

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



На правах рукописи

**Токарева Марина Александровна**

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

Специальность 1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

**Научный руководитель:** кандидат химических наук, доцент,  
**ГЛУХАРЕВА Татьяна Владимировна**

**Официальные оппоненты:** **НОВИКОВ Михаил Сергеевич,**  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры органической химии Института химии;

**БУРГАРТ Янина Валерьевна,**  
доктор химических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, ведущий научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений;

**УСАЧЕВ Сергей Александрович,**  
кандидат химических наук, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент Департамента фундаментальной и прикладной химии.

Защита состоится «07» ноября 2023 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=5181>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** За последние несколько десятилетий развитие удобных, высокоэффективных 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-триазолам, 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 трансанелирование 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  $[Rh(COD)_2]BF_4$  1,2,3-тиадиазолы подвергаются реакции внутримолекулярного трансаннелирования с образованием замещенных фуранов. Напротив, каталитическая система  $[Rh(COD)DPPF]BF_4$  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 внутримолекулярного 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 электронного эффекта 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 – способствует 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 ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) спектроскопии, включая в ряде случаев двумерные корреляционные эксперименты ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  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-тиадиазолов 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), IV Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (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 3 научных статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 5 тезисов 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 Т.В. и научному руководителю в Университете Маккуори, PhD Ш. Кивни за грамотное руководство и всестороннюю поддержку; проф. Б. Мессерле (Университет Маккуори и Университет Нового Южного Уэльса, Австралия), PhD И. Пернику (Университет Сидней, Австралия) и PhD К. Венкатесану (Университет Маккуори) за плодотворное сотрудничество; Центру химического анализа Университета Маккуори, в частности, PhD Н. Кордина и PhD Р. Рукетт. Мы также благодарим PhD М. Бадбаду (Аналитический центр Марка Уэйрайта, Университет Нового Южного Уэльса) и PhD У. Льюиса (Аналитический центр Университета Сидней) за проведение рентгеноструктурного анализа и М. 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.

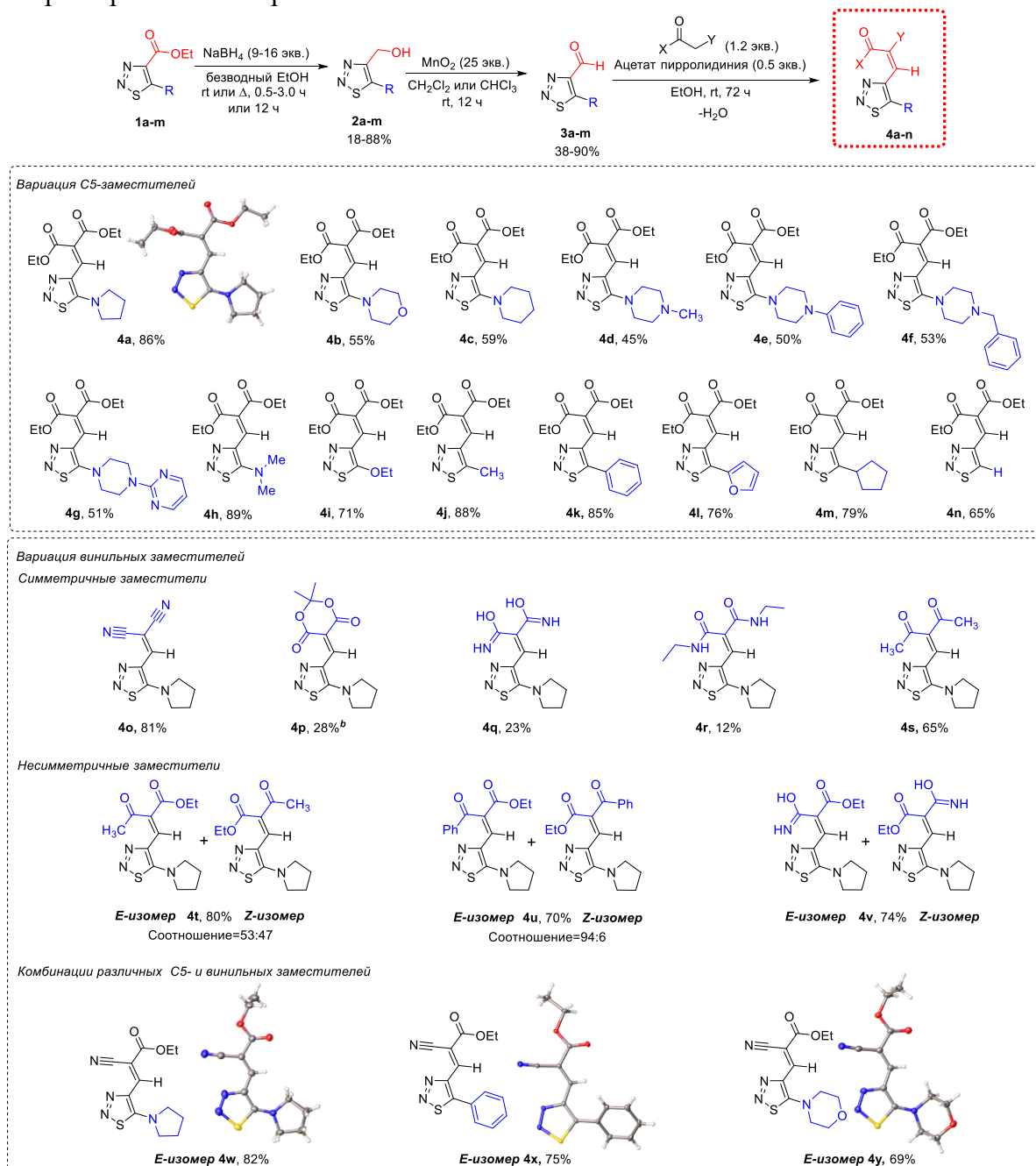
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты данной диссертационной работы изложены в трех основных разделах. Во **введении** обоснована актуальность и практическая значимость работы, сформулированы цели и задачи исследования. В **литературном обзоре** (глава 1) обсуждаются методы получения 1,2,3-тиадиазолов, а также реакции производных 1,2,3-тиадиазола, сопровождающиеся элиминированием молекулярного азота. **Обсуждение результатов** собственных исследований приведено в главе 2. В **экспериментальной части** (глава 3) представлены оборудование, реактивы, материалы, методы проведения теоретических и экспериментальных исследований, а также подробно описываются физические характеристики и аналитические данные полученных соединений.

## Глава 2. Обсуждение результатов

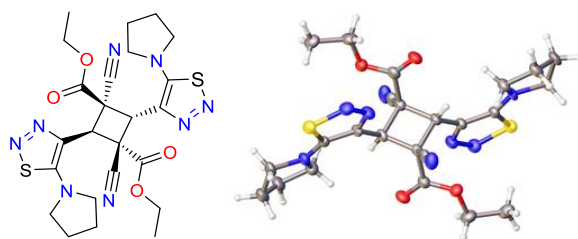
### 2.1. Синтез новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов

В качестве объектов для исследования были выбраны 4-винил-1,2,3-тиадиазолы, синтез которых был осуществлен через препаративно удобную конденсацию Кневенагеля (схема 1). Необходимые для конденсации карбальдегиды были получены в две стадии из легкодоступных этилкарбоксилатов **1a-m** в результате восстановления сложноэфирной группы и последующего окисления промежуточных спиртов **2a-m**. Большинство полученных соединений являются новыми и были полностью охарактеризованы впервые.



**Схема 1** – Синтез новых 4-винил-1,2,3-тиадиазолов путем конденсации Кневенагеля **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. Альдегид для соединения **4n** синтезирован по отличному ранее описанному в литературе методу.

Последующее исследование полученных карбальдегидов в конденсации Кневенагеля с различными метиленовыми компонентами позволило выявить, что электронная вариация заместителей в пятом положении гетероцикла, а также стерический эффект не оказывают существенного влияния на эффективность реакции. Полученные соединения были полностью охарактеризованы, для изучения структуры 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с несимметричными винильными заместителями были проведены  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY эксперименты либо применен рентгеноструктурный анализ (РСА). Помимо этого, была 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 со структурой «голова к хвосту» (рисунок 1).



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

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

Синтезированные 4-винил-1,2,3-тиадиазолы были систематично исследованы в условиях катализа соединениями переходных металлов.

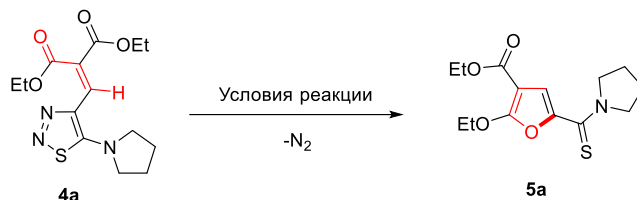
### 2.2.1. Оптимизация условий Rh(I)-катализируемой внутримолекулярной трансформации 1,2,3-тиадиазолов в замещенные фураны

Было исследовано влияние типа и количества катализатора, лиганда, добавок, растворителя, температуры на протекание трансформации, а также определено оптимальное реакционное время (таблица 1). Показано, что каталитическая система на основе  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  и DPPF, являющаяся, согласно литературным данным, оптимальной для многих реакций тиадиазолов, протекающих с потерей азота, оказалась не активной (таблица 1, эксперимент 1). Дальнейший скрининг других бидентатных фосфиновых лигандов показал аналогичные результаты, образования фурана **5a** не наблюдалось. 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. При этом в результате скрининга ряда комплексов различных металлов, включая Ir(I), Cu(I), Cu(II), Ni(0), Ni(II), Pd(II), Rh(II), Rh(III) и Ru(II), в отсутствие лиганда было установлено, что только Rh(I) в форме  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  способен катализировать внутримолекулярное превращение 1,2,3-тиадиазола **4a** в целевой фуран **5a**. Добавление  $\text{NaBArF}_4$  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 был получен в присутствии катионного комплекса  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BArF}_4$  (таблица 1, эксперимент 4), что исключает возможность каталитического влияния самой добавки. В связи с чем противоион  $\text{BArF}_4$  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).



Среди исследованных растворителей THF обеспечил наивысший выход продукта **5a**, а скрининг температуры, количества катализатора и реакционного времени показал, что 5 мол.% катализатора, 2 часа при 80 °С являются оптимальными условиями для достижения максимальной конверсии 1,2,3-тиадиазола **4a** в фуран **5a**.

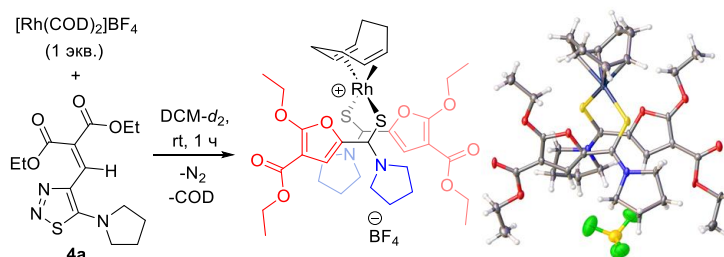
**Таблица 1** – Наиболее важные примеры оптимизации условий внутримолекулярной трансформации 4-винил-1,2,3-тиадиазола **4a** в условиях катализа соединениями переходных металлов



Эксперимент	Катализатор	Лиганд	Добавка	Растворитель	t, °C	T, ч	Выход, %
1	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> (10 мол.%)	DPPF (20 мол.%)	-	толуол	80	5	0
2	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> (10 мол.%)	-	-	толуол	80	5	11
3	[Rh(COD)Cl] <sub>2</sub> (10 мол.%)	-	NaBAr <sup>F</sup> <sub>4</sub> (20 мол.%)	толуол	80	5	41
4	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BAr <sup>F</sup> <sub>4</sub> (20 мол.%)	-	-	толуол	80	5	44
5	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (20 мол.%)	-	-	толуол	80	5	60
6	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (10 мол.%)	-	-	толуол	80	5	71
7	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (10 мол.%)	-	-	THF	80	5	78
8	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (5 мол.%)	-	-	THF	80	5	77
9	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (2.5 мол.%)	-	-	THF	80	5	45
10	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (5 мол.%)	-	-	THF	60	5	26
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.

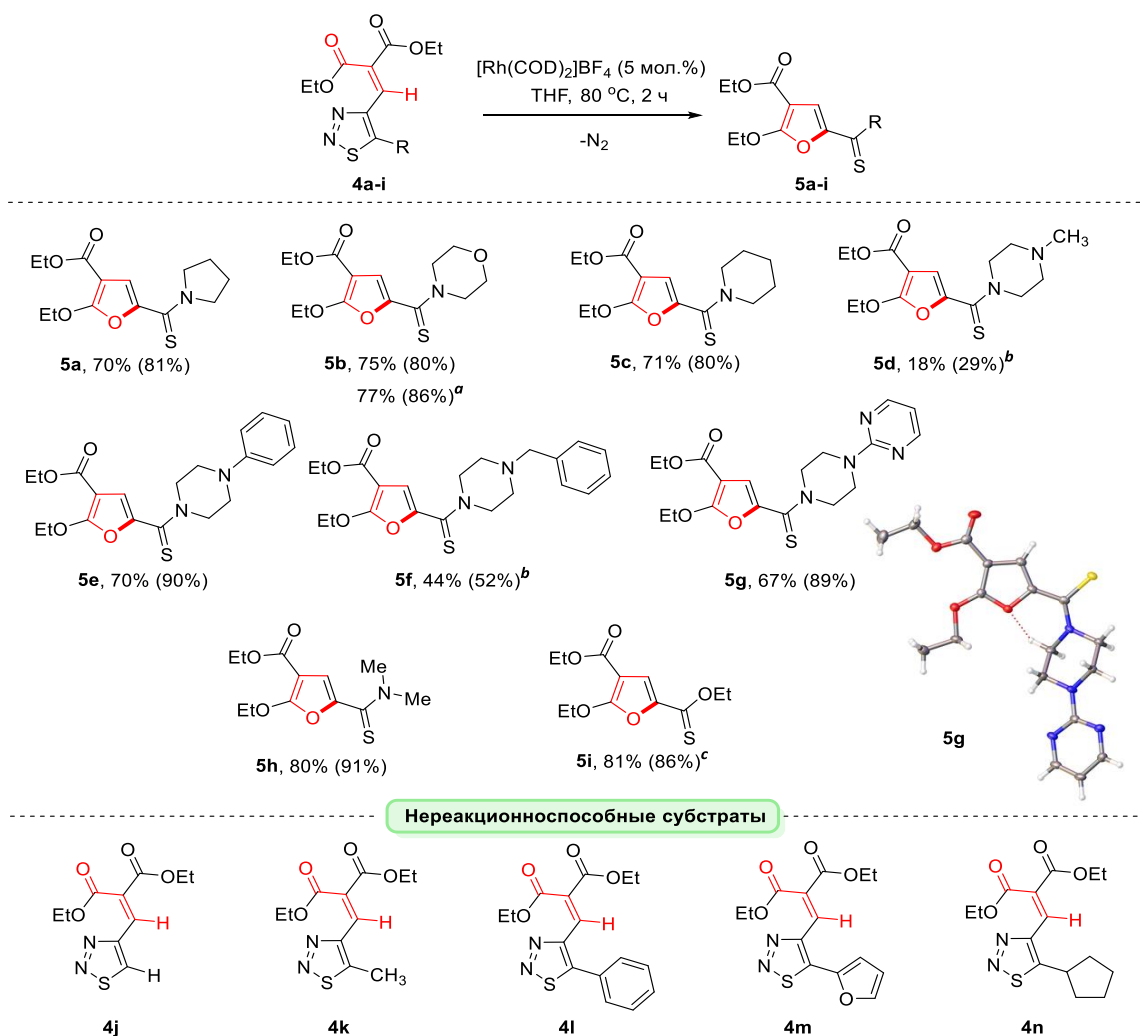
Интересно, что трансформация не идет до конца, и стехиометрическая реакция подтвердила образование стабильного комплекса родия с двумя молекулами фурана (схема 2), что свидетельствует о том, что продукт **5a** может ингибировать катализ при высоких концентрациях.



**Схема 2** – 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

Найдя оптимальные условия для изучаемой реакции, мы перешли к исследованию области её применимости и ограничений. Исследование тиадиазолов с различными заместителями в C5-положении гетероцикла показало, что электронная природа заместителя играет решающую роль в определении эффективности реакции. Было установлено, что внутримолекулярному трансаннелированию подвергаются исключительно 4-винил-тиадиазолы, содержащие в пятом положении гетероцикла сильные электронодонорные группы (схема 3). В то же время субстраты с более слабыми донорными группами (H, метил, циклопентил, фенил, фурил) в соответствующие фураны не трансформировались.

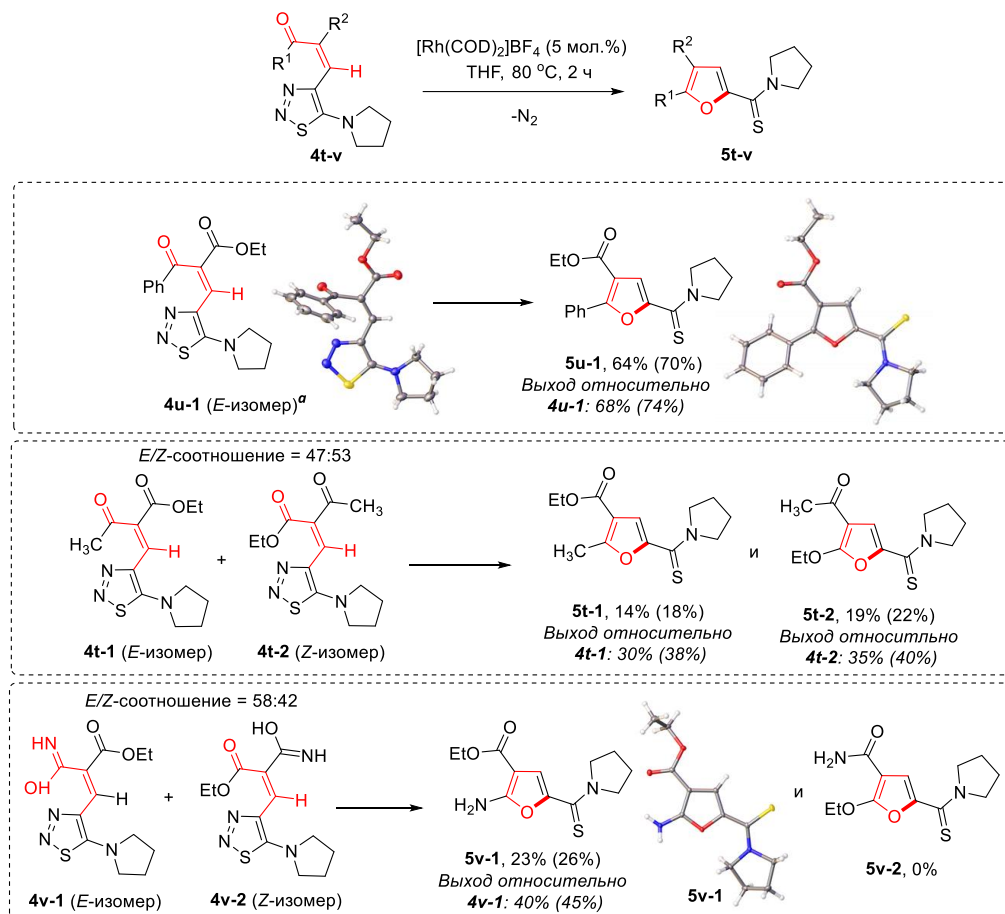


**Схема 3** – Трансаннелирование 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с различными заместителями в положении C5 гетероцикла

Условия реакции: **1** (0.4 ммоль),  $[Rh(COD)_2]BF_4$  (0.02 ммоль) в сухом дегазированном THF (2.0 мл) в атмосфере аргона. Приведены препаративные выходы (в скобках указана конверсия, определенная с помощью спектроскопии  $^1H$  ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола). <sup>a</sup>2.9 ммоль-реакция. <sup>b</sup>20 мол.%  $[Rh(COD)_2]BF_4$ . <sup>c</sup>16 часов. CCDC: 2142485 (**5g**).

Далее мы исследовали влияние винильных заместителей в C4-положении тиадиазольного цикла (схема 4). Здесь стоит отметить два важных результата: 1) на основании сравнения РСА исходного субстрата **4u-1** и фурана **5u-1**, было выявлено, что в образовании фуранового цикла участвует карбонильная группа, находящаяся

именно в *цис*-положении по отношению к тиadiaзольному кольцу; 2) на примере смесей с низким соотношением *E/Z*-изомеров было показано, что реакция обладает высокой хемоселективностью. В совокупности эти результаты указывают на то, что изучаемая трансформация не сопровождается промежуточной изомеризацией винильного фрагмента.



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

Условия реакции: **1** (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).<sup>a</sup>Соотношение *E/Z*=94:6, *Z*-изомер опущен для ясности. CCDC: 2142486 (**4u-1**), 2142483 (**5u-1**), 2142484 (**5v-1**).

### 2.2.3. Обоснование ключевой роли заместителя в С5-положении гетероцикла

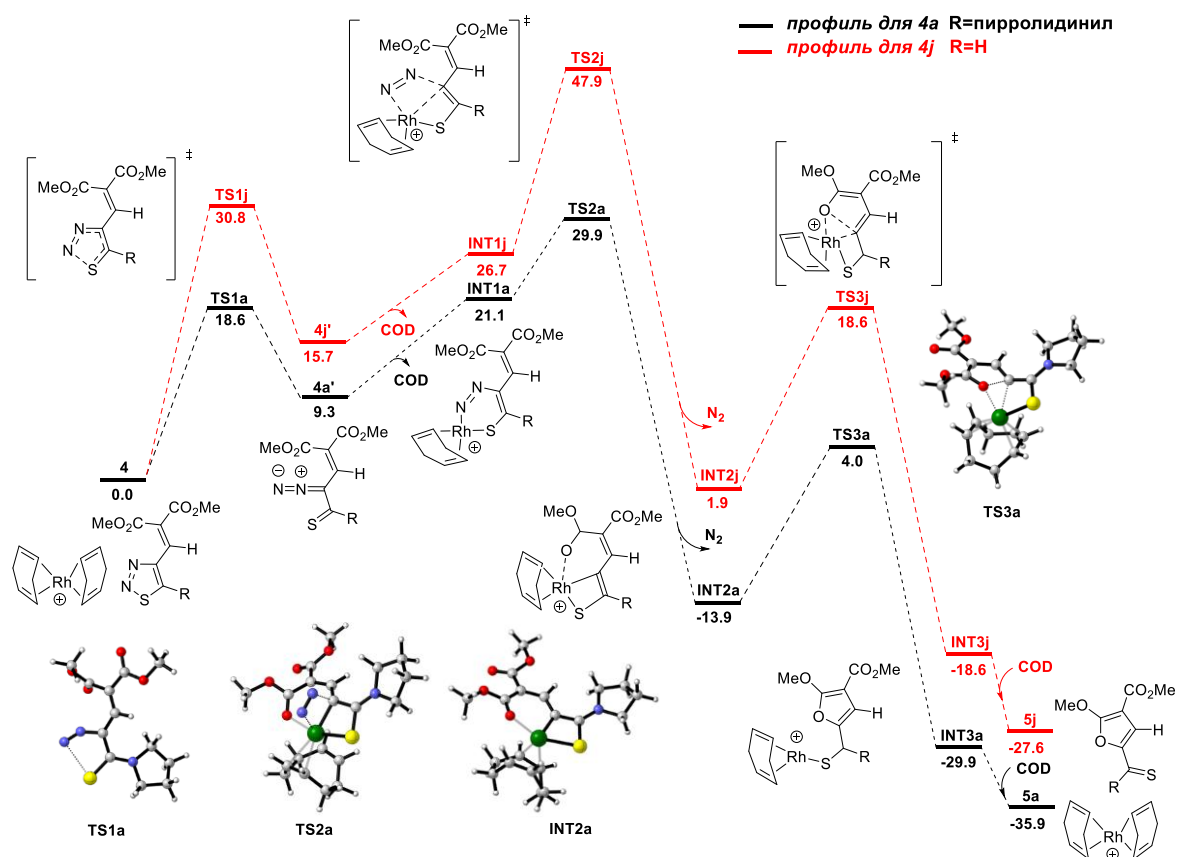
Интересной особенностью изучаемой внутримолекулярной трансформации является необходимость наличия сильной электронодонорной группы в положении С5 тиadiaзольного гетероцикла. Для обоснования наблюдаемой закономерности нами были выполнены квантово-химические расчеты. Для уменьшения количества возможных конформаций и упрощения расчетов этоксигруппы были заменены метоксигруппами.

Первая стадия реакции включает раскрытие тиadiaзола с образованием соответствующего 2-винилдиазотиона при этом данная стадия может протекать самопроизвольно, либо же с участием катализатора. DFT-расчеты выявили, что свободная энергия Гиббса активации процесса раскрытия цикла, опосредованного катализатором, значительно выше соответствующей энергии без катализатора. Таким образом, участие родиевого катализатора в таутомеризации тиadiaзола **1a** является маловероятным.

Исключив участие Rh(I) в процессе раскрытия тиadiaзольного гетероцикла, мы исследовали влияние C5-заместителя на эту критическую стадию. Данные DFT показывают, что тиadiaзолы, имеющие сильную электронодонорную группу, могут наиболее легко подвергаться таутомеризации. Алкилзамещенные тиadiaзолы менее склонны к раскрытию цикла, в то время как незамещенное производное имеет самый высокий барьер для таутомеризации.

Несмотря на то, что квантово-химические расчеты ясно показывают, что наличие сильной электронодонорной группы в положении C5 способствует ключевой стадии раскрытия тиadiaзола, для дальнейшего изучения роли заместителя был рассчитан полный каталитический цикл процесса внутримолекулярного трансанелирования как для пирролидинил-замещенного тиadiaзола, так и для незамещенного соединения (схема 5).

После раскрытия кольца диазоинтермедиат координируется с катализатором посредством диссоциации циклооктадиена с образованием интермедиата **INT1**. Затем происходит отщепление молекулы азота через образование переходного состояния **TS2**, приводящему к четырехчленному родациклу **INT2**. Стадия элиминирования молекулярного азота является сильно экзергонической, а значит элиминирование N<sub>2</sub> крайне благоприятно с термодинамической точки зрения. Далее происходит нуклеофильная атака карбонильной группы на углерод, связанный с родием, что приводит к промежуточному **INT3** через переходное состояние **TS3**. Наконец, диссоциация Rh(COD) и регенерация исходного катализатора приводят к образованию свободного фурана **5**.



**Схема 5** – Энергетический профиль внутримолекулярной Rh(I)-катализируемой трансформации метокси-аналогов 4-винил-1,2,3-тиadiaзолов **4a** и **4j** в фураны. Свободная энергия Гиббса приведена в ккал моль<sup>-1</sup>

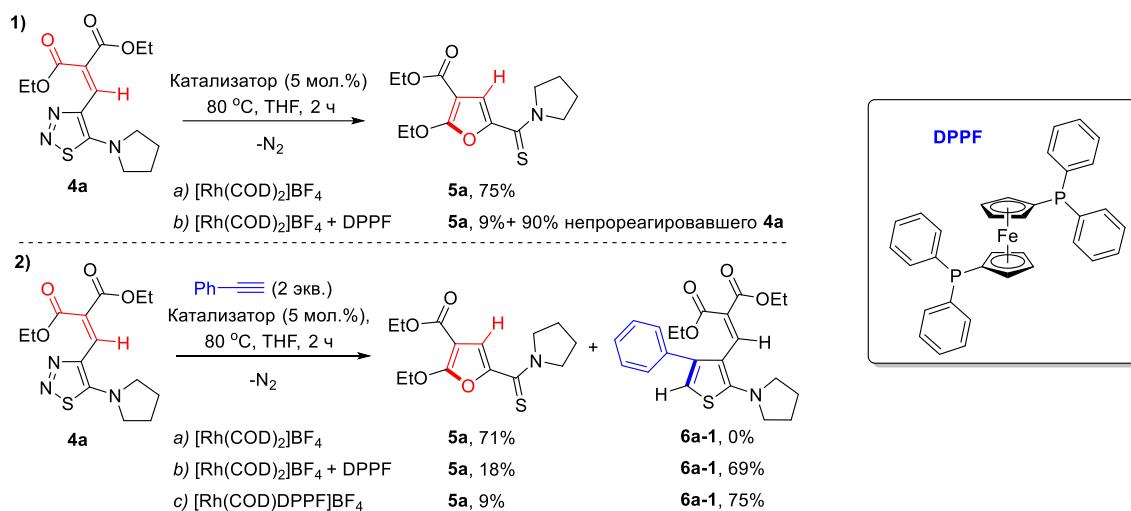
Сравнение профилей реакции двух тиadiaзолов **4a** и **4j** ясно показывает, что наличие электронодонорной пирролидинильной группы приводит к образованию

интермедиатов и переходных состояний с меньшей энергией на всех без исключения стадиях каталитического цикла. Таким образом, результаты расчетов прекрасно согласуются с экспериментальными данными и показывают, что критическая роль электронодонорного заместителя C5 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 обнаружили, что присутствие фосфинового лиганда может ингибировать внутримолекулярное превращение винил-тиадиазолов в фураны, поэтому нами было выдвинуто предположение о возможности контроля реакционной способности винил-тиадиазолов лишь за счет использования бифосфинового лиганда.

Первоначально мы исследовали влияние DPPF-лиганда на внутримолекулярную реакцию модельного тиадиазола в оптимизированных условиях. При использовании катионного комплекса без бифосфинового лиганда образуется 75% фурана **5a** (схема 6.1.a), а добавление DPPF приводит к значительному снижению выхода продукта до 9%, подтверждая факт о том, что DPPF действительно ингибирует внутримолекулярную реакцию (схема 6.1.b).

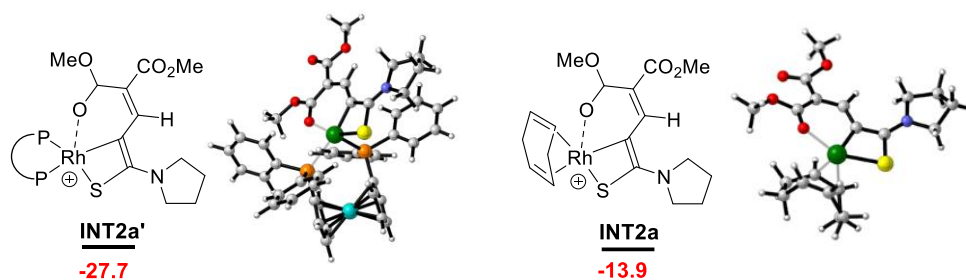


**Схема 6** – Изучение влияния DPPF-лиганда на реакционную способность  
4-винил-1,2,3-тиадиазола **4a**

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 без DPPF реакция селективна в отношении внутримолекулярного процесса, приводящего исключительно к фурану **5a** с выходом 71% (схема 6.2.a). Однако при добавлении DPPF-лиганда происходит обращение хемоселективности, и основным процессом становится межмолекулярная реакция, в результате которой образуется 69% тиофена и только 18% фурана (схема 6.2.b). Дальнейшее повышение селективности межмолекулярной реакции было достигнуто при использовании предварительно синтезированного катализатора с DPPF (схема 6.2.c). Таким образом, выбор катализатора обеспечивает контроль над хемоселективностью Rh(I)-катализируемых трансформаций 4-винил-1,2,3-тиадиазолов, позволяя получать либо фураны, либо тиофены.

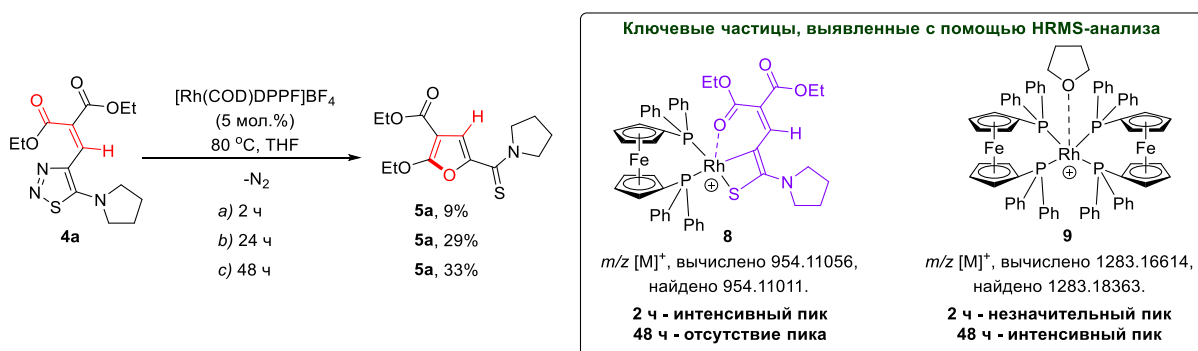




**Рисунок 2** – Сравнение стабильности DPPF-связанного и COD-связанного родадциклов. Свободные энергии Гиббса приведены в ккал моль<sup>-1</sup>.

На практике было показано, что в присутствии DPPF-лиганда внутримолекулярный процесс действительно протекает медленно, однако при этом максимальный выход фурана составляет лишь 33% (схема 8, слева).

Причину этого ингибирования удалось выявить с помощью HRMS-анализа реакционных смесей, полученных в течение различных промежутков времени. Через 2 часа основными частицами, присутствующими в смеси, были триадиазол и фуран, а также ключевой интермедиат – предполагаемый родадцикл, подтверждая, что такой интермедиат является относительно долгоживущим и стабильным (схема 8, справа). Через 48 часов промежуточный комплекс Rh(III) полностью израсходован, а значит данный тип частиц не обуславливает ингибирование реакции. Однако помимо пика, соответствующего тиофену, было также выявлено появление интенсивного пика, отвечающего молекулярной массе комплекса  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ . Таким образом, наши расчетные и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ингибирование внутримолекулярной реакции, наблюдаемое при использовании DPPF, обусловлено совокупностью двух факторов: 1) образованием стабильного родадцикла **8**, замедляющего формирование фурана; и 2) постепенным образованием неактивного комплекса  $[\text{Rh}(\text{DPPF})_2\text{THF}]^+$ , из-за которого катализ полностью останавливается.



### Схема 8 – Механистические исследования влияния DPPF-лиганда

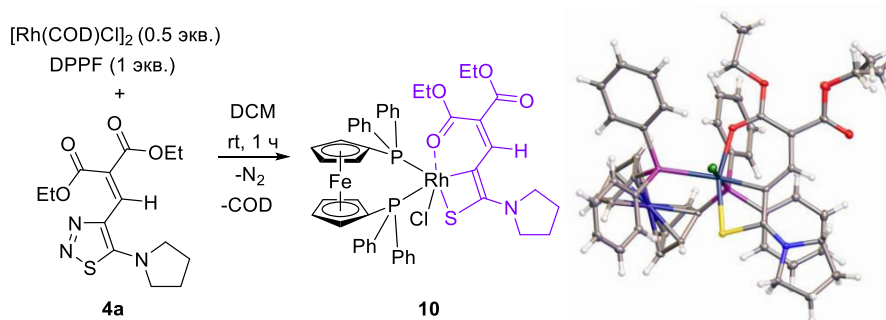
на внутримолекулярную реакцию трансаннелирования 4-винил-1,2,3-тиадиазола **4a**

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.

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

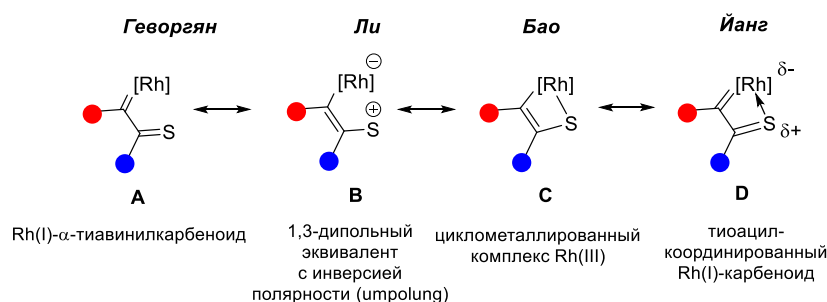
Важным результатом из предыдущего раздела было обнаружение DPPF-связанного родадцикла **8** с помощью HRMS-анализа, что является прямым доказательством существования данного интермедиата в Rh-катализируемых реакциях винил-тиадиазолов. Принимая во внимание продолжающиеся споры об истинной

структуре родийорганического интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов и отсутствие кристаллографических данных, мы предприняли попытки впервые выделить монокристаллы этого ключевого интермедиата. После ряда неудачных попыток с использованием катионных комплексов родия реакция нейтрального комплекса  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  в присутствии DPPF с 4-винил-1,2,3-тиадиазолом **4a** позволила успешно выделить монокристаллы и идентифицировать родийорганический интермедиат **10** (схема 9). Структура изолированного кристалла была отнесена к четырехчленному комплексу Rh(III) на основании сравнения его структурных данных с ранее описанными циклометаллированными комплексами Rh(III) и теоретическими данными, полученными в результате квантово-химических расчетов. Таким образом, родацикл **C**, вероятно, является наиболее стабильной резонансной формой среди всех ранее предложенных структур, а потому способен существовать в твердом состоянии (схема 10). Однако полученные нами экспериментальные данные не противоречат ранее предложенному резонансу между Rh(I)- $\alpha$ -тиавинилкарбеноидом **A**, его 1,3-дипольным эквивалентом с инверсией полярности (*umpolung*) **B**, циклометаллированным комплексом Rh(III) **C**, а также тиацил-координированным Rh(I) карбеноидом **D**, которые могут существовать в растворе.



**Схема 9** – Выделение циклометаллированного интермедиата **10**.  
CCDC: 2142487

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

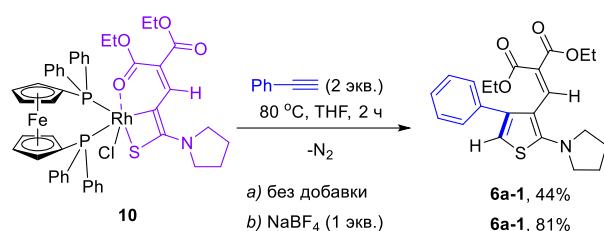


**Схема 10** – Ранее предложенные варианты структуры ключевого родийорганического интермедиата в Rh(I)-катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с элиминированием молекулы азота

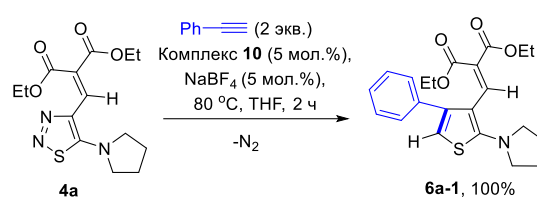
Участие данного комплекса в каталитическом цикле было доказано на примере стехиометрической и каталитической реакций межмолекулярного трансаннелирования с фенилацетиленом (схема 11).



### 1) Стехиометрические реакции



### 2) Каталитическая реакция



## Схема 11 – 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) тиадиазол **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.

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

Поскольку одним из неожиданных результатов исследований, посвященных Rh(I)-катализируемым трансформациям 4-винил-1,2,3-тиадиазолов с потерей молекулы азота, стало исключительное формирование 2,3,4-замещенных тиофенов вместо ожидаемых на основании литературных данных 2,3,5-замещенных региоизомеров, на следующем этапе нами были предприняты попытки выявить основные закономерности региоселективности Rh(I)-катализируемых трансформаций 1,2,3-тиадиазолов и объяснить происхождение наблюдаемого расхождения в результатах при использовании одного и того же реакционного партнера.

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 фенилацетилена. 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.

Систематичное исследование влияния структуры лиганда, заряда родия, а также эффекта растворителя позволило выявить оптимальные условия для проведения модельной реакции трансаннелирования между этил 5-(пирролидин-1-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилатом **1a** и фенилацетиленом **2** с преимущественным образованием 2,3,4-замещенного тиофена в региоизомерной смеси с соотношением 24:1 (на основании анализа с помощью спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР относительно внутреннего стандарта – 1,3,5-триметоксибензола), а также сделать вывод о том, что ни один из исследуемых факторов не является главной причиной инверсии региохимии. Нейтральный прекатализатор [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> и лиганд DPEPhos были выбраны в качестве оптимальной каталитической системы. Me-THF был выбран как наиболее эффективный и в то же время экологически чистый растворитель.

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

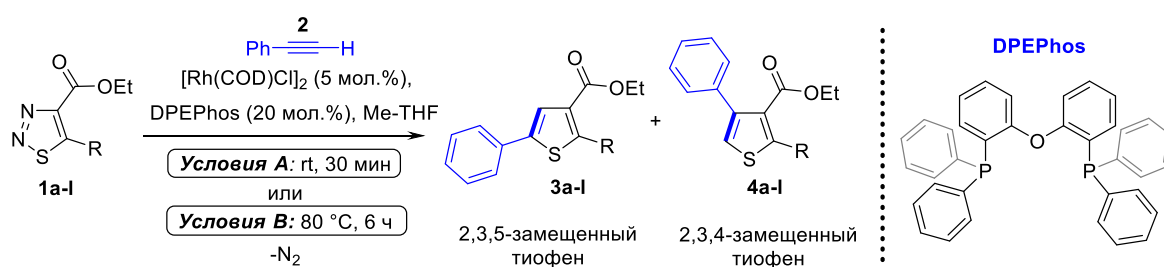
Далее мы обратили внимание на исследование того, как структура исходного субстрата может влиять на региохимию изучаемой трансформации, в частности, как

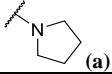
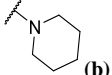
<sup>1</sup> Нумерация соединений в разделах 2.2 и 2.4 независимая.

заместитель в положении С5 тиadiaзольного гетероцикла может определять реакционную способность субстратов и региоселективность трансаннелирования с фенилацетиленом **2**, поскольку именно С5-заместитель часто варьировался в ранее опубликованных работах. Предварительный скрининг замещенных 1,2,3-тиадиазолов **1a-l** показал, что С5-заместитель действительно значительно влияет на реакционную способность исходных субстратов, а ранее оптимизированные условия реакции не являются общими для субстратов с различными заместителями в положении 5 цикла. По этой причине для дальнейшего сравнения всех соединений и выявления закономерностей относительно региоселективности 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 четко продемонстрировать различия в степени конверсии исходных веществ при варьировании заместителя в позиции С5 (таблица 2, 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 2, условия В).

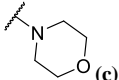
В результате анализ влияния заместителя в положении С5 цикла на Rh(I)-катализируемую реакцию межмолекулярного трансаннелирования между 1,2,3-тиадиазолами **1** и фенилацетиленом **2** продемонстрировал существенную роль, которую играют как электронные, так и стерические факторы в определении региоселективности изучаемой реакции (таблица 2, условия В). Наличие С5-заместителей, обладающих электронодонорными свойствами, способствует образованию 2,3,4-замещенного региоизомера **4**, в то время как группы, обладающие электронно-акцепторными 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 С5 тиadiaзольного гетероцикла, поскольку именно баланс этих двух факторов будет определять соотношение образующихся тиофенов.

**Таблица 2** – Влияние С5-заместителя на реакционную способность 1,2,3-тиадиазолов и их региоселективность в Rh(I)-катализируемой реакции межмолекулярного трансаннелирования с фенилацетиленом **2**



Эксперимент	R (С5-заместитель)	Исследование реакционной способности в условиях А		Исследование региоселективности в условиях В		
		Общая конверсия в 3 и 4, %	Непрореагировавший 1, %	Конверсия в 3, %	Конверсия в 4, %	Соотношение 3:4
1	2	3	4	5	6	7
1	 (a)	100	0	8	92	1:11.5
2	 (b)	91	0	33	58	1:1.8

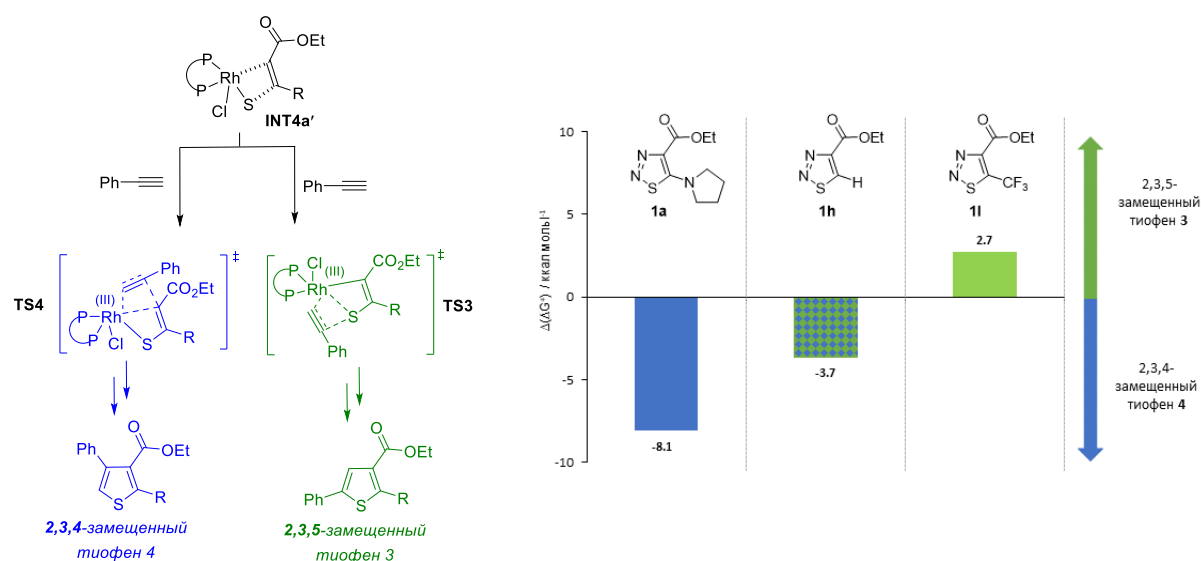
## Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7
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, 2 экв.), 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.

### 2.4.2. Квантово-химические расчеты

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, для 1,2,3-тиадиазолов, содержащих в положении С5 пирролидинильную группу (соединение **1a**), H (соединение **1h**) и CF<sub>3</sub> (соединение **1l**). Сравнение полученных энергетических профилей реакций позволило выявить тенденцию постепенного изменения относительной свободной энергии активации конкурирующих путей миграционного внедрения по мере изменения свойств С5-заместителя от электронодонорных к электроноакцепторным. Эта тенденция может быть явно продемонстрирована на основании разницы между ΔG<sup>‡</sup> стадии миграционного внедрения через **TS3**, приводящей к образованию 2,3,5-замещенного тиофена **3**, и ΔG<sup>‡</sup> стадии миграционного внедрения через **TS4**, ведущей к 2,3,4-замещенному тиофену **4** (Δ(ΔG<sup>‡</sup>), рисунок 3).



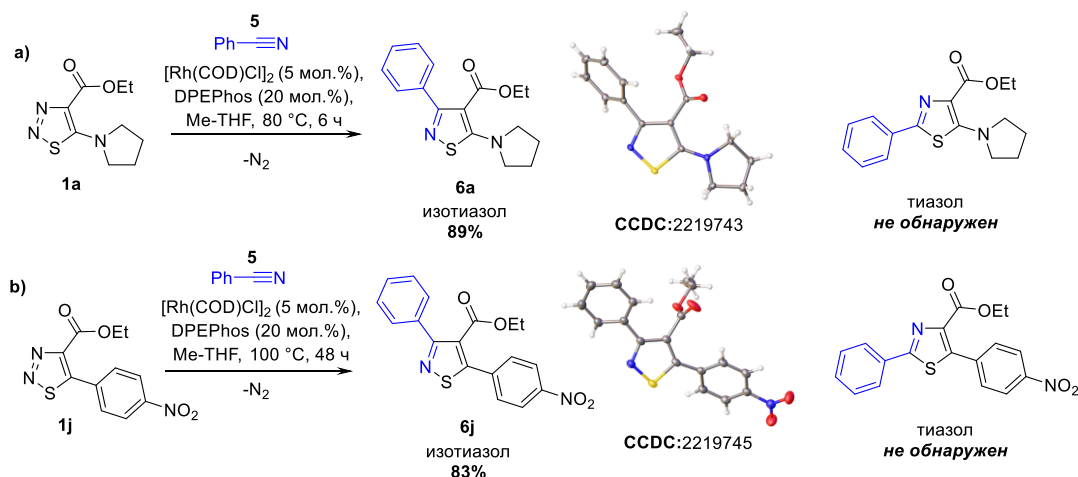
**Рисунок 3** – Разница между свободными энергиями активации миграционного внедрения фенилацетилена **2** в INT4' через **TS3** и **TS4** в зависимости от С5-заместителя

Важно также 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.

### 2.4.3. Влияние реакционного партнера на региоселективность реакции трансannelирования

Обнаружив, что природа заместителя в положении C5 тиадиазольного гетероцикла ответственна за инверсию региоселективности в Rh(I)-катализируемых реакциях трансannelирования этил 1,2,3-тиадиазол-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-тиадиазолов не являлось целью данного исследования, представляло интерес узнать, приведет ли наличие сильного электронодонорного C5-заместителя к инверсии региоселективности в ранее описанной реакции тиадиазолов с бензонитрилом, когда единственным продуктом являлся изотиазол.

Для исследования влияния заместителя в позиции C5 на региоселективность реакции с бензонитрилом были проведены реакции с использованием субстратов **1a** и **1j** (схема 12), поскольку эти тиадиазолы должны были давать противоположные региоизомеры на основании результатов, наблюдаемых с фенилацетиленом (таблица 2, условия B). В результате было обнаружено, что в обоих случаях образуются только изотиазолы, что соответствует литературным данным. Этот результат подчеркивает, что характер реакционного партнера также влияет на региоселективность, и образование изотиазолов в трансannelировании с бензонитрилом гораздо более предпочтительно нежели конкурирующий процесс, приводящий к тиазолам, независимо от характера заместителя в положении C5.



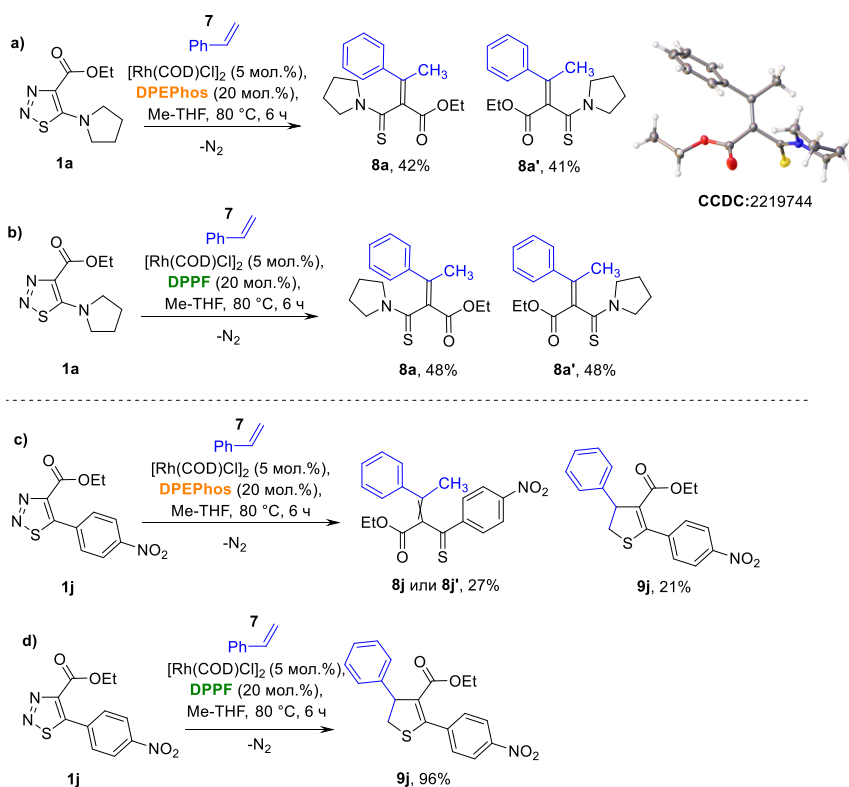
#### Схема 12 – Реакции трансannelирования 1,2,3-тиадиазолов **1a** и **1j** с бензонитрилом **5**

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, 2 экв.), 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, 10 экв.), 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 трансannelирования со стиролом **7**, используя аналогичные тиадиазолы **1a** и **1j** (схема 13). Важно подчеркнуть, что согласно литературным данным

взаимодействие этил 1,2,3-тиадиазол-4-карбоксилата **1j** со стирилом в условиях родиевого катализа приводит к региоселективному формированию 4-замещенного дигидротиофена. 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  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР неожиданно обнаруженным продуктам были приписаны структуры *Z*- и *E*-изомерных продуктов алкенилирования **8a** и **8a'** (схема 13.a). Впоследствии наше предположение получило подтверждение на основании рентгеноструктурного анализа кристаллов продукта **8a'**.

Для выявления причины, изменившей направление реакции **1a** со стирилом, мы провели контрольную реакцию с использованием DPPF, поскольку этот лиганд использовался в ранее опубликованных исследованиях (схема 13.b). 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 стирилом, когда в присутствии лиганда DPEPhos была получена смесь одного аддукта алкенилирования (**8j** или **8j'**) и 4-замещенного дигидротиофена **9j** (схема 13.c). При этом использование лиганда DPPF позволило селективно получить дигидротиофен **9j** (схема 13.d).



### Схема 13 – Реакции межмолекулярного трансанелирования **1a** и **1j** со стирилом

Условия реакции: **1** (0.1 ммоль), [Rh(COD)Cl]<sub>2</sub> (0.005 ммоль), DPEPhos или DPPF (0.02 ммоль), стирил **7** (0.2 ммоль, 2 экв.), 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**.

В совокупности эти результаты подчеркивают, что C5-заместитель оказывает существенное влияние на результат реакции трансанелирования 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 стиролом, требуются более подробные экспериментальные и теоретические исследования, выходящие за рамки настоящего исследования и представляющие интерес для изучения в будущем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Модифицированы и предложены удобные методы синтеза для широкого ряда функционализированных производных 1,2,3-тиадиазола, включая 4-карбоксо-, 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 был 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 объяснены 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 электронного эффекта 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 наблюдаемые закономерности реакционной способности субстратов и селективности изучаемых реакций.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.**

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. 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. 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. 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.

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

1. **Tokareva, M.A.** Synthesis of New 4-Vinyl-1,2,3-Thiadiazoles / **M.A. Tokareva, S.T. Keaveney, I. Pernik, B.A. Messerle, T.V. Glukhareva** // *ChemistrySelect* – 2021. – 6. – 39. – P. 10527–10531 (0.313 п.л./0.063 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).
2. **Tokareva, M.A.** Rh(I)-Catalyzed Denitrogenative Transformations of 1,2,3-Thiadiazoles: Ligand-Controlled Product Selectivity and the Structure of the Key Organorhodium Intermediate Revealed / **M.A. Tokareva, I. Pernik, W. Lewis, B.A. Messerle, T.V. Glukhareva, S.T. Keaveney** // *ACS Catal.* – 2022. – 12. – 9. – P. 5574–5584 (0.689 п.л./0.114 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).
3. **Tokareva, M.A.** The Effect of the C5-substituent on Regioselectivity in the Rh(I)-Catalyzed Intermolecular Transannulation of 1,2,3-thiadiazoles with phenylacetylene / **M.A. Tokareva, I. Pernik, B.A. Messerle, T.V. Glukhareva, S.T. Keaveney** // *Catal. Sci. Technol.* – 2023. – 13. – 9. – P. 2772–2782 (0.689 п.л./0.138 п.л.). (*Scopus, Web of Science*).

**Другие публикации:**

4. **Токарева, М.А.** Твердофазная димеризация 4-винил-1,2,3-тиадиазолов / Т.В. Глухарева // Сборник тезисов IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» – Екатеринбург: УрФУ, 2020. – PR-78 (0.063 п.л./0.031 п.л.).
5. **Tokareva, M.A.** Ligand-controlled Reactivity of Rh(I)- $\alpha$ -thiavinylcarbenes Generated from 4-Vinyl-1,2,3-thiadiazoles: Synthesis of Highly Substituted Furans and Thiophenes / **S.T. Keaveney, I. Pernik, T.V. Glukhareva, B.A. Messerle** // Abstract book of 37th Reactive Organometallic Symposium (ROMS 37) – Canberra: Australian National University, 2021. – P. 7 (0.063 п.л./0.013 п.л.).
6. **Tokareva, M.A.** Ligand-controlled Reactivity of Rh(I)- $\alpha$ -thiavinylcarbenes: Synthesis of Highly Substituted Furans and Thiophenes / **S.T. Keaveney, I. Pernik, T.V. Glukhareva, B.A. Messerle** // Abstract book of RACI One-Day Synthesis Symposium – Canberra: Australian National University, 2021. – P. 26 (0.063 п.л./0.013 п.л.).
7. **Tokareva, M.A.** Rh(I)-Catalyzed denitrogenative transformations of 4-vinyl-1,2,3-thiadiazoles / **S.T. Keaveney, I. Pernik, W. Lewis, T.V. Glukhareva, B.A. Messerle** // Abstract book of RACI 2022 National Congress – Brisbane: Royal Australian Chemical Institute, 2022. – P. 105 (0.063 п.л./0.010 п.л.).
8. **Токарева, М.А.** Региоселективность в Rh(I)-Катализируемых реакциях 1,2,3-тиадиазолов с фенилацетиленом / И. Перник., Б. Мессерле., Т.В. Глухарева., Ш. Кивни // Сборник тезисов Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2023. – P. 41 (0.060 п.л./0.013 п.л.).