

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ  
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ  
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»  
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ПАВЛОВА ВАЛЕРІЯ ВЯЧЕСЛАВІВНА**

УДК 547.79+547.78+547.792+547.794.3+547.556.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**СИНТЕЗ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ АМІДОАЛКІЛОВАНИХ**  
**1,2-БІС(ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ**

102 Хімія

10 Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

  
\_\_\_\_\_ В.В. Павлова

Науковий керівник: Кисельов Вадим Віталійович, кандидат хімічних наук,  
доцент.

Дніпро – 2025

## АНОТАЦІЯ

**Павлова В.В.** Синтез та гетероциклізації амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія. – Український державний університет науки і технологій Навчально-науковий інститут «Український державний хіміко-технологічний університет», МОН України, Дніпро, 2025.

Науково-практичну частину дисертації виконано на кафедрі фармації та технології органічних речовин Українського державного університету науки і технологій Навчально-науковий інститут «Український державний хіміко-технологічний університет» Міністерства освіти і науки України.

Об'єкт дослідження. N-Амідоалкіловані похідні 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразину і гетероциклічні сполуки на їх основі.

Предмет дослідження. Синтез нових функціоналізованих похідних N,S-вмісних гетероциклів на основі N-амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів.

Методи дослідження. Органічний синтез, тонкошарова хроматографія, ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  спектроскопія, мас-спектрометрію та рентгеноструктурний аналіз.

Гетероциклічні системи з атомом сульфуру та нітрогену є важливими структурними фрагментами у багатьох природних сполуках і лікарських засобах. На сьогоднішній час перед дослідниками стоїть задача по пошуку доступних реагентів здатних до багатоступеневих реакцій гетероциклізації з утворенням перспективних біологічно активних речовин. До таких реагентів відносяться 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразини і амідоалкілюючі агенти. Комбінація 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинового і алкіламідного фрагментів в одній молекулі дасть змогу розробити низку нових підходів для одержання невідомих гетероциклічних сполук, що має величезний потенціал для подальшого розвитку теоретичних і прикладних досліджень в хімії та фармації.

Дисертаційна робота присвячена синтезу нових амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів і гетероциклізаціям на їх основі. Вона складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку літературних джерел.

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми дослідження, що зумовлена потребою у нових підходах до синтезу N-, S-вмісних гетероциклічних систем. Зазначено, що нині існує обмежена кількість ефективних методів одержання функціоналізованих представників цього класу. Вказано, що 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразини і амідоалкілюючі реагенти є перспективними синтонами для розробки нових гетероциклізацій. Поставлено основну мету і завдання дослідження, показана наукова новизна роботи.

*Перший розділ* дисертації, який є літературним оглядом, проведено аналіз літературних джерел щодо синтезу і реакційної здатності 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів. Наведено основні методи одержання таких сполук. Розглянуто різноманітні реакції за їх участю, що призводять до утворення різноманітних гетероциклічних систем. Зокрема було розглянуто реакції окисної десульфуризації, а також реакції з кислотами і лугами, алкілюючими агентами,  $\alpha$ -галогенкарбонільними сполуками, гідразоноїлгалогенідами, ізоціанодихлоридами, етенкарбонітрилами, галогенхінонами, ацетилендикарбоксилатами і піридинійбетаїном хлоридитіофосфорної кислоти.

*Другий розділ* містить результати власних експериментальних досліджень, присвячених розробці методів синтезу нових амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів. В процесі виконання даної частини дисертаційної роботи взаємодією N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з гідразингідратом, тіосемікарбазидом і N-фенілгідразинкарботіоамідом було розроблено препаративні методи синтезу невідомих N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів, N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів. Реакцією N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з N-(2,2,2-три-

хлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідами були отримані нові N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))-дикарбоксаміди.

*Третій розділ* дисертаційної роботи присвячено дослідженням гетероциклізацій на основі отриманих амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів та перетворенням отриманих гетероциклічних систем. Реакцією окисної десульфуризації на основі отриманих N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-, N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів і N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів були отримані нові N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R<sup>1</sup>-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди і N,N'-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксаміди. В свою чергу, алкілуванням N-(2,2,2-трихлор-1-(2-фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів йодистим метилом були отримані невідомі N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди.

Показано, що амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-тріазолу проходить селективно, виключно за ендоциклічним атомом нітрогену N-1 з утворенням N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-тріазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.

Шляхом взаємодії N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів з морфоліном були отримані нові похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу.

Структуру синтезованих сполук було підтверджено даними <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР, НМВС, COSY, HSQC, ІЧ-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії, та рентгеноструктурним аналізом

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Розроблено метод синтезу невідомих амідоалкілованих за тіоамідним атомом нітрогену похідних тіосемікарбазиду - N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразин-карботіоамідо)етил)карбоксамідів.

Запропоновано нові стратегії синтезу амідоалкілованих і бісамідоалкілованих за екзоциклічним атомом нітрогену похідних 1,3,4-тіадіазолу – N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R<sup>1</sup>-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)-аміно)етил)карбоксаміди, N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди і N,N'-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-діїл)-біс(азанедіїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діїл))дикарбоксаміди.

Встановлено, що амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу проходить селективно за ендациклічним атомом нітрогену N-1 з утворенням N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.

Розроблено препаративний метод синтезу невідомих похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу на основі реакції N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R<sup>1</sup>-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів з морфоліном.

**Практичне значення отриманих результатів** ґрунтується на впровадженні нових методів синтезу N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів, N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(феніл-карбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів і N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедіїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діїл))дикарбоксамідів, а також гетероциклічних систем із 1,3,4-тіадіазольним кільцем на їх основі.

Результати дисертації апробовані на міжнародних і всеукраїнських конференціях та відображені у публікаціях, що входять до провідних наукометричних баз.

*Ключові слова:* гетероциклізація, 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразин, ізотіоціанат, окисна десульфуризація, амідоалкілування, 1,3,4-тіадіазол, 1,2,4-триазол, тіосемікарбазид, імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол, алкілування.

## ABSTRACT

*Pavlova V.V.* Synthesis and heterocyclization of amidoalkylated 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazines – Qualification scientific work in the form of a manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 102 Chemistry. – Ukrainian State University of Science and Technologies Educational and Scientific Institute “Ukrainian State University of Chemical Technology”, Ministry of Education and Science of Ukraine, Dnipro, 2025.

The scientific and practical part of the dissertation was performed at the Department of Pharmacy and technology of organic substances of the Ukrainian State University of Science and technology of the educational and scientific institute "Ukrainian State University of Chemical Technology" of the Ministry of education and science of Ukraine.

Object of research. N-Amidoalkylated derivatives of 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazine and heterocyclic compounds based on them.

Subject of research. Synthesis of new functionalized derivatives of N,S-containing heterocycles based on N-amidoalkylated 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazines.

Research methods. Organic synthesis, thin-layer chromatography, IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, mass spectrometry and X-ray structural analysis.

Heterocyclic systems with sulfur and nitrogen atoms are important structural fragments in many natural compounds and drugs. Today, researchers are faced with the task of finding available reagents capable of multi-step heterocyclization reactions with the formation of promising biologically active substances. Such reagents include 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazines and amidoalkylating agents. The combination of 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazine and alkylamide fragments in one molecule will allow developing a number of new approaches for obtaining unknown heterocyclic compounds, which has enormous potential for further development of theoretical and applied research in chemistry and pharmacy.

The dissertation is devoted to the synthesis of new amidoalkylated derivatives of 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazines and heterocyclizations based on them. It consists of an introduction, three chapters, conclusions and a list of literature sources.

**The introduction** substantiates the relevance of the research topic, which is due to the need for new approaches to the synthesis of N-, S-containing heterocyclic systems. It is noted that currently there is a limited number of effective methods for obtaining functionalized representatives of this class. It is indicated that 1,2-bis-(thiocarbamoyl)hydrazines and amidoalkylating reagents are promising synthons for the development of new heterocyclizations. The main goal and objectives of the research are set, and the scientific novelty of the work is shown.

**The first section** of the dissertation, which is a literature review, analyzes literature sources on the synthesis and reactivity of 1,2-bis-(thiocarbomoyl)hydrazines. The main methods for obtaining such compounds are presented. Various reactions with their participation are considered, leading to the formation of various heterocyclic systems. In particular, oxidative desulfurization reactions were considered, as well as reactions with acids and alkalis, alkylating agents,  $\alpha$ -halocarbonyl compounds, hydrazonoyl halides, isocyanide dichlorides, ethenecarbonitriles, haloquinones, acetylenedicarboxylates and pyridinium betaine of chlorodithiophosphoric acid.

**The second section** contains the results of my own experimental research devoted to the development of methods for the synthesis of new amidoalkylated derivatives of 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazines. In the process of performing this part of the dissertation work, preparative methods for the synthesis of unknown N-(2,2,2-trichloro-1-(hydrazinecarbothioamido)ethyl)carboxamides, N-(1-(2-carbamothioylhydrazine-1-carbothioamido)-2,2,2-trichloroethyl)- and N-(2,2,2-trichloro-1-(2-(phenylcarbamothioyl)hydrazine-1-carbothioamido)ethyl)carboxamides were developed by the interaction of N-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides with hydrazine hydrate, thiosemicarbazide and N-phenylhydrazinecarbothioamide. The reaction of N-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides with N-(2,2,2-trichloro-1-(hydrazinecarbothioamido)-

ethyl)carboxamides yielded new N,N'-(((hydrazine-1,2-dicarbonothioyl)bis(azanediyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides.

*The third section* of the dissertation is devoted to the study of heterocyclizations based on the obtained amidoalkylated derivatives of 1,2-bis(thiocarbamoyl)hydrazines and the transformations of the obtained heterocyclic systems. By oxidative desulfurization reaction based on the obtained N-(1-(2-carbamothioylhydrazine-1-carbothioamido)-2,2,2-trichloroethyl-, N-(2,2,2-trichloro-1-(2-(phenylcarbamothioyl)hydrazine-1-carbothioamido)ethyl)carboxamides and N,N'-(((hydrazine-1,2-dicarbonothioyl)bis(azanediyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides, new N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(R<sup>1</sup>-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides and N,N'-(((1,3,4-thiadiazole-2,5-diyl)bis(azanediyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides. In turn, alkylation of N-(2,2,2-trichloro-1-(2-phenylcarbamothioyl)hydrazine-1-carbothioamido)ethyl)carboxamides with methyl iodide gave unknown N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides. It has been shown that the amidoalkylation of 3-amino-1,2,4-triazole proceeds selectively, exclusively at the endocyclic nitrogen atom N-1, with the formation of N-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides.

By reacting N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(R-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-amino)ethyl- and N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-amino)ethyl)carboxamides with morpholine, new imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives were obtained.

The structure of the synthesized compounds was confirmed by <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, HMBC, COSY, HSQC, IR spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and X-ray structural analysis.

### **Scientific novelty of the obtained results.**

A method for the synthesis of unknown amidoalkylated at the thioamide nitrogen atom of thiosemicarbazide derivatives - N-(2,2,2-trichloro-1-(hydrazine-carbothioamido)ethyl)carboxamides has been developed.

New strategies for the synthesis of amidoalkylated and bisamidoalkylated 1,3,4-thiadiazole derivatives at the exocyclic nitrogen atom – N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(R<sup>1</sup>-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides, N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides and N,N'-(((1,3,4-thiadiazole-2,5-diyl)bis(azanediyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides are proposed.

It was established that amidoalkylation of 3-amino-1,2,4-triazole proceeds selectively at the endocyclic nitrogen atom N-1 with the formation of N-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides.

A preparative method for the synthesis of unknown imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives was developed based on the reaction of N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(R<sup>1</sup>-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)- and N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(methylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides with morpholine.

**The practical significance of the results** obtained is based on the implementation of new methods for the synthesis of N-(1-(2-carbamothioylhydrazine-1-carbothioamido)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides, N-(2,2,2-trichloro-1-(2-(phenylcarbamothioyl)hydrazine-1-carbothioamido)ethyl)carboxamides and N,N'-(((hydrazine-1,2-dicarbonothioyl)bis(azanediyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides, as well as heterocyclic systems with a 1,3,4-thiadiazole ring based on them.

The results of the dissertation have been tested at national and international conferences and reflected in publications included in leading scientometric databases.

*Keywords:* heterocyclization, 1,2-bis(thiocarbomoyl)hydrazine, isothiocyanate, oxidative desulfurization, amidoalkylation, 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, thiosemicarbazide, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, alkylation.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Zadorozhnii P.V. *N*-(5-Morpholino-2-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)carboxamides as Potential Fer/FerT Kinase Inhibitors. Homology Modeling, Molecular Docking Studies and In Silico ADMET Profiling) / P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, **V.V. Pavlova**, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. – 2021. – №6. Vol. 11. P. 14413–14432. <https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1441314432>

*Особистий внесок автора: збір та систематизація літературних даних, синтез цільових продуктів, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів, формулюванні висновків і написанні статті.*

2. **Pavlova V.V.** Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2,4-Dichloro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-((5-(phenylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-amino)ethyl)benzamide / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Chemistry Proceeding*. – 2022. – №12(1). Vol. 8. P. 1–9. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13642>

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

3. **Pavlova V.V.** Modeling of new potential inhibitors of dihydrofolate reductase based on 1,3,4-thiadiazole amidoalkyl derivatives / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. – 2023. – №5. P. 91–97. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2023-150-5-91-97>

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

4. **Pavlova V.V.** Synthesis, spectral characteristics and molecular structure of *N*-(1-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Structural Chemistry. – 2024. – №35. P. 1301–1306. <https://doi.org/10.1007/s11224-024-02282-9>

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

5. **Pavlova V.V.** Synthesis, spectral characteristics and molecular structure of *N*-(2,2,2-trichloro-1-(hydrazinecarbothioamido)ethyl)carboxamides/ V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Chemical Data Collections. – 2024. – Vol. 51. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2024.101137>

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

6. **Pavlova V.V.** Synthesis and spectral characteristics of *N*-(2,2,2-trichloro-1-((5-(*R*-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, A.B. Ryabitsky V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Synthetic Communications. – 2024. – №23. Vol. 54. P. 2076–2087. <https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2422472>

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

7. **Pavlova V.V.** Synthesis, spectral characteristics and molecular docking studies of *N*-(2,2,2-trichloro-1-(2-(phenylcarbamothioyl)hydrazine-1-carbothioamido)ethyl)cinnamamide as a potential analog of Salubrinal / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, O.V. Okhtina, A.V. Kharchenko // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2024. – №6. P. 95–100. <https://doi.org/10.32434/0321->

[4095-2024-157-6-95-100](#)

*Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, встановлення оптимальних умов для перебігу реакцій, ідентифікація синтезованих сполук, участь в обговоренні результатів дослідження та написанні статті.*

8. **Pavlova V.V.** Some new heterocyclisations based on N-(2,2-dichloro-1-isothiocyanatoethyl)benzamide derivatives / V.V. Pavlova, I.O. Pokotylo, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, O.V. Okhtina, A.V. Kharchenko // Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. міжнар. наук. конф. (Вінниця, 19–21 березня 2019 р.) – Вінниця: ННІ хімії ДонНУ імені Василя Стуса, 2019. – С. 94.

9. **Pavlova V.V.** Molecular docking studies of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potential Fer/FerT kinase inhibitors / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // Тези допов. Міжнародна науково–практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 16 квітня 2021 р.) – Харків, 2021. – С. 33.

10. **Павлова В.В.** Синтез нових похідних N-(5-морфоліно-2-(ариламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)карбоксамідів / В.В. Павлова, П.В. Задорожній, В.В. Кисельов, О.В. Харченко // Хімічні Каразінські читання – 2021: тези доп. XIII Всеукр. наук. конф. студентів та аспірантів, 20–21 квітня 2021 р. – Харків, 2021. – С. 78–79.

11. **Pavlova V.V.** Synthesis of some new N-(5-morpholino-2-(aryl-amino)imidazo-[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)carboxamides derivatives / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології: тези допов. міжнар. наук. конф. (Луцьк, 12–14 травня 2021 р.) – Луцьк: Волинський національний університет імені Лесі Українки, 2021. – С. 21–22.

12. **Павлова В.** Нові похідні N-(5-морфоліно-2-(ариламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]-тіадіазол-6-їл)карбоксамідів / В. Павлова, П. Задорожній, В. Кисельов, О. Харченко // Актуальні проблеми хімії та хімічної технології: тези допов. наук.

конф. (Київ, 30 листопада 2022 р.) – Київ: Національний університет харчових технологій, 2022. – С. 92.

13. **Pavlova V.V.** Molecular Docking Studies of 1,3,4-Thiadiazole Amidoalkyl Derivatives as Potential Inhibitors of Dihydrofolate Reductase., 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, A.A. Fedorus, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Тези допов. in Proceedings of the 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (Basel, 1–30 November 2022) – Basel, 2022.

14. Bezuhla A.V. Spectral characteristics and molecular structure of N-(1-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides. XI International Scientific and Practical Internet Conference for Higher Education Applicants and Young Scientists / A.V. Bezuhla, **V.V. Pavlova**, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Тези допов. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «ХІМІЯ І СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ» ТОМ II (Дніпро, 06-07 грудня 2022) – Дніпро, 2022. – С. 16.

15. **Pavlova V.** Synthesis of N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(aryl amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides / V. Pavlova, Zadorozhnii P., Oleshkevich I. // Тези допов. Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in english) Conference materials of the II All-Ukrainian scientific and practical conference of young scholars and students (Dnipro, May 11, 2023) – Dnipro, 2023. P. 47–48.

16. **Павлова В.В.** Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів / В.В. Павлова, П.В. Задорожній, О.В. Харченко // Хімічні Каразінські читання – 2024: тези допов. XVI Всеукр. наук. конф. студентів та аспірантів (Харків, 30 квітня 2024 р.) – Харків, 2024. – С. 96.

17. **Pavlova V.V.** Synthesis and transformations of dithiobiureas with N-(2,2,2-trichloroethyl)carboxamide fragment / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, O.V. Okhtina, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Тези допов. XXVI Ukrainian Conference on Organic and Bioorganic Chemistry (Uzhhorod, September 16–20, 2024) – Uzhhorod, 2024. – P. 41.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 СИНТЕЗ І ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 1,2-БІС(ТІО- КАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ.....	22
1.1 Синтез 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразину і його похідних.....	23
1.1.1 Основні підходи до синтезу 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразину..	23
1.1.2 Синтез похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразину .....	24
1.2 Гетероциклізації 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів.....	25
1.2.1 Реакції окисної десульфуризації 1,2-біс(тіокарбомоїл)гід- разинів.....	26
1.2.2 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з кислотами і лугами.....	27
1.2.3 Реакції алкілювання 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів.....	28
1.2.4 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з $\alpha$ -галоген- карбонільними сполуками.....	28
1.2.5 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з гідразоноїл галогенідами.....	31
1.2.6 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з ізоціаноди- хлоридами.....	32
1.2.7 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з етенкарбонітри- лами.....	33
1.2.8 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з галогенхінонами...	38
1.2.9 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з ацетиленди- карбоксилатами.....	40
1.2.10 Реакції 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів з піридиній- бетаїном хлоридитіофосфорної кислоти.....	41
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ГІДРАЗИН- ТІОКАРБОМОЇЛ- І 1,2-БІС(ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ.....	43

2.1 Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)– карбоксамідів.....	43
2.2 Синтез N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2– трихлоретил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1– карботіоамідо)етил)карбоксамідів.....	49
2.3 Синтез N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс– (2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів.....	55
2.4 Експериментальна частина до розділу 2.....	56
РОЗДІЛ 3 ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ N-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ 1,2-БІС– (ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ.....	68
3.1 Синтез амідоалкілованих похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу	68
3.2 Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)– аміно)етил)карбоксамідів.....	77
3.3 Синтез N-(1-(5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлор– етил)карбоксамідів.....	78
3.4 Синтез похідних імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тіадіазолу.....	82
3.5 Експериментальна частина до розділу 3.....	87
ВИСНОВКИ.....	100
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	102
ДОДАТОК А. Список публікацій за темою дисертації.....	118
ДОДАТОК Б. Рентгеноструктурне дослідження 3-Метил-N-(2,2,2-три– хлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бутанаміду <b>2.14a</b> .....	122
ДОДАТОК В. Рентгеноструктурне дослідження N-(1-(5-Аміно-1Н-1,2,4– триазол-1-їл)-2,2,2-трихлороетил)-3-метилбутанаміду <b>3.6b</b> .....	125
ДОДАТОК Г. Рентгеноструктурне дослідження 3-Метил-N-(5– морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бутанаміду <b>3.10a</b> .....	128
ДОДАТОК Д. Рентгеноструктурне дослідження 2-Хлор-N-(2-(метилтіо)– 5-морфоліноімідазо[2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензаміду <b>3.10h</b> .....	131

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

DMCO	Диметилсульфоксид
DMCO-d <sub>6</sub>	Диметилсульфоксид (дейтерований диметилсульфоксид)
DMFA	N,N-диметилформамід
ІЧ	Інфрачервона спектроскопія
м.ч.	Мільйонні частки
MTBE	Метилтретбутиловий етер
РХ/МС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометрією
ТГФ	Тетрагідрофуран
T <sub>пл.</sub>	Температура плавлення
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
AcONa(K)	Ацетат натрію або калію
Acyl	Ацил
Alk	Алкіл
AlkHal	Алкілгалогенід
Allyl	Аліл
Ar	Арил
Bn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
CDCl <sub>3</sub>	Дейтерохлороформ
ClBn	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Cl
DCC	Дициклогексилкарбодіімід
Et	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Hal	Галоген
IBX	2-Йодоксибензойна кислота
Me	CH <sub>3</sub>
MeCN	Ацетонітрил
MeOH	Метанол

MW	Мікрохвильовий синтез
ODS	Окислювальна десульфуризація
Ph	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Pu	Піридин

## ВСТУП

**Актуальність дослідження.** Гетероциклічні системи з атом сульфуру та нітрогену є важливими структурними фрагментами у багатьох природних сполуках і лікарських засобах. На сьогоднішній час розроблена велика кількість методів і підходів для одержання і функціоналізації таких гетероциклічних систем. Проте, багато з них отримуються складно і з низькими виходами. Саме тому важливим і актуальним є пошук доступних реагентів здатних до багатоступневих реакцій гетероциклізації. До таких реагентів відносяться 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразини і амідоалкілюючі агенти. Поєднання 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинових і алкіламідних фрагментів в одній молекулі дасть змогу розробити низку нових підходів для одержання невідомих гетероциклічних сполук, що має величезний потенціал для подальшого розвитку теоретичних і прикладних досліджень в хімії та фармації.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконано у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів Українського державного університету науки і технології, Навчально-наукового інституту «Український державний хіміко-технологічний університет» в межах кафедральних науково-дослідних робіт «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів» 2020-2022 рр. (№ держреєстрації 0120U101352), «Молекулярний дизайн O,N,S-вмісних гетероциклів як перспективних біологічно активних сполук» 2023-2025 рр. (№ держреєстрації 0123U102431) та в межах держбюджетної теми «Нові принципи синтезу флуоресцентних матеріалів та біологічно активних N-, S-вмісних гетероциклів» 2023-2025 рр. (№ держреєстрації 0123U101168).

**Мета і задачі дослідження.** Основна мета роботи полягала у синтезі нових гетероциклічних сполук на основі амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- розробити препаративні методи синтезу N-амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів;
- встановити закономірності реакції отриманих N-амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів з різноманітними окисниками, основними і алкілюючими агентами;
- дослідити реакції отриманих амідоалкілованих похідних гетероциклів з морфоліном.

**Об'єкт дослідження.** N-Амідоалкіловані похідні 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразину і гетероциклічні сполуки на їх основі.

**Предмет дослідження.** Синтез нових функціоналізованих похідних N,S-вмісних гетероциклів на основі N-амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбамоїл)гідразинів.

**Методи дослідження.** Органічний синтез, тонкошарова хроматографія, ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  спектроскопія, мас-спектрометрію та рентгеноструктурний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено препаративний метод синтезу нових N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів на основі реакції N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з гідразингідратом.

Одержано нові N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-, N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксаміди і N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксаміди на основі реакції N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з відповідними похідними тіо-семікарбазиду.

Показано, що реакції окисної десульфуризації N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-, N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів і N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))ди-

карбоксамідів призводять до утворення відповідних N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R<sup>1</sup>-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів і N,N'-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-діїл)біс(азанедіїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діїл))дикарбоксамідів.

З'ясовано, що алкілування N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)-гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів призводить до утворення N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів.

Встановлено, що амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-тріазолу проходить селективно за атомом нітрогену N-1 з утворенням N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-тріазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.

Розроблено препаративний підхід до синтезу похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу на основі реакції N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)-аміно)етил)карбоксамідів з морфоліном.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено препаративні методи синтезу N-амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбамотіоїл)гідразину і низки гетероциклічних сполук на їх основі, зокрема, функціоналізовані похідні 2,5-діаміно-1,3,5-тіадіазолу і імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу. Одержані сполуки представляють інтерес для фармації і медицини у якості потенційних біологічно активних речовин.

**Особистий внесок здобувача.** Основний обсяг експериментальної роботи, встановлення будови отриманих сполук, узагальнення отриманих результатів, пошук і аналіз наукової літератури та формулювання висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка задачі та обговорення результатів проведені з науковим керівником кандидатом хімічних наук, професором Кисельовим Вадимом Віталійовичем (Український державний університет науки і технологій). Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці із к.х.н. Шишкіною С.В. (НТК «Інститут монокристалів» НАН України). Проведення спектральних досліджень здійснювалося у співпраці з к.х.н., с.н.с. Рябицьким О.Б. (Life Chemicals Inc.). Підготовка матеріалів до друку

здійснювалася в співпраці з к.х.н., доц. Задорожнім П.В. і д.х.н., проф. Харченко О.В. (Український державний університет науки і технологій).

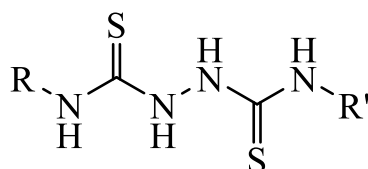
**Апробація результатів.** Результати дисертаційної роботи були представлені на міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях: Хімічні проблеми сьогодення (Вінниця, 19–21 березня 2019 р.), Сучасні аспекти створення лікарських засобів (Харків, 16 квітня 2021 р.), Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології (Луцьк, 12–14 травня 2021 р.), Актуальні проблеми хімії та хімічної технології (Київ, 30 листопада 2022 р.), 26th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Базель, 15–30 листопада 2022 р.), 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (Базель, 1–30 листопада 2022 р.), XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» (Дніпро, 6–7 грудня 2023 р.), Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (Дніпро, 11 травня 2023 р.), Хімічні Каразінські читання – 2024: XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів (Харків, 30 квітня 2024 р.), XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (Ужгород, 16–20 вересня 2024 р.).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 17 наукових праць, в тому числі 7 статей, що входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science і 10 тезах доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається із вступу, трьох розділів (включно з літературним оглядом), висновків, списку використаних джерел (113 найменувань) та додатки, а також містить 15 таблиць та 19 рисунків. Загальний обсяг роботи складає 133 сторінки.

РОЗДІЛ 1  
 СИНТЕЗ І ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ  
 1,2-БІС(ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ  
 (Огляд літератури)

1,2-Біс(тіокарбомоїл)гідрозини являють собою сполуки, що містять функціональні групи з Сульфуром і Нітрогеном і, в загальному вигляді, вони можуть бути представлені структурною формулою зображеною на рисунку 1.1.



R, R' = H, Alk, Alkenyl, Ar, Het

Рисунок 1.1 – Загальний вигляд заміщених 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідрозинів.

Ці речовини привертають увагу дослідників із різних наукових областей завдяки своїм унікальним хімічним, біологічним і фізичним властивостям. Вони знайшли широке застосування в органічному синтезі, координаційній та медичній хімії.

Для органічного синтезу 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідрозини в першу чергу представляють інтерес у якості багатофункціональних реагентів. Завдяки наявності активного  $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHNHC}(\text{S})\text{NH}-$  угруповання ці реагенти проявляють високу реакційну здатність, що робить їх перспективними будівельними блоками для синтезу складних органічних молекул. Вони вступають у реакції відщеплення, заміщення та конденсації, утворюючи при цьому різноманітні гетероциклічні сполуки [1].

Окрім того, 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідрозини є ефективними лігандами і широко використовуються у координаційній хімії. Вони здатні координуватися

з різними металами, що робить ці сполуки перспективними для одержання металокомплексів із заданим набором властивостей [2-7]. Такі комплексні сполуки часто проявляють високу антимікробну [5,6] і протипухлинну активність [7], мають антикорозійні властивості [8,9] і можуть використовуватися у якості мастильних добавок [10].

Високу біологічну активність проявляють і самі 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозини. Серед цих сполук відомі ефективні антиоксиданти [11] і інгібітори ВІЛ-1 протеази [12]. Окрім того, ці речовини мають сильну антифертильну дію і можуть використовуватися в ветеринарії [13] і іхтіології [14], наприклад препарат Metallibure. Існує декілька основних підходів до синтезу 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозину і його похідних.

## 1.1 Синтез 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозину і його похідних

### 1.1.1 Основні підходи до синтезу 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозину

Класичні методи синтезу 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозину **1.2** базуються на використанні у якості вихідного реагенту тіосемікарбазиду **1.1**. Його взаємодія з тіоціанатною кислотою або тіоціанатом амонію, у розчині розбавленої сульфатної кислоти, призводить до утворення сполуки **1.2** (Схема 1.1) [15,16].

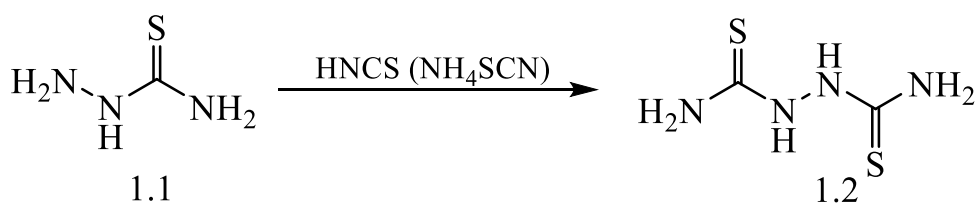


Схема 1.1

Інший спосіб включає кип'ятіння на водяній бані у водному середовищі суміші моногідрозинсульфату і амоній тіоціанату протягом 4 годин (Схема 1.2). У процесі реакції виділяються H<sub>2</sub>S та NH<sub>3</sub>, а після охолодження суміші утворюються білі кристали цільового продукту [17].

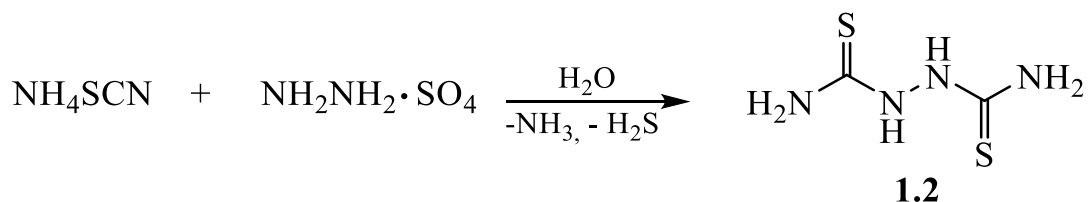
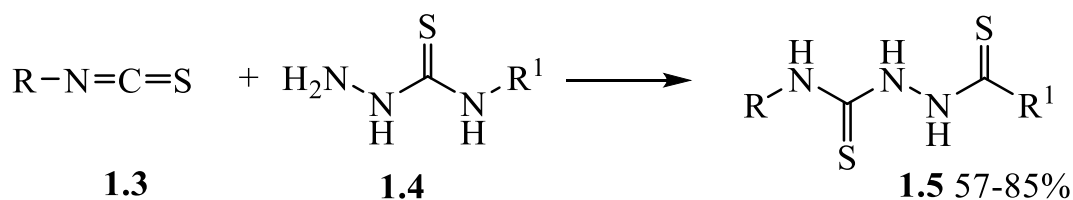


Схема 1.2

### 1.1.2 Синтез похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразину

Основним з найпоширеніших підходів для синтезу N,N'-дизаміщених-1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів є реакція ізотіоціанатів **1.3** з тіосемікарбазидом або його похідними **1.4** (Схема 1.3). Зазвичай цю реакцію проводять при нагріванні в етанолі або ацетонітрилі, рідше в дихлорметані [1,18-20].



R, R<sup>1</sup> = Alk, Allyl, Acyl, Ar тощо

Схема 1.3

Одним із методів синтезу симетричних сполук **1.5** є реакція арилізотіоціанатів **1.3** з гідразином (Схема 1.4) [21,22]. Цей метод можна розглядати як модифікацію попереднього. Реакцію проводять в умовах надлишку **1.3**. Часто отримані 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразини **1.5** не виділяють із реакційною сумішшю, а отримані *in situ* одразу вводять в наступні перетворення [23].

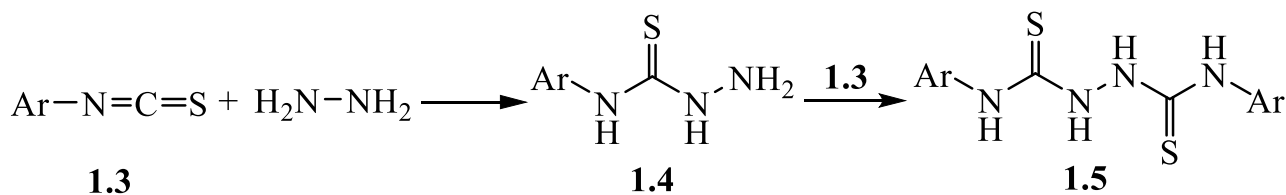
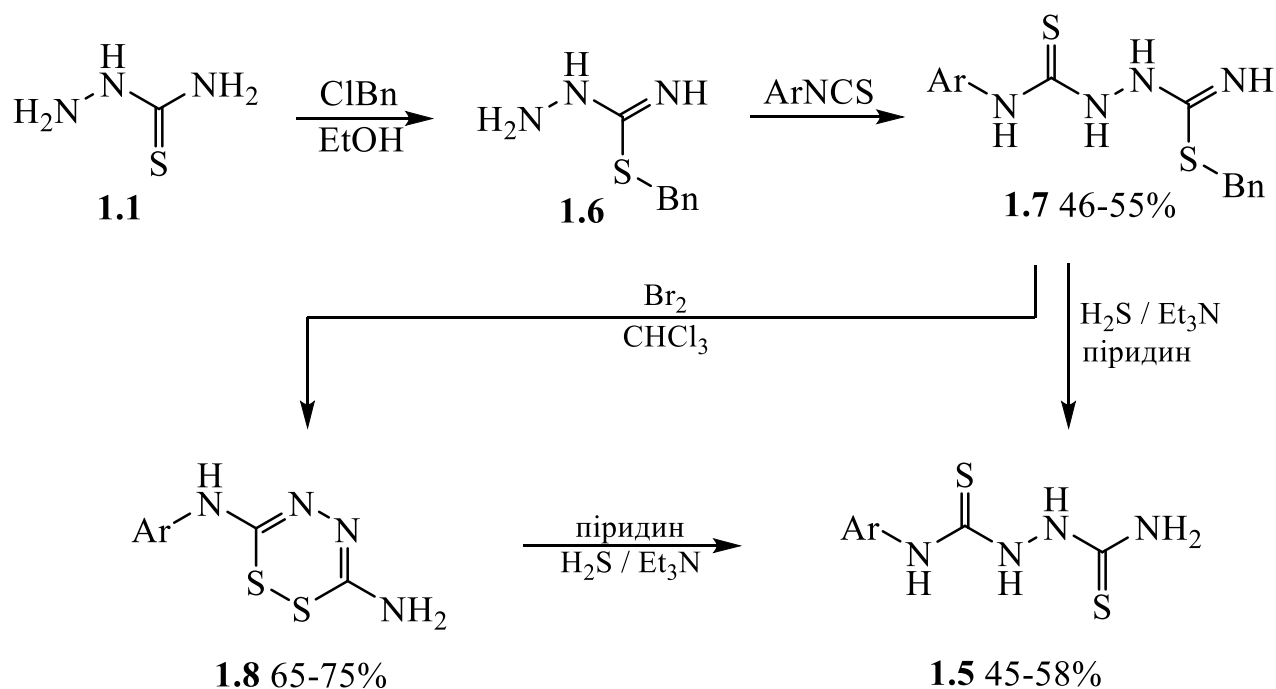


Схема 1.4

Розглянути вище методи синтезу заміщених 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів є препаративними і широко використовуються в органічному синтезі. Окрім того, є декілька альтернативних методів синтезу цих сполук. Один з таких методів передбачає стадію бензилювання тіосемікарбазиду хлористим бензилом (ClBn) з утворенням продукту **1.6**, який легко реагує з арилізотіоціанатами з утворенням S-бензильного похідного 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразину **1.7**. Взаємодія останнього, або продукту його циклізації – 1,2,4,5-дітіадіазину **1.8** з сірководнем у присутності триетиламіну та піридину (Схема 1.5) призводить до утворення продуктів **1.5** з виходом до 60%. Піридин в даній реакції виконує роль розчинника і додаткової основи [24].



## 1.2 Гетероциклізації 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів

Завдяки наявності декількох реакційних центрів 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразини можуть бути використані для отримання різноманітних гетероциклічних сполук. Незважаючи на те, що ці сполуки є легкодоступними і мають високу реакційну здатність їх застосування для гетероциклізацій має певні

складнощі. Перш за все, це пов'язано з відносно низькою селективністю таких перетворень, що призводить до утворення декількох продуктів які, зазвичай, досить складно розділити.

### 1.2.1 Реакції окисної десульфуризації 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів

Однією з найбільш характерних реакцій для 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів є їх окисна десульфуризація (ODS). Ця реакція часто використовується для одержання різноманітних похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу [25] (Схема 1.6). У якості ODS реагенту (ODSR) використовують перекис водню [18, 26], кристалічний йод [27], 2-йодоксибензойну кислоту (IBX) [28], йодид купруму (I) [23], пероксимоносульфат калію [29], тощо [1]. Цю реакцію проводять в основному середовищі триетиламіну або  $K_2CO_3$ . Похідні 1,3,4-тіадіазолу отримуються з майже кількісними виходами.

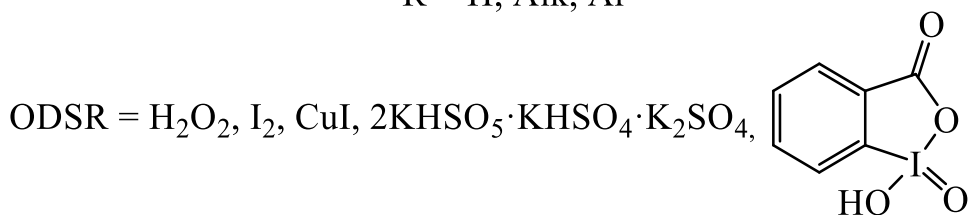
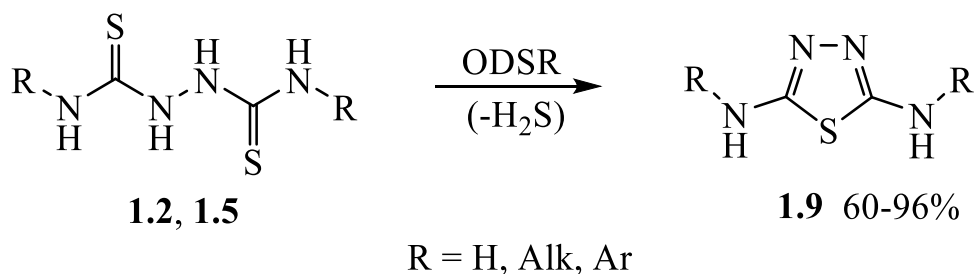


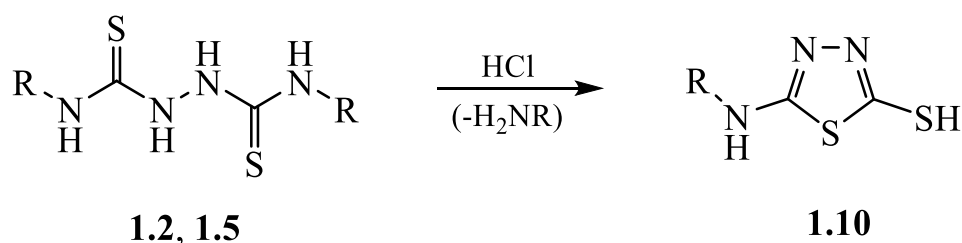
Схема 1.6

Окрім того, розроблено декілька методик по синтезу похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **1.9** на основі сполук **1.5** без використання окиснюючих реагентів. Наприклад, до аналогічної гетероциклізації призводить кип'ятіння 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **1.5** в суміші піридину з водою [30], в ДМФА [21], або етанолі [1]. Виходи продуктів реакції 61-95%. Слід відзначити, що похідні

1,3,4-тіадіазолу часто утворюються у якості побічних продуктів в інших реакціях за участю 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів. Ці реакції будуть розглянуті нами нижче.

### 1.2.2 Реакції 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів з кислотами і лугами

Кип'ятіння 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів **1.2** або **1.5** в соляній кислоті зумовлює утворення похідних 5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-тіолу **1.10** (Схема 1.7) [1].



R = H, Alk, Allyl, Ar

Схема 1.7

Під дією лугів 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозини **1.5** утворюють похідні триазолу **1.11** і **1.12** (Схема 1.8) [1,20,31]. Утворення сполуки **1.12** спостерігалось лише при використанні у якості основи метилату або ацетату натрію. При цьому, сполука **1.11** є основним продуктом даної реакції. При використанні лугів утворюються виключно сполуки **1.11**.

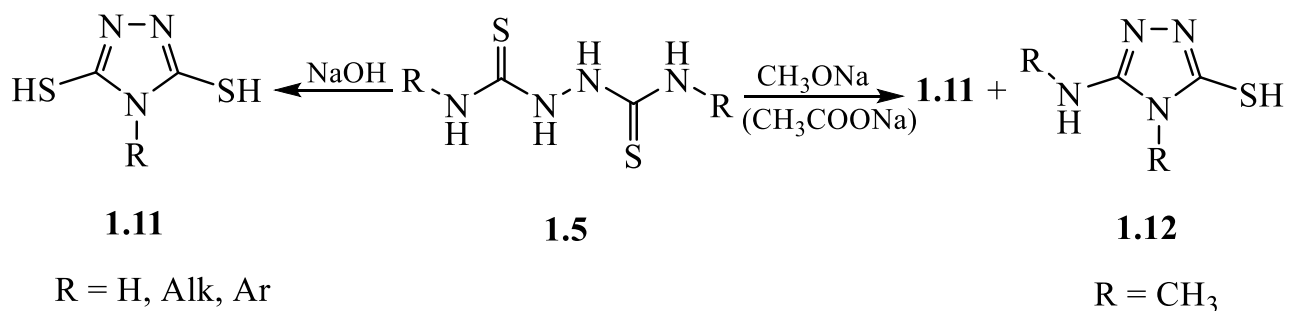


Схема 1.8

### 1.2.3 Реакції алкілювання 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів

1,2-Біс(тіокарбомойл)гідразини **1.5** легко вступають в реакції алкілювання з утворенням похідних 2-аміно-5-алкілтіо-1,3,4-тіадіазолу **1.14** [1,32] (Схема 1.9). Реакцію проводять в середовищі етанолу або метиленхлориду при 20 °С. Виходи продуктів реакції склали 56-63%. Вважається, що ця реакція проходить через стадію N-,S-алкілювання, з утворенням інтермедіату **1.13**. Далі відбувається атака SH групи на  $sp^2$  гібридний атом вуглецю з елімінацією третинного аміну і замиканням 1,3,4-тіадіазольного циклу.

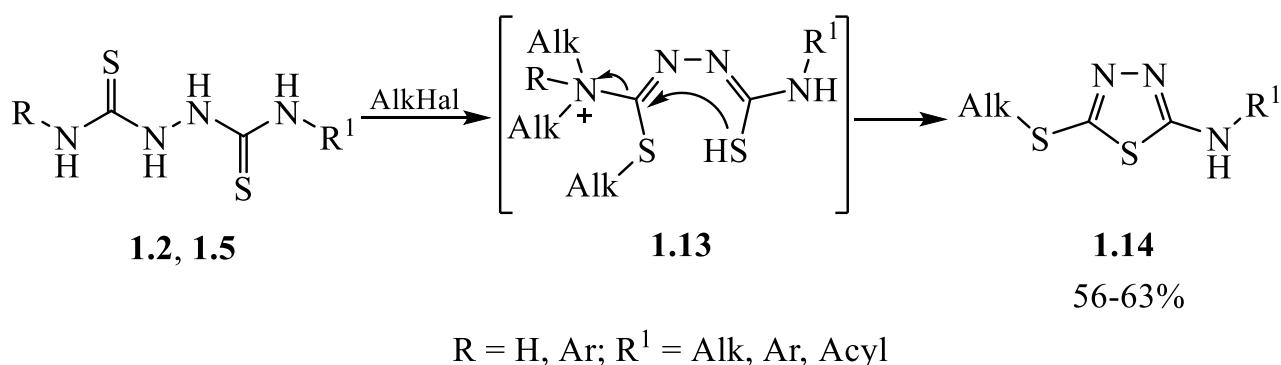
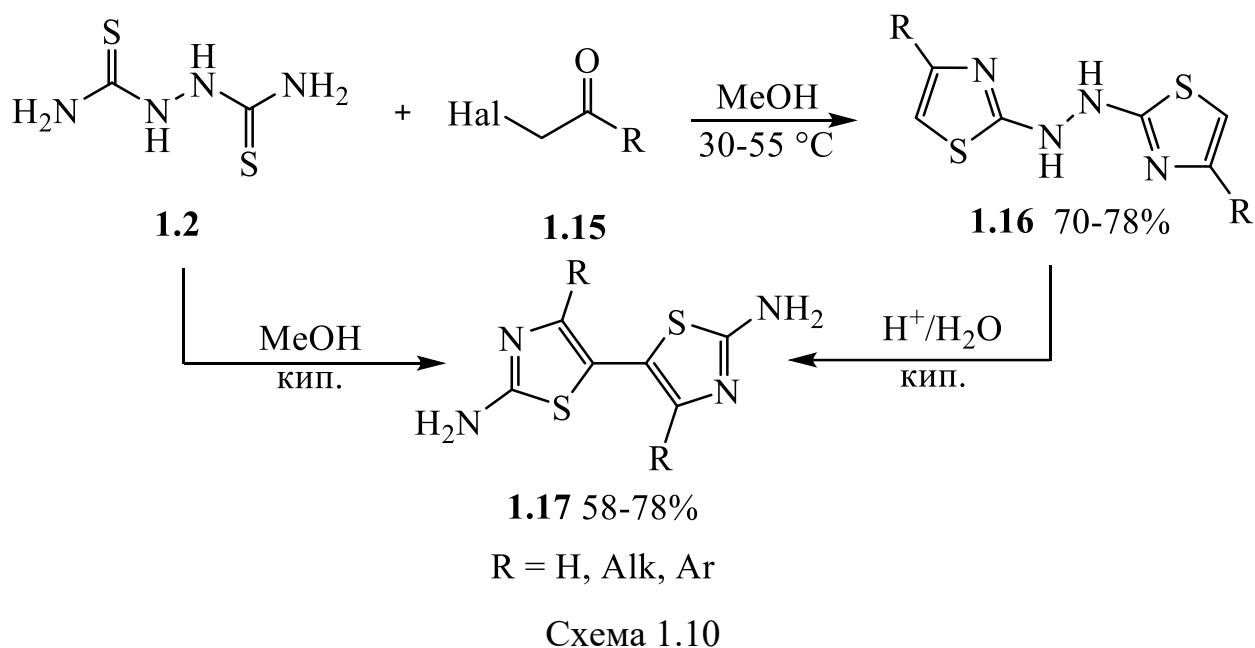


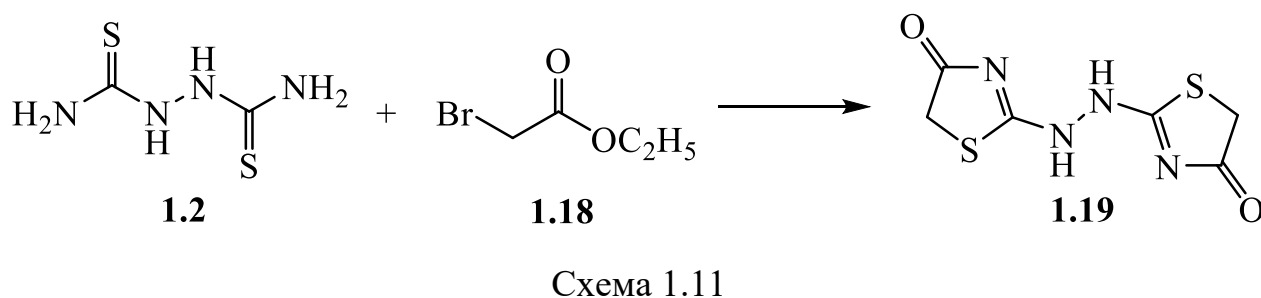
Схема 1.9

### 1.2.4 Реакції 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів з $\alpha$ -галогенкарбонільними сполуками

Незаміщений 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразин **1.2** вступає в реакцію Ганча з  $\alpha$ -галогенкарбонільними сполуками **1.15** аналогічно тіосечовинам [1,33] (Схема 1.10). При цьому утворюються похідні 1,2-біс(4-R-тіазол-2-іл)гідразину **1.16**. Цю реакцію зазвичай проводять в метанолі або етанолі при нагріванні до 30–55 °С [34,35]. Однак, якщо її проводити при кипінні реакційної суміші то утворюються продукти перегрупування **1.17**. До аналогічних результатів призводить і кип'ятіння **1.16** в кислому середовищі [34].



У тому випадку, якщо в реакцію з **1.2** вступають похідні  $\alpha$ -галогеноцтової кислоти **1.18** утворюються тiazол-4(5H)-они **1.19** (Схема 1.11) [33].



Заміщені 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразини **1.5** реагують з  $\alpha$ -галогенкарбонільними сполуками **1.15** дещо інакше ніж сполука **1.2**. В цьому випадку переважно утворюються похідні тiazол-2(3H)-іміну **1.20** (Схема 1.12), які представляють собою продукти не повної циклізації [36]. В той же час, авторам вдалося виділити і продукт повної циклізації **1.21**, а також похідне піразолу **1.22** і 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **1.9**. Дана робота яскраво демонструє вплив замісника R в 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинах **1.5** на проходження процесу циклізації і природу продуктів реакції, а також високу варіабельність процесів, що можуть проходити в реакційній суміші.

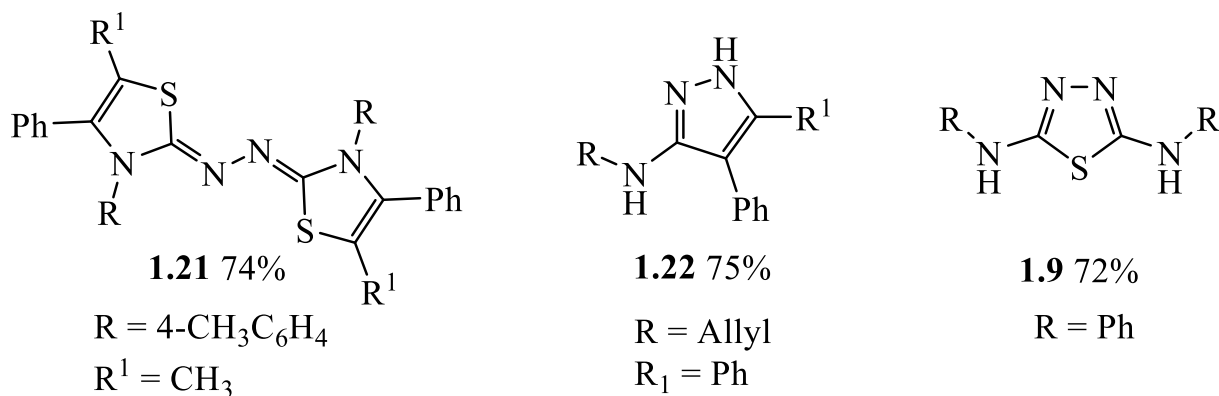
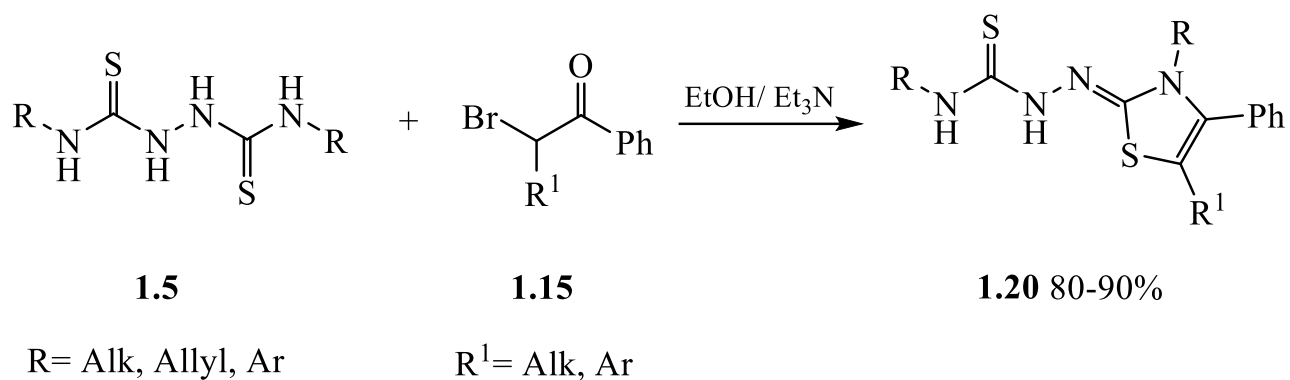


Схема 1.12

Якщо в реакцію із заміченими 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинами **1.5** вступають похідні  $\alpha$ -галогеноцтової кислоти **1.23**, то утворюються тіазолідин-4-они **1.24** (Схема 1.13). Цю реакцію зазвичай проводять в етанолі в присутності ацетату натрію або калію [1].

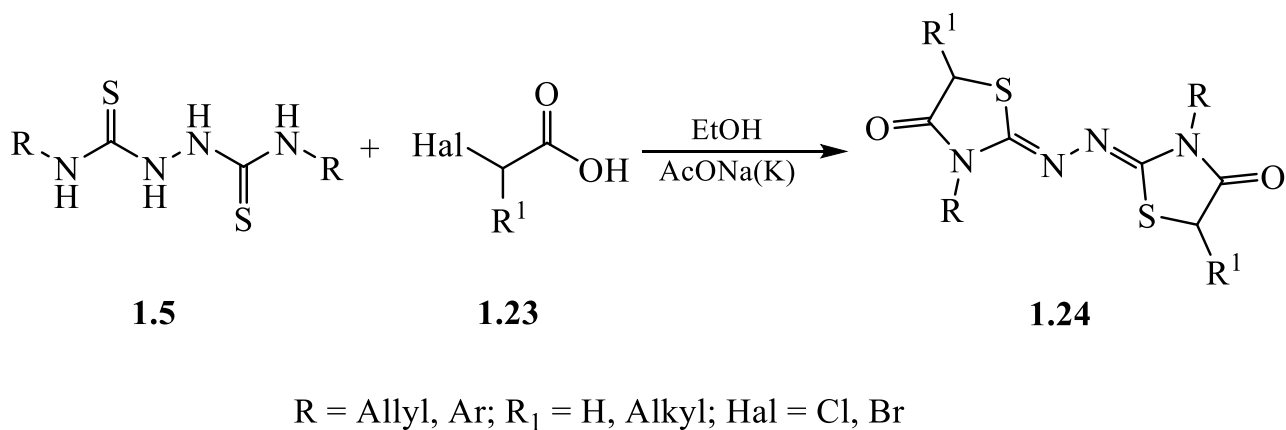
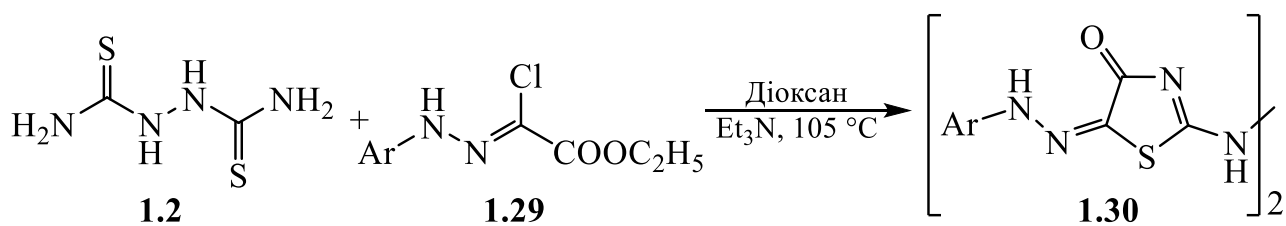


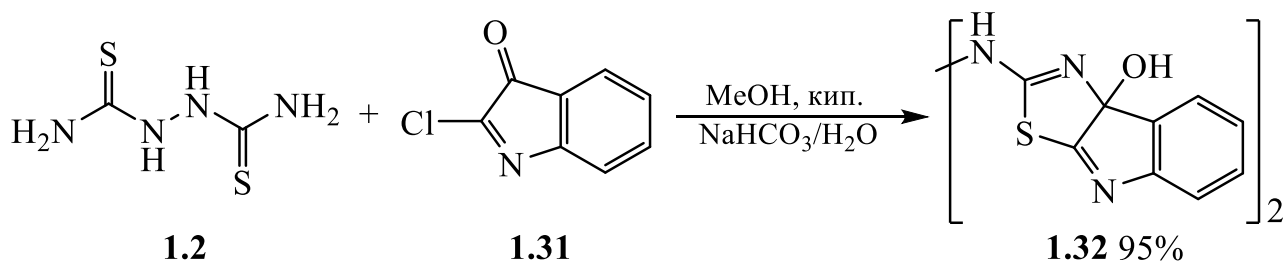
Схема 1.13



карбонілметангідрозоїл хлориди **1.29**, то утворюються похідні 2-імінотіазол-4(5H)-ону **1.30** (Схема 1.16) [33].



Реакція 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозину **1.2** з 2-хлор-3H-індол-3-оном **1.31** призводить до утворення похідних тіазол[5,4-b]індолу **1.32** (Схема 1.17) [18]. Реакцію проводили в метанолі при кипінні реакційної суміші впродовж 4-х годин, з наступною обробкою продукту водним розчином гідрокарбонату натрію. Вихід продукту реакції склав 95%.



#### 1.2.6 Реакції 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів з ізоціанодихлоридами

Взаємодія заміщених 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів **1.5** з ізоціанодихлоридами **1.33** призводить до утворення похідних 1,3,5,6-дитіадіазепіну **1.34** (Схема 1.18) [39]. Реакцію проводили при кипінні впродовж 4 годин в середовищі хлороформ: ДМФА (1:1). Продукти даної реакції знаходяться у сольовій формі, обробка яких гідрокарбонатом натрію призводить до утворення вільних основ 1.34. Кінцеві продукти були отримані з виходом 73-95%.

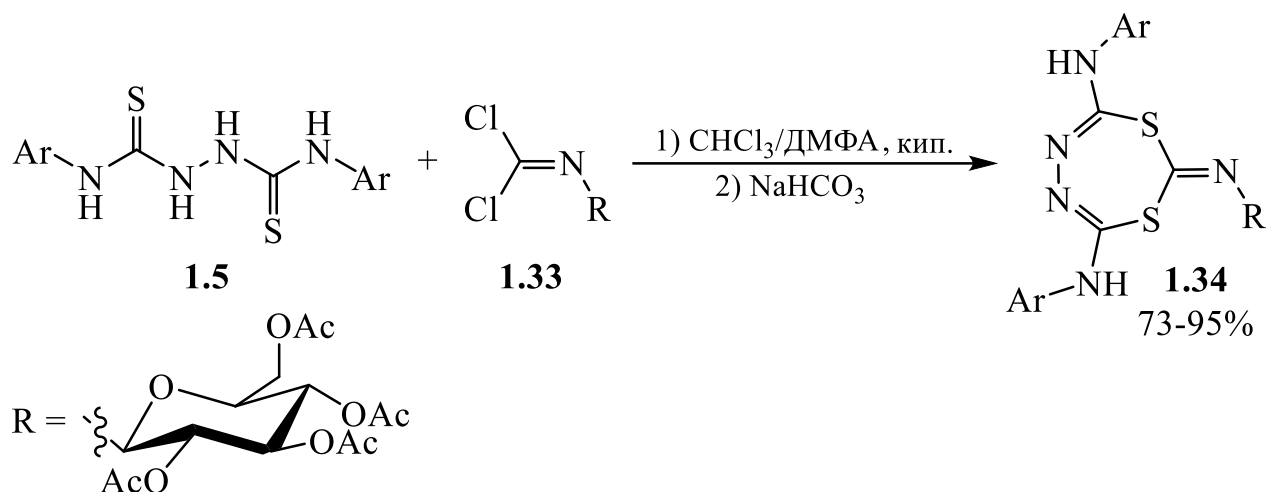
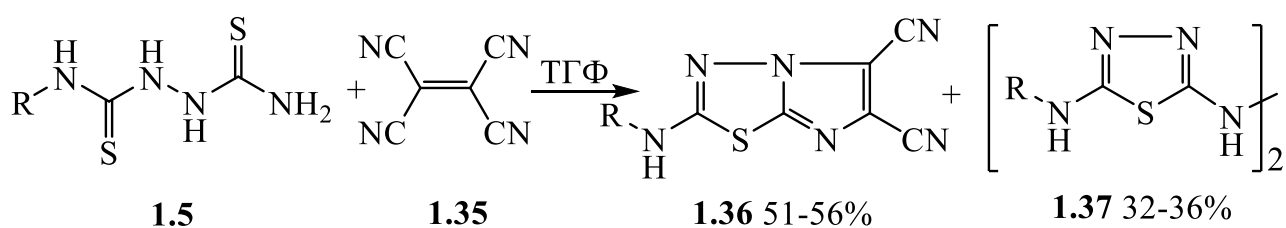


Схема 1.18

### 1.2.7 Реакції 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів з етенкарбонітрилами

Взаємодія монозаміщених похідних 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозину **1.5** [20] з етететракарбонітрилом **1.35** в ТГФ за температури 20 °С призводить до утворення суміші продуктів - імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **1.36** і біс(1,3,4-тіадіазолу) **1.37** (Схема 1.19) [40]. Виходи продуктів реакції після їх хроматографічного розділення і перекристалізації склали 51-56% і 32–36%, відповідно.



R = Alk, Allyl, Ar

Схема 1.19

Якщо в аналогічних умовах в якості дієнофілу використовується діетил 2,3-діціанофумарат **1.38**, то в результаті реакції утворюється суміш двох похідних 1,3,4-тіадіазинів **1.39** і **1.40** приблизно в однакових співвідношеннях (Схема 1.20) [40]. Продукти розділяли методом хроматографії.

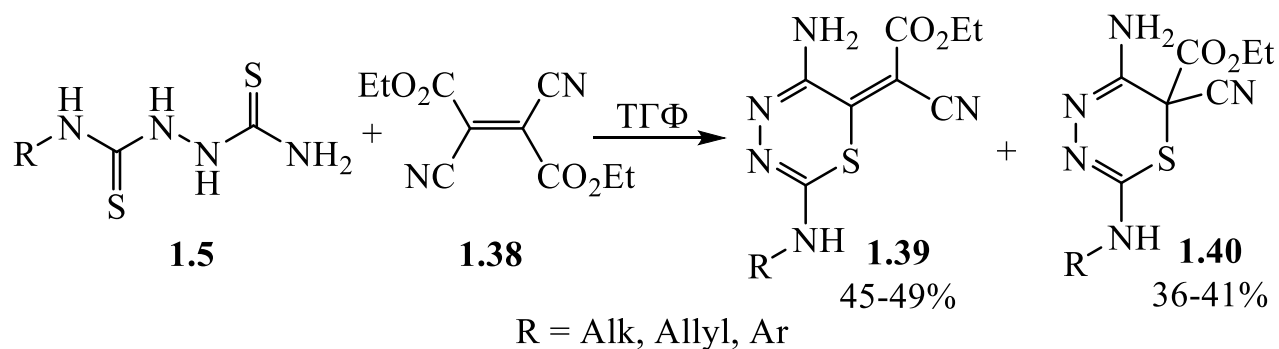


Схема 1.20

Проте, якщо в аналогічні перетворення з етентетракарбонітрилом **1.41** вступають дизаміщені 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозини **1.5**, то в результаті утворюється більш складна суміш продуктів гетероциклізації (Схема 1.21) [41]. В цьому випадку методом хроматографії вдалося розділити чотири основні продукти, це похідне піразолу **1.42**, 1,3,4-тіазепіну **1.44** і похідні 1,3,4-тіадіазолу **1.9** і **1.45**. У випадку коли R = Allyl також було виділено ще одне похідне піразолу **1.43**. Реакцію проводили при температурі 20 °С впродовж декількох діб.

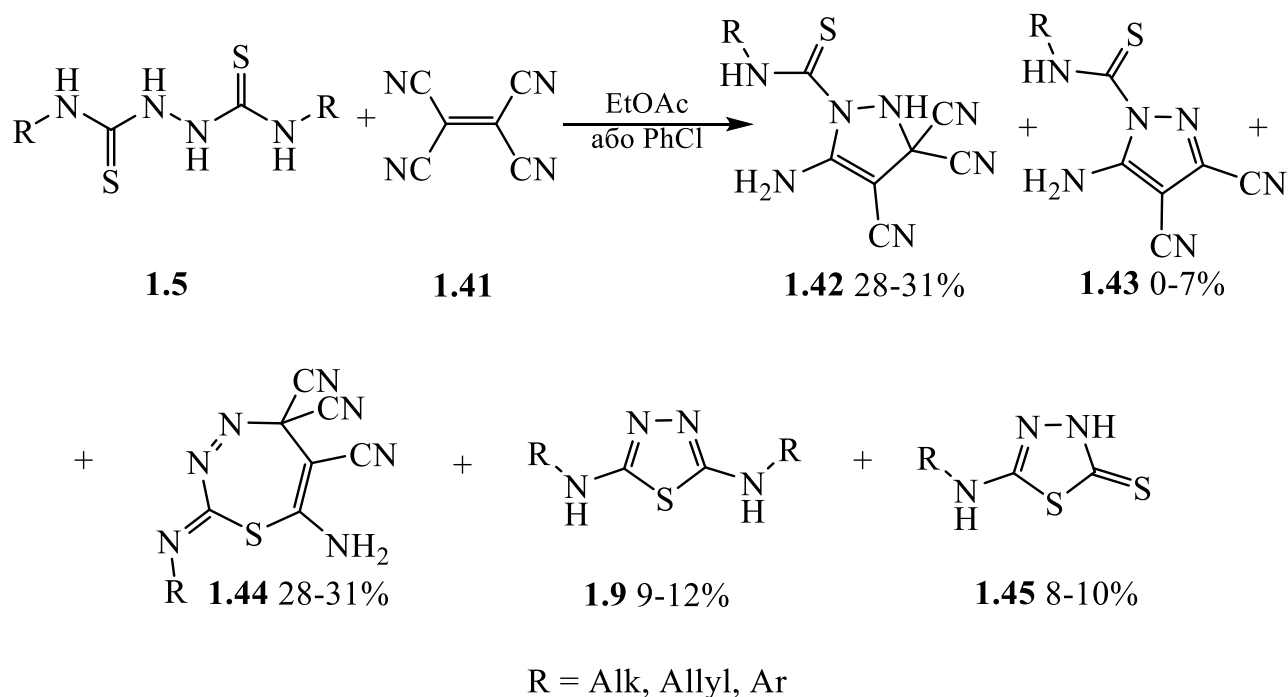


Схема 1.21

Реакція монозаміщених 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **1.5** із 7,7',8,8'-тетраціанохінодиметаном **1.46** у сухому піридині при нагріванні призводить до утворення складної суміші продуктів. Із реакційної маси хроматографічно вдалося виділити два спірани – **1.47** і **1.48** (Схема 1.22) [40]. Виходи продуктів реакції склали 55-59% і 28-33%, відповідно.

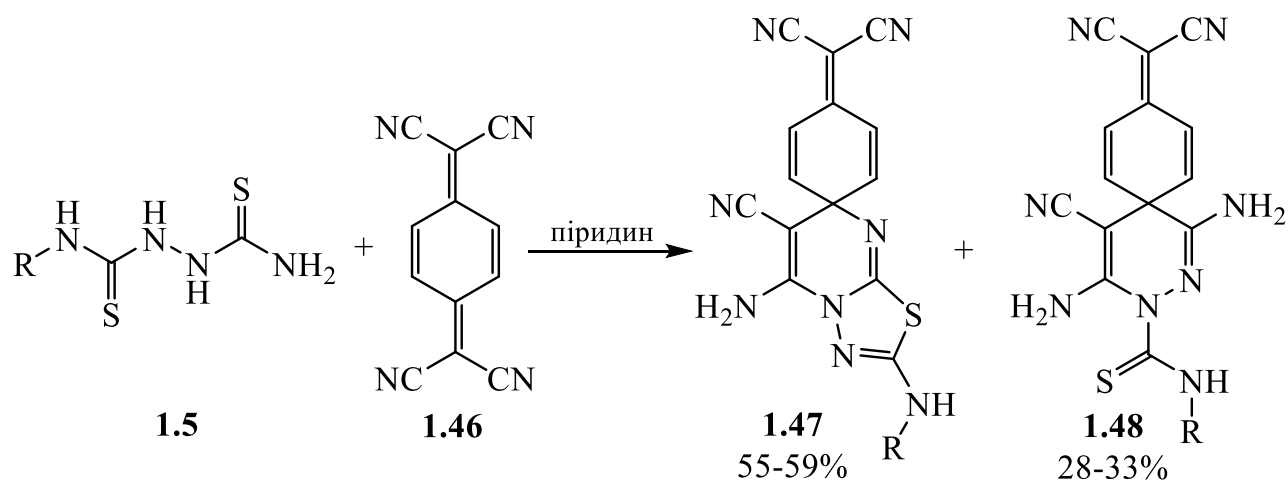
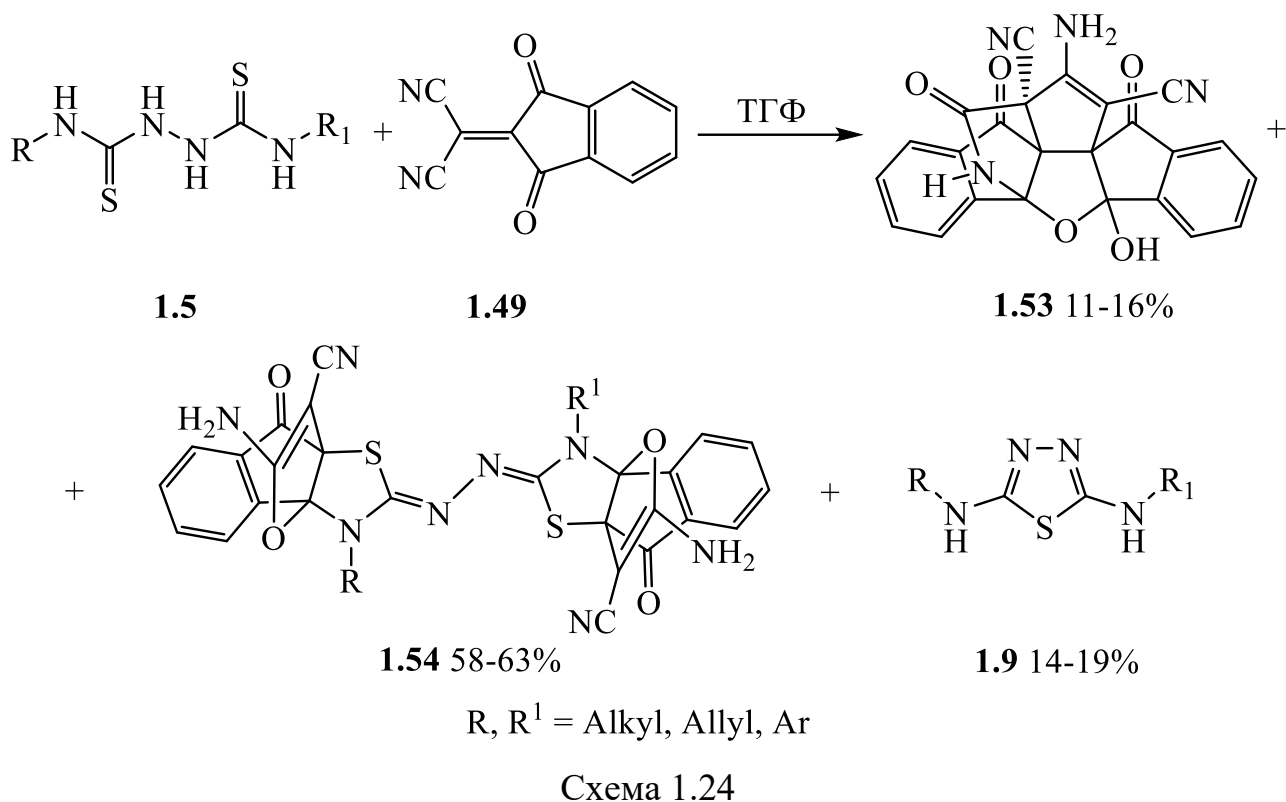


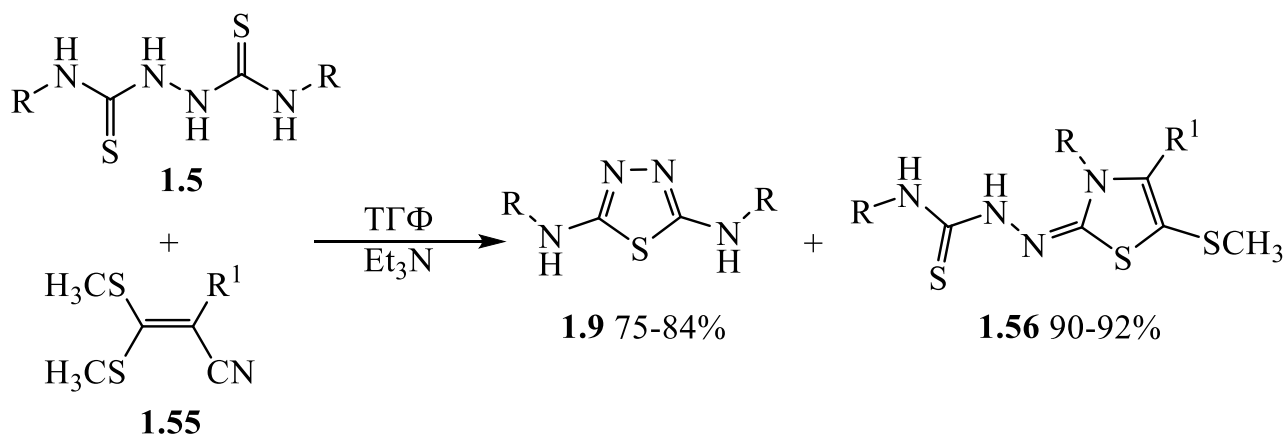
Схема 1.22

Взаємодія монозаміщених 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **1.5** із 2-(диціанометиле)індан-1,3-діоном **1.49** призводить до утворення трьох основних продуктів, два з яких це похідні індено[1,2-d][1,3]тіазину **1.50** і **1.51**, а третій продукт – похідне індено[1,2-b]піролу **1.52** (Схема 1.23) [42]. Реакцію проводили в сухому етилацетаті за температури 20 °С впродовж 48 годин. Продукти розділяли хроматографічно.





Лише на основі сполук **1.5** із алільними замісниками вдалося одержати похідні тiazоліміну **1.56** (Схема 1.25). Реакцію проводили при кип'ятінні в ТГФ впродовж години.



## 1.2.8 Реакції 1,2-біс(тіокарбомуїл)гідрозинів з галогенхінонами

Монозаміщені похідні 1,2-біс(тіокарбомуїл)гідрозину **1.2** у реакції із хлоранілом **1.57** утворюють похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **1.58** і **1.59** (Схема 1.26) [42]. Реакцію проводили в ТГФ за температури 20 °С протягом двох діб. Продукти **1.58** і **1.59** розділяли хроматографічно.

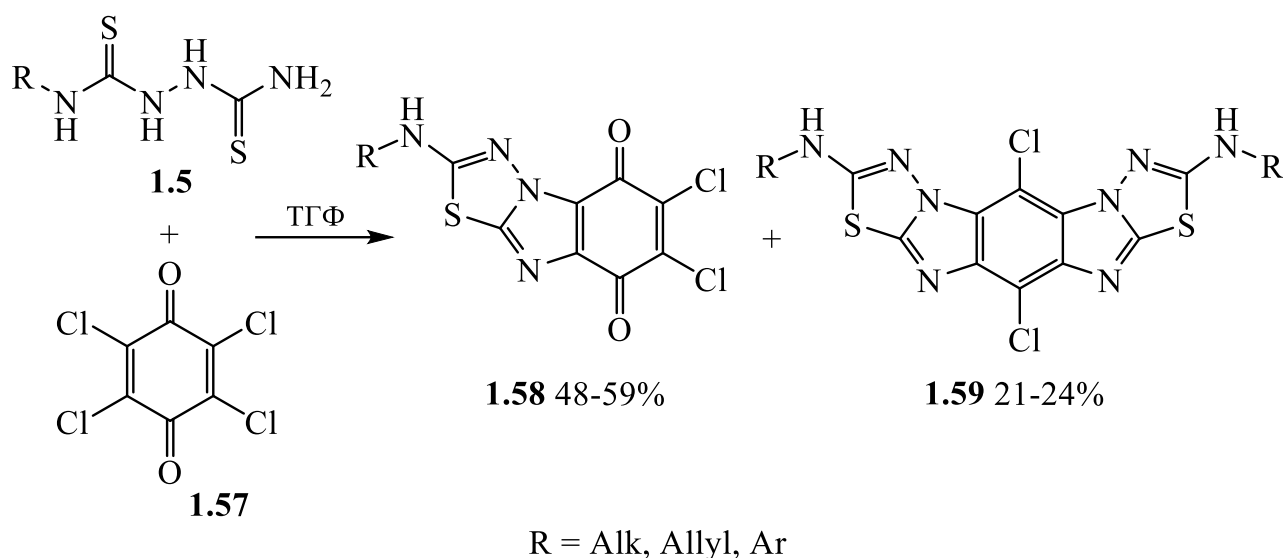


Схема 1.26

Аналогічно проходить реакція сполук **1.5** із 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном **1.60**. В цьому випадку утворюються похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **1.61** і **1.62** (Схема 1.27) [42]. Однак здійснення такого перетворення вимагає більш жорстких умов. В цьому випадку реакційну суміш довелося кип'ятити впродовж 3-5 годин. Розділення продуктів здійснювали методами хроматографії.

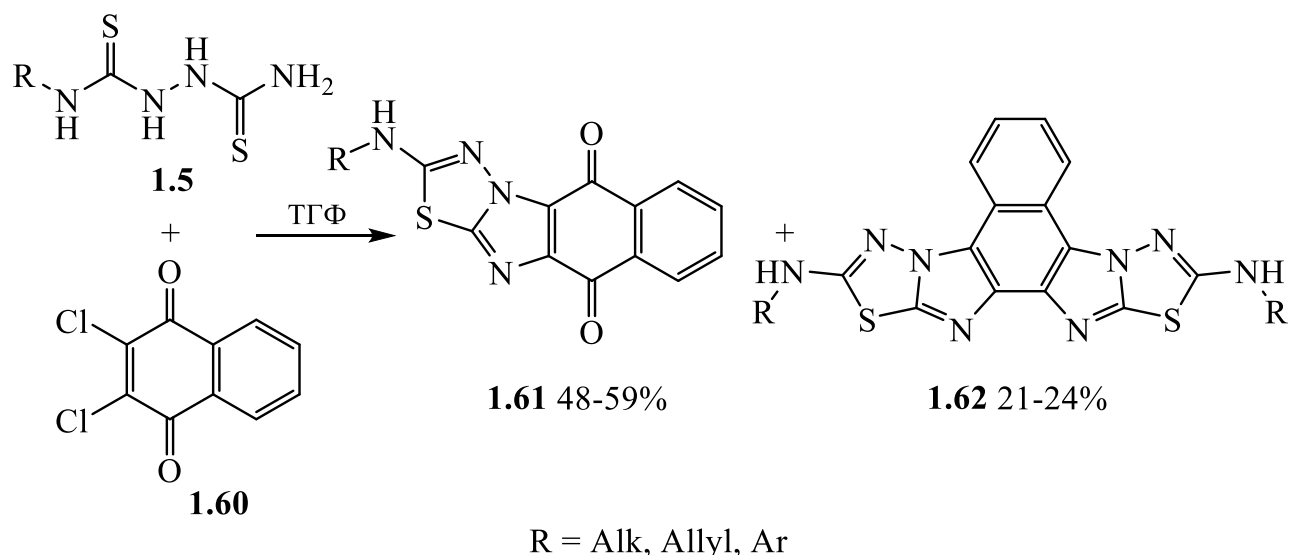


Схема 1.27

В свою чергу, якщо в реакцію із хлоранілом або броманілом **1.57** вступають дизаміщені похідних 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразину **1.5**, то утворюється суміш похідного 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **1.9**, тіантрєну **1.63** і 1,3,4-тіадіазину **1.64** (Схема 1.28) [45]. Продукти розділяли і очищали з використанням методів хроматографії.

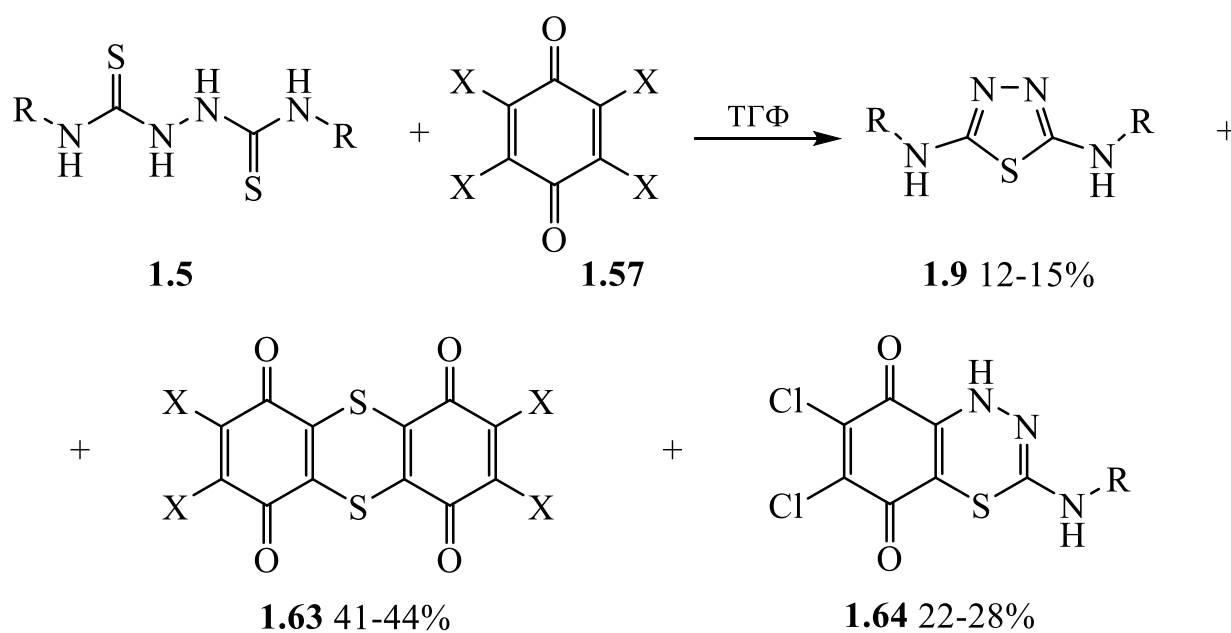


Схема 1.28

## 1.2.9 Реакції 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів з ацетилендикарбоксилатами

Реакція монозаміщених 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **1.5** з диметилацетилен дикарбоксилатом **1.65** призводить до утворення похідного імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **1.66** (Схема 1.29) [46]. Цю реакцію проводили при нагріванні в метанолі або ініціації мікрохвильовим опроміненням (MW). Якщо в аналогічних умовах в реакцію вступають дизаміщені **1.5** – то утворюються похідні піразоло[1,2-*c*][1,3,4]тіадіазолу **1.67**. Вважається, що такі перетворення відбуваються через утворення проміжних 2,5-діаміно-1,3,4-тіа-діазолів **1.9** (Див. розділ 1.2.1).

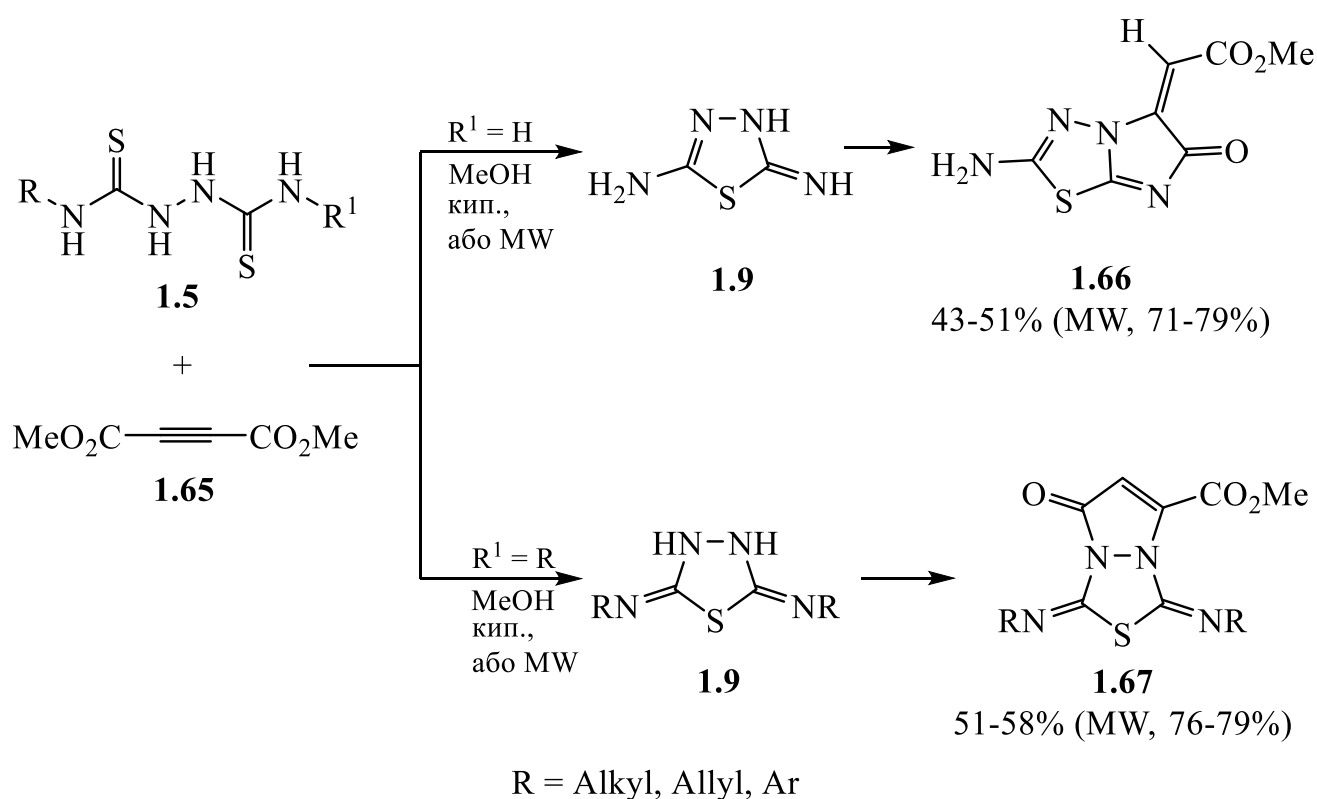


Схема 1.29

Якщо описану вище реакцію проводити в присутності триетиламіну, то утворюється суміш 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **1.9** і біс-(тіазол-2-іліден)-гідразину **1.68** (Схема 1.30) [47]. Реакція проходила при кипінні впродовж 8-13 годин в середовищі етанолу. Продукти розділяли з використанням методів хроматографії. Вихід основного продукту **1.68** склав 69-77%.

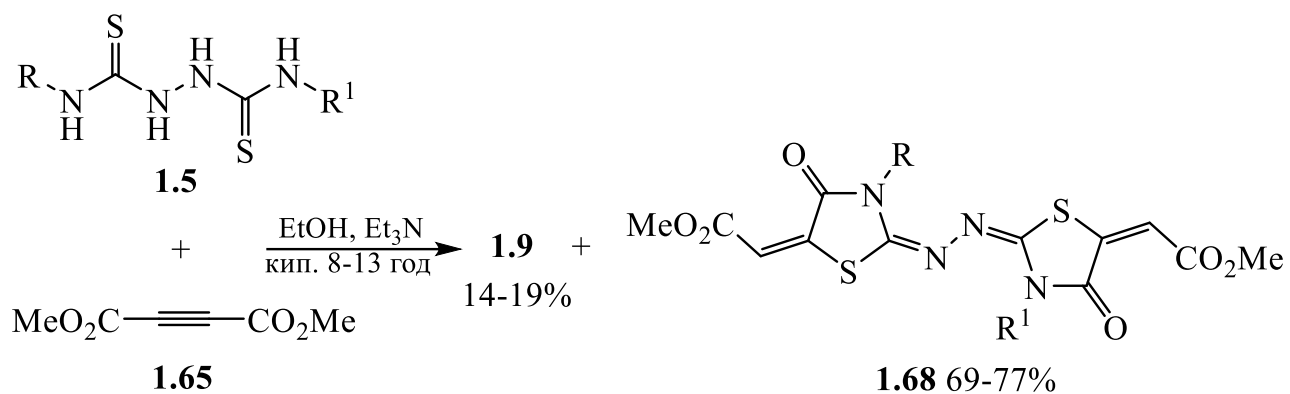


Схема 1.30

1.2.10 Реакції 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів з піридинійбетаїном хлоридітіофосфорної кислоти

Взаємодія 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **1.5** з піридинійбетаїном хлоридітіофосфорної кислоти **1.69** призводить до утворення конденсованих похідних 1,2,4,3-триазафосфолу **1.70** (Схема 1.31) [48]. Реакцію проводили при перемішуванні впродовж 2-3 діб за температури 20 °С в ацетонітрилі з додаванням піридину. Вихід продуктів реакції склав 85-92%.

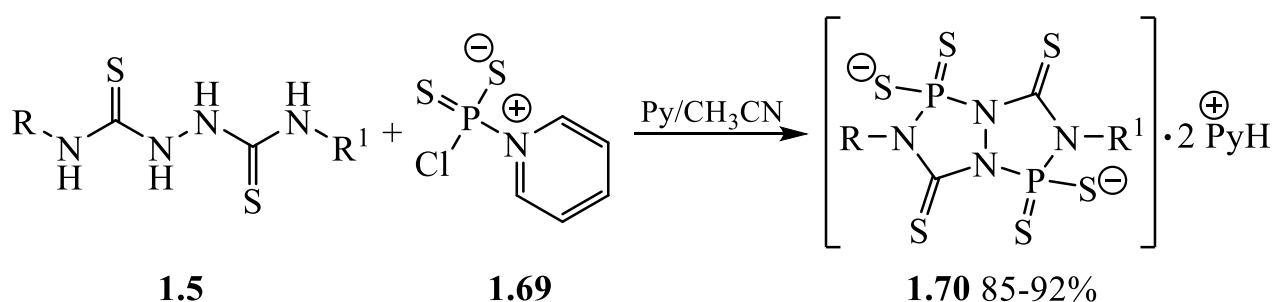


Схема 1.31

Таким чином, узагальнення відомих до нашої роботи основних напрямків застосування 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів для синтезу гетероциклічних систем показало, що ці реагенти є вельми перспективними для подальших досліджень у цій області. Особливо доречним здається їх комбінація з іншими

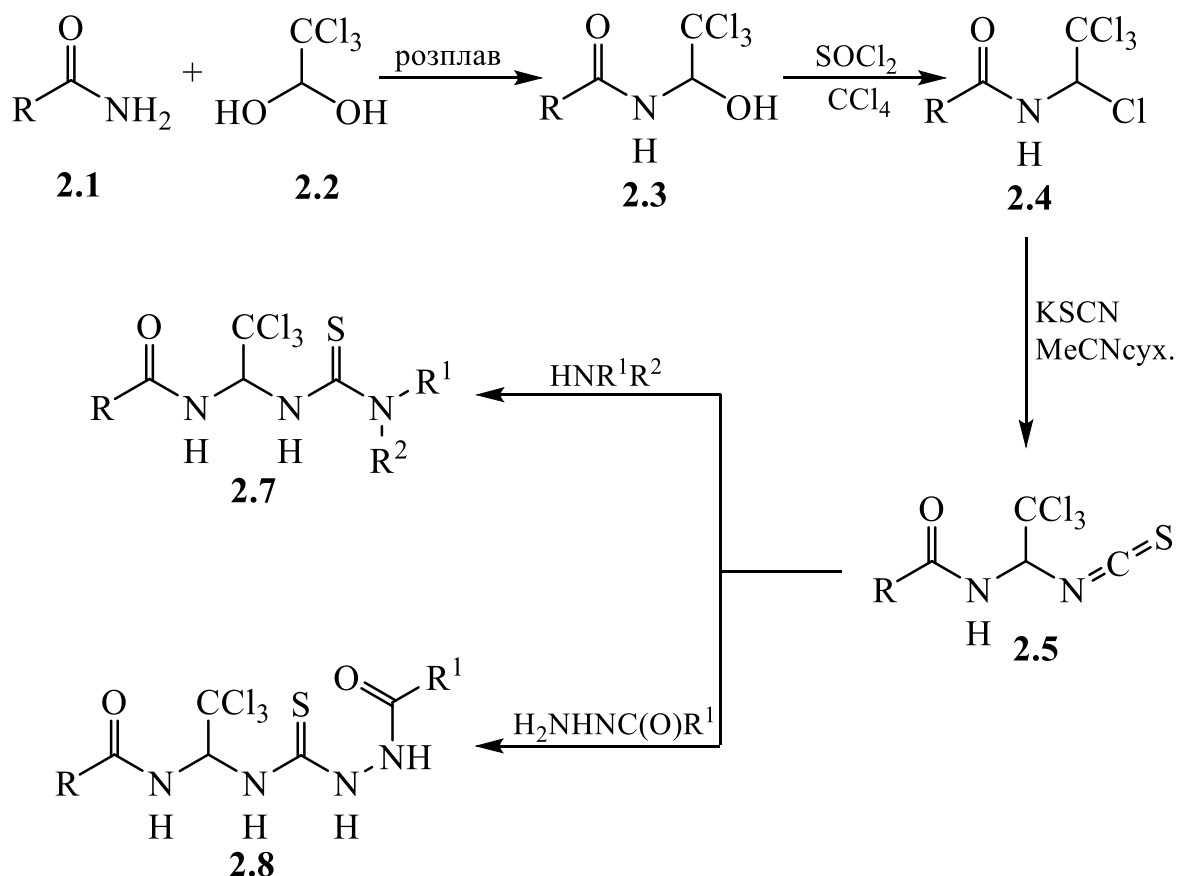
поліфункціональними фрагментами в одній молекулі. Введення додаткових реакційних центрів в молекулу дає змогу проводити нові направлені гетероциклізації на їх основі. На наш погляд, одним із ефективних підходів до функціоналізації таких сполук є амідоалкілювання, яке вже тривалий час успішно використовується для створення нітрогеновмісних гетероциклів. У цьому контексті заслуговують на увагу праці Драча Б. С., який заклав фундаментальні засади синтезу гетероциклічних сполук на основі амідоалкілюючих агентів [49,50]. У своїй роботі ми вирішили поєднати 1,2-біс-(тіокарбомойл)гідразинний ( $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHNHC}(\text{S})\text{NH}-$ ) і N-(2,2,2-трихлоретил)карбоксамідний ( $\text{CCl}_3\text{CHNHC}(\text{O})\text{R}$ ) фрагменти в одній молекулі і провести ряд гетероциклізацій на основі отриманих синтонів.

## РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ГІДРАЗИНТІОКАРБОМОЇЛ- I  
1,2-БІС(ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ

## 2.1 Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів

Вихідні N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди **2.5** отримували на основі N-(1-гідрокси-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів **2.3** в декілька стадій (Схема 2.1).



**2.3, 2.4, 2.5:** R =  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (**a**);  $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$  (**b**);  $\text{C}_6\text{H}_5$  (**c**);  
2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**d**); 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**e**); 2- $\text{ClC}_6\text{H}_4$  (**f**)

Схема 2.1

Гідроксипохідні **2.3** були одержані шляхом конденсації амідів карбонових кислот **2.1** з хлоралгідратом **2.2** у розплаві за методикою [51]. Далі проводилося заміщення гідрокси групи на хлор під дією тіонілхлориду з утворенням N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів **2.4** [52]. Отримані хлорпохідні **2.4** легко взаємодіють з роданідом калію з утворенням, за умови використання апротонного розчинника, N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів **2.5** [53].

Відомо, що ізотіоціанати **2.5** вступають в реакції з амінами і гідрازیдами карбонових кислот з утворенням відповідних похідних тіосечовин **2.7** [54-56] і тіосемікарбазидів **2.8** [54,57,58] (Схема 2.1). Окрім того, відомо, що сполуки **2.5** реагують з водним розчином амоніаку [59], що сприяє утворенню бісамідоалкілованих тіосечовин **2.11** (Схема 2.2). Вважається, що дана реакція проходить через утворення відповідної тіокарбамінової кислоти **2.9**, яка є не стійкою і розщеплюється до амінопохідного **2.10** [59,60].

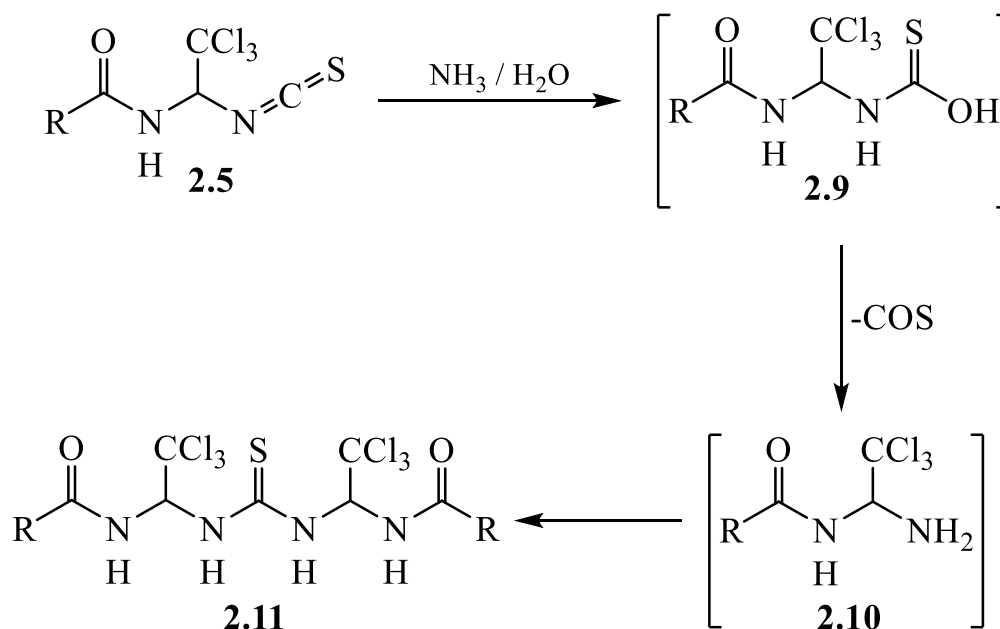
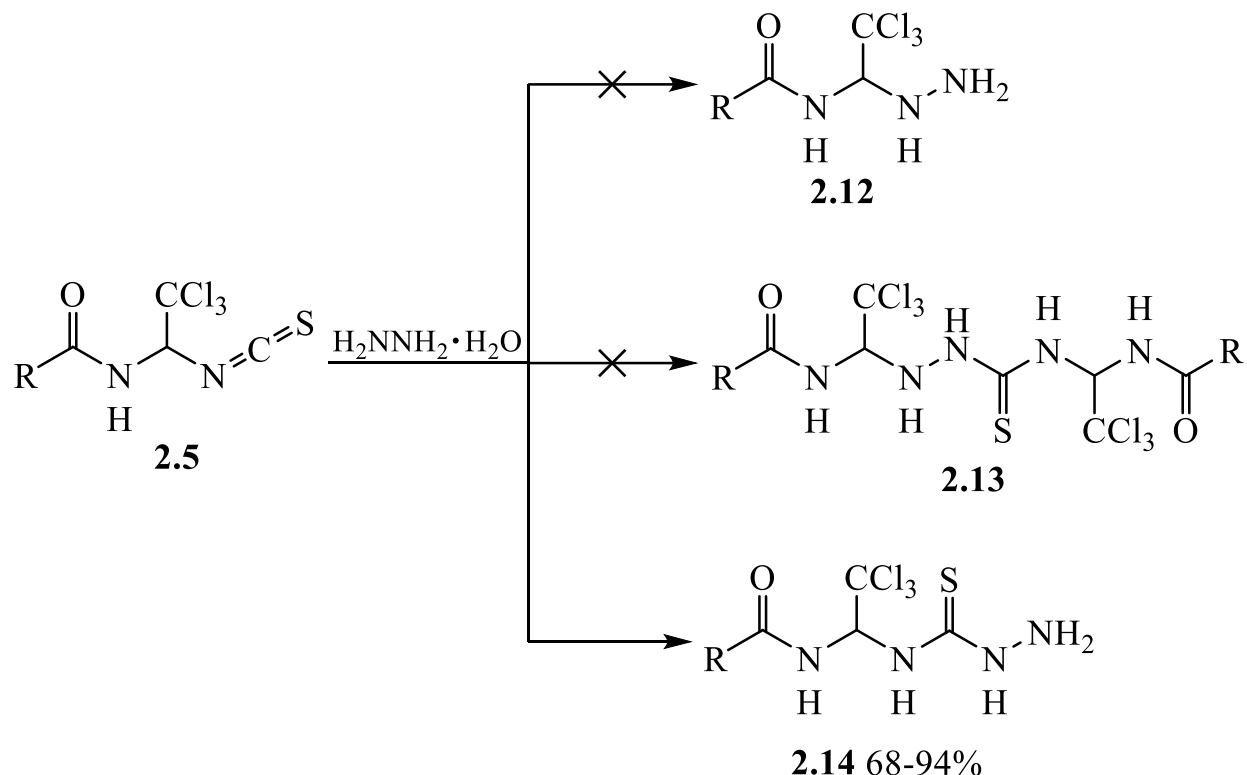


Схема 2.2

Проте, реакції ізотіоціанатів **2.5** з гідразингідратом не відомі. В цьому випадку, якщо виключити реакції гетерциклізації і розщеплення алкіламідного

фрагменту, можна очікувати утворення трьох основних продуктів - N-(1-гідразиніл-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів **2.12**, N-(1-(2-((1-карбоксамідо-2,2,2-трихлоретил)карбамотіоїл)гідразиніл)-2,2,2-трихлоретил)бензамідів **2.13** і N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів **2.14** (Схема 2.3).



R = CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**a**); CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**c**);  
2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**)

Схема 2.3

Нами вперше було проведено таку реакцію. Її було здійснено при температурі 20°C в різних розчинниках. Таких як, MeOH, EtOH, EtOH (50%), i-PrOH, MeCN, ацетон, CHCl<sub>3</sub>, ТГФ, 1,4-діоксан, МТБЕ (Таблиця 2.1). У якості модельного субстрату нами було обрано N-(1-ізоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід **2.5c**. Співвідношення компонентів реакційної суміші досліджувалося за допомогою метода РХ/МС. В більшості випадків основним продуктом реакції був N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бензамід **2.14c**. Утворення продуктів **2.12c** і **2.13c** не спостерігалось взагалі.

Використання *i*-PrOH і ацетону у якості розчинника приводить до утворення складних сумішей продуктів, в яких хроматографічно не вдалося ідентифікувати сполуку **2.14c**.

Проведення реакції в МТБЕ давало вихід цільового продукту дещо вище, ніж у хлороформі, близько 89% проти 81%. Тому подальші експерименти з оптимізації методики проводились у МТБЕ. Було встановлено, що охолодження реакційної маси льодом не сприяє збільшенню виходу сполуки **2.14c**. У свою чергу, збільшення кількості гідразингідрату зумовлює зменшення виходу цільового продукту. Якщо навпаки взяти ізотіоціанат **2.5c** в двохкратному надлишку то утворюється складна суміш продуктів яку не вдалося розділити.

Таблиця 2.1 – Оптимізація умов синтезу N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразин–карботіоамідо)етил)карбоксамідів **2.14**

№	<b>2.5c</b> /H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (моль)	Розчинник	T (°C)	Вихід <sup>a</sup> (%)
1	1:1.1	MeOH	20	36-86
2	1:1.1	EtOH	20	53-72
3	1:1.1	EtOH (50%)	20	11-49
4	1:1.1	<i>i</i> -PrOH	20	– <sup>b</sup>
5	1:1.1	MeCN	20	35-69
6	1:1.1	Ацетон	20	– <sup>b</sup>
7	1:1.1	CHCl <sub>3</sub>	20	78-99
8	1:1.1	ТГФ	20	65-85
9	1:1.1	1,4-Діоксан	20	63-83
10	1:1.1	МТБЕ	20	72-100
11	1:1.1	CHCl <sub>3</sub>	20	81 <sup>c</sup>
<b>12</b>	<b>1:1.1</b>	<b>МТБЕ</b>	<b>20</b>	<b>89<sup>c</sup></b>
13	1:1.1	МТБЕ	0-5°C	87 <sup>c</sup>
14	1:2	МТБЕ	20	84 <sup>c</sup>
15	2:1	МТБЕ	20	– <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Вихід був визначений методом рідинної хроматографії.

<sup>b</sup>Продукт **2.14c** не був ідентифікований у реакційній суміші методом РХ/МС.

<sup>c</sup>Вихід виділеного продукту після перекристалізації.

<sup>d</sup>Утворюється складна суміш продуктів яку не вдалося розділити.

Будова синтезованих сполук була підтверджена даними ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C та ІЧ спектроскопії. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **2.14a-f** в області 9.56-8.24 м.ч. спостерігалися сигнали трьох протонів NH. У свою чергу, NH<sub>2</sub> група проявилася

у вигляді розширеного синглету при 4.81-4.74 м.ч.

Характеристичним також є сигнал СН протону алкіламідного фрагмента, який проявлявся у вигляді розширеного синглету або накладався з сигналами атомів водню ароматичних кілець. Його сигнал спостерігався приблизно при 7.50-7.15 м.ч. Дані ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопії дозволили підтвердити будову вуглецевого скелета синтезованих сполук та ідентифікувати сигнали атомів вуглецю основних функціональних груп. Характеристичним був сигнал атома вуглецю С=S групи тіосемікарбазидного фрагмента, який проявився при 181.8-181.4 м.ч. Алкіламідний фрагмент був представлений сигналом С=О групи при 171.5-164.6 м.ч., а також сигналами  $\text{CCl}_3$  групи та сусіднього до неї СН вуглецю, які проявилися при 103.0-102.3 м.ч. та 69.9-69.1 м.ч, відповідно. В ІЧ спектрах найбільш інформативними виявилися смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням NH і С=О зв'язків, які спостерігалися при 3463-3024 і 1665-1655  $\text{cm}^{-1}$ . Остаточню будову синтезованих сполук було підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу, проведеного для сполуки **2.14a** (Рисунок 2.1).

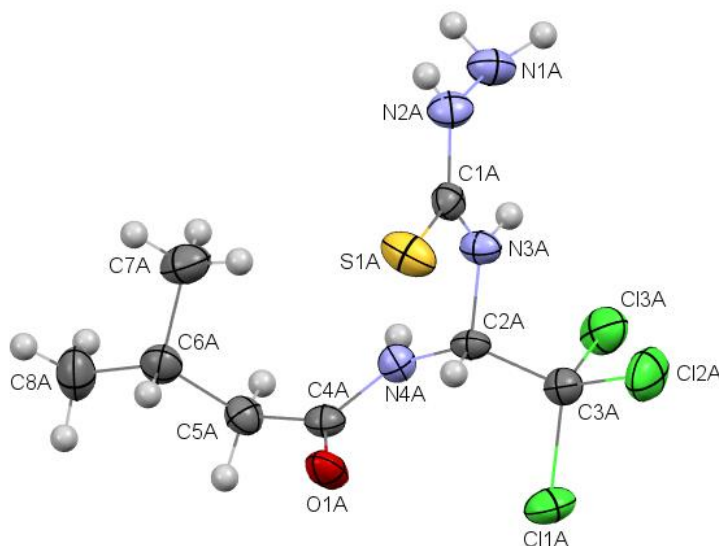


Рисунок 2.1 – Молекулярна будова сполуки **2.14a** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50 %.

В симетрично незалежній частині елементарної комірки виявлено дві

молекули (А та В), що мають подібну конформацію. Тіосемікарбазидний фрагмент планарний в обох молекулах (з точністю 0.030 Å в молекулі А та 0.004 Å в молекулі В), чому сприяє утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку N3–H...N1 (Таблиця 2.2). Кут між площинами гідрозинкарботіоамідного та амідного фрагментів складає 80.87° в молекулі А та 84.93° в молекулі В. Атом N1 гідрозинної групи має пірамідальну конфігурацію (сума валентних кутів, центрованих на ньому, складає 320° в молекулі А та 309° в молекулі В. Ізопропільний замісник знаходиться в *-ac*-положенні до зв'язку N4–C4 в молекулі А або *+ac*-положенні до того ж зв'язку в молекулі В (торсійний кут C6–C5–C4–N4 -105.9(6)° в молекулі А та 104.6(7)° в молекулі В) та розвернутий таким чином, що торсійний кут N6–C6–C5–C4 складає -53.9° в молекулі А або 52.8° в молекулі В.

Таблиця 2.2 - Геометричні характеристики внутрішньомолекулярних та міжмолекулярних водневих зв'язків між молекулами сполуки **2.14a** в кристалі.

Водневий зв'язок	Операція симетрії	Геометричні характеристики	
		H...A, Å	D-H...A, град
Молекула А			
N3A–H...N1A		2.20	109
N1A–H...C11B'	$x, 1+y, z$	2.92	150
N1A–H...S1B'	$x, y, z$	2.67	141
N2A–H...S1B'	$2-x, 2-y, -z$	2.57	147
N4A–H...O1B'	$x, y, z$	2.16	151
Молекула В			
N3B–H...N1B		2.23	107
N1B–H...S1A'	$1+x, y, z$	2.53	164
N2B–H...S1A'	$2-x, 2-y, -z$	2.52	165
N4B–H...O1A'	$1+x, y, z$	2.21	142

В кристалі молекули А та В утворюють ланцюжки вздовж кристалографічного [100] за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N4–H...O1 (Рисунок 2.2, Таблиця 2.2). Сусідні ланцюжки зв'язані слабшими міжмолекулярними водневими зв'язками N1–H...S1, N1–H...C11 та N2–H...S1 (Таблиця 2.2).

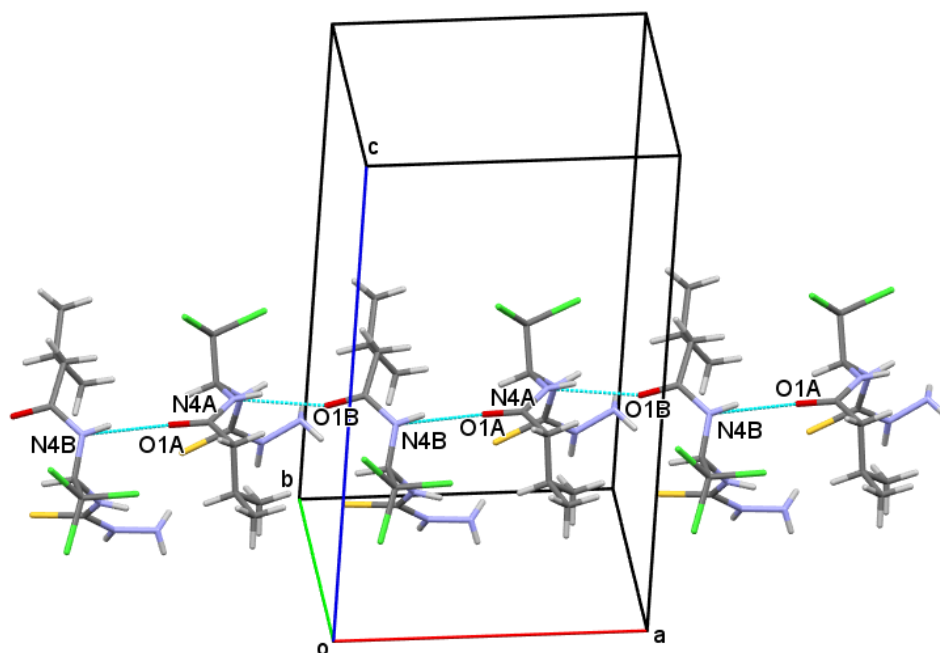


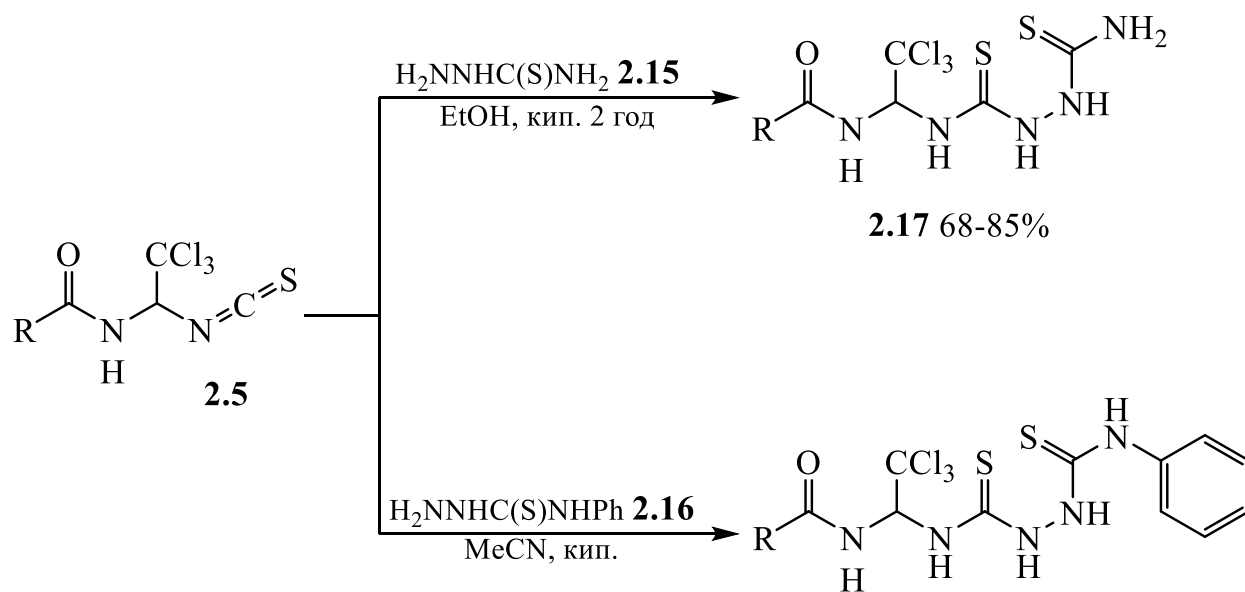
Рисунок 2.2 - Ланцюжок молекул А та В, утворений в кристалі за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N4–Н...О1.

Таким чином, нами вперше було отримано амідоалкіловані за тіоамідним фрагментом похідні тіосемікарбазиду - N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразин-карботіоамідо)етил)карбоксаміди **2.14**. Наявність в одній молекулі алкіламідного і тіосемікарбазидного фрагментів робить їх вельми перспективними об'єктами для застосування в гетероциклізаціях [54,61,62].

2.2 Синтез N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів

В результаті взаємодії ізотіоціанатів **2.5** з тіосемікарбазидом **2.15** були отримані раніше невідомі N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди **2.17** (Схема 2.4). Реакцію проводили при кип'ятінні в етанолі впродовж 2 годин. Цільові монозаміщені 1,2-біс-(тіокарбоміоїл)гідразини **2.17** були отримані з виходами 68-85%. Порівняно з тіосемікарбазидом, реакція сполук **2.5** з N-фенілгідразинкарботіоамідом **2.16**

проходить значно легше. Дане перетворення проводили в середовищі ацетонітрилу, доводячи реакційну суміш до кипіння, після чого нагрів припиняли і через 24 години виділяли N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксаміди **2.18**. В цьому випадку виходи були дещо більші і склали 79-87%.



**2.17**: R = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**), *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**),  
*p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**).

**2.18** 79-87%

**2.18**: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (**a**); CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**c**),  
*o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**), *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**f**).

Схема 2.4

Будова отриманих сполук була підтверджена даними ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопії, а також спектрами ЯМР гомо- і гетероядерної кореляції <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC. Чистоту і склад отриманих сполук було підтверджено даними рідинної хроматографії комбінованої з мас-спектрометрією високої роздільної здатності. В ІЧ спектрах 1,2-біс-(тіокарбомоїл)-гідразинів **2.17** і **2.18** спостерігалися інтенсивні смуги валентних коливань NH груп і C=O групи в області 3420-3080 см<sup>-1</sup> і 1670-1650 см<sup>-1</sup> відповідно. У спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **2.18** спостерігалися сигнали п'яти NH протонів, що проявилися в області 10.28-7.82 м.ч., а також дублет-дублетний сигнал СН протона алкіламідної групи, який

проявився в області 7.16-7.03 м.ч. Для сполук **2.17** характерні сигнали шести NH протонів, п'ять з яких проявилися в області 10.18-8.09 м.ч., а ще один, найчастіше, накладався з ароматичними протонами і сигналом СН протону та входив до складу мультиплету. У спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  сполук **2.17** і **2.18** найбільш показовими були сигнали двох  $\text{C}=\text{S}$ , які проявилися в області 183.7-182.0 м.ч. А також сигнали  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CCl}_3$  групи та СН карбону алкіламідного фрагмента, що проявилися при 170.9-164.8, 102.5-101.8 та 70.2-69.4 м.ч. відповідно.

Для 1,2-біс(тіокарбомойл)гідрозинів **2.17** і **2.18** характерне уширення частини сигналів в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі, що доводить присутність деякого динамічного процесу в молекулі. Імовірна причина – це повільні конфірмаційні перетворення навколо амідних та тіоамідних зв'язків відносно шкали часу експерименту ЯМР. Таке уширення сигналів призводить до того, що частина сигналів в двовірних кореляційних спектрах, появу яких слід було очікувати, не проявляється.

Так, в  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY спектрі сполуки **2.17b** проявилась спіно-спінова взаємодія між протонами фенільної групи в області 8.0-7.5 м.ч., а також між протонами метинової групи  $\text{CCl}_3\text{-CH}$  (7.50 м.ч.) та аміно- і амідної групи (9.32 та 8.11 м.ч.) (Рисунок 2.3).

У спектрі прямих гетероядерних кореляцій HSCQ для цієї сполуки спостерігається чотири взаємодії: три – атомів фенільного кільця (7.84-127.83, 7.58-132.43, 7.51-128.92 м.ч.) та метинової групи  $\text{CCl}_3\text{-CH}$  (7.50-70.02 м.ч.) (Рисунок 2.4).

В свою чергу в  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBSC спектрі сигнали взаємодії фенільних атомів розташовані в області 8.0-7.5 м.ч. та 125.0-135.0 м.ч. Окрім цього, спостерігається спіно-спінова взаємодія атома карбону карбонільної групи з протонами фенільної групи (7.84-165.76 м.ч.), а також атомів карбону  $\text{C}=\text{S}$  груп (183.62 та 182.67 м.ч.) з протонами деяких NH груп (10.20 та 9.54 м.ч.) (Рисунок 2.5).

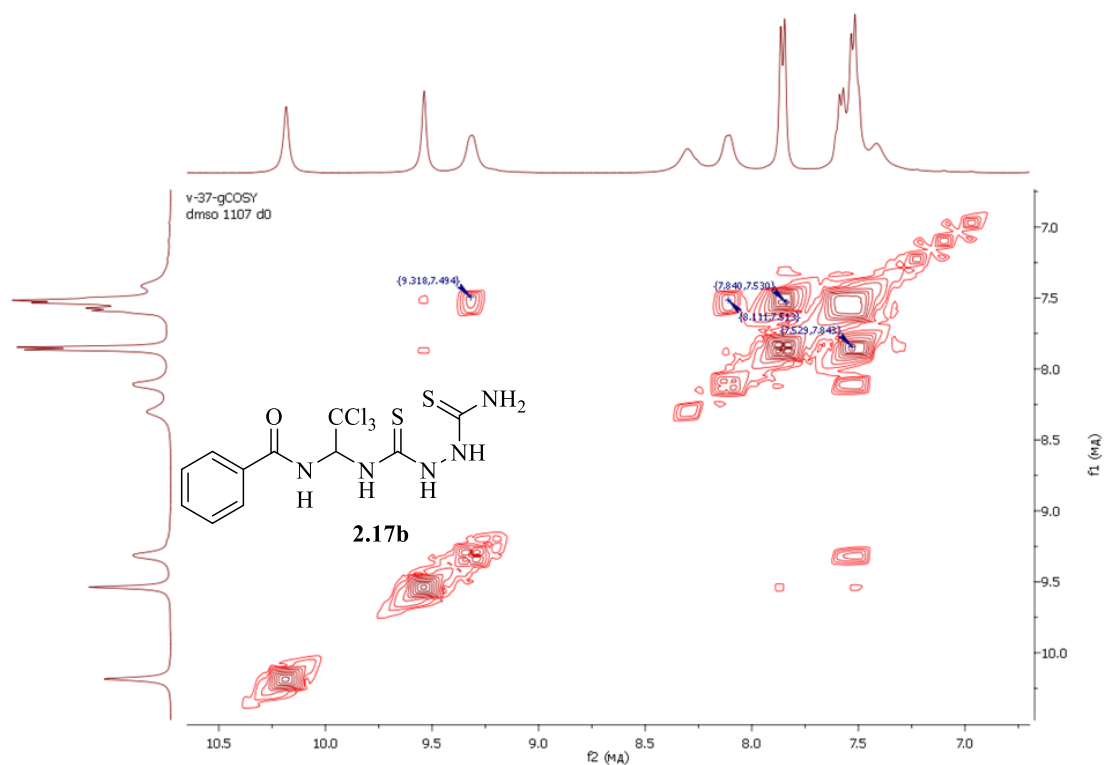


Рисунок 2.3 -  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр N-(1-(2-карбамотіол-гідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)бензаміду **2.17b**.

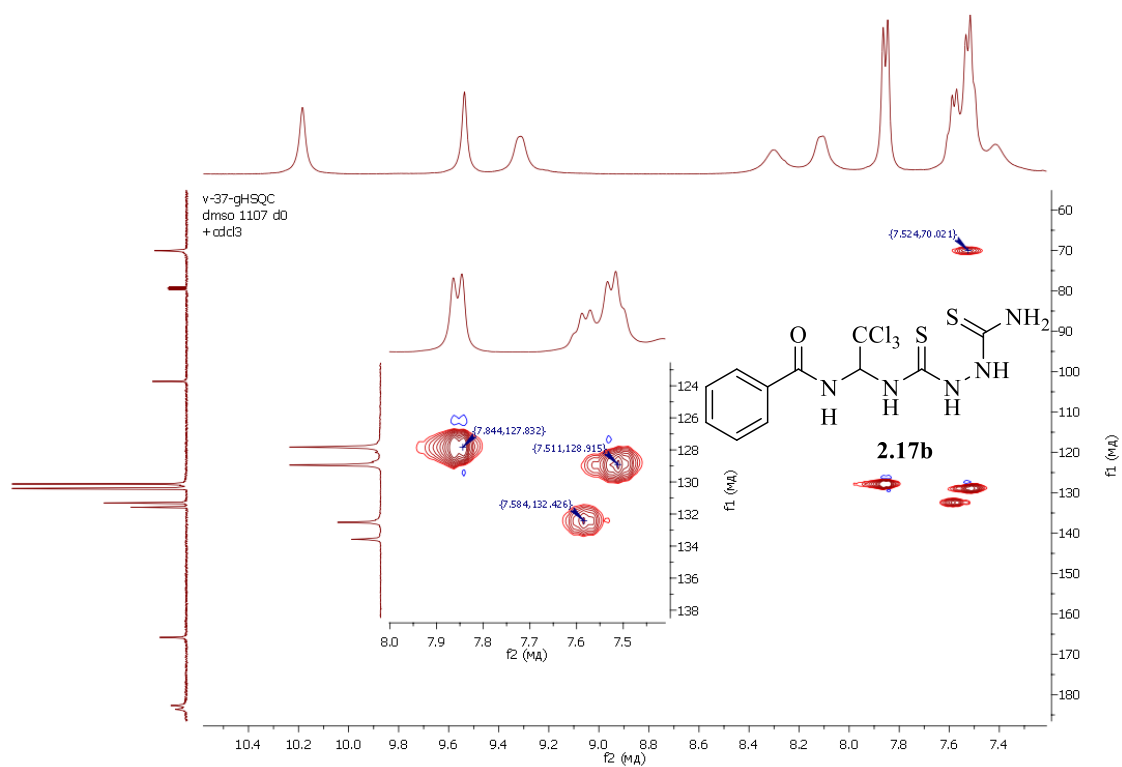


Рисунок 2.4 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр N-(1-(2-карбамотіол-гідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)бензаміду **2.17b**.

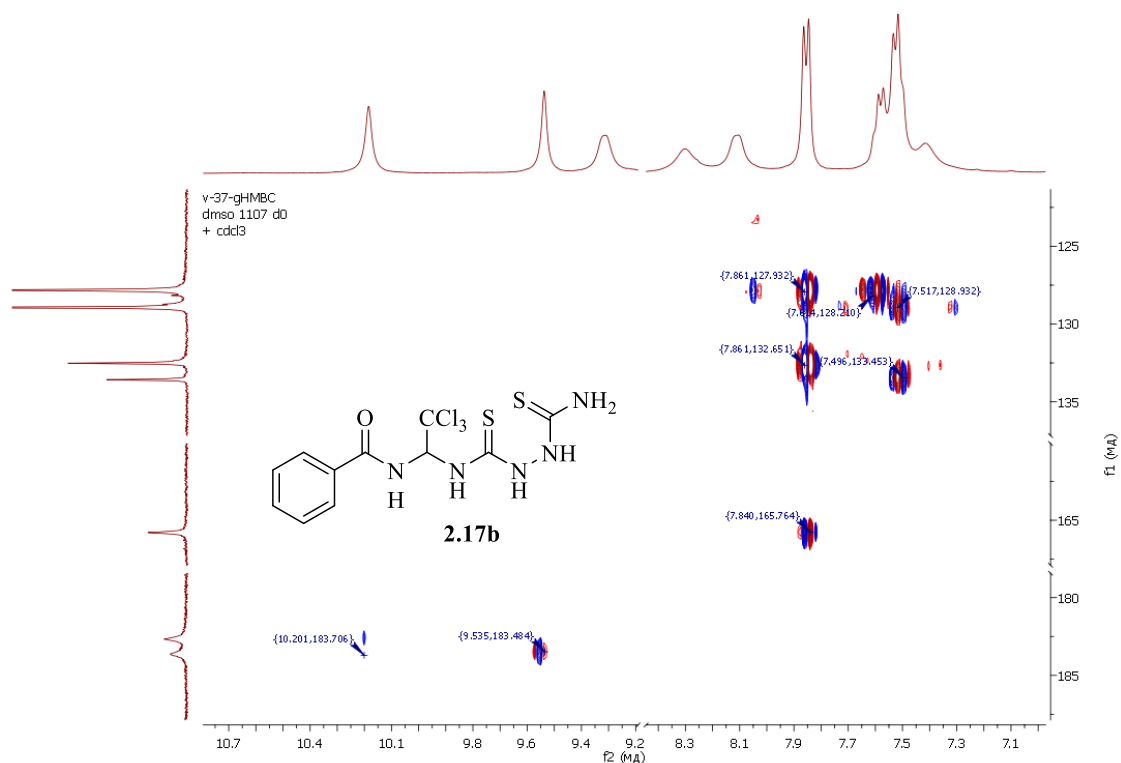


Рисунок 2.5 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр N-(1-(2-карбамотіюіл-гідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)бензаміду **2.17b**.

В  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY спектрі сполуки **2.18a** проявились кореляції між протонами *ізо*-бутильної групи в області 3.5-0.8 м.ч. Також проявляється спін-спінова взаємодія між метиновим протоном  $\text{CCl}_3\text{-CH}$  (7.20 м.ч.) та протоном однієї з сусідніх NH груп (8.82 м.ч.) з константою спін-спіннової взаємодії  $J_{\text{NH}} = 7.4$  Гц, що доводить наявність відповідного зв'язку  $\text{CH-NH}$ . Окрім того, проявляються кореляції між протонами фенільної групи в області 7.5-7.0 м.ч. (Рисунок 2.6).

У спектрі прямих гетероядерних кореляцій HSCQ для цієї ж сполуки проявились сигнали взаємодії атомів гідрогену та карбону *ізо*-бутильної групи (0.83-22.60, 1.98-25.89, 2.04-46.84 м.ч.), а також фенільної групи (7.33-128.51 та 7.16-125.51 м.ч.) та метинової групи  $\text{CCl}_3\text{-CH}$  (7.22-69.73 м.ч.) (Рисунок 2.7). У спектрі дальніх гетероядерних кореляцій HMBC проявились сигнали атомів *ізо*-бутильної групи (0.93-26.04 та 0.93-45.09 м.ч.), фенільної групи (7.32-128.78 та 7.32-139.15 м.ч.) (Рисунок 2.8).

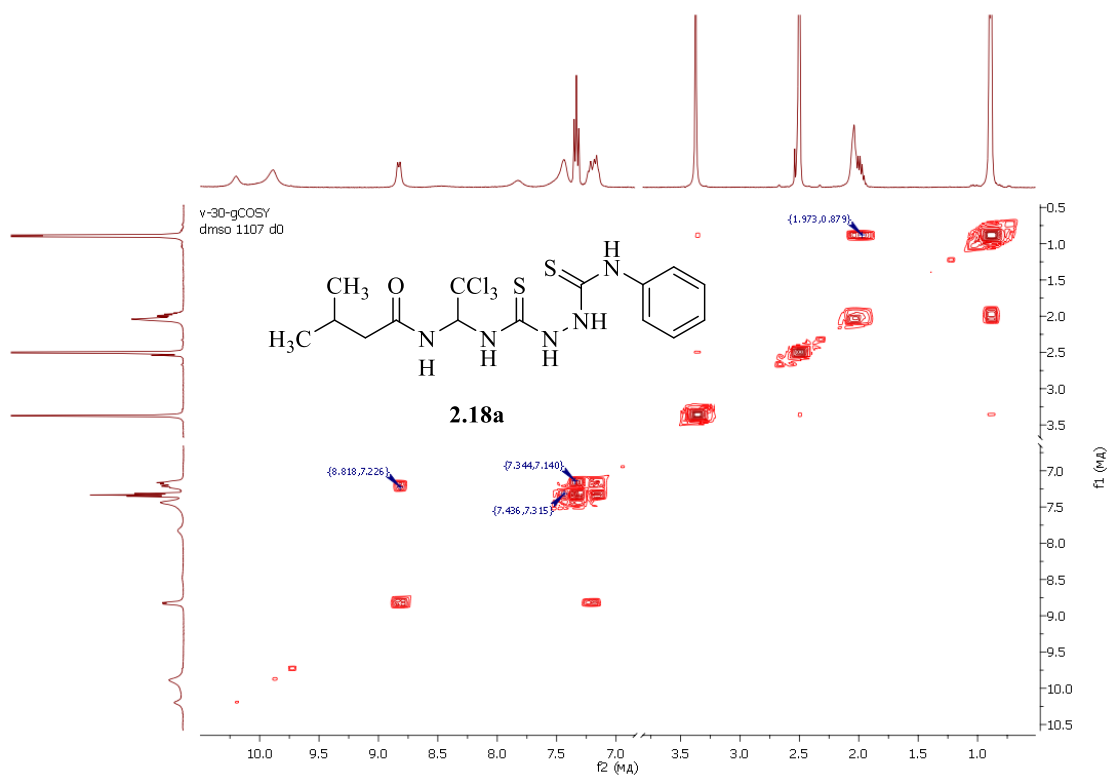


Рисунок 2.6 -  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ ) спектр 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіол)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)бутанаміду **2.18a**.

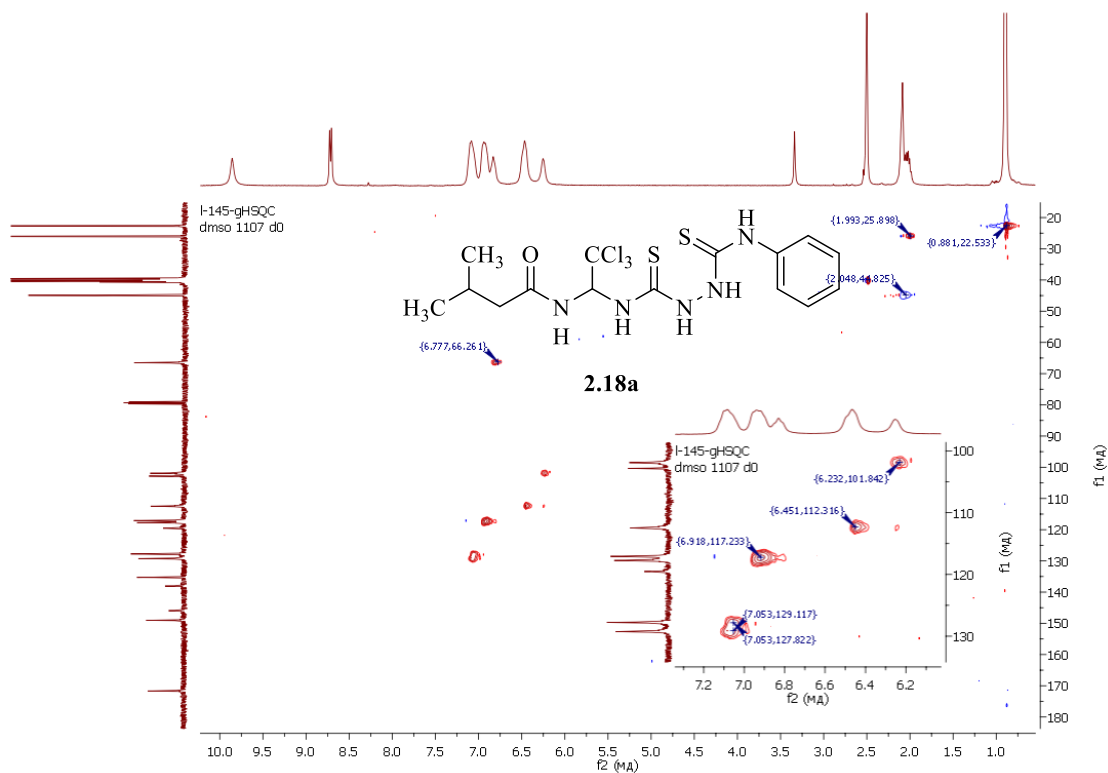


Рисунок 2.7 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$ ) спектр 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіол)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)бутанаміду **2.18a**.

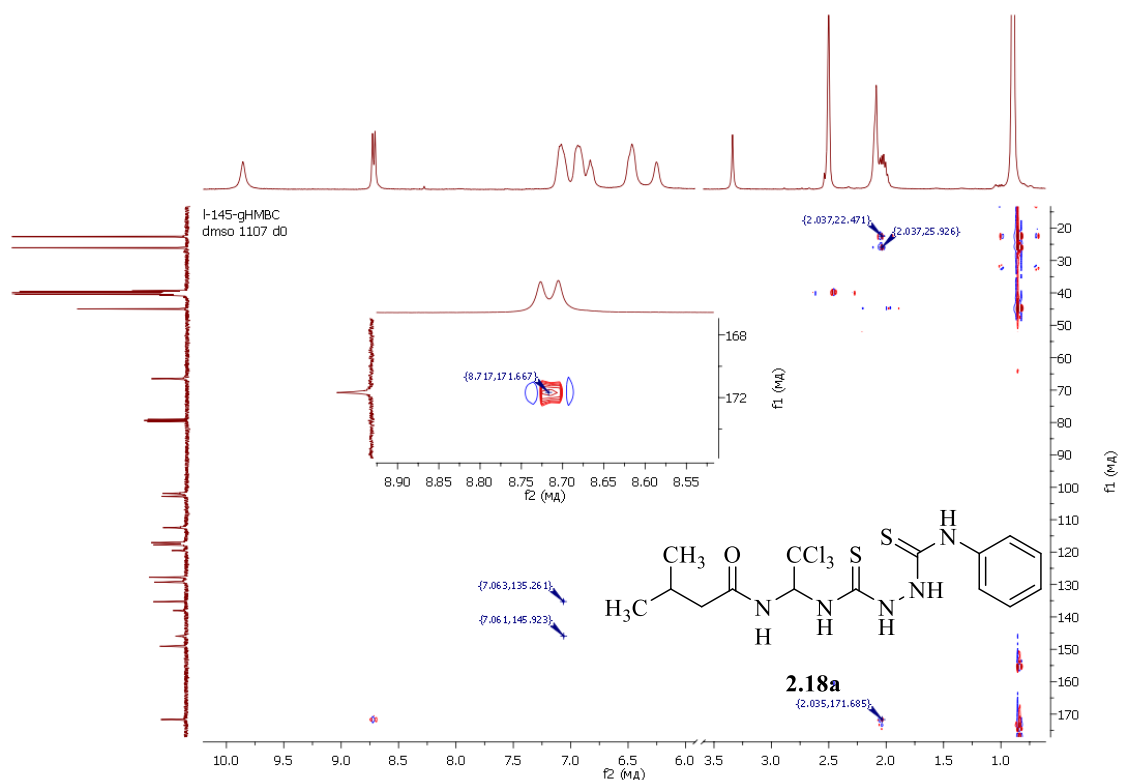


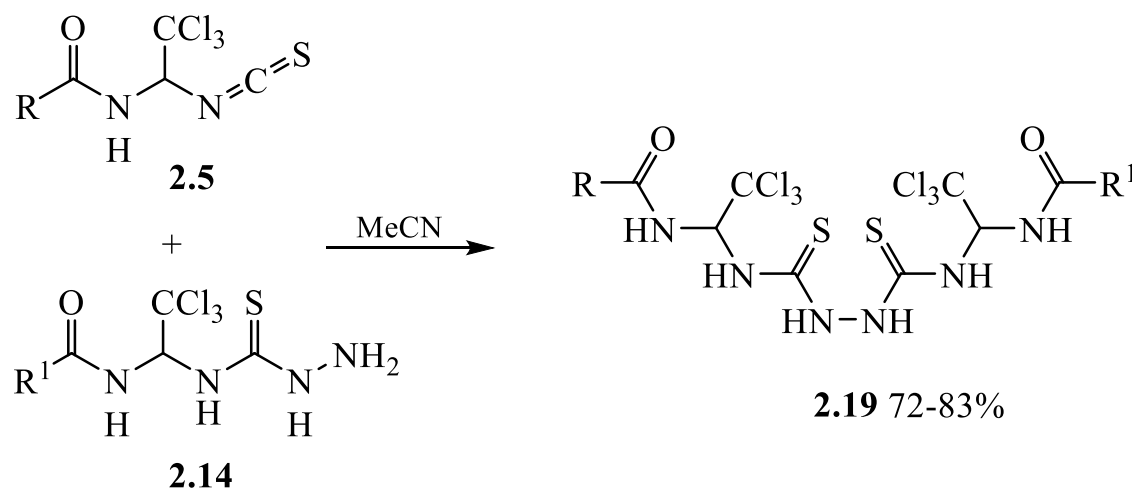
Рисунок 2.8 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (DMSO- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)бутанаміду **2.18a**.

Таким чином, нами вперше було отримано ряд моно- і дизаміщених похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів **2.17** і **2.18** з алкіламідним фрагментом. Синтезовані сполуки містять декілька реакційних центрів і є перспективними об'єктами для вивчення сфери їх потенційного застосування в синтезі гетероциклічних сполук.

### 2.3 Синтез N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів

Той факт, що ізотіоціанати **2.5** досить легко взаємодіють з тіосемікарбазидами **2.15** і **2.16** з утворенням відповідних амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразинів **2.17** і **2.18** спонукав нас провести аналогічні перетворення за участю N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів **2.14** (Див. розділ 2.1). В результаті нами було

отримано ряд нових  $N,N'$ -(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів **2.19** (Схема 2.5). Реакцію проводили в середовищі ацетонітрилу, доводячи реакційну суміш до кипіння. Цільові продукти **2.19** досить швидко і майже кількісно випадали із реакційної суміші у вигляді кристалічного осаду. Виходи продуктів реакції склали 72-83%.



$\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$  (**a**),  $\text{C}_6\text{H}_5$  (**b**),  $o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (**c**),  $o\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (**d**).

Схема 2.5

На сьогодні було отримано лише симетричні сполуки **2.19** ( $\text{R} = \text{R}^1$ ). Проте запропонований підхід дозволяє отримувати сполуки **2.19** з різними замісниками біля амідного фрагменту.

Будова сполук **2.19** була підтверджена даними ІЧ, ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  спектроскопії. В ІЧ спектрах характеристичними були смуги валентних коливань  $\text{NH}$  і  $\text{C}=\text{O}$  груп, які проявилися при 3420-3117 і 1661-1650  $\text{cm}^{-1}$  відповідно. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характеристичними виявилися сигнали трьох  $\text{NH}$  протонів, які зазвичай проявлялися у вигляді уширених синглетів при 10.62-8.15 м.ч. Сигнали  $\text{CH}$  протонів алкіламідного фрагменту переважно накладалися з сигналами ароматичних кілець утворюючи мультиплетні системи. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  показовими були сигнали атомів карбону  $\text{C}=\text{S}$  і  $\text{C}=\text{O}$  груп, які проявилися при 183.3-183.2 і 167.5-164.9 м.ч. відповідно. Також характеристичними були

сигнали  $\text{CCl}_3$  групи та  $\text{CH}$  карбону алкіламідного фрагмента, що проявилися при 102.0-101.7 та 69.6-69.4 м.ч. відповідно.

Таким чином, нами вперше було отримано ряд бісамідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **2.19**. Ці сполуки представляють інтерес для синтезу різноманітних гетероциклів із двома алкіламідними фрагментами (Див. розділ 1).

## 2.4 Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та ЯМР  $^{13}\text{C}$  вимірювали для розчинів досліджуваних речовин у ДМСО- $d_6$ . При записі спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  та ЯМР  $^{13}\text{C}$  напруженість зовнішнього магнітного поля становила 400 та 100 МГц, відповідно. Для їх запису використовували спектрометр Varian VXR-400. Залишкові сигнали зрозчинника використовували у якості стандарту. ІЧ-спектри записували на приладі Spectrum BX II в таблетках KBr. Спектри РХ/МС (ESI) записували на рідинному хроматографі Agilent 1200 HPLC з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL (Agilent Technologies Inc.). Для аналізу використовували колонку Zorbax SB-C18 (1,8 мкм, 4,6-30 мм). Елюент - суміш  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1%  $\text{HCOOH}$  - ацетонітрил (95:5), швидкість елюента - 3 мл/хв. Об'єм ін'єкції - 1 мкл. РХ аналіз комбінований з мас-спектрометрією високої роздільної здатності проводили на системі HPLC Infinity 1260 (Agilent Technologies, Німеччина), поєднаній із системою 6545 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, Сінгапур). Хроматографічне розділення проводили на колонці Zorbax XDB-C18 (50 мм  $\times$  2,1 мм, розмір частинок 3,5 мкм). Елементний аналіз проводили на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення вимірювали у відкритих капілярах за допомогою Electrothermal 9100 Digital Melting Point і не коригували. Вимірювання  $R_f$ , контроль перебігу реакції та аналіз ступеню чистоти отриманих сполук проводили на пластинках Silufol UV-254. У якості елюента використовували суміш хлороформу та ацетону у співвідношенні 3:1.

**Синтез *N*-(1-гідрокси-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.3a-g).**

Сполуки **2.3** отримували за методикою описаною в роботі [51].

**Синтез *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди (2.5a-g).**

Сполуки **2.5** отримували за методикою описаною в роботі [53].

**Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів (2.14a-f).** До суспензії 10 ммоль ізотіоціанату **2.5a-g** в 40 мл МТБЕ при інтенсивному перемішуванні по краплях додавали 11 ммоль (0,55 мл) гідразин гідрату. Суміш перемішували протягом 30 хвилин при температурі 20 °С, а потім фільтрували. Фільтрат випарювали на роторному випарнику. Залишок після випарювання очищали перекристалізацією з 50% етанолу.

**3-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бутанамід (2.14a).** Білі кристали, вихід 82% (2.64 г);  $T_{пл.} = 180-182$  °С (50% EtOH);  $R_f = 0.59$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3410, 3343, 3294, 3200 (NH), 2948, 2927, 2868, 2855 (CH), 1664 (C=O), 1633, 1548, 1518, 1482, 1347, 1300, 1242, 1203, 1119, 1079, 1023, 936, 853, 779, 708, 664, 534, 522, 470  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9,41 (с, 1H, NH), 8,84 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 8,42 (сш, 1H, NH), 7,15 (сш, 1H, CH), 4,77 (сш, 2H, NH $_2$ ), 2,05-1,95 (м, 3H, ізобутил), 0,89 (д,  $J = 5.9$  Гц, 6H, ізобутил). ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 181,4 (C=S), 171,5 (C=O), 102,5 (CCl $_3$ ), 69,1 (CH), 45,0, 26,1, 22,6 (ізобутил). Розраховано, %: C $_8$ H $_{15}$ Cl $_3$ N $_4$ OS (321,65): C, 29,87; H, 4,70; N, 17,42; S, 9,97. Знайдено, %: C, 29,84; H, 4,68; N, 17,45 S, 10,01.

Кристали **2.14a** триклінні,  $C_8H_{15}N_4OSCl_3$ , при  $-100,5^\circ C$   $a = 9,9997(10)$ ,  $b = 10,0476(9)$ ,  $c = 15,1593(13)$  Å,  $\alpha = 73,169(6)^\circ$ ,  $\beta = 85,786(6)^\circ$ ,  $\gamma = 86,618(7)^\circ$ ,  $V = 1452,8(2)$  Å $^3$ ,  $M_r = 321,65$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P\bar{1}$ ,  $d_{розрах.} = 1,471$  г/см $^3$ ,  $\mu(MoK_\alpha) = 0,765$  мм $^{-1}$ ,  $F(000) = 664$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 23104 відбиттів (6649 незалежних,  $R_{int} = 0,0644$ ) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK $_\alpha$  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{макс} = 50^\circ$ ).

Визначення структури здійснено прямим методом із застосуванням програми SHELXTL [63] Положення атомів водню виявлені з різницевого

синтезу електронної густини та уточнені по моделі “вершника” з  $U_{\text{izo}} = nU_{\text{екв}}$  неводневого атома, зв’язаного з даним водневим ( $n=1.5$  для метильних груп та  $n=1.2$  для інших атомів водню). Водневі атоми кінцевої аміногрупи гідразинового фрагмента були уточнені в ізотропному наближенні. Структура уточнена за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR_2 = 0.2621$  на основі 6649 відбиттів ( $R_1 = 0.0831$  на основі 5160 відбиттів з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.120$ ). Координати атомів наведені в таблиці Б.1, довжини зв’язків та валентні кути - в таблицях Б.2 і Б.3 відповідно.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)циннамід (2.14b)**. Білі кристали, вихід 68% (2.50 г);  $T_{\text{пл.}} = 163-165$  °C (50% EtOH);  $R_f = 0.79$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3270, 3083, 3063, 3024 (NH), 2948, 2853, 2724 (CH), 1662 (C=O), 1627, 1577, 1532, 1515, 1497, 1485, 1449, 1345, 1287, 1208, 1198, 1143, 1117, 1072, 1027, 981, 866, 809, 777, 765, 713, 684, 653, 634, 556, 532, 492  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9,47 (с, 1H, NH), 9,16 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H, NH), 8,46 (сш, 1H, NH), 7,61-7,53 (м, 3H, 2H<sub>аром.</sub> +  $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 7,46-7,39 (м, 3H, H<sub>аром.</sub>), 7,30 (сш, 1H, CH), 6,68 (д,  $J = 15,7$  Гц, 1H,  $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ ), 4,81 (сш, 2H, NH<sub>2</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 181,4 (C=S), 164,6 (C=O), 141,7, 134,7, 130,5, 129,5, 128,2, 120,9 (стирил), 102,3 (CCl<sub>3</sub>), 69,4 (CH). Розраховано, %: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS (367,67): C, 39,20; H, 3,56; N, 15,24; S, 8,72. Знайдено, %: C, 39,16; H, 3,54; N, 15,27; S, 8,74.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бензамід (2.14c)**. Білі кристали, вихід 89% (3,04 г);  $T_{\text{пл.}} = 73-75$  °C (50% EtOH);  $R_f = 0,48$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3463, 3321, 3268, 3213 (NH), 2954, 2929, 2853 (CH), 1656 (C=O), 1555, 1525, 1488, 1446, 1330, 1282, 1252, 1148, 1098, 1074, 1026, 1001, 970, 897, 839, 815, 776, 713, 691, 664, 615, 531  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9,42(с, 1H, NH), 9,38 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H, NH), 8,71 (сш, 1H, NH), 7,89 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7,60-7,49 (м, 4H, 3H<sub>аром.</sub> + CH), 4,76 (сш, 2H, NH<sub>2</sub>). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 181,8 (C=S), 165,8 (C=O), 133,7, 132,5, 128,9, 128,0 (C<sub>аром.</sub>), 103,0 (CCl<sub>3</sub>), 69,9 (CH). Розраховано, %: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS (341,64): C, 35,16; H, 3,25; N, 16,40; S, 9,38. Знайдено, %: C, 35,14; H, 3,22; N, 16,44; S, 9,41.

**2-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бензамід**

(2.14d). Білі кристали, вихід 87% (3.09 г);  $T_{\text{пл.}} = 95-97\text{ }^{\circ}\text{C}$  (50% EtOH);  $R_f = 0.41$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3260 (NH), 3022, 2947, 2926, 2854 (CH), 1657 (C=O), 1510, 1478, 1381, 1331, 1291, 1272, 1239, 1146, 1114, 1083, 1019, 949, 893, 842, 813, 770, 738, 728, 702, 660, 592, 553  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9,42 (с, 1H, NH), 9,30 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 8,56 (сш, 1H, NH), 7,40-7,27 (м, 5H,  $4\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH}$ ), 4,74 (сш, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,38 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 181,6 (C=S), 168,5 (C=O), 136,0, 131,2, 130,5, 127,6, 126,1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102,6 ( $\text{CCl}_3$ ), 69,6 (CH), 20,0 ( $\text{CH}_3$ ). Розраховано, %:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{OS}$  (355,66): C, 37,15; H, 3,68; N, 15,75; S, 9,01. Знайдено, %: C, 37,18; H, 3,65; N, 15,79; S, 9,06.

**4-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бензамід**

(2.14e). Білі кристали, вихід 91% (3,24 г);  $T_{\text{пл.}} = 70-72\text{ }^{\circ}\text{C}$  (50% EtOH);  $R_f = 0.69$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3422, 3280, 3032 (NH), 2950, 2868 (CH), 1656 (C=O), 1612, 1518, 1508, 1376, 1330, 1274, 1240, 1188, 1140, 1120, 1070, 1020, 952, 892, 838, 812, 772, 660, 620, 580, 534, 480, 434  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9,41(с, 1H, NH), 9,28 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 8,71 (сш, 1H, NH), 7,80 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,48 (сш, 1H, CH), 7,33 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 4,76 (сш, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2,37 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 181,7 (C=S), 165,9 (C=O), 142,7, 130,7, 129,5, 128,0 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102,8 ( $\text{CCl}_3$ ), 69,8 (CH), 21,4 ( $\text{CH}_3$ ). Розраховано, %:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{OS}$  (355,66): C, 37,15; H, 3,68; N, 15,75; S, 9,01. Знайдено, %: C, 37,12; H, 3,66; N, 15,78; S, 9,00.

**2-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)бензамід**

(2.14f). Білі кристали, вихід 94% (3,54 г);  $T_{\text{пл.}} = 195-197\text{ }^{\circ}\text{C}$  (50% EtOH);  $R_f = 0.56$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3457, 3389, 3266, 3205 (NH), 3025, 2953, 2927, 2853 (CH), 1665 (C=O), 1630, 1594, 1514, 1490, 1434, 1333, 1293, 1248, 1151, 1096, 1073, 1051, 1034, 1006, 949, 897, 845, 812, 750, 717, 649, 587, 539, 473, 458  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9,56 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 9,48 (с, 1H, NH), 8,54 (сш, 1H, NH), 7,55-7,35 (м, 5H,  $4\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH}$ ), 4,76 (сш, 2H,  $\text{NH}_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 181,7 (C=S), 165,7 (C=O), 136,0, 131,9, 130,5, 130,3, 129,5, 127,6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102,5 ( $\text{CCl}_3$ ), 69,6 (CH). Розраховано, %:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{OS}$  (376,08): C, 31,94; H, 2,68; N,

14.90; S, 8.52. Знайдено, %: C, 31.90; H, 2.65; N, 14.93; S, 8.56.

**Синтез *N*-(1-(2-карбамотіолгідазин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди (2.17а-е).**

До 10 ммоль *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміду **2.5** [53] у 40 мл етанолу додавали еквімолярну кількість (0,91 г) тіосемікарбазиду. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, потім охолоджували до 20 °С і осад відфільтровували. Продукт промивали 15 мл етанолу, сушили і очищали перекристалізацією з ацетонітрилу.

***N*-(1-(2-Карбамотіолгідазин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)циннамід (2.17а).** Біла тверда речовина, вихід 76% (3.24 г);  $T_{пл.} = 195-197\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.26$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3415, 3350, 3244, 3162, 3082 (NH), 2935, 2923, 2854 (CH), 1673 (C=O), 1628, 1605, 1508, 1479, 1432, 1345, 1277, 1225, 1192, 1127, 1038, 976, 875, 854, 834, 810, 765, 733, 709, 681, 657, 632, 598, 563, 536, 475  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.18 (сш, 1H, NH), 9.57 (сш, 1H, NH), 9.11 (сш, 1H, NH), 8.31 (сш, 1H, NH), 7.76-7.33 (м, 9H, NH<sub>2</sub>, 5H<sub>аром.</sub>, =CH-*цис*, CH), 6.67 (д,  $J = 14.7$  Гц, =CH-*транс*). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.3 (C=S), 182.4 (C=S), 164.8 (C=O), 141.8 (CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.7, 130.5, 129.5, 128.3 (C<sub>аром.</sub>), 120.1 (CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 101.8 (CCl<sub>3</sub>), 69.9 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  425.97521; розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 425.97836.

***N*-(1-(2-Карбамотіолгідазин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.17б)** Біла тверда речовина, вихід 81% (3.25 г);  $T_{пл.} = 169-171\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.32$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3326, 3286, 3161 (NH), 2955, 2926, 2853 (CH), 1656 (C=O), 1619, 1580, 1557, 1503, 1486, 1370, 1322, 1297, 1264, 1229, 1161, 1134, 1086, 1028, 903, 833, 809, 782, 708, 691, 675, 658, 586, 463  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.18 (с, 1H, NH), 9.53 (с, 1H, NH), 9.32 (сш, 1H, NH), 8.29 (сш, 1H, NH), 8.10 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, NH), 7.86 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7.63-7.42 (м, 5H, NH + 3H<sub>аром.</sub> + CH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.7 (C=S), 182.6 (C=S), 165.9 (C=O), 133.6, 132.6, 129.0, 127.8 (C<sub>аром.</sub>), 102.4 (CCl<sub>3</sub>), 70.1 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  399.95974; розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 399.96271.

***N*-(1-(2-Карбамотіоїлгідрозин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-2-метилбензамід (2.17c).** Біла тверда речовина, вихід 79% (3.28 г);  $T_{пл.} = 203-205$  °C (MeCN);  $R_f = 0.21$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3398, 3353, 3290, 3249, 3192 (NH), 2951, 2926, 2853 (CH), 1658 (C=O), 1616, 1601, 1548, 1514, 1487, 1449, 1329, 1283, 1237, 1149, 1124, 1085, 1018, 902, 848, 816, 778, 771, 692, 671, 602, 579, 524  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.17 (с, 1H, NH), 9.52 (с, 1H, NH), 9.18 (д,  $J = 4.4$  Гц, 1H, NH), 8.28 (сш, 1H, NH), 7.93 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 7.41-7.19 (м, 6H, NH + 4H<sub>аром.</sub> + CH), 2.38 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.6 (C=S), 182.7 (C=S), 168.2 (C=O), 136.2, 125.8, 131.2, 130.6, 127.6, 126.1 (C<sub>аром.</sub>), 102.3 (CCl<sub>3</sub>), 69.9 (CH), 20.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  413.97405; розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 413.97836.

***N*-(1-(2-Карбамотіоїлгідрозин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-4-метилбензамід (2.17d).** Біла тверда речовина, вихід 85% (3.53 г);  $T_{пл.} = 204-206$  °C (MeCN);  $R_f = 0.15$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3320, 3286, 3186, 3133 (NH), 3035, 2977, 2854 (CH), 1648 (C=O), 1613, 1599, 1556, 1514, 1497, 1488, 1443, 1372, 1330, 1301, 1274, 1251, 1228, 1188, 1163, 1144, 1119, 1094, 1029, 1021, 902, 846, 805, 790, 745, 692, 652, 577, 558, 500  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.15 (с, 1H, NH), 9.51 (с, 1H, NH), 9.21 (сш, 1H, NH), 8.27 (сш, 1H, NH), 8.09 (д,  $J = 5.8$  Гц, 1H, NH), 7.77 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7.52 (сш, 1H, NH), 7.34 (м, 3H, 2H<sub>аром.</sub>+CH), 2.37 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.6 (C=S), 182.6 (C=S), 165.6 (C=O), 142.7, 130.8, 129.5, 127.9 (C<sub>аром.</sub>), 102.5 (CCl<sub>3</sub>), 70.1 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  413.97590; розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 413.97836.

***N*-(1-(2-Карбамотіоїлгідрозин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-2-хлорбензамід (2.17e).** Біла тверда речовина, вихід 80% (3.46 г);  $T_{пл.} = 205-207$  °C (MeCN);  $R_f = 0.20$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3400, 3319, 3293, 3222, 3175 (NH), 2952, 2925, 2853 (CH), 1669 (C=O), 1642, 1594, 1516, 1458, 1376, 1319, 1279, 1267, 1230, 1155, 1084, 1050, 1014, 907, 850, 812, 788, 752, 726, 659, 564, 465  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.17 (с, 1H, NH), 9.51 (сш, 1H, NH), 9.40 (д,  $J = 6.9$  Гц, 1H, NH), 8.23 (сш, 1H, NH), 7.88 (сш, 1H, NH), 7.55-7.38 (м, 6H, 4H<sub>аром.</sub>+NH+CH).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.5 (C=S), 182.6 (C=S), 165.6 (C=O), 135.5, 132.2, 130.6, 130.5, 129.6, 127.6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102.0 ( $\text{CCl}_3$ ), 70.0 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  433.91981; розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{OS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  433.92374.

**Синтез *N*-фенілгідрозинкарботіоаміду (2.16).** Похідне тіосемікарбазиду (2.16) отримували за методикою описаною в [64].

**Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів (2.18a-f).** До 10 ммоль *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоціанатоетил)карбоксаміду 2.5 у 35 мл ацетонітрилу додавали еквімолярну кількість (1,67 г) *N*-фенілгідрозинкарботіоаміду 2.16 [64]. Суміш доводили до кипіння і залишали при температурі 20 °C на 24 години. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали ацетонітрилом (2 рази по 10 мл) і сушили. Продукт очищали перекристалізацією з ацетонітрилу.

**3-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)бутанамід (2.18a).** Біла тверда речовина, вихід 84% (4.75 г);  $T_{\text{пл.}} = 145-147$  °C (MeCN);  $R_f = 0.17$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3422, 3350, 3282, 3189 (NH), 2957, 2927, 2870, 2854 (CH), 1660 (C=O), 1597, 1568, 1502, 1442, 1370, 1312, 1282, 1184, 1155, 1125, 1020, 866, 813, 743, 689, 645, 582, 558, 538  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.20 (сш, 1H, NH), 9.89 (сш, 2H, NH), 8.83 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, NH), 7.82 (сш, 1H, NH), 7.44-7.32 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.21-7.16 (м, 2H,  $1\text{H}_{\text{аром.}}+\text{CH}$ ), 2.04-1.96 (м, 3H, *i*-Bu), 0.90 (д,  $^2J = 4.9$  Гц, 6H, *i*-Bu). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 182.2 (C=S), 182.0 (C=S), 170.9 (C=O), 138.9, 128.2, 125.3, 125.2 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 101.8 ( $\text{CCl}_3$ ), 69.4 (CH), 44.6, 25.6, 22.2 (*i*-Bu). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  456.02314; розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  456.02531.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)–етил)циннамід (2.18b).** Біла тверда речовина, вихід 79% (3.97 г);  $T_{\text{пл.}} = 171-173$  °C (MeCN);  $R_f = 0.47$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3278, 3201 (NH), 2926, 2854 (CH), 1670 (C=O), 1628, 1598, 1548, 1497, 1449, 1378, 1342, 1290, 1242, 1194, 1145, 1118, 1072, 1024, 976, 934, 877, 856, 815, 764, 744, 692, 637, 624, 608, 567, 521  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.90 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, NH), 9.65 (сш, 1H, NH), 9.14 (сш, 2H, NH), 8.73

(д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, NH), 7.65–7.53 (м, 5H,  $4H_{\text{аром.}} = \text{CH-цис}$ ), 7.45–7.40 (м, 3H,  $3H_{\text{аром.}}$ ), 7.31–7.25 (м, 2H,  $H_{\text{аром.}} = \text{CH-транс}$ ), 7.09 (дд,  $J = 7.3$  Гц, 1H, CH), 7.02–6.96 (м, 1H,  $H_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 182.7 (C=S), 181.9 (C=S), 164.9 (C=O), 141.7 (CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 139.2, 134.7, 130.5, 129.5, 128.7, 128.2, 125.9, 125.5 (C<sub>аром.</sub>), 121.0 (CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 101.9 (CCl<sub>3</sub>), 70.2 (CH). Розраховано, %: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> (502.86): C 45.38, H 3.61, N 13.93, S 12.75. Знайдено, %: C 45.31, H 3.52, N 14.00, S 12.79.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)–етил)бензамід (2.18с)**. Біла тверда речовина, вихід 87% (4.15 г);  $T_{\text{пл.}} = 156\text{--}158$  °C (MeCN);  $R_f = 0.24$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3322, 3244, 3190, 3110 (NH), 2948, 2929, 2853 (CH), 1655 (C=O), 1598, 1519, 1499, 1482, 1447, 1322, 1290, 1269, 1233, 1187, 1155, 1135, 1098, 1027, 930, 899, 845, 811, 785, 744, 712, 693, 659, 640, 578, 534, 485, 466  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.28 (сш, 1H, NH), 9.35 (1H, NH), 8.31 (сш, 3H, NH), 7.88 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.60–7.31 (м, 7H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.03 (дд,  $J = 6.6$  Гц, 1H, CH), 6.77 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H,  $H_{\text{аром.}}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 182.6 (C=S), 182.2 (C=S), 165.6 (C=O), 139.0, 133.3, 132.1, 128.5, 128.0, 127.5, 125.5, 125.3 (C<sub>аром.</sub>), 102.1 (CCl<sub>3</sub>), 69.9 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  475.99406; розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 475.99401.

***2*-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)бензамід (2.18d)**. Біла тверда речовина, вихід 82% (4.02 г);  $T_{\text{пл.}} = 179\text{--}181$  °C (MeCN);  $R_f = 0.34$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3245, 3201 (NH), 2929, 2854 (CH), 1652 (C=O), 1600, 1498, 1448, 1415, 1326, 1288, 1199, 1148, 1116, 1028, 903, 848, 813, 741, 692, 639, 600, 565, 486  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.23 (с, 1H, NH), 9.97 (сш, 1H, NH), 9.84 (с, 1H, NH), 9.18 (с, 1H, NH), 8.07 (с, 1H, NH), 7.43–7.28 (м, 9H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.16 (дд,  $J = 6.4$  Гц, 1H, CH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 182.4 (C=S), 182.0 (C=S), 167.9 (C=O), 138.9, 135.7, 135.5, 130.7, 130.1, 128.1, 127.2, 125.5, 125.4, 125.2 (C<sub>аром.</sub>), 101.9 (CCl<sub>3</sub>), 69.7 (CH), 19.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  490.00830; розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 490.00966.

***4*-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)бензамід (2.18e)**. Біла тверда речовина, вихід 84% (4.12 г);  $T_{\text{пл.}} =$

179-181 °C (MeCN);  $R_f = 0.34$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$ : 3320, 3286, 3186, 3133 (NH), 2927, 2854 (CH), 1648 (C=O), 1613, 1599, 1558, 1514, 1497, 1488, 1443, 1372, 1330, 1301, 1274, 1251, 1188, 1144, 1119, 1094, 1029, 1021, 902, 846, 805, 790, 758, 745, 713, 692, 652, 614, 572, 558, 500  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.20 (с, 1H, NH), 9.90 (сш, 1H, NH), 9.84 (с, 1H, NH), 9.22 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, NH), 8.24 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, NH), 7.79 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.55-7.43 (м, 3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.35-7.29 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.16 (дд,  $J = 6.8$  Гц, 1H, CH), 2.38 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 182.4 (C=S), 182.0 (C=S), 165.2 (C=O), 142.2, 139.0, 130.4, 129.1, 128.0, 127.5, 125.8, 125.3 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102.2 ( $\text{CCl}_3$ ), 69.7 (CH), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  490.00582; розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  490.00966.

**2-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіол)гідразин-1-карботіо-амідо)етил)бензамід (2.18f)**. Біла тверда речовина, вихід 81% (4.14 г);  $T_{\text{пл.}} = 190$ -192 °C (MeCN);  $R_f = 0.40$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс}}$ : 3421, 3352, 3293, 3255, 3137 (NH), 2926, 2853 (CH), 1658 (C=O), 1595, 1557, 1504, 1446, 1371, 1333, 1306, 1260, 1232, 1198, 1148, 1100, 1052, 1031, 905, 847, 808, 791, 755, 741, 692, 636, 597, 564, 520, 488, 461  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.25 (сш, 1H, NH), 9.94 (сш, 1H, NH), 9.84 (с, 1H, NH), 9.41 (сш, 1H, NH), 8.01 (сш, 1H, NH), 7.56-7.31 (м, 9H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.16 (дд,  $J = 7.3$  Гц, 1H, CH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 182.8 (C=S), 182.5 (C=S), 165.7 (C=O), 139.4, 135.7, 132.1, 130.6, 130.4, 129.6, 128.6, 127.6, 125.7, 124.1 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102.0 ( $\text{CCl}_3$ ), 70.2 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  509.95338; розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{OS}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  509.95504.

**Синтез N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіол)біс(азандііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів (2.19a-d)**. Суміш еквімолярних кількостей (по 10 ммоль) попередньо очищених N-(2,2,2-трихлор-1-ізоціанатоетил)карбоксаміду **2.5** і N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіо-амідо)етил)карбоксаміду **2.14** у 15 мл ацетонітрилу доводили до кипіння. Кристалічний осад продукту **2.19** практично одразу випадав із реакційної маси. Суміш залишали за температури 20 °C на 2-3 години, потім осад фільтрували, промивали ацетонітрилом (2 рази по 10 мл) і сушили. Вихід склав 71-83%.

**(2E,2'E)-N,N'-(((Гідразин-1,2-дикарбонотіюл)біс(азандіюл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діюл))біс(3-фенілакриламід) (2.19a).** Біла тверда речовина, вихід 83% (5.84 г);  $T_{\text{пл.}} = 176-178\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.2$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.62 (сш, 2H, NH), 10.26 (сш, 2H, NH), 9.01 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, NH), 7.61-7.34 (м, 14H,  $2\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.78 (сш, 2H, CH). Розраховано, %:  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  (703.30): Cl, 30.24; S, 9.12. Знайдено, %: Cl, 30.31; S, 9.19.

**N,N'-(((Гідразин-1,2-дикарбонотіюл)біс(азандіюл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діюл))добензамід (2.19b).** Біла тверда речовина, вихід 74% (4.82 г);  $T_{\text{пл.}} = 160-162\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.32$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3420, 3355, 3344, 3289, 3254, 3164 (NH), 2951, 2941 (CH), 1659 (C=O), 1602, 1580, 1548, 1542, 1503, 1473, 1313, 1263, 1206, 1135, 1099, 1027, 896, 845, 809, 711, 690, 652, 590, 502  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.23 (сш, 2H, NH), 9.31 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 8.15 (сш, 1H, NH), 7.87-7.82 (м, 4H,  $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.60-7.44 (м, 8H,  $6\text{H}_{\text{аром.}} + 2\text{CH}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.3 (C=S), 165.3 (C=O), 133.1, 132.1, 128.5, 127.4 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 101.7 ( $\text{CCl}_3$ ), 69.6 (CH). Розраховано, %:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  (651.22): Cl, 32.46; S, 9.79. Знайдено, %: Cl, 32.51; S, 9.85.

**N,N'-(((Гідразин-1,2-дикарбонотіюл)біс(азандіюл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діюл))біс(2-метилбензамід) (2.19c).** Біла тверда речовина, вихід 73% (4.96 г);  $T_{\text{пл.}} = 182-184\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.17$ .  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3256, 3157, 3117 (NH), 3023, 2952, 2927, 2854 (CH), 1650 (C=O), 1602, 1547, 1513, 1482, 1468, 1379, 1322, 1306, 1271, 1203, 1140, 1116, 1028, 903, 848, 815, 789, 741, 727, 706, 634, 612, 549  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.22 (сш, 2H, NH), 9.11 (сш, 2H, NH), 8.21 (сш, 2H, NH), 7.47-7.21 (м, 10H,  $8\text{H}_{\text{аром.}} + 2\text{CH}$ ), 2.37 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.2 (C=S), 167.5 (C=O), 136.0, 134.9, 130.9, 130.3, 127.1, 125.6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 102.0 ( $\text{CCl}_3$ ), 69.4 (CH). Розраховано, %:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$  (679.28): Cl, 31.31; S, 9.44. Знайдено, %: Cl, 31.39; S, 9.50.

**N,N'-(((Гідразин-1,2-дикарбонотіюл)біс(азандіюл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-діюл))біс(2-хлорбензамід) (2.19d).** Біла тверда речовина, вихід 72% (5.18 г);  $T_{\text{пл.}} = 188-190\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.58$ .  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3289, 3163 (NH), 2949, 2854 (CH), 1661 (C=O), 1594, 1542, 1513, 1484, 1317, 1248, 1207, 1142, 1096, 1052, 1033, 897, 845, 811, 747,

423, 643, 593, 535  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.31 (сш, 2H, NH), 9.35 (сш, 2H, NH), 8.17 (сш, 2H, NH), 7.55-7.37 (м, 10H, 8H<sub>аром.</sub> + 2CH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 183.2 (C=S), 164.9 (C=O), 136.0, 134.8, 131.9, 130.2, 129.2, 127.1 (C<sub>аром.</sub>), 101.7 (CCl<sub>3</sub>), 69.4 (CH). Розраховано, %: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (720.11): Cl, 39.38; S, 8.90. Знайдено, %: Cl, 39.43; S, 8.99.

РОЗДІЛ 3  
ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ N-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ  
1,2-БІС(ТІОКАРБОМОЇЛ)ГІДРАЗИНІВ

### 3.1 Синтез амідоалкілованих похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу

N-(1-(2-Карбамотіоїлгідрозин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди **2.17** і N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідрозин-1-карботіоамідо)етил)карбоксаміди **2.18** використовували для синтезу відповідних похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **3.1** (Схема 3.1). В основі методу синтезу даних гетероциклів лежить реакція окисної десульфуризації сполук **2.17** і **2.18**. Цей підхід відомий і дуже широко використовується в органічному синтезі для отримання функціоналізованих похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу (Див. розділ 1.2.1).

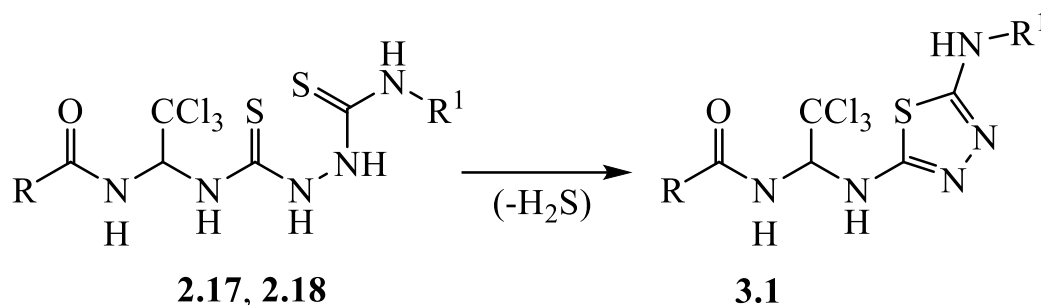


Схема 3.1

З метою підбору оптимальних умов для проведення цієї реакції, нами було обрано сполуку **2.18b** у якості модельного субстрату (Таблиця 3.1). Спочатку ми вирішили використати методику, запропоновану в роботі [62], яка передбачає кип'ятіння сполуки **2.18b** в крижаній оцтовій кислоті протягом декількох годин (Таблиця 3.1, запис 1-3). Однак, у цьому випадку вихід цільового продукту не перевищував 42%. Дія на сполуку **2.18b** концентрованою сульфатною кислотою

протягом доби не призвела до відщеплення сірководню (Таблиця 3.1, запис 4). У цьому випадку вихідну сполуку **2.18b** було кількісно виділено з суміші. У попередніх роботах виконаних нашою дослідною групою у якості дегідросульфуючих агентів добре зарекомендували себе HgO та дициклогексилкарбодіімід (DCC) [53,55,58,66-69], але цього разу вони виявилися неефективними (Таблиця 3.1, запис 5-10). У нашому випадку найбільш препаративним виявився підхід оснований на реакції окисної десульфуризації **2.18b** під впливом суміші йоду та триетиламіну в середовищі ДМФА (Таблиця 3.1, запис 11, 12). Приблизно через дві години після змішування всіх компонентів з розчину випадав осад сірки, який фільтрували, а продукт висаджували з фільтрату водним розчином дітйоніту натрію. Вихід продукту реакції, яку проводили за температури 20 °С, виявився трохи вищим, ніж у випадку охолодження льодом. Далі в роботі нами використовувався саме цей підхід.

Таблиця 3.1. - Оптимізація умов синтезу N-амідоалкілованих похідних 2,5-ді-аміно-1,3,4-тіадіазолу **3.1**

№	Реагент	Розчинник	Т (°С)	Час (год)	Вихід <sup>a</sup> (%)
1	-	AcOH	кип.	1	38
2	-	AcOH	кип.	2	42
3	-	AcOH	кип.	3	41
4	-	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>b</sup>	20	24	- <sup>c</sup>
5	HgO	AcOH	кип.	1	- <sup>c</sup>
6	HgO	AcOH	кип.	2	- <sup>c</sup>
7	HgO	AcOH	кип.	3	- <sup>c</sup>
8	DCC	CH <sub>3</sub> CN	кип.	1	- <sup>c</sup>
9	DCC	CH <sub>3</sub> CN	кип.	2	- <sup>c</sup>
10	DCC	CH <sub>3</sub> CN	кип.	3	- <sup>c</sup>

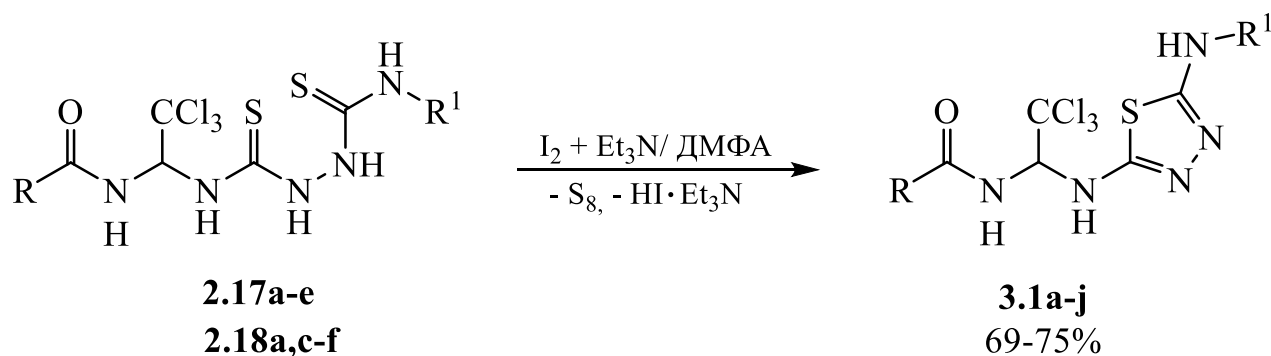
№	Реагент	Розчинник	T (°C)	Час (год)	Вихід <sup>a</sup> (%)
11	I <sub>2</sub> + Et <sub>3</sub> N	DMF	20	2	74
12	I <sub>2</sub> + Et <sub>3</sub> N	DMF	0-5	2	71

<sup>a</sup> Вихід виділеного продукту.

<sup>b</sup> Для синтезу використовували концентровану сульфатну кислоту

<sup>c</sup> Сполуку **3.1** не виділяли з реакційної суміші

Розроблену оптимальну методику для синтезу N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R<sup>1</sup>-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів **3.1** було використано нами для циклізації сполук **2.17** і **2.18**. Нами було синтезовано низку похідних 1,3,4-тіадіазолу (Схема 3.2). Їх вихід склав 69-75%.



**3.1** R<sup>1</sup> = H: R = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**); *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**e**).

R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (**f**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**g**), *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**), *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**i**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**j**).

Схема 3.2

Ми вважаємо, що на першому етапі такого перетворення внаслідок атаки атомом сульфуру на I<sub>2</sub> відбувається утворення інтермедіату **A** (Схема 3.3). Далі відбувається внутрішньомолекулярна атака іншого атома сульфуру на атом карбону імінного фрагменту. Це призводить до замикання п'ятичленного циклу і супроводжується викидом молекулярної сірки. Утворена діімінна форма 1,3,4-тіадіазолу **3.1A** переходить у стабільну ароматичну 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазольну форму **3.1**.

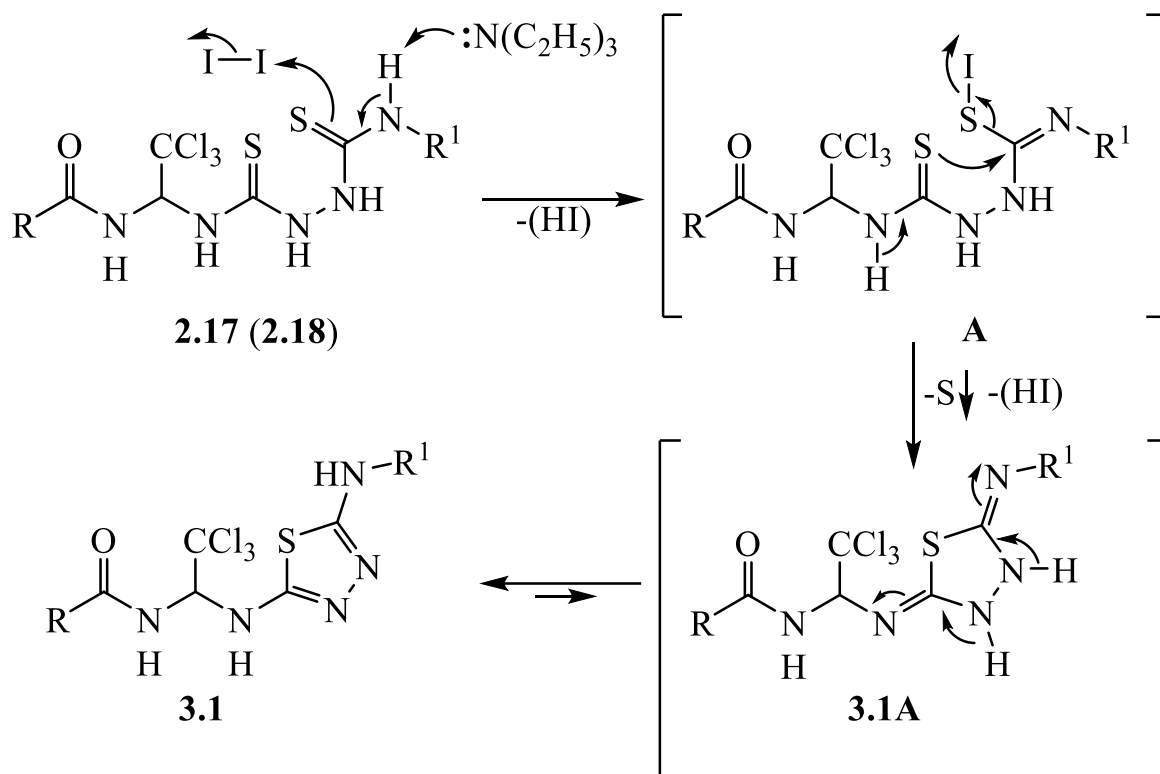


Схема 3.3

Структуру отриманих сполук підтверджено даними ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H та ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопії, а також спектрами гомо- та гетероядерних кореляцій <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBSC. Чистоту і склад отриманих сполук визначали за допомогою LC/HRMS аналізу.

В ІЧ спектрах тіадіазолів **3.1** найбільш характерні смуги поглинання валентних коливань NH груп при 3415-3200 см<sup>-1</sup>, а також C=O групи при 1675–1650 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H спостерігалися дублети (рідше уширені синглети) двох NH протонів, розташованих біля метинової групи, які проявилися при 9.59-7.48 м.ч. У свою чергу, сигнал СН протона проявився у вигляді дублета-дублетів при 6.84-6.65 м.ч. В сполуках **3.1f-j** NH протон, розташований між тіадіазольним та фенільним кільцями, проявився у вигляді синглетного сигналу при 9.75-9.73 м.ч. У той же час, синглетний сигнал групи NH<sub>2</sub> у сполуках **3.1a-e** значно змістився в сильне поле і проявився при 6.46-6.42 м.ч. У спектрах ЯМР <sup>13</sup>C похідних 1,3,4-тіадіазолу **3.1a-j** були відсутні сигнали атомів карбону двох C=S груп характерні для сполук **2.17** і **2.18**, а показовими були сигнали атомів карбону

двох C=N груп, які проявилися при 161.7-156.3 м.ч. Сигнал атому карбону карбоксамідної групи спостерігали при 171.6-165.2 м.ч., а CCl<sub>3</sub> та CH груп при 104.0-101.5 і 72.4-69.3 м.ч., відповідно.

<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY спектр сполуки **3.1b**, крім кореляції протонів фенільної групи (8.0-7.4 м.ч.), включає сигнал спін-спінової взаємодії протону метинової групи CCl<sub>3</sub>CH (6.71 м.ч.) та протонів сусідніх NH груп (9.12 та 7.49 м.ч.) (Рисунок 3.1).

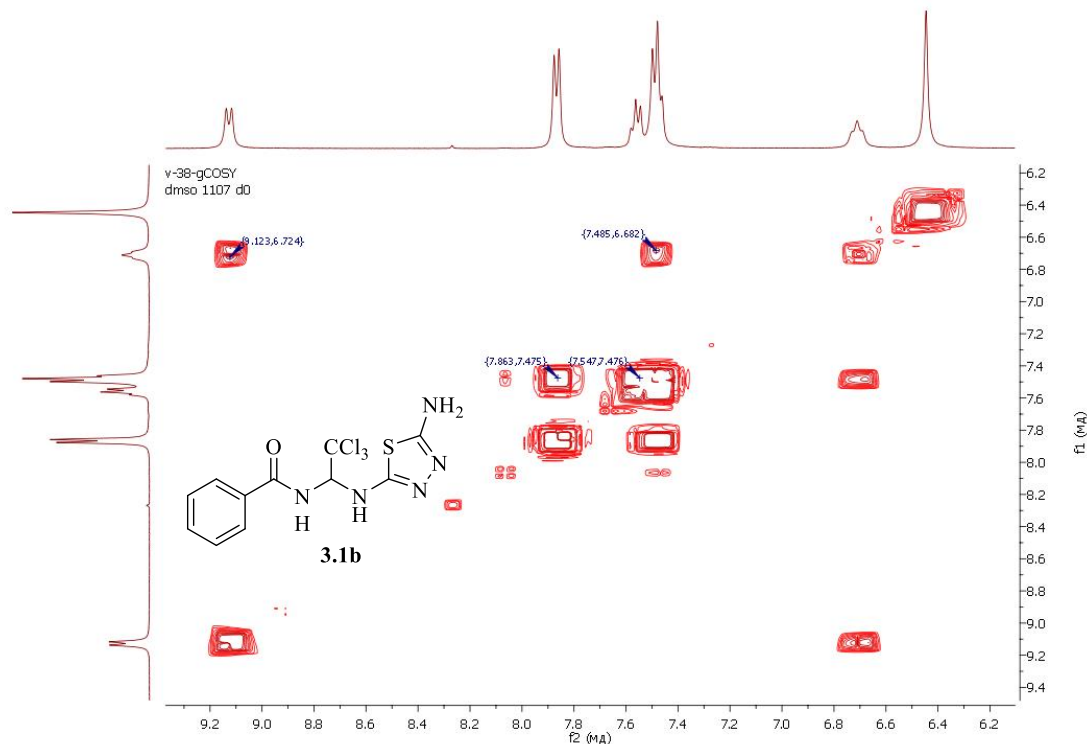


Рисунок 3.1 - <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY (ДМСО-d<sub>6</sub>+CDCl<sub>3</sub>) спектр N-(1-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)бензаміду **3.1b**.

<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC спектр **3.1b** включає три сигнали фенільного кільця (7.85–127.99, 7.55-132.21, 7.48-128.62 м.ч.) та один групи CCl<sub>3</sub>CH (6.97-70.70 м.ч.) (Рисунок 3.2).

У <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC спектрі **3.1b** крім сигналів взаємодії фенільних атомів (7.90–7.40 м.ч. та 125.0-135.0 м.ч.) спостерігаються сигнали взаємодії атома карбону карбонільної групи (166.69 м.ч.) з атомом гідрогену амідної групи (9.12 м.ч.) (Рисунок 3.3).

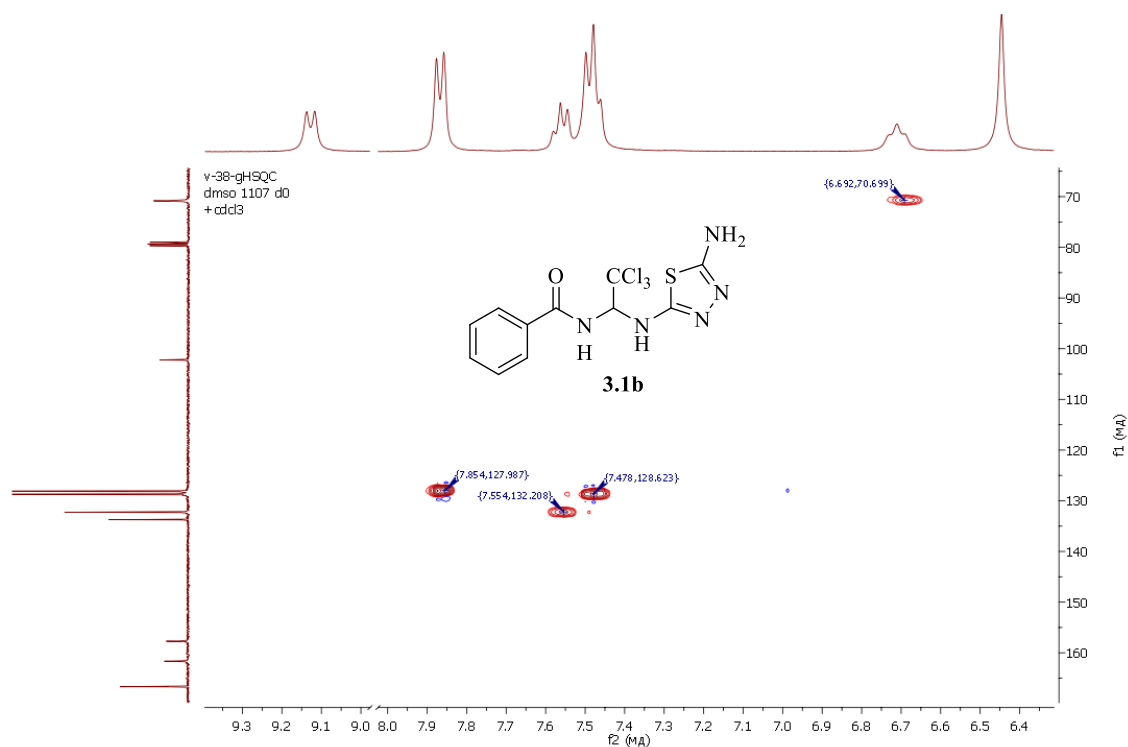


Рисунок 3.2 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (ДМСО- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр N-(1-((5-аміно-1,3,4-тіа-діазол-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)бензаміду **3.1b**.

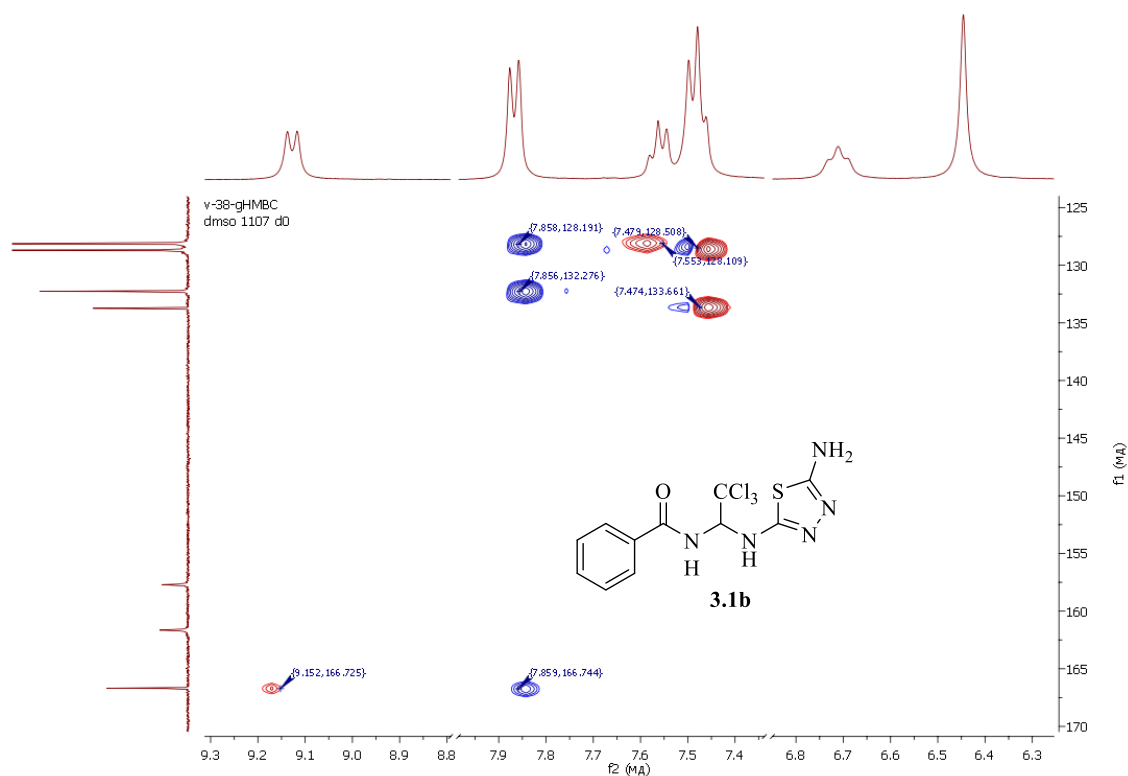


Рисунок 3.3 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (ДМСО- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр N-(1-((5-аміно-1,3,4-тіа-діазол-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)бензаміду **3.1b**.

У спектрі  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY **3.1f** проявилися кореляції між протонами *ізо*-бутильної групи в області 2.00-0.85 м.ч. В області слабого поля спостерігалися кореляції між протонами фенільної групи 7.25-7.49 та 6.88-7.28 м.ч. А також дві кореляції між протонами метинової групи  $\text{CCl}_3\text{CH}$  (6.63 м.ч.) та протонами аміно- та амідної групи (8.02 та 8.76 м.ч.) (Рисунок 3.4).

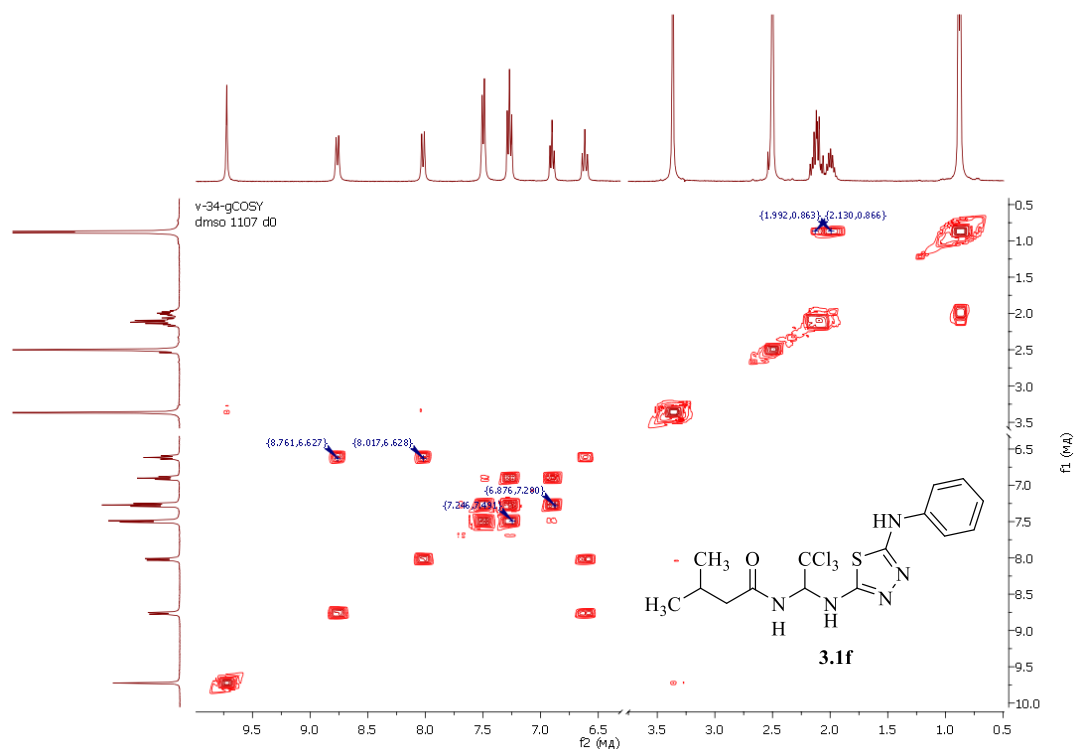


Рисунок 3.4 -  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (ДМСО- $d_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бутанамід **3.1f**.

У спектрі дальніх гетероядерних кореляцій  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC сполуки **3.1f** спостерігалися кореляції між сигналами атомів *ізо*-бутильної групи в області 2.10–0.80 м.ч. та 26.0-44.0 м.ч. (Рисунок 3.5). Також присутня взаємодія між протонами метиленою (2.11 м.ч.) та атомом карбону карбонільної групи (172.07 м.ч.). В області 7.50-6.90 м.ч. протонного спектру та 116.90-141.60 м.ч. карбонового спектру знаходяться кореляції атомів фенільної групи. В області 9.73-116.98 м.ч. присутній сигнал кореляції між атомами карбону фенільної групи та протоном аміногрупи. Кореляція 8.79-172.31 м.ч. між атомом карбону карбонільної групи та протоном амідної групи доводить наявність амідного зв'язку (Рисунок 3.6).

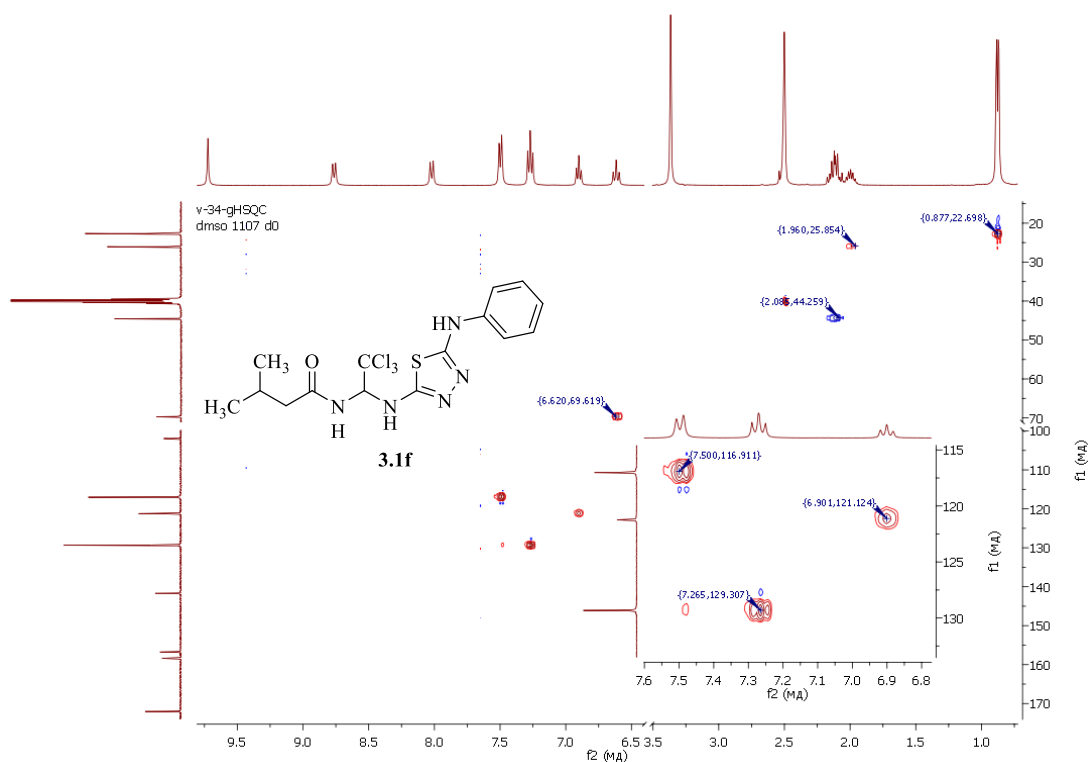


Рисунок 3.5 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (ДМСО- $\text{d}_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бутанамід 3.1f.

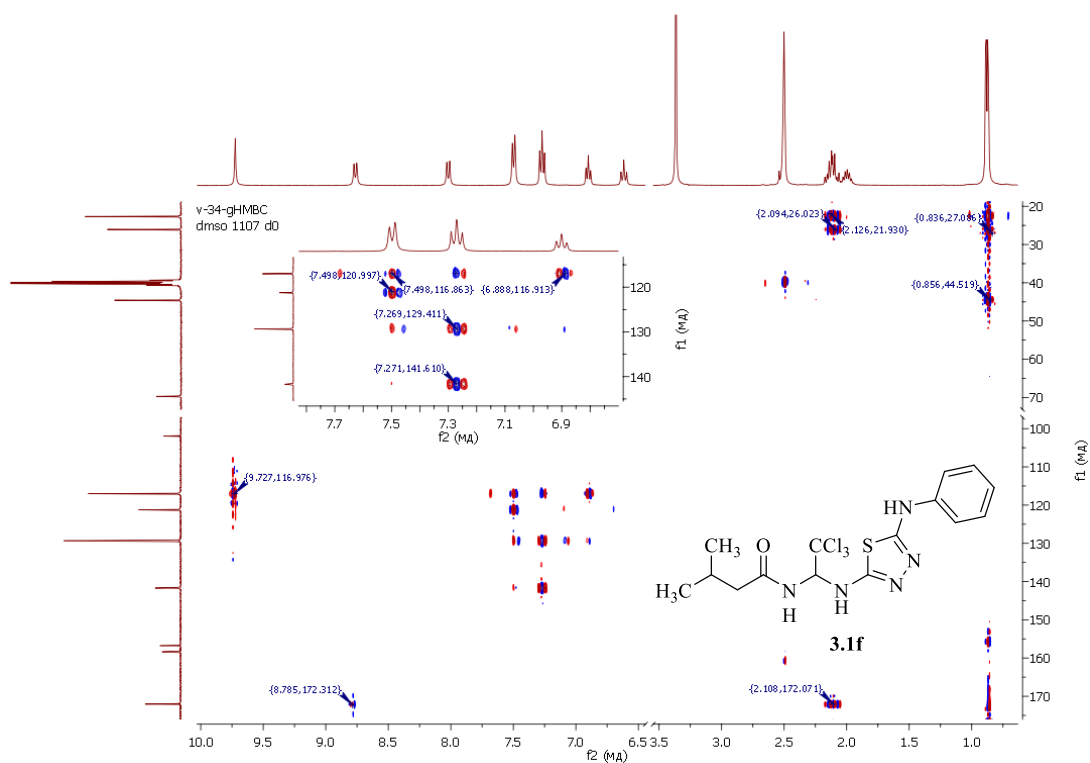
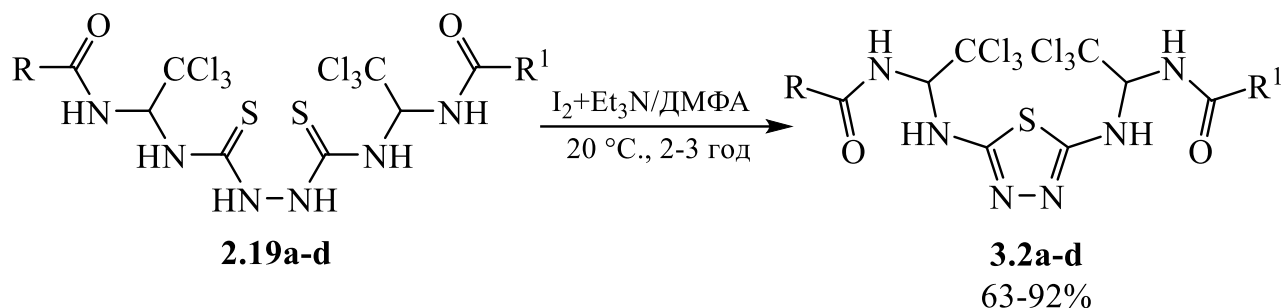


Рисунок 3.6 -  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC (ДМСО- $\text{d}_6$ + $\text{CDCl}_3$ ) спектр 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бутанамід 3.1f.

Аналогічно перетворенню **2.18**→**3.1** проходить реакція N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів **2.19** з йодом (Схема 3.4). В цьому випадку утворюються бісамідоалкіловані похідні 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **3.2**. Вихід сполук **3.2** склав 63-92%.



**3.2:** R = R<sup>1</sup> = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**); *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**)

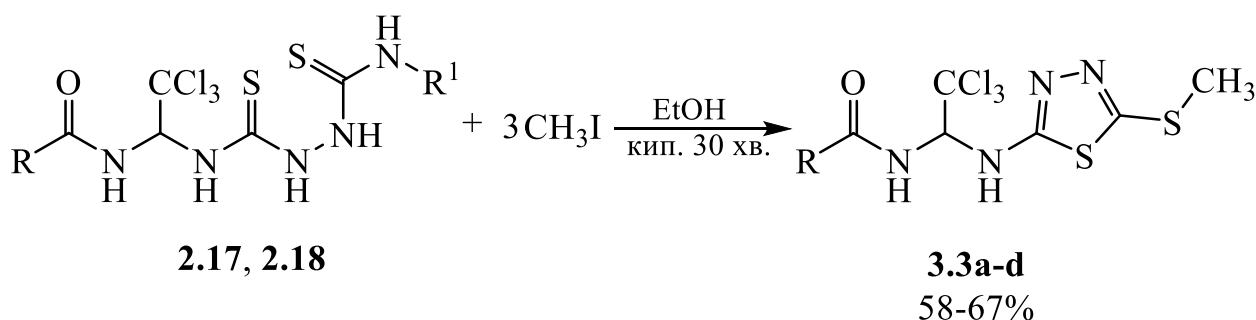
Схема 3.4

Будову N,N'-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів **3.2** було підтверджено даними ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C спектроскопії. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **3.2** характерними є дублетні сигнали двох NH груп, які проявилися при 9.53-6.69 м.ч. А також дублет-дублетний сигнал СН протону алкіламідного фрагменту, який проявився при 6.77-6.69 м.ч. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C характерними є сигнали атомів карбону С=О групи при 168.8-164.7 м.ч. і С=N зв'язку тіадіазольного кільця при 158.9-158.6 м.ч. Окрім того, показовими є сигнали ССl<sub>3</sub> групи і СН алкіламідного фрагменту, які проявилися при 101.5-101.2 і 70.0-69.4 м.ч., відповідно.

Таким чином, нами вперше було отримано ряд моно- і бісамідоалкілованих за екзоциклічними атомами нітрогену похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу **3.1** і **3.2**. Наявність алкіламідного фрагменту з декількома реакційними центрами і тіадіазольного кільця в одній молекулі робить ці сполуки перспективними об'єктами для потенційного застосування в синтезі конденсованих гетероциклічних систем [70-74]. Окрім того, завдяки наявності декількох фармакофорних груп ці сполуки представляють інтерес для фармації і медицини у якості потенційних ліків [75-84].

### 3.2 Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів

Взаємодія N-амідоалкілованих 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **2.17** і **2.18** з йодистим метилом в етанолі призводить до утворення відповідних N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів **3.3**. Реакцію проводили при кип'ятінні впродовж 30 хв. Скоріше за все, вона проходить через стадію N-,S-алкілування (як обговорювалося у розділі 1.2.2) з наступним відщепленням від проміжної сполуки диметиламіну або диметилфеніламіну і замиканням 1,3,4-тіадіазольного циклу (Схема 3.5). Виходи продуктів реакції склали 58-67%.



**3.3:** R = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**a**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**); *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**)

Схема 3.5

Структуру синтезованих сполук доведено даними ЯМР <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C спектроскопії. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сполук **3.3** характерними є сигнали двох NH протонів, СН алкіламідного фрагменту і метилтіольної групи. Амінний і амідний NH протони проявилися у вигляді дублетів в області 9.69-9.09 і 8.75–8.54 м.ч., відповідно. Метиновий протон алкіламідного фрагменту проявився у вигляді дублету-дублетів при 6.89-6.72 м.ч., а протони метилтіольної групи у вигляді синглету при 2.64-2.62 м.ч. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C характеристичними були сигнали атома карбону карбоксамідної групи, які проявилися в області 169.0-166.5 м.ч., а також сигнали двох C=N зв'язків тіадіазольного кільця, які

проявилися при 166.5-155.1 м.ч. Сигнали атомів карбону  $\text{CCl}_3$  групи і  $\text{CN}$  алкіламідного фрагменту проявилися при 101.0-100.7 і 70.3-69.9 м.ч., відповідно. Сигнал атома карбону метилтіольної групи спостерігали приблизно при 16.4 м.ч.

Таким чином, нами було розроблено препаративну методику синтезу нових амідоалкілованих за екзоциклічними атомом нітрогену похідних 5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-аміну **3.3**. Аналогічно сполукам **3.1** і **3.2** ці речовини є перспективними об'єктами для вивчення сфери їх потенційного застосування в синтезі анельованих гетероциклів, а також в фармації і медицині.

### 3.3 Синтез N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксамідів

Нами було проведено ряд спроб по синтезу амідоалкілованих похідних 1,2,4-триазолу на основі 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів **2.17** і **2.18** по аналогії з перетвореннями, що обговорювалися у розділі 1.2.2. Однак, ці спроби виявилися не вдалимими, оскільки відбувалося сильне осмолення реакційної маси.

Тому, нами було здійснено пошук альтернативного методу синтезу N-амідоалкілованих похідних 1,2,4-триазолу. З цією метою нами було проведено амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу **3.4** під дією суміші триетиламіну та N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксаміду **2.4** в 1,4-діоксані. Взаємодія хлорпохідних **2.4** з триетиламіном призвела до утворення проміжних ацилімінів **3.5** [85,86] (Схема 3.6). Останні є високо реакційно здатними сполуками і легко вступають в реакцію з 3-аміно-1,2,4-триазолом. Після видалення з реакційної суміші солянокислого триетиламіну із залишку вдалося виділити індивідуальний (за даними ТШХ) продукт. Однак, у зв'язку з наявністю кількох реакційних центрів у молекулах вихідних реагентів виникли певні труднощі з ідентифікацією отриманої сполуки.

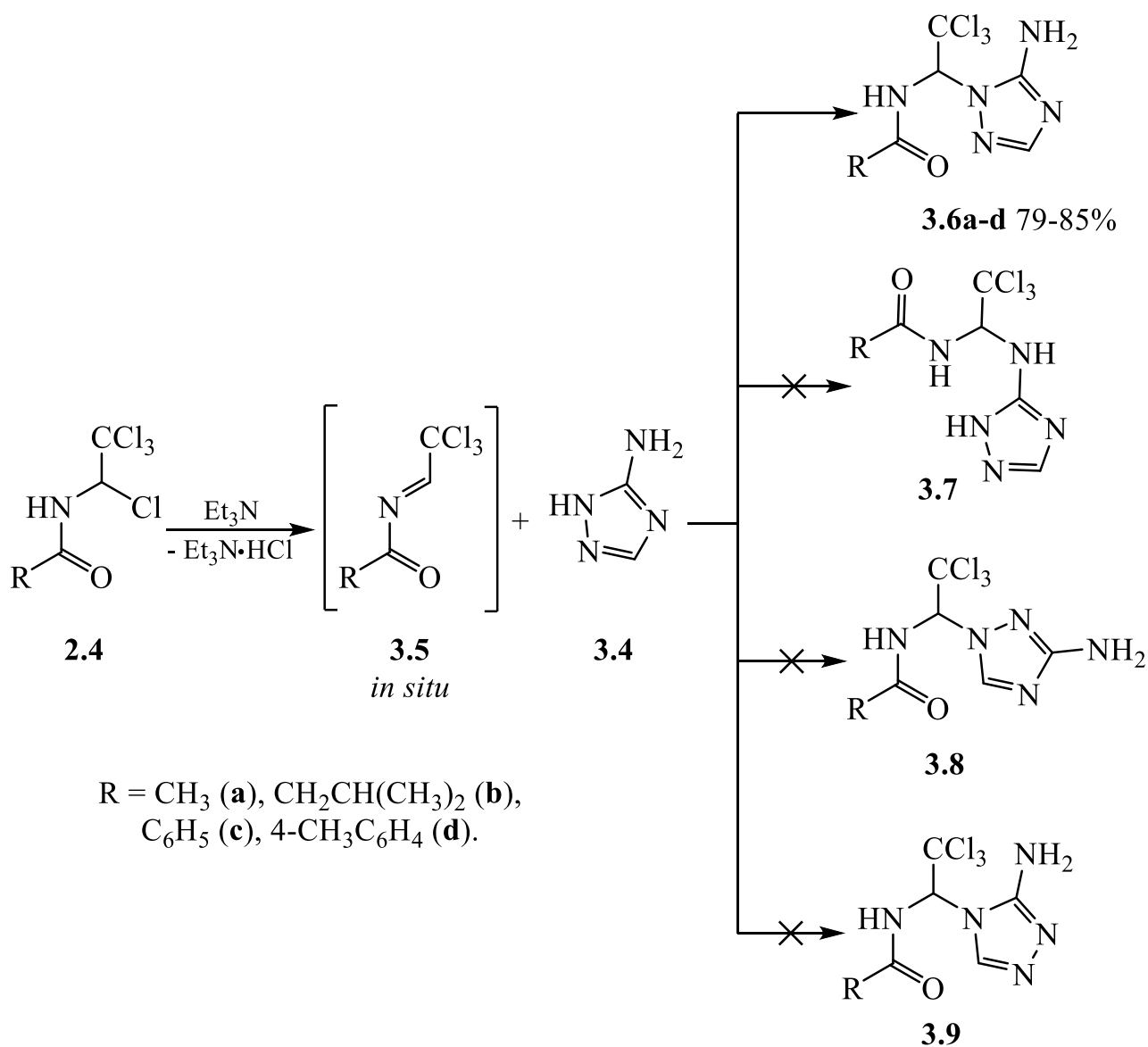


Схема 3.6

Дані елементного аналізу, а також ЯМР <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C спектроскопії для одержаного продукту вказували на збереження алкіламідного фрагменту без змін. Наприклад, у спектрах ЯМР <sup>1</sup>H спостерігалися сигнали NH (~9.00 м.ч.) та СН (~7.00 м.ч.) протонів, що належать цьому фрагменту. У свою чергу, у спектрах ЯМР <sup>13</sup>C зберігалися сигнали атомів вуглецю С=О, ССl<sub>3</sub> та СН груп алкіламідного фрагменту, які проявилися при 174.9-166.2, 102.4-99.7 та 72.1–69.1 м.ч., відповідно. Це дозволило виключити утворення будь-яких анельованих гетероциклічних систем за участю триазольного циклу та алкіламідного фрагменту. Крім того, у спектрі ЯМР <sup>1</sup>H отриманого продукту в області 7.24-6.86

м.ч. спостерігався синглетний сигнал двох протонів, що відповідає  $\text{NH}_2$  групі. Це дозволило виключити утворення продукту **3.7** (Схема 3.6). Будь-який з трьох ізомерів - **3.6**, **3.8** і **3.9**, представлених на схемі 3.6, теоретично міг би бути продуктом реакції, оскільки кожен з них містить в собі алкіламідний фрагмент, вільну  $\text{NH}_2$  групу,  $\text{CH}$  і два  $\text{C}=\text{N}$  триазольного кільця. Очікувалося, що спектри ЯМР  $^1\text{H}$  та ЯМР  $^{13}\text{C}$  для сполук **3.6**, **3.8** і **3.9** будуть дуже схожі. У зв'язку з цим подальша точна ідентифікація отриманої сполуки спектральними методами була неможливою. Тому, для встановлення її структури нами було проведено рентгеноструктурний аналіз для зразка з *ізо*-бутильним замісником. Одержана сполука виявилася *N*-(1-(5-аміно-1 $\text{H}$ -1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлороетил)-3-метилбутанамідом **3.6b** (Рисунок 3.7, Додаток Д3).

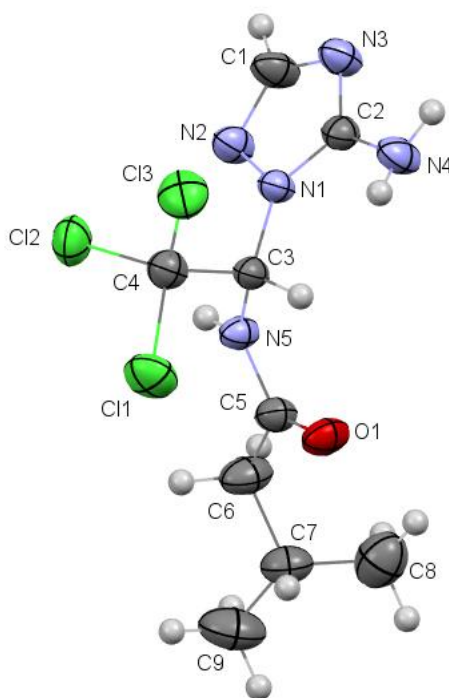


Рисунок 3.7 - Молекулярна будова сполуки **3.6b** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з ймовірністю 50%.

За даними рентгеноструктурного аналізу, аміногрупа при атомі  $\text{C}2$  має пірамідальну конфігурацію, сума валентних кутів, центрованих на атомі  $\text{N}4$ , становить  $347^\circ$ . Порушенню сполучення між неподіленою парою електронів

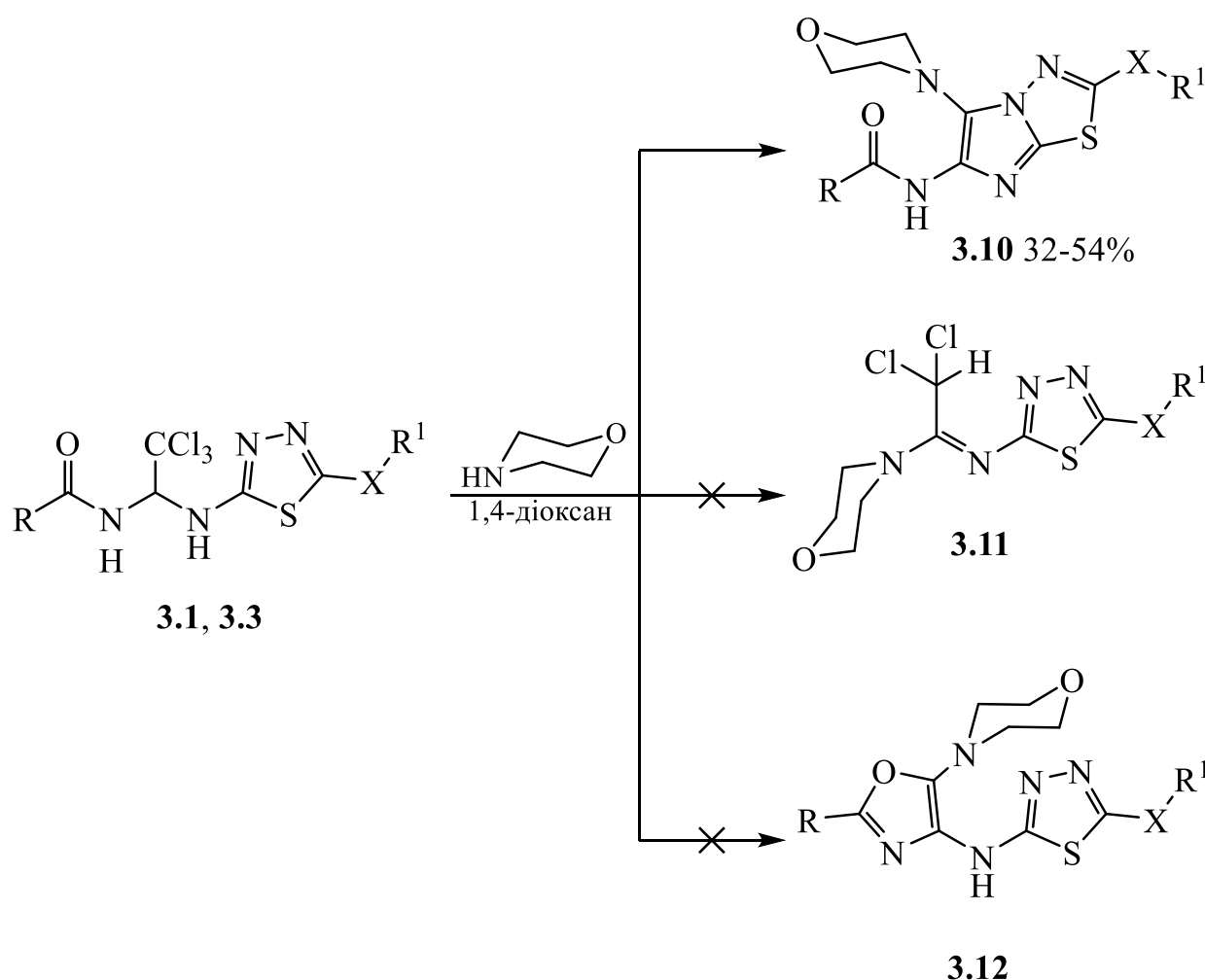
атома N4 і  $\pi$ -системою триазольного циклу сприяє стеричне відштовхування між атомами аміногрупи та атомом N3 віцинального замісника (відстань N4В...N3 2.23 Å при сумі вандерваальсових радіусів 2.34 Å [87]). Трихлорметильна група замісника при атомі N1 орієнтована практично ортогонально площині триазольного циклу і розгорнута таким чином, що зв'язок C4–C11 антиперипланарний зв'язку N1–C3 (торсіонні кути C2–N1–C3–C4 100.4(3)°, N1–C3–C4–C4). Карбамідна група знаходиться в *+sc*-положенні відносно ендациклічного зв'язку N2–N1 і розгорнута по відношенню до зв'язку N1–C3 (торсіонні кути N2–N1–C3–N5 46.4(3)°, N1–C3–N5–C5 132.8(3)°). Карбонільна група C5=O1 *син*-перипланарна зв'язку C3–N5 (торсіонний кут C3–N5–C5–O1 5.9(4)°). Ізобутильний замісник алкіламідного фрагменту при амідній групі знаходиться в *ар*-конформації щодо зв'язку N5–C5 (торсійний кут N5–C5–C6–C7 178.4(3)°) і розгорнутий таким чином, що торсійний кут C5–C6–C7–H7 становить 44.0°.

У кристалі молекули сполуки **3.6b** утворюють шари, паралельні кристалографічній площині (-101), за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N4–H4a... N2' (операція симетрії 0.5+x,0.5-y,0.5+z; H...N 2.11(3) Å, N–H...N 177(3)°); N4–H4b... O1' (операція симетрії 1-x,1-y,1-z; H...O 2.08(4) Å, N–H...O 158(3)°) та N5–H5... N3' (операція симетрії -0.5+x,0.5-y,-0.5+z; H...N 2.29(3) Å, N–H...N 168(3)°). Також у кристалі виявлені відносно слабкі міжмолекулярні зв'язки C9–H9c... Cl1' (операція симетрії -1+x,y,z; H...Cl 2.85 Å, C–H...Cl 156°).

Таким чином, нами було показано, що амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-триазолу **3.4** N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідами **2.4** проходить селективно за ендациклічним атомом нітрогену N-1 з утворенням N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів **3.6**. Враховуючи високу біологічну активність багатьох похідних 1,2,4-триазолу [88-97] і фармакофорні властивості алкіламідного фрагменту можна стверджувати, що синтезовані сполуки представляють інтерес для наукової і практичної діяльності людини у якості потенційних ліків і пестицидів.

3.4 Синтез похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу

Амідоалкіловані похідні 1,3,4-тіадіазолу **3.1** і **3.3** реагують з морфоліном з утворенням імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3.10** (Схема 3.7). Реакцію проводили при кип'ятінні в 1,4-діоксані впродовж 30 хв. Слід відзначити, що утворення амідинів **3.11** [98,99] або замикання 1,3-оксазольного кільця **3.12** [100-102] не спостерігалось. Реакція пішла шляхом аналогічним перетворенню описаному в роботі [103].



X = NH, R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>: R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (**a**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**b**); *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**c**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**d**);  
 X = S, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>: R = CH=CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**e**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**f**); *o*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**g**); *o*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**h**).

Схема 3.7

Ми вважаємо, що на першому етапі такого перетворення відбувається відщеплення HCl і утворення енаміду **3.13** (Схема 3.8). Взаємодія сполуки **3.13** з морфоліном призводить до утворення інтермедіату **3.14**. Відщеплення HCl від останнього призводить до замикання імідазольного циклу і утворення конденсованої ароматичної системи імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу.

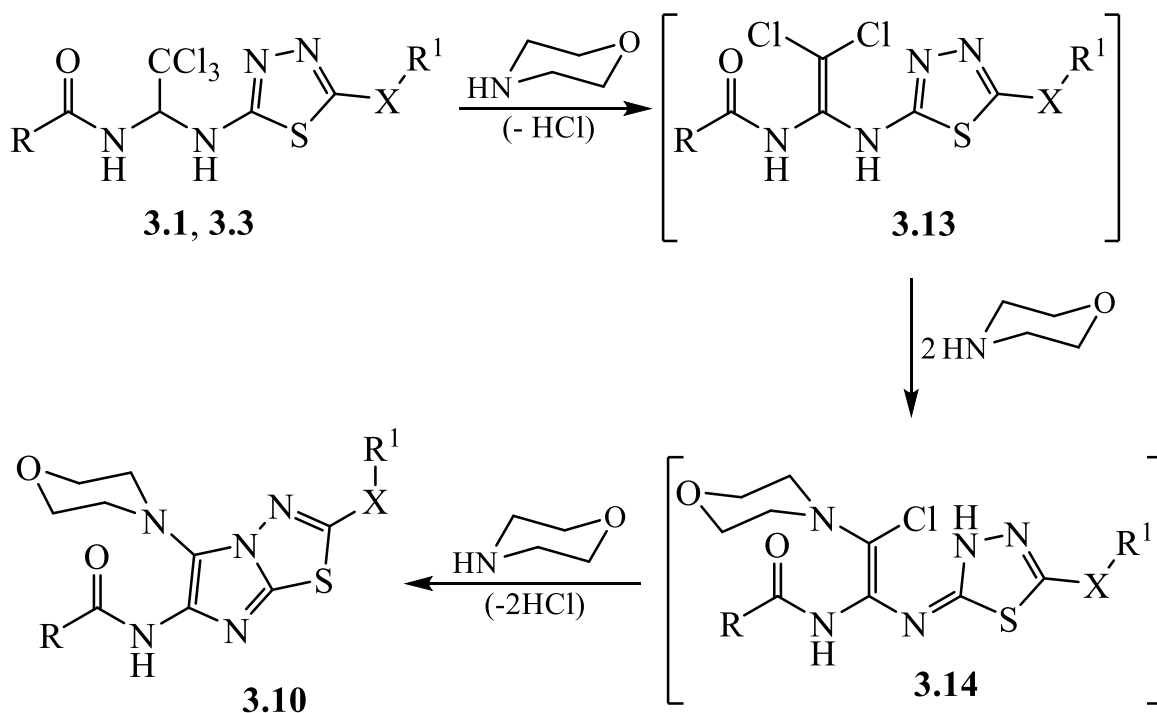


Схема 3.8

Будову сполук **3.10** було підтверджено даними ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопії і рентгеноструктурним аналізом проведеним для сполук **3.10a** і **3.10h**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **3.10** сигнал амідного NH протону проявився у вигляді синглету в області 10.50-10.10 м.ч., а сигнали протонів морфолінового кільця проявилися у вигляді уширених синглетів в області 3.70-3.10 м.ч. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  цих сполук відсутні сигнали  $\text{CCl}_3$  групи і СН алкіламідного фрагменту, проте проявилися два додаткові сигнали ароматичних C=C карбонів імідазольного кільця.

Остаточну будову сполуки **3.10a** було підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (Рисунок 3.8, Додаток Д4). В симетрично

незалежній частині елементарної комірки крім молекули 3.10а виявлено дві молекули води. Всі атоми біциклічного фрагменту лежать в площині з точністю 0.026 Å. Морфоліновий цикл знаходиться в конформації крісло, де атоми карбону лежать в площині з точністю 0.004 Å, а атоми N5 та O1 відхиляються від цієї площини на 0.666(7) Å та -0.655(7) Å, відповідно. Фенільний замісник при атомі N4 знаходиться в анти-перипланарному положенні відносно ендациклічного зв'язку S1–C1 і дещо розвернутий відносно зв'язку C1–N4 (торсійні кути C5–N4–C1–S1 165.3(4)°, C10–C5–N4–C1 16.2(8)°). Карбамідна група замісника при атомі C3 розвернута майже ортогонально площині біциклічного фрагменту (торсійний кут N3–C3–N6–C15 -85.8(6)°), а ізопропільний фрагмент знаходиться в орієнтації, проміжній між *-ac* та *ap* (торсійний кут N6–C15–C16–C17 -150.5(4)°) і розвернутий таким чином, що торсійний кут C15–C16–C17–H17 становить -54.1°.

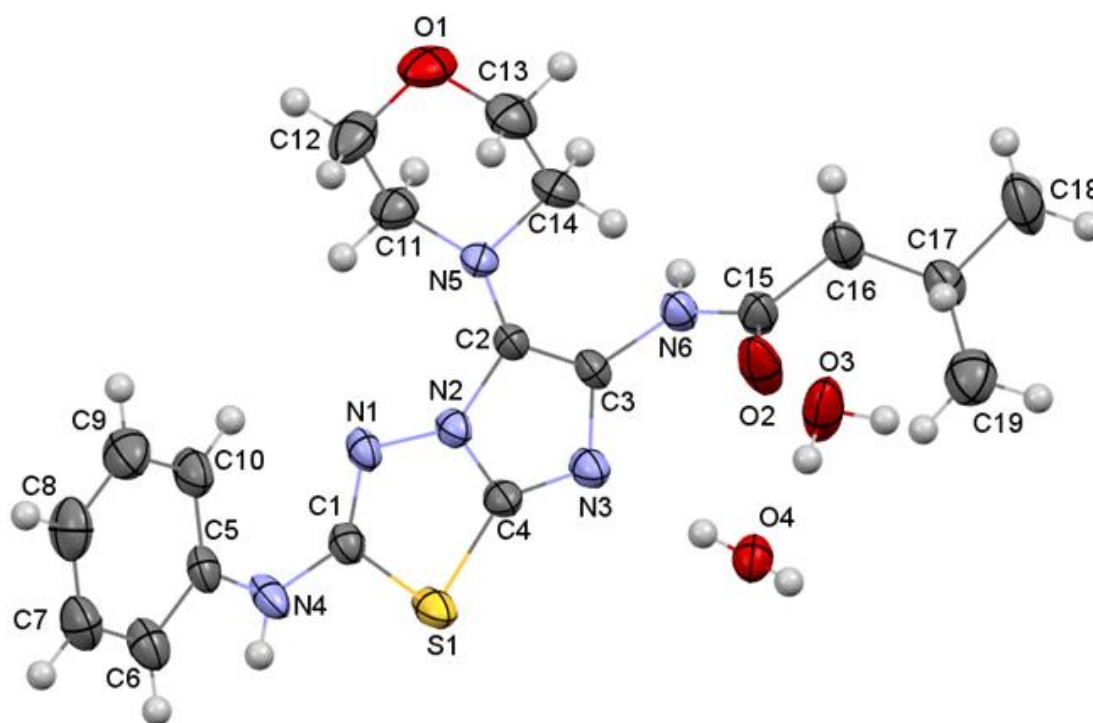


Рисунок 3.8 - Молекулярна будова сполуки 3.10а за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з ймовірністю 50%.

В кристалі молекули **3.10a** утворюють колонки вздовж кристалографічного напрямку  $[001]$  (Рисунок 3.9), в яких зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками  $N6-H...O2'$  (операція симетрії  $x,y,z-1$ ; відстань  $H...O$  2.02 Å, валентний кут  $N-H...O$  152.2°) та стекінг взаємодіями (відстань між  $\pi$ -системами біциклічних фрагментів сусідніх молекул 4.125(3) Å, зсув  $\pi$ -систем одна до одної 2.163(5) Å). Молекули сусідніх колонок зв'язані через мостикові молекули води водневими зв'язками:

- $N4-H...O4'$  (операція симетрії  $1-x,1-y,0.5+z$ ; відстань  $H...O$  1.93 Å, валентний кут  $N-H...O$  169.7°);
- $O4-H...N3'$  (операція симетрії  $x,y,z$ ; відстань  $H...N$  1.93 Å, валентний кут  $O-H...N$  174.8°);
- $O4-H...O3'$  (операція симетрії  $x,y,1+z$ ; відстань  $H...O$  1.84 Å, валентний кут  $O-H...O$  173.1°);
- $O3-H...O4'$  (операція симетрії  $x,y,z$ ; відстань  $H...O$  1.91 Å, валентний кут  $O-H...O$  170.4°);
- $O3-H...O1'$  (операція симетрії  $0.5+x,1.5-y,z$ ; відстань  $H...O$  1.95 Å, валентний кут  $O-H...O$  174.6°).

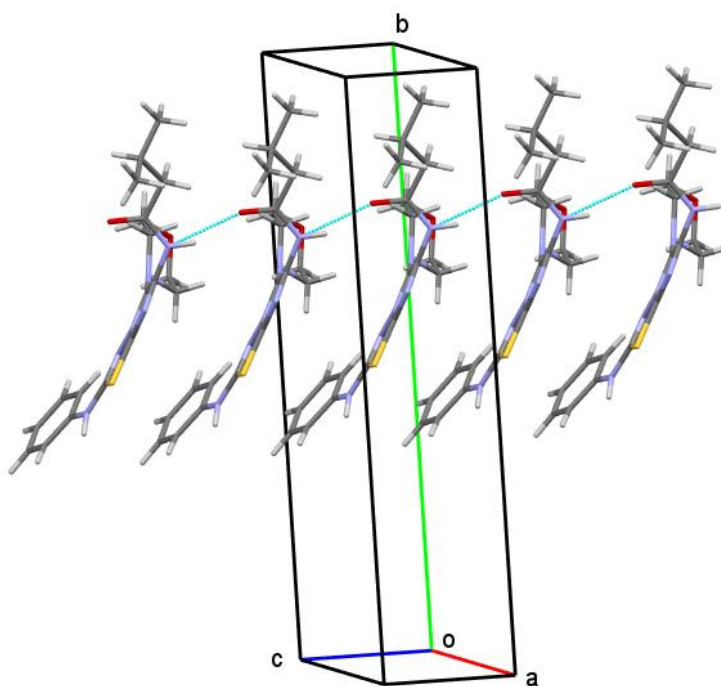


Рисунок 3.9 - Колонка молекул **3.10a** в кристалі.

Будова сполуки **3.10h** також була підтверджена рентгеноструктурним аналізом (Рисунок 3.10, Додаток Д5). Атоми біциклу лежать в одній площині з точністю 0.013 Å. Морфоліновий цикл знаходиться в конформації крісло, де атоми карбону лежать в площині з точністю 0.01 Å, а атоми N4 та O1 відхиляються від цієї площини на -0.659(5) Å та 0.665(5) Å, відповідно. Амідна група замісника при атомі C2 суттєво розвернута відносно площини біциклічного фрагменту (торсійний кут C1–C2–N5–C10 -68.8(6)°).

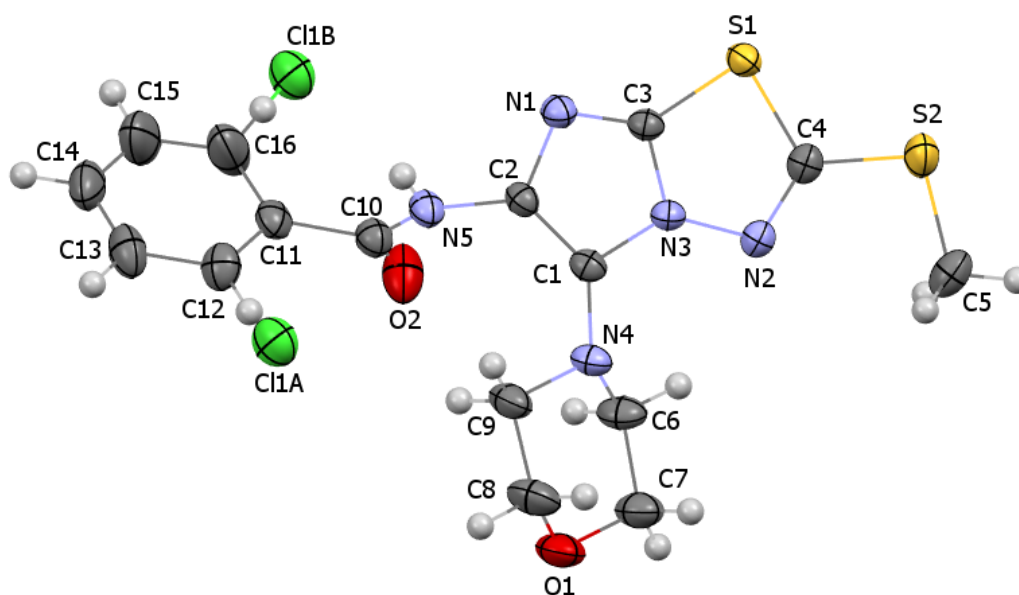


Рисунок 3.10 - Молекулярна будова сполуки **3.10h** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50 %.

Порушення супряження між  $\pi$ -системою біцикла та карбамідною групою, вірогідно, призводить до незначної пірамідалізації атома N5 (сума валентних кутів, центрованих на атомі Нітрогену, складає 355°). *Орто*-хлорфенільний замісник знаходиться в анти-перипланарному положенні по відношенню до зв'язку C2–N5 (торсійний кут C2–N5–C10–C11 -165.2(4)°) та розупорядкований по двом положенням (A та B) зі співвідношенням A і B як 57:43 % внаслідок обертання навколо зв'язку C10–C11 (торсійний кут N5–C10–C11–C16 105.3(5)°). Метильна група замісника при атомі C4 син-перипланарна ендочиклічному

зв'язку N2–C4 (торсійний кут N2–C4–S2–C5 5.0(4)°).

В кристалі молекули **3.10h** утворюють центросиметричні димери в яких зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками N5–H...N1' (операція симетрії 1-x, y, 0.5-z; відстань H...N 2.12(5) Å, кут N–H...N 178(4)°).

Спроби ввести в аналогічні перетворення N,N'-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-дііл)–біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксаміди **3.2** призвели до утворення складних сумішей продуктів які не вдалося розділити.

Таким чином, нами було розроблено метод синтезу нових похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **3.10**. Вони представляють інтерес для фармації і медицини у якості потенційних біологічно активних речовин [104-110].

### 3.5 Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H та ЯМР <sup>13</sup>C вимірювали для розчинів досліджуваних речовин у ДМСО-d<sub>6</sub>. При записі спектрів ЯМР <sup>1</sup>H та ЯМР <sup>13</sup>C напруженість зовнішнього магнітного поля становила 400 та 100 МГц, відповідно. Для їх запису використовували спектрометр Varian VXR-400. Залишкові сигнали розчинника використовували у якості стандарту. ІЧ-спектри записували на приладі Spectrum BX II в таблетках KBr. Спектри РХ/МС (ESI) записували на рідинному хроматографі Agilent 1200 HPLC з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL (Agilent Technologies Inc.). Для аналізу використовували колонку Zorbax SB-C18 (1,8 мкм, 4,6-30 мм). Елюент - суміш H<sub>2</sub>O + 0,1% HCOOH - ацетонітрил (95:5), швидкість елюента - 3 мл/хв. Об'єм ін'єкції - 1 мкл. РХ аналіз комбінований з мас-спектрометрією високої роздільної здатності проводили на системі HPLC Infinity 1260 (Agilent Technologies, Німеччина), поєднаній із системою 6545 Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, Сінгапур). Хроматографічне розділення проводили на колонці Zorbax XDB-C18 (50 мм × 2,1 мм, розмір частинок 3,5 мкм). Елементний аналіз проводили на приладі LECO CHNS-900. Температури плавлення вимірювали у відкритих капілярах за допомогою Electrothermal 9100 Digital Melting Point і не коригували.

Вимірювання  $R_f$ , контроль перебігу реакції та аналіз ступеню чистоти отриманих сполук проводили на пластинках Silufol UV-254. У якості елюента використовували суміш хлороформу та ацетону у співвідношенні 3:1.

**Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-((5-(*R*1-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)–етил)карбоксамідів (3.1).** 10 ммоль 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразину **2.14** або **2.15** розчиняли в 20 мл ДМФА, до отриманого розчину при перемішуванні по краплях додавали розчин 11 ммоль (2,79 г) йоду і 30 ммоль (4,2 мл) триетиламіну в 15 мл ДМФА. Реакційну суміш залишали при температурі 20 °С на 2 години. За цей час утворювався осад сірки, який відокремлювали фільтруванням. Цільові похідні 1,3,4-тіадіазолу **3.1** виділяли з фільтрату шляхом осадження 1% водним розчином тіосульфату натрію (250 мл). Осад, що випав, фільтрували, промивали 60 мл води і сушили. Продукт очищали перекристалізацією з ацетонітрилу.

***N*-(1-((5-Аміно-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)циннамід (3.1a).** Біла тверда речовина, вихід 70% (2.75 г);  $T_{пл.} = 212-214$  °С (MeCN);  $R_f = 0.75$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3432, 3314, 3285 (NH), 3089, 3011, 2955, 2925, 2854 (CH), 1652 (C=O), 1616, 1564, 1555, 1542, 1513, 1481, 1344, 1303, 1240, 1194, 1099, 1022, 994, 861, 840, 821, 778, 764, 725, 627, 567, 540, 503, 481, 455  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.90 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 7.81 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 7.59-7.52 (м, 3H, 2H<sub>аром.</sub> + =CH<sub>2</sub>-цис), 7.45-7.38 (м, 3H, H<sub>аром.</sub>), 6.91 (д,  $J = 16.1$  Гц, 1H, =CH<sub>2</sub>-транс), 6.65 (дд,  $J = 8.8, 8.3$  Гц, 1H, CH), 6.42 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 165.2 (C=O), 161.5 (C=N), 157.8 (C=N), 141.6 (CH=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.9, 130.4, 129.4, 128.2 (C<sub>аром.</sub>), 121.1 (CH=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 101.9 (CCl<sub>3</sub>), 70.1 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  391.9926; розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 391.9906.

***N*-(1-((5-Аміно-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.1b).** Біла тверда речовина, вихід 75% (2.75 г);  $T_{пл.} = 198-200$  °С (MeCN);  $R_f = 0.22$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3415, 3269 (NH), 3074, 2991, 2955, 2926, 2854 (CH), 1647 (C=O), 1549, 1514, 1492, 1485, 1340, 1318, 1267, 1234, 1137, 1109, 1024, 881, 841, 816, 785, 711, 693, 659, 622, 584, 541, 505, 457  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.14 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, NH), 7.87 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7.60-7.48 (м, 4H, 3H<sub>аром.</sub>

+ NH), 6.71 (дд,  $J = 7.3, 8.3$  Гц, 1H, CH), 6.45 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 167.0 (C=O), 161.7 (C=N), 157.8 (C=N), 133.5, 132.5, 128.9, 128.1 (C<sub>аром.</sub>), 102.0 (CCl<sub>3</sub>), 70.6 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  365.9733; розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 365.9749.

*N*-(1-((5-Аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-2-метил-бензамід (3.1с). Біла тверда речовина, вихід 73% (3.28 г);  $T_{пл.} = 182-184$  °C (MeCN);  $R_f = 0.87$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3400, 3237 (NH), 3077, 3019, 2989, 2958, 2928, 2855 (CH), 1657 (C=O), 1616, 1554, 1512, 1493, 1319, 1271, 1230, 1151, 1110, 1024, 884, 814, 781, 742, 725, 701, 625, 592, 557, 540, 505, 474 см<sup>-1</sup>. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: (сш, 1H, NH), 7.57 (сш, 1H, NH), 7.39-7.24 (м, 5H, 4H<sub>аром.</sub> + NH), 6.65 (дд,  $J = 8.8$  Гц, 1H, CH), 6.42 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 168.8 (C=O), 161.2 (C=N), 157.2 (C=N), 136.0, 135.3, 130.4, 129.7, 127.2, 125.4 (C<sub>аром.</sub>), 101.6 (CCl<sub>3</sub>), 70.0 (CH), 19.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  379.9892; розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 379.9906.

*N*-(1-((5-Аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-4-метил-бензамід (3.1d). Біла тверда речовина, вихід 74% (2.82 г);  $T_{пл.} = 210-212$  °C (MeCN);  $R_f = 0.80$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3437, 3274, 3159 (NH), 3074, 3040, 2991, 2972, 2925, 2856 (CH), 1646 (C=O), 1611, 1564, 1554, 1543, 1519, 1488, 1340, 1314, 1232, 1190, 1138, 1101, 1023, 882, 835, 807, 787, 750, 703, 673, 662, 639, 625, 584, 541, 503, 471 см<sup>-1</sup>. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 9.02 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 7.78 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7.48 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, NH), 7.31 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 6.70 (дд,  $J = 8.3$  Гц, 1H, CH), 6.46 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.ч.: 166.5 (C=O), 161.6 (C=N), 157.7 (C=N), 142.5, 130.9, 129.3, 128.2 (C<sub>аром.</sub>), 102.3 (CCl<sub>3</sub>), 70.8 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  379.9903; розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 379.9906.

*N*-(1-((5-Аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-2-хлор-бензамід (3.1e). Біла тверда речовина, вихід 71% (2.85 г);  $T_{пл.} = 224-226$  °C (MeCN);  $R_f = 0.12$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{макс.}$ : 3417, 3274, 3186 (NH), 2956, 2926, 2854 (CH), 1647 (C=O), 1613, 1555, 1542, 1513, 1485, 1435, 1326, 1307, 1258, 1233, 1151, 1120,

1085, 1052, 1016, 819, 778, 749, 720, 682, 625, 550, 476  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: (с, 1H, NH), 7.69 (д,  $J = 5.4$  Гц, 1H, NH), 7.52-7.40 (м, 4H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6.68 (дд,  $J = 5.4, 7.3$  Гц, 1H, CH), 6.44 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 166.7 (C=O), 161.7 (C=N), 157.8 (C=N), 133.0, 131.7, 130.4, 130.1, 129.4, 127.5 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 101.7 ( $\text{CCl}_3$ ), 70.4 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  399.9359; розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_5\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  399.9360.

**3-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бутанамід (3.1f).** Біла тверда речовина, вихід 72% (3.04 г);  $T_{\text{пл.}} = 124-126$  °C (MeCN);  $R_f = 0.64$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3392, 3318, 3246, 3199 (NH), 3075, 3039, 3019, 2959, 2926, 2869, 2854 (CH), 1659 (C=O), 1605, 1552, 1498, 1479, 1446, 1370, 1314, 1249, 1236, 1211, 1158, 1129, 1112, 1087, 1039, 898, 812, 752, 694, 645, 633, 602, 570, 530, 501  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.73 (с, 1H, NH), 8.77 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 8.02 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, NH), 7.50 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.27 (дд,  $J = 7.3, 7.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6.90 (дд,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6.61 (дд,  $J = 8.8, 9.3$  Гц, 1H, CH), 2.17-1.96 (м, 3H,  $i$ -Bu), 0.88 (д,  $^2J = 5.9$  Гц, 6H,  $i$ -Bu). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 171.6 (C=O), 157.9 (C=N), 156.3 (C=N), 141.3, 128.9, 120.8, 116.6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 101.5 ( $\text{CCl}_3$ ), 69.3 (CH), 44.1, 25.6, 22.2 ( $i$ -Bu). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  422.0365; розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.0376.

**N-(2,2,2-Трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.1g).** Біла тверда речовина, вихід 74% (3.01 г);  $T_{\text{пл.}} = 222-224$  °C (MeCN);  $R_f = 0.22$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{макс.}}$ : 3349, 3269 (NH), 3063, 2993, 2975, 2926, 2853 (CH), 1649 (C=O), 1602, 1545, 1512, 1496, 1488, 1340, 1314, 1237, 1139, 1104, 1031, 881, 814, 796, 748, 691, 665, 624, 589, 550, 505  $\text{cm}^{-1}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.74 (с, 1H, NH), 9.27 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, NH), 7.94-7.88 (м, 3H,  $2\text{H}_{\text{аром.}}+\text{NH}$ ), 7.60-7.50 (м, 5H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7.27 (дд,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6.90 (дд,  $J = 6.8, 7.3$  Гц, 1H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 6.84 (дд,  $J = 8.8$  Гц, 1H, CH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 166.5 (C=O), 158.1 (C=N), 156.5 (C=N), 141.2, 133.3, 131.9, 128.9, 128.3, 127.8, 120.9, 116.6 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 101.5 ( $\text{CCl}_3$ ), 70.3 (CH). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  442.0040; розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  442.0063.

**2-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.1h).** Біла тверда речовина, вихід 71% (3.24 г);  $T_{пл.} = 212-214$  °C (MeCN);  $R_f = 0.51$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{max.}$ : 3400, 3244 (NH), 3083, 2990, 2960, 2927, 2853 (CH), 1660 (C=O), 1602, 1553, 1526, 1487, 1440, 1312, 1239, 1202, 1151, 1114, 1035, 886, 811, 770, 746, 686, 625, 597, 570, 501, 479  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: (с, 1H, NH), 9.34 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 8.02 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, NH), 7.51 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H,  $H_{аром.}$ ), 7.37-7.23 (м, 6H,  $H_{аром.}$ ), 6.91 (дд,  $J = 7.3$  Гц, 1H,  $H_{аром.}$ ), 6.78 (дд,  $J = 9.3, 8.8$  Гц, 1H, CH), 2.34 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 171.6 (C=O), 160.6 (C=N), 159.3 (C=N), 143.9, 138.7, 138.0, 133.0, 132.4, 131.6, 129.9, 128.1, 123.5, 119.3 ( $C_{аром.}$ ), 104.0 (CCl<sub>3</sub>), 72.4 (CH), 22.1 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  456.0215; розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 456.0219.

**4-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.1i).** Біла тверда речовина, вихід 72% (3.29 г);  $T_{пл.} = 196-198$  °C (MeCN);  $R_f = 0.48$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{max.}$ : 3444, 3386, 3272, 3128 (NH), 3073, 3028, 2925, 2853 (CH), 1664 (C=O), 1610, 1525, 1496, 1456, 1440, 1347, 1307, 1247, 1174, 1145, 1120, 1092, 1020, 1008, 887, 851, 809, 784, 747, 688, 633, 593, 550, 532, 500, 485, 469, 457  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.74 (с, 1H, NH), 9.14 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, NH), 7.89 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 7.81 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $H_{аром.}$ ), 7.05 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $H_{аром.}$ ), 7.32-7.25 (м, 4H,  $H_{аром.}$ ), 6.90 (дд,  $J = 7.3, 6.9$  Гц, 1H,  $H_{аром.}$ ), 6.82 (дд,  $J = 8.8, 7.8$  Гц, 1H, CH), 2.36 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 166.7 (C=O), 158.4 (C=N), 157.0 (C=N), 142.4, 141.6, 130.9, 130.0, 130.0, 128.3, 121.3, 117.0 ( $C_{аром.}$ ), 102.0 (CCl<sub>3</sub>), 70.5 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): знайдено  $m/z$  456.0210; розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 456.0219.

**2-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.1j).** Біла тверда речовина, вихід 69% (3.29 г);  $T_{пл.} = 210-212$  °C (MeCN);  $R_f = 0.30$ . ІЧ (KBr)  $\nu_{max.}$ : 3410, 3240 (NH), 3092, 3007, 2926, 2853 (CH), 1674 (C=O), 1601, 1556, 1525, 1487, 1411, 1311, 1161, 1155, 1118, 1101, 1054, 1033, 888, 809, 769, 748, 686, 655, 624, 594, 569, 502, 482, 456  $cm^{-1}$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.74 (с, 1H, NH), 9.59 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 8.10 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, NH),

7.53-7.40 (м, 6H, H<sub>аром.</sub>), 7.28 (дд, J = 7.8 Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 6.91 (дд, J = 7.3 Гц, 1H, H<sub>аром.</sub>), 6.80 (дд, J = 9.3, 8.8 Гц, 1H, CH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 166.7 (C=O), 158.4 (C=N), 157.0 (C=N), 141.7, 136.2, 130.5, 130.1, 129.5, 129.4, 127.4, 121.3, 117.1 (C<sub>аром.</sub>), 101.6 (CCl<sub>3</sub>), 70.1 (CH). HRMS (ESI): знайдено m/z 475.9684; розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>5</sub>OS [M+H]<sup>+</sup> 475.9673.

**Синтез** *N,N'*-(((1,3,4-тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів (3.2). До розчину 5 ммоль 1,2-біс-(тіокарбомоїл)гідразину **2.16** в 20 мл ДМФА при перемішуванні по краплях додавали розчин 5,5 ммоль (1,40 г) йоду і 15 ммоль (2,1 мл) триетиламіну в 15 мл ДМФА. Реакційну суміш залишали при 20°C на 2 години. Осад сірки фільтрували, а продукт **3.2** висаджували з фільтрату 1% водним розчином тіосульфату натрію (250 мл). Осад, що випав, фільтрували, промивали 60 мл води і сушили. Продукт очищали перекристалізацією з етанолу.

(2E,2'E)-*N,N'*-(((1,3,4-Тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))біс(3-фенілакриламід) (3.2a). Жовті кристали, вихід 91% (6.09 г); T<sub>пл.</sub> = 182-184 °C (EtOH); R<sub>f</sub> = 0.24. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 8.95 (д, J = 8.8 Гц, 2H, NH), 8.04 (д, J = 8.8 Гц, 2H, NH), 7.59-7.51 (м, 6H, 4H<sub>аром.</sub>+2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH), 7.45-7.38 (м, 6H, H<sub>аром.</sub>), 6.90 (д, J = 15.7 Гц, 2H, 2C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH), 6.69 (дд, J = 8.8, 8.8 Гц, 2H, CH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 164.7 (C=O), 158.6 (C=N), 140.9 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH), 134.6, 129.8, 129.0, 127.7 (C<sub>аром.</sub>), 120.9 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH), 101.4 (CCl<sub>3</sub>), 69.4 (CH). Розраховано, %: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (669.22): C, 43.07; H, 3.01; N, 12.56; S, 4.79. Знайдено, %: C, 43.00; H, 2.96; N, 12.63; S, 4.84.

*N,N'*-(((1,3,4-Тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))добензамід (3.2b). Жовті кристали, вихід 92% (5.68 г); T<sub>пл.</sub> = 212-214 °C (MeCN); R<sub>f</sub> = 0.33. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.21 (д, J = 8.3 Гц, 2H, NH), 7.88-7.85 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 7.81 (д, J = 8.8 Гц, 2H, NH), 7.60-7.46 (м, 6H, H<sub>аром.</sub>), 6.77 (дд, J = 8.3, 8.8 Гц, 2H, CH). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 166.4 (C=O), 158.9 (C=N), 133.3, 131.9, 128.3, 127.8 (C<sub>аром.</sub>), 101.5 (CCl<sub>3</sub>), 70.0 (CH). Розраховано, %:

$C_{20}H_{16}Cl_6N_6O_2S$  (617.15): C, 38.92; H, 2.61; N, 13.62; S, 5.19. Знайдено, %: C, 38.87; H, 2.55; N, 13.68; S, 5.24.

*N,N'*-(((1,3,4-Тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл)біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл)біс(2-метилбензамід) (3.2c). Жовті кристали, вихід 63% (4.06 г);  $T_{пл.} = 215-217$  °C (MeCN);  $R_f = 0.58$ . ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.28 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, NH), 7.89 (д,  $J = 9.3$  Гц, 2H, NH), 7.38-7.33 (м, 4H,  $H_{аром.}$ ), 7.26-7.23 (м, 4H,  $H_{аром.}$ ), 6.71 (дд,  $J = 8.8, 9.3$  Гц, 2H, CH), 2.34 (с, 6H,  $CH_3$ ). ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 168.8 (C=O), 158.9 (C=N), 136.0, 135.4, 130.4, 129.7, 127.3, 125.4 ( $C_{аром.}$ ), 101.4 ( $CCl_3$ ), 69.8 (CH), 19.4 ( $CH_3$ ). Розраховано, %:  $C_{22}H_{20}Cl_6N_6O_2S$  (645.20): C, 40.95; H, 3.12; N, 13.03; S, 4.97. Знайдено, %: C, 40.98; H, 3.10; N, 13.07; S, 4.93.

*N,N'*-(((1,3,4-Тіадіазол-2,5-дііл)біс(азанедііл)біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл)біс(2-хлорбензамід) (3.2d). Жовті кристали, вихід 90% (6.17 г);  $T_{пл.} = 190-192$  °C (MeCN);  $R_f = 0.28$ . ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.53 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, NH), 7.99-7.94 (м, 2H,  $H_{аром.}$ ), 7.52-7.41 (м, 8H,  $6H_{аром.} + 2NH$ ), 6.73 (дд,  $J = 9.3, 7.3$  Гц, 2H, CH). ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 166.1 (C=O), 158.8 (C=N), 135.8, 131.2, 130.0, 129.6, 129.1, 126.9 ( $C_{аром.}$ ), 101.2 ( $CCl_3$ ), 69.9 (CH). Розраховано, %:  $C_{20}H_{14}Cl_8N_6O_2S$  (686.03): C, 35.02; H, 2.06; N, 12.25; S, 4.67. Знайдено, %: C, 34.96; H, 2.00; N, 12.32; S, 4.72.

**Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів (3.3).** До суспензії 10 ммоль 1,2-біс(тіокарбомоїл)гідразину **2.14** або **2.15** в 50 мл етанолу додавали трьохкратний надлишок метилйодиду. Суміш кип'ятили зі зворотнім холодильником 30 хв. і залишали при 20°C на 24 години. Осад, що випав, фільтрували, промивали 15 мл охолодженого етанолу і очищали перекристалізацією із MeOH.

*N*-(2,2,2-Трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)циннамід (3.3a). Біла кристалічна речовина, вихід 58% (2.46 г);  $T_{пл.} = 222-224$  °C (MeOH);  $R_f = 0.24$ . ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.09 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH), 8.75 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, NH), 7.59-7.54 (м, 3H,  $2H_{аром.} + C_6H_5CH=CH$ ), 7.45-7.38 (м, 3H,  $H_{аром.}$ ), 6.90 (д,  $J = 15.7, 1H, C_6H_5CH=CH$ ), 6.79 (дд,  $J = 8.8, 9.3$  Гц, 1H, CH), 2.62

(с, 3H, SCH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 166.5 (C=O), 164.8 (C=N), 155.1 (C=N), 141.1 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH), 134.5, 129.9, 129.0, 127.7 (C<sub>аром.</sub>), 120.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH), 100.9 (CCl<sub>3</sub>), 69.9 (CH), 16.4 (SCH<sub>3</sub>). Розраховано, %: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> (423.76): C, 39.68; H, 3.09; N, 13.22; S, 15.13. Знайдено, %: C, 39.61; H, 3.12; N, 13.28; S, 15.19.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.3b)**. Біла кристалічна речовина, вихід 62% (2.47 г); T<sub>пл.</sub> = 232-234 °C (MeOH); R<sub>f</sub> = 0.53. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.36 (д, J = 8.3 Гц, 1H, NH), 8.54 (д, J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.87 (д, J = 7.3 Гц, 2H, H<sub>аром.</sub>), 7.60-7.57 (м, 1H, H<sub>аром.</sub>), 7.52-7.48 (м, 2H, H<sub>аром.</sub>), 6.89 (дд, J = 9.3, 8.3 Гц, 1H, CH), 2.62 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 166.8 (C=O), 166.5 (C=N), 155.7 (C=N), 133.0, 132.1, 128.4, 127.7 (C<sub>аром.</sub>), 100.9 (CCl<sub>3</sub>), 70.3 (CH), 16.4 (SCH<sub>3</sub>). Розраховано, %: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> (397.72): C, 36.24; H, 2.79; N, 14.09; S, 16.12. Знайдено, %: C, 36.29; H, 2.72; N, 14.13; S, 16.20.

**2-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.3c)**. Біла кристалічна речовина, вихід 65% (2.68 г); T<sub>пл.</sub> = 226-228 °C (MeOH); R<sub>f</sub> = 0.58. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.43 (д, J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.63 (д, J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.38-7.23 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 6.83 (дд, J = 8.8, 9.3 Гц, 1H, CH), 2.64 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.33 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 169.0 (C=O), 166.5 (C=N), 155.3 (C=N), 135.9, 130.4, 129.7, 127.2, 125.4 (C<sub>аром.</sub>), 101.0 (CCl<sub>3</sub>), 70.0 (CH), 19.3 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (SCH<sub>3</sub>). Розраховано, %: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> (411.74): C, 37.92; H, 3.18; N, 13.61; S, 15.57. Знайдено, %: C, 37.86; H, 3.11; N, 13.70; S, 15.62.

**2-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.3d)**. Біла кристалічна речовина, вихід 67% (2.90 г); T<sub>пл.</sub> = 200-202 °C (MeOH); R<sub>f</sub> = 0.51. ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 9.69 (д, J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.71 (д, J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.52-7.38 (м, 4H, H<sub>аром.</sub>), 6.84 (дд, J = 9.3, 8.8 Гц, 1H, CH), 2.64 (с, 3H, SCH<sub>3</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 166.5 (C=O), 166.3 (C=N), 155.2 (C=N), 135.7, 131.2, 130.0, 129.6, 129.0, 127.0 (C<sub>аром.</sub>), 100.7 (CCl<sub>3</sub>), 69.9 (CH), 16.4 (SCH<sub>3</sub>). Розраховано, %: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub> (432.16): C, 33.35; H, 2.33; N, 12.96;

S, 14.84. Знайдено, %: C, 33.30; H, 2.39; N, 13.01; S, 14.92.

**Синтез *N*-(1-(5-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретилкарбоксамідів (3.6).** Розчин 10 ммоль *N*-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксаміду **2.4** [51] в 20 мл 1,4-діоксану прибавляли до суспензії 10 ммоль (0,84 г) 3-аміно-1,2,4-триазолу **3.4** в 30 мл діоксану. До утвореної суміші порціями додавали розчин 11 ммоль (1,5 мл) триетиламіну в 10 мл діоксану. Суміш перемішували 30 хв. і залишали при 20°C на 24 години. Осад гідрохлориду триетиламіну, що випав, фільтрували, а фільтрат упарювали на роторному випарнику. Залишок після упарювання обробляли 80 мл води, сушили та очищали перекристалізацією з етанолу.

***N*-(1-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)ацетамід (3.6a).** Білі кристали, вихід 79% (2.15 г);  $T_{\text{пл.}} = 208-210\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $R_f = 0.18$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.33 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, NH), 7.46 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{триазол}}$ ), 6.95-6.91 (м, 3H,  $\text{CH} + \text{NH}_2$ ), 2.01 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 172.6 (C=O), 159.0 (C=N), 152.1 (C=N), 102.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 71.4 (CH), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ). Розраховано, %:  $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$  (272.51): C, 26.44; H, 2.96; N, 25.70. Знайдено, %: C, 26.40; H, 2.93; N, 25.73.

***N*-(1-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)-3-метилбутанамід (3.6b).** Білі кристали, вихід 80% (2.52 г);  $T_{\text{пл.}} = 176-178\text{ }^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $R_f = 0.16$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.16 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, NH), 7.44 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{триазол}}$ ), 6.95 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, CH), 6.86 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 2.29-2.24 (м, 1H, CH), 2.17-2.12 (м, 1H, CH), 2.01-1.94 (м, 1H, CH), 0.88-0.83 (дд,  $J = 6.4, 6.4$  Гц, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 174.9 (C=O), 159.0 (C=N), 152.0 (C=N), 102.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 71.4 (CH), 46.2, 28.4, 24.8 (ізобутил). Розраховано, %:  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$  (314.60): C, 34.36; H, 4.49; N, 22.26. Знайдено, %: C, 34.34; H, 4.47; N, 22.30.

Кристали **3.6b** моноклінні,  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$ , при  $-100.5^{\circ}\text{C}$   $a = 8.1695(9)$ ,  $b = 16.8937(19)$ ,  $c = 10.5173(13)$  Å,  $\beta = 104.990(7)$ ,  $V = 1402.1(3)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 314.60$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $P2_1/n$ ,  $d_{\text{розрах.}} = 1.490$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.650$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 648$ . Параметри елементарної комірки і інтенсивності 20007 відбиттів (2468

незалежних,  $R_{\text{int}}=0.068$ ) були виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK $_{\alpha}$  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{\text{макс}}=50^{\circ}$ ).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [63]. Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені по моделі “вершника” з  $U_{\text{ізо.}} = nU_{\text{екв.}} \text{ неводневого атома, зв'язаного с даним водневим (} n=1.5 \text{ для метильної групи та } n=1.2 \text{ для інших атомів водню). Структура уточнена за } F^2 \text{ повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до } wR_2 = 0.111 \text{ на основі 2468 відбиттів (} R_1 = 0.045 \text{ на основі 1765 відбиттів з } F > 4\sigma(F), S = 1.020 \text{). Координати атомів наведені в таблиці В.1, довжини зв'язків та валентні кути - в таблицях В.2 і В.3 відповідно.}$

***N-(1-(5-Аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)бензамід***

**(3.6c).** Білі кристали, вихід 85% (2.84 г);  $T_{\text{пл.}} = 188-190^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $R_f = 0.17$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 9.38 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, NH) 7.90-7.87 (м, 3H,  $2H_{\text{аром.}} + CH_{\text{триазол}}$ ), 7.60-7.48 (м, 4H,  $3H_{\text{аром.}} + CH$ ), 7.24 (с, 2H, NH $_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 169.8 (C=O), 159.2 (C=N), 152.3 (C=N), 135.2, 134.9, 131.0, 130.8 ( $C_{\text{аром.}}$ ), 102.2 (CCl $_3$ ), 72.1 (CH). Розраховано, %: C $_{11}$ H $_{10}$ Cl $_3$ N $_5$ O (334.59): C, 39.49; H, 3.01; N, 20.93. Знайдено, %: C, 39.52; H, 2.98; N, 20.95.

***N-(1-(5-Аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)-4-метил-бензамід (3.6d).*** Білі кристали, вихід 82% (2.86 г);  $T_{\text{пл.}} = 200-202^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $R_f = 0.22$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 8.77 (д,  $J = 9.1$  Гц, 1H, NH), 7.81 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.39 (с, 1H,  $H_{\text{триазол}}$ ), 7.26-7.24 (м, 3H,  $2H_{\text{аром.}} + CH$ ), 7.00 (с, 2H, NH $_2$ ), 2.38 (с, 3H, CH $_3$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 166.2 (C=O), 156.3 (C=N), 149.1 (C=N), 142.0, 129.5, 128.6, 127.8 ( $C_{\text{аром.}}$ ), 99.7 (CCl $_3$ ), 69.1 (CH), 21.0 (CH $_3$ ). Розраховано, %: C $_{12}$ H $_{12}$ Cl $_3$ N $_5$ O (348.61): C, 41.34; H, 3.47; N, 20.09. Знайдено, %: C, 41.30; H, 3.50; N, 20.11.

***Синтез N-(6-морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-5-їл)карбоксамідів і N-(2-(метилтіо)-5-морфоліноімідазо[2,1-b][1,3,4]тіа-***

**діазол-6-іл)карбоксамідів (3.10).** Суміш 10 ммоль тіадіазолу **3.1** або **3.3**, 60 ммоль морфоліну і 25-30 мл безводного діоксану кип'ятили із зворотнім холодильником 30 хв. Після утворення кристалічного осаду солянокислого морфоліну нагрів припиняли, реакційну суміш охолоджували і залишали на дві години. Осад солянокислого морфоліну відфільтровували, а фільтрат випарювали на роторному випарнику. Залишок після упарювання обробляли водою 3×25 мл, відфільтровували і сушили за температури 20 °С 2 доби. Продукт очищали перекристалізацією із ацетонітрилу.

**3-Метил-N-(5-Морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-іл)бутанамід (3.10a).** Світло-жовті кристали, вихід 47% (1.88 г);  $T_{пл.} = 147-149$  °С (MeCN);  $R_f = 0.12$ . ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 10.45 (с, 1H, NH), 9.30 (с, 1H, NH), 7.56-7.54 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H,  $H_{аром.}$ ), 7.39 (дд,  $J = 7.8, 7.3$  Гц, 2H,  $H_{аром.}$ ), 7.06 (дд,  $J = 7.3, 7.8$  Гц, 1H,  $H_{аром.}$ ), 3.68 (сш, 4H,  $O(CH_2CH_2)_2N$ ), 3.12 (сш, 4H,  $O(CH_2CH_2)_2N$ ), 2.13-2.04 (м, 3H,  $i$ -Bu), 0.96 (д,  $^2J = 5.9$  Гц, 6H,  $i$ -Bu). Розраховано, %:  $C_{19}H_{24}N_6O_2S$  (400.50): C, 56.98; H, 6.04; N, 20.98; S, 8.00. Знайдено, %: C, 56.91; H, 5.98; N, 21.05; S, 8.11.

Кристали **3.10a** ромбічні,  $C_{14}H_{16}N_3OCl_3$ , при  $-100.5^\circ C$   $a = 22.4515(14)$ ,  $b = 21.3668(13)$ ,  $c = 4.6572(4)$  Å,  $V = 2234.1(3)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 436.53$ ,  $Z = 4$ , просторова група  $Pna2_1$ ,  $d_{розрах.} = 1.298$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(MoK_\alpha) = 0.182$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 928$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 28837 відбиттів (3867 незалежних,  $R_{int} = 0.1496$ ) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK $_\alpha$  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{макс} = 50^\circ$ ).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [63]. Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені по моделі “вершника” з  $U_{ізо.} = nU_{екв.}$  неводневого атома, зв'язаного с даним водневим ( $n=1.5$  для метильних груп і молекул води та  $n=1.2$  для інших атомів водню). Структура уточнена за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR_2 = 0.1031$  по 3867 відбиттям ( $R_1 = 0.0542$  на основі 2494 відбиттів з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.012$ ). Координати атомів наведені в таблиці Г.1, довжини зв'язків та валентні кути - в таблицях Г.2

і Г.3 відповідно.

*N*-(5-морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензамід (3.10b). Світло-жовті кристали, вихід 45% (1.89 г);  $T_{\text{пл.}} = 136-138\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.18$ .  $T_{\text{пл.}} = 175-177\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 10.51 (с, 1H, NH), 9.99 (с, 1H, NH), 7.98-7.97 (м, 2H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.58-7.52 (м, 5H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.42-7.38 (м, 2H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 7.08-7.05 (м, 1H,  $H_{\text{аром.}}$ ), 3.68сш (4H,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 3.16сш (4H,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч.: 167.0 (C=O), 156.6 (C=N), 139.8, 134.0, 134.0, 131.6, 131.5, 129.6, 129.3, 128.4, 127.6, 124.7, 122.6, 117.7 ( $\text{C}_{\text{аром.}}+\text{C}=\text{N}+\text{C}=\text{C}$ ), 66.4 ( $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ ), 49.5 ( $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}$ ). Розраховано, %:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  (420.49): C, 59.98; H, 4.79; N, 19.99; S, 7.62. Знайдено, %: C, 59.95; H, 4.77; N, 20.01; S, 7.65.

2-Метил-*N*-(5-морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензамід (3.10c). Світло-жовта тверда речовина, вихід 32% (1.39 г);  $T_{\text{пл.}} = 162-164\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.36$ . Розраховано, %:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  (434.52): C, 60.81; H, 5.10; N, 19.34; S, 7.38. Знайдено, %: C, 60.76; H, 5.04; N, 19.39; S, 7.43.

2-Хлор-*N*-(5-морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензамід (3.10d). Світло-жовта тверда речовина, вихід 36% (1.64 г);  $T_{\text{пл.}} = 180-182\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.35$ . Розраховано, %:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$  (454.93): C, 55.44; H, 4.21; N, 18.47; S, 7.05. Знайдено, %: C, 55.37; H, 4.17; N, 18.53; S, 7.11.

*N*-(2-(Метилтіо)-5-морфоліноімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)цицианамід (3.10e). Світло-жовта тверда речовина, вихід 39% (1.57 г);  $T_{\text{пл.}} = 178-180\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeOH);  $R_f = 0.69$ . Розраховано, %:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$  (401.50): C, 53.85; H, 4.77; N, 17.44; S, 15.97. Знайдено, %: C, 53.81; H, 4.71; N, 17.49; S, 16.03.

*N*-(2-(Метилтіо)-5-морфоліноімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензамід (3.10f). Жовті кристали, вихід 41% (1.54 г);  $T_{\text{пл.}} = 182-184\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.36$ . Розраховано, %:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$  (375.47): C, 51.18; H, 4.56; N, 18.65; S, 17.08. Знайдено, %: C, 51.13; H, 4.50; N, 18.71; S, 17.14.

2-Метил-*N*-(2-(метилтіо)-5-морфоліноімідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензамід (3.10g). Жовті кристали, вихід 32% (1.25 г);  $T_{\text{пл.}} = 155-157\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeCN);  $R_f = 0.73$ . Розраховано, %:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$  (389.49): C, 52.42; H, 4.92; N, 17.98; S, 16.46. Знайдено, %: C, 52.37; H, 4.98; N, 18.04; S, 16.51.

**2-Хлор-N-(2-(метилтіо)-5-морфоліномідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бензамід (3.10h).** Жовті кристали, вихід 54% (2.21 г);  $T_{пл.} = 208-210\text{ }^{\circ}\text{C}$  (MeOH);  $R_f = 0.57$ . ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.ч: 10.10 (с, 1H, NH), 7.56-7.44 (м, 4H,  $H_{аром.}$ ), 3.71сш (4H,  $O(\underline{CH_2}CH_2)_2N$ ), 3.19сш (4H,  $O(\underline{CH_2}CH_2)_2N$ ), 2.78 (с, 3H,  $CH_3$ ). Розраховано, %:  $C_{16}H_{16}ClN_5O_2S_2$  (409.91): C, 46.88; H, 3.93; Cl, 8.65; N, 17.09; S, 15.64. Знайдено, %: C, 46.88; H, 3.93; Cl, 8.65; N, 17.09; S, 15.64.

Кристали **3.10h** моноклінні,  $\cdot C_{16}H_{16}N_5O_2ClS_2$ , при  $-100.5^{\circ}\text{C}$   $a = 28.1635(16)$ ,  $b = 7.6948(4)$ ,  $c = 21.0063(13)$  Å,  $\beta = 127.005(5)^{\circ}$ ,  $V = 3635.4(4)$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 409.91$ ,  $Z = 8$ , просторова група  $C2/c$ ,  $d_{розрах.} = 1.498$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{MoK}_{\alpha}) = 0.462$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1696$ . Параметри елементарної комірки та інтенсивності 24527 відбиттів (3212 незалежних,  $R_{int} = 0.0517$ ) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK $_{\alpha}$  випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор,  $\omega$ -сканування,  $2\theta_{макс} = 50^{\circ}$ ). Структура розшифрована прямим методом в програмі OLEX2 [111] з модулями програм SHELXT [112] та SHELXL [113]. Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені по моделі “вершника” з  $U_{ізо} = nU_{екв}$  неводневого атома, зв’язаного с даним водневим ( $n=1.5$  для метильних груп та  $n=1.2$  для інших атомів водню). Атом Гідрогена аміногрупи уточнені в ізотропному наближенні. Структура уточнена за  $F^2$  повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до  $wR_2 = 0.1742$  на основі 3212 відбиттів ( $R_1 = 0.0602$  на основі 2590 відбиттів з  $F > 4\sigma(F)$ ,  $S = 1.214$ ). Координати атомів наведені в таблиці Д.1, довжини зв’язків та валентні кути - в таблицях Д.2 і Д.3 відповідно.

## ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено препаративні методи синтезу N-амідоалкілованих похідних 1,2-біс(тіокарбомойл)гідразинів і проведено низку гетероциклізацій на їх основі.

1. Показано, що N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди реагують з гідразингідратом з утворенням невідомих раніше N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідів.

2. Розроблено препаративні методи синтезу N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів шляхом взаємодії N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з тіосемікарбазидом і N-фенілгідразинкарботіоамідом.

3. Запропоновано препаративний метод синтезу N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів, який оснований на взаємодії N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з N-(2,2,2-трихлор-1-(гідразинкарботіоамідо)етил)карбоксамідами.

4. Показано, що окисна десульфуризація отриманих N-(1-(2-карбамотіоїлгідразин-1-карботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-, N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів і N,N'-(((гідразин-1,2-дикарбонотіоїл)біс(азанедііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксамідів призводить до утворення відповідних моно- та діамідоалкілованих похідних 2,5-діаміно-1,3,4-тіадіазолу.

5. Встановлено, що алкілування N-(2,2,2-трихлор-1-(2-(фенілкарбамотіоїл)гідразин-1-карботіоамідо)етил)карбоксамідів йодистим метилом призводить до утворення N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів.

6. Показано, що амідоалкілування 3-аміно-1,2,4-тріазолу проходить

селективно з утворенням N-(1-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.

7. Розроблено препаративний метод синтезу похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу на основі реакції N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(R-аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)- і N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(метилтіо)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)-аміно)етил)карбоксамідів з морфоліном.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hassan A.A. Chemistry and heterocyclization of dithiobiurea and thioureidoalkylthiourea. / A.A. Hassan, E.M. El-Sheref. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2010. – 47(4). – P.764–784. <https://doi.org/10.1002/jhet.406>
2. Rastogi R.B. Synthesis of Triphenyltin (IV) and Dibutyltin (IV) Complexes of 1-Aryl-2,5-dithiohydrazodicarbonamides and Their Characterization. / R.B. Rastogi, K. Singh, V. Jaiswal. // Journal of Applied Chemistry. – 2014. – P.1–5. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/529764>
3. Matesanz A.I. Synthesis and crystal structure of a novel ruthenium(II) complex with in situ generated dithiobiurea ligand. / A.I. Matesanz, C. Hernández, J. Perles, P. Souza. // Journal of Organometallic Chemistry. – 2016. – 804. – P.13–17. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2015.12.035>
4. Szécsényi K.M. Synthesis and characterisation of a novel polymeric Cd complex, catena-( $\mu$ -thio)[bis(N-phenylthiourea) bis(dimethylsulphoxide) dichlorocadmium(II). / K.M. Szécsényi, V.M. Leovac, I.R. Evans. // Journal of Coordination Chemistry. – 2006. – 59(5). – P.523–530. <https://doi.org/10.1080/00958970500171240>
5. Prasad S. Synthetic and biocidal studies on the complexes of 1-aryl-2,5-dithiohydrazodicarbonamide with Co(II), Cu(II), and Zn(II). / S. Prasad, A. Bhattacharya, V.K. Verma, S. Jayanti, D.C. Rupainwar. // Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry. – 1992. – 22(5). – P.489–507. <https://doi.org/10.1080/15533179208020225>
6. Prasad K.S. Novel organotin(IV)-Schiff base complexes: synthesis, characterization, antimicrobial activity, and DNA interaction studies. / K.S. Prasad, L.S. Kumar, M. Prasad, H.D. Revanasiddappa. // Bioinorganic Chemistry and Applications. – 2010. – 2010. – P.1–9. <https://doi.org/10.1155/2010/854514>
7. Herrero J.M. Dithiobiureas Palladium(II) complexes' studies: From their synthesis to their biological action. / J.M. Herrero, D. Fabra, A.I. Matesanz, C.

- Hernández, I. Sánchez-Pérez, A.G. Quiroga. // *Journal of inorganic biochemistry.* – 2023. – 246. – P.112261. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2023.112261>
8. Singh M.M. Thiosemicarbazide, phenyl isothiocyanate and their condensation product as corrosion inhibitors of copper in aqueous chloride solutions. / M.M. Singh, R.B. Rastogi, B.N. Upadhyay, M. Yadav. // *Materials Chemistry and Physics.* – 2003. – 80(1). – P.283–293. [https://doi.org/10.1016/S0254-0584\(02\)00513-8](https://doi.org/10.1016/S0254-0584(02)00513-8)
9. Rastogi R.B. Inhibition of corrosion of mild steel by 1-aryl-2,5-dithiohydrazodicarbonamides and their molybdenum and tungsten complexes in 0.1 N sulphuric acid. / R.B. Rastogi, M.M. Singh, M. Yadav. // *Bulletin of Electrochemistry.* – 2004. – 20. – P.19–24.
10. Rastogi R.B. Application of molybdenum complexes of 1-aryl-2,5-dithiohydrazodicarbonamides as extreme pressure lubricant additives. / R.B. Rastogi, M. Yadav, A. Bhattacharya. // *Wear.* – 2002. – 252(9–10). – P.686–692. [https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(01\)00878-X](https://doi.org/10.1016/S0043-1648(01)00878-X)
11. Firdausiah S. Synthesis, structural elucidation and antioxidant study of Ortho-substituted N,N'-bis(benzamidothiocarbonyl)hydrazine derivatives. / S. Firdausiah, S.A. Hasbullah, B.M. Yamin. // *Journal of Physics: Conference Series.* – 2018. – 979. – P.012010. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/979/1/012010>
12. Odame F. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Some Dithiourea Derivatives. / F. Odame, E. Hosten, J. Krause, M. Isaacs, H. Hoppe, S.D. Khanye, Y. Sayed, C. Frost, K. Lobb, Z. Tshentu. // *Acta Chimica Slovenica.* – 2020. – 67(3). – P.764–777.
13. Hunton P. The Use of an Anti-Fertility Compound to Delay Sexual Maturity in the Fowl. / P. Hunton, A.H. Sykes. // *Poultry Science.* – 1964. – 43(6). – P.1609–1610. <https://doi.org/10.3382/ps.0431609>
14. Singh M.S. Methallibure inhibition of testicular and seminal vesicle activity in catfish, *Clarias batrachus* (Linn.): a study correlating changes in serum sex steroid profiles. / M.S. Singh, K.P. Joy. // *Acta biologica Hungarica.* – 2000. – 51(1). – P.45–53.
15. Audrieth L.F. Hydrazine Derivatives of the Carbonic and Thiocarbonic Acids. I.

The Preparation and Properties of Thiocarbohydrazide. / L.F. Audrieth, E.S. Scott, P.S. Kippur. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1954. – 19(5). – P.733–741.

<https://doi.org/10.1021/jo01370a006>

16. Song, J. Production of N,N'-bis-(thiocarbamyl)-hydrazine from thiosemicarbazide: pat. U.S. Patent 3033901A; filed 08.05.1962; date of patent 08.05.1962.

17. Desai H.R. Synthesis and dyeing performance of some novel disperse dyes based on 1,3,4-thiadiazole moiety. / H.R. Desai, P. Naik. // *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*. – 2019. – 6(6). – P.164–170.

<https://www.jetir.org/papers/JETIR1908487.pdf>

18. Dawood K.M. Bis-thiourea Derivatives and Their Utility in Synthesis of Mono-heterocyclic, Bis-heterocyclic, and Fused Heterocyclic Systems. / K.M. Dawood. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2019. – 56(6). – P.1701–1721.

<https://doi.org/10.1002/jhet.3540>

19. Hossain G.M.G. Synthesis and Characterization of N<sup>1</sup>-Phenylhydrazine-1,2-bis-(carbothioamide) and Its Evaluation for Antimicrobial, Antioxidant, and Brine Shrimp Lethality Bioassay. / G.M.G. Hossain, M.M. Abedin, S.C. Bachar. // *Organic Chemistry International*. – 2012. – 2012. – P.1–6. <https://doi.org/10.1155/2012/278741>

20. Altland H.W. Cyclization of 1-substituted-3-thiosemicarbazides to triazole derivatives under alkaline conditions. / H.W. Altland, P.A. Graham. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1978. – 15(3). – P.377–384.

21. Lin Q. Novel and Efficient Cyclization Procedure for the Synthesis of 2,5-Di-substituted-1,3,4-thiadiazoles Without Using Any Ring-Closing Reagents. / Q. Lin, Y.-M. Zhang, M.-L. Li, T.-B. Wei. // *Synthetic Communications*. – 2012. – 42(22). – P.3251–3260. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.548891>

22. Freund M. Ueber einige Derivate des Triaeols. / M. Freund, S. Wischewinsky. // *Chemische Berichte*. – 1893. – 26(3). – P.2877–2881.

23. Guin S. Desulfurization Strategy in the Construction of Azoles Possessing Additional Nitrogen, Oxygen or Sulfur using a Copper(I) Catalyst. / S. Guin, S.K. Rout, A. Gogoi, S. Nandi, K.K. Ghara, B.K. Patel. // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012. – 354(14–15). – P.2757–2770. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200408>

24. Kumar V. Synthesis of Some 6-Arylamino-3-amino-1,2,4,5-dithiadiazines. / V. Kumar, P. Singh, R.S. Singh. // *Heterocycles*. – 1988. – 27(10). – P.2373. <https://doi.org/10.3987/com-88-4617>
25. Hu Y. 1,3,4-Thiadiazole: synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry. / Y. Hu, C.Y. Li, X.M. Wang, Y.H. Yang, H.L. Zhu. // *Chemical Reviews*. – 2014. – 114(10). – P.5572–5610. <https://doi.org/10.1021/cr400131u>
26. Adediji J.F. Novel mixed ligand of 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole schiff base incorporating benzoic acid: Synthesis and antimicrobial activity. / J.F. Adediji, M.A. Adebayo, Y.O. Ajayi, L.A. Yusuf. // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2012. – 4(3). – P.1501–1504.
27. Yella R. Tandem regioselective synthesis of tetrazoles and related heterocycles using iodine. / R. Yella, N. Khatun, S.K. Rout, B.K. Patel. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2011. – 9(9). – P.3235–3245. <https://doi.org/10.1039/c0ob01007c>
28. Chaudhari P.S. o-Iodoxybenzoic Acid Mediated Oxidative Desulfurization Initiated Domino Reactions for Synthesis of Azoles. / P.S. Chaudhari, S.P. Pathare, K.G. Akamanchi. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – 77(8). – P.3716–3723. <https://doi.org/10.1021/jo2025509>
29. Patel K.N. A Novel Strategy for the Construction of Azole Heterocycles via an Oxidative Desulfurization Approach Using Iodobenzene and Oxone®. / K.N. Patel, N.C. Jadhav, P.B. Jagadhane, V.N. Telvekar. // *Synlett*. – 2012. – 23(13). – P.1970–1972. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290439>
30. Halimehjani A.Z. Dithiocarbamates as an Efficient Intermediate for the Synthesis of Symmetrical Substituted 2,5-Diamino-1,3,4-thiadiazoles in Water. / A.Z. Halimehjani, A. Ashouri, K. Marjani. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2012. – 49(4). – P.939–942. <https://doi.org/10.1002/jhet.871>
31. Luo Y. Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole derivatives bearing 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine moiety. / Y. Luo, S. Zhang, Z.J. Liu, W. Chen, J. Fu, Q.F. Zeng, H.L. Zhu. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – 64. – P.54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.014>

32. Okawara T. A new route to 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles from 1-acyl-bithiourea. / T. Okawara, Y. Tateyama, T. Yamasaki, M. Furukawa. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1988. – 25(4). – P.1071–1075. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570250405>
33. Sayed A.R. Recent progress of synthesis of new arylazoazoles based on bis(carbothioamides). / A.R. Sayed, S.H. Ali, Y.S. Al-Faiyz. // *Synthetic Communications*. – 2019. – 49(22). – P.3210–3217. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1661482>
34. Lee B.W. [5,5] Sigmatropic shift of N-phenyl-N'-(2-thiazolyl)hydrazines and N,N'-bis(2-thiazolyl)hydrazines into 2-amino-5-(p-aminophenyl)thiazoles and 5,5'-bis-(2-aminothiazole) derivatives. / B.W. Lee, S.D. Lee. // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – 41(20). – P.3883–3886. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00493-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00493-7)
35. Yan Z. Synthesis and properties of azothiazole based  $\pi$ -conjugated polymers. / Z. Yan, B. Sun, C. Guo, Y. Li. // *Journal of Materials Chemistry C*. – 2014. – 2(34). – P.7096–7103. <https://doi.org/10.1039/c4tc00809j>
36. Aly A.A. Reaction of N,N-Disubstituted Hydrazinecarbothioamides with 2-Bromo-2-Substituted Acetophenones. / A.A. Aly, A.A. Hassan, E.S.S.M. AbdAl-Latif, M.A.A. Ibrahim, S. Brase, M. Nieger. // *Arkivoc*. – 2018. – 2018(3). – P.102–111. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.385>
37. Sayed A.R. Synthesis of 1,3,4-thiadiazines, bis-1,3,4-thiadiazoles, [1,2,4]triazino[3,4-b][1,3,4]thiadiazine, thiazolines from carbonthioic dihydrazide. / A.R. Sayed. // *Tetrahedron*. – 2012. – 68(13). – P.2784–2789. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.02.011>
38. Abd El-Lateef H.M. Synthesis and study of poly[(hydrazinylazo)]thiazoles as potent corrosion inhibitors for cast iron-carbon alloy in molar HCl: A collective computational and experiential methods. / H.M. Abd El-Lateef, A.R. Sayed, S.M. Gomha, E.M. Bakir, K. Shalabi. // *Journal of Molecular Liquids*. – 2021. – 337. – P.116555. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116555>
39. Chavan S.A. Synthesis and characterization of N-glucosylated dithiadiazepine derivatives through carbon-sulfur bond formation. / S.A. Chavan, A.G. Ulhe, B.N.

Berad. // Heterocyclic Communications. – 2015. – 21(5). – P.269–272.

<https://doi.org/10.1515/hc-2015-0093>

40. Hassan A.A. Synthesis of Thiadiazine, Imidazothiadiazole, Diazospiroundecatetraene and Spirothiadiazolopyrimidinocyclohexadiene Derivatives from 2,5-Dithiobiureas. / A.A. Hassan, A.A. Aly, E.M. El-Sheref. // Journal of Chemical Research. – 2008. – 2008(1). – P.9–15.

<https://doi.org/10.3184/030823408X284503>

41. Hassan A.A. Ethenetetracarbonitrile and Heterocyclization of Symmetrical Dithiobiurea as well as Thioureidoethylthiourea Derivatives. / A.A. Hassan, A.F. Mourad, K.M. El-Shaieb, A.H. Abou-Zied. // Zeitschrift für Naturforschung B. – 2004. – 59(8). – P.910–916. <https://doi.org/10.1515/znb-2004-0807>

42. Hassan A.A. Nucleophilic reactions of 1-substituted-2,5-dithiobiureas with chlorinated benzo- and naphthoquinones as well as (1,3-dioxo-2,3-dihydro-1(H)-inden-2-ylidene)propanedinitrile. / A.A. Hassan, A.A. Aly, E.M. El-Sheref. // Arcivok. – 2007. – 2007(14). – P.229–244. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.e22>

43. Hassan A.A. Synthesis of Oxa-aza- and Bis-oxathiaaza[3.3.3]propellanes from Dicyanomethylene-1,3-indanedione and 2,5-Dithiobiureas. / A.A. Hassan, N.K. Mohamed, M.M. Makhlouf, S. Bräse, M. Nieger. // Synthesis. – 2015. – 47(19). – P.3036–3042. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380447>

44. Aly A.A. 1,3,4-Thiadiazoles and 1,3-thiazoles from one-pot reaction of bithioureas with 2-(bis(methylthio)methylene)malononitrile and ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate. / A.A. Aly, A.A. Hassan, S. Bräse, M.A.A. Ibrahim, E.S.M. Abd Al-Latif, E. Spuling, M. Nieger. // Journal of Sulfur Chemistry. – 2017. – 38(1). – P.69–75. <https://doi.org/10.1080/17415993.2016.1237637>

45. Hassan A.A. 1,3,4-Thiadiazole, 1,3,4-thiadiazine, 1,3,6-thiadiazepane and quinoxaline derivatives from symmetrical hydrazine-1,2-dicarbothioamide as well as N,N''-ethane-1,2-diylbis(thiourea) derivatives. / A.A. Hassan, A.F. Mourad, K.M. El-Shaieb, A.H. Abou-Zied. // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2006. – 43(2). – P.471–475. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570430232>

46. Ibrahim Y.R. Synthesis of imidazo- and pyrazolothiadiazoles from dithiobiureas

- and dimethyl ethylenedicarboxylate. / Y.R. Ibrahim. // Journal of Chemical Research. – 2009. – 2009(10). – P.602–606. <https://doi.org/10.3184/030823409X12510192920270>
47. Hassan A.A. Reactions of Dimethyl Acetylenedicarboxylate with 2,5-Dithiobiurea Derivatives. / A.A. Hassan, N.K. Mohamed, M.M. Makhlof, S. Bräse, M. Nieger. // Synthesis. – 2014. – 46(22). – P.3097–3102. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378551>
48. Ševčík R. New condensed nitrogen–phosphorus heterocycles. / R. Ševčík, J. Příhoda, M. Nečas. // Polyhedron. – 2017. – 124. – P.96–103. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2016.12.036>
49. Драч, Б. С. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов [Текст] / Б. С. Драч, В. С. Броварец, О. Б. Смолий - Киев: Наукова думка. – 1992. – 175 с.
50. Броварец, В. С. Синтезы азотистых гетероциклов на основе  $\alpha$ -галогеналкиламидов [Текст] / В. С. Броварец, В. С. Зябрев - Saarbrücker: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG. – 2012. – 190 с.
51. Pokotylo I.O. Solvent-free synthesis and spectral characteristics of N-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)carboxamides / I.O. Pokotylo, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Chemical Data Collections. – 2018. – 15-16. – P.62–66. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2018.04.002>
52. Pokotylo I.O. A New Approach to the Synthesis of 4H-1,3,5-Oxadiazine Derivatives. / I.O. Pokotylo, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Biointerface Research in Applied Chemistry. – 2023. – 13(4). – P.1–11. <https://doi.org/10.33263/BRIAC134.379>].
53. Zadorozhnii P.V. Synthesis and spectral characteristics of N-(1-([1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-ylamino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides / P.V. Zadorozhnii, I.O. Pokotylo, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // Heterocyclic Communications. – 2019. – 25(1). – P.130–137. <https://doi.org/10.1515/hc-2019-0020>
54. Zadorozhnii P.V. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles based on N-(isothiocyanatoalkyl)carboxamides / P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V.

Kharchenko // In *Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology*, Novikov, V. P., Ed. Lviv Polytechnic Publishing House: Lviv, 2015; P.212–219.

55. Zadorozhnii P.V. A new method for the synthesis of 4H-1,3,5-oxadiazine derivatives / P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, I.O. Pokotylo, A.V. Kharchenko // *Heterocyclic Communications*. – 2017. – 23(5). – P.369–374. <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0083>

56. Lominoga E.R. Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-N-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)-acetamide / E.R. Lominoga, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kobets, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Engineering Proceedings*. – 2023. – 56. – P.195. <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15324>

57. Zadorozhnii P. The molecular structure N-{2,2,2-trichloro-1-[(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]ethyl}acet- and thioacetamide / P. Zadorozhnii, V. Kiselev, A. Krvavych, V. Novikov, A. Kharchenko // *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. – 2015. – 6(2). – P.689–695.

58. Задорожній П.В. Амідоалкільовані похідні 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу / П.В. Задорожній, В.В. Кисельов, С.Ю. Черноус, О.В. Харченко // *Питання хімії та хімічної технології*. – 2012. – №6. – С.30–32.

59. Зябрев, В.С. 1-Арил-3-изотиоцианато-1-метокси-4,4,4-трихлор-2-азабутены-1 – новые реагенты для гетероциклизации / В.С. Зябрев, В.В. Киселев, А.В. Харченко, Б.С. Драч // *Укр. Хім. Журнал*. – 1994. – Т.60. – №12. – С.854–858.

60. Scammels P.J. The synthesis of the novel adenosine agonists, exo- and endo-N6-(5,6-epoxynorborn-2-yl)adenosine / P.J. Scammels, S.P. Baker, L. Bellardinelli, R.A. Olsson, R.A. Russell, D.M.J. Wright // *Tetrahedron*. – 1996. – 52(13). – P. 4735–4744. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00144-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00144-5)

61. Aly A.A. Hydrazinecarbothioamide group in the synthesis of heterocycles / A.A. Aly, A.B. Brown, T.I. El-Emary, A.M. Mohamed Ewas, M. Ramadan // *ARKIVOC*. – 2009. – 2009(1). – P.150–197. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0010.106>

62. Metwally M.A. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions / M.A. Metwally, S. Bondock, H. El-Azap, E.E.M. Kandeel // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2011. – 32(5). – P.489–519. <http://doi.org/10.1080/17415993.2011.601869>
63. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*. – 2007. – 64(1). – P.112–122. <https://doi.org/10.1107/s0108767307043930>
64. Huang H. A Series of  $\alpha$ -Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazones Inhibit Topoisomerase II $\alpha$  Catalytic Activity / H. Huang, Q. Chen, X. Ku, L. Meng, L. Lin, X. Wang, C. Zhu, Y. Wang, Z. Chen, M. Li, H. Jiang, K. Chen, J. Ding, H. Liu // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – 53(8). – P. 3048–3064. <https://doi.org/10.1021/jm9014394>
65. Hekal M.H. New 1,3,4-thiadiazoles as potential anticancer agents: pro-apoptotic, cell cycle arrest, molecular modelling, and ADMET profile. / M.H. Hekal, P.S. Farag, M.M. Hemdan, A.A. El-Sayed, A.I. Hassaballah, W.M. El-Sayed. // *RSC Advances*. – 2023. – 13(23). – P.15810–15825. <https://doi.org/10.1039/D3RA02716C>
66. Pokotylo, I.O. Some New Heterocyclisations Based on N-(2,2-dichloro-1-isothiocyanatoethyl)benzamide Derivatives [Text] / I.O. Pokotylo, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Acta Chem. Iasi*. – 2019. – Vol. 27, №1. – P.65-72.
67. Zadorozhnii P.V. Molecular docking studies of N-(((5-Aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)amino)methyl)- and N-(2,2,2-trichloro-1-((5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-amino)ethyl)carboxamides as potential inhibitors of GSK-3 $\beta$ . / P.V. Zadorozhnii, I.O. Pokotylo, V.V. Kiselev, O.V. Okhtina, A.V. Kharchenko. // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2019. – 12(2). – P.523–530. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00092.1>
68. Zadorozhnii P.V. Synthesis and mass spectrometric fragmentation pattern of 6-(4-chlorophenyl)-N-aryl-4-(trichloromethyl)-4H-1,3,5-oxadiazin-2-amines. / P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, I.O. Pokotylo, O.V. Okhtina, A.V. Kharchenko. // *Heterocyclic Communications*. – 2018. – 24(5). – P.273–278. <https://doi.org/10.1515/hc-2018-0082>
69. Zadorozhnii P.V. Synthesis, spectral characteristics, and molecular structure of 2-

(2,4-dichlorophenyl)-6-(2-methoxybenzyl)-4-(trichloromethyl)-4H-1,3,5-oxadiazine. / P.V. Zadorozhnyi, V.V. Kiselev, O.O. Hrek, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina. // Structural Chemistry. – 2022. – 33. – P.2127–2132. <https://doi.org/10.1007/s11224-022-02024-9>

70. Gummidi L. Multicomponent Reaction for the Synthesis of New 1,3,4-Thiadiazole-Thiazolidine-4-One Molecular Hybrids as Promising Antidiabetic Agents through  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase Inhibition. / L. Gummidi, N. Kerru, O. Ebenezer, P. Awolade, O. Sanni, M.S. Islam, P. Singh. // Bioorganic Chemistry. – 2021. – 115. – P.105210. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105210>

71. Khan I. Synthesis of Benzimidazole Based Thiadiazole and Carbohydrazide Conjugates as Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Inhibitors with anti-Depressant Activity. / I. Khan, M.A. Tantray, H. Hamid, M.S. Alam, A. Kalam, A. Dhulap. // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2016. – 26. – P.4020–4024. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.084>

72. Khan Y. Benzothiazole-Based 1,3,4-Thiadiazole Hybrids Derivatives as Effective Inhibitors of Urease and Thymidine Phosphorylase: Synthesis, in Vitro and in Silico Approaches. / Y. Khan, W. Rehman, R. Hussain, S. Khan, A. Maalik. // Journal of Molecular Structure. – 2023. – 1291. – P.135945. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135945>

73. Hussain R. Development of promising acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: Synthesis, in vitro and in silico approaches of pyridine derived fused bis-oxadiazole and bis-thiadiazole derivatives. / R. Hussain, S. Khan, Y. Khan, T. Iqbal, S. Anwar, T. Aziz, M. Alharbi. // Journal of Molecular Structure. – 2024. – 138228. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138228>.

74. Wu Z. Design, Synthesis, Antibacterial Activity, and Mechanisms of Novel 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Containing an Amide Moiety. / Z. Wu, J. Shi, J. Chen, D. Hu, B. Song. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2021. – 69. – P.8660–8670. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c01626>

75. Kumar D. Emerging Synthetic Strategies and Pharmacological Insights of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives: A Comprehensive Review. / D. Kumar, N. Aggarwal, V.

- Kumar, H. Chopra, R.K. Marwaha, R. Sharma. // *Future Medicinal Chemistry*. – 2024. – 16. – P.563–581. <https://doi.org/10.4155/fmc-2023-0203>
76. Mittal R.K. 1,3,4-Thiadiazole: A Versatile Scaffold for Drug Discovery. / R.K. Mittal, R. Mishra, V. Sharma, I. Mishra. // *Letters in Organic Chemistry*. – 2024. – 21. – P.400–413. <https://doi.org/10.2174/0115701786274678231124101033>
77. Davinder K. Mechanism-Based Approaches of 1,3,4 Thiadiazole Scaffolds as Potent Enzyme Inhibitors for Cytotoxicity and Antiviral Activity. / K. Davinder, K. Harsh, K. Virender, D. Aakash, S. Aastha, G.M. Minakshi, M. Rakesh. // *Medicinal Drug Discovery*. – 2023. – 17. – P.100150. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2022.100150>
78. Jain A.K. 1,3,4-Thiadiazole and Its Derivatives: A Review on Recent Progress in Biological Activities. / A.K. Jain, S. Sharma, A. Vaidya, V. Ravichandran, R.K. Agrawal. // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2013. – 81. – P.557–576. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12125>
79. Schenone S. New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives Endowed with Analgesic and anti-Inflammatory Activities. / S. Schenone, C. Brullo, O. Bruno, F. Bondavalli, A. Ranise, W. Filippelli, B. Rinaldi, A. Capuano, G. Falcone. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – 14. – P.1698–1705. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.064>
80. Shkair A.M.H. Molecular Modeling, Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1,3,4-Thiadiazoles as anti-Inflammatory and Analgesic Agents. / A.M.H. Shkair, A.K. Shakya, N.M. Raghavendra, R.R. Naik. // *Medicinal Chemistry*. – 2016. – 12. – P.90–100. <https://doi.org/10.2174/1573406411666150608102236>
81. Anthwal T. 1,3,4-Thiadiazole Scaffold: As anti-Epileptic Agents. / T. Anthwal, S. Nain. // *Frontiers in Chemistry*. – 2021. – 9. – P.671212. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.671212>
82. Ergena A. Synthesis and Diuretic Activity of Substituted 1,3,4-Thiadiazoles. / A. Ergena, Y. Rajeshwar, G. Solomon. // *Scientifica (Cairo)*. – 2022. – 2022. – P.3011531–3011539. <https://doi.org/10.1155/2022/3011531>
83. Kumar H. Synthesis, in-vitro  $\alpha$ -glucosidase inhibition and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole-5,6-diphenyl-1,2,4-triazine hybrids: potential leads in the

- search of new antidiabetic drugs. / H. Kumar, M. Dhameja, S. Kurella, A. Uma, P. Gupta. // *Journal of Molecular Structure*. – 2023. – 1273. – P.134339. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134339>
84. Mohamed A.E. A novel 1,3,4-thiadiazole modified chitosan: synthesis, characterization, antimicrobial activity, and release study from film dressings. / A.E. Mohamed, W.E. Elgammal, A.M. Dawaba, A.G. Ibrahim, A. Fouda, S.M. Hassan. // *Applied Biological Chemistry*. – 2022. – 65(54). – P.1–18. <https://doi.org/10.1186/s13765-022-00725-7> )
85. Weinreb S.M. N-Acyl imines and related hetero dienes in [4+2]-cycloaddition reactions. / S.M. Weinreb, P.M. Scola. // *Chemical Reviews*. – 1989. – 89(7). – P.1525–1534. <https://doi.org/10.1021/cr00097a008>
86. Zadorozhnii P.V. Synthesis of (Z)-N,3-dicyclohexyl-6-substituted-4-(trichloromethyl)-3,4-dihydro-2H-1,3,5-oxadiazin-2-imines via [4+2] hetero Diels-Alder reaction: their spectral characteristics and molecular structure. / P.V. Zadorozhnii, I.O. Pokotylo, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko. // *Chemical Data Collections*. – 2023. – 48. – P.101093. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2023.101093>.
87. Mantina M. Consistent van der Waals radii for the whole main group. / M. Mantina, A.C. Chamberlin, R. Valero, C.J. Cramer, D.G. Truhlar. // *Journal of Physical Chemistry A*. – 2009. – 113(19). – P.5806–5813. <https://doi.org/10.1021/jp8111556>
88. Nasri S. Strategies for synthesis of 1,2,4-triazole-containing scaffolds using 3-amino-1,2,4-triazole. / S. Nasri, M. Bayat, K. Kochia. // *Molecular Diversity*. – 2022. – 26. – P.717–739. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10197-4>
89. Tian G. Recent advances in 1,2,3- and 1,2,4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: a critical review. / G. Tian, Q. Song, Z. Liu, J. Guo, S. Cao, S. Long. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – 259. – P.115603. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115603>
90. El-Sebaey S.A. Recent advances in 1,2,4-triazole scaffolds as antiviral agents. / S.A. El-Sebaey. // *ChemistrySelect*. – 2020. – 5. – P.11654–11680. <https://doi.org/10.1002/slct.202002830>.
91. Khan B. Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of

1,2,4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandin-endoperoxide synthase. / B. Khan, A. Naiyer, F. Athar, S. Ali, S.C. Thakur. // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2021. – 39(2). – P.457–475. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1711193>.

92. Rathod B. Synthetic and Medicinal Perspective of 1,2,4-triazole as Anticancer agents. / B. Rathod, K. Kumar. // *Chemistry & Biodiversity*. – 2022. – 19(11). – P.e202200679. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200679>.

93. Paruch K. Effect of linker elongation on the VGSC affinity and anticonvulsant activity among 4-alkyl-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. / K. Paruch, B. Kaproń, J.J. Łuszczki, A. Paneth, T. Plech. // *Molecules*. – 2023. – 28(13). – P.5287. <https://doi.org/10.3390/molecules28135287>.

94. Kaproń B. 1,2,4-triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy. / B. Kaproń, R. Czarnomysy, M. Wysokiński, R. Andrys, K. Musilek, A. Angeli, C.T. Supuran, T. Plech. // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2020. – 35(1). – P.993–1002. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1748026>.

95. Abdelli A. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: synthesis, reactivity and biological activities. / A. Abdelli, S. Azzouni, R. Plais, A. Gaucher, M.L. Efrit, D. Prim. // *Tetrahedron Letters*. – 2021. – 86. – P.153518. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518>.

96. Azim T. An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives. / T. Azim, M. Wasim, M.S. Akhtar, I. Akram. // *BMC Complementary Medicine and Therapies*. – 2021. – 21(304). – P.1–15. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>.

97. Verma K.K. Screening of some novel 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones for anticonvulsant activity. / K.K. Verma, U.K. Singh, J. Jain. // *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. – 2020. – 20(1). – P.41–48. <https://doi.org/10.2174/1871524919666191209103003> )

98. Zadorozhnii P.V. New 2,2-dichloroacetamidines with heterocyclic fragments. / P.V. Zadorozhnii, I.O. Pokotylo, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko. // *Chemical Science*

- Transactions. – 2016. – 5(4). – P.1056–1062. <https://doi.org/10.7598/cst2016.1310>
99. Задорожній П.В. N-Гетарил-2,2-дихлорацетамідини [Текст] / П.В. Задорожній, В.В. Кисельов, О.В. Харченко. // Вісник Дніпропетровського університету. Серія Хімія. – 2014. – Т.22, №2. – С.31–38.
100. Lukashuk O.I. Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis. / O.I. Lukashuk, E.R. Abdurakhmanova, K.M. Kondratyuk, O.V. Golovchenko, K.V. Khokhlov, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar. // RSC Advances. – 2015. – 5(15). – P.11198–11206. <https://doi.org/10.1039/C4RA13819H>
101. Kondratyuk K.M. Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in the preparation of phosphorylated peptidomimetics. / K.M. Kondratyuk, O.I. Lukashuk, A.V. Golovchenko, I.V. Komarov, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar. // Tetrahedron. – 2013. – 69(30). – P.6251–6261. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.017>
102. Severin O. Synthesis, characterization of novel N-(4-cyano-1,3-oxazol-5-yl)sulfonamide derivatives and in vitro screening their activity against NCI-60 cancer cell lines. / O. Severin, S. Pilyo, M. Kachaeva, V. Zhirnov, D. Hodyna, O. Bahrieieva, V. Brovarets. // ChemMedChem. – 2024. – 19(5). – P.e202300527. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202300527>
103. Черноус С.Ю. Новый підхід до синтезу похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]-тіадіазолу [Текст] / С.Ю. Черноус, О.В. Охтіна, В.В. Кисельов, О.В. Харченко // Питання хімії і хімічної технології. – 2010. – №6. – С.30–33.
104. Taflan E. Novel imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (ITD) hybrid compounds: design, synthesis, efficient antibacterial activity and antioxidant effects. / E. Taflan, H. Bayrak, M. Er, Ş. Alpay Karaoğlu, A. Bozdeveci. // Bioorganic Chemistry. – 2019. – 89. – P.102998. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102998>.
105. Er M. A novel class substituted imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: synthesis, characterization, in vitro biological activity, and potential inhibitors design studies. / M. Er, F. Ahmadov, T. Karakurt, Ş. Direkel, H. Tahtaci. // ChemistrySelect. – 2019. – 4(48). – P.14281–14290. <https://doi.org/10.1002/slct.201903886>

106. Kamal A. Synthesis of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole–chalcones as apoptosis inducing anticancer agents. / A. Kamal, V.S. Reddy, K. Santosh, G. Bharath Kumar, A.B. Shaik, R. Mahesh, S.S. Chourasiya, I.B. Sayeed, S. Kotamraju. // *MedChemComm.* – 2014. – 5(11). – P.1718–1723. <https://doi.org/10.1039/c4md00228h>.
107. Li Petri G. New imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives inhibit FAK phosphorylation and potentiate the antiproliferative effects of gemcitabine through modulation of the human equilibrative nucleoside transporter-1 in peritoneal mesothelioma. / G. Li Petri, C. Pecoraro, O. Randazzo, S. Zoppi, S.M. Cascioferro, B. Parrino, D. Carbone, B. El Hassouni, A. Cavazzoni, N. Zaffaroni, G. Cirrincione, P. Diana, G.J. Peters, E. Giovannetti. // *Anticancer Research.* – 2020. – 40(9). – P.4913–4919. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14494>.
108. Er M. Novel substituted benzothiazole and imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: synthesis, characterization, molecular docking study, and investigation of their in vitro antileishmanial and antibacterial activities. / M. Er, A. Özer, Ş. Direkel, T. Karakurt, H. Tahtaci. // *Journal of Molecular Structure.* – 2019. – 1194. – P.284–296. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.104>.
109. Patel H.M. Synthesis and antitubercular evaluation of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. / H.M. Patel, M.N. Noolvi, N.S. Sethi, A.K. Gadad, S.S. Cameotra. // *Arabian Journal of Chemistry.* – 2017. – 10(Suppl. 2). – P.S996–S1002. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.01.001>.
110. Fascio M.L. Synthesis and antiviral activity of some imidazo[1,2-*b*][1,3,4]thiadiazole carbohydrate derivatives. / M.L. Fascio, C.S. Sepúlveda, E.B. Damonte, N.B. D'Accorso. // *Carbohydrate Research.* – 2019. – 480. – P.61–66. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.05.003>.)
111. Dolomanov O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann. // *Journal of Applied Crystallography.* – 2009. – 42. – P.339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
112. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure

determination. / G.M. Sheldrick. // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances. – 2015. – 71(1). – P.3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>

113. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. / G.M. Sheldrick. // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – 2015. – 71. – P.3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>

## ДОДАТОК А

## Список публікацій за темою дисертації

1. Zadorozhnii P.V. *N*-(5-Morpholino-2-arylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)carboxamides as Potential Fer/FerT Kinase Inhibitors. Homology Modeling, Molecular Docking Studies and In Silico ADMET Profiling) / P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, **V.V. Pavlova**, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // *Biointerface Research in Applied Chemistry*. – 2021. – №6. Vol. 11. P. 14413–14432. <https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1441314432>
2. **Pavlova V.V.** Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2,4-Dichloro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-((5-(phenylamino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-amino)ethyl)benzamide / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Chemistry Proceeding*. – 2022. – №12(1). Vol. 8. P. 1–9. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13642>
3. **Pavlova V.V.** Modeling of new potential inhibitors of dihydrofolate reductase based on 1,3,4-thiadiazole amidoalkyl derivatives / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. – 2023. – №5. P. 91–97. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2023-150-5-91-97>
4. **Pavlova V.V.** Synthesis, spectral characteristics and molecular structure of *N*-(1-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Structural Chemistry*. – 2024. – №35. P. 1301–1306. <https://doi.org/10.1007/s11224-024-02282-9>
5. **Pavlova V.V.** Synthesis, spectral characteristics and molecular structure of *N*-(2,2,2-trichloro-1-(hydrazinecarbothioamido)ethyl)carboxamides/ V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Chemical Data Collections*. – 2024. – Vol. 51. P. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2024.101137>
6. **Pavlova V.V.** Synthesis and spectral characteristics of *N*-(2,2,2-trichloro-1-((5-(*R*-amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, A.B. Ryabitsky V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // *Synthetic*

<https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2422472>

7. **Pavlova V.V.** Synthesis, spectral characteristics and molecular docking studies of *N*-(2,2,2-trichloro-1-(2-(phenylcarbamothioyl)hydrazine-1-carbothioamido)ethyl)cinnamamide as a potential analog of Salubrinal / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, O.V. Okhtina, A.V. Kharchenko // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. – 2024. – №6. P. 95–100. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2024-157-6-95-100>

8. **Pavlova V.V.** Some new heterocyclisations based on *N*-(2,2-dichloro-1-isothiocyanatoethyl)benzamide derivatives / V.V. Pavlova, I.O. Pokotylo, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, O.V. Okhtina, A.V. Kharchenko // *Хімічні проблеми сьогодення: тези допов. міжнар. наук. конф. (Вінниця, 19–21 березня 2019 р.)* – Вінниця: ННІ хімії ДонНУ імені Василя Стуса, 2019. – С. 94.

9. **Pavlova V.V.** Molecular docking studies of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as potential Fer/FerT kinase inhibitors / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // *Тези допов. Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 16 квітня 2021 р.)* – Харків, 2021. – С. 33.

10. **Павлова В.В.** Синтез нових похідних *N*-(5-морфоліно-2-(ариламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іл)карбоксамідів / В.В. Павлова, П.В. Задорожній, В.В. Кисельов, О.В. Харченко // *Хімічні Каразінські читання – 2021: тези доп. XIII Всеукр. наук. конф. студентів та аспірантів, 20–21 квітня 2021 р.* – Харків, 2021. – С. 78–79.

11. **Pavlova V.V.** Synthesis of some new *N*-(5-morpholino-2-(aryl-amino)imidazo-[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)carboxamides derivatives / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko, O.V. Okhtina // *Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології: тези допов. міжнар. наук. конф. (Луцьк, 12–14 травня 2021 р.)* – Луцьк: Волинський національний університет імені Лесі Українки, 2021. – С. 21–22.

12. **Павлова В.** Нові похідні N-(5-морфоліно-2-(ариламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]-тіадіазол-6-їл)карбоксамідів / В. Павлова, П. Задорожній, В. Кисельов, О. Харченко // Актуальні проблеми хімії та хімічної технології: тези допов. наук. конф. (Київ, 30 листопада 2022 р.) – Київ: Національний університет харчових технологій, 2022. – С. 92.

13. **Pavlova V.V.** Molecular Docking Studies of 1,3,4-Thiadiazole Amidoalkyl Derivatives as Potential Inhibitors of Dihydrofolate Reductase., 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, A.A. Fedorus, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Тези допов. in Proceedings of the 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (Basel, 1–30 November 2022) – Basel, 2022.

14. **Bezuhla A.V.** Spectral characteristics and molecular structure of N-(1-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides. XI International Scientific and Practical Internet Conference for Higher Education Applicants and Young Scientists / A.V. Bezuhla, **V.V. Pavlova**, P.V. Zadorozhnii, V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Тези допов. XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «ХІМІЯ І СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ» ТОМ II (Дніпро, 06-07 грудня 2022) – Дніпро, 2022. – С. 16.

15. **Pavlova V.** Synthesis of N-(2,2,2-trichloro-1-((5-(aryl amino)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides / V. Pavlova, Zadorozhnii P., Oleshkevich I. // Тези допов. Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in english) Conference materials of the II All-Ukrainian scientific and practical conference of young scholars and students (Dnipro, May 11, 2023) – Dnipro, 2023. P. 47–48.

16. **Павлова В.В.** Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-((5-(феніламіно)-1,3,4-тіадіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів / В.В. Павлова, П.В. Задорожній, О.В. Харченко // Хімічні Каразінські читання – 2024: тези допов. XVI Всеукр. наук. конф. студентів та аспірантів (Харків, 30 квітня 2024 р.) – Харків, 2024. – С. 96.

17. **Pavlova V.V.** Synthesis and transformations of dithiobiureas with N-(2,2,2-trichloroethyl)carboxamide fragment / V.V. Pavlova, P.V. Zadorozhnii, O.V. Okhtina,

V.V. Kiselev, A.V. Kharchenko // Тези допов. XXVI Ukrainian Conference on Organic and Bioorganic Chemistry (Uzhhorod, September 16–20, 2024) – Uzhhorod, 2024. – P. 41.

## ДОДАТОК Б

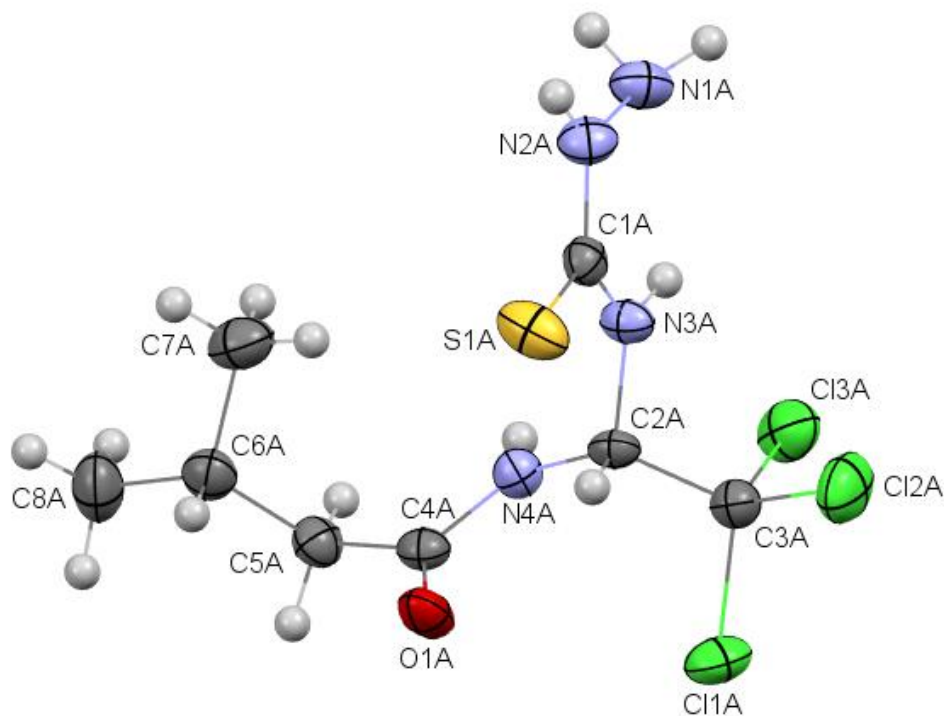
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 3-МЕТИЛ-N-(2,2,2-ТРИХЛОР-1-  
1-(ГІДРАЗИНКАРБОТІОАМІДО)ЕТИЛ)БУТАНАМІДУ **2.14a**

Рисунок 2.1 - Загальний вигляд молекули 3-метил-N-(2,2,2-трихлор-1-(гідрозинкарботіоамідо)етил)бутанаміду **2.14a** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50 %.

Таблиця Б.1 – Координати ( $\times 10^4$ ) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) у структурі **2.14a**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1A)	5474(2)	6732(2)	4913(1)	48(1)
Cl(1B)	11711(2)	3066(2)	1145(1)	55(1)
Cl(2A)	5909(2)	9628(2)	4019(1)	57(1)
Cl(2B)	10928(2)	2436(2)	3073(1)	44(1)
Cl(3A)	8137(2)	7719(2)	4686(1)	51(1)
Cl(3B)	13728(2)	2545(2)	2482(2)	62(1)
S(1A)	6070(2)	9412(2)	1240(1)	46(1)
S(1B)	11154(2)	7488(2)	615(1)	42(1)

Атом	x	y	z	U(eq)
O(1A)	5110(4)	5652(5)	2973(3)	39(1)
O(1B)	10070(4)	5701(6)	3252(4)	48(1)
N(1A)	9828(6)	9764(7)	1736(4)	41(1)
N(1B)	15071(6)	6781(8)	414(5)	49(2)
N(2A)	8637(5)	9821(5)	1277(4)	36(1)
N(2B)	13770(5)	7407(6)	268(4)	39(1)
N(3A)	7708(5)	8527(5)	2632(3)	30(1)
N(3B)	13010(5)	5565(5)	1411(4)	34(1)
N(4A)	7137(5)	6190(5)	3306(3)	30(1)
N(4B)	12246(5)	5143(5)	2981(4)	32(1)
C(1A)	7543(6)	9241(6)	1746(4)	29(1)
C(1B)	12720(6)	6783(6)	778(4)	31(1)
C(2A)	6755(5)	7623(6)	3220(4)	27(1)
C(2B)	12043(6)	4874(6)	2126(4)	30(1)
C(3A)	6576(6)	7920(6)	4159(4)	33(1)
C(3B)	12106(6)	3295(6)	2207(4)	34(1)
C(4A)	6292(6)	5316(6)	3103(4)	30(1)
C(4B)	11254(6)	5683(6)	3444(4)	35(1)
C(5A)	6929(6)	3989(6)	3005(4)	34(1)
C(5B)	11664(7)	6292(7)	4183(5)	39(1)
C(6A)	7096(6)	3980(7)	1988(5)	37(1)
C(6B)	11590(7)	7880(7)	3851(5)	38(1)
C(7A)	8037(7)	5081(8)	1435(5)	49(2)
C(7B)	11755(9)	8481(9)	4644(6)	60(2)
C(8A)	7536(8)	2541(8)	1932(6)	52(2)
C(8B)	12594(8)	8455(8)	3050(6)	51(2)

Таблиця Б.2 - Довжини зв'язків (Å) у сполуці **2.14a**

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
Cl(1A)–C(3A)	1.768(6)	Cl(1B)–C(3B)	1.767(7)
Cl(2A)–C(3A)	1.763(6)	Cl(2B)–C(3B)	1.758(6)
Cl(3A)–C(3A)	1.780(6)	Cl(3B)–C(3B)	1.774(6)
S(1A)–C(1A)	1.687(6)	S(1B)–C(1B)	1.686(6)
O(1A)–C(4A)	1.225(7)	O(1B)–C(4B)	1.237(7)
N(1A)–N(2A)	1.413(8)	N(1B)–N(2B)	1.415(8)
N(2A)–C(1A)	1.328(8)	N(2B)–C(1B)	1.331(8)
N(3A)–C(1A)	1.345(7)	N(3A)–C(2A)	1.427(7)
N(3B)–C(1B)	1.349(7)	N(3B)–C(2B)	1.442(7)
N(4A)–C(2A)	1.438(7)	N(4A)–C(4A)	1.365(8)
N(4B)–C(2B)	1.429(8)	N(4B)–C(4B)	1.351(8)

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
C(2A)–C(3A)	1.533(8)	C(2B)–C(3B)	1.553(8)
C(4A)–C(5A)	1.485(8)	C(4B)–C(5B)	1.515(9)
C(5A)–C(6A)	1.542(9)	C(5B)–C(6B)	1.526(9)
C(6A)–C(7A)	1.510(9)	C(6A)–C(8A)	1.510(10)
C(6B)–C(7B)	1.518(10)	C(6B)–C(8B)	1.516(10)

Таблиця Б.3 - Валентні кути (град.) в сполуці **2.14a**

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
1	2	3	4
C(1A)–N(2A)–N(1A)	120.0(5)	C(1B)–N(2B)–N(1B)	119.8(5)
C(1A)–N(3A)–C(2A)	125.0(5)	C(1B)–N(3B)–C(2B)	122.5(5)
C(4A)–N(4A)–C(2A)	121.7(5)	C(4B)–N(4B)–C(2B)	121.9(5)
N(2A)–C(1A)–S(1A)	121.1(4)	N(2A)–C(1A)–N(3A)	115.1(5)
N(3A)–C(1A)–S(1A)	123.8(4)	N(2B)–C(1B)–S(1B)	121.1(5)
N(2B)–C(1B)–N(3B)	115.2(5)	N(3B)–C(1B)–S(1B)	123.8(4)
N(3A)–C(2A)–N(4A)	110.8(5)	N(3A)–C(2A)–C(3A)	110.1(5)
N(4A)–C(2A)–C(3A)	112.2(5)	N(3B)–C(2B)–C(3B)	109.2(5)
N(4B)–C(2B)–N(3B)	111.2(5)	N(4B)–C(2B)–C(3B)	112.6(5)
Cl(1A)–C(3A)–Cl(3A)	107.3(3)	Cl(2A)–C(3A)–Cl(1A)	109.0(3)
Cl(2A)–C(3A)–Cl(3A)	109.5(3)	C(2A)–C(3A)–Cl(1A)	110.2(4)
C(2A)–C(3A)–Cl(2A)	109.9(4)	C(2A)–C(3A)–Cl(3A)	110.8(4)
Cl(1B)–C(3B)–Cl(3B)	109.0(4)	Cl(2B)–C(3B)–Cl(1B)	108.7(3)
Cl(2B)–C(3B)–Cl(3B)	109.0(3)	C(2B)–C(3B)–Cl(1B)	109.1(4)
C(2B)–C(3B)–Cl(2B)	109.8(4)	C(2B)–C(3B)–Cl(3B)	111.1(4)
O(1A)–C(4A)–N(4A)	121.2(5)	O(1A)–C(4A)–C(5A)	123.5(6)
N(4A)–C(4A)–C(5A)	115.3(5)	O(1B)–C(4B)–N(4B)	120.9(6)
O(1B)–C(4B)–C(5B)	122.0(6)	N(4B)–C(4B)–C(5B)	117.0(5)
C(4A)–C(5A)–C(6A)	112.0(5)	C(4B)–C(5B)–C(6B)	110.9(5)
C(7A)–C(6A)–C(5A)	111.2(5)	C(8A)–C(6A)–C(5A)	110.0(6)
C(8A)–C(6A)–C(7A)	112.6(6)	C(7B)–C(6B)–C(5B)	110.5(6)
C(8B)–C(6B)–C(5B)	112.2(6)	C(8B)–C(6B)–C(7B)	111.4(6)

## ДОДАТОК В

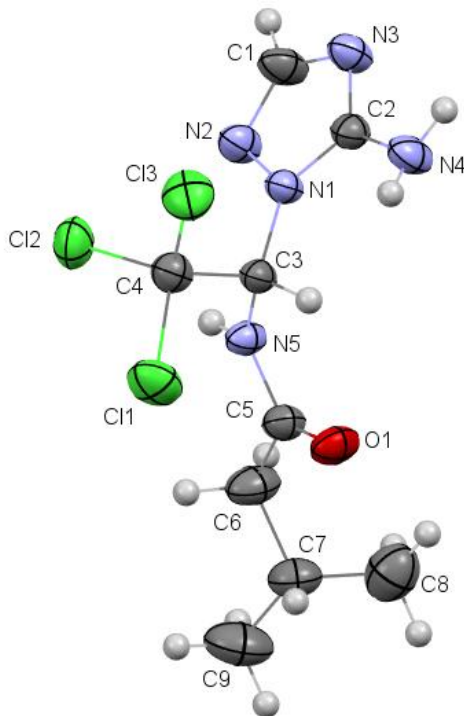
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-(1-(5-АМІНО-1Н-1,2,4-ТРИ-  
АЗОЛ-1-ЇЛ)-2,2,2-ТРИХЛОРОЕТИЛ)-3-МЕТИЛБУТАНАМІДУ **3.6b**

Рисунок 3.7 - Загальний вигляд молекули N-(1-(5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-1-їл)-2,2,2-трихлороетил)-3-метилбутанаміду **3.6b** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з ймовірністю 50%.

Таблиця В.1 – Координати ( $\times 10^4$ ) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) у структурі **3.6b**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl1	5192(1)	4462(1)	2232(1)	59(1)
Cl2	4105(1)	2849(1)	1772(1)	53(1)
Cl3	7076(1)	3227(1)	3846(1)	56(1)
O1	2746(3)	5191(1)	3998(2)	46(1)
N1	3926(3)	2981(1)	4805(2)	32(1)
N2	2926(3)	2328(1)	4338(2)	41(1)

Атом	x	y	z	U(eq)
N3	4511(3)	2120(2)	6426(3)	42(1)
N4	5844(4)	3373(2)	6833(3)	46(1)
N5	2241(3)	3921(2)	3332(2)	34(1)
C1	3339(4)	1855(2)	5352(3)	46(1)
C2	4836(3)	2841(2)	6061(3)	34(1)
C3	3922(3)	3672(2)	3999(3)	32(1)
C4	5022(4)	3542(2)	3009(3)	39(1)
C5	1793(4)	4698(2)	3343(3)	37(1)
C6	83(4)	4891(2)	2425(4)	54(1)
C7	-480(4)	5734(2)	2433(3)	49(1)
C8	-1024(5)	5904(2)	3677(4)	71(1)
C9	-1914(5)	5917(3)	1197(4)	77(1)

Таблиця В.2- Довжини зв'язків (Å) у сполуці **3.6b**

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
Cl(1)-C(4)	1.779(3)	Cl(2)-C(4)	1.766(3)
Cl(3)-C(4)	1.764(3)	O(1)-C(5)	1.224(3)
N(1)-N(2)	1.385(3)	N(1)-C(2)	1.358(4)
N(1)-C(3)	1.443(3)	N(2)-C(1)	1.305(4)
N(3)-C(1)	1.354(4)	N(3)-C(2)	1.325(4)
N(4)-C(2)	1.342(4)	N(5)-C(3)	1.433(4)
N(5)-C(5)	1.365(4)	C(3)-C(4)	1.557(4)
C(5)-C(6)	1.513(4)	C(6)-C(7)	1.497(4)
C(7)-C(8)	1.514(5)	C(7)-C(9)	1.540(5)

Таблиця В.3 - Валентні кути (град.) в сполуці **3.6b**

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
1	2	3	4
N(2)-N(1)-C(3)	121.6(2)	C(2)-N(1)-N(2)	109.3(2)
C(2)-N(1)-C(3)	129.1(2)	C(1)-N(2)-N(1)	101.2(2)
C(2)-N(3)-C(1)	102.3(2)	C(5)-N(5)-C(3)	120.2(3)
N(2)-C(1)-N(3)	117.2(3)	N(3)-C(2)-N(1)	110.0(2)
N(3)-C(2)-N(4)	125.4(3)	N(4)-C(2)-N(1)	124.6(3)
N(1)-C(3)-C(4)	111.4(2)	N(5)-C(3)-N(1)	112.4(2)
N(5)-C(3)-C(4)	111.1(2)	Cl(2)-C(4)-Cl(1)	108.04(16)

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
Cl(3)-C(4)-Cl(1)	108.41(16)	Cl(3)-C(4)-Cl(2)	109.61(17)
C(3)-C(4)-Cl(1)	108.1(2)	C(3)-C(4)-Cl(2)	112.2(2)
C(3)-C(4)-Cl(3)	110.4(2)	O(1)-C(5)-N(5)	121.8(3)
O(1)-C(5)-C(6)	124.1(3)	N(5)-C(5)-C(6)	114.0(3)
C(7)-C(6)-C(5)	115.8(3)	C(6)-C(7)-C(8)	110.2(3)
C(6)-C(7)-C(9)	110.7(3)	C(8)-C(7)-C(9)	111.2(3)

## ДОДАТОК Г

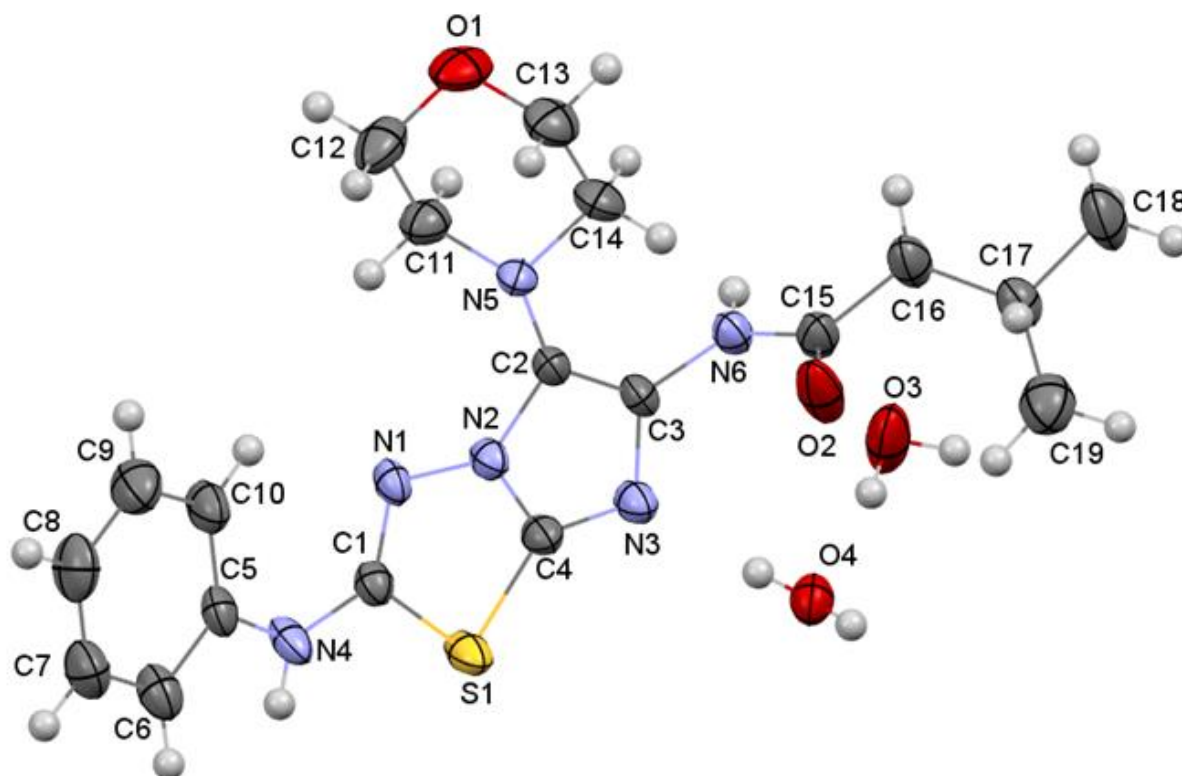
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 3-МЕТИЛ-N-(5-МОРФОЛІНО-2-(ФЕНІЛАМІНО)ІМІДАЗО[2,1-В][1,3,4]ТІАДІАЗОЛ-6-ЇЛ)БУТАНАМІДУ **3.10a**

Рисунок 3.8 - Молекулярна будова сполуки 3-метил-N-(5-морфоліно-2-(феніламіно)імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-їл)бутанаміду **3.10a** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з ймовірністю 50%.

Таблиця Г.1 – Координати ( $\times 10^4$ ) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) у структурі **3.10a**

АТОМ	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
S(1)	4351(1)	4975(1)	5655(4)	43(1)
O(1)	2062(1)	7183(2)	-898(9)	53(1)
O(2)	4420(2)	7623(2)	5088(8)	58(1)
N(1)	3270(2)	5380(2)	4375(9)	30(1)

Атом	x	y	z	U(eq)
N(2)	3694(2)	5799(2)	3442(9)	28(1)
N(3)	4619(2)	6144(2)	3012(10)	35(1)
N(4)	3306(2)	4448(2)	7090(9)	38(1)
N(5)	3078(2)	6626(2)	1592(8)	28(1)
N(6)	4425(2)	7152(2)	765(10)	31(1)
C(1)	3560(2)	4932(2)	5668(12)	30(1)
C(2)	3639(2)	6381(2)	2113(10)	27(1)
C(3)	4212(2)	6574(2)	1886(11)	31(1)
C(4)	4272(2)	5686(2)	3892(12)	32(1)
C(5)	2707(2)	4381(2)	7927(12)	33(1)
C(6)	2583(2)	3935(2)	9987(12)	43(2)
C(7)	2008(3)	3835(2)	10874(15)	55(2)
C(8)	1552(3)	4189(3)	9841(13)	55(2)
C(9)	1670(2)	4640(3)	7815(13)	52(2)
C(10)	2245(2)	4739(2)	6820(12)	45(2)
C(11)	2745(2)	6315(2)	-657(12)	40(1)
C(12)	2105(2)	6520(2)	-543(14)	54(2)
C(13)	2387(2)	7492(2)	1302(13)	48(2)
C(14)	3037(2)	7303(2)	1255(13)	42(1)
C(15)	4513(2)	7646(2)	2492(13)	38(1)
C(16)	4717(2)	8241(2)	1022(12)	44(1)
C(17)	5100(2)	8659(2)	2906(12)	38(1)
C(18)	5215(3)	9279(2)	1365(13)	64(2)
C(19)	5680(2)	8344(2)	3615(15)	59(2)
O(3)	6054(2)	7050(2)	-1580(9)	63(1)
O(4)	5821(1)	6431(2)	3537(9)	38(1)

Таблиця Г.2 - Довжини зв'язків (Å) у сполуці **3.10a**

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
S(1)–C(1)	1.779(4)	S(1)–C(4)	1.736(5)
O(1)–C(12)	1.428(5)	O(1)–C(13)	1.422(6)
O(2)–C(15)	1.228(6)	N(1)–N(2)	1.376(5)
N(1)–C(1)	1.305(5)	N(2)–C(2)	1.395(5)
N(2)–C(4)	1.336(5)	N(3)–C(3)	1.397(6)
N(3)–C(4)	1.316(5)	N(4)–C(1)	1.354(6)
N(4)–C(5)	1.408(5)	N(5)–C(2)	1.386(5)
N(5)–C(11)	1.449(6)	N(5)–C(14)	1.457(5)
N(6)–C(3)	1.423(5)	N(6)–C(15)	1.343(6)
C(2)–C(3)	1.356(6)	C(5)–C(6)	1.380(6)

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
C(5)–C(10)	1.388(6)	C(6)–C(7)	1.372(6)
C(7)–C(8)	1.361(7)	C(8)–C(9)	1.375(7)
C(9)–C(10)	1.388(7)	C(11)–C(12)	1.503(6)
C(13)–C(14)	1.515(6)	C(15)–C(16)	1.515(7)
C(16)–C(17)	1.519(6)	C(17)–C(18)	1.529(6)
C(17)–C(19)	1.503(6)	—	—

Таблиця Г.3 - Валентні кути (град.) в сполуці **3.10a**

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
1	2	3	4
C(4)–S(1)–C(1)	86.8(2)	C(13)–O(1)–C(12)	110.1(4)
C(1)–N(1)–N(2)	106.1(4)	N(1)–N(2)–C(2)	131.1(4)
C(4)–N(2)–N(1)	120.4(4)	C(4)–N(2)–C(2)	108.5(4)
C(4)–N(3)–C(3)	102.6(4)	C(1)–N(4)–C(5)	127.9(4)
C(2)–N(5)–C(11)	115.0(4)	C(2)–N(5)–C(14)	116.8(3)
C(11)–N(5)–C(14)	110.2(4)	C(15)–N(6)–C(3)	120.8(4)
N(1)–C(1)–S(1)	117.3(4)	N(1)–C(1)–N(4)	125.3(4)
N(4)–C(1)–S(1)	117.4(4)	N(5)–C(2)–N(2)	119.7(4)
C(3)–C(2)–N(2)	102.8(4)	C(3)–C(2)–N(5)	137.3(4)
N(3)–C(3)–N(6)	119.3(4)	C(2)–C(3)–N(3)	113.0(4)
C(2)–C(3)–N(6)	127.6(4)	N(2)–C(4)–S(1)	109.3(3)
N(3)–C(4)–S(1)	137.5(4)	N(3)–C(4)–N(2)	113.1(4)
C(6)–C(5)–N(4)	117.1(5)	C(6)–C(5)–C(10)	119.2(5)
C(10)–C(5)–N(4)	123.7(5)	C(7)–C(6)–C(5)	120.5(5)
C(8)–C(7)–C(6)	120.9(5)	C(7)–C(8)–C(9)	119.2(5)
C(8)–C(9)–C(10)	120.9(5)	C(5)–C(10)–C(9)	119.2(5)
N(5)–C(11)–C(12)	109.5(4)	O(1)–C(12)–C(11)	110.5(4)
O(1)–C(13)–C(14)	111.1(4)	N(5)–C(14)–C(13)	108.9(4)
O(2)–C(15)–N(6)	122.2(5)	O(2)–C(15)–C(16)	122.0(5)
N(6)–C(15)–C(16)	115.8(5)	C(15)–C(16)–C(17)	113.8(4)
C(16)–C(17)–C(18)	109.5(4)	C(19)–C(17)–C(16)	110.7(4)
C(19)–C(17)–C(18)	110.3(4)	—	—

## ДОДАТОК Д

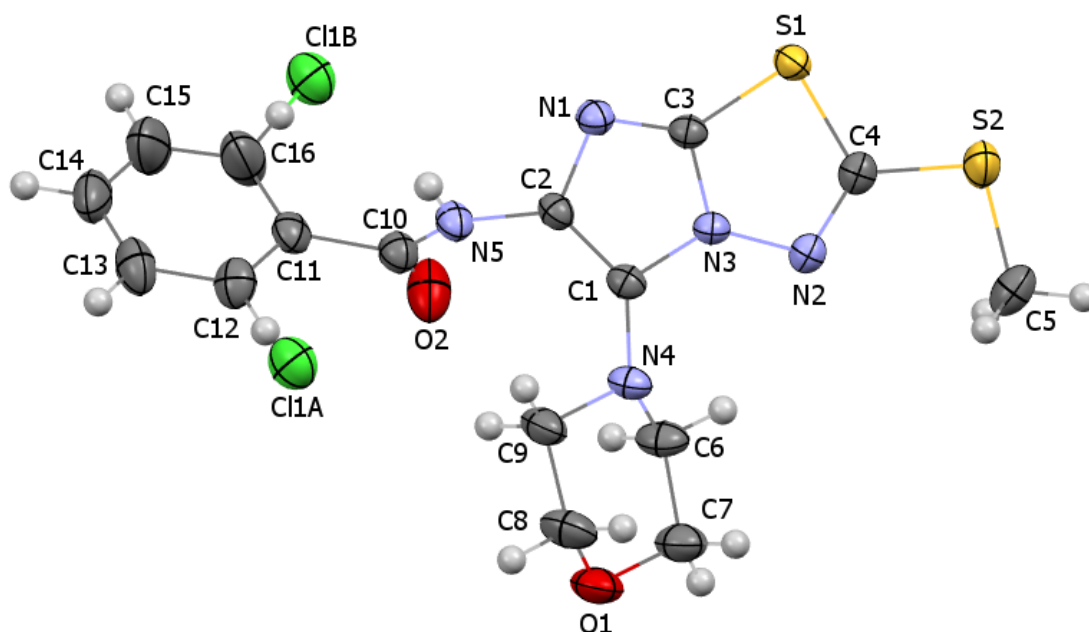
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 2-ХЛОП-N-(2-(МЕТИЛТІО)-5-МОРФОЛІНОЇМІДАЗО[2,1-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗОЛ-6-ІЛ)БЕНЗАМІДУ **3.10h**

Рисунок 3.10 - Молекулярна будова сполуки 2-хлор-N-(2-(метилтіо)-5-морфоліноїмідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іл)бензаміду **3.10h** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50 %.

Таблиця Д.1 – Координати ( $\times 10^4$ ) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) у структурі **3.10h**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
S(1)	6626(1)	1534(1)	5125(1)	31(1)
S(2)	7784(1)	-352(1)	6140(1)	42(1)
O(1)	6986(1)	-377(4)	1846(2)	47(1)
O(2)	6042(1)	4825(4)	2095(2)	55(1)
N(1)	5812(1)	2480(4)	3489(2)	29(1)
N(2)	7175(1)	277(3)	4561(2)	27(1)
N(3)	6648(1)	1043(4)	3947(2)	25(1)

Атом	x	y	z	U(eq)
N(4)	6596(1)	469(4)	2772(2)	31(1)
N(5)	5434(1)	2928(4)	2123(2)	31(1)
C(1)	6372(1)	1278(4)	3137(2)	26(1)
C(2)	5869(1)	2206(4)	2879(2)	26(1)
C(3)	6292(1)	1778(4)	4116(2)	26(1)
C(4)	7214(2)	427(4)	5208(2)	29(1)
C(5)	8288(2)	-1161(5)	5952(2)	43(1)
C(6)	7183(2)	1039(5)	3021(2)	40(1)
C(7)	7399(2)	-228(6)	2694(2)	46(1)
C(8)	6425(2)	-952(6)	1634(2)	50(1)
C(9)	6174(2)	315(6)	1906(2)	40(1)
C(10)	5550(2)	4295(5)	1827(2)	34(1)
C(11)	4992(2)	5129(5)	1119(2)	35(1)
C(12)	4635(2)	4370(3)	378(2)	40(1)
C(13)	4138(2)	5215(6)	-274(2)	50(1)
C(14)	4004(2)	6879(6)	-161(3)	57(1)
C(15)	4334(2)	7535(7)	561(3)	77(2)
C(16)	4787(2)	6721(5)	1182(2)	69(2)
Cl(1A)	4784(1)	2249(3)	278(1)	54(1)
Cl(1B)	5134(1)	7618(4)	2118(1)	54(1)

Таблиця Д.2- Довжини зв'язків (Å) у сполучі **3.10h**

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
S(1)–C(3)	1.737(3)	S(1)–C(4)	1.773(3)
S(2)–C(4)	1.729(3)	S(2)–C(5)	1.799(4)
O(1)–C(7)	1.429(5)	O(1)–C(8)	1.430(5)
O(2)–C(10)	1.212(4)	N(1)–C(2)	1.399(4)
N(1)–C(3)	1.307(4)	N(2)–N(3)	1.383(4)
N(2)–C(4)	1.303(4)	N(3)–C(1)	1.394(4)
N(3)–C(3)	1.369(4)	N(4)–C(1)	1.396(4)
N(4)–C(6)	1.470(4)	N(4)–C(9)	1.461(5)
N(5)–C(2)	1.410(4)	N(5)–C(10)	1.358(5)
C(1)–C(2)	1.375(5)	C(6)–C(7)	1.516(5)
C(8)–C(9)	1.505(5)	C(10)–C(11)	1.510(5)
C(11)–C(12)	1.376(5)	C(11)–C(16)	1.394(6)
C(12)–C(13)	1.397(5)	C(12)–Cl(1A)	1.7287(19)
C(13)–C(14)	1.394(7)	C(14)–C(15)	1.313(7)
C(15)–C(16)	1.311(6)	C(16)–Cl(1B)	1.7263(19)

Таблиця Д.3 - Валентні кути (град.) в сполуці **3.10h**

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
1	2	3	4
C(3)–S(1)–C(4)	87.70(15)	C(4)–S(2)–C(5)	100.85(18)
C(7)–O(1)–C(8)	109.4(3)	C(3)–N(1)–C(2)	103.9(3)
C(4)–N(2)–N(3)	107.6(3)	N(2)–N(3)–C(1)	133.6(3)
C(3)–N(3)–N(2)	118.5(3)	C(3)–N(3)–C(1)	107.8(3)
C(1)–N(4)–C(6)	117.0(3)	C(1)–N(4)–C(9)	114.9(3)
C(9)–N(4)–C(6)	111.4(3)	C(10)–N(5)–C(2)	122.4(3)
N(3)–C(1)–N(4)	120.6(3)	C(2)–C(1)–N(3)	103.4(3)
C(2)–C(1)–N(4)	135.6(3)	N(1)–C(2)–N(5)	118.2(3)
C(1)–C(2)–N(1)	112.2(3)	C(1)–C(2)–N(5)	129.6(3)
N(1)–C(3)–S(1)	138.2(3)	N(1)–C(3)–N(3)	112.6(3)
N(3)–C(3)–S(1)	109.1(2)	S(2)–C(4)–S(1)	117.0(2)
N(2)–C(4)–S(1)	117.0(3)	N(2)–C(4)–S(2)	126.1(3)
N(4)–C(6)–C(7)	108.7(3)	O(1)–C(7)–C(6)	111.6(3)
O(1)–C(8)–C(9)	111.5(3)	N(4)–C(9)–C(8)	108.0(3)
O(2)–C(10)–N(5)	124.8(3)	O(2)–C(10)–C(11)	122.5(3)
N(5)–C(10)–C(11)	112.7(3)	C(12)–C(11)–C(10)	123.5(3)
C(12)–C(11)–C(16)	114.8(3)	C(16)–C(11)–C(10)	121.7(3)
C(11)–C(12)–C(13)	122.0(3)	C(11)–C(12)–Cl(1A)	118.2(3)
C(13)–C(12)–Cl(1A)	119.6(3)	C(14)–C(13)–C(12)	118.4(4)
C(15)–C(14)–C(13)	118.3(4)	C(16)–C(15)–C(14)	123.7(5)
C(11)–C(16)–Cl(1B)	118.4(3)	C(15)–C(16)–C(11)	122.4(4)
C(15)–C(16)–Cl(1B)	119.2(4)	—	—