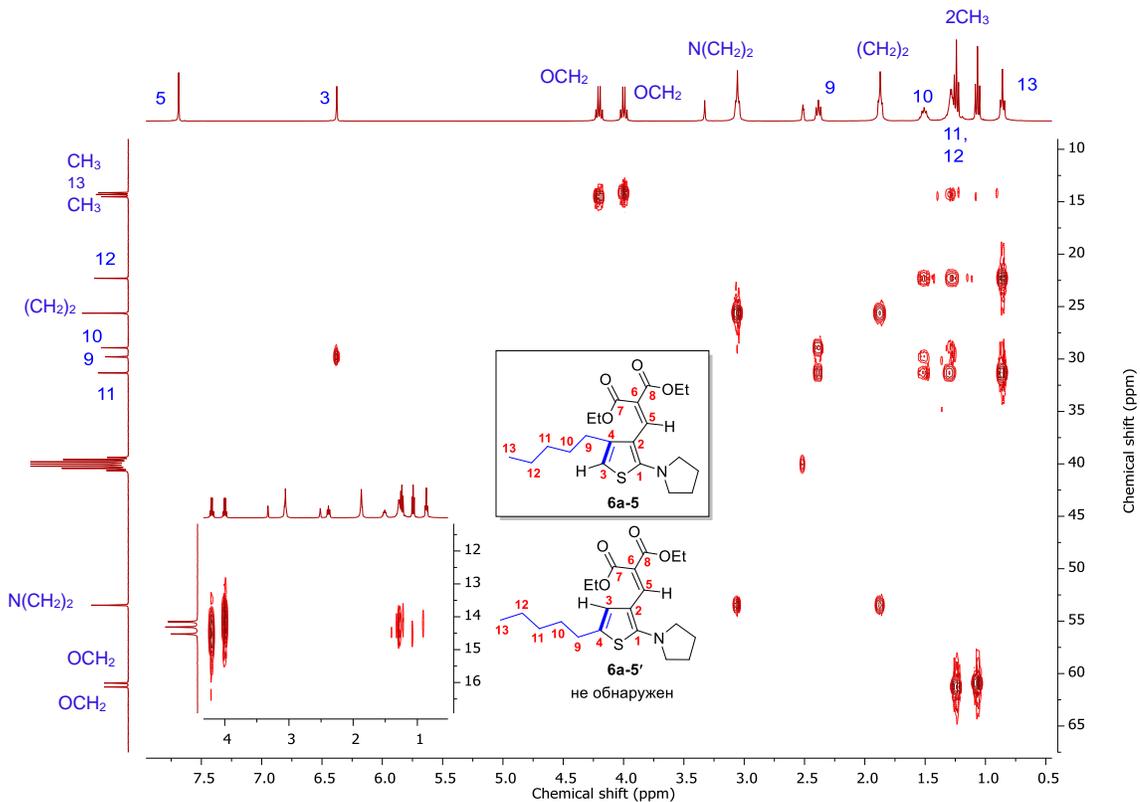


Рисунок 2.27 – Увеличенный фрагмент спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC тиофена **6a-1** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

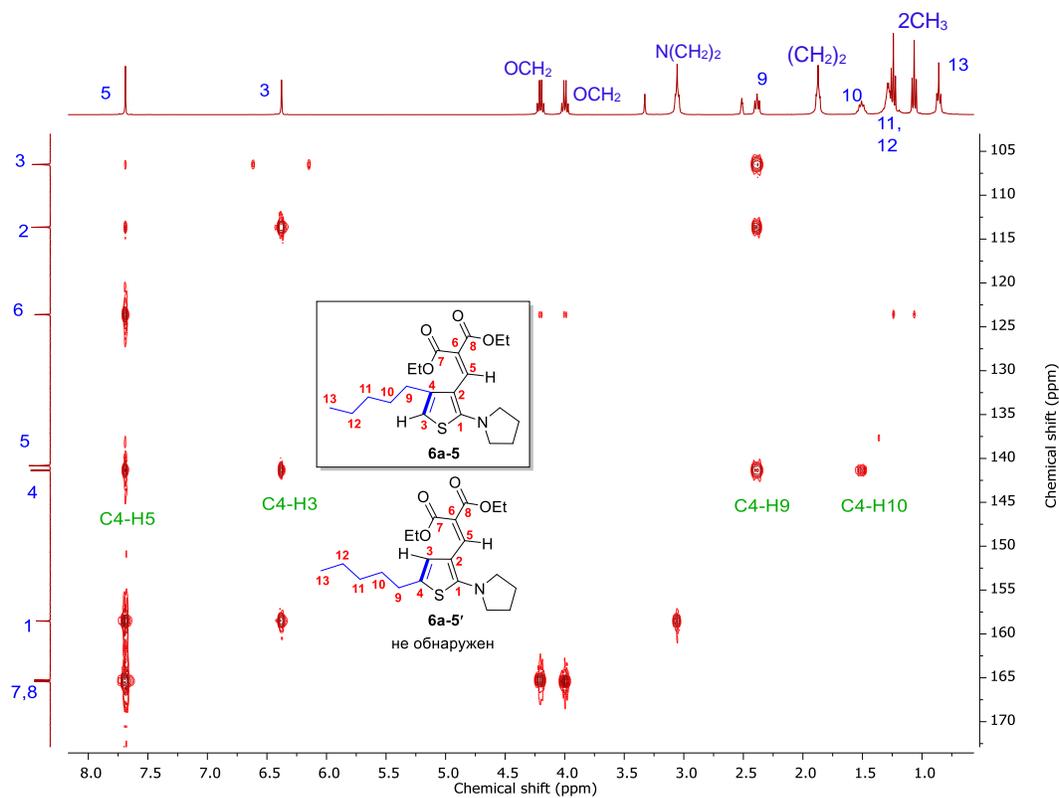


Рисунок 2.28 – Увеличенный фрагмент спектра  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC тиофена **6a-1** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )

Углерод	Протон						
	5	3	OCH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub>	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	9	10
9		✓					✓
3	✓					✓	
2	✓	✓				✓	
6	✓						
5							
4	✓	✓				✓	✓
1	✓	✓			✓		
7,8	✓		✓	✓			

Если бы алкильный заместитель находился в позиции C5 тиафена (тиофен **6a-5'**), то углерод C5 коррелировал бы с протоном H3, а углерод C3 взаимодействовал бы с винильным протоном H5. Однако углерод C5 не имеет каких-либо корреляций, а углерод C3 имеет сильную корреляцию только с H9 и крайне слабую корреляцию с H5. Кроме этого, углерод C4 взаимодействует одновременно с обоими протонами H3 и H5, указывая на то, что алкильная группа находится в позиции C4, и продукт имеет структуру 2,3,4-тризамещенного тиафена **6a-5**.

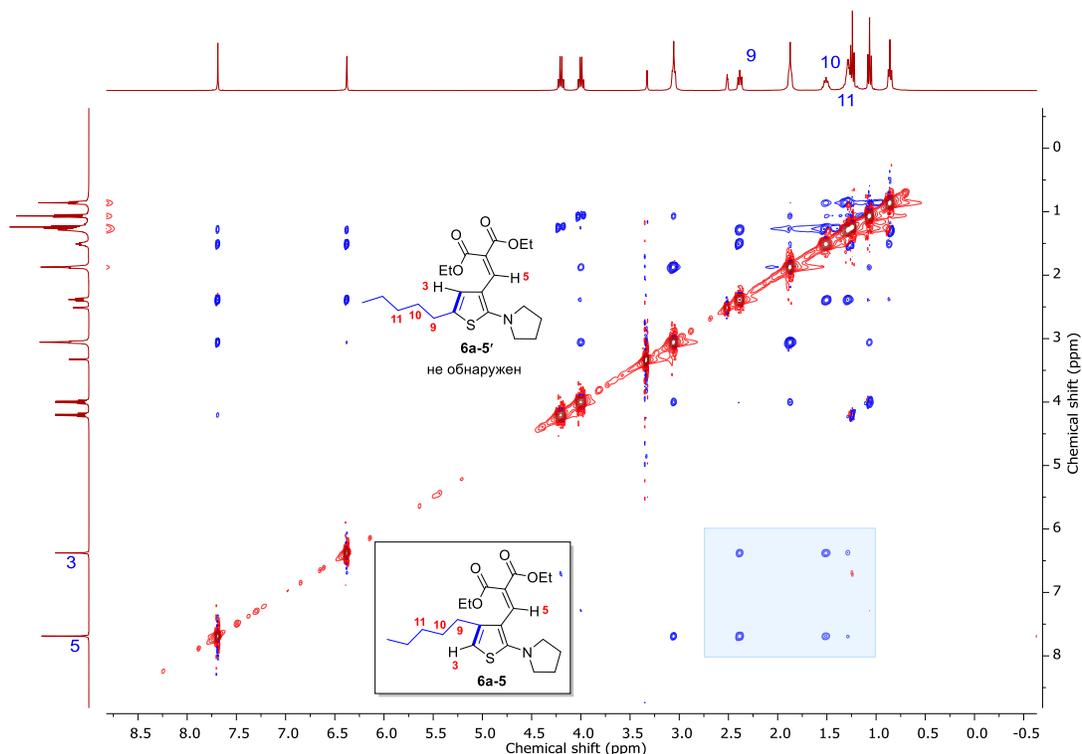


Рисунок 2.29 – Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY тиафена **6a-5** (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

Эксперимент  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY выявил корреляции алкильного заместителя (H9, H10, H11) как с винильными, так и с тиофеновыми протонами, что также подтверждает образование 2,3,4-замещенного тиофена **6a-5**.

Таким образом, эксперименты по двумерной спектроскопии ЯМР подтверждают образование C4-замещенного региоизомера и согласуются с ранее сделанным выводом в случае тиофена **6a-1**.

## 2.5. Ограничения межмолекулярной трансформации в тиофены

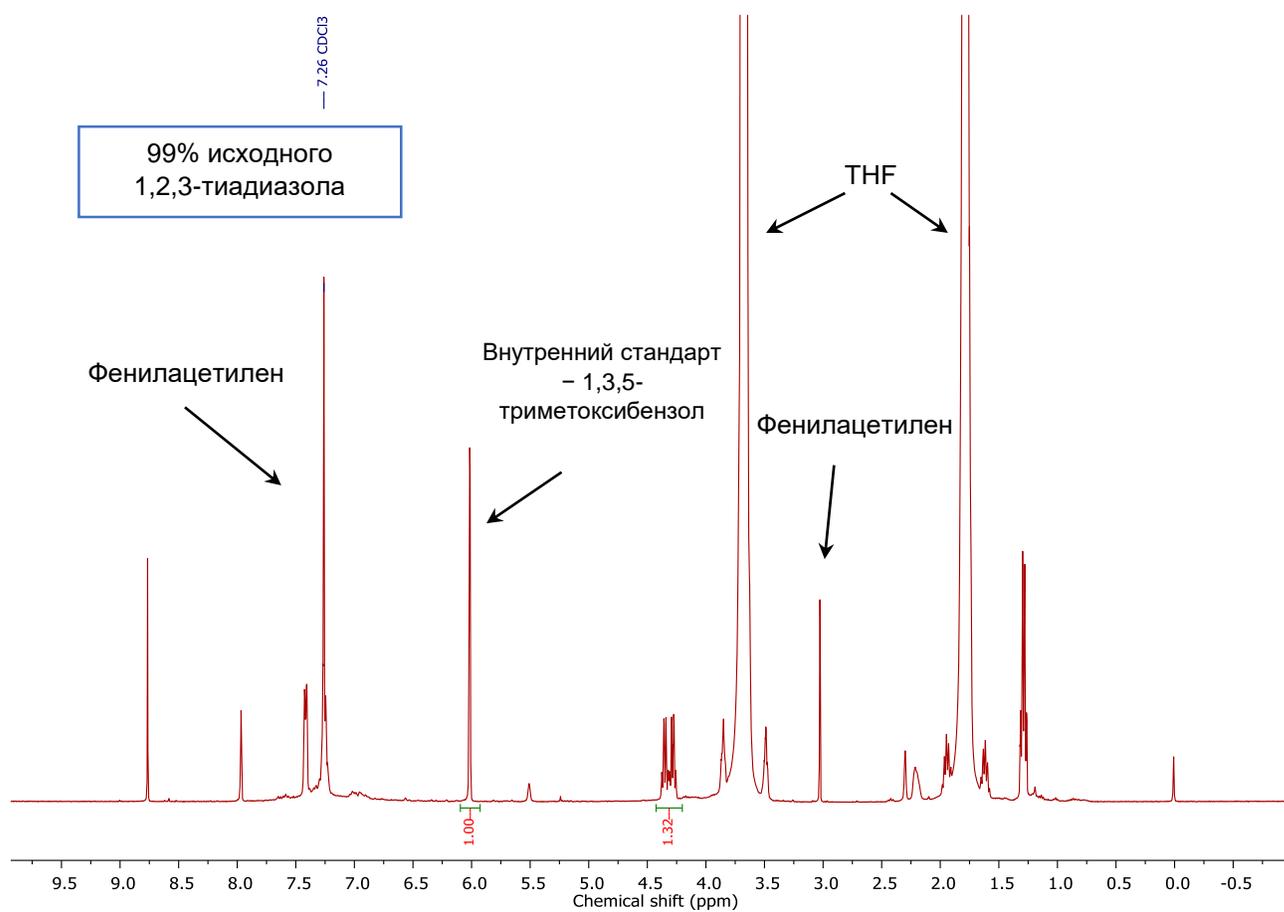
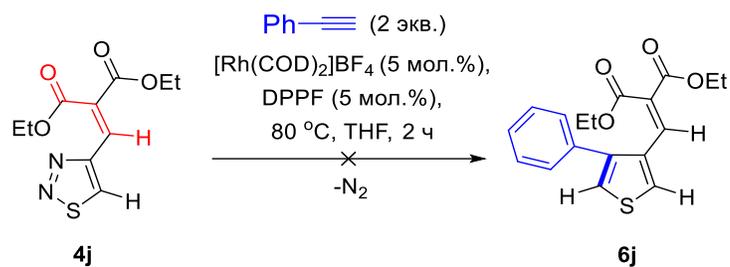


Рисунок 2.30 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси **4j** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

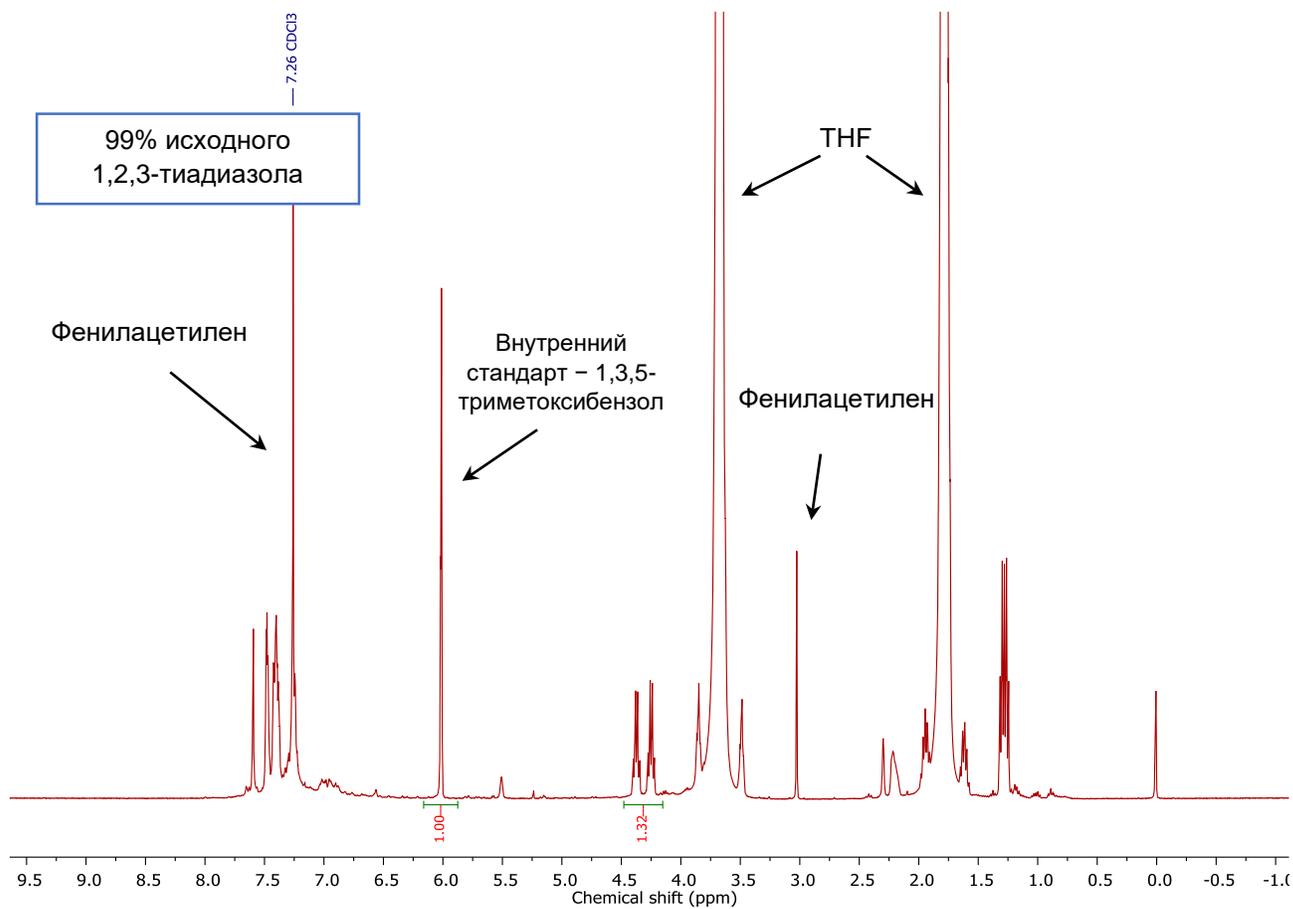
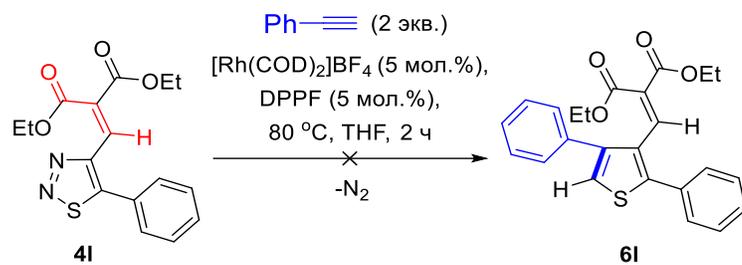
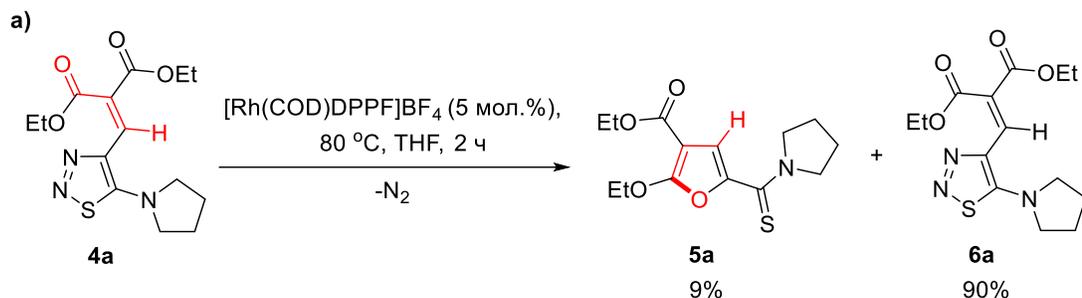


Рисунок 2.31 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **4I** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 2.6. Механистическое исследование влияния DPPF лиганда на трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазолов



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[Rh(COD)DPPF]BF_4$  (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в вialу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании в течение 2 часов. По истечении 2 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1H$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта и масс-спектрометрии высокого разрешения (спектры приведены ниже).

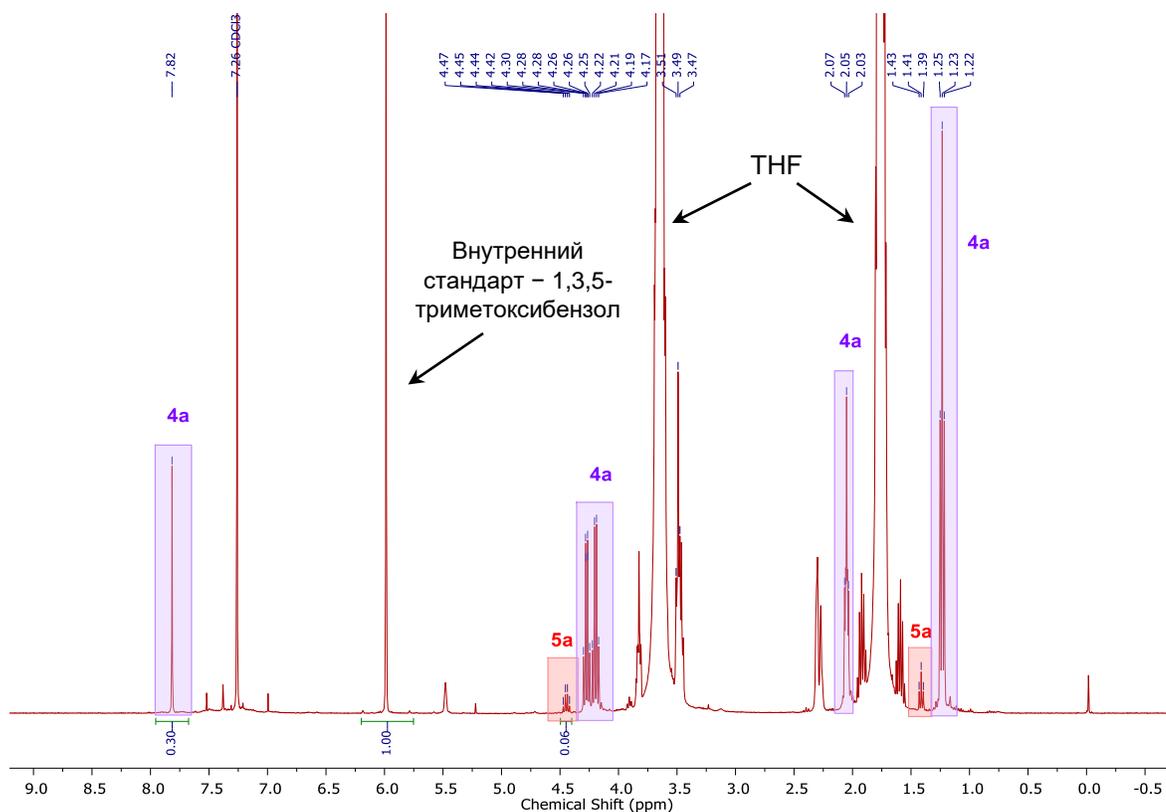


Рисунок 2.32 – Спектр  $^1H$  ЯМР реакционной смеси **a**) (400 MHz,  $CDCl_3$ )

211208\_RM3\_100-1500\_Positive\_1 #1-58 RT: 0.01-0.50 AV: 58 NL: 4.27E8  
T: FTMS +p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]

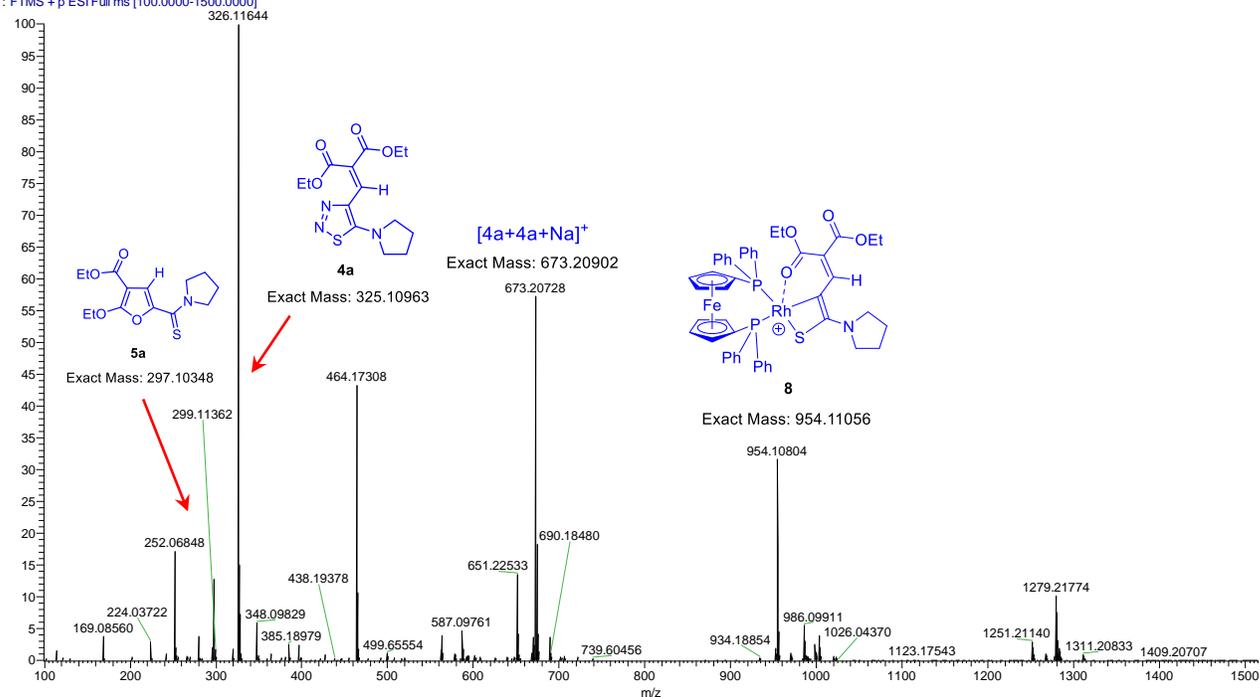


Рисунок 2.33 – Масс-спектр высокого разрешения реакционной смеси а)

211208\_RM3\_100-1500\_Positive\_1 #1-58 RT: 0.01-0.50 AV: 58 NL: 4.36E7  
T: FTMS +p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]

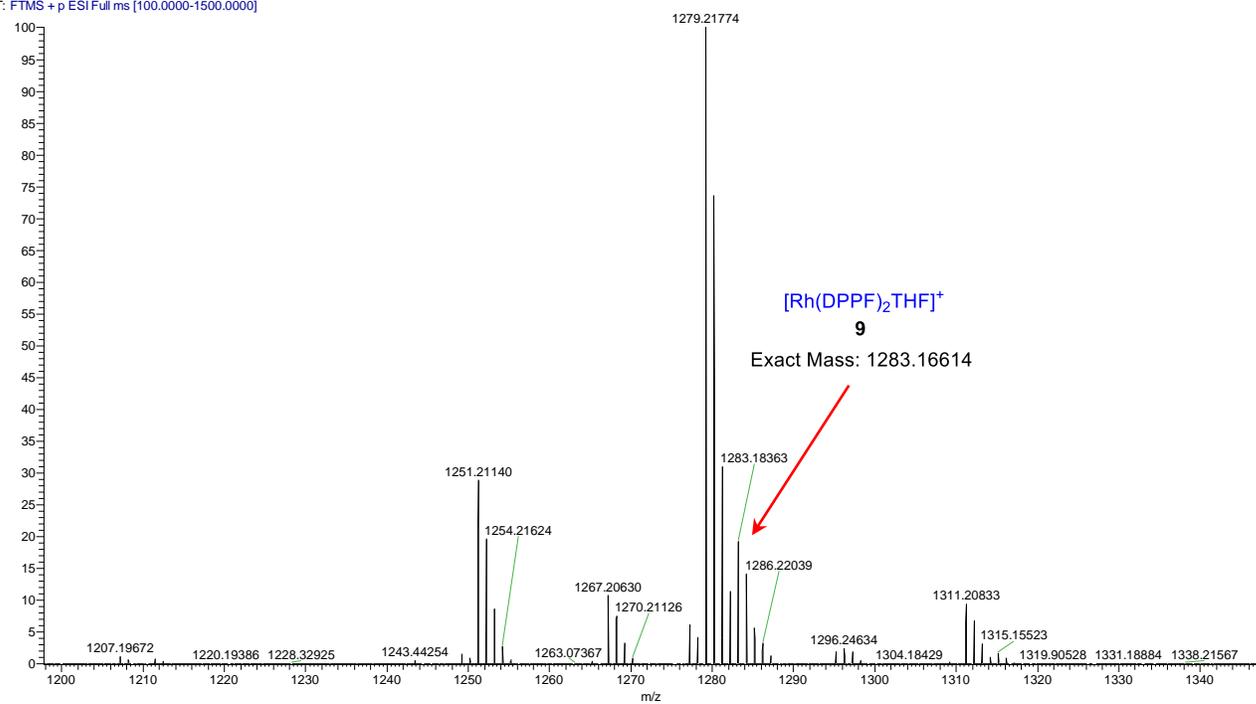
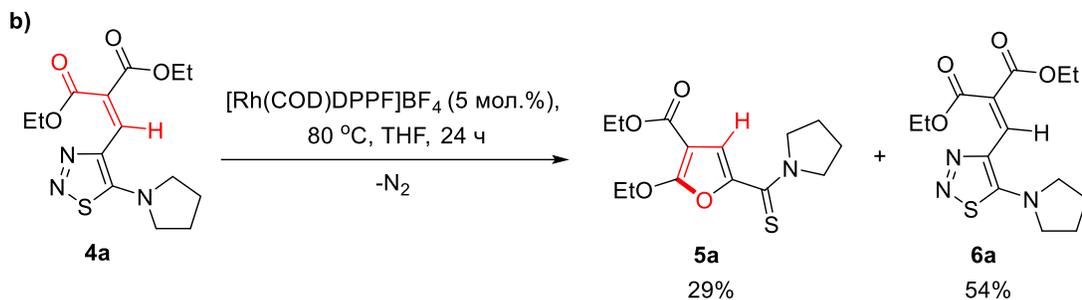


Рисунок 2.34 – Фрагмент масс-спектра высокого разрешения реакционной смеси а)



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[Rh(COD)DPPF]BF_4$  (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °C металлический блок при перемешивании в течение 24 часов. По истечении 24 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1H$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта (спектр приведен ниже).

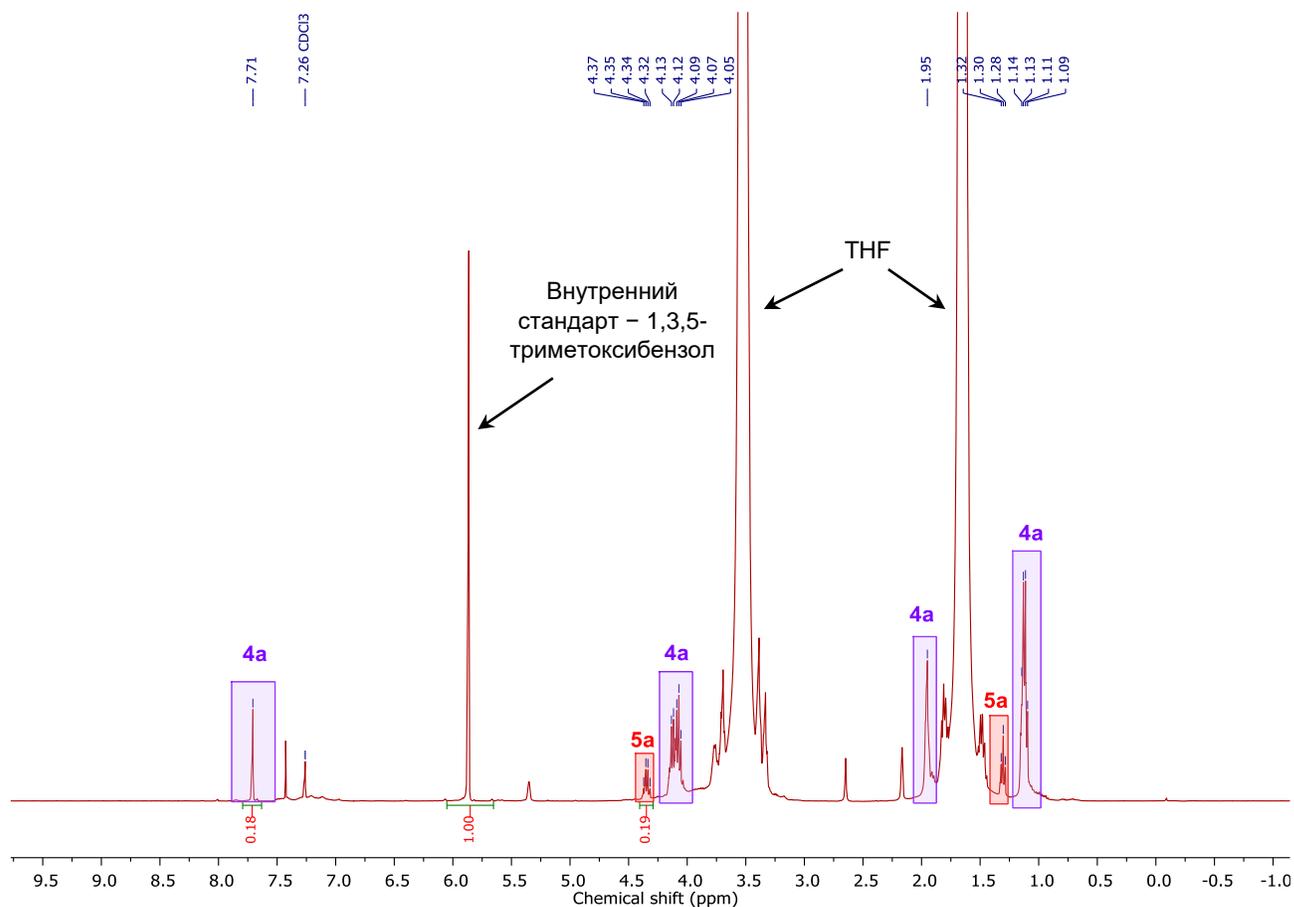


Рисунок 2.35 – Спектр  $^1H$  ЯМР реакционной смеси **b**) (400 MHz,  $CDCl_3$ )



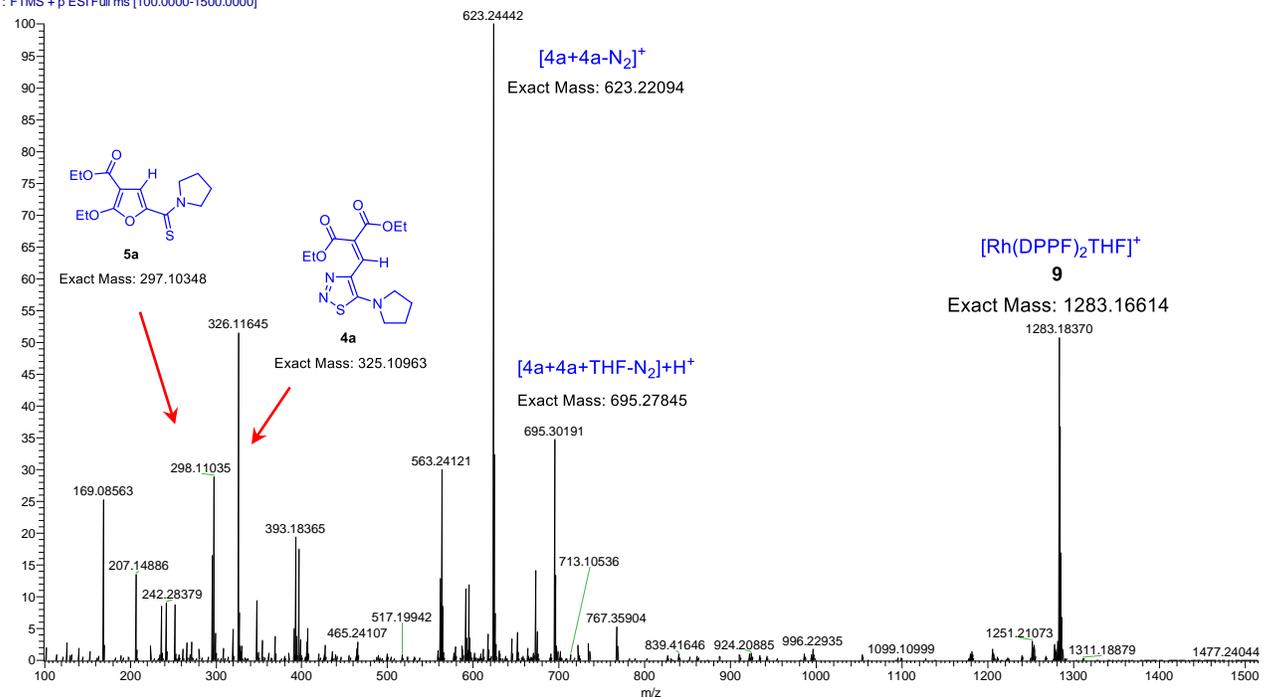
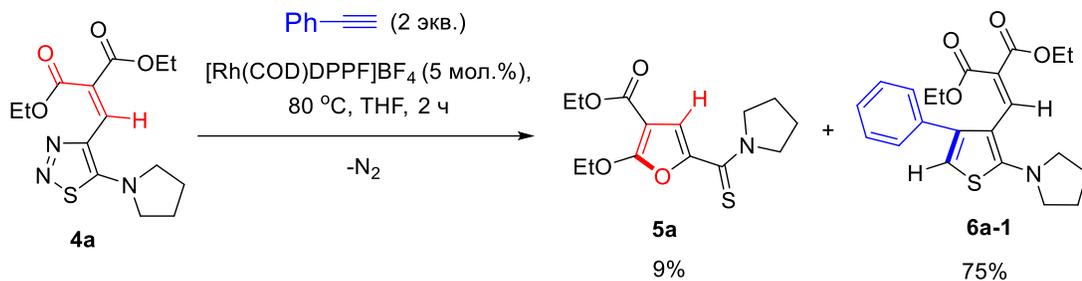


Рисунок 2.37 – Масс-спектр высокого разрешения реакционной смеси с)



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в вialу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании в течение 2 часов. По истечении 2 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта и масс-спектрометрии высокого разрешения (спектры приведены ниже).

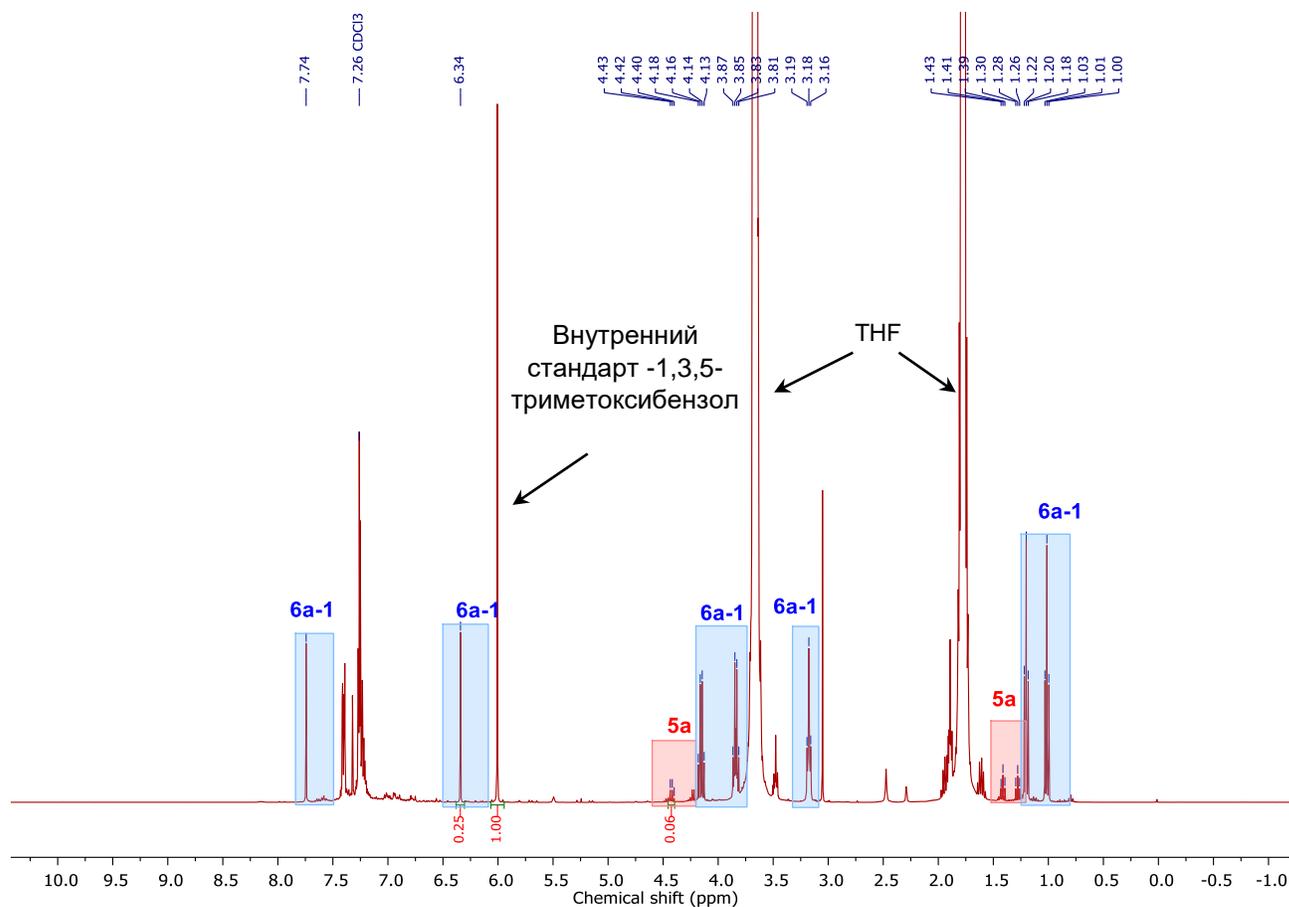
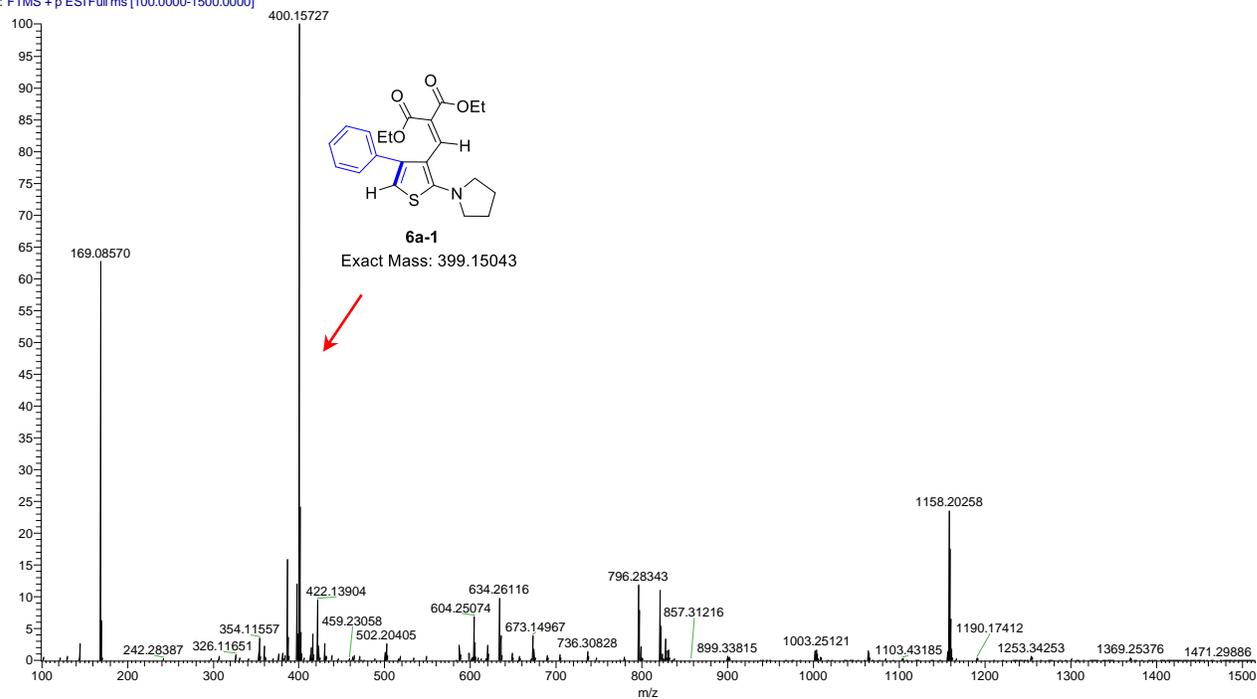
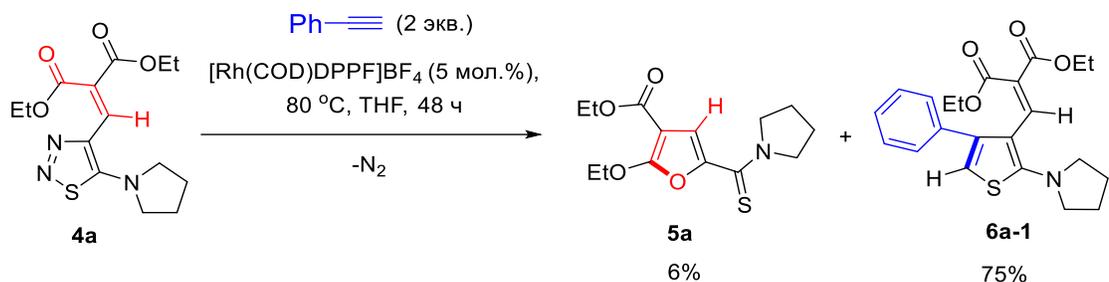


Рисунок 2.38 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **d**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

211208\_RM4\_100-1500\_Positive\_1 #1-58 RT: 0.01-0.50 AV: 58 NL: 2.80E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]



**Рисунок 2.39** – Масс-спектр высокого разрешения реакционной смеси **d**)



Условия реакции: **4a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.) и  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{DPPF}]\text{BF}_4$  (0.005 ммоль, 5 мол.%) были помещены в вialу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании в течение 48 часов. По истечении 48 часов реакционная смесь была проанализирована с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта и масс-спектрометрии высокого разрешения (спектры приведены ниже).

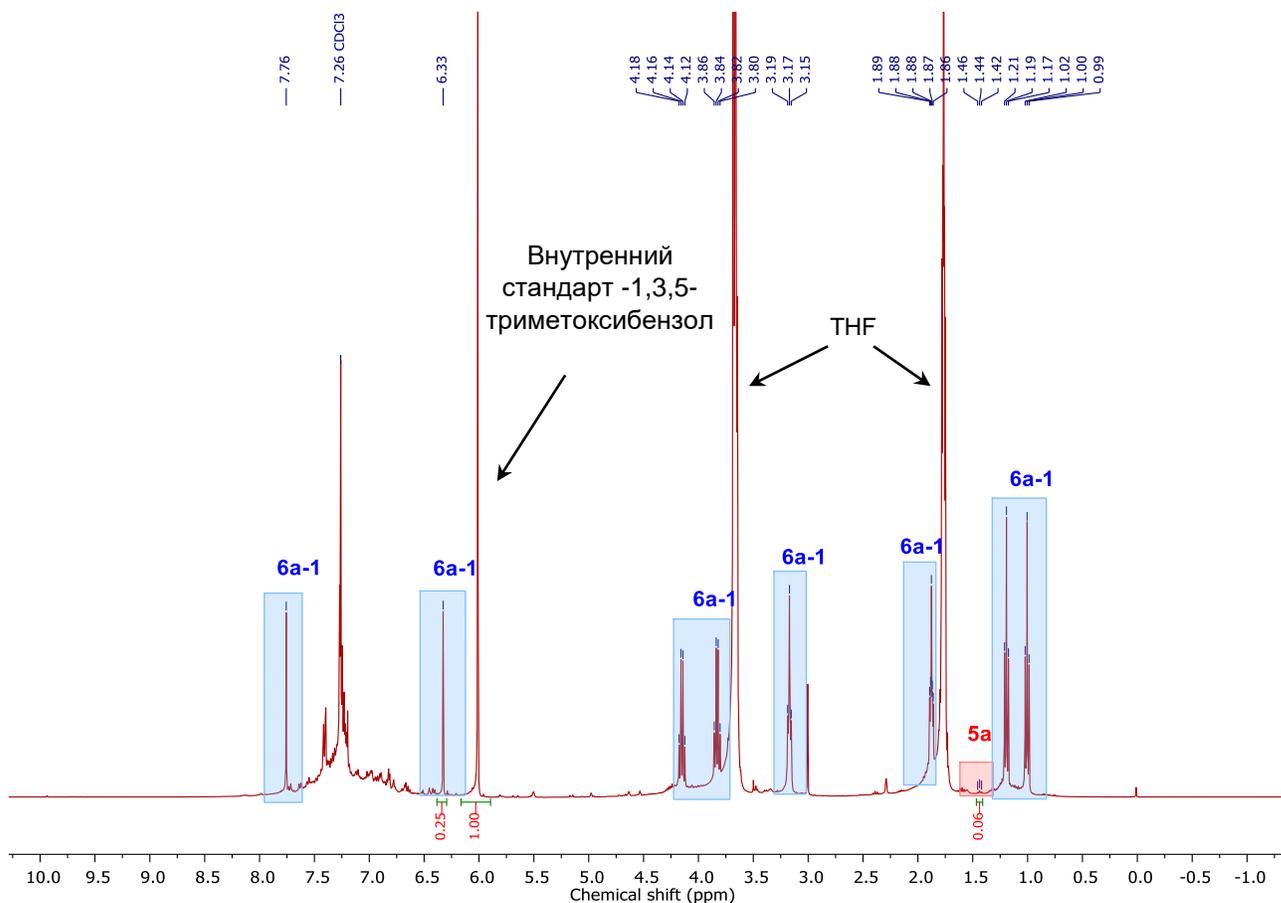


Рисунок 2.40 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **e** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

220120\_Intr.48h\_MT\_100-1500\_Positive\_methanol#1 RT: 0.00 AV: 1 NL: 9.90E8  
T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-1500.0000]

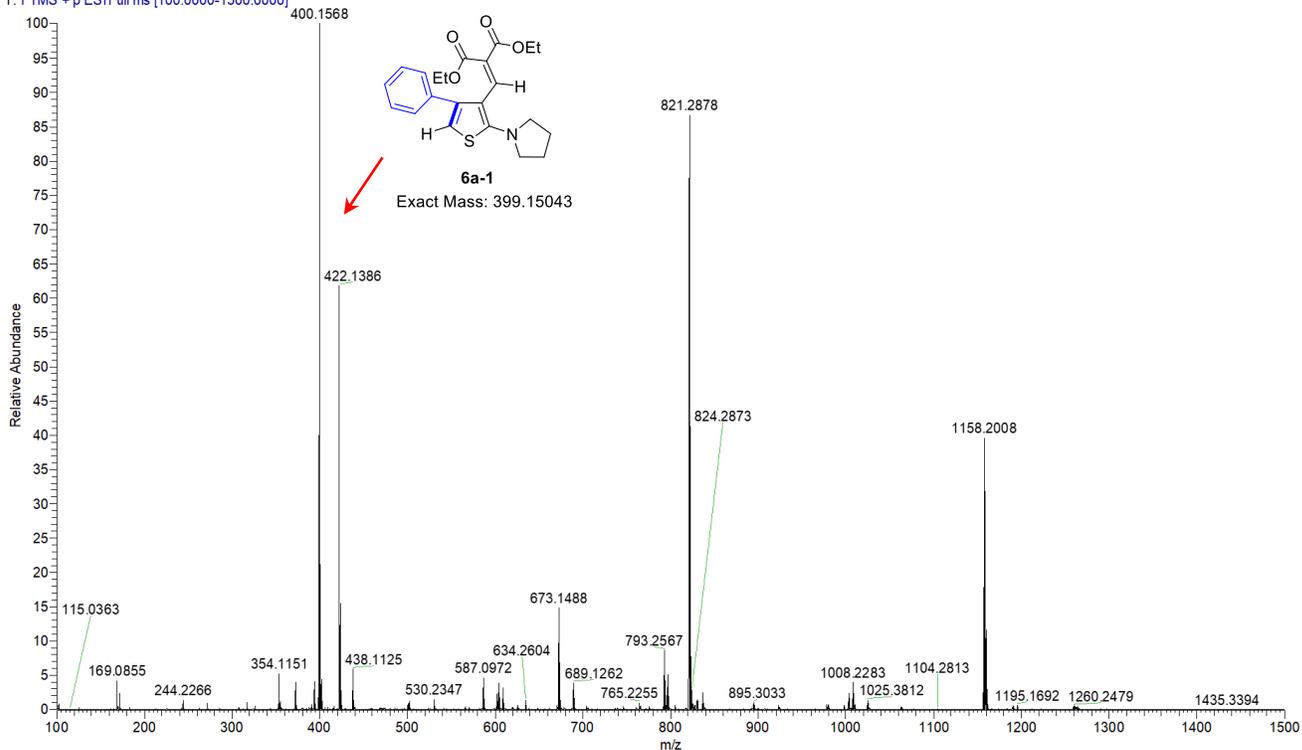


Рисунок 2.41 – Масс-спектр высокого разрешения реакционной смеси **е)**

## 2.7. Характеристика циклометаллированного комплекса Rh(III) 10

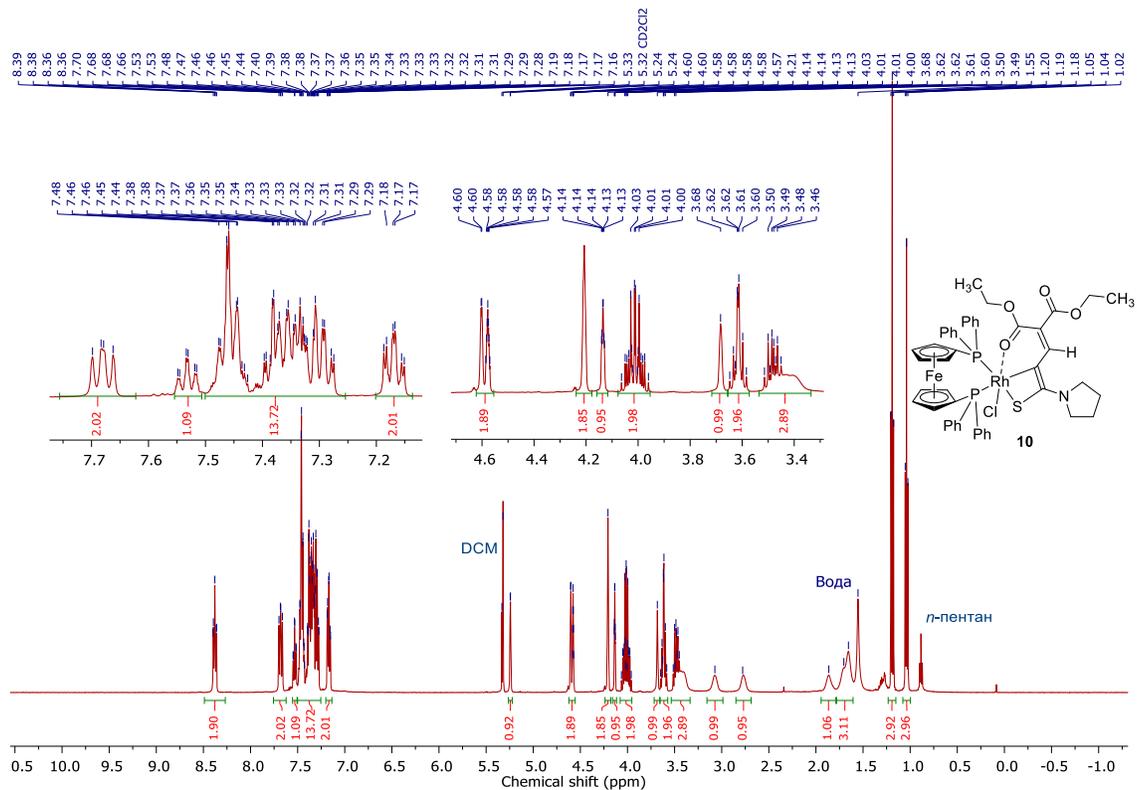


Рисунок 2.42 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР комплекса **10** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

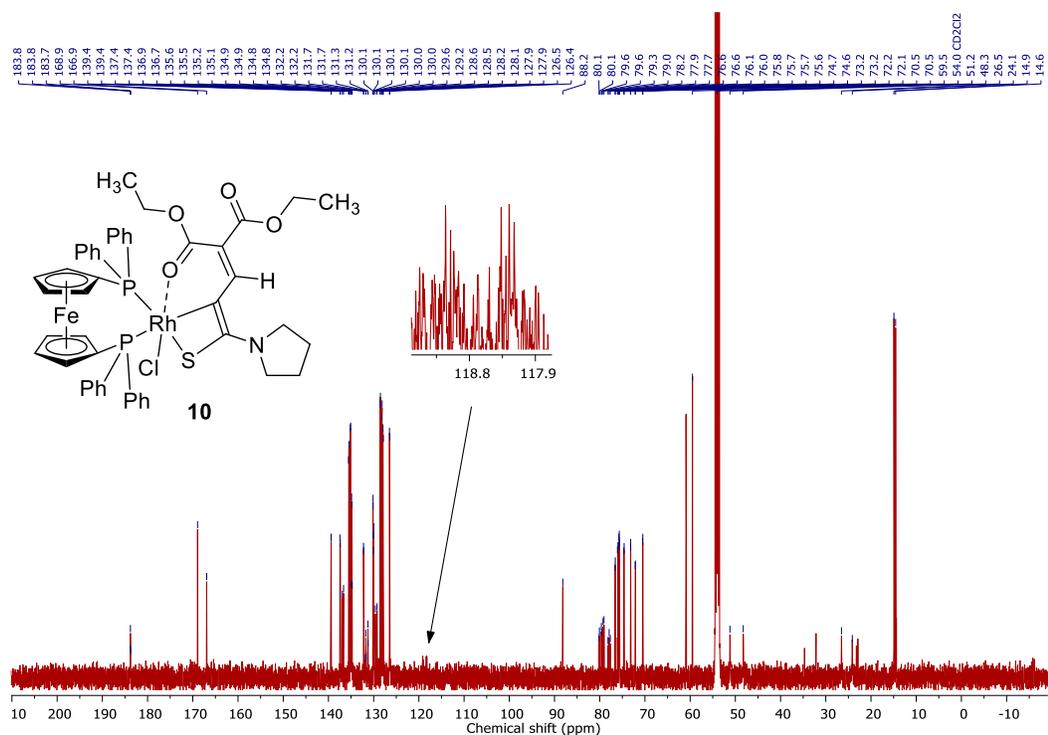


Рисунок 2.43 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР комплекса **10** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

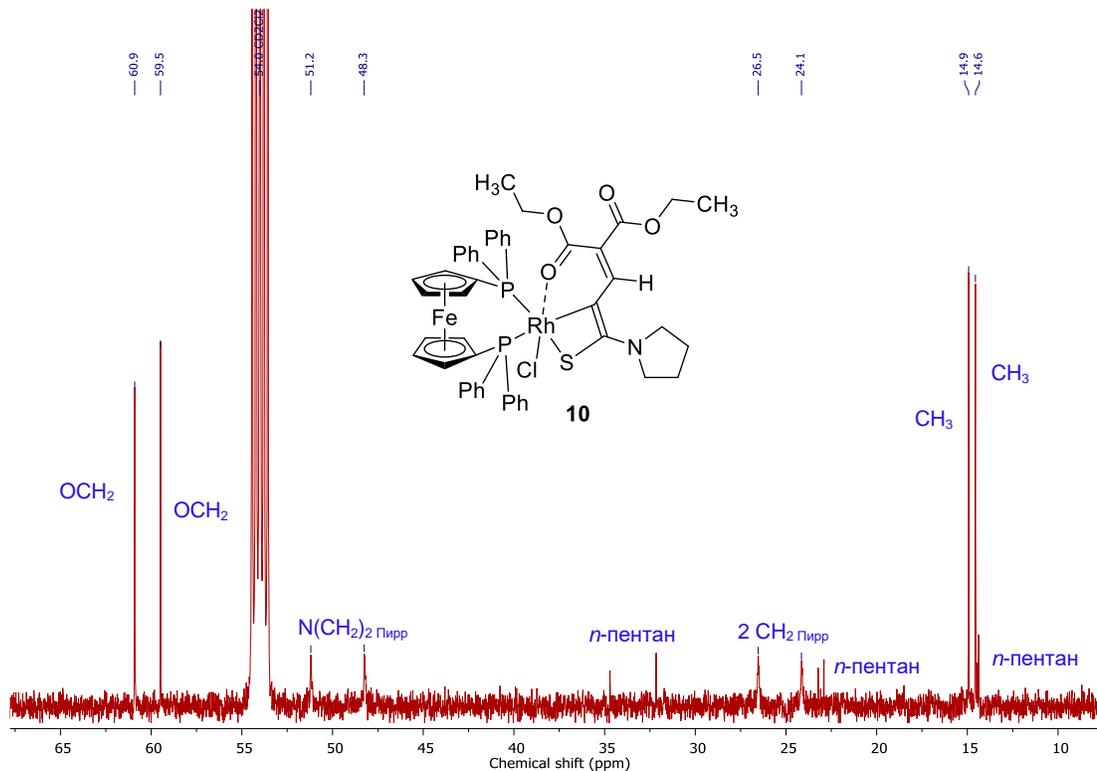


Рисунок 2.44 – Увеличенный фрагмент спектра  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР комплекса **10** (126 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

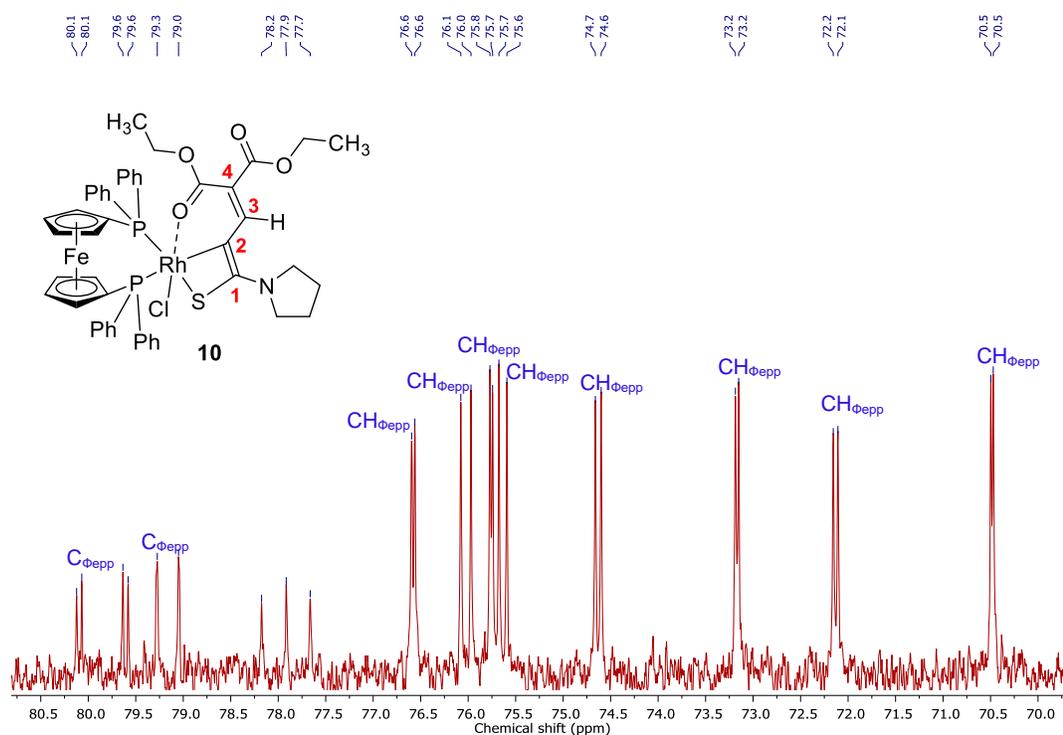


Рисунок 2.45 – Увеличенный фрагмент спектра  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР комплекса **10** (126 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

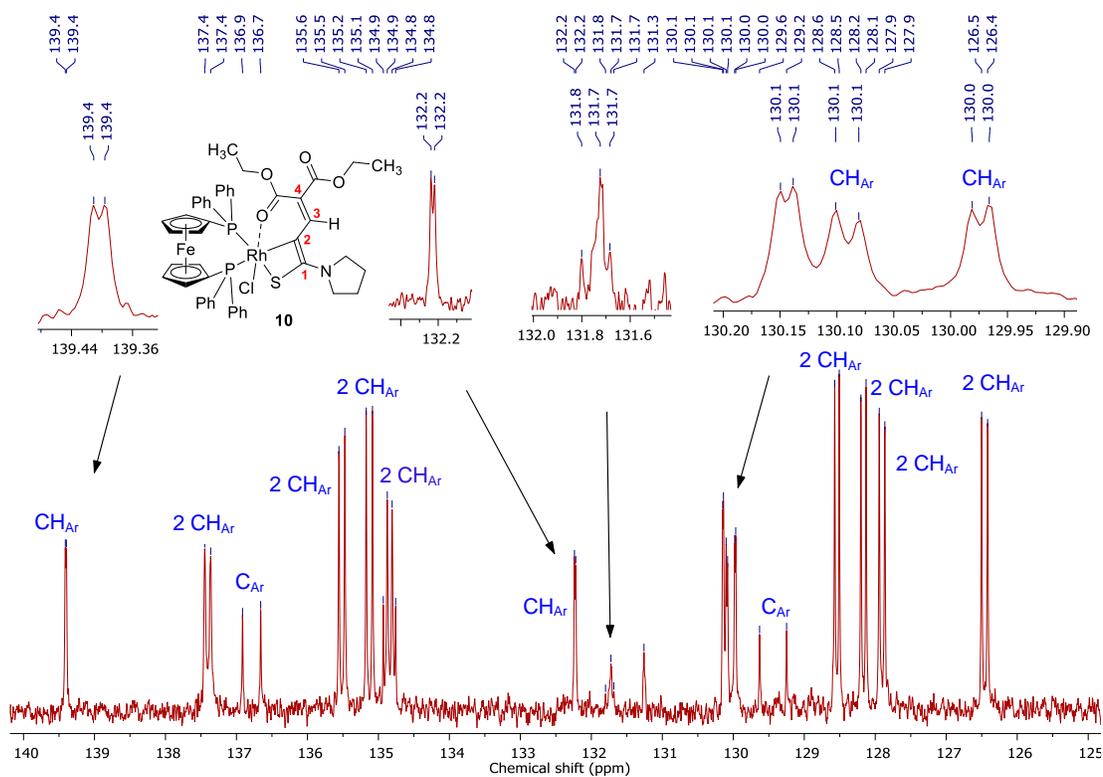


Рисунок 2.46 – Увеличенный фрагмент спектра  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР комплекса **10** (126 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

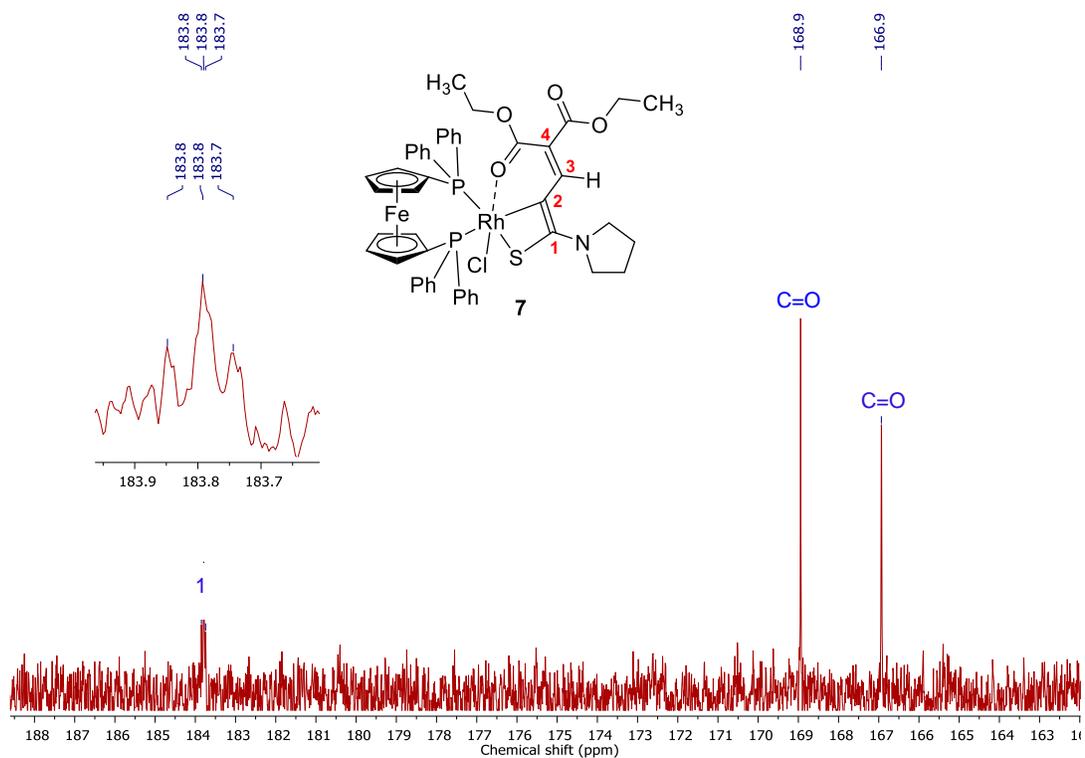


Рисунок 2.47 – Увеличенный фрагмент спектра  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР комплекса **10** (126 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

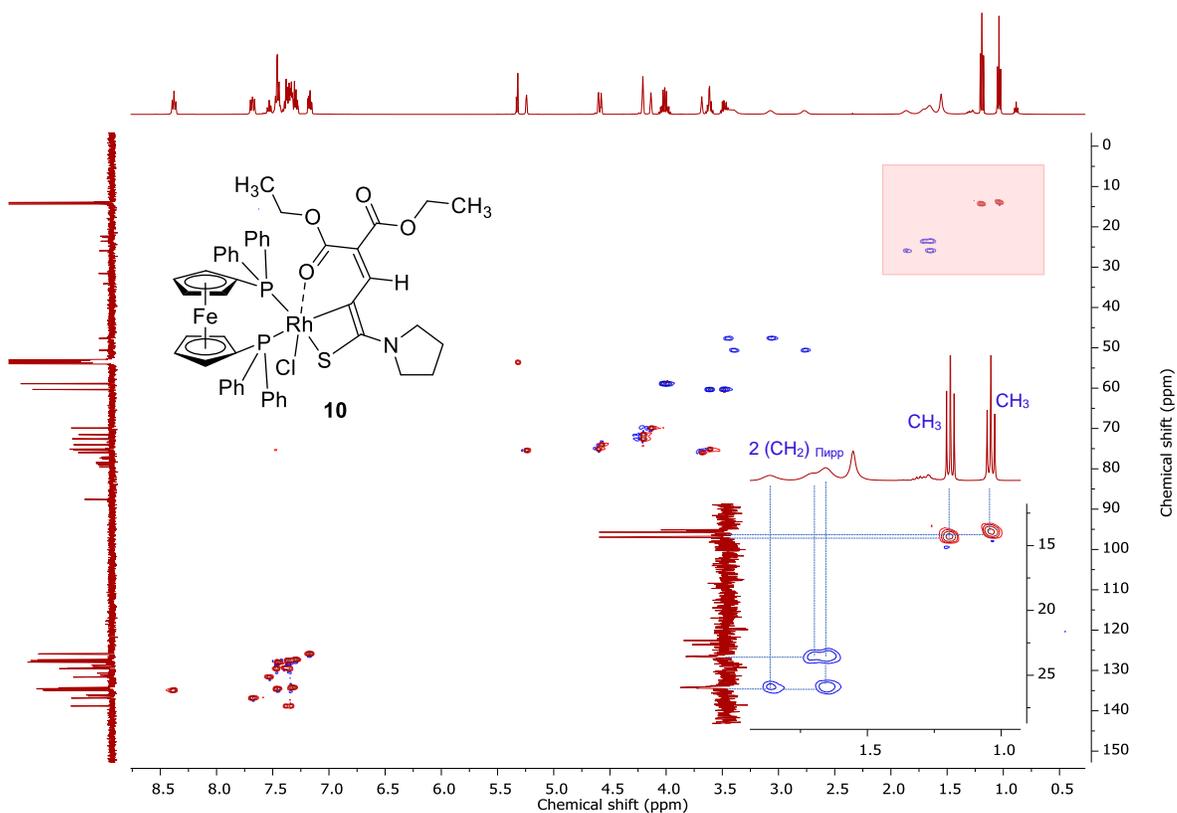


Рисунок 2.48 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

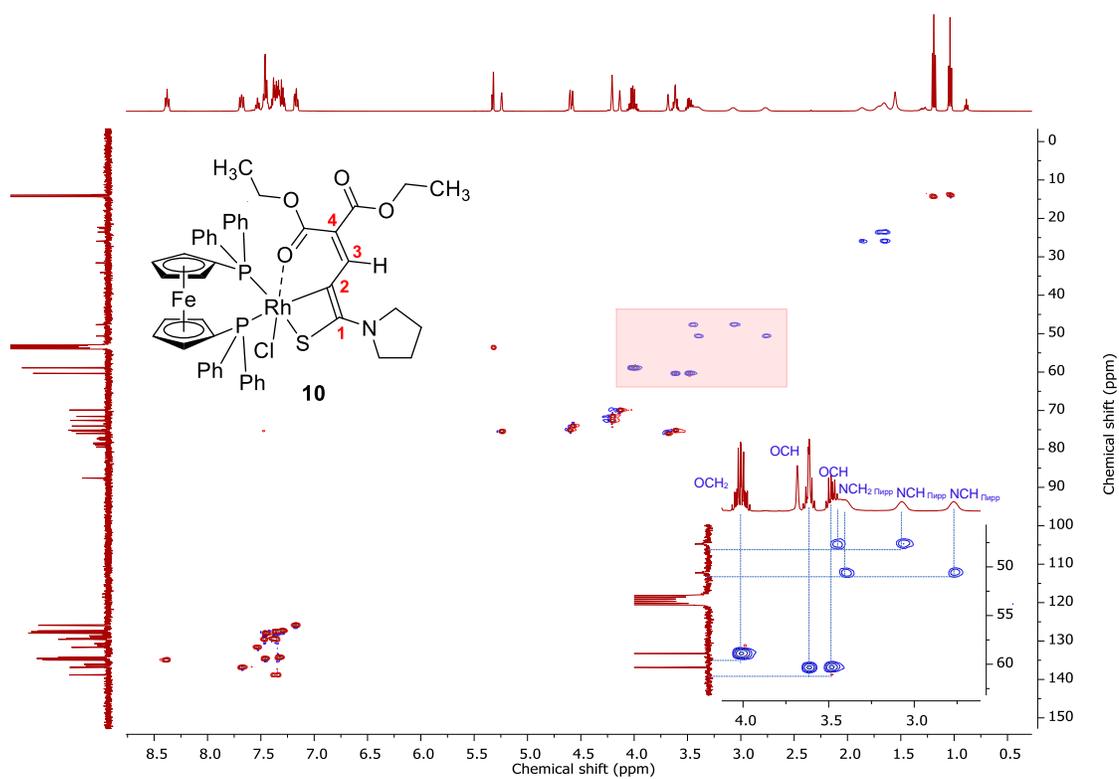


Рисунок 2.49 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

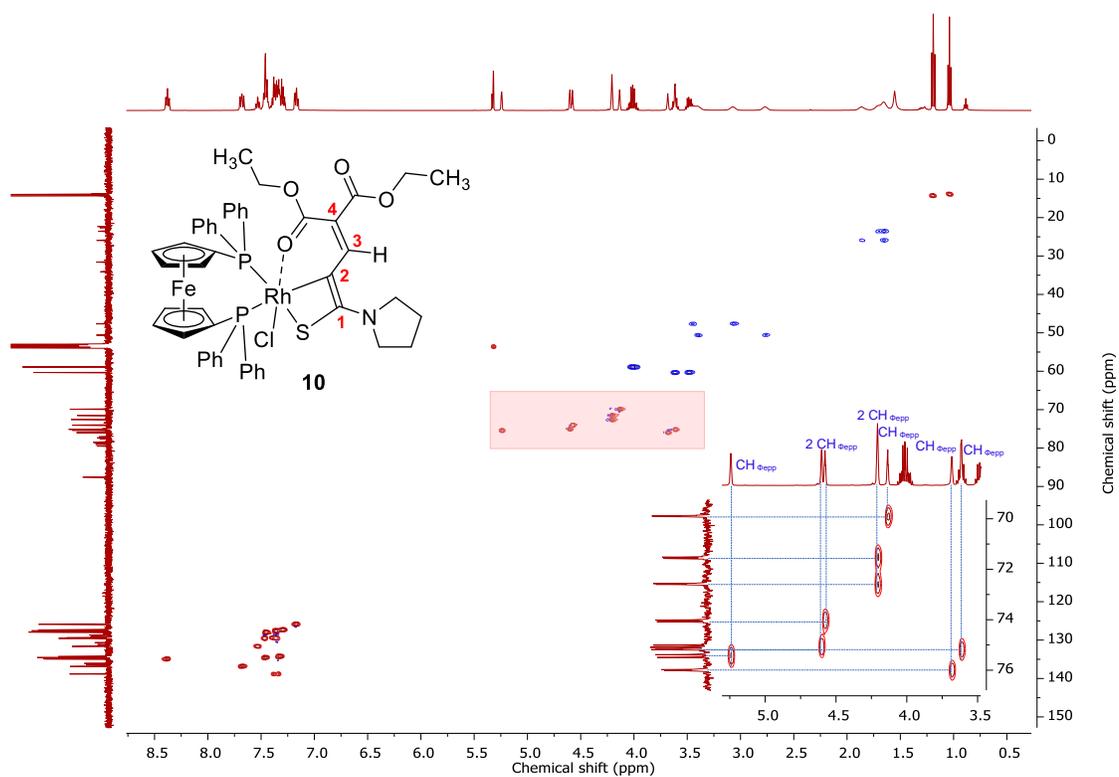


Рисунок 2.50 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

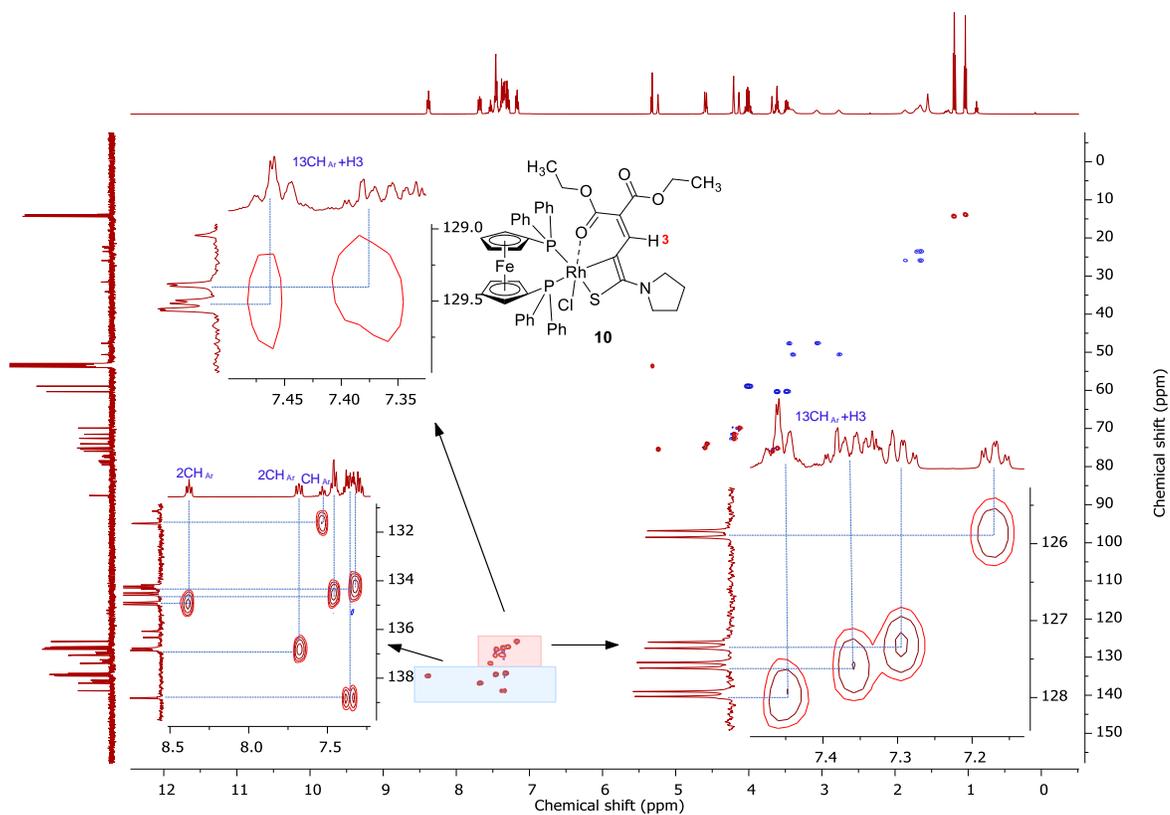


Рисунок 2.51 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектр комплекса **10** с увеличенными фрагментами (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

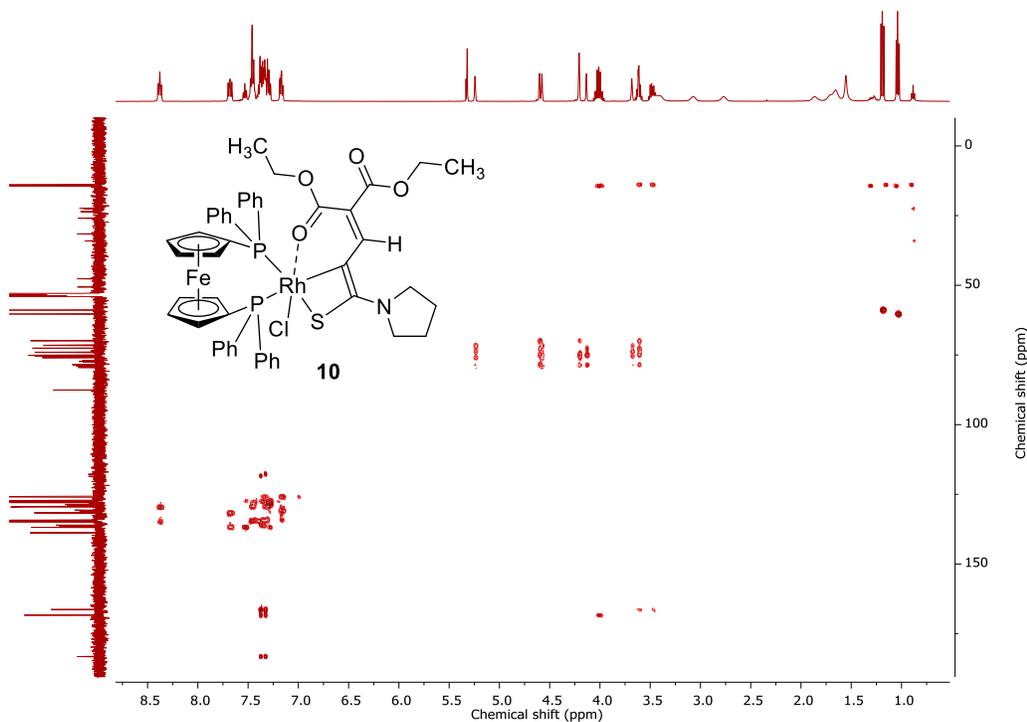


Рисунок 2.52 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC спектр комплекса **10** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

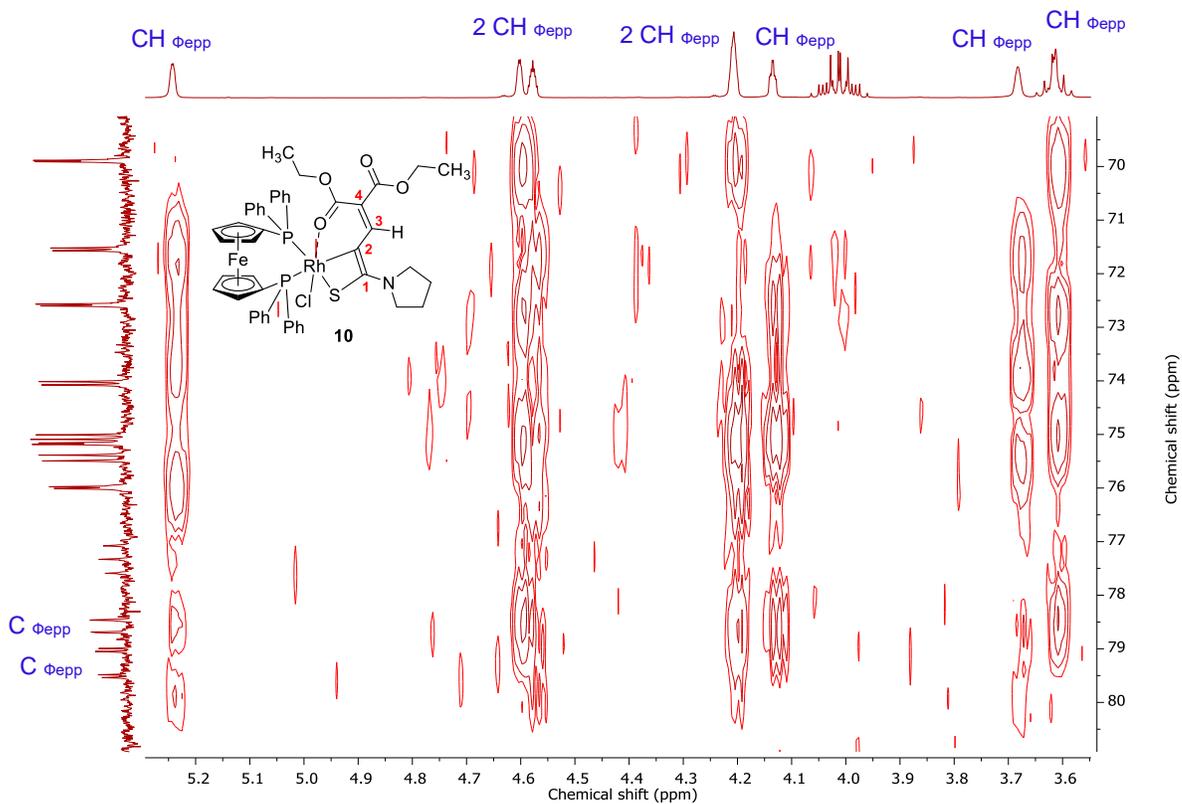


Рисунок 2.53 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

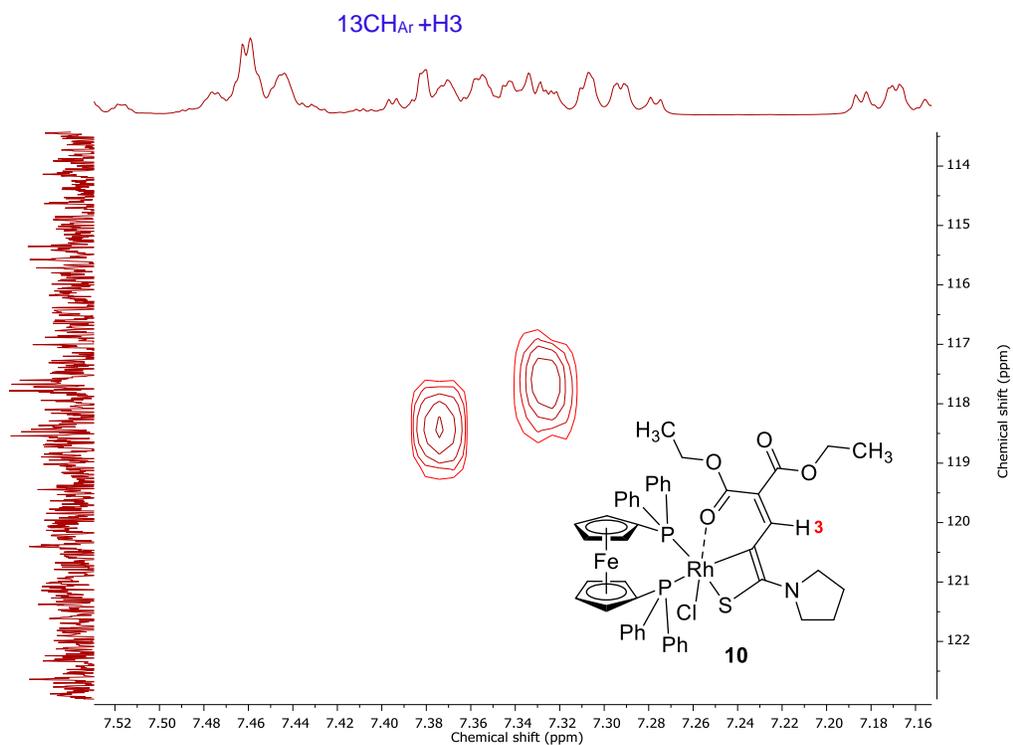


Рисунок 2.54 –  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

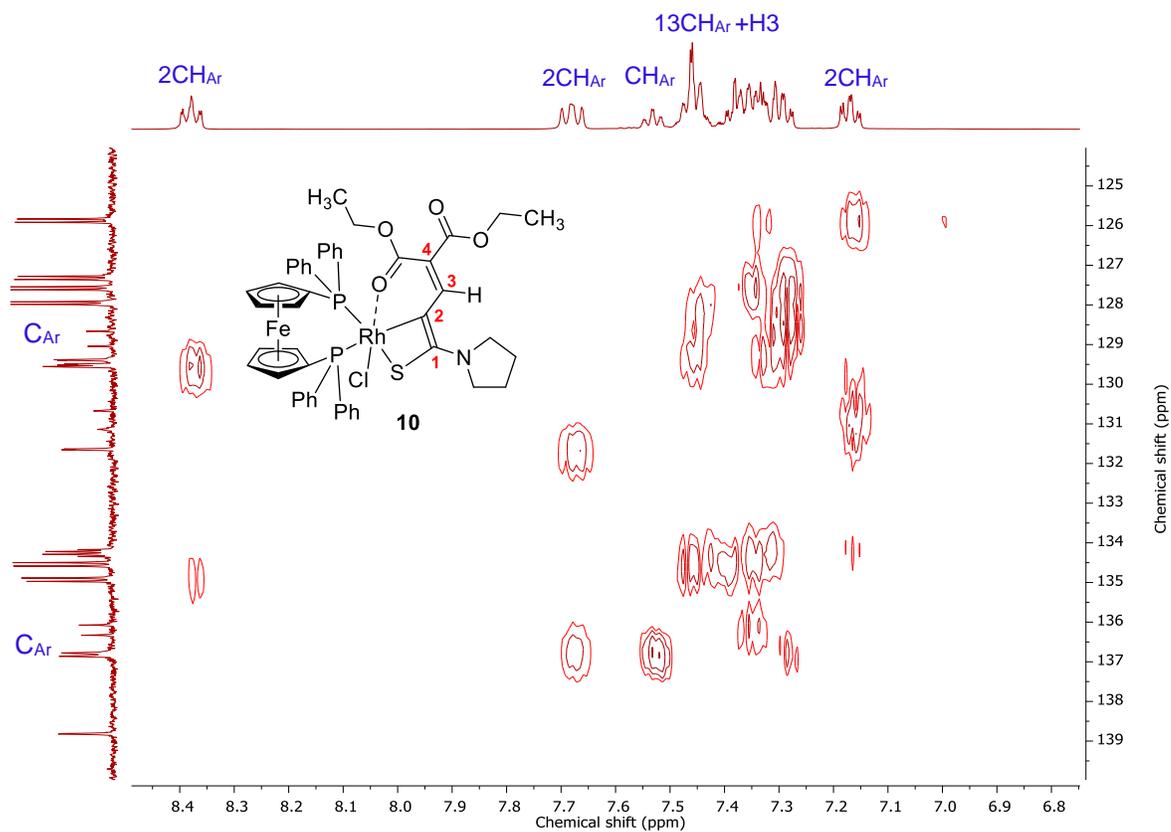


Рисунок 2.55 – <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

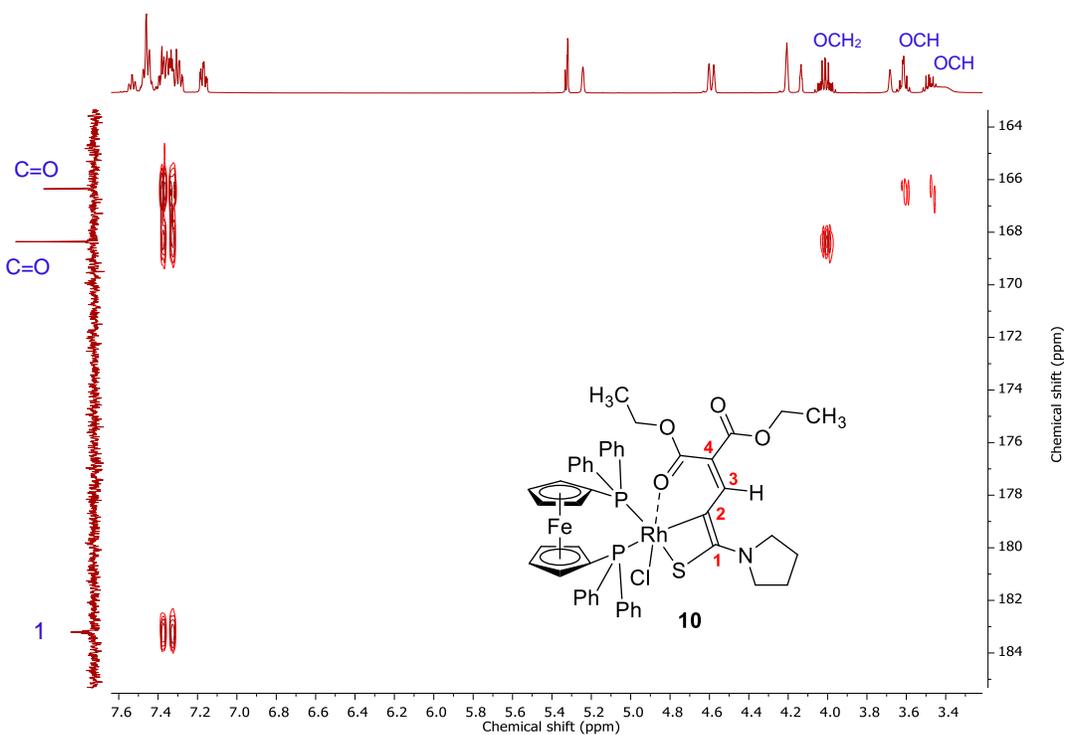


Рисунок 2.56 – <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC спектр комплекса **10** с увеличенным фрагментом (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

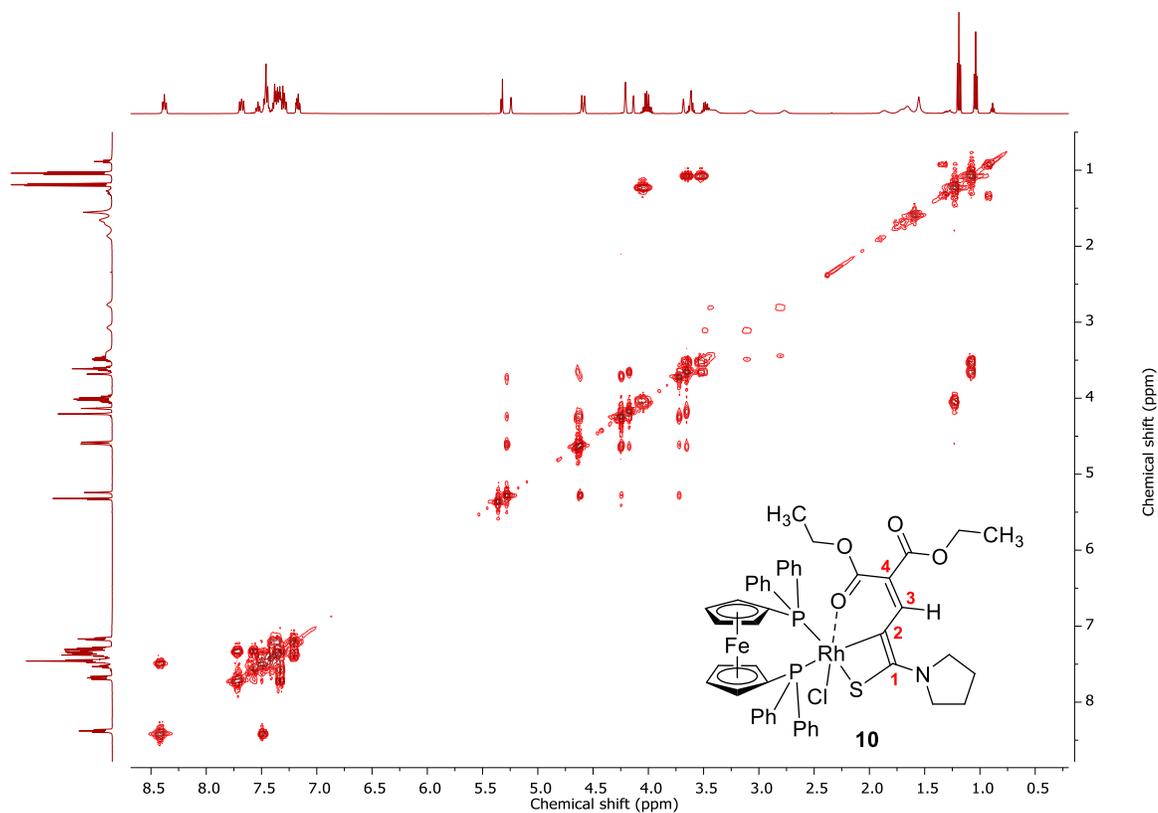


Рисунок 2.57 –  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY спектр комплексу **10** (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

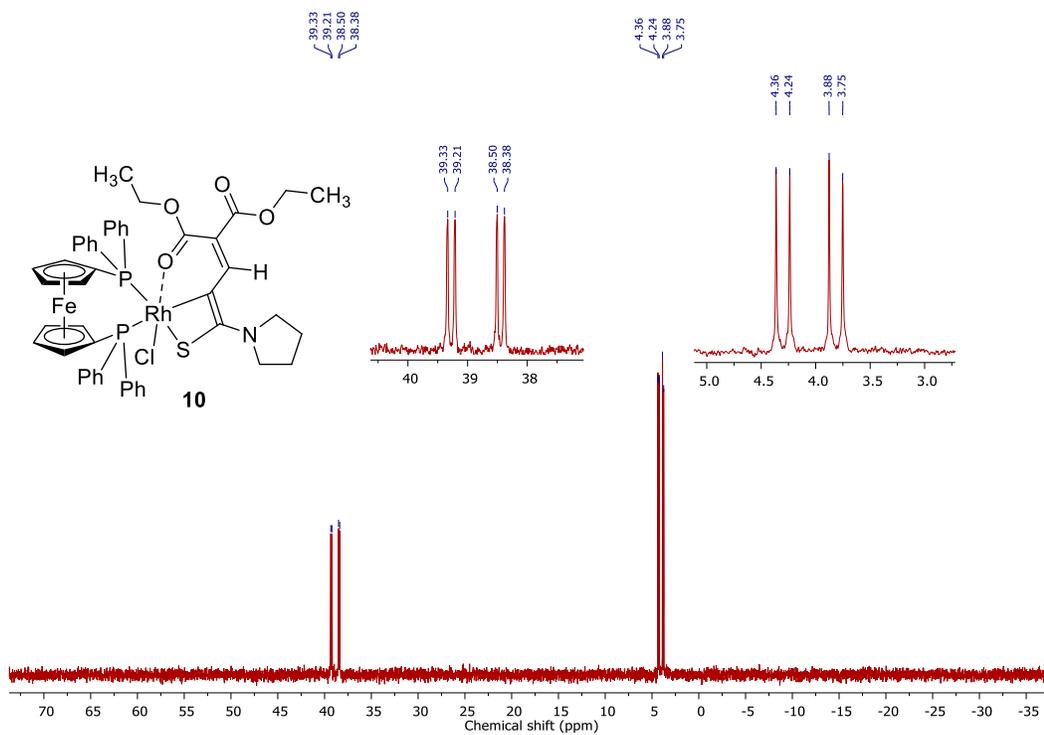


Рисунок 2.58 – Спектр  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ЯМР комплексу **10** (202 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )

2.8. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной массы, содержащей родиевый комплекс продукта **5a**

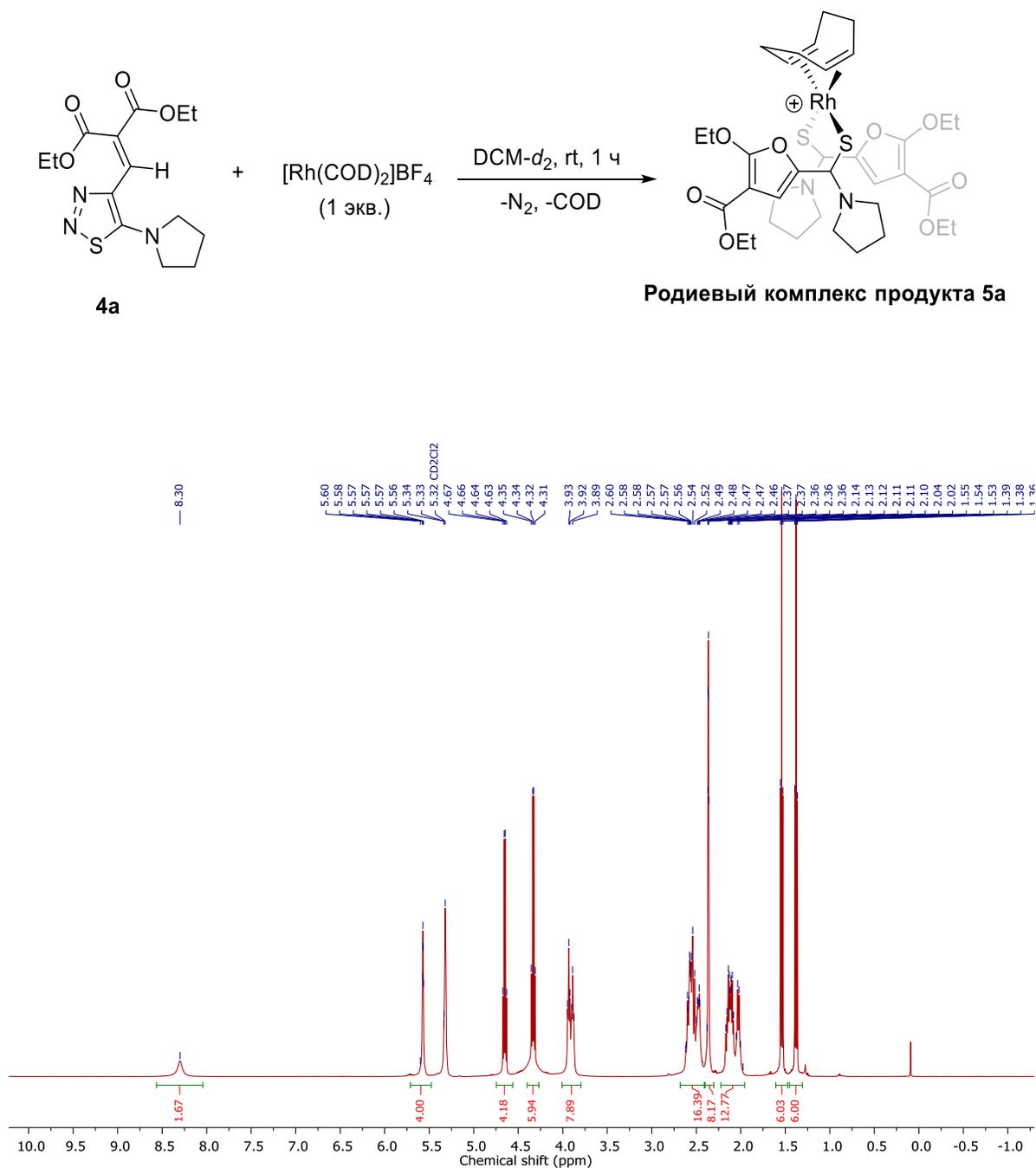
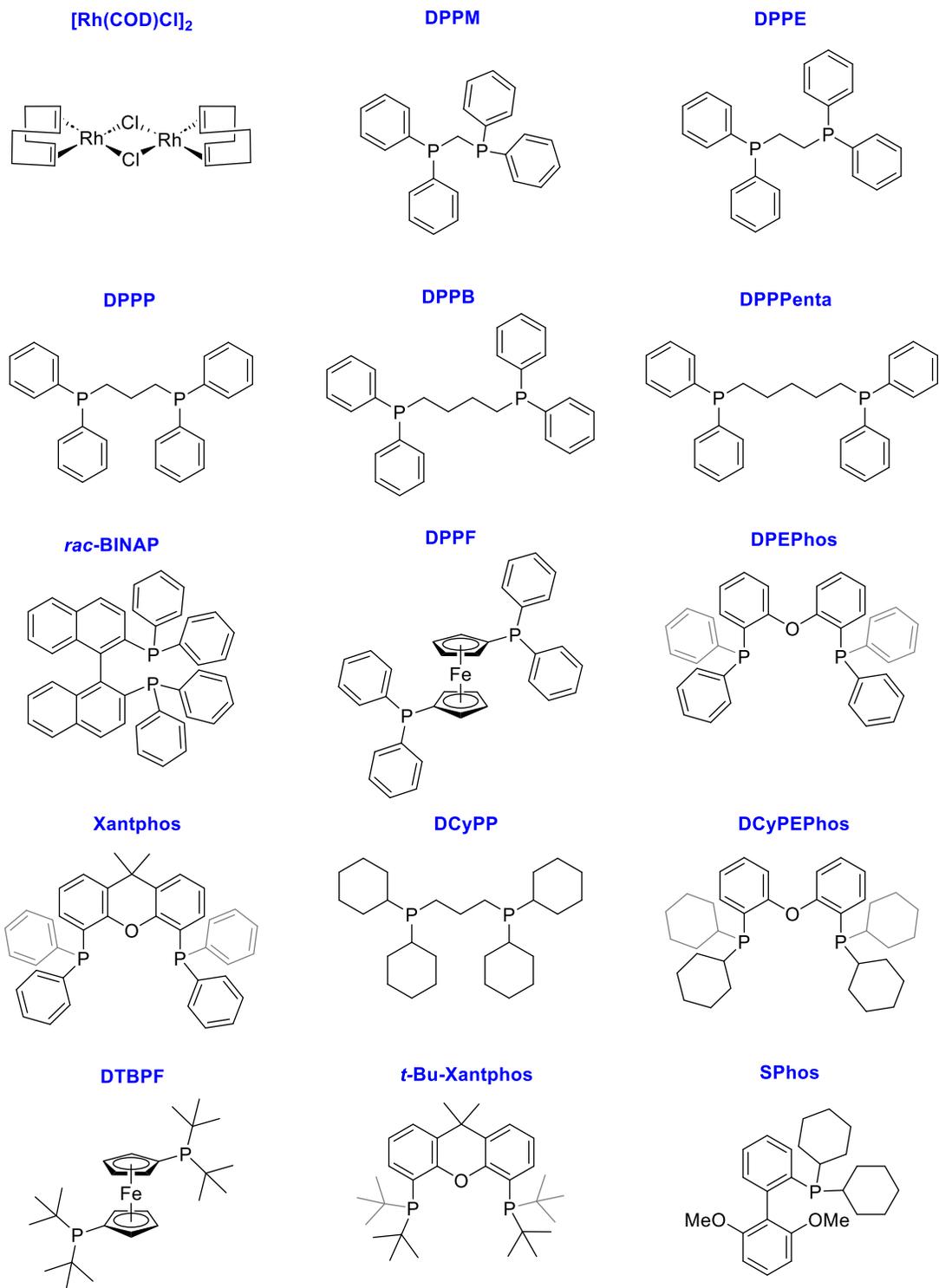


Рисунок 2.59 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной массы, содержащей родиевый комплекс продукта **5a**

### ПРИЛОЖЕНИЕ 3



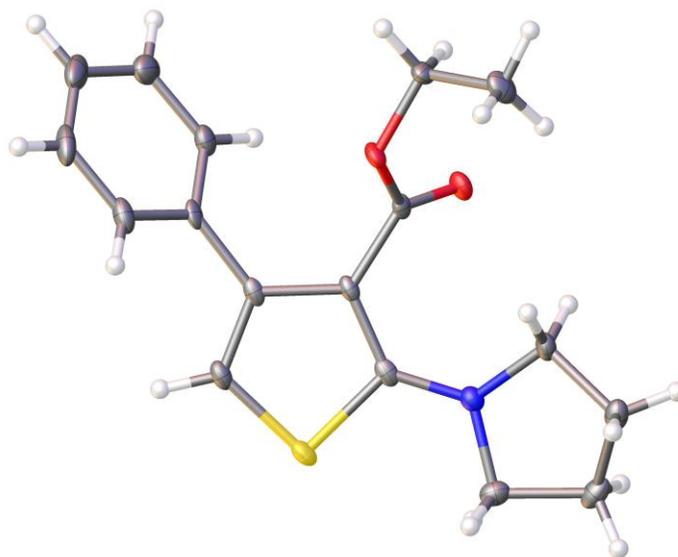
**Схема 3.1** – Аббревиатуры и структурные формулы прекатализаторов и лигандов, использованных в исследовании

### 3.1. Дифференциация и определение структуры 2,3,4- и 2,3,5-замещенных тиофеновых продуктов

#### 3.1.1. Определение структуры тиофенов 3а и 4а

Поскольку в данном случае метод двумерной спектроскопии ЯМР не позволяет отличить полученные региоизомерные тиофены, для однозначного доказательства образования 2,3,4-замещенного тиофена **4а** в качестве основного продукта при использовании пирролидинил-замещенного 1,2,3-тиадиазола **1а**, реакционные продукты, полученные при оптимизированных условиях реакции, были выделены в виде неразделимой региоизомерной смеси (93% **4а** и 7% **3а**), которая затем была перекристаллизована из *n*-гексана для получения кристаллов одного чистого региоизомера (рисунок 3.1). Дифференциация двух региоизомеров была осуществлена путем сравнения спектров <sup>1</sup>H ЯМР неразделенной смеси и полученных кристаллов (рисунки 3.2 и 3.3).

Метод синтеза и полная характеристика региоизомерной смеси **3а** и **4а** приведены в «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ» настоящей диссертации.



**Рисунок 3.1** – Кристаллическая структура 2,3,4-замещенного тиофена **4а** (кристаллы получены из раствора в *n*-гексане). CCDC: 2219742.

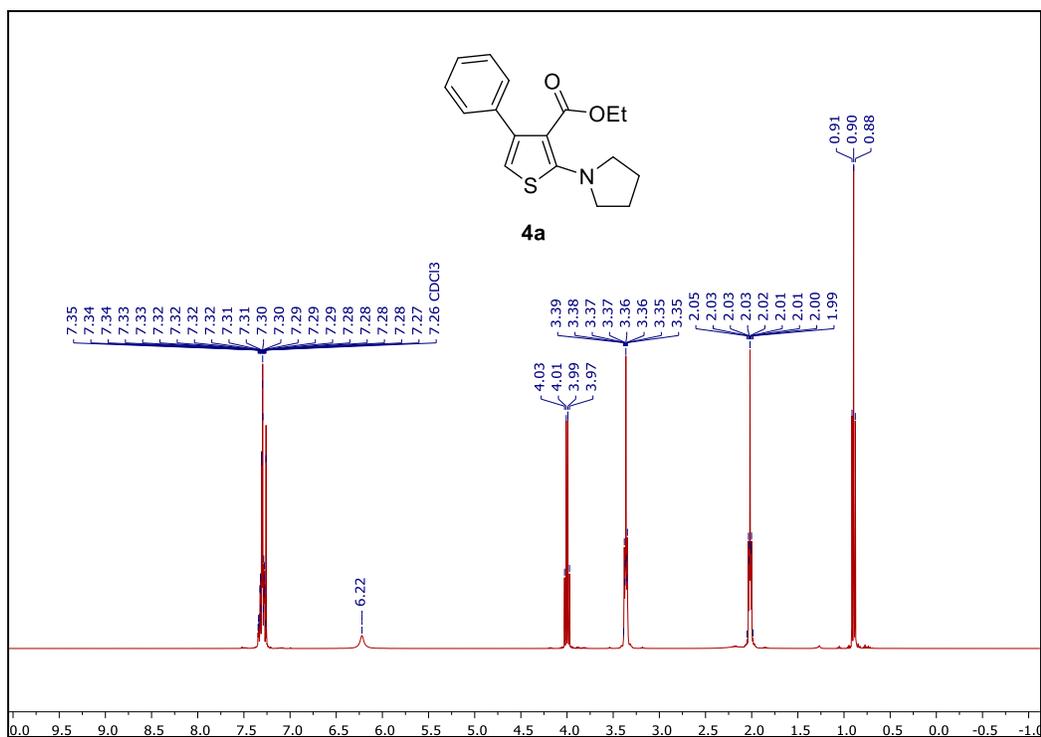


Рисунок 3.2 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР тиофена **4a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

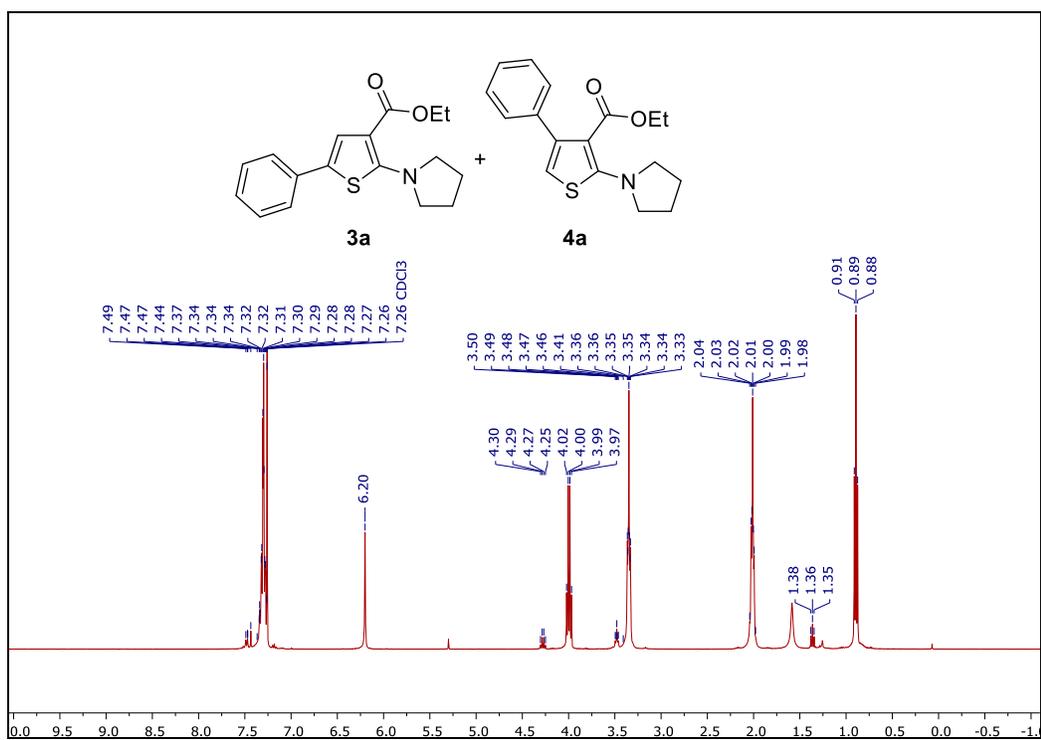


Рисунок 3.3 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР очищенной региоизмерной смеси тиофенов **3a** и **4a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

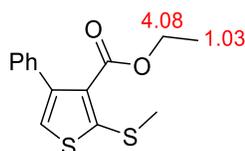
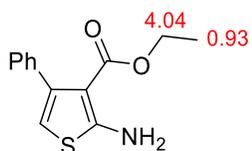
Таким образом, анализ на основании данных рентгеноструктурного анализа и спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР позволяет сделать вывод о том, Rh(I)-катализируемая реакция внутримолекулярного трансаннелирования пирролидинил-замещенного 1,2,3-тиадиазола **1a** с фенилацетиленом преимущественно приводит к образованию 2,3,4-замещенного тиофена **4a**, что противоречит ранее сообщенным группой Геворгияна результатам, когда основным продуктом являлся 2,3,5-замещенный региоизомер [17].

### 3.1.2. Дифференциация других тиофеновых продуктов

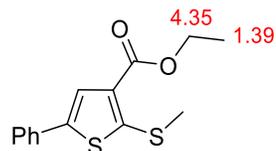
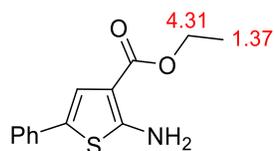
Дифференциация двух региоизомеров в случае других смесей тиофенов была осуществлена путем сравнения спектров  $^1\text{H}$  ЯМР их реакционных смесей с ранее представленными в литературе спектроскопическими данными соответствующих чистых тиофенов и данных, полученных нами для пирролидинил-замещенных продуктов **3a** и **4a**. Примеры дифференциации и структурного отнесения нескольких полученных тиофенов на основе сравнения наших экспериментальных и ранее опубликованных данных представлены в следующем разделе.

В целом, в ряду тиофенов, полученных в результате трансаннелирования 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов и фенилацетилена, наблюдается явная тенденция: сигналы протонов сложноэфирной группы в 2,3,4-замещенных тиофенах **4** находятся всегда в более сильном поле по сравнению с соответствующими сигналами 2,3,5-замещенных тиофенов **3**. Данную тенденцию можно дополнительно подтвердить сравнением ранее опубликованных данных для различных региоизомерных 2,3,4- и 2,3,5-замещенных тиофенов [107-109].

2,3,4-замещенные тиофены **4**

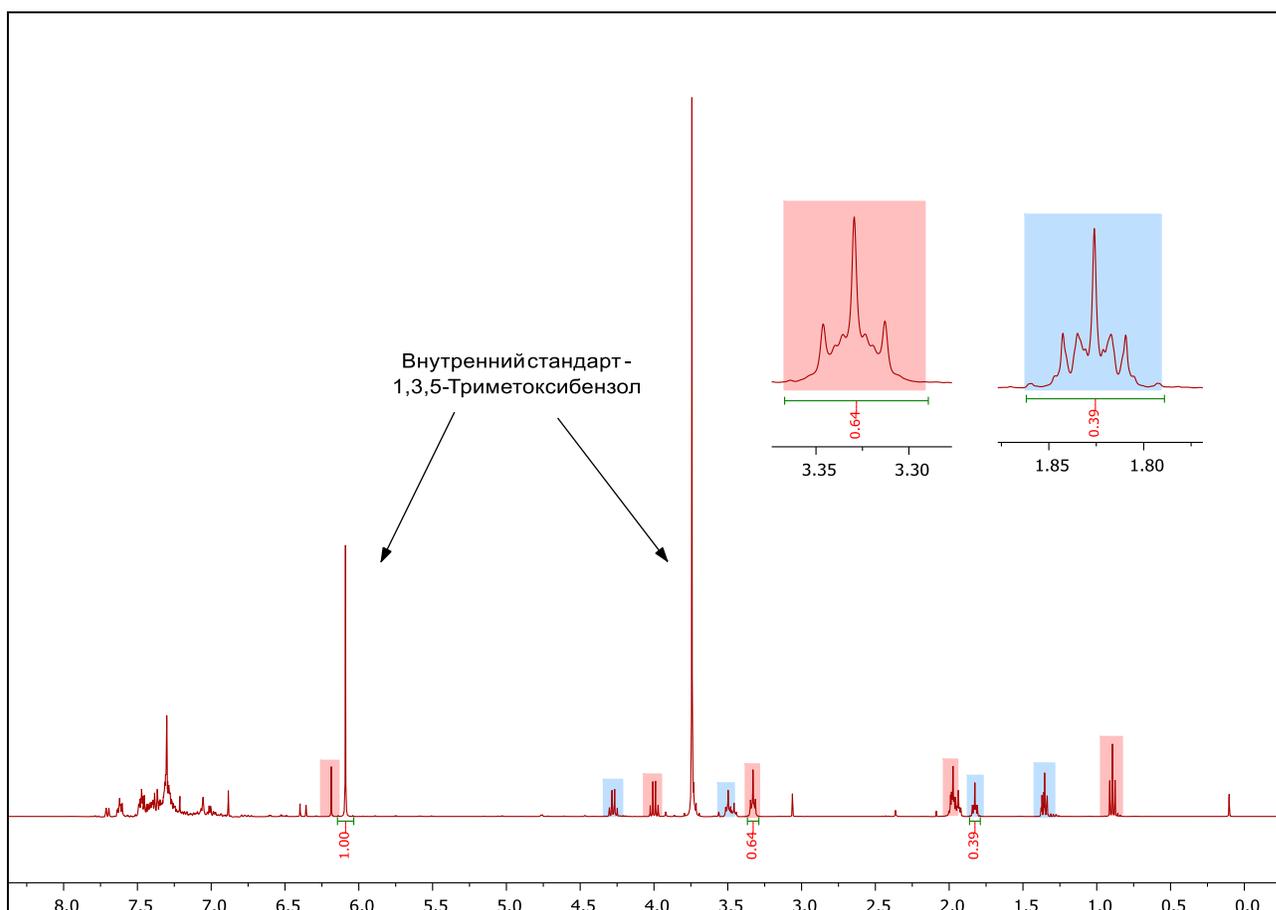
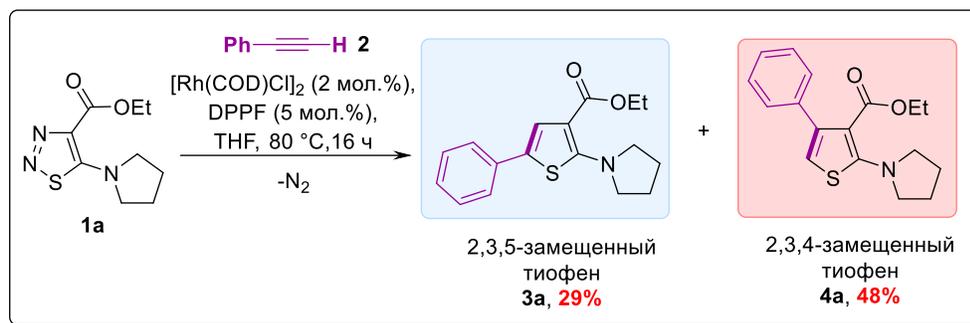


2,3,5-замещенные тиофены **3**

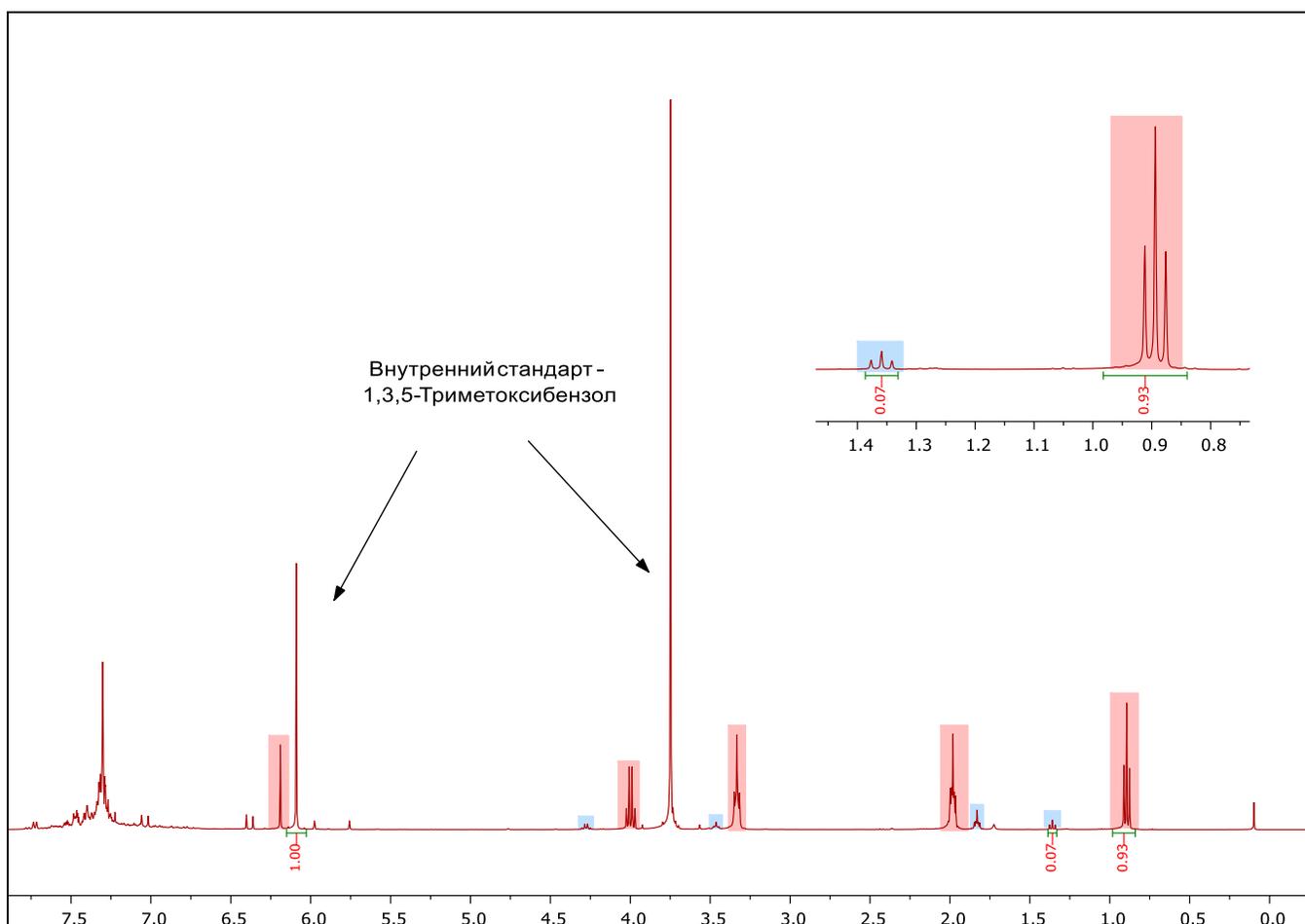
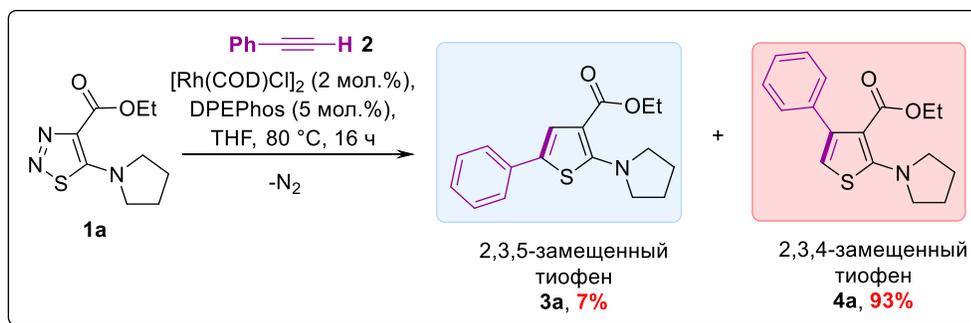


### 3.2. Оптимизация реакции межмолекулярного трансаннелирования и репрезентативные спектры $^1\text{H}$ ЯМР реакционных смесей

Условия реакции: **1a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (0.05 ммоль, 5 мол.%), лиганд (5 мол.%, 0.005 ммоль) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного ТНФ (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до  $80^\circ\text{C}$  металлический блок при перемешивании на 16 часов. По истечении 16 часов реакционная смесь была аккуратно сконцентрирована под током  $\text{N}_2$  и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в  $\text{CDCl}_3$  и проанализирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с использованием 1,3,5-триметоксибензола (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта. При анализе спектров для определения конверсии исходного триадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами.



**Рисунок 3.4** – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси тиофенов **3a** и **4a**  
 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

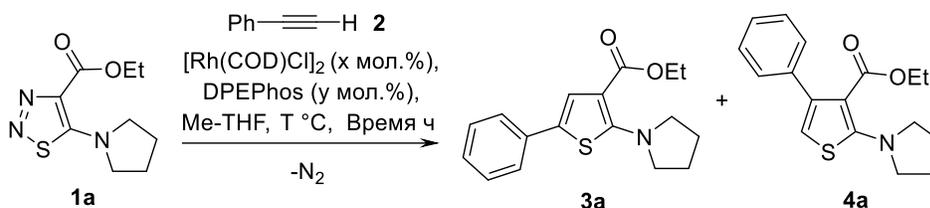


**Рисунок 3.5** – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3a** и **4a**  
 (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

### 3.3. Дополнительные исследования по оптимизации трансаннелирования 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом

#### 3.3.1. Оптимизация трансаннелирования 1,2,3-тиадиазола 1a с фенилацетиленом

Таблица 3.1 – Скрининг температуры, реакционного времени и соотношения Rh:DPEPhos



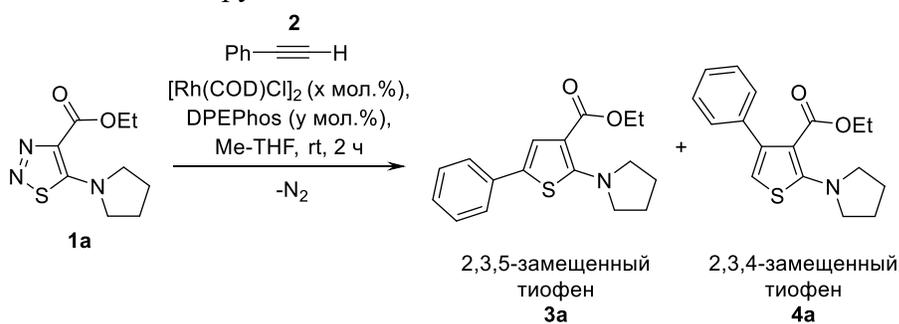
Условия реакции: **1a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (мол.% указаны ниже), DPEPhos (мол.% указаны ниже) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного Me-THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре или поместили в предварительно нагретый металлический блок (температура указана ниже) при перемешивании на 2, 6 или 16 часов. По истечении указанного времени к реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 0.25 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Полученная смесь была аккуратно сконцентрирована под током N<sub>2</sub> и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в CDCl<sub>3</sub> и проанализирован с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами.

Эксп.	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> , мол.%	DPEPhos, мол.%	T, °C	Время, ч	3a, %	4a, %	1a, %
1	2	5	80	16	4	96	0
2	2	5	80	6	5	95	0
2	2	5	80	2	7	93	0
3	2	5	60	6	5	95	0
4	2	5	60	2	5	95	0
5	2	5	rt	2	4	96	0

Продолжение таблицы 3.1

Эксп.	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> , мол.%	DPEPhos, мол.%	T, °C	Время, ч	3a, %	4a, %	1a, %
6 <sup>7</sup>	2	5	rt	2	5	95	0
7	1	2.5	rt	2	7	93	0

Таблица 3.2 – Дополнительный скрининг соотношения Rh:DPEPhos с использованием реакций с большими нагрузками

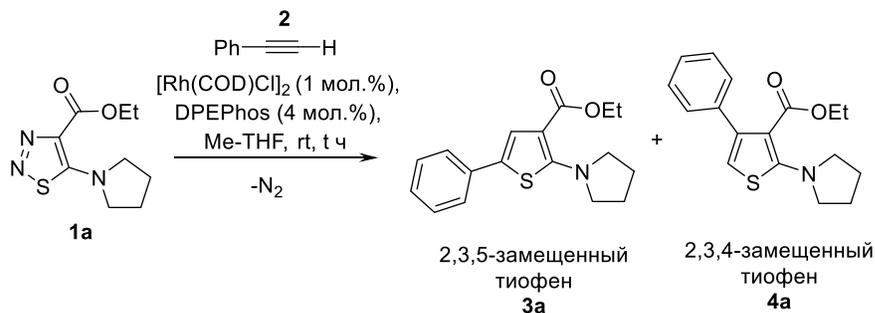


Условия реакции: **1a** (0.4 ммоль, 1.0 экв.), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (мол.% указаны ниже), DPEPhos (мол.% указаны ниже) были помещены в виалу (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного Me-THF (2 мл) и фенилацетилена (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре при перемешивании на 2 часа. По истечении 2 часов к реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 0.25 экв.) в качестве внутреннего стандарта, после чего аликвота полученной смеси была аккуратно сконцентрирована под током N<sub>2</sub> и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в CDCl<sub>3</sub> и проанализирован с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами.

Эксп.	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> , мол.%	DPEPhos, мол.%	Время, ч	3a, %	4a, %	1a, %
1	1	2.5	2	4	67	29
2	1	3.0	2	6	82	12
3	1	4.0	2	7	92	0

<sup>7</sup> Реакция была проведена с использованием иного порядка смешивания реагентов. Тиадиазол **1a** был добавлен в заранее приготовленный раствор [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> и DPEPhos в Me-THF.

**Таблица 3.3** – Дополнительный скрининг реакционного времени с использованием реакций с большими нагрузками

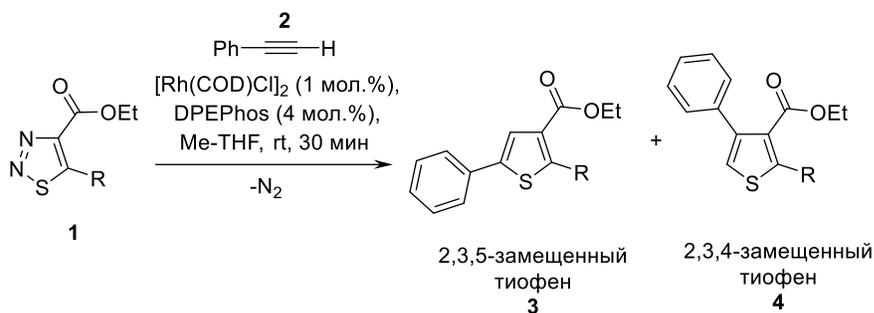


Условия реакции: **1a** (0.4 ммоль, 1.0 экв.),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (1 мол.%, 0.004 ммоль), DPEPhos (4 мол.%, 0.016 ммоль) были помещены в виалу (18 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного Me-THF (2 мл) и фенилацетилена (0.8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре при перемешивании в течение различного времени (указано ниже). По истечении необходимого времени к реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 0.25 экв.) в качестве внутреннего стандарта, после чего аликвота полученной смеси была аккуратно сконцентрирована под током  $\text{N}_2$  и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в  $\text{CDCl}_3$  и проанализирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопии. При анализе спектров для определения конверсии исходного триадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами.

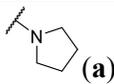
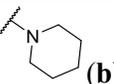
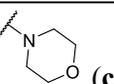
Эксп.	Время, ч	3a, %	4a, %	1a, %
1	0.25	6	80	11
2	0.5	6	93	0
3	1.0	6	93	0
4	2.0	6	94	0

### 3.3.2. Трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с различными заместителями в положении C5 цикла

**Таблица 3.4** – Трансаннелирование 1,2,3-тиадиазолов с различными заместителями в положении C5 цикла с фенилацетиленом в условиях, оптимизированных на примере 5-пирролидинил-замещенного тиадиазола **1a**



Условия реакции: **1a** (0.1 ммоль, 1.0 экв.),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (1 мол.%, 0.001 ммоль), DPEPhos (4 мол.%, 0.004 ммоль) были помещены в вialу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного Me-THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь оставили при комнатной температуре при перемешивании на 30 минут. По истечении указанного времени к реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Полученная смесь была аккуратно сконцентрирована под током  $\text{N}_2$  и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в  $\text{CDCl}_3$  и проанализирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами.

Эксп.	C5-заместитель	3, %	4, %	1, %
1	 <b>(a)</b>	6	93	0
2	 <b>(b)</b>	3	8	87
3	 <b>(c)</b>	12	36	47
4	NMe <sub>2</sub> <b>(d)</b>	4	26	63
5	SEt <b>(e)</b>	5	45	47
6	OEt <b>(f)</b>	7	92	0

Таким образом, эксперименты с использованием других этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатов показывают, что условия реакции, оптимизированные на примере пирролидинил-замещенного субстрата **1a**, не являются универсальными, и в зависимости от природы заместителя в позиции С5 гетероцикла 1,2,3-тиадиазолы демонстрируют различную реакционную способность.

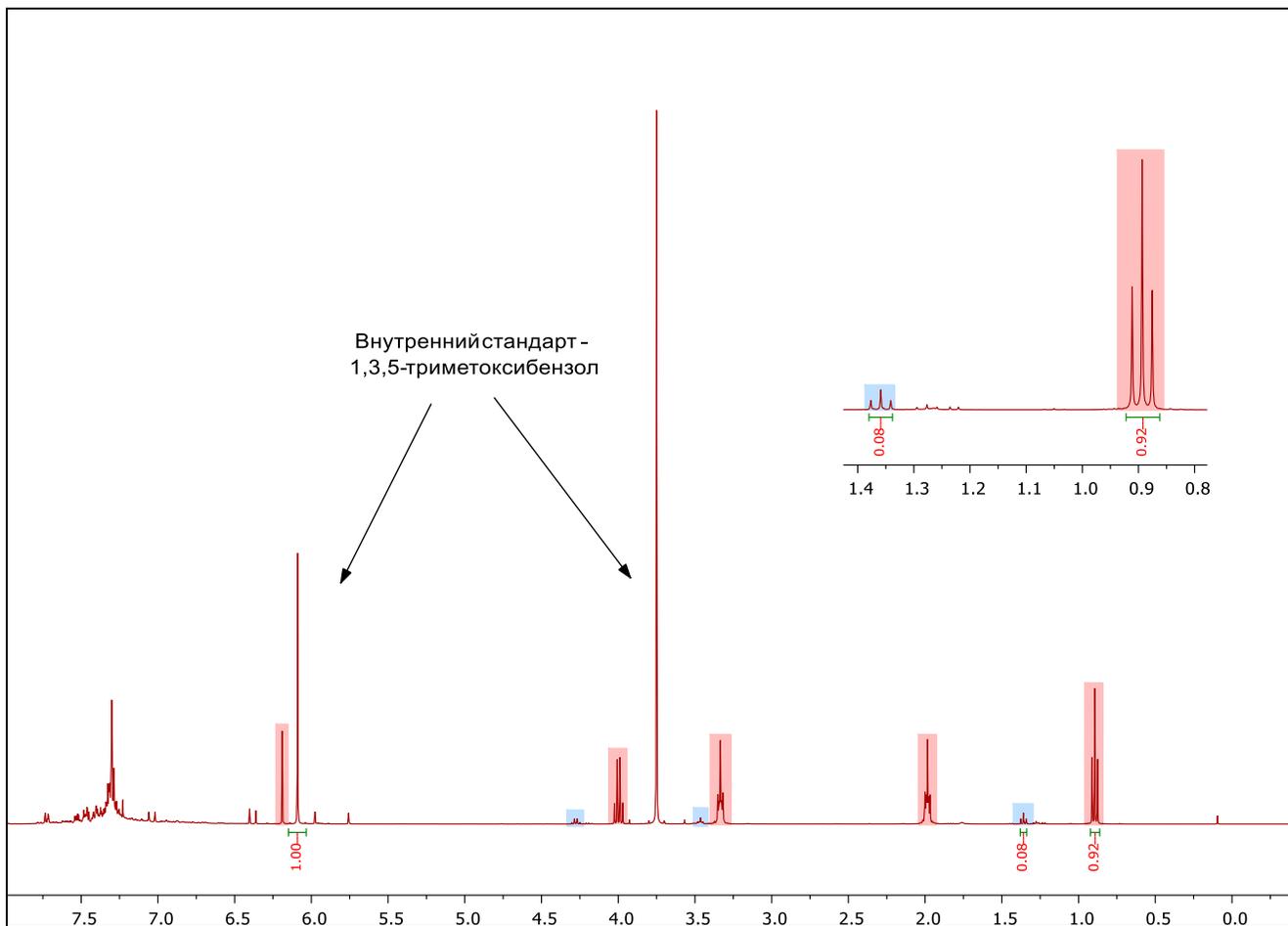
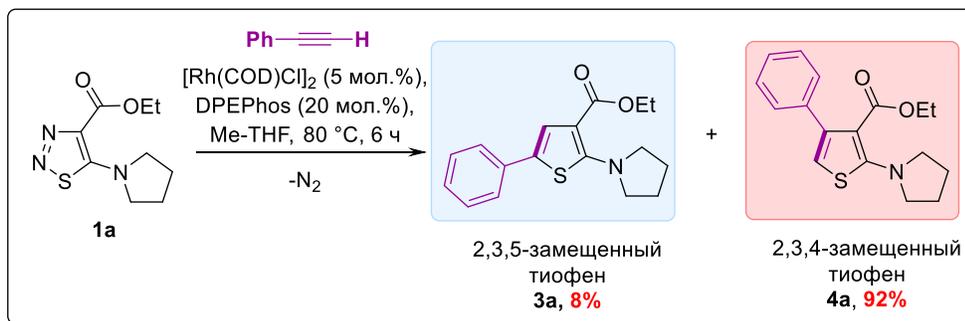
### 3.4. Общая процедура и спектры $^1\text{H}$ ЯМР для исследования региоселективности

1,2,3-Тиадиазол **1** (0.1 ммоль, 1.0 экв.),  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (5 мол.%, 0.005 ммоль), DPEPhos (20 мол.%, 0.02 ммоль) были помещены в виалу (4 мл) с последующим добавлением сухого дегазированного Me-THF (0.5 мл) и фенилацетилена (0.2 ммоль, 2 экв.) в атмосфере аргона. 1,2,3-тиадиазолы **1k** и **1l** были добавлены в форме 0.2 М растворов в Me-THF. Реакционную смесь поместили в предварительно нагретый до 80 °С металлический блок при перемешивании на 6 часов. По истечении 6 часов к реакционной смеси был добавлен 1,3,5-триметоксибензол (0.1 ммоль, 1.0 экв.) в качестве внутреннего стандарта. Полученная смесь была аккуратно сконцентрирована под током  $\text{N}_2$  и дополнительно просушена под вакуумом для удаления большей части растворителя. Высушенный образец был растворен в  $\text{CDCl}_3$  и проанализирован с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР. При анализе спектров для определения конверсии исходного тиадиазола использовались наиболее подходящие сигналы, не имеющие наложения с другими сигналами.

---

Ввиду высокой чистоты всех полученных реакционных смесей и, как следствие, их легкого анализа, для определения соотношения полученных региоизомеров и выявления общих тенденций относительно региоселективности изучаемой трансформации был применен количественный анализ с помощью спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР с длительным временем задержки (20 секунд) и 1,3,5-триметоксибензолом в качестве внутреннего стандарта.

Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР очищенных региоизомерных смесей **3a** и **4a**, **3b** и **4b** с указанными соотношениями региоизомеров приведены на рисунках 3.21 и 3.23, чтобы дополнительно показать, что анализ реакционных и очищенных смесей дает близкие соотношения региоизомеров, а количественная спектроскопия  $^1\text{H}$  ЯМР обладает необходимой точностью и низкой погрешностью.



**Рисунок 3.6** – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси тиофенов **3a** и **4a** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>8</sup>

<sup>8</sup> Ароматические протоны фенильного заместителя наблюдались во всех случаях в диапазоне от 7.19 до 7.56 м.д. и не были выделены на спектрах, поскольку не могли быть использованы для дифференциации двух региоизомеров. Сигналы исходного фенилацетилена отсутствуют во всех спектрах.

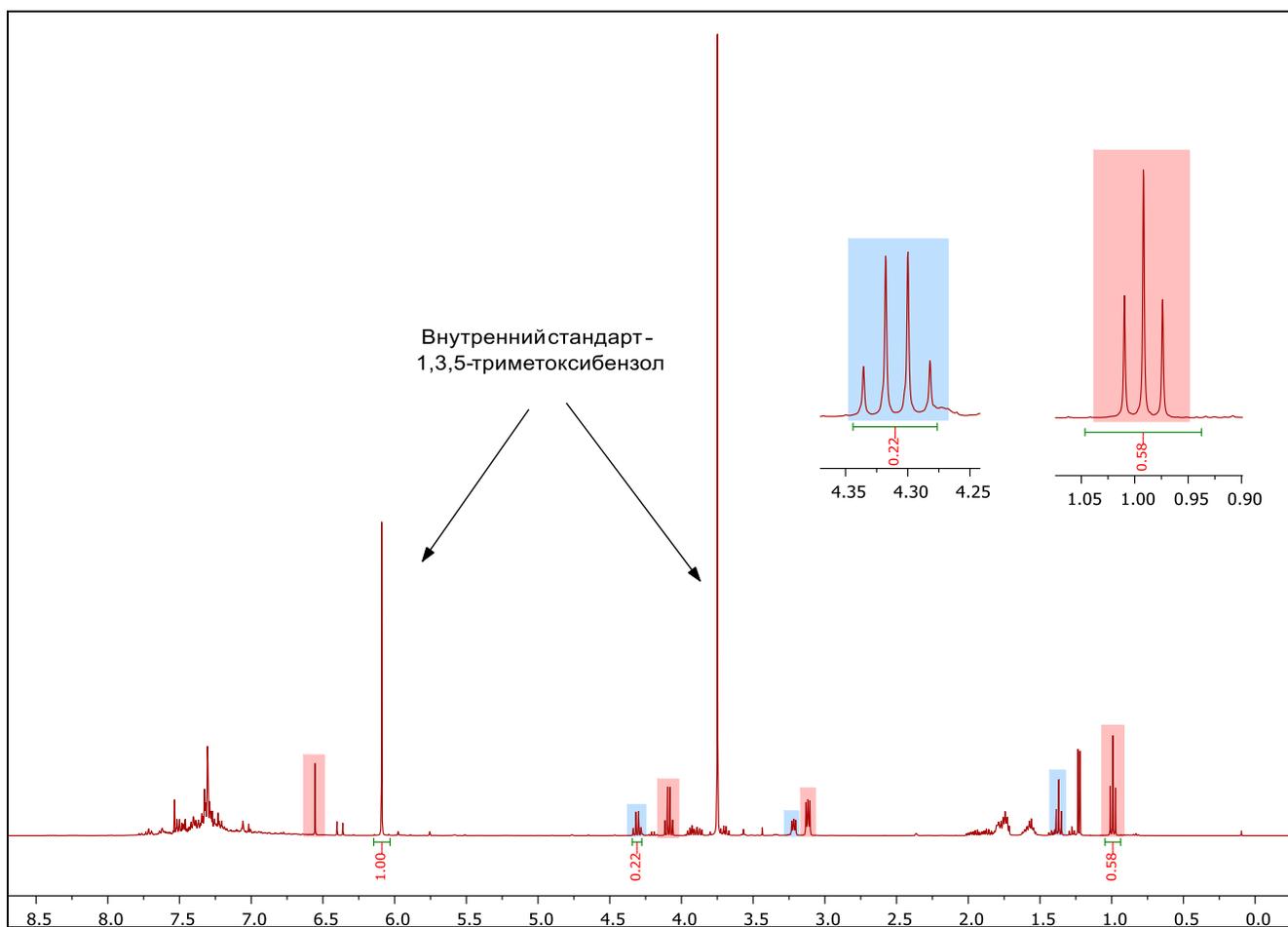
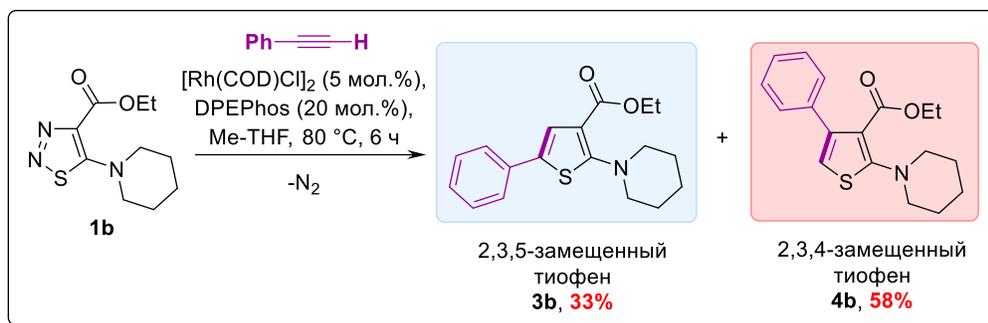


Рисунок 3.7 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3b** и **4b** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

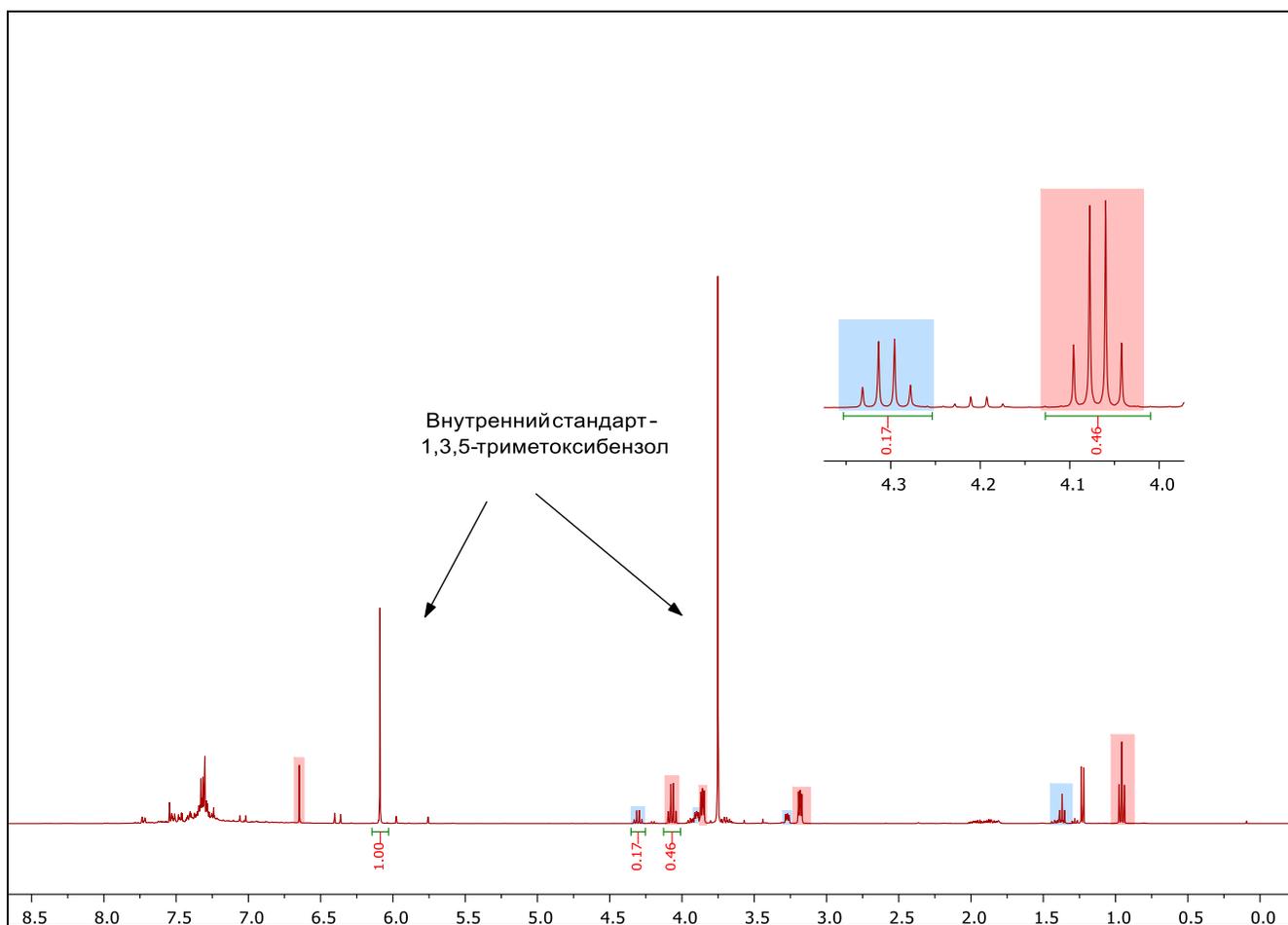
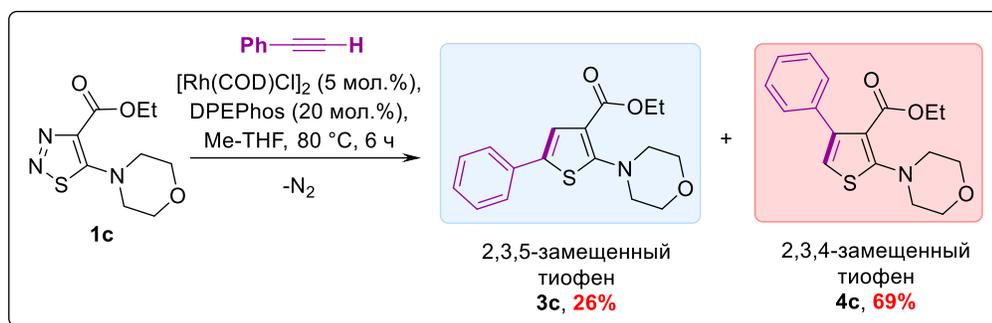


Рисунок 3.8 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3c** и **4c** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

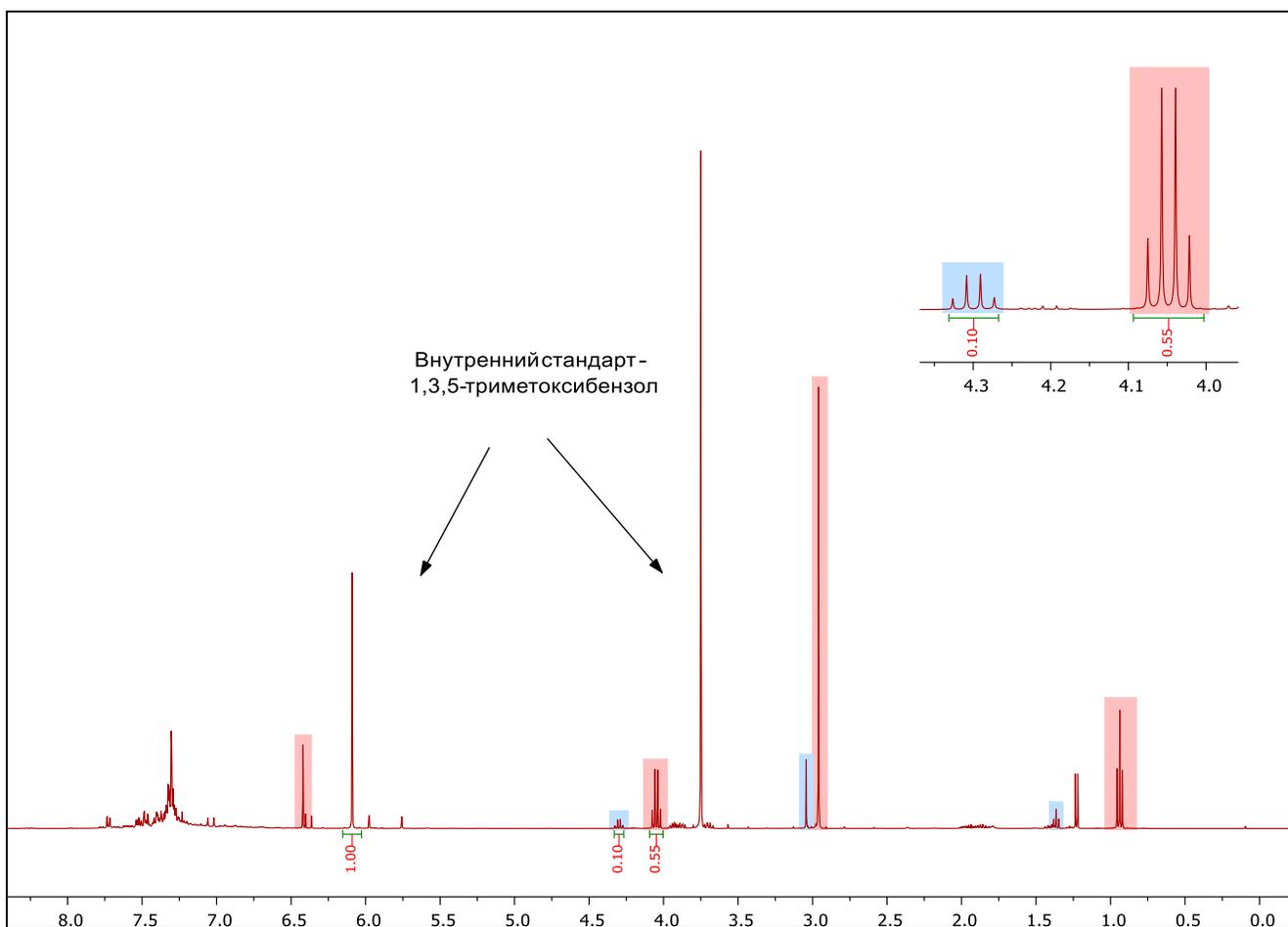
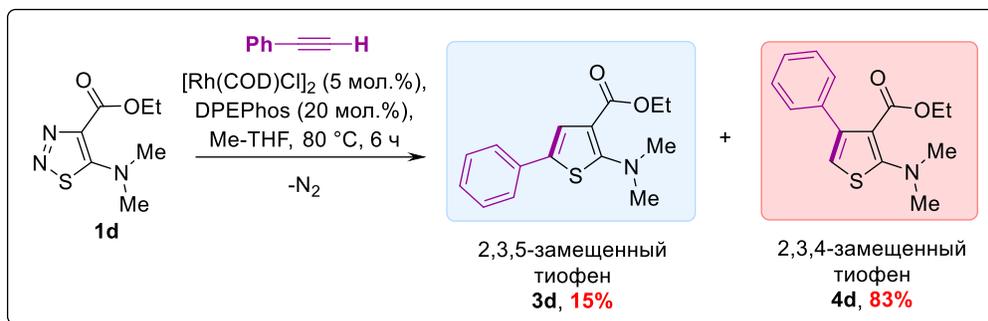


Рисунок 3.9 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3d** и **4d** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

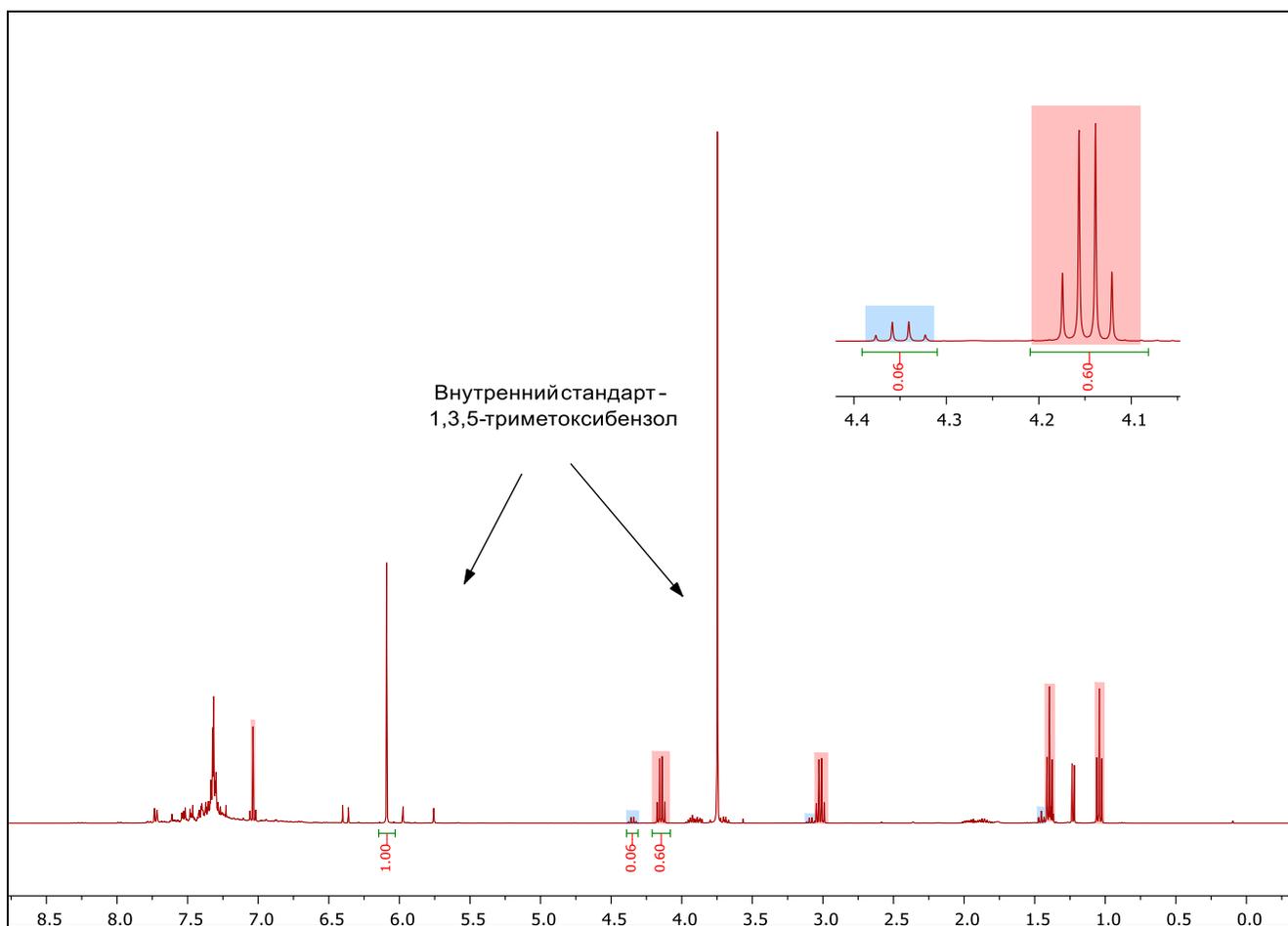
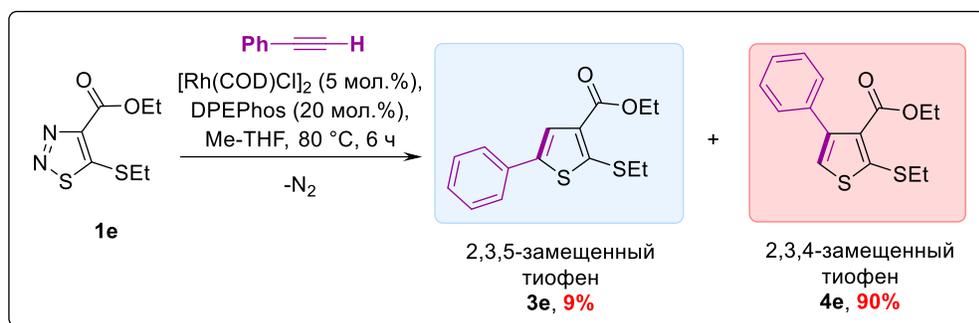


Рисунок 3.10 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3e** и **4e** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

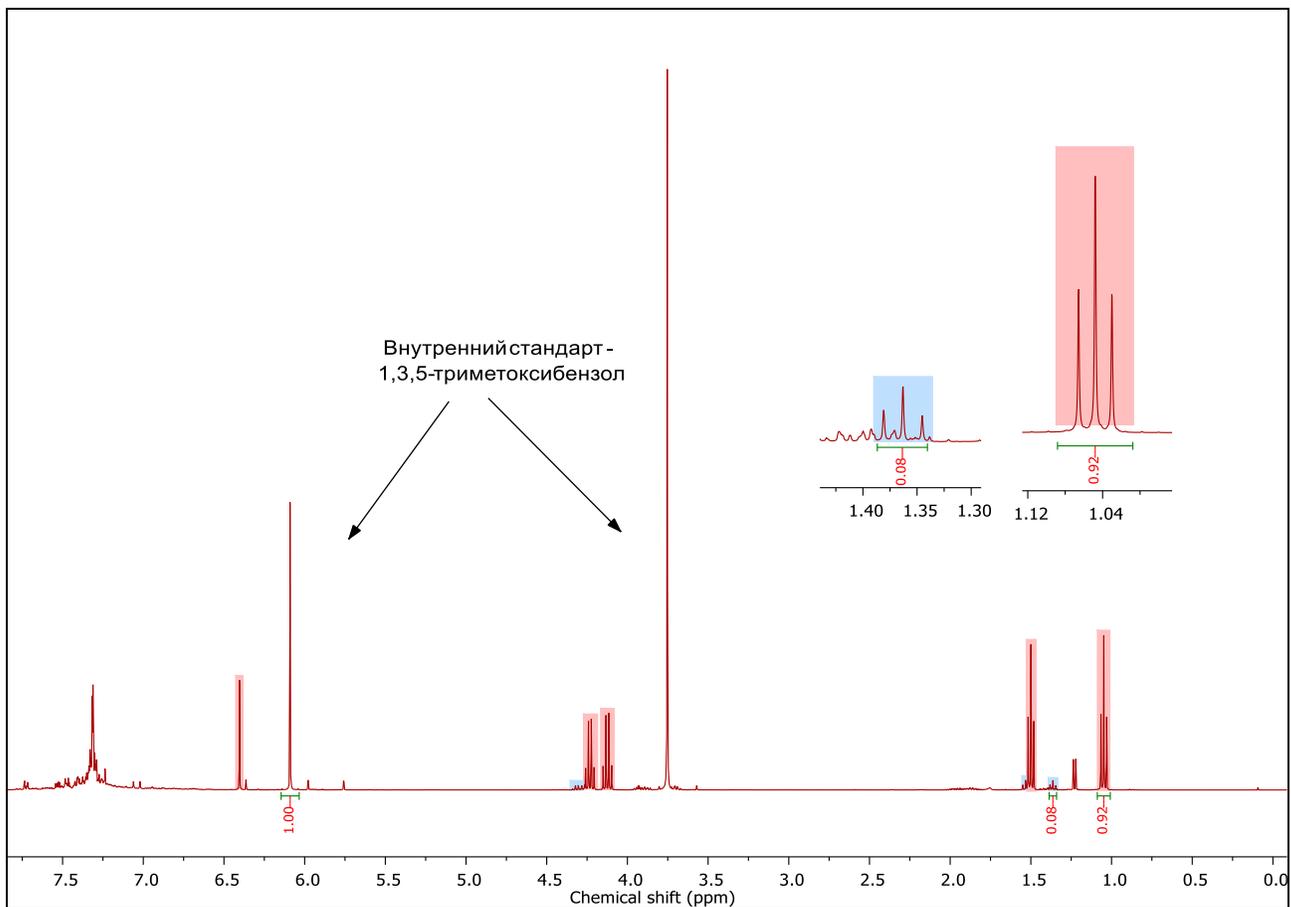
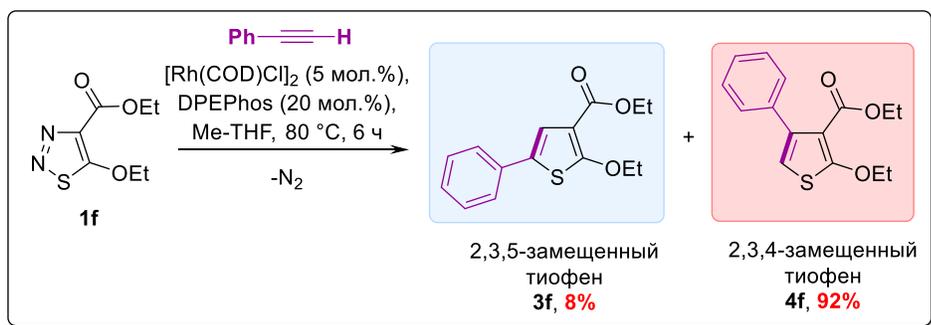
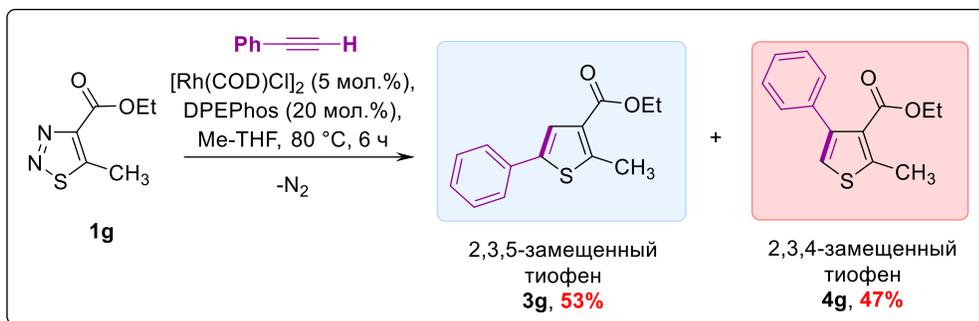


Рисунок 3.11 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси тиофенов **3f** и **4f** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



### Соединение 3g

*Экспериментальные данные.*

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.60 (s, 1H, CH), 4.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.74 (s, 3H), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).<sup>9</sup>

*Литературные данные.*

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.59 (s, 1H, CH), 4.33 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.75 (s, 3H), 1.39 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) [110, 111].

<sup>9</sup> Были перечислены только те сигналы, которые были использованы для сравнения.

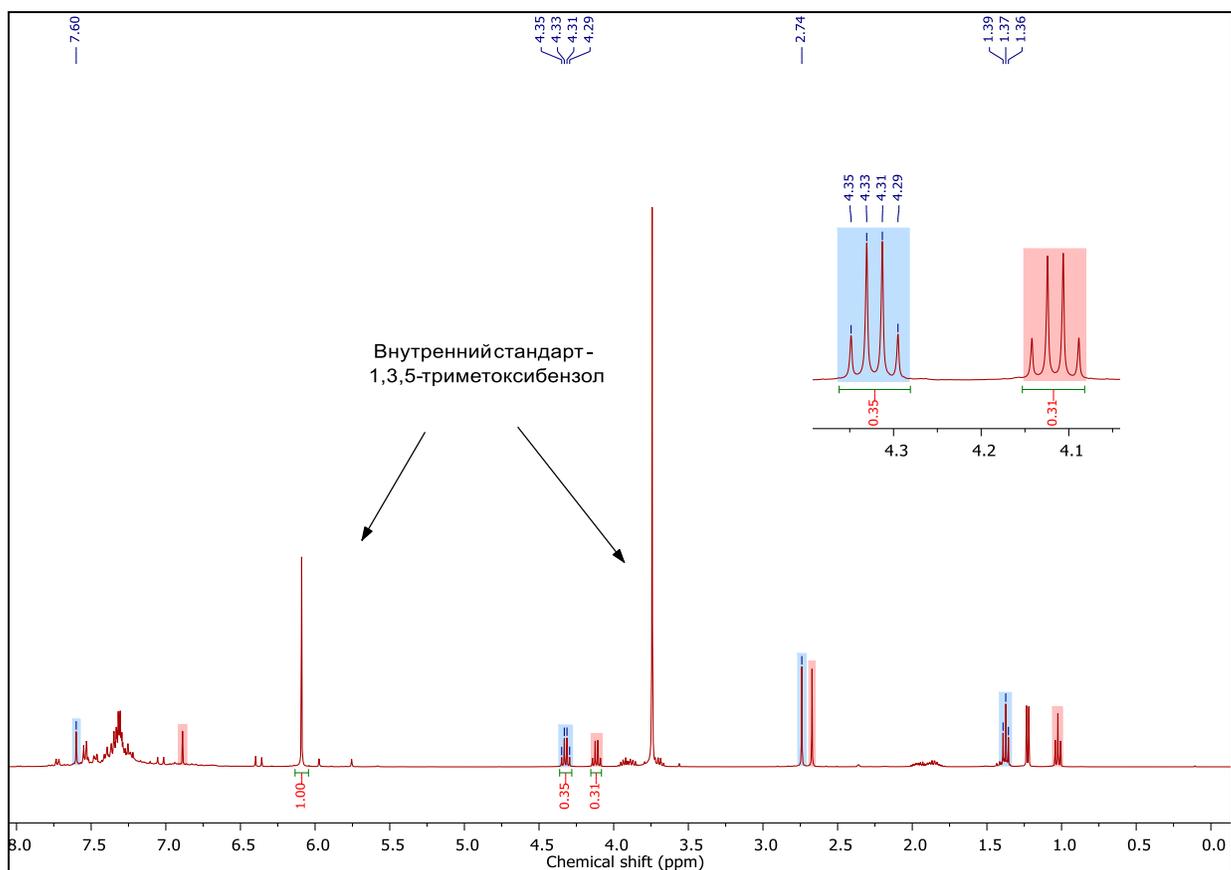
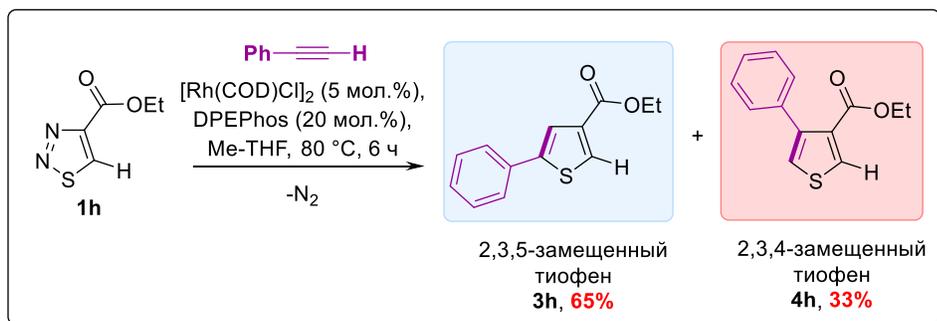


Рисунок 3.11 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3g** и **4g** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



### Соединение **3h**

*Экспериментальные данные.*

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.01 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H, CH), 7.72 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H, CH), 4.34 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.37 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

*Литературные данные.*

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.03 (s, 1H, CH), 7.72 (s, 1H, CH), 4.35 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.39 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) [112].

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)** δ 8.02 (d, *J*=1.0 Hz, 1H, CH), 7.71 (d, *J*=1.0 Hz, 1H, CH), 4.35 (q, *J*=7.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.40 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) [113].

#### **Соединение 4h**

*Экспериментальные данные.*

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 8.14 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, CH), 7.15 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, CH), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

*Литературные данные.*

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)** δ 8.16 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, CH), 7.18 (d, *J*=3.5 Hz, 1H, CH), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) [114].

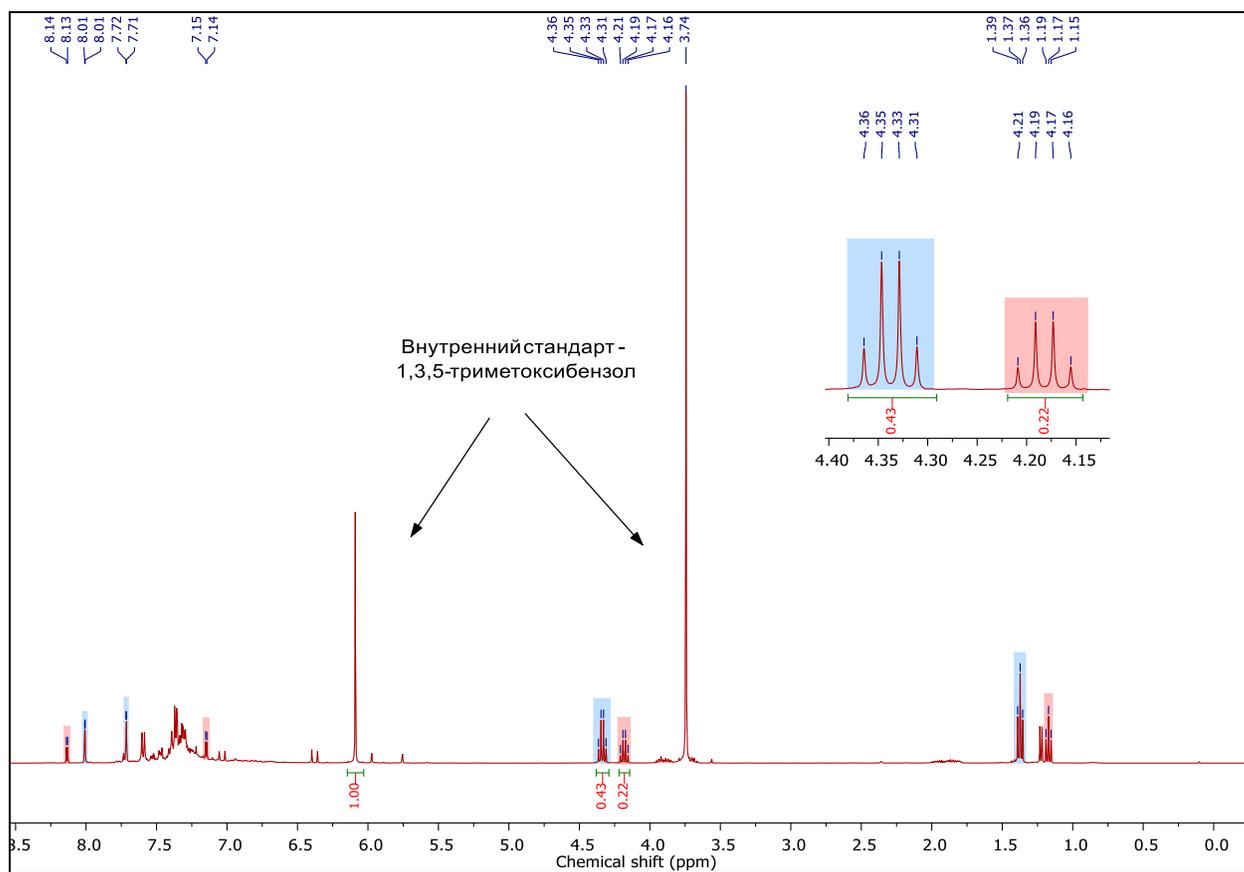
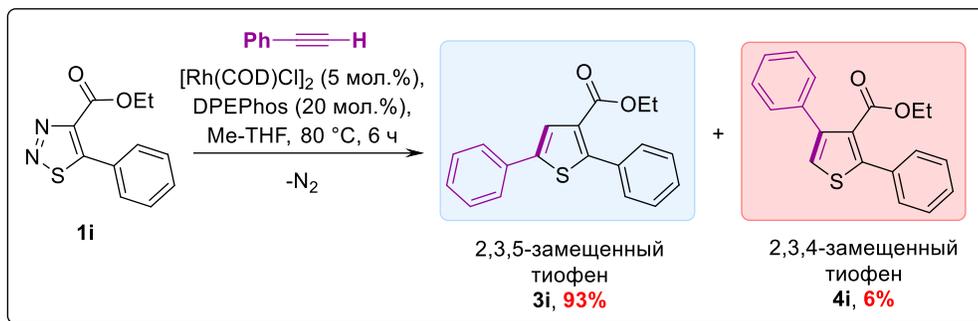


Рисунок 3.12 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси тиофенов **3h** и **4h** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



### Соединение **3i**

*Экспериментальные данные.*

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.72 (s, 1H, CH), 4.21 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.20 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

*Литературные данные.*

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.74 (s, 1H, CH), 4.25 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.23 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) [111].

### Соединение **4i**

*Экспериментальные данные.*

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.22 (s, 1H, CH), 4.07 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 0.95 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

*Литературные данные.*

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.20 (s, 1H, CH), 4.07 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 0.95 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) [50].

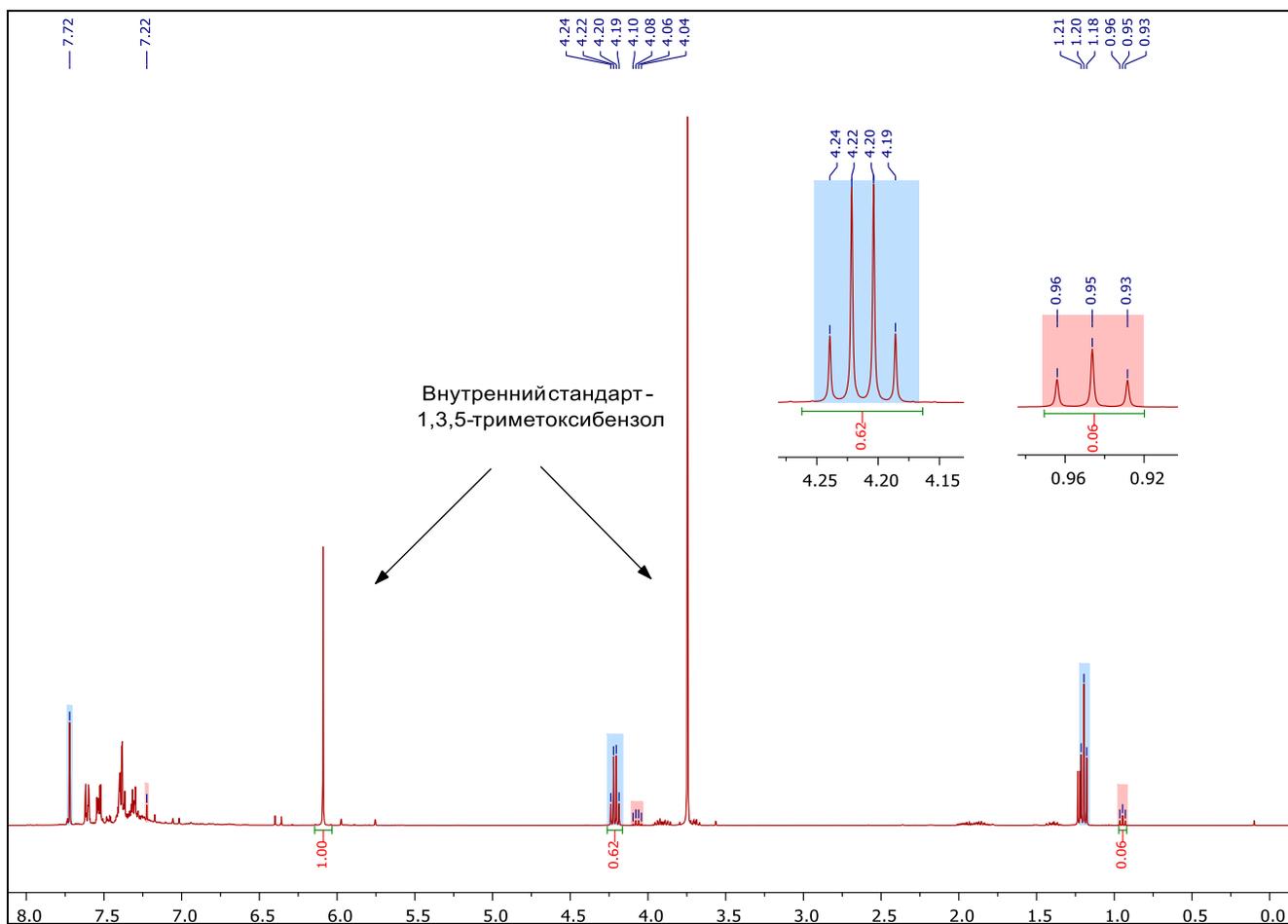


Рисунок 3.13 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3i** и **4i** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

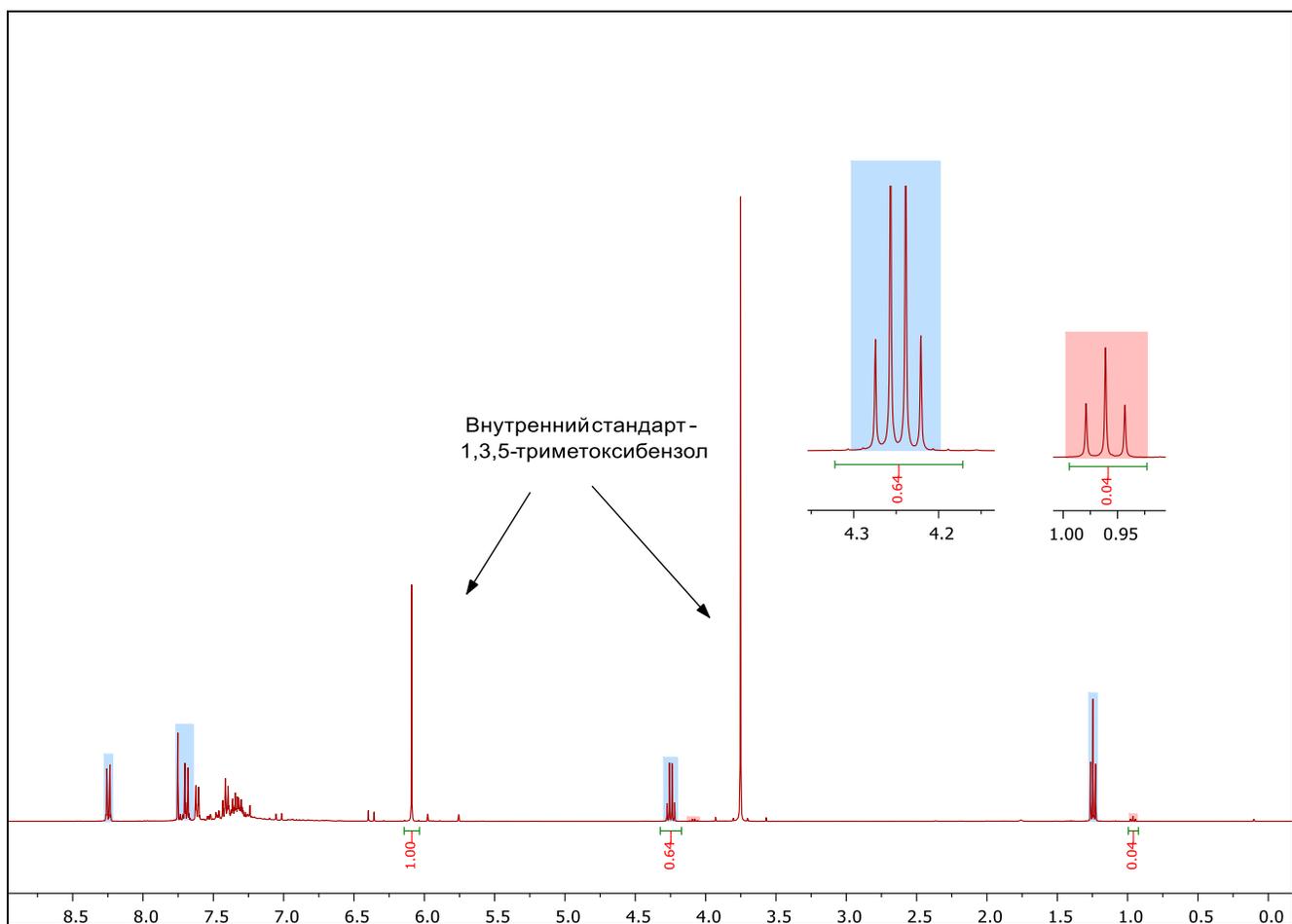
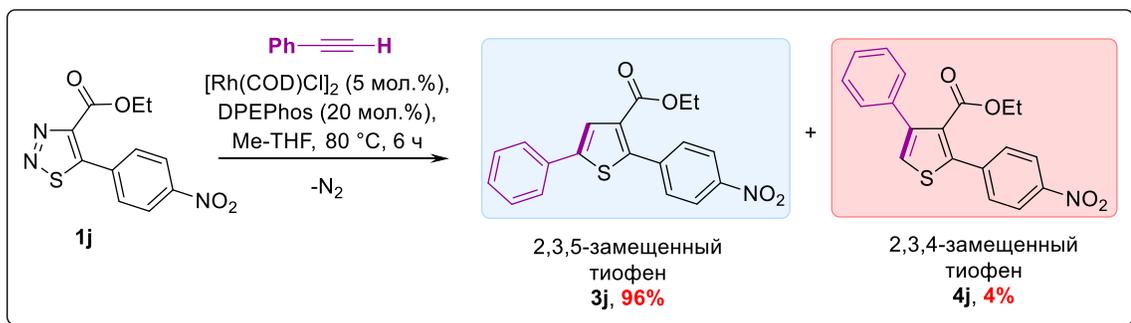


Рисунок 3.14 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3j** и **4j** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

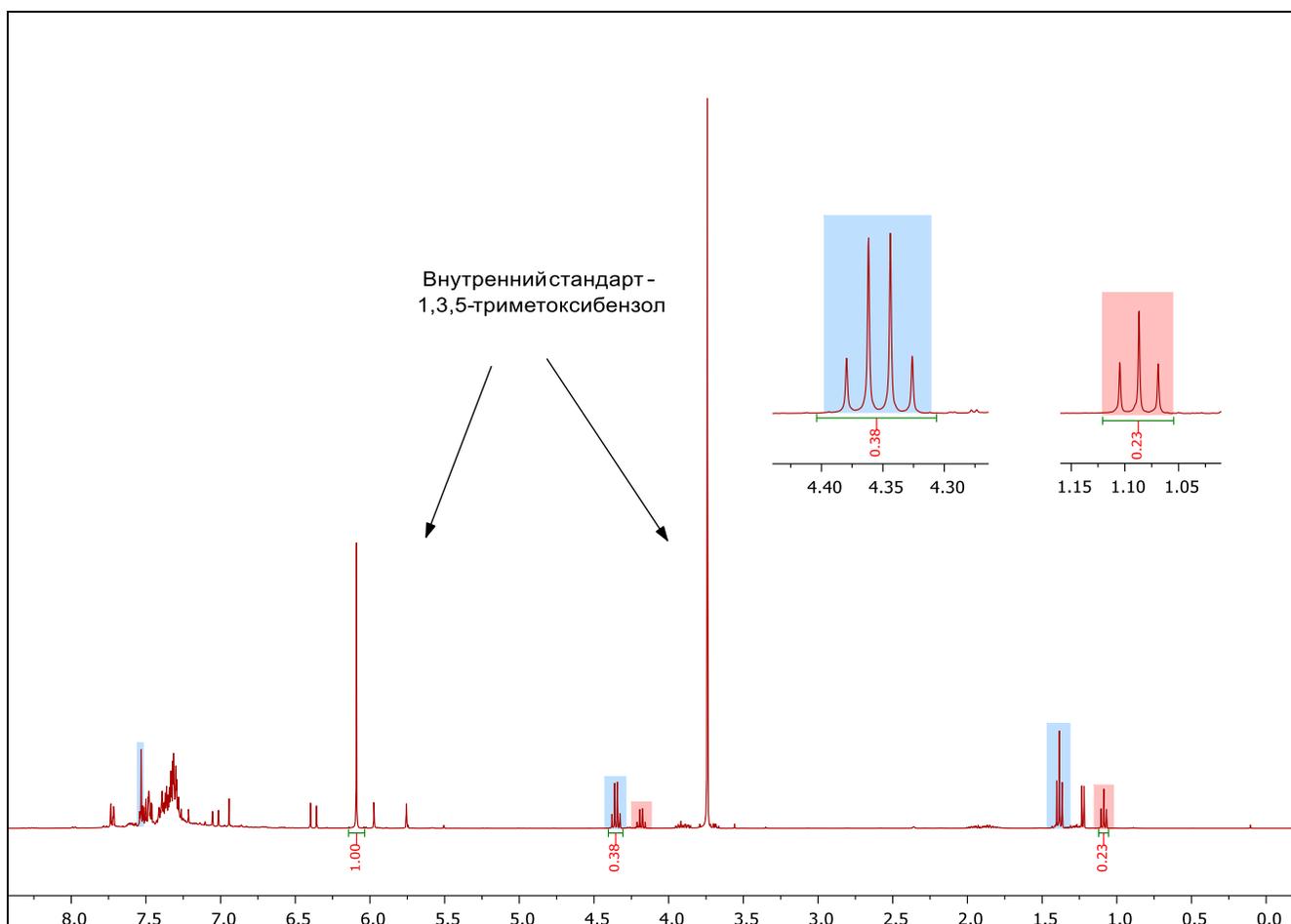
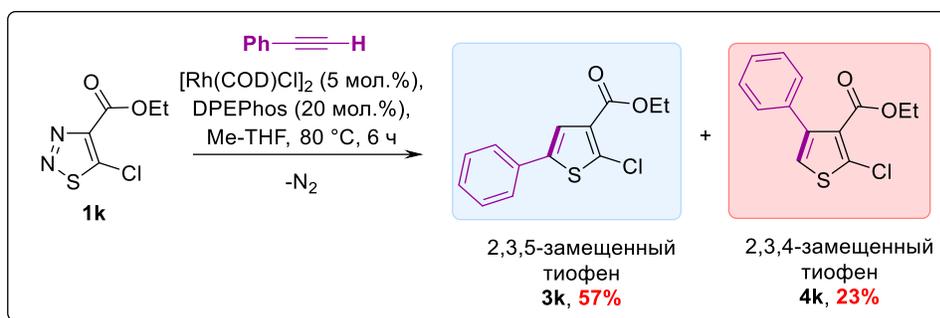


Рисунок 3.15 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР реакционной смеси тиофенов **3k** и **4k** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

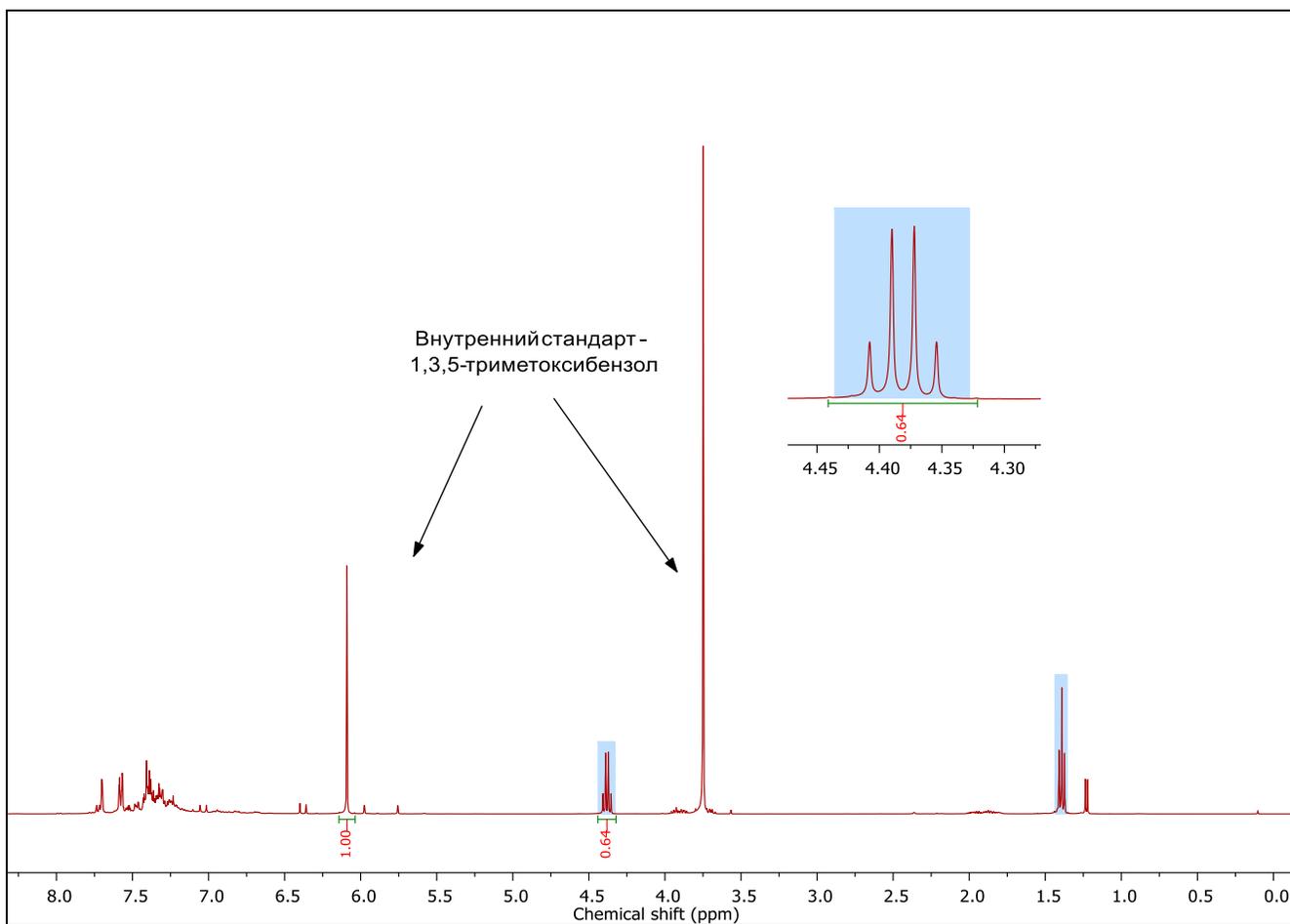
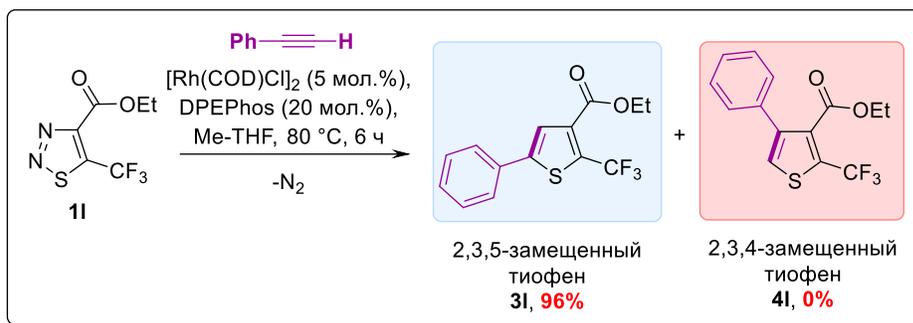


Рисунок 3.16 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси тиофенов **3I** и **4I** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

3.5. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР реакционных смесей, полученных в результате реакций, приведенных на Схеме 6

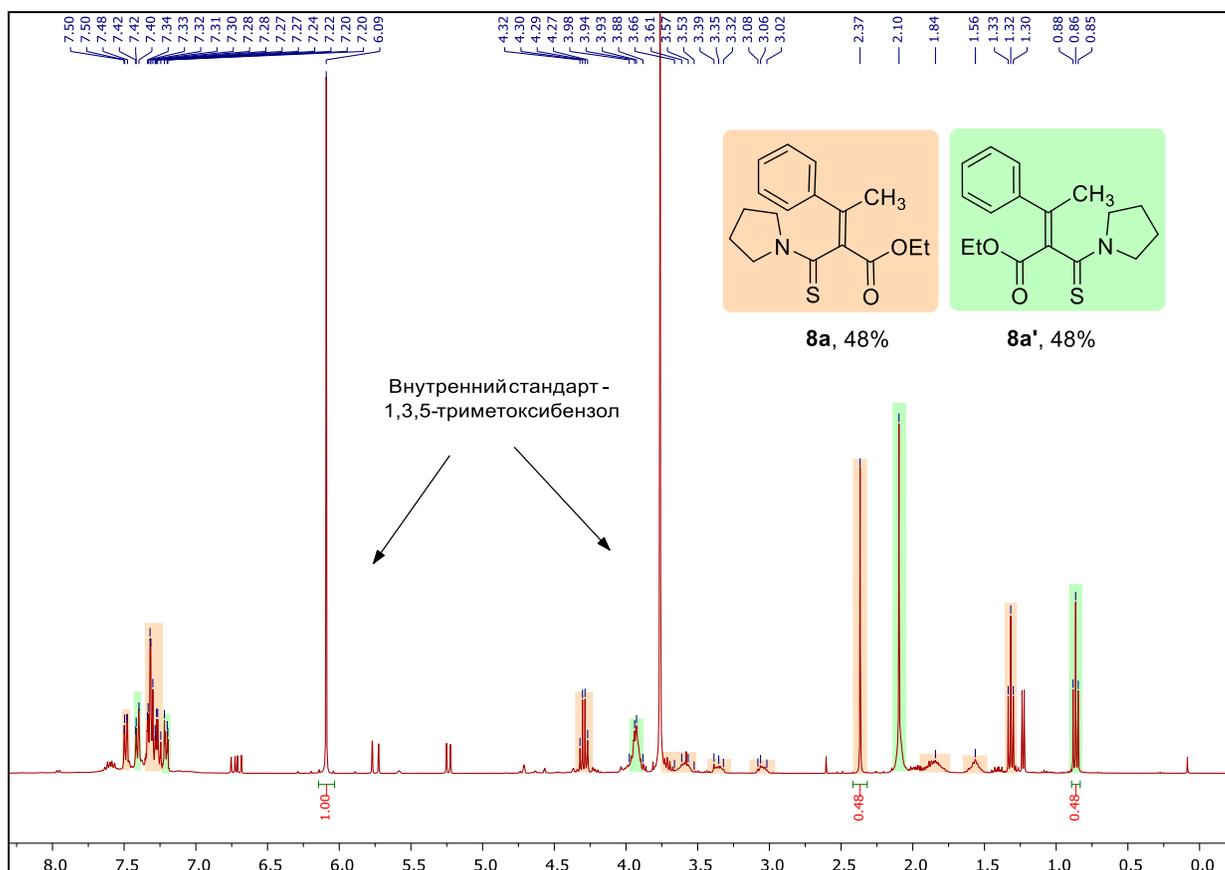


Рисунок 3.17 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **6b**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

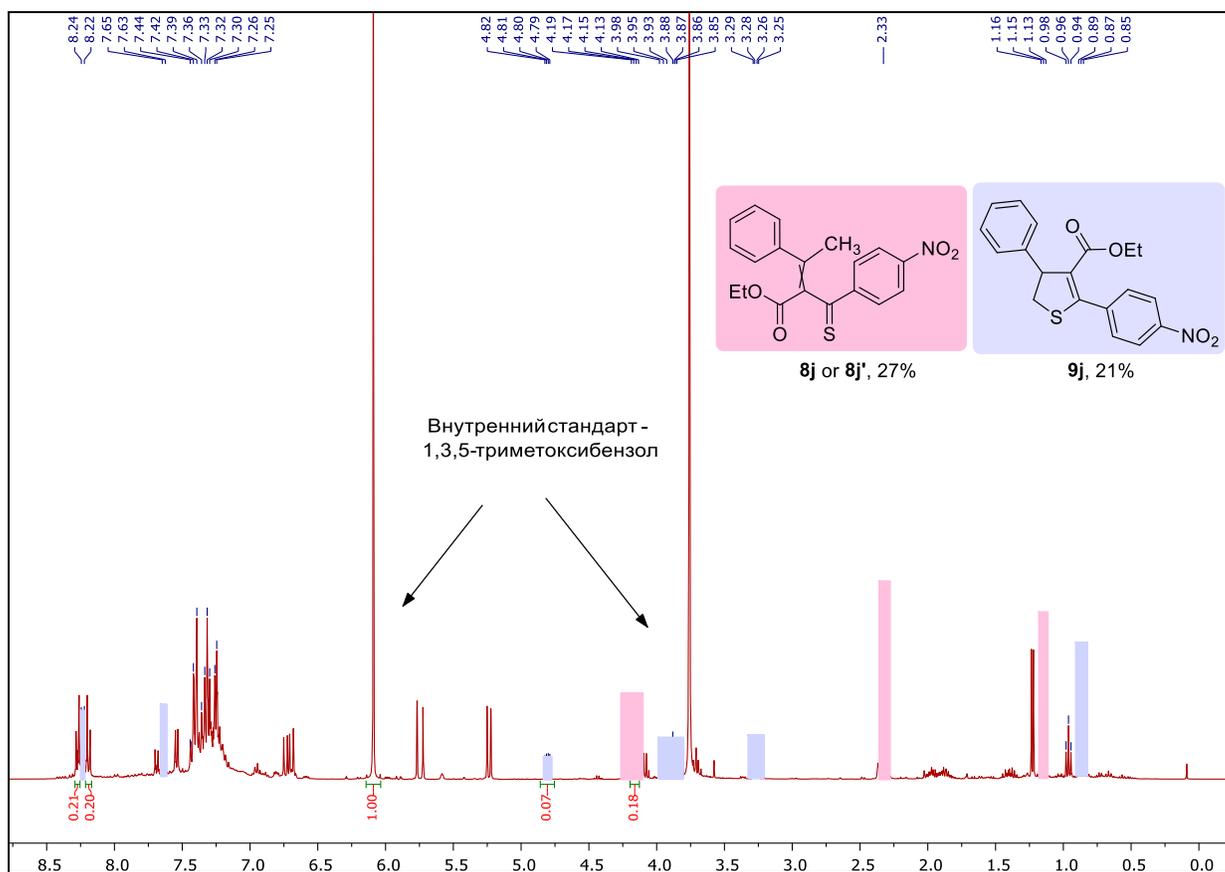


Рисунок 3.18 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **6c** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

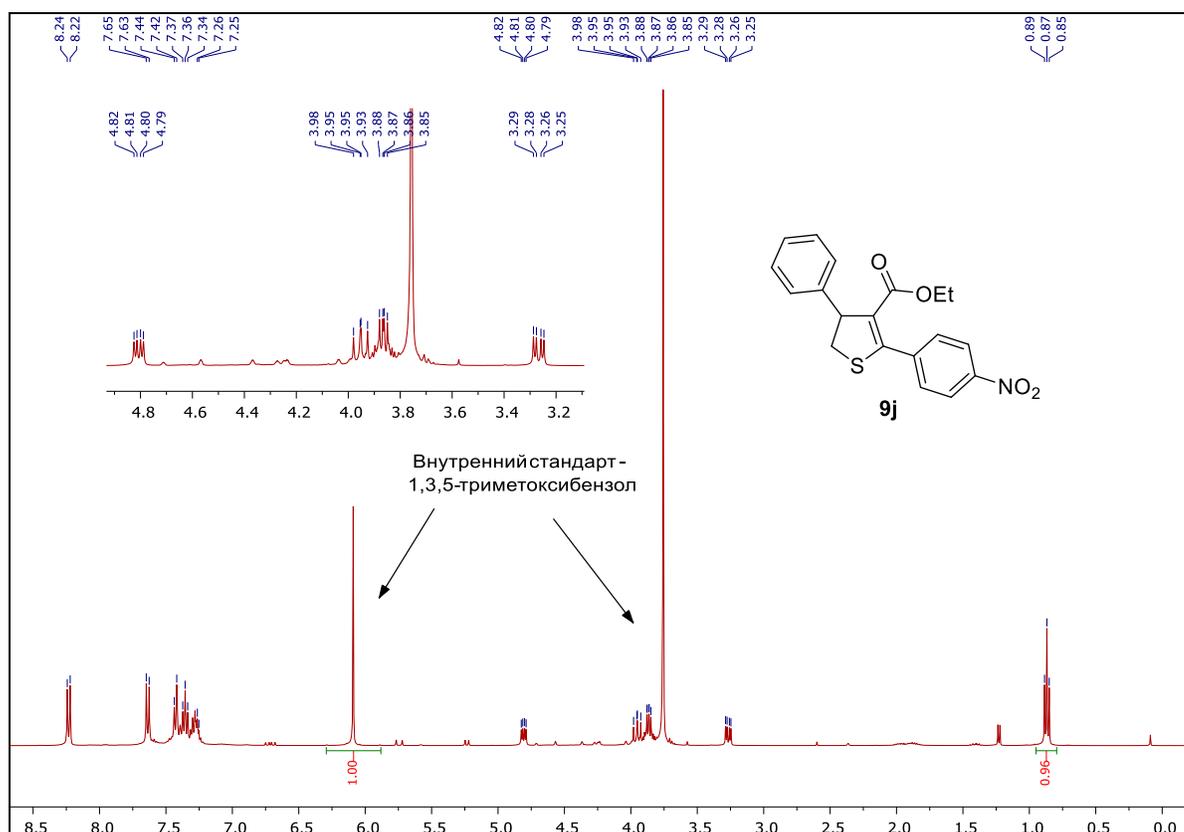


Рисунок 3.19 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР реакционной смеси **6d** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

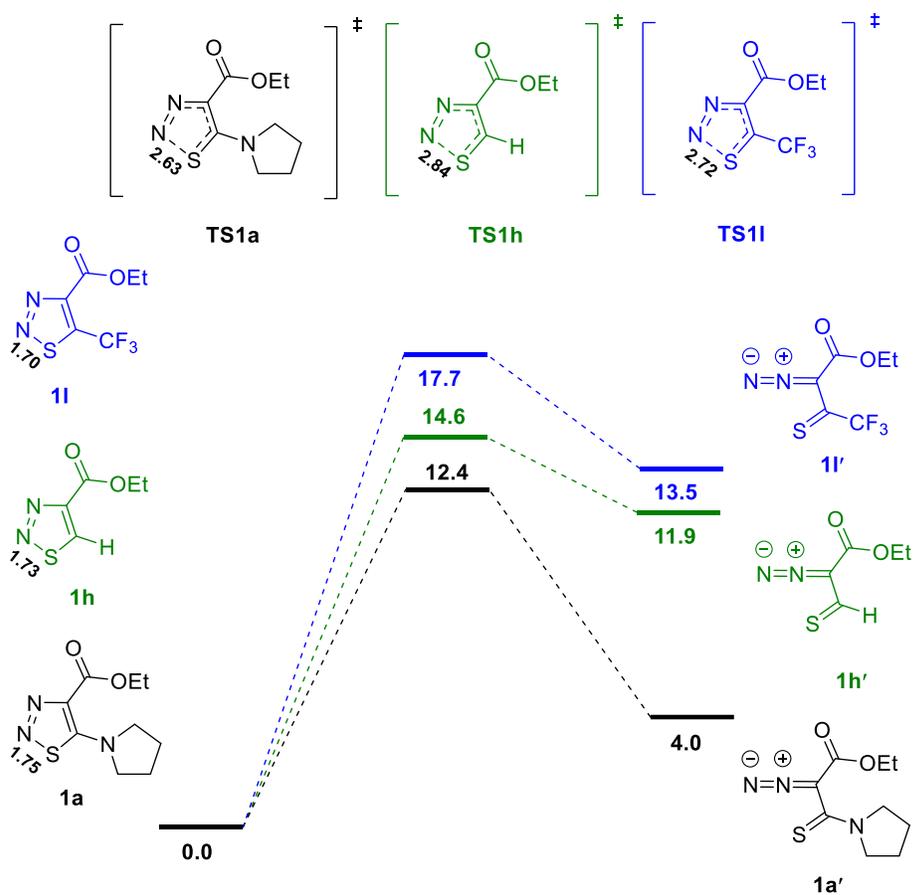
### Соединение **9j**

*Экспериментальные данные.*

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.23 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.44–7.25 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.81 (dd,  $J = 10.1, 4.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (dd,  $J = 11.4, 10.2$  Hz, 1H, CH), 3.88–3.85 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.27 (dd,  $J = 11.5, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

*Литературные данные.*

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.24 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 4.81 (dd,  $J = 10.1, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (dd,  $J = 11.5, 10.1$  Hz, 1H, CH), 3.88–3.85 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.28 (dd,  $J = 11.5, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 0.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ) [50].



**Рисунок 3.20** – Энергетические профили раскрытия 1,2,3-триадиазолов **1a**, **1h** и **1l** с образованием соответствующих диазотионов **1'**. Свободные энергии Гиббса указаны в ккал моль<sup>-1</sup>. Длины связей приведены в ангстремах (Å).

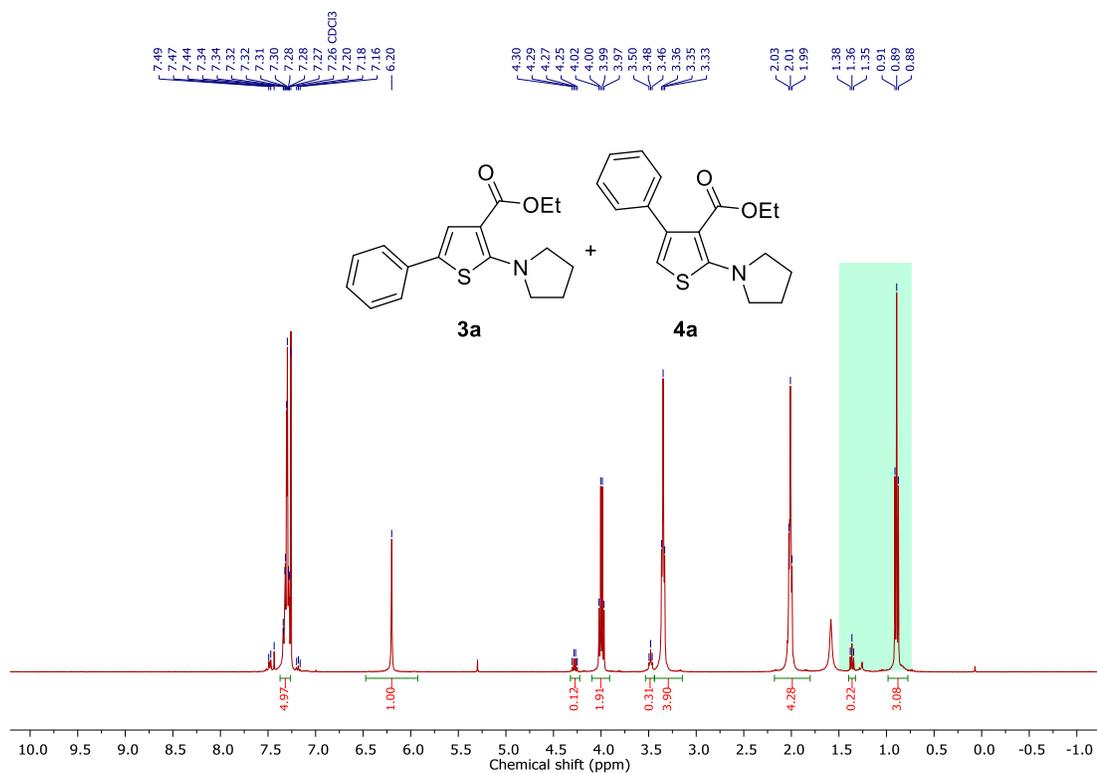


Рисунок 3.21 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР региоизомерной смеси **3a** и **4a** (**3a:4a**=1:14) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>10</sup>

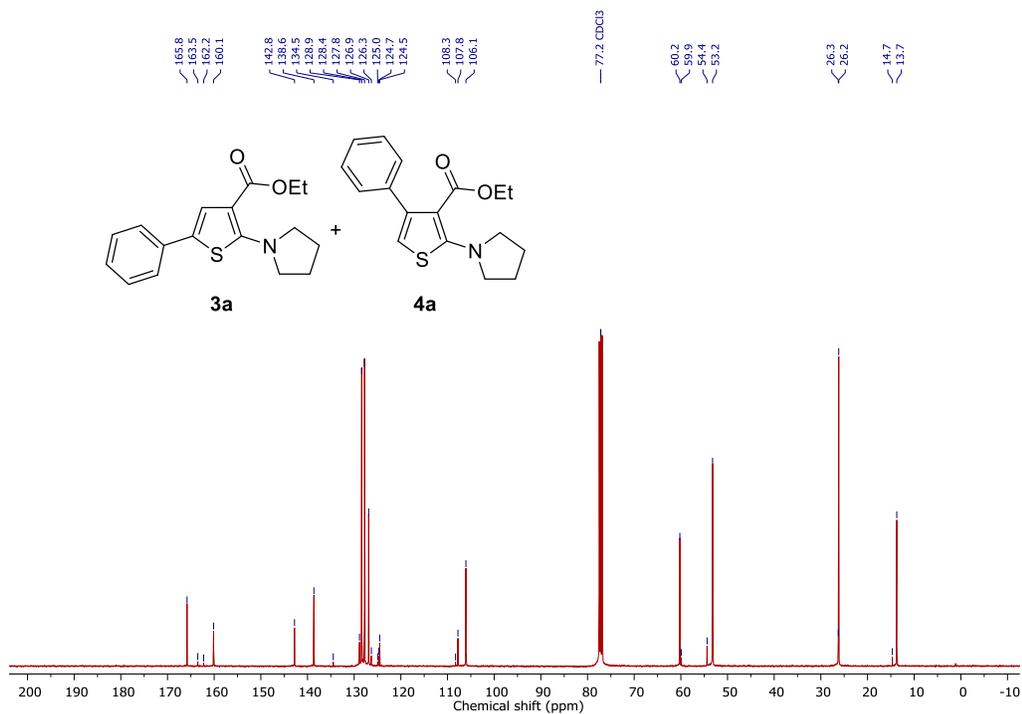


Рисунок 3.22 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР региоизомерной смеси **3a** и **4a** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

<sup>10</sup> На спектре выделены сигналы, использованные для расчета соотношения региоизомеров очищенной смеси.

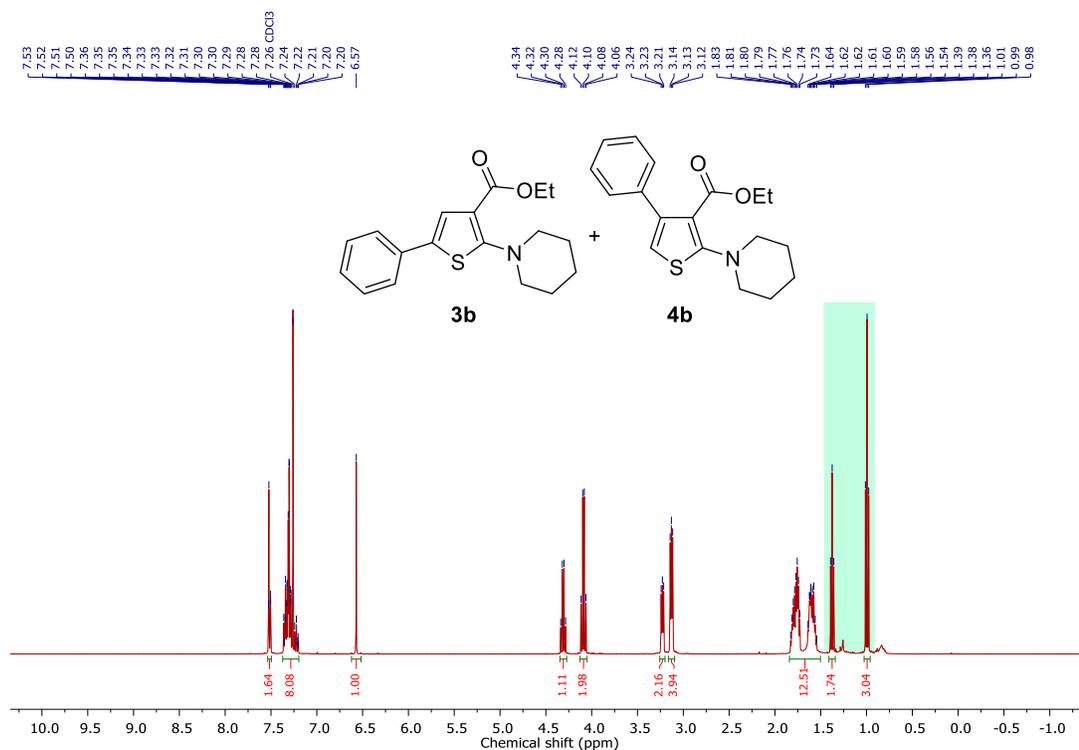


Рисунок 3.23 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР региоизмерной смеси **3b** и **4b** ( $3b:4b=1:1.7$ ) (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>11</sup>

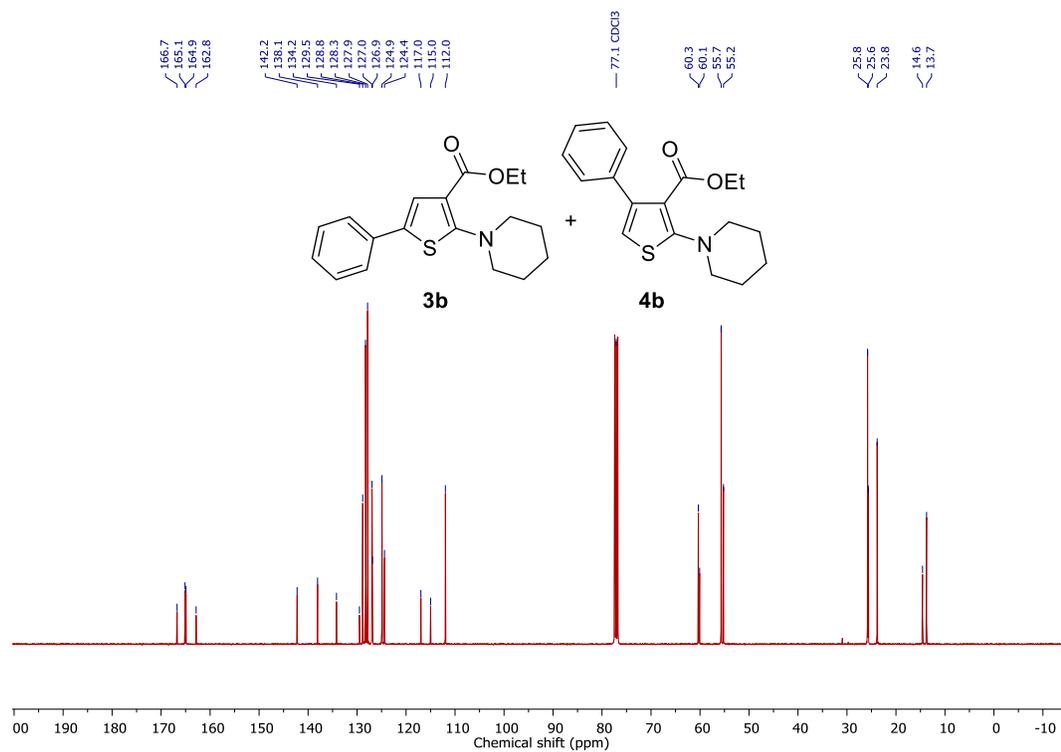


Рисунок 3.24 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР региоизмерной смеси **3b** и **4b** (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

<sup>11</sup> На спектре выделены сигналы, использованные для расчета соотношения региоизомеров очищенной смеси.

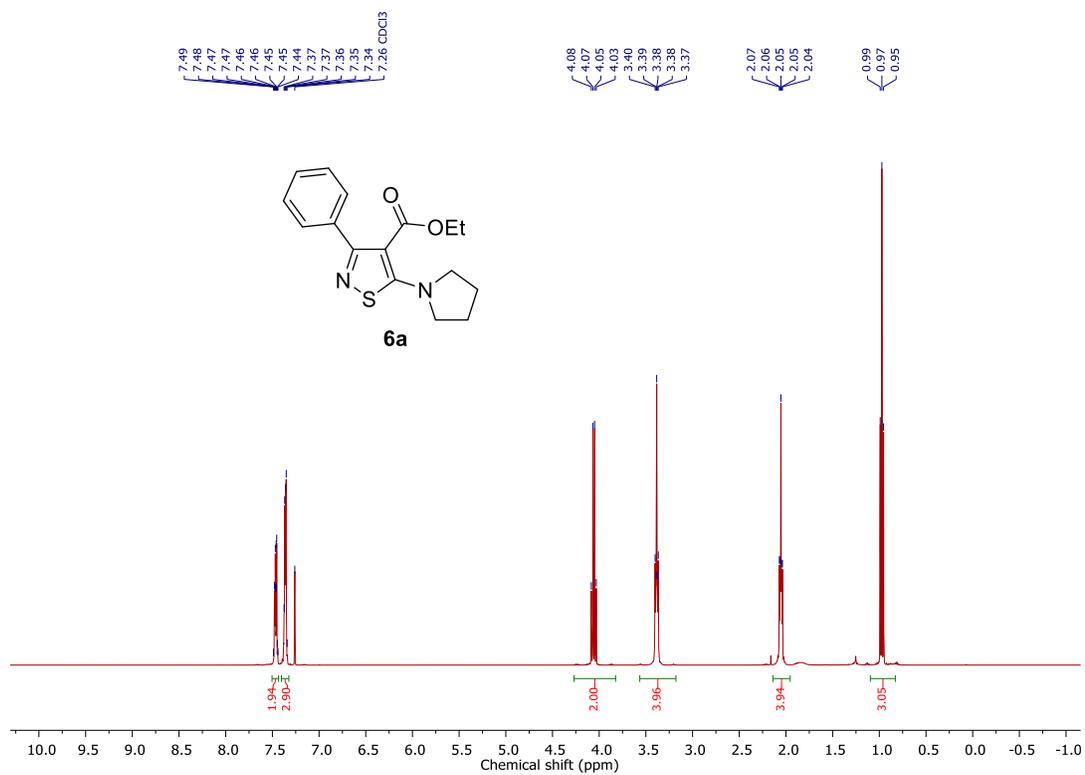


Рисунок 3.25 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР **6a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

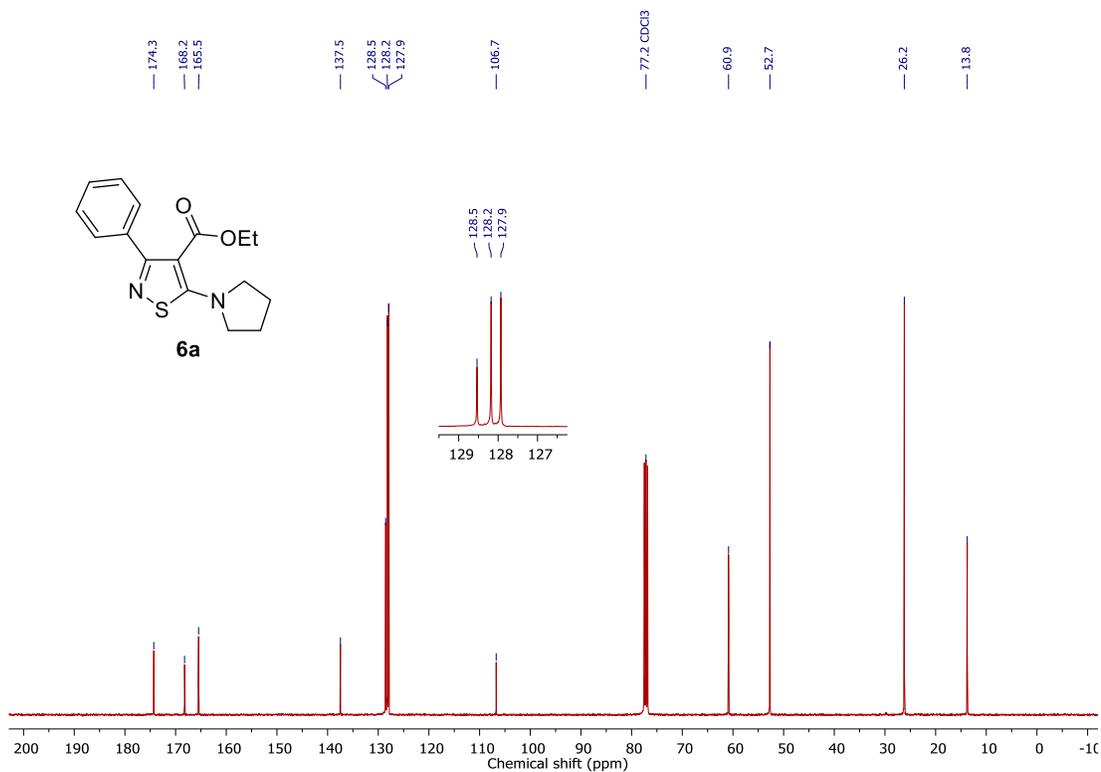


Рисунок 3.26 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР **6a** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

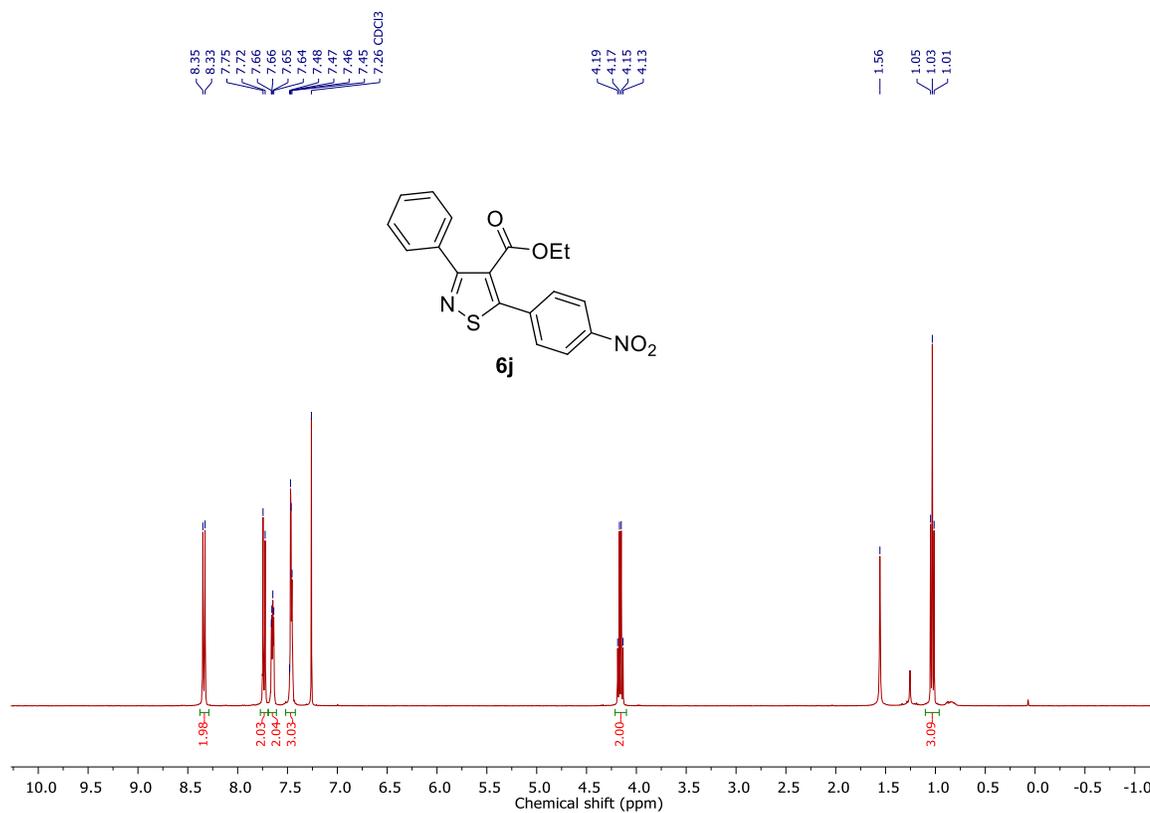


Рисунок 3.27 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР **6j** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

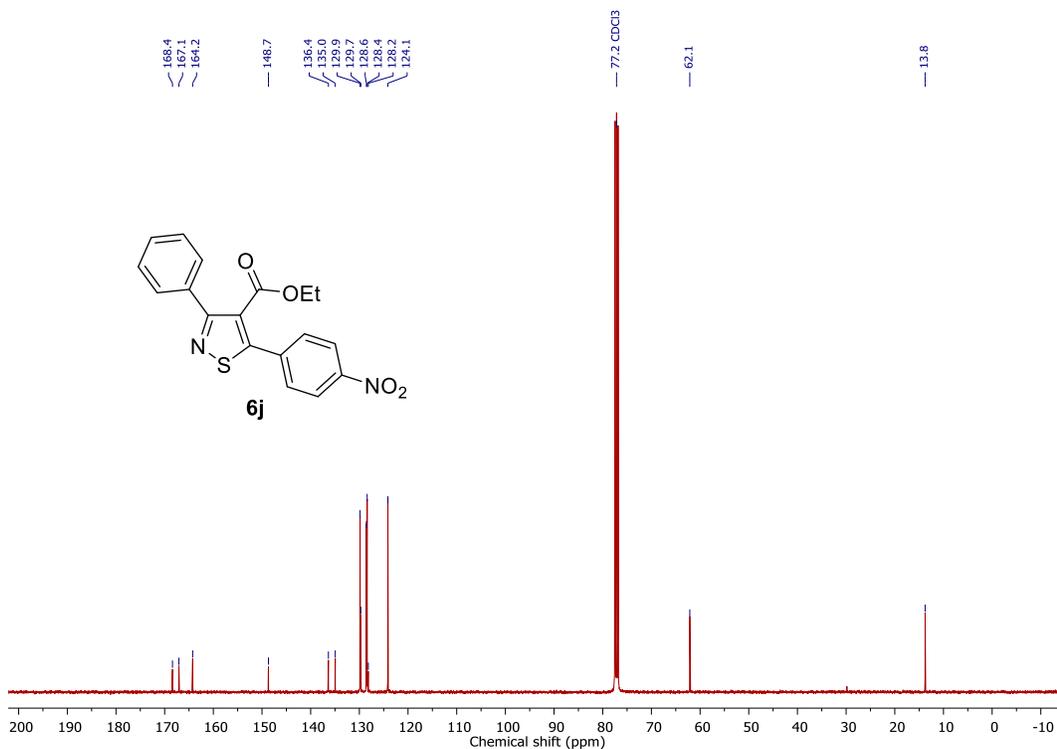


Рисунок 3.28 – Спектр <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР **6j** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

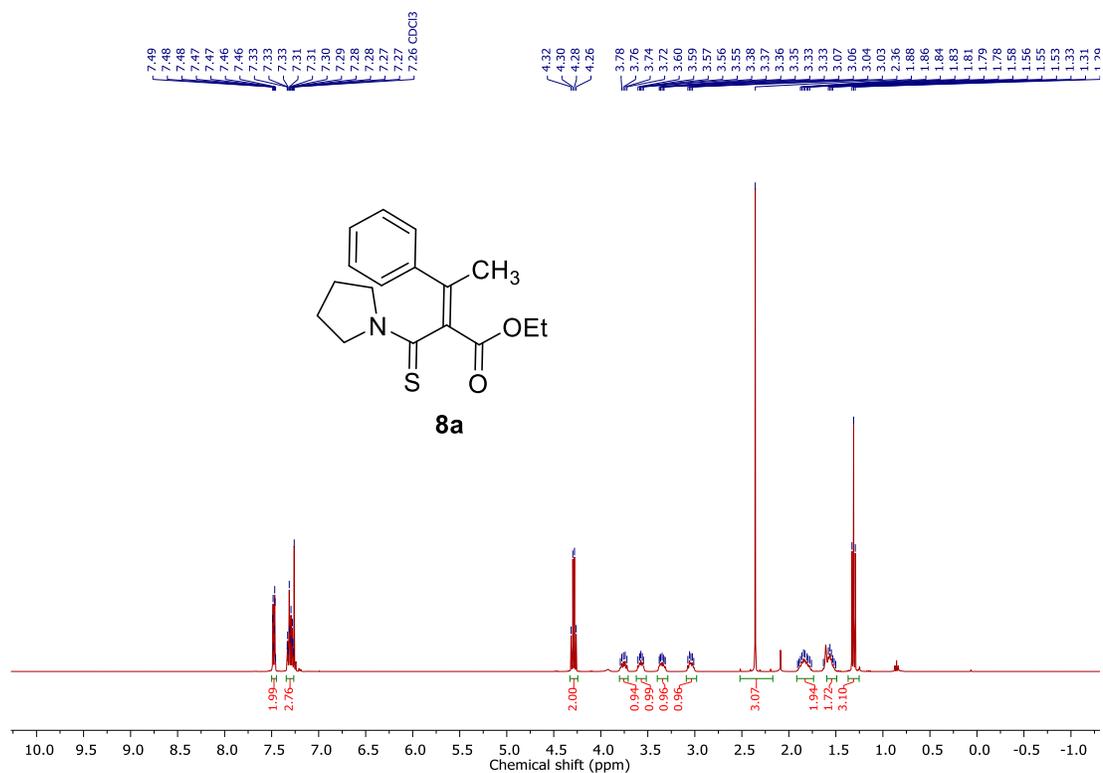


Рисунок 3.29 – Спектр <sup>1</sup>H ЯМР **8a** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)

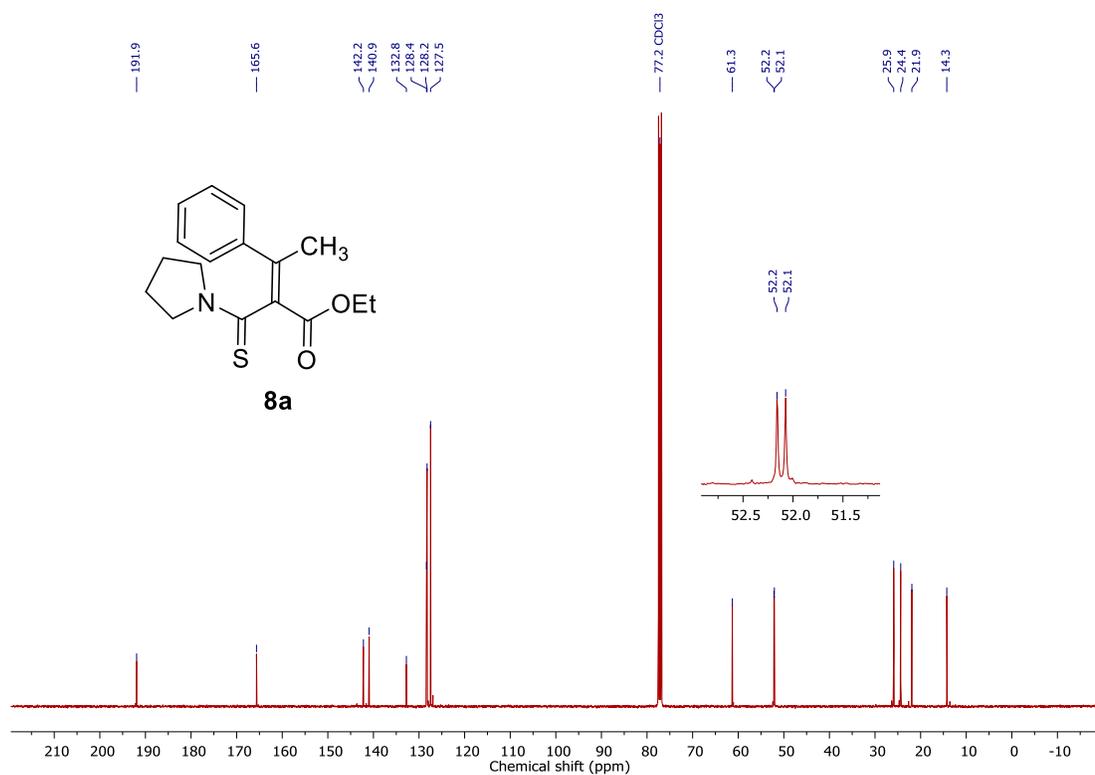
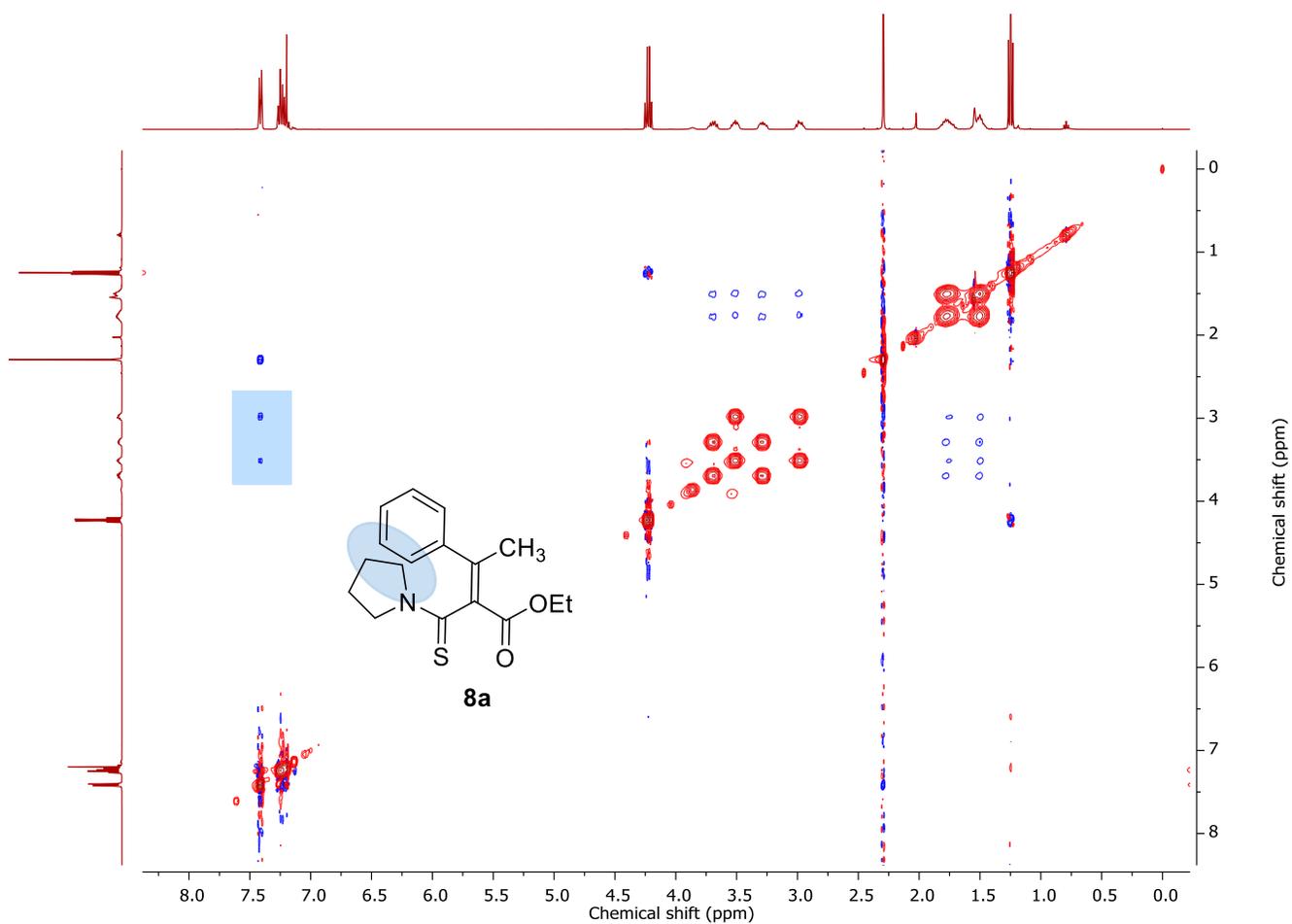


Рисунок 3.30 – Спектр <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} ЯМР **8a** (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>)



**Рисунок 3.31** – Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY **8a** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

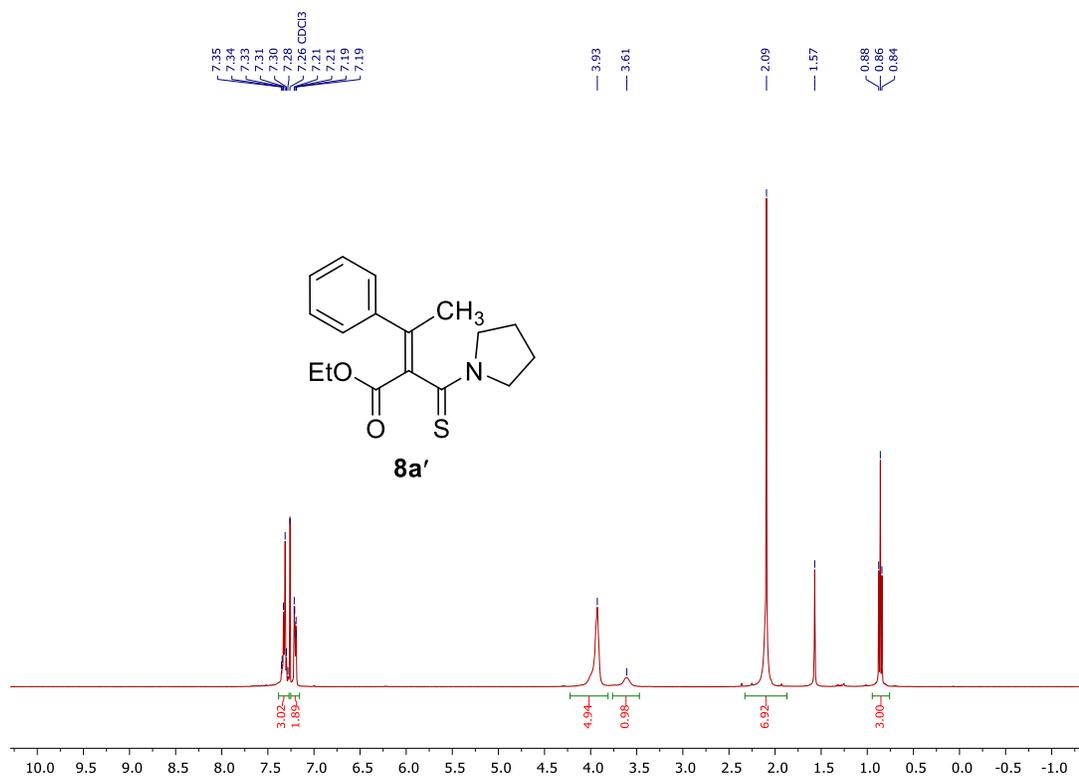


Рисунок 3.32 – Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР **8a'** (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )

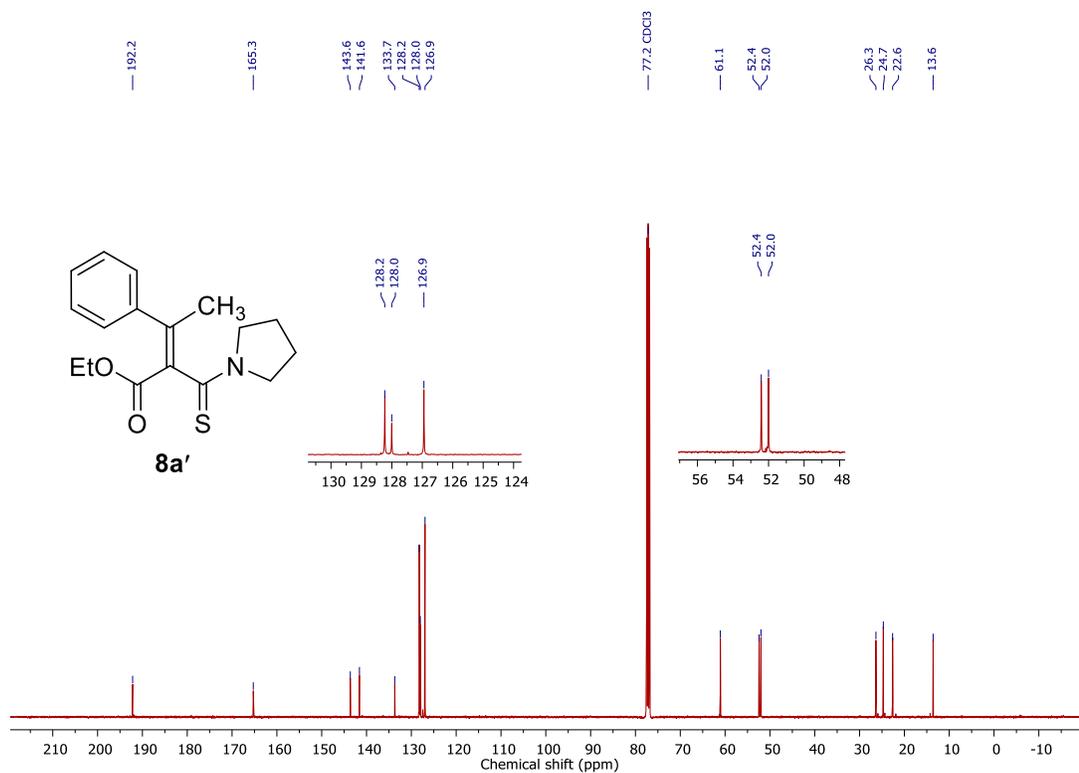


Рисунок 3.33 – Спектр  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР **8a'** (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )