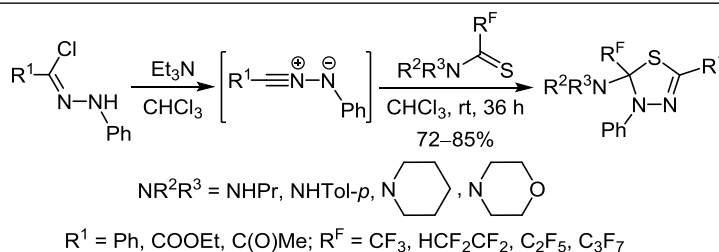


Синтез 2-полифторалкил-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазолов путем региоселективного [3+2]-циклоприсоединения нитрилимидов к амидам полифторалкантиокарбоновых кислот

Сергей С. Михайличенко¹, Надежда В. Пикун¹, Эдуард Б. Русанов¹, Александр Б. Роженко¹, Юрий Г. Шермолович^{1*}

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02660, Украина; e-mail: sherm@ioch.kiev.ua

Поступило 18.07.2107
Принято 22.08.2017



Исследованы реакции [3+2]-циклоприсоединения амидов полифторалкантиокарбоновых кислот с нитрилимидами, генерированными *in situ* путем дегидрохлорирования соответствующих гидразоноилхлоридов при действии триэтиламина. На основе этих реакций предложен новый метод синтеза 2-полифторалкил-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазолов.

Ключевые слова: 2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазол, нитрилимид, полифторалкантиокарбоновые кислоты, тиаамид, квантово-химические расчеты, [3+2]-циклоприсоединение.

Среди большого разнообразия гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью, значительный интерес вызывают 1,3,4-тиадиазолы.^{1–3} Соединения, содержащие фрагмент 2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазола, проявляют высокую противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную и противогрибковую активность.^{4–6} Биологическая активность многих гетероциклических соединений существенным образом усиливается или приобретает новые направления в случае введения в их состав атомов фтора или фторсодержащих заместителей. Синтез фторированных гетероциклов в настоящее время стал самостоятельным разделом химии гетероциклических соединений.⁷

В то же время известно лишь весьма ограниченное количество фторсодержащих производных 2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазолов. Атомы фтора находятся, как правило, в экзоциклических ароматических заместителях этих гетероциклов.⁸ Лишь недавно были синтезированы 2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазолы, содержащие трифторметильную группу непосредственно в положении 5 гетероцикла.⁹

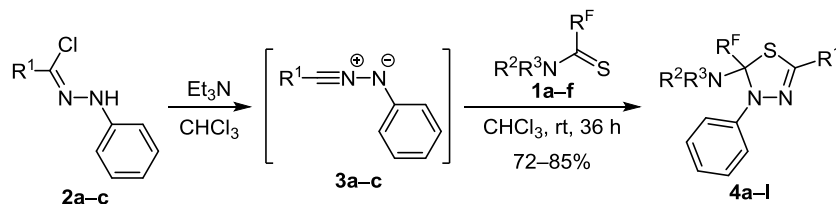
Цель настоящей работы заключается в исследовании возможности синтеза новых 2-полифторалкил-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазолов реакцией [3+2]-цикло-

присоединения нитрилимидов к амидам полифторалкантиокарбоновых кислот. Ранее мы показали высокую активность фторсодержащих тиаамидов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с такими 1,3-диполями, как азометинилиды.¹⁰ Нитрилимины, используемые в данной работе, генерировали *in situ* путем дегидрохлорирования соответствующих гидразоноилхлоридов при действии триэтиламина.

В рамках работы было обнаружено, что *N,N*-дизамещенные и *N*-монозамещенные тиаамиды **1a–f**, содержащие различные полифторалкильные заместители (CF_3 , HCF_2CF_2 , C_2F_5 , C_3F_7), реагируют в хлороформе при комнатной температуре с нитрилимидами **3a–c** (полученными *in situ* из гидразоноилхлоридов **2a–c**) с образованием новых 2-полифторалкил-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазолов (1,3,4-тиадиазолинов) **4a–l** (табл. 1). Использование хлороформа в качестве растворителя обусловлено тем, что данная реакция протекает в нем быстрее, чем в таких растворителях, как диэтиловый эфир, бензол или толуол. Реакции незамещенного трифтортиоацетамида с нитрилимидами **3a–c** приводили к образованию сложной смеси продуктов.

Важно отметить, что [3+2]-циклоприсоединение нитрилимидов **3a–c** к полифторалкантиоамидам **1a–f**

Таблица 1. Синтез 2-полифторалкил-1,3,4-тиадазолинов 4a–l



Тиоамид	R ^F	NR ² R ³	Гидразоноилхлорид	R ¹	Продукт	Выход, %
1a	CF ₃	Морфолин-4-ил	2a	Ph	4a	84
1b	C ₃ F ₇	Морфолин-4-ил	2a	Ph	4b	81
1c	CF ₃	PrNH	2a	Ph	4c	85
1a	CF ₃	Морфолин-4-ил	2b	COOEt	4d	80
1d	CF ₂ CHF ₂	Пиперидин-1-ил	2b	COOEt	4e	72
1e	C ₂ F ₅	Морфолин-4-ил	2b	COOEt	4f	80
1c	CF ₃	PrNH	2b	COOEt	4g	78
1f	CF ₃	<i>p</i> -TolNH	2b	COOEt	4h	76
1a	CF ₃	Морфолин-4-ил	2c	C(O)Me	4i	75
1d	CF ₂ CHF ₂	Пиперидин-1-ил	2c	C(O)Me	4j	72
1e	C ₂ F ₅	Морфолин-4-ил	2c	C(O)Me	4k	78
1c	CF ₃	PrNH	2c	C(O)Me	4l	82

происходило полностью региоселективно, в спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F реакционных смесей после удаления растворителя были обнаружены только наборы сигналов, соответствующие соединениям **4a–l**. Аналогичная региоселективность наблюдалась также в реакциях нефторированных алифатических и ароматических *N,N*-дизамещенных тиоамидов с нитрилимонами.^{11–13} Следует отметить, что продукты [3+2]-циклоприсоединения нитрилиминов не были получены в реакциях с участием нефторированных *N*-монозамещенных и незамещенных тиоамидов.¹²

Строение соединений **4a–l** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F, а состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹³C 1,3,4-тиадазолинов **4a–l** сигналы ядер углерода C-2 и эндоциклической связи C=N наблюдаются соответственно при 102.0–109.8 и 140.8–143.3 м. д. В спектрах ЯМР ¹⁹F сигналы ядер фтора групп CF₂ в соединениях **4b,e,f,j,k** проявляются в виде АВ систем, что обусловлено наличием асимметрического атома углерода в молекулах 1,3,4-тиадазолинов.

Строение соединения **4f** подтверждено методом РСА (рис. 1). 1,3,4-Тиадазолиновый цикл неплоский и принимает конформацию "конверт". Атомы S(1), C(2), N(1) и S(1), C(1), N(2), N(1) (максимальное отклонение атомов из этой плоскости составляет всего лишь 0.0034 Å) образуют плоскости, двугранный угол между которыми составляет 11.5(2)°. Интересно отметить, что валентный угол C(13)–C(12)–C(2) при *sp*³-гибризованном атоме углерода заметно увеличен (117.56(13)°), что, очевидно, связано со стерическими причинами, поскольку группа CF₃ находится недалеко от плоскости 1,3,4-тиадазолинового цикла. Длина двойной связи C=N имеет обычное значение (1.278 Å), при этом длины формально одинарных связей C(1)–S(1) и C(2)–S(1) заметно отличаются: в то время как первая суще-

ственно удлинена (1.885 Å в сравнении со стандартным значением для связи Csp³–S(2) 1.82 Å в кристаллических органических соединениях¹⁴), вторая заметно укорочена (1.753 Å). Подобная разность в длинах связей обнаруживается и в других ранее исследованных структурно подобных 2,3-дигидро-1,3,4-тиадазолах.¹⁵

В рамках данного исследования мы предприняли попытку синтеза *N*-Вос-производных 1,3,4-тиадазолинов (соединение **4m**) с целью получения NH-гетероциклов. Однако оказалось, что *N*-Вос-нитрилимин **3d** не реагировал с тиоамидом **1a** ни при комнатной температуре, ни при кипячении в хлороформе в течение 7 ч (схема 1).

Чтобы выяснить причину столь различного поведения нитрилиминов **3** в реакции [3+2]-циклопри-

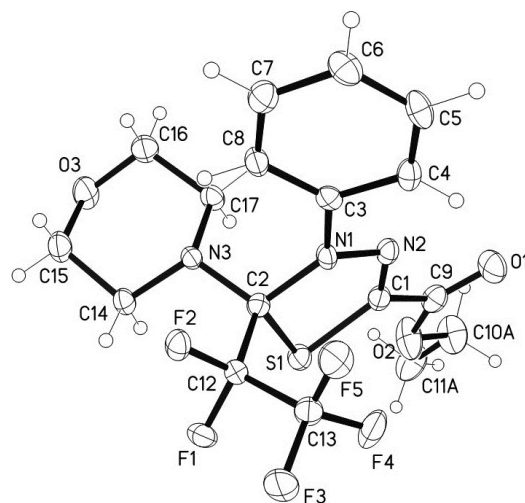


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **4f** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Схема 1

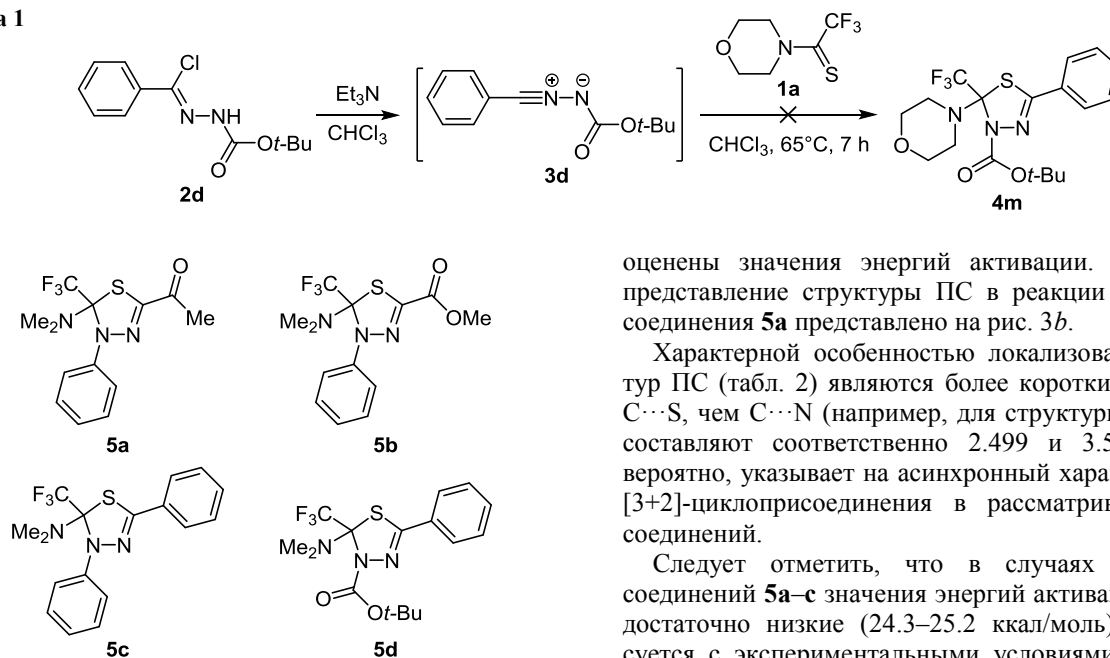


Рисунок 2. Структуры 5a–d, рассчитанные в приближении DFT (RI-BP86/TZVP).

соединения, данный процесс исследовали теоретически в рамках теории функционала плотности (DFT). Мы рассчитали в приближении DFT (RI-BP86/TZVP) структуры 5a–d (рис. 2), которые отличаются от соответствующих экспериментальных молекул тем, что морфолиновый фрагмент заменен диметиламиногруппой.

Графическое представление оптимизированной геометрии молекулы 5a, полученное с помощью программы Jmol,^{16,17} показано на рис. 3a. Сравнение энергий Гиббса реакций показывает (табл. 2), что реакции образования соединений 5a–c являются заметно экзергоническими, тогда как рассчитанное для реакции образования молекулы 5d отрицательное значение ΔG достаточно мало и с учетом неточности используемого подхода RI-BP86 близко к нулю. Таким образом, есть основания полагать, что рассматриваемая реакция [3+2]-циклоприсоединения является термодинамически контролируемой. В подтверждение этого утверждения в приближении газовой фазы были локализованы соответствующие структуры переходных состояний (ПС) и

оценены значения энергий активации. Графическое представление структуры ПС в реакции образования соединения 5a представлено на рис. 3b.

Характерной особенностью локализованных структур ПС (табл. 2) являются более короткие расстояния C··S, чем C··N (например, для структуры 5a-ПС они составляют соответственно 2.499 и 3.555 Å), что, вероятно, указывает на асинхронный характер реакции [3+2]-циклоприсоединения в рассматриваемом ряду соединений.

Следует отметить, что в случаях образования соединений 5a–c значения энергий активации близки и достаточно низкие (24.3–25.2 ккал/моль), что согласуется с экспериментальными условиями проведения реакции (комнатная температура). Напротив, активационный барьер для синтеза соединения 5d заметно ниже (21.0 ккал/моль). Это согласуется с предположением, что образовавшаяся циклическая структура 5d при таком значении активационного барьера для обратной реакции (~24 ккал/моль) может распадаться на исходные соединения, которые, очевидно, термодинамически более устойчивы. С другой стороны, для устойчивых молекул 5a–c необходимые значения энергии активации для эндергонической диссоциации до исходного тиамида и соответствующего нитрилимину значительно выше и составляют приблизительно 34–35 ккал/моль.

Молекулы синтезированных 1,3,4-тиадиазолинов 4a–l содержат различные заместители в положениях 2 и 5, превращения которых могут существенно расширить синтетические возможности этих гетероциклов, прежде всего с точки зрения их связывания с биологически активными соединениями других классов. В рамках

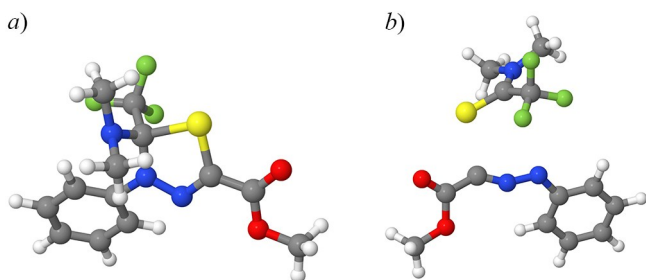
Рисунок 3. Оптимизированные (RI-BP86/TZVP) a) наиболее выгодная конформация соединения 5a и b) структура соответствующего переходного состояния 5a-ПС, выполненные в программе Jmol.^{16,17}

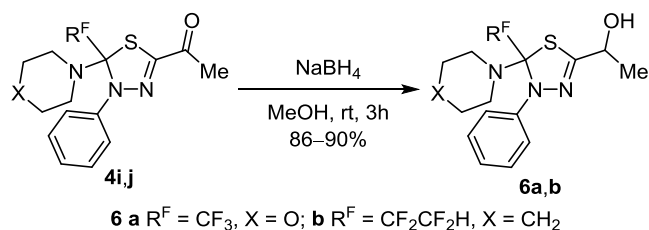
Таблица 2. Рассчитанные в приближении DFT (RI-BP86/TZVP) значения длин связей соединений 5a–d, соответствующих ПС и свободных энергий Гиббса для реакции образования соединений 5a–d

Структура	Длина связи, Å				ΔG^* , ккал/моль
	C(2)–S(1)	C(2)–N(3)	C(5)–S(1)	N(3)–N(4)	
5a	1.949	1.488	1.779	1.348	–9.4
5a-ПС	2.482	3.277	1.688	1.258	24.9
5b	1.947	1.490	1.789	1.364	–8.4
5b-ПС	2.474	3.097	1.686	1.272	25.2
5c	1.941	1.492	1.777	1.348	–9.5
5c-ПС	2.660	3.848	1.680	1.256	24.3
5d	1.917	1.477	1.787	1.383	–3.0
5d-ПС	2.482	3.277	1.688	1.258	21.0

* По отношению к сумме свободных энергий Гиббса, рассчитанных для изолированного тиамида и соответствующих нитрилиминов.

работы было показано, что кетопроизводные 1,3,4-тиадиазолинов **4i,j** легко восстанавливаются при действии боргидрида натрия в метаноле при комнатной температуре с образованием вторичных спиртов **6a,b** (схема 2).

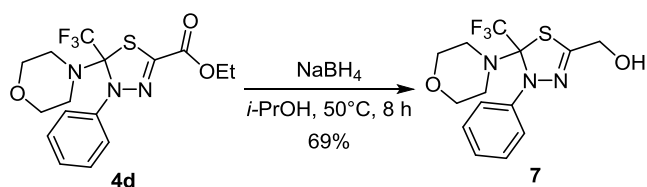
Схема 2



Соединения **6a,b** были получены с высокими выходами в виде смесей диастереомеров, соотношение которых определяли посредством спектроскопии ЯМР ^{19}F . Следует отметить, что в литературе описан только один пример восстановления 1,3,4-тиадиазолинов, содержащих кетонную функциональную группу в положении 5, до вторичного спирта.¹⁸

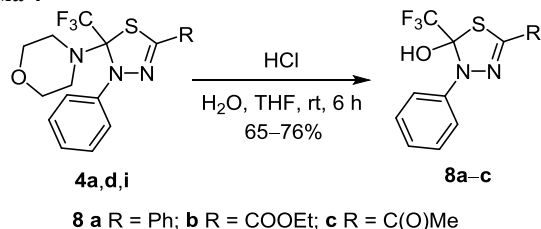
В аналогичных условиях сложный эфир **4d** не восстанавливается. Обработку соединения **4d** боргидридом натрия проводили в изопропиловом спирте при нагревании при 50 °С в течение 8 ч. В результате данной реакции был выделен первичный спирт **7** с выходом 69% (схема 3). Аналогичные превращения с участием нефторированных 1,3,4-тиадиазолинов, содержащих сложноэфирную группу, в литературе не описаны.

Схема 3



Было установлено, что 1,3,4-тиадиазолины **4a,d,i**, содержащие различные заместители в положении 5, реагируют с концентрированной соляной кислотой в тетрагидрофуране при комнатной температуре с образованием соответствующих 2-гидроксипроизводных **8a–c** (схема 4). Таким образом, замещение диалкиламиногруппы не сопровождается раскрытием 1,3,4-тиадиазолинового цикла.

Схема 4



Строение соединений **8a–c** подтверждено данными спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и ^{19}F , а состав – данными масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектрах

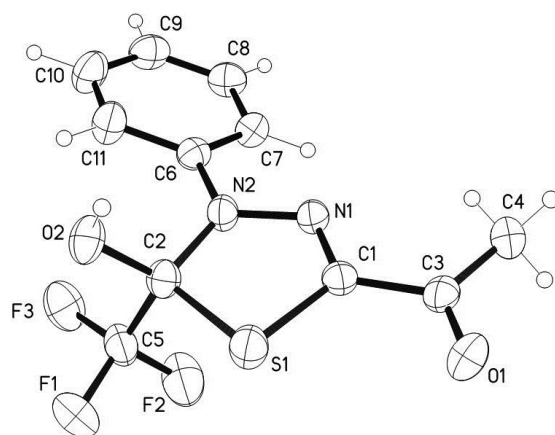


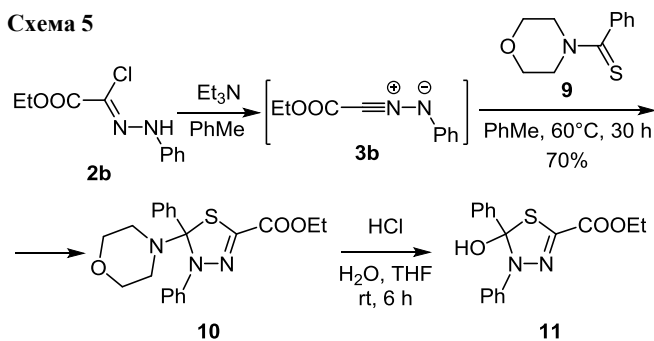
Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **8c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

ЯМР ^{13}C 2-гидроксипроизводных 1,3,4-тиадиазолинов **8a–c** сигналы ядер углерода C-2 и C-5 наблюдаются соответственно при 108.4–109.4 и 139.5–140.8 м. д. Кроме того, строение 1,3,4-тиадиазолина **8c** подтверждено методом РСА (рис. 4). 1,3,4-Тиадиазолиновый цикл является практически планарным, максимальное отклонение атомов от среднеквадратической плоскости цикла не превышает 0.0169 Å. Длина двойной связи C=N составляет 1.28 Å, что также наблюдается для структуры **4f**. В кристалле соединение **8c** образует цепочки водородных $OH \cdots O$ связей, направленных вдоль оси $0b$, со следующими параметрами: $O(2)-H$ 0.84(3), $O(2) \cdots O(1a)$ 2.678(2) Å; $O(2)-H \cdots O(1a)$ 167(2)° (буквой *a* отмечены атомы кислорода, связанные с базовыми атомами операцией симметрии $0.5 - x, y + 0.5, 1.5 - z$).

Необходимо отметить, что замещение *N,N*-диалкиламиногруппы на гидроксильную группу не описано для нефторированных 1,3,4-тиадиазолинов. Для сравнения влияния природы углеводородного и полифторалкильного заместителей на протекание процесса гидролиза мы синтезировали 2-фенил-1,3,4-тиадиазолин **10** реакцией тиамида **9** с нитрилимидом **3b**, которую проводили в безводном толуоле (схема 5).

2-Фенил-1,3,4-тиадиазолин **10** оказался гидролитически неустойчивым соединением по сравнению с его фторированными аналогами. Обработка 2-фенил-1,3,4-тиадиазолина **10** концентрированной соляной кислотой в тетрагидрофуране при комнатной температуре при-

Схема 5



водит, в отличие от трифторметильных производных **4a,d,i**, к образованию сложной смеси продуктов, в которой 2-гидроксипроизводное **11** было идентифицировано методом хромато-масс-спектрометрии (схема 5).

Таким образом, в данной работе предложен новый и доступный метод синтеза 2-полифторалкил-2-алкиламино(диалкиламино)(гидрокси)-3-фенил-1,3,4-гиадиазолинов, которые содержат различные функциональные группы в положении 5.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (125 МГц), химические сдвиги приведены относительно сигналов растворителя: CDCl_3 (δ_{C} 77.2 м. д.), $\text{DMCO-}d_6$ (δ_{C} 39.5 м. д.). Сигналы ядер углерода отнесены с помощью метода АРТ. Спектры ЯМР ^{19}F зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-400 (376 МГц), внутренний стандарт C_6F_6 (δ_{F} -162.9 м. д.). Масс-спектры ЖХ/МС записаны на приборе Agilent 1100, оснащенный диодно-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (70 эВ). Элементный анализ проведен в аналитической лаборатории Института органической химии НАН Украины методом экспресс-гравиметрии (С, Н), методом сжигания по Шенигеру (S) и методом Дюма–Прегля (N). Температуры плавления определены на приборе Voetius. Все растворители предварительно высушены и перегнаны согласно стандартным методикам. Тиаомиды **1a,e**,¹⁰ **1b,d**,¹⁹ **1f**,²⁰ **9**²¹ и гидразоноилхлориды **2a**,²² **2b**,²³ **2c**,²⁴ **2d**²⁵ описаны в литературе.

Методики квантово-химических расчетов. Все структуры, соответствующие локальным минимумам энергии, полностью оптимизированы без ограничений симметрии с использованием программного пакета TURBOMOLE 6.04.^{26,27} Для оптимизации геометрии структур **5a–d** и соответствующих переходных состояний применяли DFT-функционал BP86.^{28,29} Используемый базисный набор TZVP является модификацией базисов TZV triple-zeta,³⁰ расширенных добавлением поляризационных функций. Для ускорения расчетов применена Процедура RI (Resolution of the Identity^{28,29}), имплементированная в пакет TURBOMOLE. Для оптимизации геометрии использован повышенный критерий сходимости SCF-расчета ($\text{SCFConv} = 1.0 \times 10^{-8}$ Хартри) и максимально возможная точность интегрирования (grid 5). Расчеты частот колебаний выполнены аналитически и использованы для проверки соответствия оптимизированных структур реальным минимумам энергии (отсутствие мнимых частот колебаний) и переходным состояниям (одно мнимое колебание вдоль координаты реакции). Полученные при этом значения химического потенциала использованы в качестве поправок к суммарным энергиям для расчета значений ΔG в стандартных условиях (давление 0.1 Па, температура 298.15 К). Графическое представление оптимизированных структур выполнено с помощью программы Jmol.^{16,17}

N-Пропил-2,2,2-трифторэтангиоамид (1c).³¹ Выход 60%, желтая жидкость, т. кип. 86–88 °С (25 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, CH_2CH_3); 1.67–1.83 (2H, м, CH_2CH_3); 3.65 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, NCH_2); 7.89 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -71.0 (3F, с, CF_3). Найдено, %: С 35.03; Н 4.78; N 8.12; S 18.77. $\text{C}_5\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}$. Вычислено, %: С 35.08; Н 4.71; N 8.18; S 18.73.

Получение 2-полифторалкил-1,3,4-гиадиазолинов 4a–f (общая методика). К раствору 1.0 ммоль тиаомиды **1a–f** в 8 мл хлороформа добавляют 1.0 ммоль соответствующего гидразоноилхлорида **2a–с** и 0.11 г (1.1 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 36 ч при комнатной температуре. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток смешивают с 10 мл диэтилового эфира. Осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, фильтрат промывают 8 мл воды. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают при пониженном давлении. Соединения **4c,g** получают в виде масла. В остальных случаях остаток после упаривания растворителя затирают с изопропиловым спиртом и получают соединения **4a,b,d–f,h–l** в кристаллическом виде.

4-[2-(Трифторметил)-3,5-дифенил-2,3-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-ил]морфолин (4a). Выход 0.33 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 136–137 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.60–2.72 (2H, м) и 2.76–2.86 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.77–3.88 (4H, м, CH_2OCH_2); 7.08 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, Н Ph); 7.32 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, Н Ph); 7.36–7.46 (3H, м, Н Ph); 7.65–7.76 (4H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 46.9 (CH_2NCH_2); 66.1 (CH_2OCH_2); 108.5 (к, $^2J_{\text{CF}} = 29.9$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 119.6 (2C Ph); 123.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 290.0$, CF_3); 123.6 (C-4 Ph); 126.4 (2C Ph); 128.7 (2C Ph); 128.8 (2C Ph); 129.7 (C-4' Ph); 131.0 (C-1 Ph); 139.3 (C-1' Ph); 142.3 (C-5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -67.5 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z : 307 $[\text{M}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}]^+$. Найдено, %: С 57.97; Н 4.69; N 10.72; S 8.20. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 58.00; Н 4.61; N 10.68; S 8.15.

4-[2-(Гептафторпропил)-3,5-дифенил-2,3-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-ил]морфолин (4b). Выход 0.40 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–115 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.43–2.60 (2H, м) и 2.70–2.88 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.64–3.85 (4H, м, CH_2OCH_2); 7.08 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, Н Ph); 7.21–7.51 (5H, м, Н Ph); 7.63–7.83 (4H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 46.0 (CH_2NCH_2); 65.9 (CH_2OCH_2); 108.7 (т, $^2J_{\text{CF}} = 21.5$, $\text{C}-\text{CF}_2$); 109.0–119.5 (м, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2$); 117.8 (2C Ph); 122.6 (C-4 Ph); 126.5 (2C Ph); 128.8 (4C Ph); 130.0 (C-4' Ph); 130.7 (C-1 Ph); 140.3 (C-1' Ph); 143.3 (C-5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -81.9 (3F, д. д., $^3J_{\text{FF}} = 16.9$, $^3J_{\text{FF}} = 15.4$, CF_3); -97.6 (1F, д. м., $^2J_{\text{FF}} = 272.2$) и -106.5 (1F, д. м., $^2J_{\text{FF}} = 272.2$, CF_2); -121.9 (1F, д. м., $^2J_{\text{FF}} = 288.5$) и -128.6 (1F, д. м., $^2J_{\text{FF}} = 288.5$, CF_2). Масс-спектр, m/z : 407 $[\text{M}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}]^+$. Найдено, %: С 51.15; Н 3.74; N 8.49; S 6.44. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_7\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: С 51.12; Н 3.68; N 8.52; S 6.50.

N-Пропил-2-(трифторметил)-3,5-дифенил-2,3-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-амин (4c). Выход 0.31 г

(85%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, CH_3); 1.40–1.57 (2H, м, CH_2); 2.16 (1H, уш. с, NH); 2.45–2.63 (1H, м) и 2.90–3.05 (1H, м, NCH_2); 7.10 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, H Ph); 7.24–7.46 (5H, м, H Ph); 7.52–7.60 (2H, м, H Ph); 7.62–7.72 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 11.8 (CH_3); 22.6 (CH_2); 44.7 (NCH_2); 104.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 121.1 (2C Ph); 123.5 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.4$, CF_3); 124.1 (C-4 Ph); 126.4 (2C Ph); 128.6 (2C Ph); 128.7 (2C Ph); 129.7 (C-4' Ph); 131.4 (C-1 Ph); 140.8 (C-1' Ph); 142.4 (C-5). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -78.0 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z : 307 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}]^+$. Найдено, %: С 59.13; Н 5.02; N 11.54; S 8.80. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.16; Н 4.97; N 11.50; S 8.77.

Этил-5-(морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксилат (4d). Выход 0.31 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 130–131 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, CH_3); 2.55–2.67 (2H, м) и 2.73–2.85 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.78–3.91 (4H, м, CH_2OCH_2); 4.38 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.17 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H Ph); 7.33 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H Ph); 7.65 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3); 46.6 (CH_2NCH_2); 62.6 (OCH_2CH_3); 65.9 (CH_2OCH_2); 109.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.4$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 120.9 (2C Ph); 122.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.2$, CF_3); 125.5 (C-4 Ph); 128.8 (2C Ph); 132.0 (C-1 Ph); 141.0 (C-5); 159.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -68.0 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 49.38; Н 4.71; N 10.83; S 8.20. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 49.35; Н 4.66; N 10.79; S 8.23.

Этил-5-(пиперидин-1-ил)-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксилат (4e). Выход 0.30 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 90–91 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, CH_3); 1.43–1.78 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 2.27–2.95 (4H, м, CH_2NCH_2); 4.36 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, OCH_2CH_3); 5.54 (1H, т, т, $^2J_{\text{HF}} = 52.4$, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, HCF_2); 7.14 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H Ph); 7.33 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H Ph); 7.69 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (CH_3); 24.0, 24.9 ($(\text{CH}_2)_3$); 47.0 (2C, CH_2NCH_2); 62.6 (OCH_2CH_3); 106.7–117.8 (м, $\text{C}-\text{CF}_2$, HCF_2CF_2); 119.9 (2C Ph); 125.0 (C-4 Ph); 129.3 (2C Ph); 133.9 (C-1 Ph); 141.7 (C-5); 159.9 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -108.6 (1F, д, м, $^2J_{\text{FF}} = 264.7$) и -113.0 (1F, д, м, $^2J_{\text{FF}} = 264.7$, CF_2); -133.8 (1F, д, д, м, $^2J_{\text{FF}} = 296.7$, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$) и -136.7 (1F, д, д, м, $^2J_{\text{FF}} = 296.7$, $^2J_{\text{FH}} = 52.4$, HCF_2). Масс-спектр, m/z : 335 $[\text{M}-(\text{CH}_2)_5\text{NH}]^+$. Найдено, %: С 51.50; Н 5.10; N 9.98; S 7.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 51.54; Н 5.05; N 10.02; S 7.64.

Этил-5-(морфолин-4-ил)-5-(пентафторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксилат (4f). Выход 0.35 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 103 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.40 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, CH_3); 2.39–2.56 (2H, м) и 2.70–2.89 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.64–3.87 (4H, м, CH_2OCH_2); 4.38 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.09 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph); 7.30 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph); 7.73 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.2 (CH_3);

46.0 (CH_2NCH_2); 62.8 (OCH_2CH_3); 65.7 (CH_2OCH_2); 109.5 (д, д, $^2J_{\text{CFa}} = 24.4$, $^2J_{\text{CFb}} = 24.2$, $\text{C}-\text{CFaFb}$); 113.7 (д, д, к, $^1J_{\text{CFa}} = 281.9$, $^1J_{\text{CFb}} = 281.2$, $^2J_{\text{CF}} = 35.5$, CF_3-CFaFb); 118.4 (к, т, $^1J_{\text{CF}} = 289.2$, $^2J_{\text{CF}} = 35.3$, CF_3); 118.7 (C Ph); 118.8 (C Ph); 124.3 (C-4 Ph); 128.9 (2C Ph); 133.3 (C-1 Ph); 142.1 (C-5); 159.5 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -79.6 (3F, с, CF_3); -101.1 (1F, д, $^2J_{\text{FF}} = 268.1$) и -112.2 (1F, д, $^2J_{\text{FF}} = 268.1$, CF_2). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (30), 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 353 $[\text{M}-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}]^+$ (50). Найдено, %: С 46.49; Н 4.17; N 9.60; S 7.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 46.47; Н 4.13; N 9.56; S 7.30.

Этил-5-(пропиламино)-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксилат (4g). Выход 0.28 г (78%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.39 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 1.50–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.22 (1H, уш. с, NH); 2.52–2.65 (1H, м) и 2.94–3.05 (1H, м, NCH_2); 4.38 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 7.20 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph); 7.32 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph); 7.50 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 11.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 14.3 (OCH_2CH_3); 22.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 44.6 (NCH_2); 62.5 (OCH_2CH_3); 105.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.3$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 122.7 (2C Ph); 122.8 (к, $^1J_{\text{CF}} = 286.9$, CF_3); 126.0 (C-4 Ph); 128.8 (2C Ph); 132.3 (C-1 Ph); 140.8 (C-5); 160.0 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -77.4 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 384 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (20), 303 $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}]^+$ (100). Масс-спектр, m/z : 360 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Найдено, %: С 49.89; Н 5.09; N 11.67; S 8.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 49.85; Н 5.02; N 11.63; S 8.87.

Этил-5-[(4-метилфенил)амино]-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-карбоксилат (4h). Выход 0.31 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 153–154 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (3H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 2.92 (3H, с, CH_3); 4.37 (2H, к, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2CH_3); 4.76 (1H, уш. с, NH); 6.77 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, H Ar); 7.10 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, H Ar); 7.18 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ar); 7.27 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ar); 7.43 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 14.3 (OCH_2CH_3); 20.7 (CH_3); 62.6 (OCH_2CH_3); 102.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.8$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 117.7 (2C Ar); 122.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 289.3$, CF_3); 123.7 (2C Ar); 126.0 (C-4 Ar); 128.9 (2C Ar); 130.2 (2C Ar); 131.9 (C-4' Ar); 132.7 (C-1 Ar); 138.0 (C-1' Ar); 140.3 (C-5); 159.7 (C=O). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): -79.8 (3F, с, CF_3). Масс-спектр, m/z (I_{rel} , %): 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20), 303 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2]^+$ (100). Найдено, %: С 55.70; Н 4.49; N 10.29; S 7.80. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.74; Н 4.43; N 10.26; S 7.83.

1-[5-(Морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-гиадиазол-2-ил]этанон (4i). Выход 0.27 г (75%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (3H, с, CH_3); 2.53–2.63 (2H, м) и 2.71–2.84 (2H, м, CH_2NCH_2); 3.76–3.90 (4H, м, CH_2OCH_2); 7.20 (1H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph); 7.36 (2H, т, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph); 7.69 (2H, д, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 25.4 (CH_3); 46.7 (CH_2NCH_2); 65.9 (CH_2OCH_2); 109.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.4$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 120.7 (2C Ph); 122.7 (к, $^1J_{\text{CF}} = 289.1$,

CF₃); 125.6 (C-4 Ph); 128.9 (2C Ph); 141.1 (C-1 Ph); 141.5 (C-5); 190.6 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -68.1 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z (I_{rel}, %): 360 [M+H]⁺ (100), 273 [M-O(CH₂CH₂)₂NH]⁺ (60). Найдено, %: C 50.16; H 4.56; N 11.72; S 8.97. C₁₅H₁₆F₃N₃O₂S. Вычислено, %: C 50.13; H 4.49; N 11.69; S 8.92.

1-[5-(Пиперидин-1-ил)-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанол (4j). Выход 0.28 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 152–154 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.35–1.78 (6H, м, (CH₂)₃); 2.28–2.98 (7H, м, CH₃, CH₂NCH₂); 5.57 (1H, т. т, ²J_{HF} = 52.0, ³J_{HF} = 6.2, HCF₂); 7.18 (1H, т, ³J_{HH} = 7.8, H Ph); 7.37 (2H, т, ³J_{HH} = 7.8, H Ph); 7.73 (2H, д, ³J_{HH} = 7.8, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 24.0 (CH₂); 24.9 (2CH₂); 25.5 (CH₃); 47.0 (CH₂NCH₂); 105.8–118.2 (м, C-CF₂, HCF₂CF₂); 119.7 (2C Ph); 125.1 (C-4 Ph); 129.4 (2C Ph); 141.7 (C-1 Ph); 143.0 (C-5); 190.9 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -108.5 (1F, д. м, ²J_{FF} = 267.3) и -113.6 (1F, д. м, ²J_{FF} = 267.3, CF₂); -134.4 (1F, д. д. м, ²J_{FF} = 297.0, ²J_{FH} = 52.0) и -136.2 (1F, д. д. м, ²J_{FF} = 297.0, ²J_{FH} = 52.0, HCF₂). Масс-спектр, m/z: 305 [M-(CH₂)₅NH]⁺. Найдено, %: C 52.45; H 4.98; N 10.82; S 8.20. C₁₇H₁₉F₄N₃OS. Вычислено, %: C 52.43; H 4.92; N 10.79; S 8.23.

1-[5-(Морфолин-4-ил)-5-(пентафторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанол (4k). Выход 0.32 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 179–180 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.38–2.50 (2H, м, NCH₂); 2.53 (3H, с, CH₃); 2.70–2.86 (2H, м, NCH₂); 3.66–3.85 (4H, м, CH₂OCH₂); 7.13 (1H, т, ³J_{HH} = 7.8, H Ph); 7.34 (2H, т, ³J_{HH} = 7.8, H Ph); 7.76 (2H, д, ³J_{HH} = 7.8, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 25.5 (CH₃); 46.1 (CH₂NCH₂); 65.7 (CH₂OCH₂); 109.5 (д. д, ²J_{CFa} = 24.5, ²J_{CFb} = 24.2, C-CF_AF_B); 113.4 (д. д. к, ¹J_{CFa} = 281.7, ¹J_{CFb} = 281.3, ²J_{CF} = 35.3, CF₃-CF_AF_B); 118.4 (к. т, ¹J_{CF} = 289.0, ²J_{CF} = 35.4, CF₃); 118.7 (2C Ph); 124.5 (C-4 Ph); 129.0 (2C Ph); 142.1 (C-1 Ph); 142.6 (C-5); 190.5 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -79.7 (3F, с, CF₃); -101.2 (1F, д, ²J_{FF} = 266.2) и -112.5 (1F, д, ²J_{FF} = 266.2, CF₂). Масс-спектр, m/z: 410 [M+H]⁺. Найдено, %: C 46.89; H 3.98; N 10.22; S 7.87. C₁₆H₁₆F₅N₃O₂S. Вычислено, %: C 46.94; H 3.94; N 10.26; S 7.83.

1-[5-(Пропиламино)-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанол (4l). Выход 0.27 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 103–104 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.93 (3H, т, ³J_{HH} = 7.4, CH₂CH₃); 1.50–1.63 (2H, м, CH₂CH₃); 2.21 (1H, уш. с, NH); 2.44–2.60 (4H, м, CH₃, NCH_A); 2.92–3.03 (1H, м, NCH_B); 7.23 (1H, т, ³J_{HH} = 7.8, H Ph); 7.36 (2H, т, ³J_{HH} = 7.8, H Ph); 7.55 (2H, д, ³J_{HH} = 7.8, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 11.8 (CH₂CH₃); 22.5 (CH₂CH₃); 25.3 (CH₃); 44.6 (NCH₂); 105.7 (к, ²J_{CF} = 31.7, C-CF₃); 122.2 (2C Ph); 122.9 (к, ¹J_{CF} = 287.3, CF₃); 126.0 (C-4 Ph); 128.9 (2C Ph); 140.9 (C-1 Ph); 141.8 (C-5); 191.1 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -77.5 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z (I_{rel}, %): 332 [M+H]⁺ (20), 273 [M-C₃H₇NH]⁺ (100), Масс-спектр, m/z: 330 [M-H]⁻. Найдено, %: C 50.69; H 4.91; N 12.73; S 9.64. C₁₄H₁₆F₃N₃OS. Вычислено, %: C 50.75; H 4.87; N 12.68; S 9.68.

Восстановление кетопроизводных 1,3,4-тиадиазолинов 4i,j (общая методика). К раствору 1 ммоль 1,3,4-тиадиазолина 4i,j в 8 мл этанола добавляют 0.04 г (1 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток смешивают с 8 мл воды. Полученную смесь экстрагируют диэтиловым эфиром (3 × 10 мл), объединенные эфирные фазы промывают насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, растворители упаривают при пониженном давлении досуха.

1-[5-(Морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанол (6a). Выход 0.31 г (86%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 109–111 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц) (смесь двух диастереомеров в соотношении 47:53): 1.49–1.57 (3H, м, CH₃); 2.31 (1H, уш. с, OH); 2.53–2.67 (2H, м), 2.70–2.83 (2H, м, NCH₂); 3.73–3.90 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.71–4.83 (1H, м, C_HOH); 7.05 (1H, т, ³J_{HH} = 7.6, H Ph); 7.28 (2H, т, ³J_{HH} = 7.6, H Ph); 7.55 (2H, д, ³J_{HH} = 7.6, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 22.4 (CH₃); 22.6* (CH₃); 46.7* (CH₂NCH₂); 46.9 (CH₂NCH₂); 66.0** (CH₂OCH₂); 66.5 (C_HOH); 66.6* (C_HOH); 108.2* (к, ²J_{CF} = 30.8, C-CF₃); 108.6 (к, ²J_{CF} = 30.4, C-CF₃); 119.28 (2C Ph); 119.33* (2C Ph); 123.2** (к, ¹J_{CF} = 290.4, CF₃); 123.46 (C-4 Ph); 123.49* (C-4 Ph); 128.7** (2C Ph); 142.1* (C-1 Ph); 142.2 (C-1 Ph); 146.4 (C-5); 146.5* (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -67.5 (1.41F, с, CF₃); -67.8* (1.59F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z: 275 [M-O(CH₂CH₂)₂NH]⁺. Найдено, %: C 49.81; H 5.08; N 11.60; S 8.91. C₁₅H₁₈F₃N₃O₂S. Вычислено, %: C 49.85; H 5.02; N 11.63; S 8.87.

1-[5-(Пиперидин-1-ил)-5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанол (6b). Выход 0.35 г (90%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц) (смесь двух диастереомеров в соотношении 48:52): 1.40–1.73 (9H, м, CH₃, (CH₂)₃); 2.21–2.89 (4H, м, CH₂NCH₂); 4.69–4.80 (1H, м, C_HOH); 5.63 (1H, т. м, ²J_{HF} = 52.4, HCF₂); 7.01 (1H, т, ³J_{HH} = 7.6, H Ph); 7.28 (2H, т, ³J_{HH} = 7.6, H Ph); 7.58 (2H, д, ³J_{HH} = 7.6, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 22.5 (CH₃); 22.7* (CH₃); 24.1** (CH₂); 24.9** (2CH₂); 46.7** (CH₂NCH₂); 66.6 (C_HOH); 66.7* (C_HOH); 106.3–115.8** (м, C-CF₂, HCF₂CF₂); 117.9 (C Ph); 117.97 (C Ph); 118.01* (C Ph); 118.05* (C Ph); 122.75 (C-4 Ph); 122.78* (C-4 Ph); 129.1** (2C Ph); 142.7** (C-1 Ph); 148.30 (C-5); 148.33* (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -107.4 (0.48F, д. м, ²J_{FF} = 260.3) и -112.2 (0.48F, д. м, ²J_{FF} = 260.3, CF₂); -107.9* (0.52F, д. м, ²J_{FF} = 260.0) и -112.3* (0.52F, д. м, ²J_{FF} = 260.0, CF₂); -133.7 (0.48F, д. д. м, ²J_{FF} = 295.1, ²J_{FH} = 52.4), -133.9* (0.52F, д. д. м, ²J_{FF} = 295.1, ²J_{FH} = 52.4) и -136.2** (1F, д. м, ²J_{FF} = 295.1, HCF₂). Масс-спектр, m/z: 307 [M-(CH₂)₅NH]⁺. Найдено, %: C 52.13; H 5.46; N 10.77; S 8.14. C₁₇H₂₁F₄N₃OS. Вычислено, %: C 52.16; H 5.41; N 10.74; S 8.19.

[5-(Морфолин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]метанол (7). К раство-

* Одной звездочкой (*) отмечены сигналы преобладающего изомера, двумя звездочками (**) – сигналы обоих диастереомеров.

ру 1 ммоль 1,3,4-тиадиазолина **4d** в 30 мл изопропилового спирта добавляют 0.11 г (3 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают при 50 °С в течение 8 ч. Затем растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток экстрагируют диэтиловым эфиром (2 × 10 мл). Объединенные эфирные фазы фильтруют через бумажный фильтр, фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха. Выход 0.24 г (69%), бесцветное твердое вещество, т. пл. 123–125 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.24 (1H, уш. с, OH); 2.50–2.63 (2H, м) и 2.66–2.80 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.70–3.86 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.47 (2H, с, CH₂OH); 7.01 (1H, т, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph); 7.24 (2H, т, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph); 7.51 (2H, д, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 46.6 (CH₂NCH₂); 58.6 (CH₂OH); 65.1 (CH₂OCH₂); 107.1 (к, ²J_{CF} = 29.1, CCF₃); 118.6 (2C Ph); 123.0 (C-4 Ph); 123.1 (к, ¹J_{CF} = 290.6, CF₃); 128.6 (2C Ph); 141.9 (C-1 Ph); 144.2 (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -67.8 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z: 279 [M+H-CF₃]⁺. Масс-спектр, m/z: 277 [M-H-CF₃]⁻. Найдено, %: С 48.45; Н 4.70; N 12.06; S 9.20. C₁₄H₁₆F₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 48.41; Н 4.64; N 12.10; S 9.23.

Гидролиз 1,3,4-тиадиазолинов 4a,d,i (общая методика). К раствору 1 ммоль 1,3,4-тиадиазолина **4a,d,i** в 5 мл тетрагидрофурана добавляют 0.20 г (2 ммоль, ρ 1.19 г/мл) концентрированного водного раствора HCl. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре, затем разбавляют 10 мл диэтилового эфира и промывают 8 мл воды. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, растворители упаривают при пониженном давлении, остаток затирают с гексаном.

3,5-Дифенил-2-(трифторметил)-2,3-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ол (8a). Выход 0.21 г (65%), желтые кристаллы, т. пл. 94–95 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 4.07 (1H, уш. с, OH); 7.08–7.85 (10H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 108.4 (к, ²J_{CF} = 34.3, CCF₃); 122.1 (к, ¹J_{CF} = 286.9, CF₃); 123.4 (2C Ph); 125.9 (C-4 Ph); 126.5 (2C Ph); 128.9 (2C Ph); 129.0 (2C Ph); 130.2 (C-4' Ph); 130.3 (C-1 Ph); 140.3 (C-1' Ph); 140.8 (C-5). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -76.7 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z: 325 [M+H]⁺, 323 [M-H]⁻. Найдено, %: С 55.53; Н 3.46; N 8.67; S 9.85. C₁₅H₁₁F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 55.55; Н 3.42; N 8.64; S 9.89.

Этил-5-гидрокси-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилат (8b). Выход 0.23 г (72%), желтые кристаллы, т. пл. 107–108 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.37 (3H, т, ³J_{HH} = 7.2, OCH₂CH₃); 4.37 (2H, к, ³J_{HH} = 7.2, OCH₂CH₃); 5.34 (1H, уш. с, OH); 7.17–7.33 (3H, м, Н Ph); 7.43 (2H, д, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 14.2 (CH₃); 63.3 (CH₂); 109.4 (к, ²J_{CF} = 35.1, CCF₃); 121.6 (к, ¹J_{CF} = 286.1, CF₃); 124.3 (2C Ph); 127.2 (C-4 Ph); 128.8 (2C Ph); 130.4 (C-1 Ph); 139.5 (C-5); 160.5 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -76.7 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z: 343 [M+Na]⁺. Масс-спектр, m/z: 319 [M-H]⁻. Найдено, %: С 45.03; Н 3.51; N 8.71; S 10.04. C₁₂H₁₁F₃N₂O₃S. Вычислено, %: С 45.00; Н 3.46; N 8.75; S 10.01.

1-[5-Гидрокси-5-(трифторметил)-4-фенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-ил]этанон (8c). Выход 0.22 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 128–129 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.47 (3H, с, CH₃); 5.57 (1H, уш. с, OH); 7.32 (1H, т, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph); 7.40 (2H, т, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph); 7.56 (2H, д, ³J_{HH} = 7.8, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 25.3 (CH₃); 109.4 (к, ²J_{CF} = 35.6, CCF₃); 121.7 (к, ¹J_{CF} = 286.1, CF₃); 124.3 (2C Ph); 127.5 (C-4 Ph); 129.1 (2C Ph); 139.7 (C-1 Ph); 140.2 (C-5); 192.7 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): -77.0 (3F, с, CF₃). Масс-спектр, m/z: 291 [M+H]⁺. Масс-спектр, m/z: 289 [M-H]⁻. Найдено, %: С 45.50; Н 3.16; N 9.69; S 11.02. C₁₁H₉F₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 45.52; Н 3.13; N 9.65; S 11.05.

Этил-5-(морфолин-4-ил)-4,5-дифенил-4,5-дигидро-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилат (10). К раствору 0.21 г (1.0 ммоль) тиоамида **9** в 8 мл безводного толуола добавляют 0.21 г (1.0 ммоль) гидразоноилхлорида **2b** и 0.11 г (1.1 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 30 ч. После охлаждения осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Продукт кристаллизуют из безводного этанола. Выход 0.28 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 155–156 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.42 (3H, т, ³J_{HH} = 7.2, CH₃); 2.69–2.88 (4H, м, CH₂NCH₂); 3.81–4.02 (4H, м, CH₂OCH₂); 4.41 (2H, к, ³J_{HH} = 7.2, OCH₂CH₃); 6.95 (1H, т, ³J_{HH} = 7.6, Н Ph); 7.10 (2H, т, ³J_{HH} = 7.6, Н Ph); 7.15 (1H, т, ³J_{HH} = 7.6, Н Ph); 7.21 (2H, т, ³J_{HH} = 7.6, Н Ph); 7.29 (2H, д, ³J_{HH} = 7.6, Н Ph); 7.71 (2H, д, ³J_{HH} = 7.6, Н Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 14.4 (CH₃); 47.6 (CH₂NCH₂); 62.3 (OCH₂CH₃); 66.4 (CH₂OCH₂); 113.9 (C-2); 121.8 (2C Ph); 124.9 (C-4 Ph); 127.8 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 128.9 (C-4' Ph); 130.0 (2C Ph); 132.6 (C-1 Ph); 136.8 (C-1' Ph); 140.8 (C-5); 160.7 (C=O). Масс-спектр, m/z: 311 [M-O(CH₂CH₂)₂NH]⁺. Найдено, %: С 63.41; Н 5.88; N 10.60; S 8.02. C₂₁H₂₃N₃O₃S. Вычислено, %: С 63.45; Н 5.83; N 10.57; S 8.07.

Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений 4f, 8c. Кристаллы соединения **4f** (C₁₇H₁₈F₅N₃O₃S, M 439.4) бесцветные, моноклинные, пространственная группа C2/c; a 27.564(3), b 14.9516(17), c 9.7392(10) Å; β 109.121(4)°; V 3792.3(7) Å³; Z 8; d_{расч} 1.539; μ 0.243 мм⁻¹; F(000) 1808. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **4f** с линейными размерами 0.1 × 0.21 × 0.37 мм проведено при температуре 173 К на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} 25.5°, сегмент сферы -25 ≤ h ≤ 32, -18 ≤ k ≤ 18, -11 ≤ l ≤ 11). Всего собрано 9322 отражения, из которых 3417 являются независимыми (R-фактор усреднения 0.023). Введена коррекция поглощения по программе SADABS³² методом индирования граней (отношение T_{мин}/T_{макс} = 0.72/0.98). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.³³ В структуре этильная группа разупорядочена по двум позициям A и B с заселенностями 70 и 30% соответственно. Положения атомов водорода рассчитаны

геометрически и уточнены по модели "наездник". В уточнении использовано 3417 независимых отражений, из них 2864 отражения с $I > 2\sigma(I)$ (273 уточняемых параметра, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0327P)^2 + 3.9497P]$, где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.002(0.000)). Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F)$ 0.0328, $wR_2(F^2)$ 0.0752 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.0426, $wR_2(F^2)$ 0.0788, GOF 1.03 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.33 и $-0.24 \text{ e}/\text{Å}^3$.

Кристаллы соединения **8c** ($C_{11}H_9F_3N_2O_2S$, M 290.26) желтые, моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$; a 9.7194(14), b 11.2743(16), c 12.307(2) Å; β 113.143(4)°; V 1240.1(3) Å³; Z 4; $d_{\text{расч}}$ 1.555; μ 0.298 мм⁻¹; $F(000)$ 592. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **8c** с линейными размерами $0.15 \times 0.42 \times 0.55$ мм проведено при температуре 173 К на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λ MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $\theta_{\text{макс}}$ 26.44°, сегмент сферы $-12 \leq h \leq 12$, $-13 \leq k \leq 14$, $-14 \leq l \leq 15$). Всего собрано 8693 отражения, из которых 2528 являются независимыми (R -фактор усреднения 0.029). Введена коррекция поглощения по программе SADABS³² методом индирования граней (отношение $T_{\text{мин}}/T_{\text{макс}} = 0.82/0.96$). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Bruker SHELXTL.³³ Положения всех атомов водорода, связанных с углеродными атомами, рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник", положение атома водорода гидроксильной группы выявлено из разностного фурье-синтеза электронной плотности и уточнено изотропно. В уточнении использовано 2528 независимых отражений, из них 2008 отражений с $I > 2\sigma(I)$ (273 уточняемых параметра, использована весовая схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0483P)^2 + 0.6017P]$, где $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле 0.013(0.001)). Окончательные значения факторов расходимости $R_1(F)$ 0.0372, $wR_2(F^2)$ 0.0919 по 2008 отражениям с $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.0515, $wR_2(F^2)$ 0.1027, GOF 1.029 по всем независимым отражениям. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения 0.33 и $-0.33 \text{ e}/\text{Å}^3$. Полные кристаллографические данные соединений **4f** и **8c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1557035 и CCDC 1557036 соответственно).

Список литературы

- Li, Y.; Geng J.; Liu, Y.; Yu, S.; Zhao, G. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 27.
- Jain, A. K.; Sharma, S.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Agrawal, R. K. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 557.
- Mehta, D.; Taya, P.; Neetu *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *7*(4), 39.
- Sekkak, H.; Mojahidi, S.; Rakib, E.-M.; Abouricha, S.; Kerbal, A.; Aiello, C.; Viale, M. *Lett. Drug Des. Discovery* **2010**, *7*, 743.

- Abouricha, S.; Rakib, E.-M.; Benchat, N.; Alaoui, M.; Allouchi, H.; El Bali, B. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2213.
- Dogan, H. N.; Duran, A.; Rollas, S.; Sener, G.; Uysal, M. K.; Gülen, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2893.
- (a) *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*; Petrov, V. A., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, 2009. (b) Shermolovich, Yu. G.; Pazenok, S. V. *Top. Heterocycl. Chem.* **2012**, *27*, 101. (c) Gakh, A. A.; Shermolovich, Yu. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 952. (d) *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V. G., Ed.; Springer: Heidelberg, 2014.
- Molteni, V.; Li, X.; Nabakka, J.; Liang, F.; Wityak, J.; Koder, A.; Vargas, L.; Romeo, R.; Mitro, N.; Mak, P. A.; Seidel, H. M.; Haslam, J. A.; Chow, D.; Tuntland, T.; Spalding, T. A.; Brock, A.; Bradley, M.; Castrillo, A.; Tontonoz, P.; Saez, E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4255.
- Mlostoń, G.; Urbaniak, K.; Utecht, G.; Lentz, D.; Jasiński, M. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *192*, 147.
- Mykhaylychenko, S. S.; Siryi, S. A.; Pikun, N. V.; Shermolovich, Yu. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 861. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 861.]
- Huisgen, R.; Grashy, R.; Seidel, M.; Knupfer, H.; Schmidt, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *658*, 169.
- (a) Wolkoff, P.; Hammerum, S. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1976**, *30*, 831. (b) Wolkoff, P.; Hammerum, S. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1976**, *30*, 837.
- Petrov, M. L.; Abramov, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *134/135*, 331.
- Handbook of Chemistry and Physics*; Lide, D. R., Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, 2003, 84th ed.
- Абрамов, М. А.; Петров, М. Л.; Джафаров, М. Х.; Бацанов, А. С.; Потехин, К. А.; Стручков, Ю. Т. *Журн. общ. химии* **1994**, *64*, 2018.
- Canepa, P.; Hanson, R. M.; Ugliengo, P.; Alfredsson, M. *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, *44*, 225.
- Jmol: an Open-Source Java Viewer for Chemical Structures in 3D*. <http://jmol.sourceforge.net/>.
- Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicola, F.; Trimarco, L.; Pilati, T. *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, *123*, 531.
- Mykhaylychenko, S. S.; Bouillon, J.-P.; Shermolovich, Yu. G. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 878.
- Mikhailichenko, S. S.; Rudnichenko, A. V.; Timoshenko, V. M.; Chernega, A. N.; Shermolovich, Yu. G.; Grellepois, F.; Portella, C. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 703.
- Guntreddi, T.; Vanjari, R.; Singh, K. N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3887.
- Garve, L. K. B.; Petzold, M.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 564.
- Shawali, A. S.; Albar, H. A. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 871.
- El-Abadelah, M. M.; Hussein, A. Q.; Thaher, B. A. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1879.
- Debnath, K.; Pathak, S.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 896.
- Ahlrichs, R.; Arnim, M. V. In *Methods and Techniques in Computational Chemistry: MET ECC-95*; Clementi, E.; Corongiu, G., Eds.; STEF: Cagliari, 1995, p. 509.
- Ahlrichs, R.; Bär, M.; Häser, M.; Horn, H.; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165.
- Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- Perdew, J. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822.
- Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 5829.
- Pikun, N. V.; Mykhaylychenko, S. S.; Kulik, I. B.; Shermolovich, Yu. G. *J. Fluorine Chem.* **2016**, *185*, 86.
- Sheldrick, G. M. *SADABS – Program for Scaling and Correction of Area Detector Data*; University of Göttingen, 1996.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.