

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ
ННІ «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ НАУКИ І ТЕХНОЛОГІЙ
ННІ «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛОМИНОГА ЄЛИЗАВЕТА РОМАНІВНА

УДК 547.496.3+547.78+547.875

ДИСЕРТАЦІЯ
АМІДОАЛКІЛОВАНІ ТІОСЕЧОВИНИ В СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ
АЗОТИСТИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

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 відповідне джерело


_____ Є.Р. Ломинога

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

Дніпро – 2025

АНОТАЦІЯ

Ломинога Є.Р. **Амідоалкіловані тіосечовини в синтезі похідних азотистих гетероциклів.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10 – Природничі науки). – Український державний університет науки і технологій, ННІ «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2025.

Дисертаційна робота присвячена синтезу *N*-амідоалкілованих тіосечовин та пошуку нових гетероциклізацій на їх основі і моделюванню біологічної активності отриманих сполук.

У роботі здійснено синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)-5*H*-добензо[*b,f*]азепін-5-карбоксаміду. З метою попередньої оцінки фармакологічного потенціалу синтезованої сполуки за допомогою онлайн-сервісу SwissADME було проведено комп'ютерне дослідження її ADME властивостей: ліпофільність (LIP0), розмір (SIZE), полярність (POLAR), розчинність (INSOLU), гнучкість (FLEX) та насиченість (INSATU), а також за методом BOILED-Egg проведено оцінку здатності сполуки проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Отримані результати комп'ютерного дослідження вказують на перспективу застосування *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)-5*H*-добензо[*b,f*]азепін-5-карбоксаміду в якості потенційного протисудомного засобу.

Шляхом взаємодії *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів з амінами було отримано ряд похідних *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)-етил)карбоксамідів. Отримані тіосечовини характеризуються специфічною біологічною активністю та структурною спорідненістю з відомими лікарськими засобами Салубрінал і Sal 003. Відомо, що сполуки даного класу представляють значний інтерес у якості інгібіторів холоферментного

комплексу протеїнфосфатази 1 (PP1) з GADD34 (GADD34:PP1) та циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Відповідно до цього для синтезованого ряду похідних *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів, було проведено молекулярний докінг з метою встановлення потенційної біологічної активності та перспектив їх подальшого застосування.

В роботі було з'ясовано, що взаємодія *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з 1,8-діамінонафталіном призводить до утворення невідомих раніше похідних *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів. Детальне вивчення оптимальних умов проведення даної реакції включало вибір розчинника та визначення тривалості синтезу. Структуру отриманих сполук було підтверджено даними ІЧ, ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C та спектрами гомо- і гетероядерної кореляції - ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC та ¹H-¹³C HMBC. Чистота і склад синтезованих похідних перимідинів були підтверджені даними LC-MS та HRMS аналізу.

Встановлено, що в реакціях взаємодії *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з водним розчином амоніаку в діетиловому етері утворюються похідні *N,N'*-((тіокарбонілбіс(азандиїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксамідів. Реакція проходить через стадію утворення *in situ* амінопохідного, яке реагує ще з однією молекулою ізотіоціанату з утворенням симетричних бісамідоалкілованих тіосечовин. Також, було з'ясовано, що використання метил-*трет*-бутиловий етеру замість діетилового етеру не впливає на вихід та ступінь чистоти симетричних бісамідоалкілованих тіосечовин.

На основі реакції *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з водним розчином амоніаку у середовищі хлороформу було отримано низку *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксамідів. Синтезовані моноамідоалкіловані тіосечовини також були протестовані на здатність зв'язуватися з активним сайтом холоферменту GADD34:PP1 з використанням методу молекулярного докінгу.

Отримані N,N' -((тіокарбонілбіс(азандиїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксаміди, N -(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)- і N -(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксаміди були використані для синтезу нових похідних 1,3,5-оксадіазину і 1,3-тіазолу.

Для синтезу похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазинів на основі N -(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів було проведено пошук оптимальних дегідросульфуючих агентів, у зв'язку з тим, що використання більш класичного N,N' -дициклогексилкарбодіїмід (DCC) має суттєві обмеження пов'язані з варіацією введених замісників біля амідного фрагменту. В результаті дослідження встановили, що оптимальним дегідросульфуючим агентом для цього синтезу є суміш йоду та триетиламіну у середовищі диметилформаміду. Це дозволило оптимізувати умови проведення даного синтезу та отримати ряд нових похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазинів. Також було запропоновано механізм проведення даної реакції.

За аналогічних умов було проведено гетероциклізацію N,N' -((тіокарбонілбіс(азандиїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксамідів у відповідні похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазинів. В ці перетворення було введено лише симетричні амідоалкіловані тіосечовини. У випадку використання не симетричних тіосечовин було отримано складну суміш продуктів. Результати проведених перетворень було підтверджено за допомогою рентгеноструктурних досліджень.

Встановлено, що синтезовані N -(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксаміди вступають в реакцію з α -бромацетофеноном з утворенням відповідних похідних 1,3-тіазолу. Будову синтезованих сполук було підтверджено даними ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії та рентгеноструктурним дослідженням.

Наукова новизна одержаних результатів. Запропоновано препаративний метод синтезу N -(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)-5*H*-дибензо[*b,f*]азепін-5-карбоксаміду і показано його перспективність у якості потенційного протисудомного засобу.

Показано, що *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксаміди, які є продуктами взаємодії *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)-карбоксамідів з амінами, представляють інтерес для фармації і медицини у якості потенційних інгібіторів холоферментного комплексу GADD34:PP1 та ЦОГ-2. З'ясовано, що в результаті взаємодії *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з 1,8-діамінонафталіном утворюються невідомі раніше *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди.

Встановлено, що при взаємодії *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з водним розчином амоніаку у середовищі хлороформу, відбувається утворення моноамідоалкілованих тіосечовин - *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксамідів.

Показано, що отримані *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)-карбоксаміди і *N,N'*-((тіокарбонілбіс(азандиїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксаміди вступають в реакцію дегідросульфурізації з йодом із утворенням 6-*R-N*-(Ar)-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-амінів.

Встановлено, що *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксаміди вступають в реакцію з α -бромацетофеноном з утворенням *N*-(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів.

Практичне значення одержаних результатів полягає в синтезі нових *N,N'*-((тіокарбонілбіс(азандиїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксамідів, *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)- і *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксамідів і одержанні невідомих гетероциклічних сполук на їх основі. Отримані сполуки представляють інтерес для фармації і медицини у якості потенційних біологічно активних речовин.

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

Ключові слова: тіосечовина, гетероциклізація, дегідросульфурізація, 4*H*-1,3,5-оксадіазин, перимідин, тіазол, молекулярний докінг, Салюбринал, GADD34:PP1, ЦОГ-2.

ABSTRACT

Lomynoha Y.R. **Amidoalkylated thioureas in the synthesis of nitrogen-containing heterocycle derivatives.** – Qualification scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 102 «Chemistry» (10 – Natural Sciences). – Ukrainian state university of science and technologies, SEI «Ukrainian State University of Chemical Technology», Dnipro, 2025.

The dissertation work is devoted to the synthesis of *N*-amidoalkylated thioureas, the search for new heterocyclizations based on them and modeling of the biological activity of synthesized compounds.

The work involved the synthesis of *N*-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide. In order to preliminarily assess the pharmacological potential of the synthesized compound, a computer study of its ADME properties was conducted using the SwissADME online service: lipophilicity (LIPO), size (SIZE), polarity (POLAR), solubility (INSOLU), flexibility (FLEX) and saturation (INSATU), and the ability of the compound to penetrate the blood-brain barrier was assessed using the BOILED-Egg method. The results of the computer study indicate the prospect of using *N*-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide as a potential anticonvulsant.

By the interaction of *N*-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl)carboxamides with amines, a number of *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)carboxamide derivatives were obtained. The obtained thioureas are characterized by specific biological activity and structural affinity with the known drugs Salubrinal and Sal 003. It is known that compounds of this class are of considerable interest as inhibitors of the holoenzyme complex of protein phosphatase 1 (PP1) with GADD34 (GADD34:PP1) and cyclooxygenase-2 (COX-2). Accordingly,

molecular docking was performed for the synthesized number of *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)carboxamide derivatives in order to establish the potential biological activity and prospects for their further application.

The work revealed that the interaction of *N*-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides with 1,8-diaminonaphthalene leads to the formation of previously unknown derivatives of *N*-(1-((1*H*-pyrimidin-2-yl)amino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides. A detailed study of the optimal conditions for this reaction included the choice of solvent and the determination of the duration of the synthesis. The structure of the obtained compounds was confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and homo- and heteronuclear correlation spectra - ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC and ¹H-¹³C HMBC. The purity and composition of the synthesized perimidine derivatives were confirmed by LC-MS and HRMS analysis.

It has been established that in the reactions of interaction of *N*-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides with an aqueous solution of ammonia in diethyl ether, derivatives of *N,N'*-((thiocarbonylbis(azandiyl))-bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides are formed. The reaction proceeds through the stage of in situ formation of an amino derivative, which reacts with another molecule of isothiocyanate to form symmetrical bisamidoalkylated thioureas. It was also found that the use of methyl tert-butyl ether instead of diethyl ether does not affect the yield and degree of purity of symmetrical bisamidoalkylated thioureas.

Based on the reaction of *N*-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides with aqueous ammonia solution in chloroform medium, a series of *N*-(2,2,2-trichloro-1-thioureidoethyl)carboxamides was obtained. The synthesized monoamido-alkylated thioureas were also tested for their ability to bind to the active site of the GADD34:PP1 holoenzyme using the molecular docking method.

The obtained *N,N'*-((thiocarbonylbis(azandiyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides, *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)- and *N*-(2,2,2-trichloro-1-thioureidoethyl)carboxamides were used for the synthesis of new 1,3,5-oxadiazine and 1,3-thiazole derivatives.

For the synthesis of 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives based on *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)carboxamides, a search for optimal dehydro-sulfurizing agents was conducted, due to the fact that the use of the more classical *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) has significant limitations associated with the variation of the introduced substituents near the amide fragment. As a result of the study, it was established that the optimal dehydrosulfurizing agent for this synthesis is a mixture of iodine and triethylamine in a dimethylformamide environment. This allowed optimizing the conditions for this synthesis and obtaining a number of new 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives. The mechanism of this reaction was also proposed.

Under similar conditions, heterocyclization of *N,N'*-((thiocarbonylbis(azandiyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides into the corresponding 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives was carried out. Only symmetrical amidoalkylated thioureas were used in these transformations. In the case of using unsymmetrical thioureas, a complex mixture of products was obtained. The results of the transformations were confirmed by X-ray structural studies.

It was found that the synthesized *N*-(2,2,2-trichloro-1-thioureidoethyl)carboxamides react with α -bromoacetophenone to form the corresponding 1,3-thiazole derivatives. The structure of the synthesized compounds was confirmed by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy data and X-ray structural studies.

Scientific novelty of the obtained results. A preparative method for the synthesis of *N*-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepine-5-carboxamide is proposed and its prospects as a potential anticonvulsant are shown.

It is shown that *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)carboxamides, which are products of the interaction of *N*-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl)-carboxamides with amines, are of interest for pharmacy and medicine as potential inhibitors of the holoenzyme complex GADD34:PP1 and COX-2.

It was found that the interaction of *N*-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)-carboxamides with 1,8-diaminonaphthalene results in the formation of previously unknown *N*-(1-((1*H*-pyrimidin-2-yl)amino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides.

It was found that the interaction of *N*-(1-isothiocyanato-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides with an aqueous solution of ammonia in a chloroform medium results in the formation of monoamidoalkylated thioureas - *N*-(2,2,2-trichloro-1-thioureidoethyl)carboxamides.

It was shown that the obtained *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)carboxamides and *N,N'*-((thiocarbonylbis(azandiyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides undergo dehydrosulfurization reaction with iodine to form 6-*R-N*-(Ar)-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazine-2-amines.

It was found that *N*-(2,2,2-trichloro-1-thioureidoethyl)carboxamides undergo reaction with α -bromoacetophenone to form *N*-(2,2,2-trichloro-1-((4-phenylthiazol-2-yl)amino)ethyl)carboxamides.

The practical significance of the obtained results consist in the synthesis of new *N,N'*-((thiocarbonylbis(azandiyl))bis(2,2,2-trichloroethane-1,1-diyl))dicarboxamides, *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)- and *N*-(2,2,2-trichloro-1-thioureidoethyl)carboxamides and the preparation of unknown heterocyclic compounds based on them. The obtained compounds are of interest for pharmacy and medicine as potential biologically active compounds.

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

Key words: thiourea, heterocyclization, dehydrosulfurization, 4*H*-1,3,5-oxadiazine, pyrimidine, thiazole, molecular docking, Salubrinal, GADD34:PP1, COX-2.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. **Lominoga E.R.**, Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of 6-(4-Chlorophenyl)-*N*-aryl-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines: A Comparative Evaluation of Dehydrosulfurization Methods of Starting 4-Chloro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)benzamides. *Chemistry Proceedings*. 2022. Vol. 12, no. 1. 58. URL: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13538>

Особистий внесок здобувача: участь у планування роботи, синтез частини цільових продуктів, аналіз спектральних досліджень, участь в обговоренні результатів, написання статті.

2. **Lominoga E.R.**, Zadorozhnii, P.V.; Kobets, V.V.; Kiselev, V.V.; Kharchenko, A.V. Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)-ethyl)acetamide. *Engineering Proceedings*. 2023. Vol. 56, no. 1. 195. URL: <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15324>

Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, синтез частини цільових продуктів, участь у аналізі результатів молекулярного докінгу та формулюванні висновків, написання статті.

3. **Lomynoha Y.R.**, Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of 6-*R*-*N*-aryl-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines based on *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-*R*-thioureido)ethyl)carboxamides: Their spectral characteristics and molecular structure. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2024. Vol. 61, no.10. P. 1467-1480. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.4870>

Особистий внесок здобувача: проведення експериментальної частини роботи, визначення оптимальних умов для перебігу реакції, аналіз спектральних досліджень, участь в обговоренні результатів та висновків роботи, написання статті.

4. **Lomynoha Y.R.**, Zadorozhnii P.V., Ryabitsky A.B., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of *N*-(1-((1*H*-perimidin-2-yl)amino)-2,2,2-trichloro-

ethyl)carboxamides based on *N*-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl)carboxamides. *Synthetic Communications*. 2024. Vol. 54, no. 17. P. 1470–1481. URL: <https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2390178>

Особистий внесок здобувача: збір та аналіз літературних даних, синтез цільових продуктів, визначення оптимальних умов для перебігу реакції, участь в обговоренні результатів та висновків роботи, написання статті.

5. **Lomynoha Y.R.**, Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of potential anticonvulsants based on chloralhydrate and carbamazepine: their spectral characteristics and *in silico* ADME profiling. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2024. Vol. 5. P. 48-53. URL: <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2024-156-5-48-53>

Особистий внесок здобувача: синтез цільових продуктів, аналіз спектральних даних, проведення in silico дослідження ADME властивостей синтезованих сполук, участь у обговоренні результатів та написанні статті.

6. **Lominoga E.**, Zadorozhnii P., Hrek O., Kiselev V., Kharchenko A. Modeling of new VHR inhibitors based on 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives. *8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry*: abstract of the report. Switzerland, 1 November 2022 / Department of Molecular Biology, Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, (IPBLN-CSIC), Switzerland, 2022. URL: <https://sciforum.net/paper/view/13144>

7. **Lominoga E.**, Zadorozhnii P., Kiselev V., Kharchenko A. Synthesis of 6-(4-Chlorophenyl)-*N*-aryl-4(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines: Comparative Evaluation of Dehydrosulfurization Methods of Starting 4-Chloro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)benzamides. *The 26th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*: abstract of the report. Spain. 15-30 November 2022 / Universidade de Santiago de Compostela, Spain, 2022. URL: <https://sciforum.net/paper/view/13538>

8. **Ломинога Є.**, Задорожній П., Кисельов В., Харченко О. Оптимізація методів синтезу похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазолу та прогноз їх біологічної

активності. Матеріали I-ї Міжнародної науково–практичної конференції «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології», м. Київ, 30 листопада 2022 р. / НУХТ, Київ, 2022. С. 274-275.

9. **Ломинога Є.Р.**, Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Синтез і прогноз біологічної активності похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів: матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції*, м. Харків, 1 лютого 2022 р. / НФаУ, Харків, 2022. С. 156. URL: <https://anchem.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2022/02/80-bolotov-2022-booktitle.pdf>

10. **Lominoga E.R.**, Zadorozhnii P.V., Kobets V.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-*N*-(2,2,2-Trichloro-1-(3-Arylthioureido)-Ethyl)Acetamide. *The 4th International Electronic Conference on Applied Sciences: abstract of the report*. Switzerland, 27 October – 10 November 2023. URL: <https://sciforum.net/paper/view/15324>

11. **Lomynoha Y.**, Kiselev V., Zadorozhnii P., Oleshkevich I. Development of a new synthesis method of 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives. *Conference materials of the II All-Ukrainian scientific and practical conference of young scholars and students: Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in english)*, Dnipro, 11 May 2023 / Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, 2023. P. 44-45. URL: <http://www.confcontact.com/2023-suchasni-ntd/1-Lomynoha-Kiselev-Zadorozhnii-Oleshkevich.pdf>

12. Horodyanko V.S., **Lomynoha Y.R.**, Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of *N*-(1-((1*H*-perimidin-2-yl)amino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides. *XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології»*: тези доповідей, м. Дніпро, 06-07 грудня 2023 / ДВНЗ УДХТУ. Дніпро, 2023. С. 20. URL: https://udhtu.edu.ua/wp-content/uploads/2023/12/tom_2_xi-mizhn.konf_himiya-i-suchasni-tehnologiyi_2023_dnipro.pdf

13. Yurko S.O., **Lomynoha Y.R.**, Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Development of new anticonvulsant drugs by chemical modification of carbamazepine. *XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології»*: тези доповідей, м. Дніпро, 06-07 грудня 2023 / ДВНЗ УДХТУ. Дніпро, 2023. С. 31. URL: https://udhtu.edu.ua/wp-content/uploads/2023/12/tom_2_xi-mizhn.konf_himiya-i-suchasni-tehnologiyi_2023_dnipro.pdf

14. **Ломинога Є.Р.**, Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Оптимізація методу синтезу похідних 1*H*-перимідин-2-амінів на основі *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоціанатоетил)карбоксамідів. *XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2024» (ХКЧ'24)*: тези доповідей, м. Харків, 30 квітня 2024 / Харків. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна, 2024. С. 93. URL: https://chemistry.karazin.ua/files/abstract_24.pdf

15. **Ломинога Є.Р.**, Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Синтез перспективного протисудомного лікарського засобу на основі карбамазепіну та хлоральгідрату. *«Хімія, Біо- і Фармтехнології, Екологія та Економіка в Харчовій, Косметичній та Фармацевтичній Промисловості»*: збірник матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції. м. Харків, 18-19 листопада 2024 / НТУ «ХПІ», Харків, 2024. С. 25-26.

16. **Ломинога Є.Р.**, Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Розробка нового методу синтезу монотіосечовин як перспективних біологічно активних субстанцій. *Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві*: збірник матеріалів XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК», м. Київ, 28-29 листопада 2024 / АТ «ФАРМАК», Київ, 2024. С. 93-94. URL:

17. **Lomynoha Y.**, Zadorozhnii P., Kiselev V., Kharchenko A. Synthesis of *N*-(2,2,2-trichloro-1-((6-*R*-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-yl)amino)ethyl)-carboxamides. *«Chemistry and Ecology Nexus: Igniting Innovation and Sustainability for Future Generation»*: abstract of the report International chemical HUB Forum, Uzhhorod, 18-20 September 2024 / UzhNU, Uzhhorod, 2024. P. 38.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 <i>N</i> -(1-ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)АМІДИ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА СПОРІДНЕНІ РЕАГЕНТИ В СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ АЗОТИСТИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ (Огляд літератури).....	23
1.1 Одержання <i>N</i> -(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та їх аналогів на основі α -галогеналкіламідів.....	24
1.1.1 Реакція <i>N</i> -хлорметилбензаміду та його аналогів з роданідом калію.....	24
1.1.2 Синтез <i>N</i> -(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)- та <i>N</i> -(1-ізо- тіоціанато-2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот	28
1.1.3 Взаємодія <i>N</i> -1,2,2,2-тетрахлоретилімідоестерів та <i>N</i> -1,2,2-трихлоретеніламінів з роданідом натрію.....	29
1.2 <i>N</i> -(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди в реакціях з <i>N</i> -нуклео- філами.....	31
1.2.1 Взаємодія <i>N</i> -(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів з амоніаком та амінами.....	31
1.2.2 Реакція <i>N</i> -(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів з гідразидами карбонових кислот.....	36
1.3 Гетероциклізації на основі похідних <i>N</i> -(1-ізотіоціанатоалкіл)- карбоксамідів.....	37
1.3.1 Синтез амідоалкільованих похідних 1,3,4-оксадіазолу.....	38
1.3.2 Синтез похідних 1,3,4-тіадіазолу.....	39
1.3.3 Синтез похідних бензоксазолу, бензтіазолу та бензімідазолу на основі тіосечовин.....	41
1.3.4 Синтез похідних [1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i>][1,3,4]тіадіазолу та 4-хіназолінону	42

1.3.5 Синтез <i>N</i> -гетарил-2,2-дихлорацетамідів.....	43
1.3.6 <i>N</i> -Амідоалкіловані похідні 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу в синтезі похідних імідазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тіадіазолу.....	45
1.3.7 Синтез похідних 7 <i>H</i> -1,3,4-тіадіазоло[3,2- <i>a</i>][1,3,5]триазину..	46
1.3.8 Одержання похідних 1,3,5-оксадіазину на основі <i>N</i> -(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.....	48
1.3.9 Синтез похідних <i>s</i> -триазину та 1,3,5-тіадіазепіну.....	48
1.3.10 Гетероциклізації <i>N</i> -амідоалкільованих похідних (2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот.....	49
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ <i>N</i>-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ТІОСЕЧОВИН.....	51
2.1 Синтез <i>N</i> -(2,2,2-трихлор-1-гідроксіетил)карбоксамідів.....	51
2.2 Синтез <i>N</i> -(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів.....	55
2.3 Синтез <i>N</i> -(1-аміно-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.....	56
2.4 Реакції <i>N</i> -(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів з амінами.....	56
2.5 Реакції <i>N</i> -(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів з амоніаком.....	69
2.6 Експериментальна частина.....	72
2.7 Молекулярне моделювання.....	92
2.7.1 Підготовка лігандів.....	92
2.7.2 Підготовка білків.....	93
2.7.3 Процедура молекулярного докінгу з GADD34:PP1.....	93
2.7.4 Процедура молекулярного докінгу з ЦОГ-2.....	94
РОЗДІЛ 3. ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ <i>N</i>-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ТІОСЕЧОВИН.....	95
3.1 Синтез 6- <i>R</i> - <i>N</i> -(Ar)-4-(трихлорметил)-4 <i>H</i> -1,3,5-оксадіазин-2-амінів.....	95
3.2 Синтез <i>N</i> -амідоалкілованих похідних 4 <i>H</i> -1,3,5-оксадіазину.....	102
3.3 Синтез <i>N</i> -(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-іл)аміно)етил)-карбоксамідів.....	105

3.4 Експериментальна частина.....	108
ВИСНОВКИ.....	120
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	121
ДОДАТОК А. Список публікацій за темою дисертації.....	138
ДОДАТОК Б. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ <i>N</i> -(2,2,2-ТРИХЛОР-1-(3-(ХІНОЛІН-8-ЇЛ)ТІОУРЕЇДО)ЕТИЛ)ЦИНАМАМІДУ 2.10e₄	142
ДОДАТОК В. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 6-(ТРЕТ-БУТИЛ)- <i>N</i> -ФЕНІЛ-4-(ТРИХЛОРМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,3,5-ОКСАДІАЗИН-2-АМІНУ 3.1c₁	145
ДОДАТОК Г. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ <i>N</i> -(2,2,2-ТРИХЛОР-1-((6-ФЕНІЛ-4-(ТРИХЛОРМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,3,5-ОКСАДІАЗИН-2-ЇЛ)АМІНО)ЕТИЛ)БЕНЗАМІДУ 3.3d	150
ДОДАТОК Д. РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ <i>N</i> -(2,2,2-ТРИХЛОР-1-((4-ФЕНІЛТІАЗОЛ-2-ЇЛ)АМІНО)ЕТИЛ)АЦЕТАМІДУ 3.5a	152

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DMCO (DMCO-d ₆)	диметилсульфоксид (дейтерований диметилсульфоксид)
DMFA	диметилформамід
ІЧ	інфрачервона спектроскопія
м.ч.	мільйонні частки
MTBE	метилтретбутиловий етер
РСД	рентгено-структурне дослідження
T _{пл.}	температура плавлення
ТФК	трифтороцтова (трифлуороцтова) кислота
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ЦОГ-2	циклооксигеназа-2
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
ADME	A – absorption (поглинання), D – distribution (розподіл), M – metabolism (метаболізм), E – excretion (виведення)
DCC	дициклогексилкарбодіімід
DHSA	dehydrosulfurizing agent (дегідросульфуризуючий агент)
EtOH	етанол
GADD34:PP1	протеїн зупинки росту та пошкодження ДНК 34, пов'язаний із серин/треонінпротеїн-фосфатазою 1
Me	CH ₃
MeCN	ацетонітрил
Ph	C ₆ H ₅
PM3	напівеміпринний квантово-хімічний метод розрахунку

ВСТУП

Актуальність теми (обґрунтування). Сполуки із азотистими гетероциклами в своїй структурі представляють інтерес для фармації, медицини і сільського господарства у якості біологічно активних речовин. Однак, питання синтезу даних сполук є досі актуальним, адже відомі методи синтезу мають ряд недоліків, серед яких використання дороговартісних та токсичних реагентів, велика кількість проміжних стадій синтезу, малі виходи цільових продуктів, тощо. Саме тому дуже важливим є пошук нових поліфункціональних реагентів для гетероциклізацій. До яких можна віднести *N*-амідоалкіловані тіосечовини. Розробка простого та препаративного методу синтезу *N*-амідоалкілованих тіосечовин та пошук нових гетероциклізацій на їх основі дозволять вирішити одразу декілька питань органічної та фармацевтичної хімії, що підтверджує актуальність та доцільність проведення даної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Дисертаційна робота виконувалась у відповідності з науково-дослідною тематикою кафедри фармації та технології органічних речовин Українського державного університету науки та технології «ННІ Український державний хіміко-технологічний університет» № 0120U101352 «Методи синтезу та прогнозування фармакологічної активності нітрогенвмісних гетероциклів» (2020-2022 рр.), № 0123U102431 «Молекулярний дизайн O,N,S-вмісних гетероциклів як перспективних біологічно активних сполук» (2023-2025 рр.), та довгострокового плану розвитку наукового напрямку «Технічні науки» Українського державного хіміко-технологічного університету № БФ/17-2021 (№ 0121U112807), а також в рамках держбюджетного молодіжного гранту «Нові принципи синтезу флуоресцентних матеріалів та біологічно-активних N-, S-вмісних гетероциклів» № держ. реєстрації 0123U101168 (2023-2025 рр.).

Мета і завдання дослідження. Основною метою роботи є розробка препаративних методів синтезу нових азотистих гетероциклів на основі *N*-амідоалкілованих тіосечовин. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- вивчити взаємодію *N*-(1-ізоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з водним розчином амоніаку у середовищі хлороформу;
- вивчити взаємодію *N*-(1-ізоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з 1,8-діамінонафталіном;
- дослідити реакцію дегідросульфуризації *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів та *N,N'*-((тіокарбонілбіс(азандиїл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксамідів з використанням різних дегідросульфуруючих агентів;
- розробити препаративний метод синтезу *N*-(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів;
- визначити методом молекулярного докінгу наявність потенційної біологічної активності в одержаних *N*-амідоалкілованих тіосечовинах.

Об'єкт дослідження: моно- та бісамідоалкіловані тіосечовини, а також гетероциклічні сполуки отримані на їх основі.

Предмет дослідження: синтез, будова фізичні та хімічні властивості *N*-амідоалкілованих тіосечовин і похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, тіазолу та 1*H*-перимідину на їх основі.

Методи дослідження: органічний синтез, тонкошарова хроматографія, ЯМР ¹H, ¹³C та ІЧ – спектроскопія, а також спектроскопія гомо- та гетероядерної кореляції (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC), рідинна хроматографія з мас-спектрометрією, молекулярний докінг, рентгеноструктурне дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертації вперше:

- отримано *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)-5*H*-дибензо[*b,f*]азепін-5-карбоксамід та показано його перспективність у якості протисудомного засобу;

- розроблено препаративні методи синтезу нових *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів, *N*-(2,2,2-трихлор-1-((6-*R*-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів та *N*-(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів;

- показано перспективність синтезованих *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів у якості потенційних інгібіторів холоферментного комплексу GADD34:PP1 і ЦОГ-2;

- отримано ряд невідомих раніше похідних *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів та проведено оптимізацію умов їх синтезу.

Практичне значення одержаних результатів: розроблено препаративні методи синтезу низки нових *N*-амідоалкілованих тіосечовин, які було введено в різні реакції гетероциклізації з утворенням невідомих раніше похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину і 4-феніл-1,3-тіазолу. Запропоновано методику синтезу похідних 1*H*-перимідину на основі *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів і 1,8-діамінонафталіну. Результати молекулярного докінгу вказують на потенційно високу біологічну активність синтезованих тіосечовин, зокрема на подібність деяких з них до вже існуючого препарату (Салюбринал).

Особистий внесок здобувача. Пошук та систематизація літературних даних, проведення основного обсягу експериментальної частини роботи, аналіз результатів спектральних досліджень і встановлення будови синтезованих сполук, написання дисертаційної роботи та публікацій, а також представлення результатів роботи на наукових конференціях здійснювалось особисто здобувачем. Постановка задачі, обговорення отриманих результатів та остаточне формулювання висновків роботи проводилось разом із науковим керівником к.х.н., доцентом Кисельовим В.В.

Окрема подяка від автора к.х.н., доценту Задорожньому П.В. (УДУНТ «ННІ УДХТУ») за консультації щодо проведення окремих експериментів та допомогу у проведенні молекулярного докінгу; Шишкіній С.В. (НТК

«Інститут монокристалів» НАН України) за допомоги у проведенні рентгеноструктурних досліджень; Рябицькому О.Б. (Life Chemicals Inc, Kyiv, Ukraine) за допомоги у проведенні спектральних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи було представлено на міжнародних та українських наукових конференціях: 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry (Switzerland, 1-30 November 2022); The 26th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Spain, 15-30 November 2022); I-ша Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології» (Київ, 30 листопада 2022 р.); II Міжнародна науково-практична дистанційна конференція «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (Харків, 1 лютого 2022 р.); The 4th International Electronic Conference on Applied Sciences (Switzerland, 27 Oct – 10 Nov 2023); II All-Ukrainian scientific and practical conference of young scholars and students «Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in english)» (Dnipro, 11 May 2023); XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології» (Дніпро, 06-07 грудня 2023); XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2024» (ХКЧ'24) (Харків, 30 квітня 2024); XII Міжнародна науково-практична конференція «Хімія, Біо- і Фармтехнології, Екологія та Економіка в Харчовій, Косметичній та Фармацевтичній Промисловості» (Харків, 18-19 листопада 2024); XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК» «Наука, інновації та якість в сучасному фармацевтичному виробництві» (Київ, 28-29 листопада 2024); International chemical HUB Forum «Chemistry and Ecology Nexus: Igniting Innovation and Sustainability for Future Generation» (Uzhhorod, 18-20 September 2024).

Публікації. Результати дисертаційної роботи було опубліковано у 17 наукових працях серед яких: 5 статей у фахових журналах (серед них 4 статті у журналах, що індексуються наукометричними базами Scopus та Web of

Science), та 12 тез доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з наступних частин: анотація (українською та англійською мовами), вступ, три основні розділи, висновки, список використаних джерел (124 найменування) та додатки, а також містить 21 таблицю, 18 рисунків. Загальний обсяг роботи складає 153 сторінки.

РОЗДІЛ 1
N-(1-ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)АМІДИ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА
 СПОРІДНЕНІ РЕАГЕНТИ В СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ
 АЗОТИСТИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ
 (Огляд літератури)

Загальновідома роль нітрогенвмісних гетероциклічних сполук для одержання засобів захисту рослин, барвників, синтетичних лікарських препаратів. Серед них визначну роль відіграють п'яти- та шестичленні азагетероцикли – унікальні об'єкти для вирішення проблем органічної, аналітичної та фармацевтичної хімії.

Для препаративного одержання азотистих гетероциклів із необхідними властивостями можна використовувати як «функціоналізацію» вже готового гетероцикла, так і застосовувати реагенти із декількома реакційними центрами, із специфічною активністю, що дозволяє провести гетероциклізацію цілком регіоселективно та отримати цикл із заздалегідь передбаченим положенням замісників. До таких поліцентрових реагентів відносяться α -галогеналкіламіди, а також споріднені сполуки з модифікованим амідним залишком, відомості щодо яких узагальнені в монографіях Б.С. Драча та ін. [1, 2] і не потребують детального розгляду. Саме на основі α -галогеналкіламідів одержані певні *N*-амідоалкіловані похідні загальної формули представленої на рисунку 1.1, синтез і гетероциклізації яких будуть розглянуті в даному огляді.

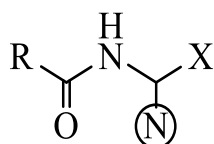


Рисунок 1.1 – Загальний вигляд структурної формули продуктів *N*-амідоалкілування.

1.1 Одержання *N*-(1-ізоціанатоалкіл)карбоксамідів та їх аналогів на основі α -галогеналкіламідів

1.1.1 Реакція *N*-хлорметилбензаміду та його аналогів з роданідом калію

N-Хлорметиламіди аліфатичних карбонових та *O*-алкілвугільних кислот **1.1** при взаємодії з роданідом пльумбу утворюють переважно продукти *S*-амідометилування, однак, через деякий час відбувається ізомеризація отриманих тіоціанатів **1.2** у ізоціанати **1.3** [3] (схема 1.1):

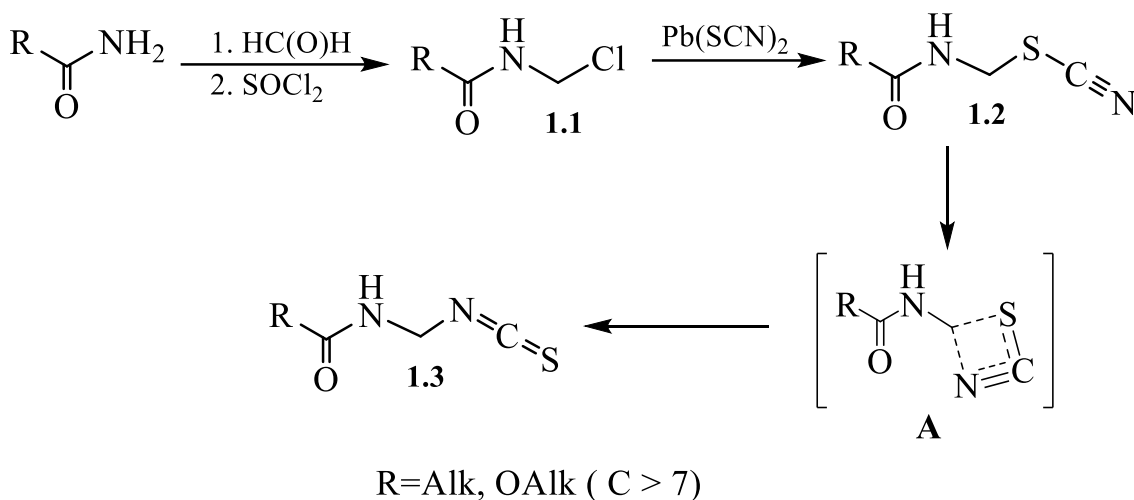


Схема 1.1

Найбільш ймовірний механізм ізомеризації, з нашої точки зору, полягає у внутрішньомолекулярному перегрупуванні, яке проходить в результаті переносу електронної пари зв'язку C–S на атом азоту. У цей момент утворюється квазіциклічний перехідний стан (інтермедіат А). Зв'язок між сіркою та вуглецем починає розриватися, а зв'язок між вуглецем та азотом - формуватися. Одночасно потрійний зв'язок між вуглецем та азотом перетворюється на подвійний зв'язок між вуглецем та сіркою. Цей стан є високоенергетичним і нестабільним. Перегрупування завершується утворенням термодинамічно більш стійкого ізоціанату **1.3**.

Таке перетворення проводили без розчинника, при нагріванні хлорметиламідів з сіллю тіоціанової кислоти, з подальшим виділенням кінцевого продукту з реакційної маси за допомогою екстракції відповідним розчинником. Але, все ж таки, частіше таку реакцію проводили в інертному середовищі: бензолі, чотирьохлористому вуглеці, циклогексані, трихлоретилені або етилацетаті [3].

За кімнатної температури, процес ізомеризації проходить дуже повільно і закінчується за декілька тижнів або місяців, але нагрівання реакційної суміші дуже суттєво збільшує швидкість перетворення тіоціанату в ізотіоціанат і реакція закінчується вже за кілька годин [3].

Але на відміну від алкілгалогенідів ускладнення будови замісника в галогенпохідних призводить до можливого утворення в таких перетвореннях ще й інших ізомерів. Наприклад, для реакції ацилгалогенідів **1.4** із роданід іоном їх може бути три, адже, окрім тіоціанату **1.5** і ізотіоціанату **1.6** може утворюватися ізоціанат **1.7** [4] (схема 1.2).

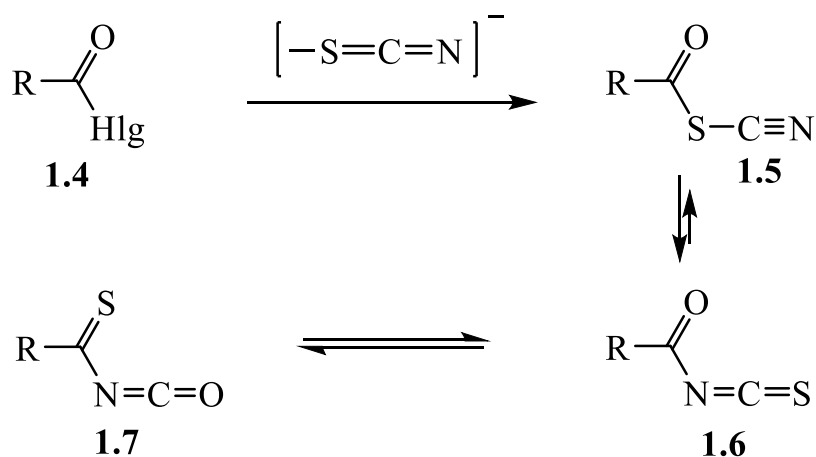


Схема 1.2

Можна припустити, що в таких перетвореннях більш складні реагенти, якими є *N*-хлорметиламід карбонових кислот та їх аналоги, будуть реагувати із роданідами лужних металів ще більш складно, наприклад з утворенням певних циклічних сполук.

Було встановлено, що якщо в реакції *N*-хлорметиламідів карбонових кислот замінити роданід плюмбуму на роданід калію, а в якості розчинника застосувати ацетон *N*-хлорметиламіди карбонових кислот реагують неселективно з утворенням суміші ізомерних тіоціанатів та ізотіоціанатів в якій трохи переважають останні [5].

Детальне дослідження авторами роботи [6] реакції *N*-хлорметилбензаміду **1.8** з роданідом калію із застосуванням в якості розчинника безводного ацетонітрилу показало, що в цьому випадку також спочатку утворюється суміш відповідних тіоціанату **1.9** та ізотіоціанату **1.10**, що збігається з даними роботи [5] (схема 1.3).

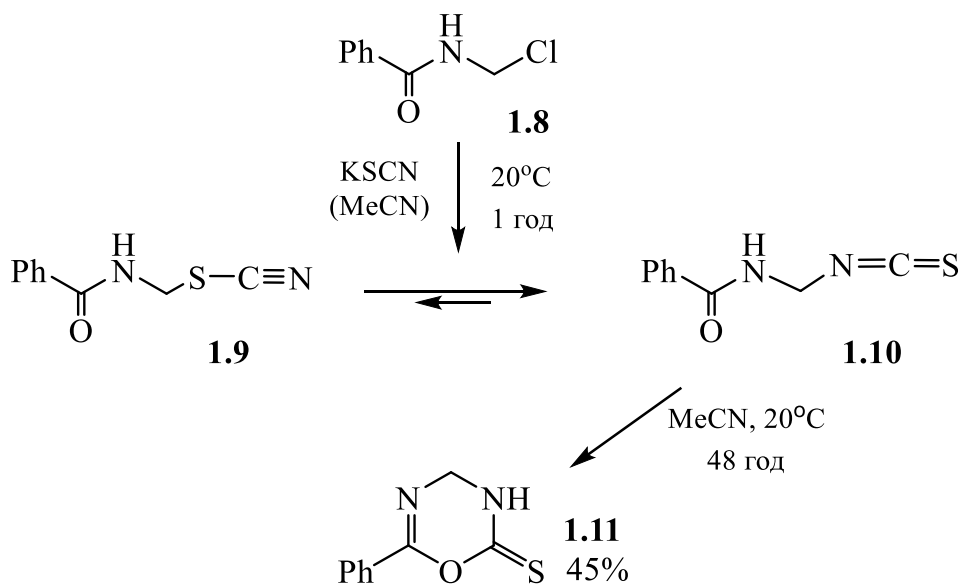


Схема 1.3

Якщо ж реакційну суміш залишити на 48 годин при 20-25°C, то спостерігається утворення похідного 1,3,5-оксадіазину, будову якого доведено комплексними спектральними дослідженнями [6].

У випадку аналогів сполук **1.1** з алкільним або арильним замісником біля амідного атома азоту **1.12** перетворення аналогічне циклізації **1.10**→**1.11** стає неможливим і утворюються лише ациклічні продукти перетворення – тіоціанати **1.13**, які при кип'ятінні в метилетилкетоні ізомеризуються в ізотіоціанати **1.14** [7] (схема 1.4):

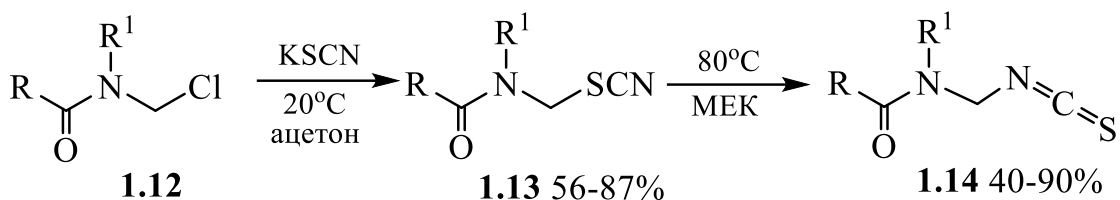


Схема 1.4

Слід також зазначити, що заміщені ізотіоціанати **1.14** виявилися дуже нестійкими і навіть при кімнатній температурі протягом декількох діб полімеризуються [7].

N-Хлорметилмалеїнімід **1.15**, його аналоги, та деякі споріднені реагенти в реакціях з роданідами лужних металів утворюють продукти *S*-амідоалкілювання **1.16**, **1.18** (схема 1.5).

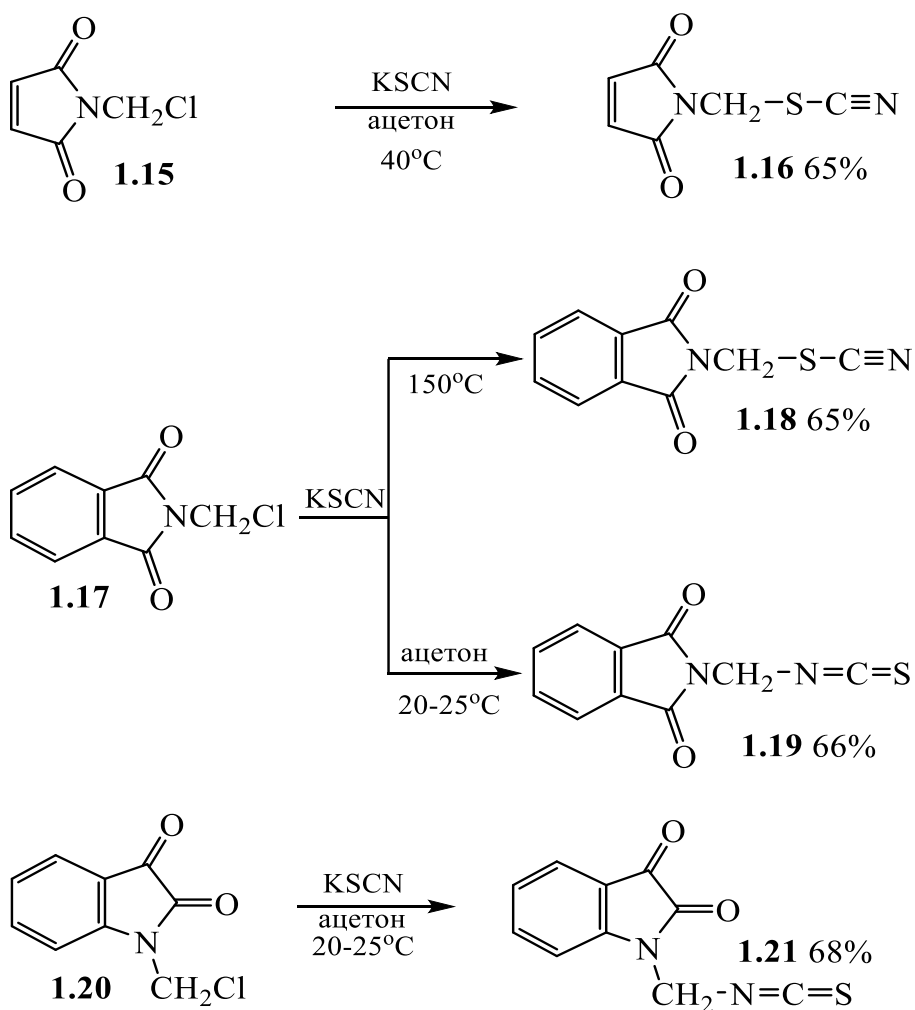
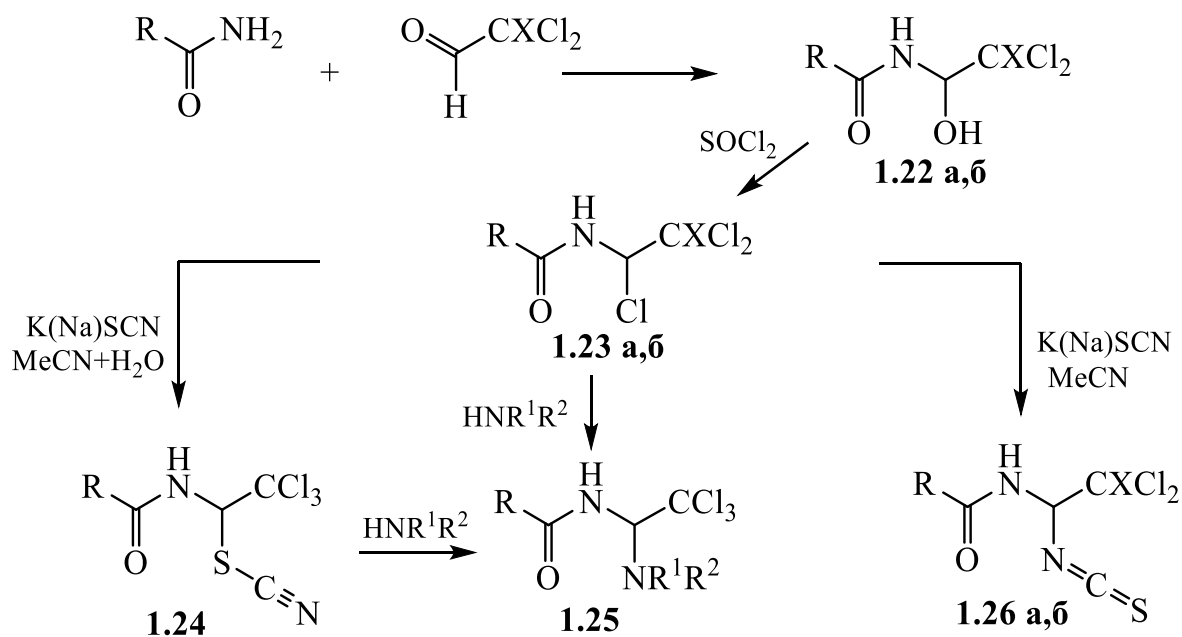


Схема 1.5

Проте, при зміні умов проведення реакції можна досягти і домінування процесу *N*-амідоалкілювання, наприклад перетворення **1.17**→**1.19** [8, 9]. В свою чергу ізомер сполуки **1.17** в аналогічних умовах утворює лише продукти *N*-амідоалкілювання, перетворення **1.20**→**1.21**.

1.1.2 Синтез *N*-(1-ізоціанато-2,2,2-трихлоретил)- та *N*-(1-ізоціанато-2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот

Синтез *N*-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів **1.23б** є достатньо легким у реалізації і полягає у взаємодії відповідних продуктів конденсації хлоральгідрату та амідів карбонових кислот – «хлоральамідів» **1.22б** з хлористим тіонілом (схема 1.6). Сполуки **1.23** легко взаємодіють з роданідами лужних металів з утворенням, в залежності від умов, різних ізомерів. Так, наприклад, при використанні водних діоксану, ацетону або ацетонітрилу отримують заміщені тіоціанати **1.24**, а у випадку безводних ацетону або ацетонітрилу – ізоціанати **1.26** [10-12].



R=Alk, OAlk, Ar; X=H (a), Cl (б)

Схема 1.6

З препаративної точки зору застосування ацетонітрилу в якості розчинника в перетворенні **1.22**→**1.26** має деякі переваги. Це дозволяє не виділяти сполуки **1.26** з реакційної суміші, а після видалення Na(K)Cl безпосередньо використовувати їх розчин у подальших перетвореннях. Наприклад, для синтезу заміщених тіосечовин та тіосемікарбазидів, на основі яких вдалося розробити цілу низку препаративних підходів до синтезу невідомих раніше сульфур- та нітрогеновмісних гетероциклічних сполук (див. розд. 1.3).

1.1.3 Взаємодія *N*-1,2,2,2-тетрахлоретилімідоестерів та *N*-1,2,2-трихлоретеніламінів з роданідом натрію

Подібно до хлоридів **1.23**, *N*-1,2,2,2-тетрахлоретилімідоестери **1.30** вступають у реакцію з роданідом натрію в ацетонітрилі, в результаті якої утворюються ізотіоціананти **1.31** [11] (схема 1.7).

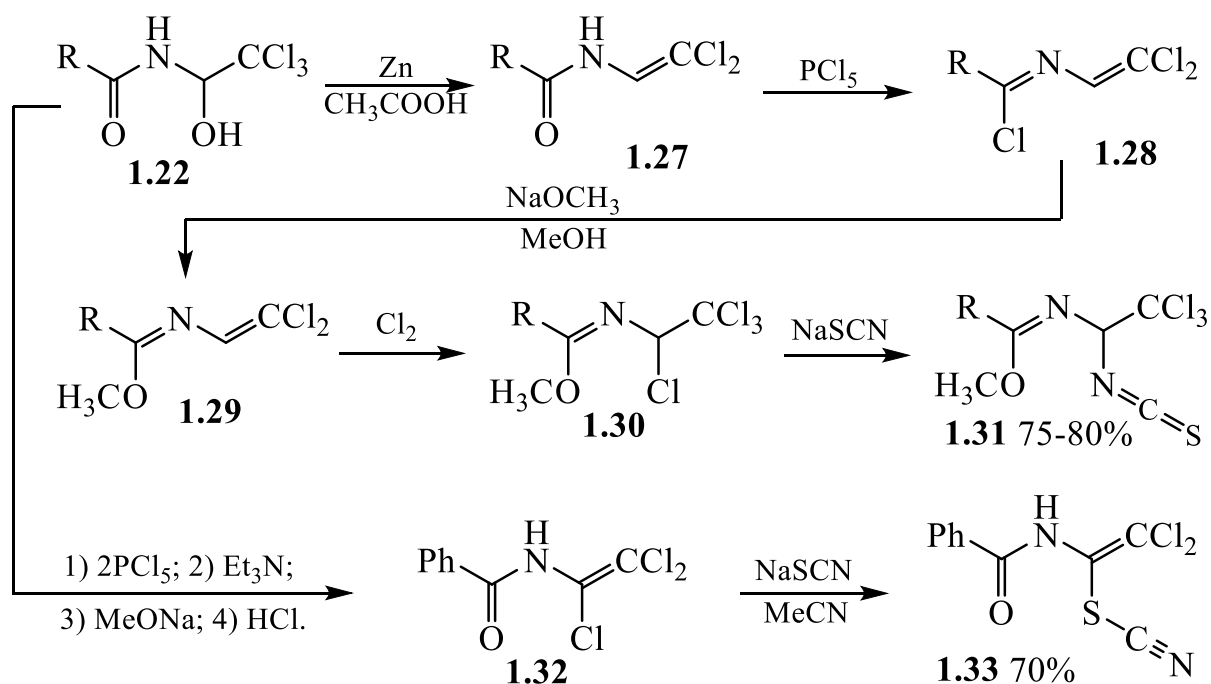


Схема 1.7

Встановлено, що реакція більш важкодоступного *N*-перхлорвінілбензаміду **1.32** з роданідом натрію або калію в аналогічних умовах проходить більш селективно і призводить до утворення з високим виходом лише тіоціанату **1.33** (схема 1.7). В свою чергу, при обробці аналогів реагента **1.30** *N*-1,2,2-трихлоретеніламінів **1.36** роданідом натрію виділити очікувані ізотіоціанати не вдалося, оскільки відбувається циклізація і утворюються похідні 1,2-дигідро-1,3,5-триазин-2-тіону **1.39** [13]. Перетворення за участю електрофільного центру ізотіоціанатогрупи та нуклеофільного центру амідінієвого фрагменту проходить достатньо швидко у м'яких умовах, подібно до конденсацій, що описані раніше [14].

Цілком ймовірно, що в цьому процесі важливу роль відіграє прототропія $1.36 \leftrightarrow 1.37$, за рахунок якої з'являється рухливий атом хлору біля C=N зв'язку [13].

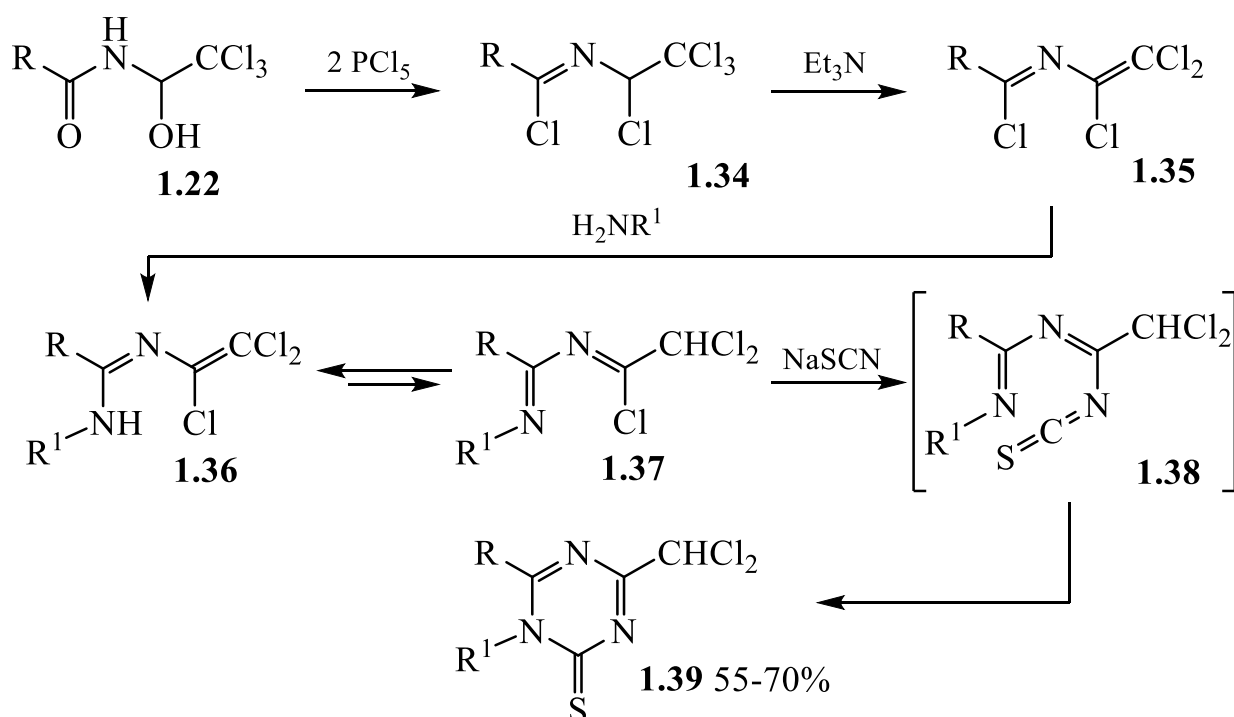


Схема 1.8

Аналогічно, амідоалкілюючі реагенти **1.40**, до складу яких входить фенацилююча група, в реакції з роданідом натрію також мимовільно

циклізуються у відповідні похідні 1,3-оксазол-2(3*H*)-тіону **1.42** [15] (схема 1.9).

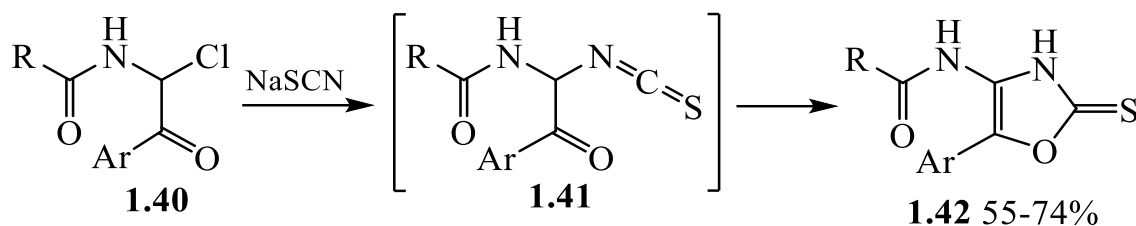


Схема 1.9

1.2 *N*-(1-Ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди в реакціях з *N*-нуклеофілами

1.2.1 Взаємодія *N*-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів з амоніаком та амінами

Як і для більшості простих ізотіоціанатів для *N*-(1-ізотіоціанатоалкіл)амідів карбонових кислот характерні типові реакції приєднання нуклеофілів, зокрема вони легко взаємодіють з різноманітними амінами. Проте перебіг таких перетворень суттєво залежать від будови *N*-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів, що буде розглянуто нижче.

Наприклад, в роботі [16] зазначено, що не зважаючи на численні спроби і зміни в умовах проведення реакції продукти приєднання амоніаку та аліфатичних амінів до *N*-ізотіоціанатометилбензаміду отримати не вдалося.

Але при реакції сполуки **1.10** з ароматичними амінами легко одержуються заміщені тіосечовини **1.43** (схема 1.10) [16, 17]:

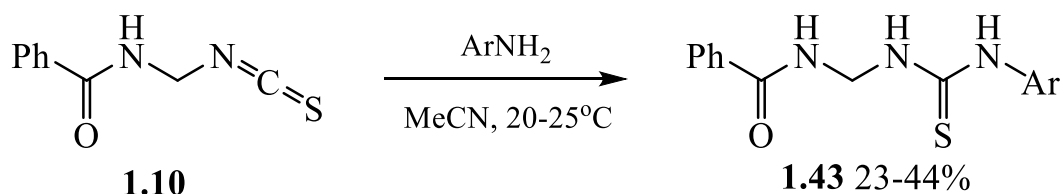


Схема 1.10

На відміну від сполуки **1.10** їх аналоги, ізотіоціанати з трихлорметильним та дихлорметильним угрупованнями **1.26**, реагують як з ароматичними так і з первинними та вторинними аліфатичними та гетероциклічними амінами, в результаті чого утворюються відповідні заміщені тіосечовини **1.44** (схема 1.11) [10, 11, 16].

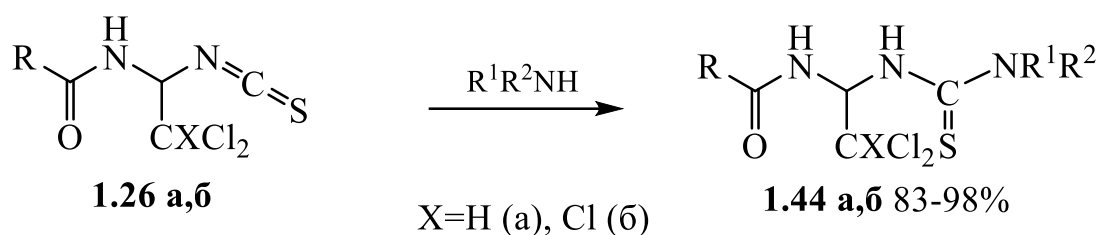


Схема 1.11

Перші представники заміщених тіосечовин **1.44** були одержані достатньо давно [10, 11], але увага до них значно зросла після відкриття Салюбриналу [18, 19] (див. рис.1.2).

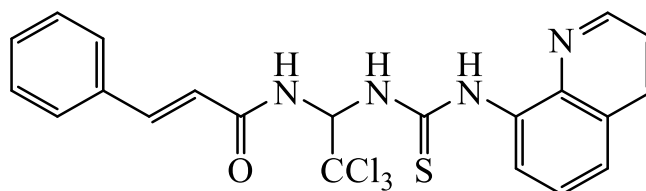


Рисунок 1.2 – Структурна формула препарату Салюбринал

Салюбринал виступає інгібітором протеїн фосфатази 1 (PP1) і, тим самим, запобігає виникненню стресу ендоплазматичного ретикулума (ЕПР) на молекулярному рівні. Зараз цей препарат використовується в експериментальній медицині і біології при дослідженні стресу ЕПР, а також вивчається для подальшого використання в терапії ряду хвороб викликаних цим молекулярно патофізіологічним процесом [20-22].

Крім того, сполуки **1.44** виявились перспективними реагентами для одержання цілої низки невідомих раніше похідних азотистих гетероциклів (див. розділ 1.3).

Реакція ізотіоціанатів **1.26** з етиловим естером гліцину проходить за аналогічних умов і призводить тільки до утворення ациклічних продуктів приєднання **1.45**. Окрім того, встановлено що і дія сульфатної кислоти на сполуки **1.45** не призводить до їх циклізації. Натомість утворюються виключно ациклічні тіосечовини **1.46** зі збереженим амідним фрагментом (схема 1.12) [23].

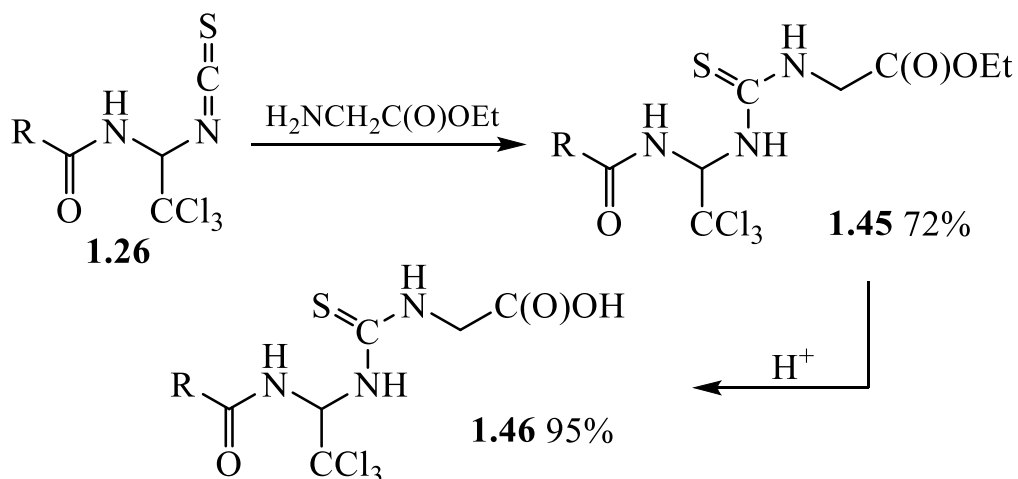


Схема 1.12

На відміну від ізотіоціанатів **1.26**, які легко утворюють заміщені тіосечовини при їх обробці ароматичними або аліфатичними амінами, ізомерні їм тіоціанати **1.24**, як правило, реагують з амінами з розщепленням зв'язку C–S (схема 1.6).

Можна було б припустити, що ізотіоціанати **1.26** при реакції з амоніаком повинні утворювати монозаміщені тіосечовини **1.47**. Саме так реагують більш прості ізотіоціанати та близькі аналоги сполук **1.26** з імідоестерним угрупованням замість амідного **1.31** [11]. Вони легко приєднують еквівалентну кількість амоніаку і утворюють з прийнятними виходами відповідні монозаміщені тіосечовини.

Однак, як було показано у роботі [11], взаємодія ізотіоціанатів **1.26** з амоніаком є більш складною і в результаті дає симетричні тіосечовини **1.49** (схема 1.13):

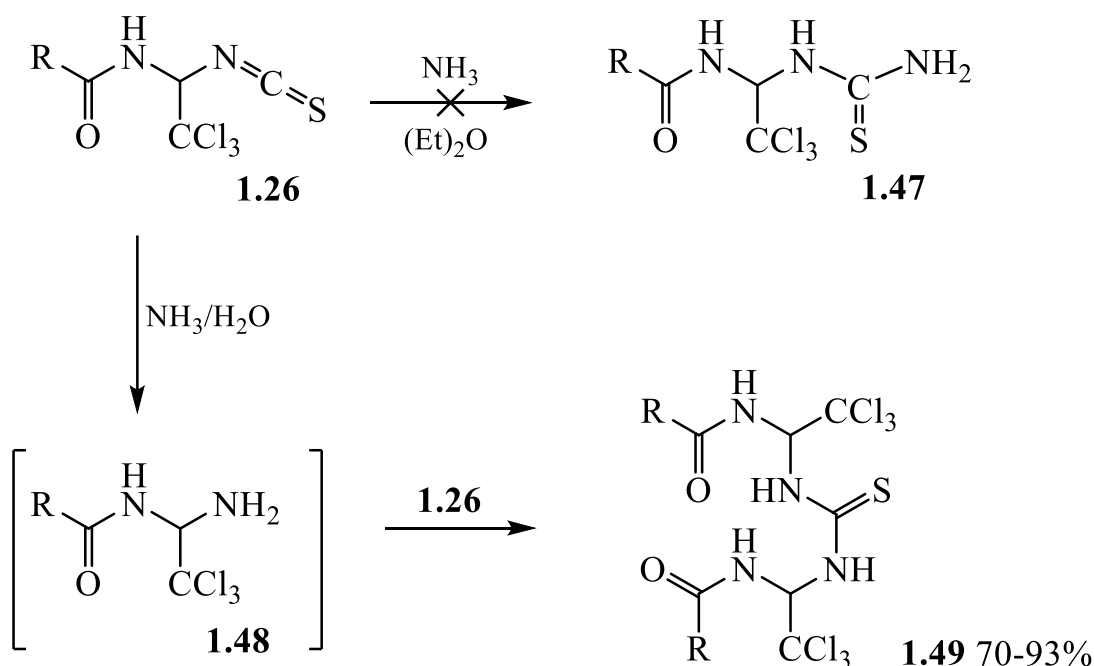


Схема 1.13

Очевидно, що утворення сполук **1.48** відбувається через проміжну тіокарбамінову кислоту **1.50** [11, 24] (схема 1.13).

Сполуки **1.50** нестійкі і легко розпадаються до аміну **1.48** та сіркоокису вуглецю. Таке перетворення каталізується кислотами або основами.

Проте, за наявності в реакційній суміші ізотіоціанату **1.26** виділити в індивідуальному стані аміну **1.48** в такому перетворенні неможливо, проте їх можна одержати більш загальним способом [25] і далі використати для синтезу не тільки симетричних, а й несиметричних тіосечовин, подібних до сполук **1.41** (схема 1.14).

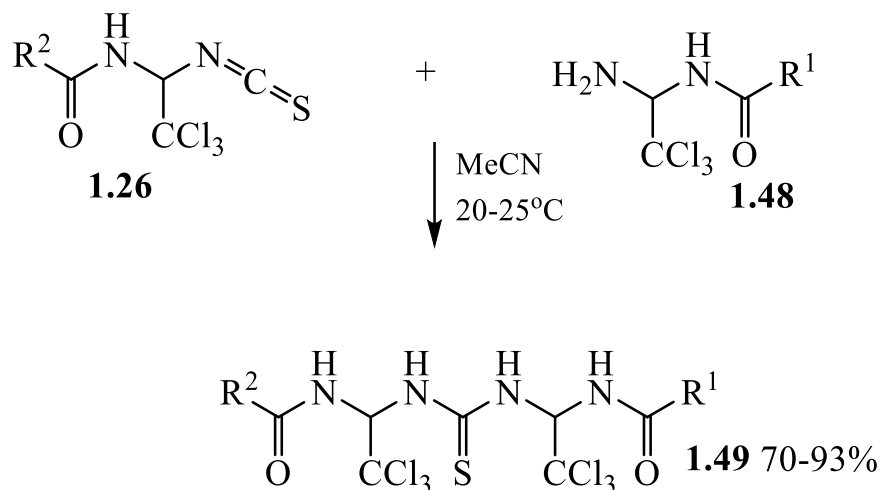
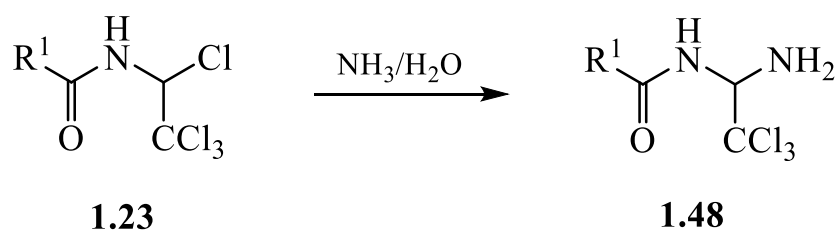


Схема 1.14

Амінопохідні **1.48** також легко взаємодіють з більш простими алкіл (арил)ізотіоціанатами з утворенням заміщених тіосечовин **1.44** (схема 1.15). Однак, такий підхід мало цікавий, адже перетворення **1.23**→**1.49** є більш загальним шляхом одержання тіосечовин **1.44**, оскільки, на відміну від амінів, складні алкіл(арил)ізотіоціанати не є доступними.

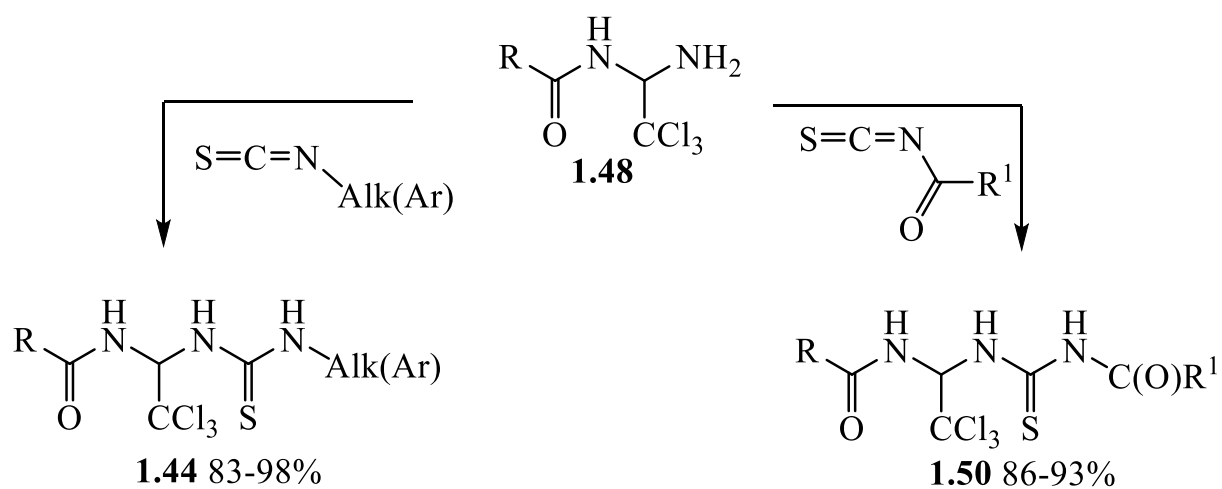


Схема 1.15

Такий підхід все ж таки виявився перспективним для синтезу певних синтонів в реакціях з ацилізоціанатам, перетворення **1.48**→**1.50** (схема 1.15) [26].

1.2.2 Реакція *N*-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів з гідрозидами карбонових кислот

Заміщені ізотіоціанати **1.26** вступають у реакцію з гідрозидами карбонових кислот, в результаті чого утворюються відповідні заміщені тіосемікарбазиди **1.51** із достатньо високими виходами (схема 1.16).

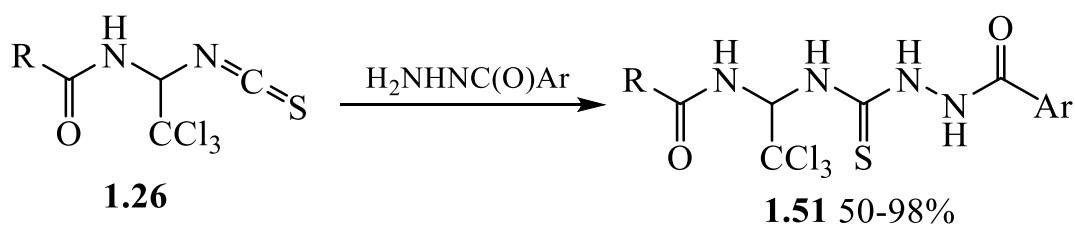


Схема 1.16

Зазвичай перетворення **1.26**→**1.51** проводили при кип'ятінні ізотіоціанатів **1.26** з гідрозидами карбонових кислот в етанолі і одержували сполуки **1.51**, які без додаткового очищення були придатні для подальших перетворень. Реакція з гідрозидами нітробензойних кислот проходить повільніше і тому потребує більш тривалого нагрівання [23].

Реакцію *N*-ізотіоціанатометилбензаміду **1.10** з гідрозидами карбонових кислот проводили в ацетонітрилі без додаткового нагрівання. Для проведення перетворення **1.10**→**1.52**, як і при проведенні реакції з амінами, безпосередньо використовували реакційну суміш після обробки *N*-хлорметилбензаміду роданідом калію без виділення сполуки **1.10** в індивідуальному стані (схема 1.17) [27].

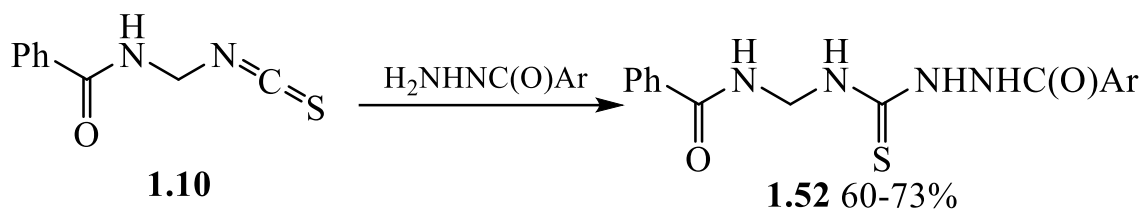


Схема 1.17

Ще один заміщений тіосемикарбазид **1.53**, вже з дихлорметильним угрупованням був синтезований з більш важкодоступного ізотіоціанату **1.26a** [28] за схемою 1.18.

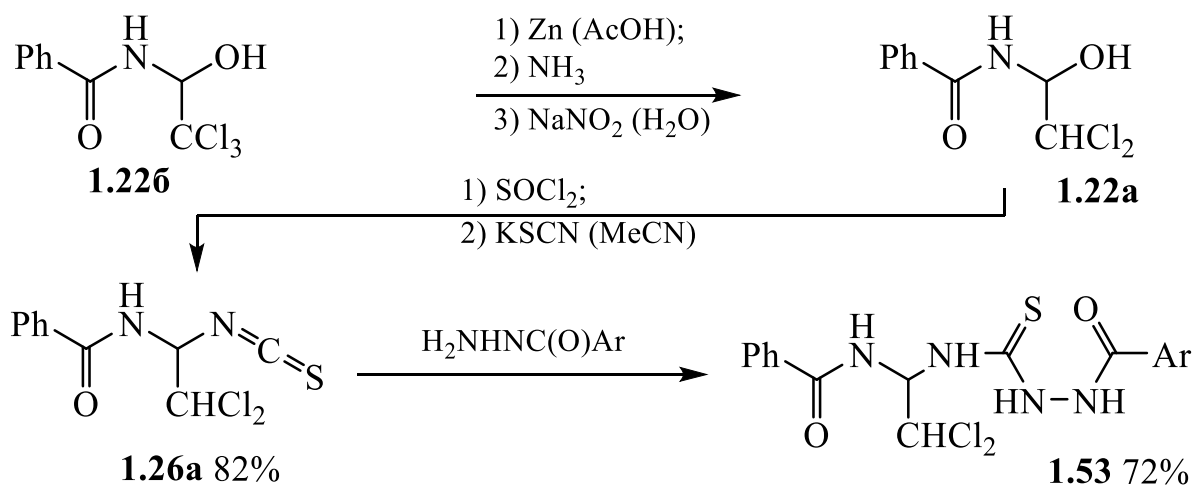


Схема 1.18

1.3 Гетероциклізації на основі похідних *N*-(1-ізоціанатоалкіл)-карбоксамідів

Наявність декількох реакційних центрів в легкодоступних *N*-амідолкілованих синтонах **1.43**, **1.44**, **1.51-1.53** (див. розділ 1.2) сприяла їх використанню у дизайні гетероциклічних систем із передбаченим розташуванням гетероатомів в кільці та введенні в гетероцикл фармакофорних та функціональних угруповань.

1.3.1 Синтез амідоалкільованих похідних 1,3,4-оксадіазолу

Тіосемікарбазиди **1.51-1.53** застосовуються для синтезу амідоалкільованих похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу **1.55**. Для такої циклізації використовувався оксид Гідраргіриму [23], що має певні недоліки.

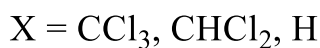
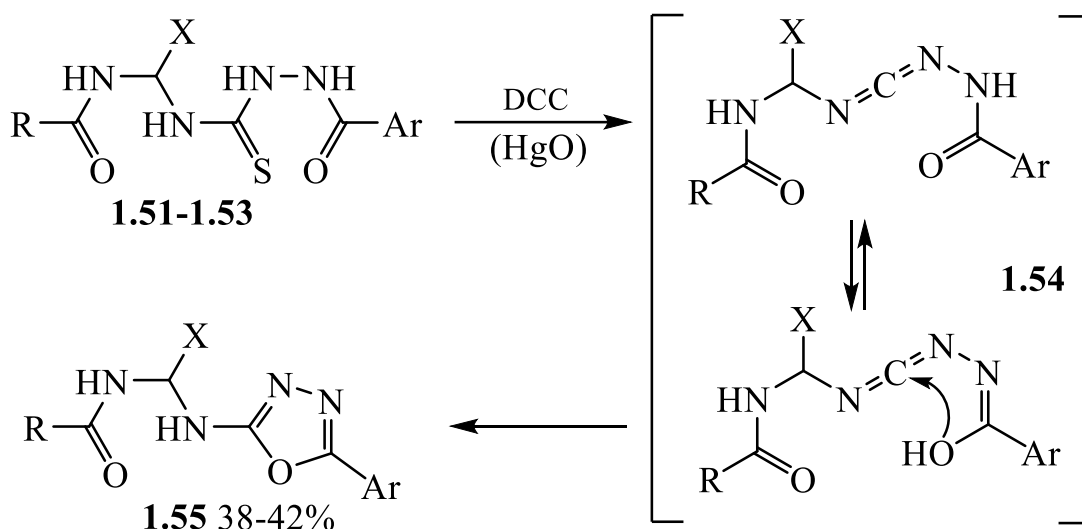


Схема 1.19

Для такого перетворення в якості дегідросульфуючого агента замість оксиду Гідраргіриму більш доцільно використовувати дициклогексилкарбодіімід (DCC), що суттєво позначається на збільшенні виходів кінцевих продуктів циклізації (схема 1.19) [27, 28]. Або, як представлено у роботах [27, 29], використовувати суміші *p*-толуїлсульфохлориду з піридином, що також призводить до утворення похідних 1,3,4-оксадіазолів.

Інші реагенти для перетворення заміщених тіосемікарбазидів в похідні 1,3,4-оксадіазолу детально описані в роботі [30]. Сполуки **1.55** привертають до себе увагу ще й тим, що подібні до них похідні 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу виявляють цілий спектр біологічної активності [30-32].

Обробка сполук **1.55** спиртовим розчином лугу призводить до утворення 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **1.56**, в результаті відщеплення алкіламідного фрагменту (схема 1.20) [33].

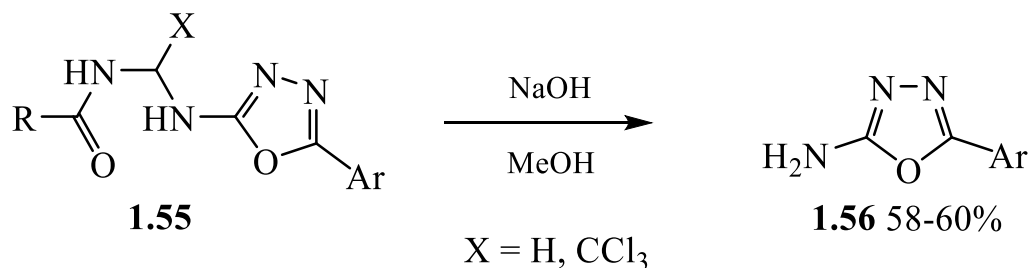


Схема 1.20

Лужний гідроліз *N*-(((5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-їл)аміно)метил)бензамідів **1.55** сприяє високому виходу (до 80%) цільових продуктів. В той же час, у випадку коли в сполучі **1.55** X=CCl₃, хід реакції значно ускладнюється осмоленням реакційної суміші і вихід 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів **1.56** становить не більше 20% [33]. За допомогою спектральних методів аналізу було підтверджено будову сполук **1.56** та порівняно їх зі зразками, одержаними іншими методами [30].

Таким чином, описана вище методика дозволяє значно простіше синтезувати сполуки **1.55**, **1.56**, які було дуже важко або практично неможливо отримати в інший спосіб [33].

1.3.2 Синтез похідних 1,3,4-тіадіазолу

На основі сполук **1.51** також вдалося синтезувати нові похідні 1,3,4-тіадіазолу **1.57**, які складно або важко одержати іншими способами. Так, під дією сульфатної кислоти на сполуки **1.51** відбувається дегідратація і утворюються амідоалкільовані похідні 1,3,4-тіадіазолу **1.57** (схема 1.21).

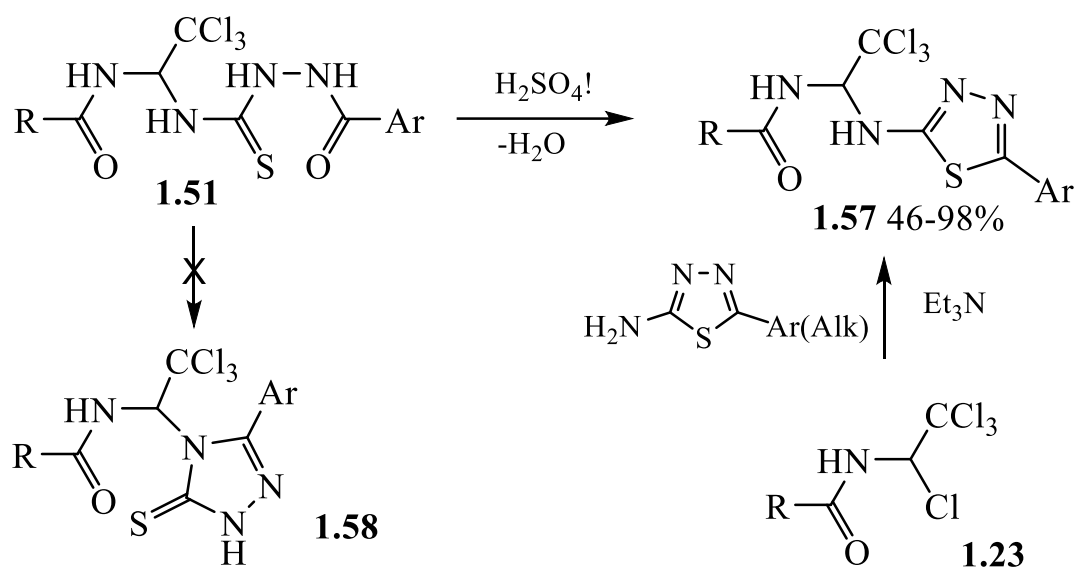


Схема 1.21

Утворення похідних 1,2,4-триазол-3-тіону **1.58** не спостерігалося, як правило для цього потрібні інші умови. Наприклад, лужне середовище [34] або тривале кип'ятіння вихідних регентів в безводному етанолі [35].

Механізм цієї гетероциклізації представлено на схемі 1.22.

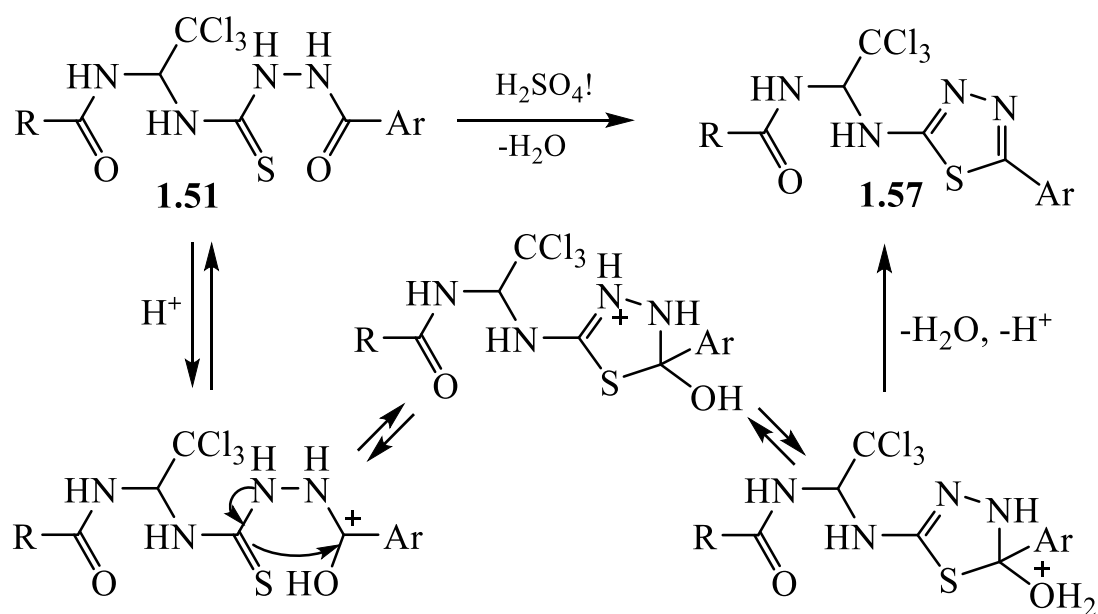


Схема 1.22

1.3.3 Синтез похідних бензоксазолу, бензтіазолу та бензімідазолу на основі тіосечовин

В результаті обробки тіосечовин **1.44** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) хлором у хлорбензолі або бромом в крижаній оцтовій кислоті відбувається їх циклізація у похідні 2-амінобензтіазолу **1.59** (схема 1.23) [36].

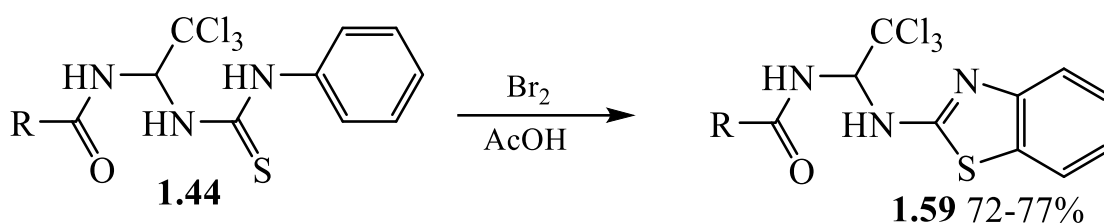


Схема 1.23

Тіосечовини **1.44** з певними замісниками в *орто*-положенні бензойного кільця були з успіхом використані для одержання похідних 2-амінобензімідазолу **1.60** та 2-амінобензоксазолу **1.61** (схема 1.24) [36, 37].

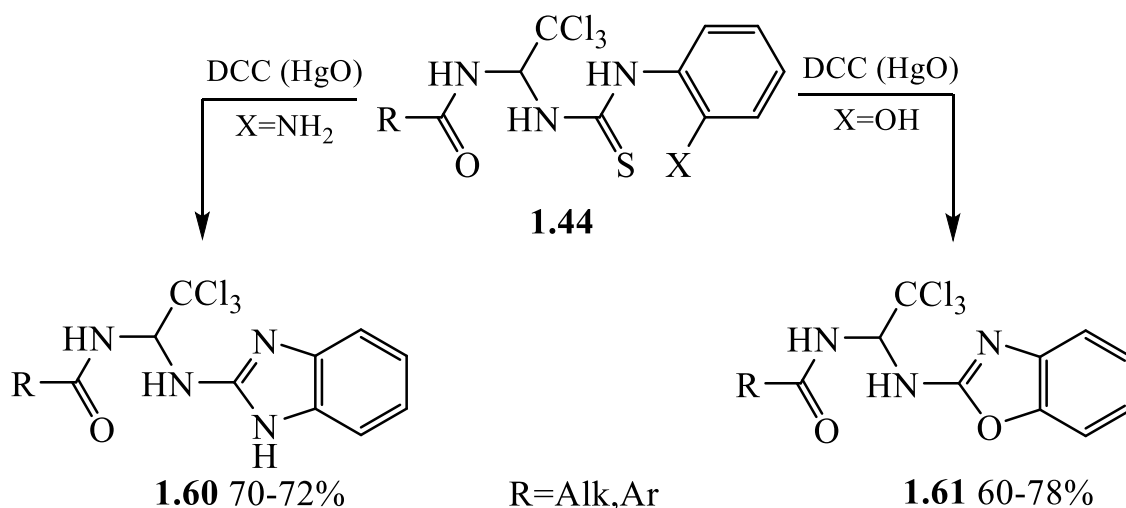


Схема 1.24

Ймовірно, що в перетвореннях на схемі 1.24 циклізація відбувається з утворенням проміжного карбодііміду, як це було показано раніше [38, 39] (схема 1.25). Проте в жодному випадку такий карбодіімід не було виділено.

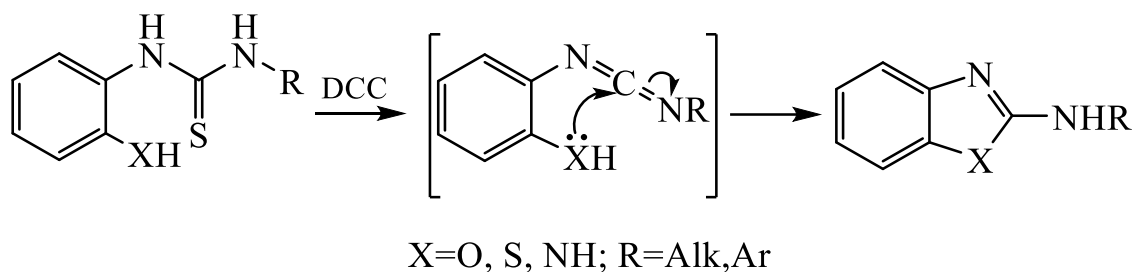


Схема 1.25

1.3.4 Синтез похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу та 4-хіназолінону

Запропонований у попередньому розділі підхід може бути використаний не тільки для синтезу вказаних бензазолів, але й для синтезу більш складних гетероциклічних систем, наприклад похідних [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу (схема 1.26) [40].

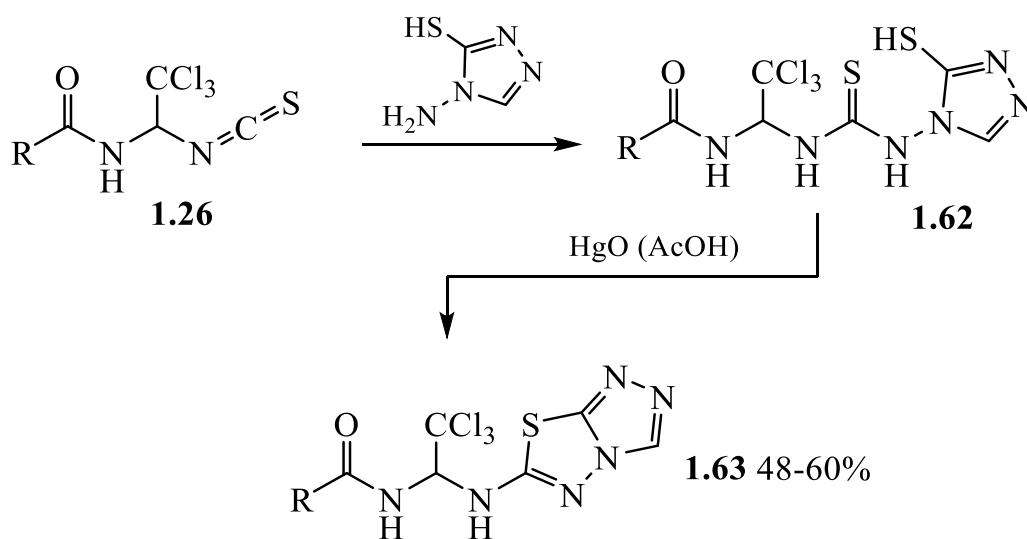


Схема 1.26

Очевидно, що такий підхід має загальний характер і може бути застосований для синтезу достатньо складних гетероциклічних систем, які важко або неможливо отримати в інший спосіб.

Окрім того, для цілеспрямованої гетероциклізації вдалось застосувати продукти приєднання до ізотіоціанатів **1.26** метилового естеру антранілової кислоти **1.64** (схема 1.27) [36]:

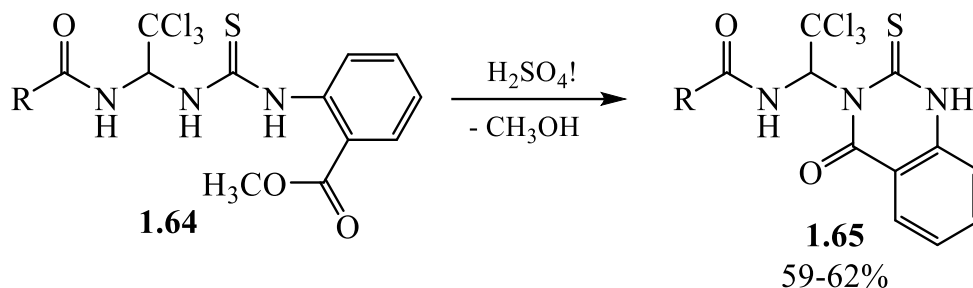


Схема 1.27

При дії концентрованої сульфатної кислоти на сполуки **1.64** проходить відщеплення метилового спирту і утворюються амідоалкіловані похідні 4-хіназолінону **1.65**.

1.3.5 Синтез *N*-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів

При кип'ятінні похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу **1.55** з надлишком бензиламіну, морфоліну або піперидину в безводному діоксані були одержані гетариламідини дихлороцтової кислоти **1.66** (схема 1.28), які при обробці спиртовим розчином лугу перетворюються на відповідні похідні 1,3,4-оксадіазолу **1.57** з вільною аміногрупою у другому положенні кільця [37]. Слід зазначити, що в жодному випадку не спостерігали утворення похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]оксадіазолу **1.67** на що вказують дані спектральних досліджень і рентгеноструктурного аналізу.

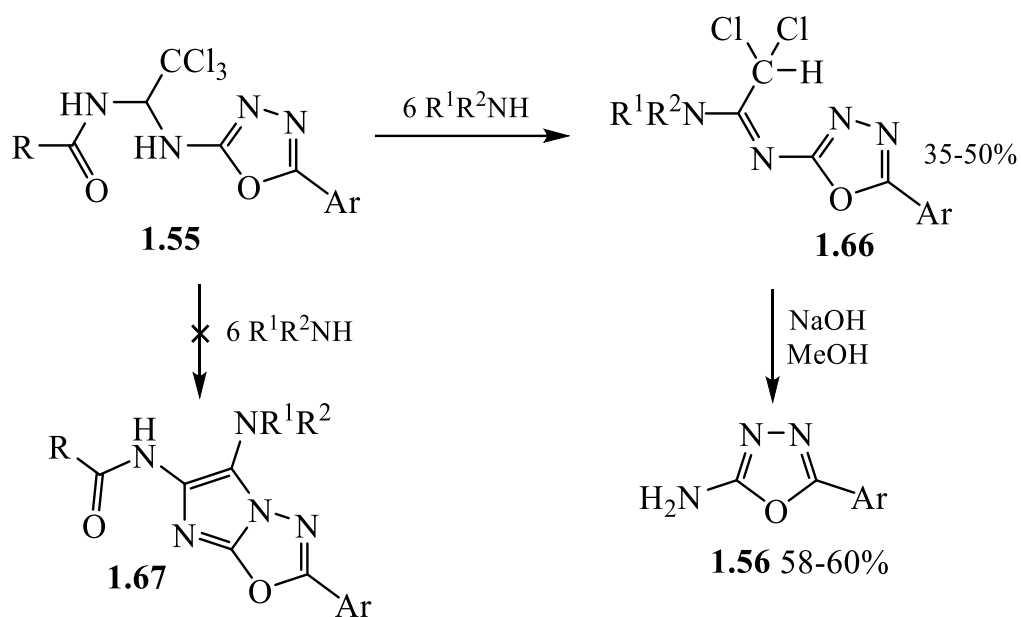


Схема 1.28

Ймовірно, що під час перетворення **1.55**→**1.66** на першій стадії відбувається дегідрохлорування сполуки **1.55**, після чого утворений енамід **1.68** переходить в імінну форму **1.69**. Дана форма є стабілізованою за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Далі відбувається приєднання аміну до C=N зв'язку та елімінування амідного фрагменту (схема 1.29).

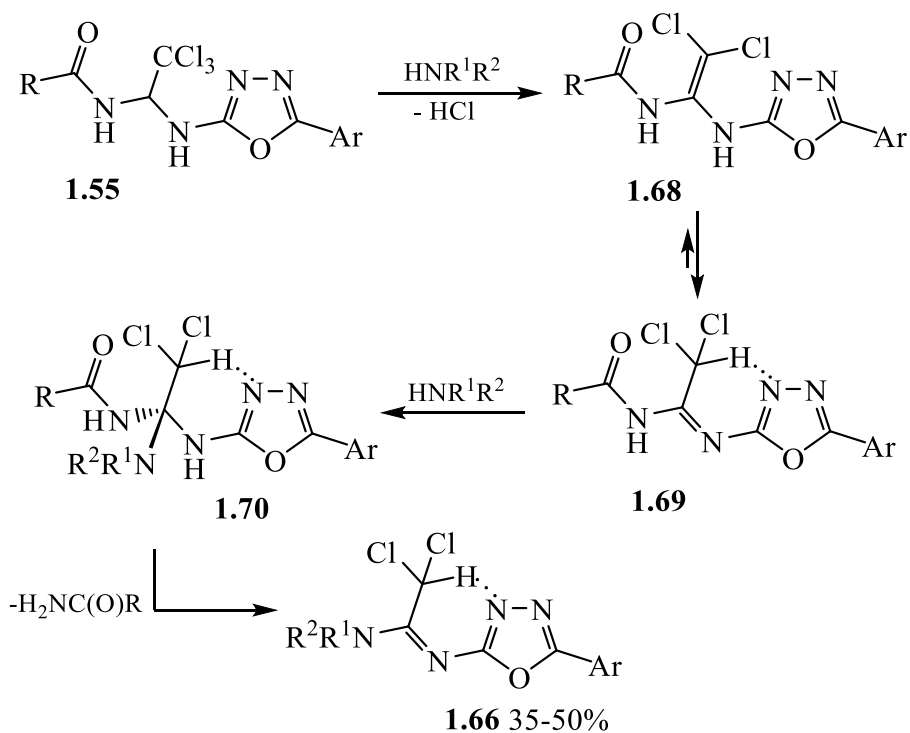
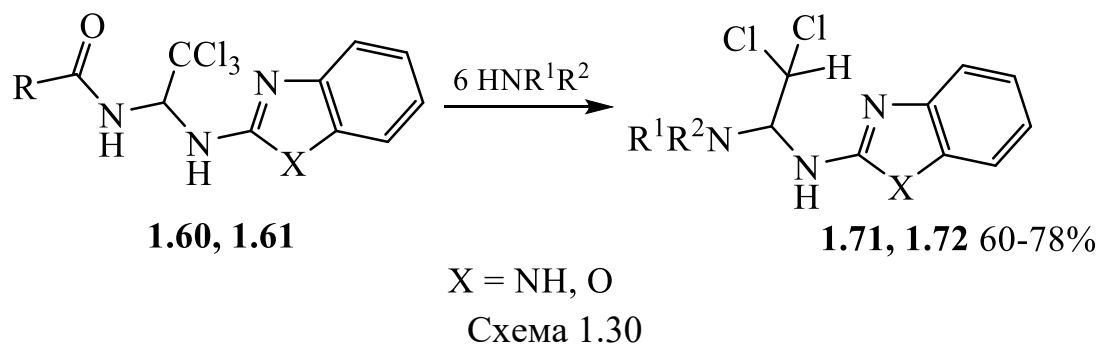


Схема 1.29

Подібно до сполук **1.55** з амінами реагують споріднені конденсовані системи: амідокільовані похідні 2-амінобензімідазолу **1.60** та 2-амінобензоксазолу **1.61** (схема 1.30) [16]:



1.3.6 *N*-Амідокільовані похідні 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу в синтезі похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу

При обробці реагентів **1.57** надлишком морфоліну в діоксані утворюються похідні імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу **1.76** (схема 1.31) [41]. Вважається, що на першому етапі такого перетворення під дією морфоліну відбувається відщеплення гідрохлориду з утворенням проміжного єнамиду **1.73**. Далі, в наслідок приєднання за подвійним зв'язком ще однієї молекули морфоліну, відбувається утворення імінієвої солі **1.74**.

Відщеплення ще однієї молекули HCl призводить до утворення інтермедіату **1.75**. Його подальша взаємодія з морфоліном призводить до відщеплення наступної молекули HCl і замикання імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазольної системи. Виходи кінцевих продуктів склали 32-58%.

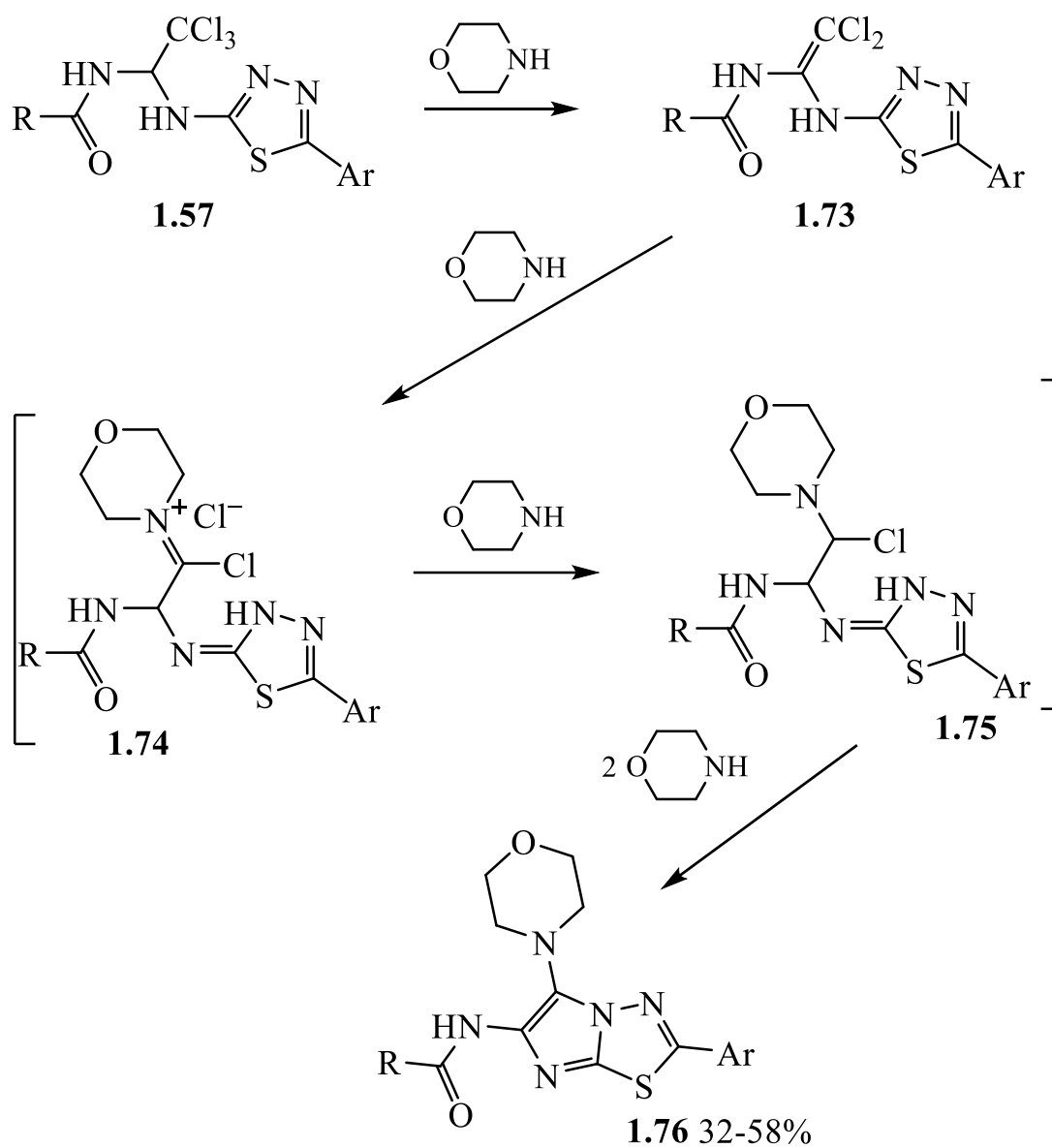


Схема 1.31

1.3.7 Синтез похідних 7H-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]тріазину

Встановлено, що в результаті взаємодії сполук **1.51** з надлишком реагенту Лоусона утворюються похідні 7H-1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*][1,3,5]тріазину **1.81**. Окрім того, для перетворення **1.51**→**1.57** можливе використання реагенту Лоусона в еквімолярному співвідношенні до вихідної сполуки (схема 1.32) [42, 43].

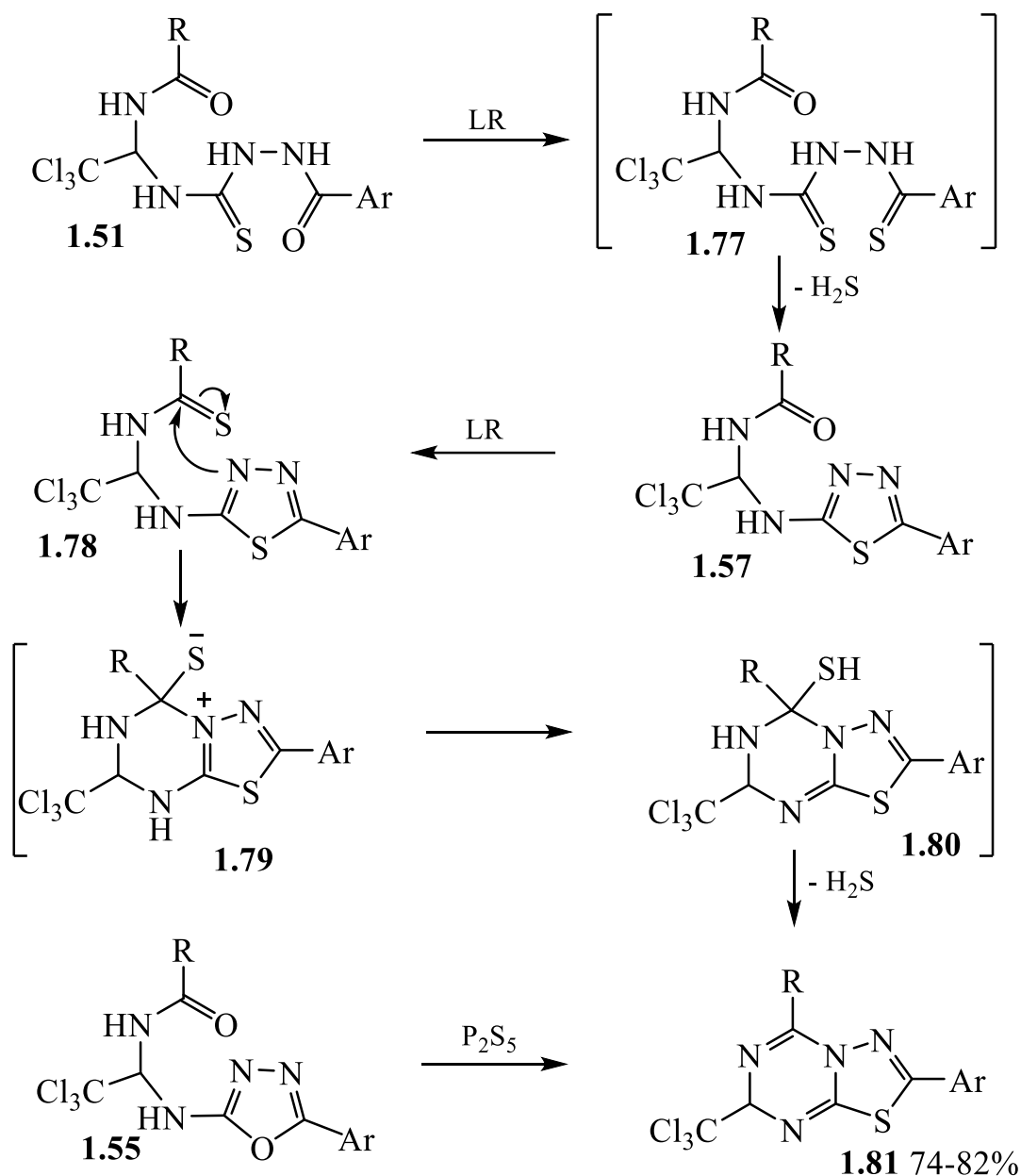


Схема 1.32

Такі процеси є достатньо типовими і для більш простих систем, зокрема в реакції 3-ацилпропіонамідів з реагентом Лоусона утворюються заміщені піроли і тіофени [44]. Перетворення 1,3,4-оксадіазолів в 1,3,4-тіадіазоли є відомим та дослідженим [45-47], однак наявність амідного залишку в молекулі гетероцикла ускладнює перебіг реакції.

1.3.8 Одержання похідних 1,3,5-оксадіазину на основі *N*-(1-(3-арилтіо-уреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів

У роботі [48] показано, що в результаті взаємодії тіосечовин **1.44** з DCC у середовищі безводного MeCN утворюються похідні 1,3,5-оксадіазину **1.83**. Вважається, що дане перетворення проходить через стадію утворення проміжного карбодііміду **1.82** (схема 1.33):

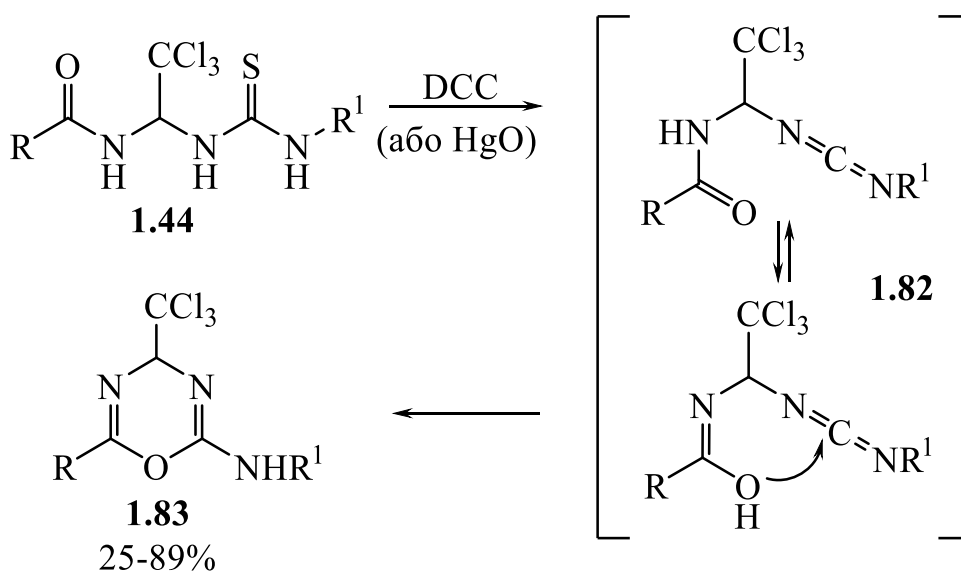


Схема 1.33

Великий інтерес до похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазинів обумовлений їх високою біологічною активністю, зокрема антибактеріальною [49-53], протипухлинною [54, 55] та протигрибковою [52, 53].

1.3.9 Синтез похідних *s*-триазину та 1,3,5-гіадіазепіну

Зазвичай, для синтезу похідних *сим*-триазину використовували синтони споріднені *N*-амідоалкілюючим реагентам, що були отримані на

основі імідоєтерів. Наприклад, при послідовній дії амоніаку та оцтового ангідриду на сполуки **1.31** утворюються похідні тетрагідро-*сим*-триазин-2-тіону **1.85** (схема 1.34) [13].

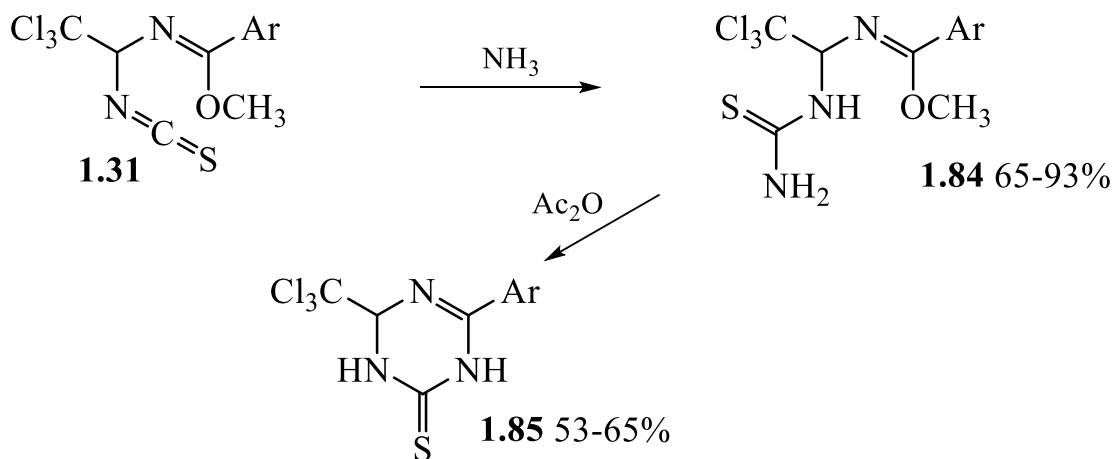


Схема 1.34

Реагенти **1.14** вдалося застосувати для отримання похідних 1,3,5-тіадіазепін-6-ону **1.86** та **1.87** [7].

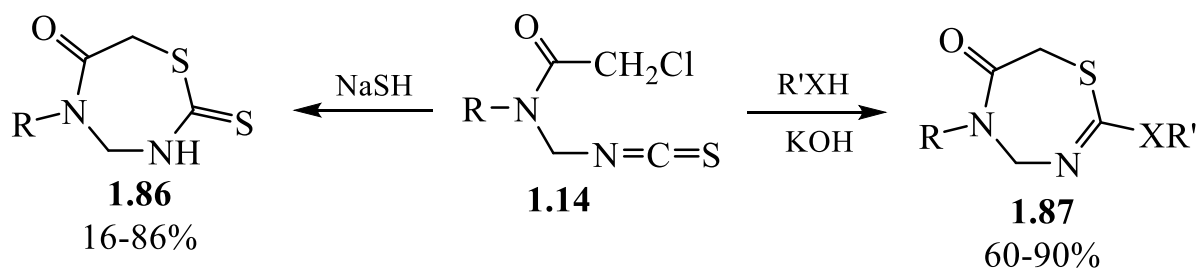


Схема 1.35

1.3.10 Гетероциклізації *N*-амідоалкільованих похідних (2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот

Продукти приєднання амінів до *N*-(1-ізоціанато-2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот є перспективними синтонами для реакцій

гетероциклізації. Наприклад, при обробці тіосечовин **1.44a** спиртовим розчином лугу утворюються біциклічні сполуки - похідні 3а,6а-дигідротіазоло[4,5-*d*]оксазолу **1.88** [56, 57], а при обробці реагентом Лоусона утворюються сполуки **1.89** (схема 1.36) [58].

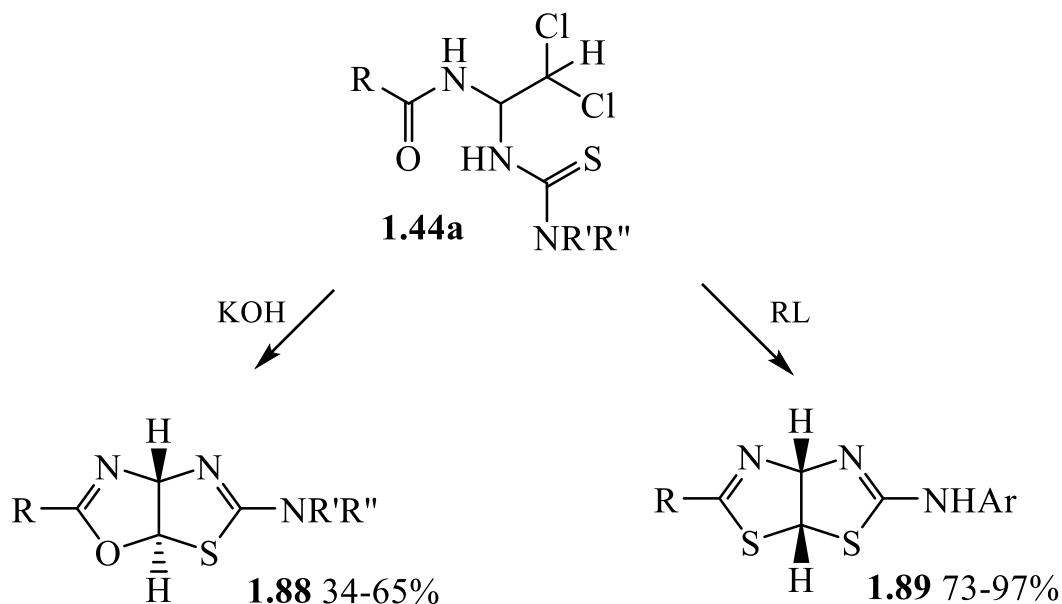


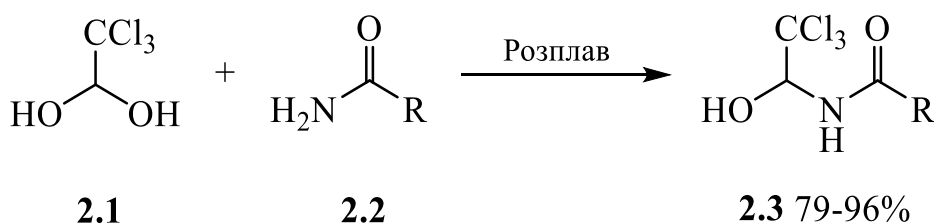
Схема 1.36

Підсумовуючі дані літературного огляду по основним напрямкам застосування *N*-(1-ізоціанатоалкіл)карбоксамідів і споріднених реагентів в органічному синтезі можна зробити висновок, що ці реагенти є перспективними синтонами для дизайну різноманітних гетероциклічних систем. Їх використання дає змогу проводити направлені гетероциклізації і отримувати функціоналізовані азотисті гетероцикли із заздалегідь передбаченим положенням замісників. Однак, синтетичний потенціал цих реагентів до кінця не розкрито і можна розраховувати на подальше розширення сфери їх застосування.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ *N*-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ТІОСЕЧОВИН2.1 Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)карбоксамідів

Вихідні *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)карбоксаміди **2.3a-q** були отримані реакцією конденсації хлоралгідрату **2.1** з амідами карбонових кислот **2.2a-q** у розплаві за методикою розробленою у роботі [59] (схема 2.1). Цей метод виключає використання дорогих, легкозаймистих і токсичних розчинників, що відповідає вимогам зеленої хімії, і дозволяє отримати цільові сполуки з високими виходами.



R = CH₃ (**a**); CH₃(CH₂)₃ (**b**); CH₃(CH₂)₅ (**c**); CH₃(CH₂)₇ (**d**); *i*-Bu (**e**); *t*-Bu (**f**); CH₂Cl (**g**); CH₂O-2,4-diClC₆H₃ (**h**); CH=CH₂ (**i**); CH=CH-Ph (**j**); Ph (**k**); *o*-Tol (**l**); *p*-Tol (**m**); 2-ClC₆H₄ (**n**); 4-ClC₆H₄ (**o**); 2-BrC₆H₄ (**p**); 2,4-diClC₆H₃ (**q**)

Схема 2.1

Сполуки **2.3c** та **2.3d** були отримані вперше. Решта сполук були відомими раніше [59-63]. Структури сполук **2.3c** та **2.3d** були підтверджені даними ЯМР ¹H, ¹³C та ІЧ спектроскопії. У спектрах ЯМР ¹H цих сполук характерними були сигнали ОН та NH груп, які проявилися у вигляді дублетів або розширених синглетів в області 8.58-7.69 та 7.57-7.52 м.ч., відповідно. Сигнал СН протону проявився у вигляді дублету дублетів при 5.79-5.73 м.ч. В спектрах ЯМР ¹³C характеристичними виявилися сигнали атому карбону амідної групи при 177-173 м.ч., а також CCl₃ групи – приблизно при 103 м.ч., і сигнали СН вуглецю – при 81-80 м.ч. Їх ІЧ-спектри

характеризуються інтенсивною широкою смугою поглинання при 3340-3155 cm^{-1} , що відповідає коливанням груп OH та NH, а також смугою поглинання коливань C=O групи при 1660-1640 cm^{-1} .

N-(2,2,2-Трихлор-1-гідроксіетил)карбоксаміди **2.3a-q** представляють інтерес для органічної хімії у якості амідолікуючих реагентів [1, 2], а також для фармації, медицини і сільського господарства, як біологічно активні речовини. Нещодавно було показано, що ці сполуки представляють інтерес у якості потенційних протисудомних засобів [64, 65]. Як відомо, певну протисудомну активність має і сам хлоральгідрат, проте його частіше використовують в експериментальній та діагностичній медицині, а не для усунення нападів [66]. Саме тому ми вирішили провести конденсацію аналогічну **2.1+2.2**→**2.3** за участю протисудомного препарату амідного ряду – карбамазепіну **2.4** (схема 2.2). В результаті нами було отримано *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)-5*H*-добензо[*b,f*]азепін-5-карбоксамід **2.5**. Реакцію проводили зплавленням вихідних речовин (Метод А), або кип'ятінням їх суміші в бензолі впродовж 6-7 годин (Метод Б). Будова сполуки **2.5** підтверджена комплексними спектральними дослідженнями.

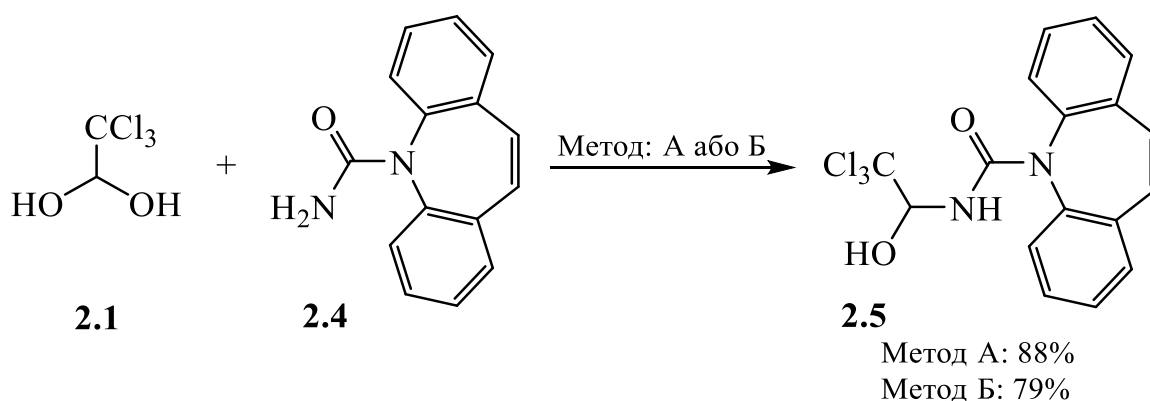


Схема 2.2

У спектрі ЯМР ^1H сполуки **2.5** при 5.53 і 5.23 м.ч. спостерігаються дублет дублетний і дублетний сигнали СН і NH протонів, відповідно. Сигнал протону OH групи накладається з восьмима сигналами двох бензольних

кілець, що призводить до утворення мультиплету в області 7.52-7.42 м.ч. Два протони азепінового кільця, що залишилися, проявилися у вигляді синглету при 7.03 м.ч. В ІЧ-спектрі сполуки **2.5** спостерігаються смуги поглинання в області 3470-3370 cm^{-1} , що відповідають коливанням груп ОН і NH, а також інтенсивна смуга поглинання в при 1665 cm^{-1} , що відповідає коливанням групи С=О.

Сполука **2.5**, безсумнівно, представляє інтерес у якості потенційного протисудомного засобу. Тому, нами було прийнято рішення провести *in silico* оцінку її ADME властивостей. З використанням онлайн серверу SwissADME [67] нами було проведено оцінку таких фізико-хімічних властивостей як: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість та насиченість молекули. На радарях біодоступності (див. рис. 2.1), які представлені для карбамазепіну і сполуки **2.5** видно, що вони мають високий ступінь лікоподібності і повинні мати високу біодоступність (див. табл.2.1).

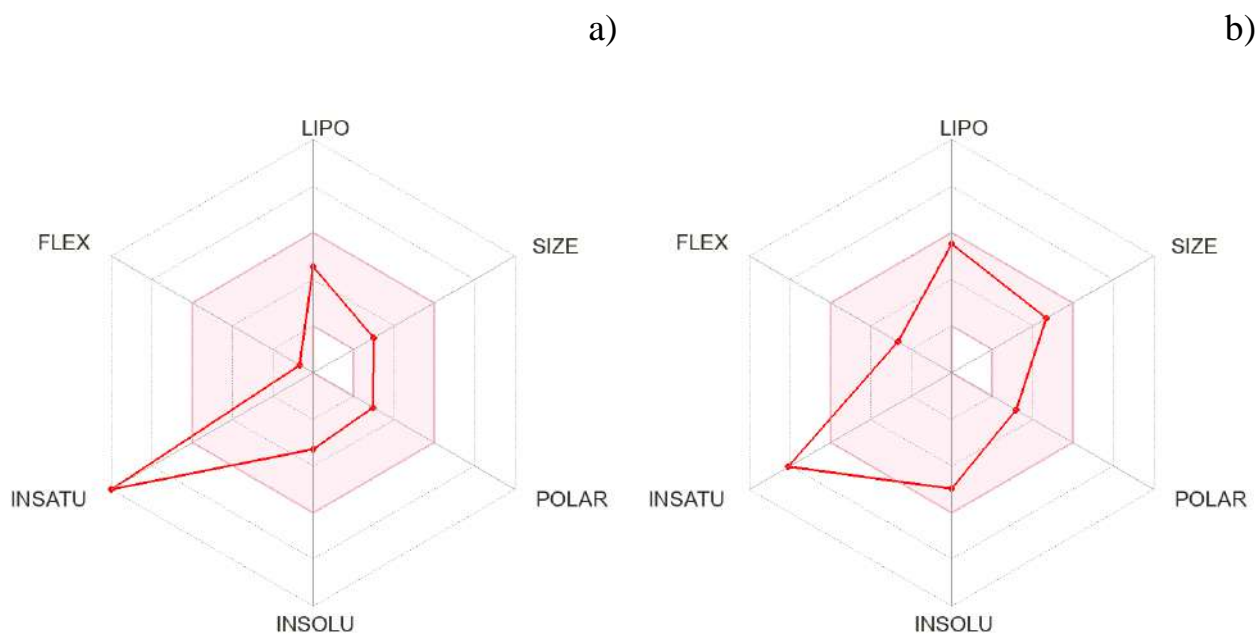


Рисунок 2.1 – Радари біодоступності для карбамазепіну (а) і сполуки **2.5** (b), що дозволяють оцінити схожість даних молекул з ліками за такими параметрами, як: ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) та гнучкість (FLEX) молекули.

Таблиця 2.1 – Параметри біодоступності сполук **2.4** та **2.5** розраховані у програмному забезпеченні SwissADME

№	Параметр	Сполука 2.4	Сполука 2.5
	1	2	3
1.	LIPO (Log P _{o/w} (XLOGP3))	2.45	4.18
2.	SIZE (молярна маса, г/моль)	236.27	383.66
3.	POLAR (TPSA, Å ²)	46.33	52.57
4.	INSOLU (Log S (ESOL))	-3.28	-4.96
5.	INSATU	0.00	0.12
6.	FLEX	1	4

Проте, для прояву протисудомної активності речовина повинна не тільки мати високу біодоступність, але й ефективно проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Оцінка даної здатності проводилася з використанням методу BOILED-Egg [68] реалізованого на платформі SwissADME [67]. Згідно з результатами проведеного *in silico* аналізу сполука **2.5** здатна проникати через гематоенцефалічний бар'єр (див. рис. 2.2).

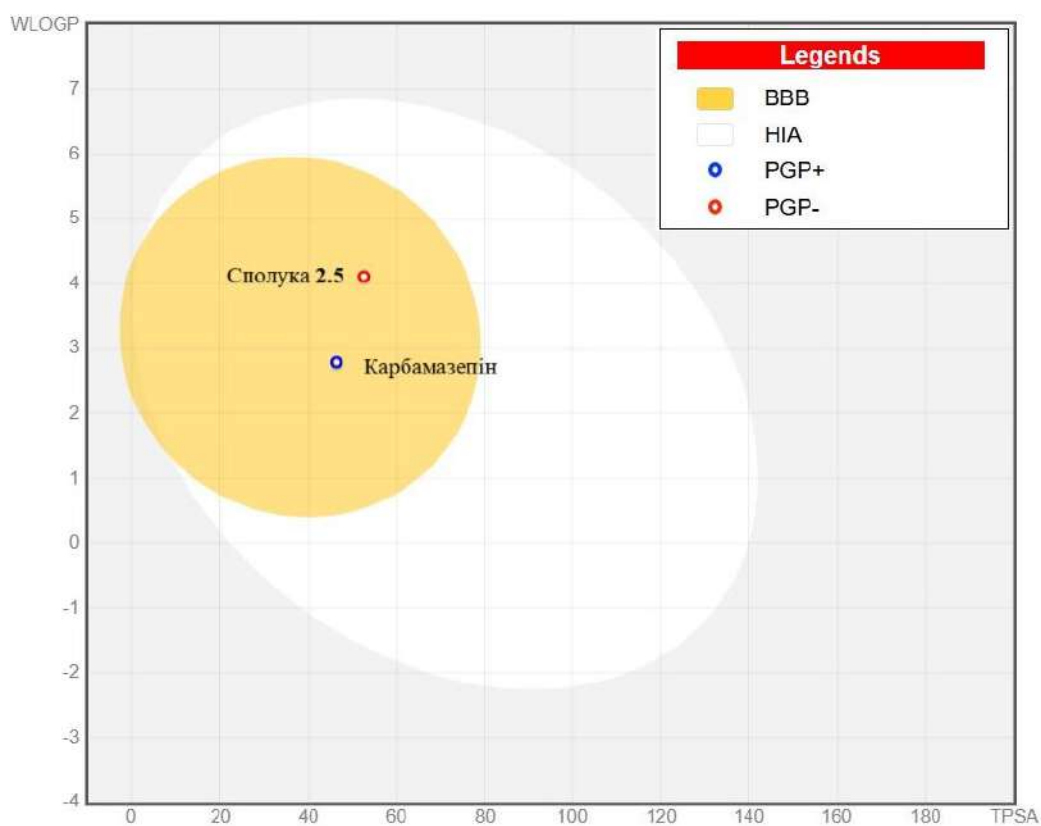
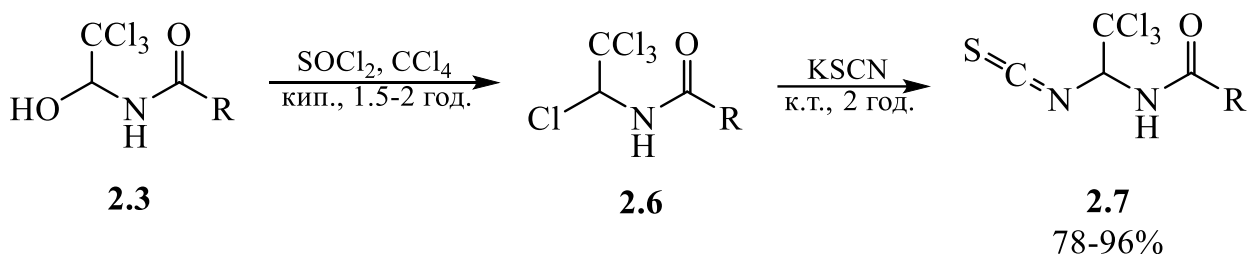


Рисунок 2.2 – Результати *in silico* оцінки здатності сполуки **2.5** проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

2.2 Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів

Гідроксильна група в молекулах *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксіетил)-карбоксамідів **2.3** є дуже активною і достатньо легко заміщується на хлор при взаємодії з тіонілхлоридом. Подальша взаємодія синтезованих хлорпохідних **2.6** з тіоціанатом калію у середовищі безводного ацетонітрилу призводить до утворення цільових *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів **2.7** (схема 2.3). Методика синтезу даних сполук була розроблена раніше у роботі [40].



R = CH₃ (**a**); CH₃(CH₂)₃ (**b**); CH₃(CH₂)₅ (**c**); CH₃(CH₂)₇ (**d**); *i*-Bu (**e**); *t*-Bu (**f**); CH₂Cl (**g**); CH₂O-2,4-diClC₆H₃ (**h**); CH=CH₂ (**i**); CH=CH-Ph (**j**); Ph (**k**); *o*-Tol (**l**); *p*-Tol (**m**); 2-ClC₆H₄ (**n**); 4-ClC₆H₄ (**o**); 2-BrC₆H₄ (**p**); 2,4-diClC₆H₃ (**q**)

Схема 2.3

Ізотіоціанати **2.7c**, **2.7d** і **2.7h** з реакційної суміші виділити не вдалося. Для подальших перетворень їх використовували у вигляді розчину в ацетонітрилі. Однак, реакційну суміш попередньо фільтрували через паперовий фільтр для видалення KCl, що утворився в якості побічного продукту.

Сполуки **2.7f**, **2.7e**, **2.7n** і **2.7j** були синтезовані вперше. Їх будова була підтверджена даними ЯМР ¹H, ¹³C і ІЧ спектроскопії. У спектрах ЯМР ¹H синтезованих сполук характерними були дублетні сигнали NH і CH протонів, які проявилися при 9.76-8.99 і 6.59-6.51 м.ч., відповідно. В спектрах ЯМР ¹³C

характеристичними є сигнали атома карбону амідної групи (178-166 м.ч.), N=C=S групи (приблизно при 140 м.ч.), а також CCl₃ групи (приблизно при 100 м.ч.) і сигнали СН карбону - при 73-72 м.ч. В ІЧ-спектрах ізотіоціанатів спостерігається інтенсивна широка смуга поглинання, що відповідає коливанням групи NH при 3430-3315 см⁻¹, а також інтенсивні смуги коливань N=C=S і C=O груп при 2055-2025 см⁻¹ і 1680-1660 см⁻¹, відповідно.

2.3 Синтез *N*-(1-аміно-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів

N-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди **2.8** були отримані реакцією взаємодії *N*-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів **2.6** з 25% водним розчином амоніаку з використанням метил-*трет*-бутилового етеру в якості розчинника [26] (схема 2.4). Сполуки **2.8a**, **2.8e** і **2.8f** були отримані вперше.

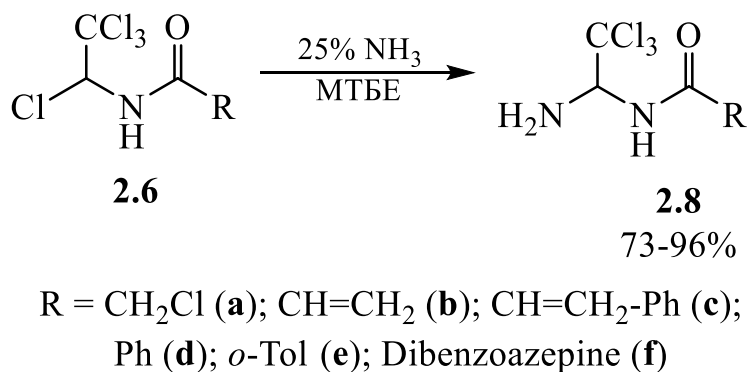


Схема 2.3

2.4 Взаємодія *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів з амінами

N-(2,2,2-Трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксаміди **2.7** легко реагують з більшістю амінів **2.9** з утворенням відповідних *N*-амідоалкілованих

тіосечовин **2.10** (схема 2.4) [48, 69-71]. Сполуки **2.10** переважно отримуються з високими виходами і високого ступеня чистоти (див. табл. 2.2).

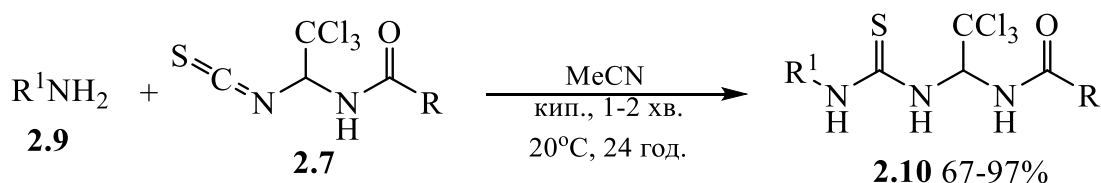


Схема 2.4

Таблиця 2.2 – Синтезовані *N*-амідоалкіловані тіосечовини **2.10**

№	Сполука	R	R ¹	Вихід, %	Література
1	2.10a₁	CH ₃ (CH ₂) ₅	4-IC ₆ H ₄	84	-
2	2.10b₁	CH ₃ (CH ₂) ₇	4-EtOC(O)C ₆ H ₄	78	-
3	2.10b₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	4-ClC ₆ H ₄	79	-
4	2.10c₁	<i>t</i> -Bu	Ph	83	[16]
5	2.10c₂	<i>t</i> -Bu	<i>m</i> -Tol	80	-
6	2.10d₁	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	2,4-diMeC ₆ H ₃	72	-
7	2.10d₂	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	2,5-diMeC ₆ H ₃	68	-
8	2.10d₃	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	2-MeOC ₆ H ₄	70	[16]
9	2.10d₄	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	2-MeO-4-MeC(O)NHC ₆ H ₃	58	-
10	2.10d₅	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	4-EtOC(O)C ₆ H ₄	67	-
11	2.10d₆	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	2-ClC ₆ H ₄	69	-
12	2.10d₇	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	4-BrC ₆ H ₄	72	-
13	2.10d₈	CH ₂ O-2,4-diClC ₆ H ₃	Naftil	67	-
14	2.10e₁	CH=CH-Ph	4-ClC ₆ H ₄	86	[72]
15	2.10e₂	CH=CH-Ph	2-MeOC ₆ H ₄	86	[21]
16	2.10e₃	CH=CH-Ph	Morph	72	[21]
17	2.10e₄	CH=CH-Ph	Quinolil	85	[18,19,21]
18	2.10e₅	CH=CH-Ph	Naftil	73	-
19	2.10f₁	Ph	Ph	86	[69]
20	2.10f₂	Ph	<i>p</i> -Tol	83	[16]
21	2.10g₁	4-ClC ₆ H ₄	Ph	97	[48,70]
22	2.10g₂	4-ClC ₆ H ₄	2,4-diMeC ₆ H ₃	94	[48]
23	2.10g₃	4-ClC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	95	[48]
24	2.10g₄	4-ClC ₆ H ₄	2,5-diMeOC ₆ H ₃	91	[48]
25	2.10g₅	4-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ -4-MeOC ₆ H ₃	92	[70]
26	2.10g₆	4-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ -4-EtOC ₆ H ₃	89	-
27	2.10g₇	4-ClC ₆ H ₄	4-MeC(O)C ₆ H ₄	85	[71]
28	2.10g₈	4-ClC ₆ H ₄	4-ButOC(O)C ₆ H ₃	94	[48,70]
29	2.10g₉	4-ClC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	87	[70]
30	2.10g₁₀	4-ClC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	92	[48,70]
31	2.10g₁₁	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	84	[70]
32	2.10g₁₂	4-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	85	[70]
33	2.10g₁₃	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	88	[70]
34	2.10g₁₄	4-ClC ₆ H ₄	2,4-diClC ₆ H ₃	87	[70]

Продовження табл. 2.2.

№	Сполука	R	R ¹	Вихід, %	Література
35	2.10g₁₅	4-ClC ₆ H ₄	2,5-diClC ₆ H ₃	93	[48,70]
36	2.10g₁₆	4-ClC ₆ H ₄	3,4-diClC ₆ H ₃	80	[70]
37	2.10g₁₇	4-ClC ₆ H ₄	2-Cl-4-NO ₂ C ₆ H ₃	91	-
38	2.10g₁₈	4-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	86	-
39	2.10g₁₉	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	88	-
40	2.10g₂₀	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	92	[16]
41	2.10h₁	2,4-diCl-C ₆ H ₃	Ph	80	-

Будову нових сполук **2.10** було підтверджено даними ІЧ, ЯМР ¹H і ¹³C спектроскопії. В спектрах ЯМР ¹H цих сполук характерними були три сигнали NH протонів, які проявились в області від 11.10 до 8.00 м.ч. Характерним також був сигнал СН протону, що проявився у вигляді дублету дублетів, іноді мультиплету, при 7.40-5.98 м.ч. Для ЯМР ¹³C характерні сигнали атомів карбону C=S та C=O, які знаходяться при 183.8-180.0 м.ч. і 176.4-163.9 м.ч., відповідно. Характерними також були сигнали CCl₃ групи, які проявились в області 104.3-100.9 м.ч., а також сигнали СН вуглецю при 72.5-69.1 м.ч. Варто відзначити, що в ЯМР ¹H спектрах сполук **2.10d₁-2.10d₈** показовим також є сигнал метиленової групи залишку 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти, який проявився в області 4.81-4.77 м.ч. у вигляді дублету дублетів з константою спінової взаємодії ²J = 15.5 Гц. Це пов'язано із діастереотопністю протонів даної групи [73]. В спектрах ЯМР ¹³C ця група проявилася в області 67.8-67.1 м.ч.

N-Амідоалкіловані тіосечовини **2.10** представляють інтерес для органічного синтезу у якості вихідних реагентів для різноманітних гетероциклізацій [39,48,69,70]. Окрім того, ці сполуки мають високу біологічну активність. Серед них відомі блокатори йонного каналу серцевого м'язу hERG [74] і інгібітори ферментів родини цитохромів P450 [75]. Проте, найбільший інтерес ці сполуки представляють у якості потенційних інгібіторів холоферментного комплексу протеїн фосфатази 1 (PP1) з GADD34 (GADD34:PP1) [18-22]. Блокуючи активність цього комплексу, тіосечовини **2.10** протидіють виникненню стресу ЕПР в клітині, або допомагають клітині

вийти зі стану стресу. Це робить дані сполуки перспективними об'єктами для пошуку потенційних препаратів для лікування захворювань викликаних цим молекулярно-патофізіологічним процесом. Таких як рак [76], цукровий діабет [77], інфаркт міокарда [21], нейродегенеративні порушення [78], захворювання печінки [79], тощо.

Серед тіосечовин **2.10** на сьогодні відомі ефективні інгібітори холоферментного комплексу GADD34:PP1. Найчастіше з даною метою використовується експериментальний препарат Салюбринал **2.10e4** [18-22] і його структурний аналог Sal003 **2.10e1** [72] (див. рис. 2.3). Відносно нещодавно було розроблено декілька більш ефективних інгібіторів даного ферменту ніж сам Салюбринал, наприклад сполуки **2.10e2** і **2.10e3** [18].

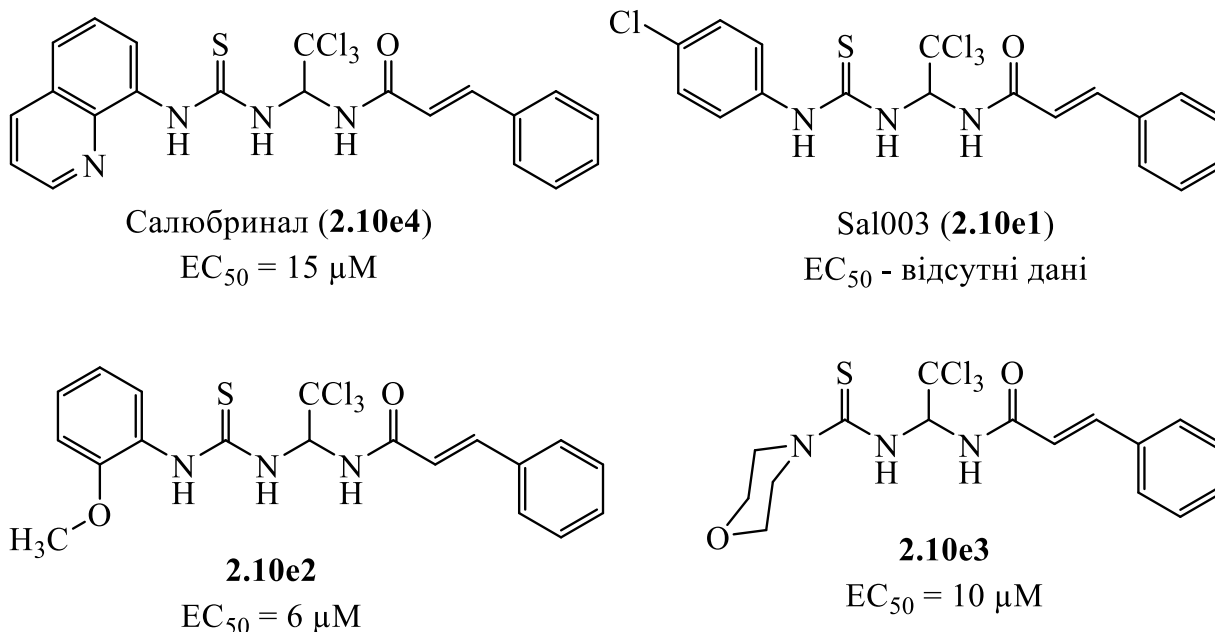
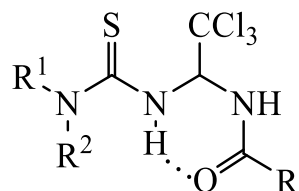


Рисунок 2.3 – Структури деяких інгібіторів холоферментного комплексу GADD34:PP1.

Відповідно до даних квантово-хімічних розрахунків проведених з використанням напівемпіричного методу PM3 [20] і методів *ab initio* (DFT) [80] Салюбринал і його аналоги в вакуумі існують у вигляді стабілізованого внутрішньомолекулярним водневим зв'язком псевдо 1,3,5-оксадіазинового циклу (див. рис. 2.4).



2.10

Рисунок 2.4 – Структура *N*-амідоалкілованих тіосечовин **2.10** стабілізованих внутрішньомолекулярним водневим зв'язком відповідно до даних квантово-хімічних розрахунків.

В той же час, результати рентгеноструктурного аналізу проведеного для Салюбриналу **2.10e4** показують, що ця сполука в кристалі не має внутрішньо-молекулярного водневого зв'язку (див. рис. 2.5).

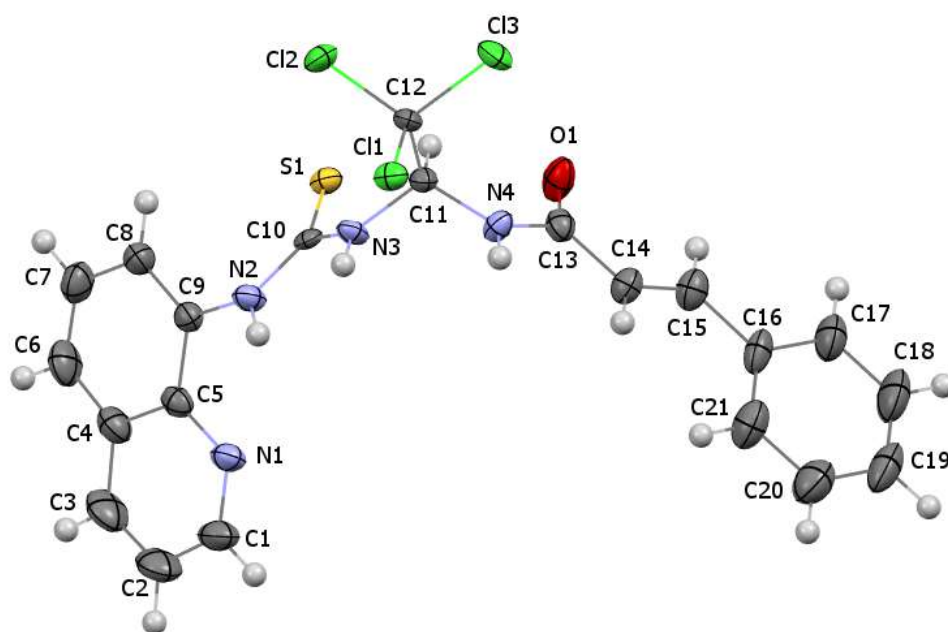


Рисунок 2.5 – Молекулярна будова Салюбриналу **2.10e4** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50%.

Тіосечовинна група суттєво розвернута відносно хінолінового циклу (торсійний кут C8–C9–N2–C10 $-49.3(5)^\circ$) (див. рис. 2.5). Порушення супряження призводить до незначної пірамідальності атома N2 (сума валентних кутів, центрованих на ньому, складає 357.7°), незважаючи на

супряження неподіленої електронної пари атома N2 з подвійним зв'язком C10–S1 (зв'язок C10–N2 1.350(4) Å в порівнянні з середньою довжиною [82] 1.346 Å для тіосечовинного фрагменту).

Трихлорметильна група знаходиться в *+ac*-конформації відносно зв'язку C10–N3 (торсійний кут C10–N3–C11–C12 121.5(3)°). Тіокарбамідний фрагмент локалізований в *–ac*-конформації до зв'язку C10–N3 і суттєво розвернутий відносно зв'язку N3–C11 (торсійні кути C10–N3–C11–N4 - 113.6(4)°, N3–C11–N4–C13 113.2(4)°). Подвійний зв'язок C14–C15 копланарний площині карбамідної групи (торсійний кут O1–C13–C14–C15 4.7(6)°), а фенільний замісник знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку C13–C14 і дещо розвернутий відносно подвійного зв'язку C14–C15 (торсійні кути C13–C14–C15–C16 -174.3(4)°, C14–C15–C16–C21 15.3(6)°). В молекулі відсутні внутрішньомолекулярні водневі зв'язки, всі NH групи як донори протону зв'язані з акцепторними C=O та C=S групами сусідніх молекул: міжмолекулярні водневі зв'язки N2–H...S1' (операція симетрії $x, 0.5-y, 0.5+z$, відстань H...S 2.82 Å, кут N–H...S 157(3)°); N3–H...S1' (операція симетрії $x, 0.5-y, 0.5+z$, відстань H...S 2.61 Å, кут N–H...S 154(3)°); N4–H...O1' (операція симетрії $x, 0.5-y, 0.5+z$, відстань H...O 2.36 Å, кут N–H...O 157(3)°).

Нами було оптимізовано геометрію всіх структур сполук **2.10** з використанням напівемпіричного методу PM3 [81] в програмному пакеті ArgusLab 4.0 [83-87]. Після чого проведено молекулярно докінгові дослідження оптимізованих структур **2.10** зі структурою холоферментного комплексу GADD34:PP1 [88] з використанням того самого програмного забезпечення.

Для структур **2.10e₁**–**2.10e₅** докінг не проводили, оскільки результати ідентичного комп'ютерного експерименту для цих сполук були опубліковані раніше [20]. Відповідно до отриманих результатів найміцніший комплекс з GADD34:PP1 утворює сполука **2.10d₈** (див. рис. 2.6). Енергія комплексу склала -12.1 ккал/моль. За цим показником **2.10d₈** лише в не значній мірі

поступається Салюбриналу, який утворює комплекс з $\Delta G = -12.2$ ккал/моль [20].

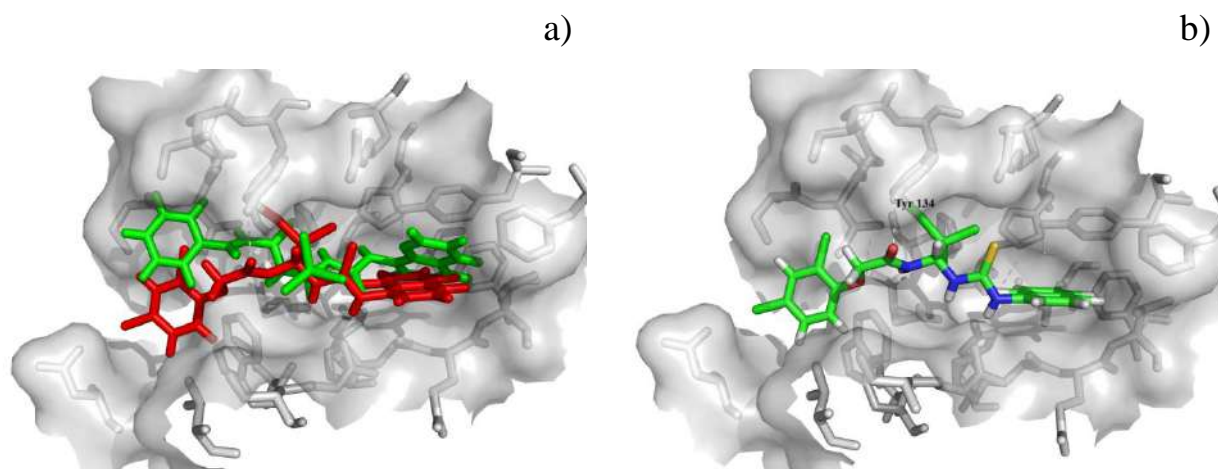


Рисунок 2.6 – Результати молекулярного докінгу для сполуки **2.10d₈**: а) суперпозиція молекул **2.10d₈** і Салюбриналу в активному центрі GADD34:PP1; б) положення молекули **2.10d₈** в активному центрі GADD34:PP1.

Сполуки **2.10d₁-2.10d₈** містять в своєму складі залишок 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти. Відомо, що 2,4-дихлорфеноксиоцтова кислота (2,4-D) представляє інтерес для медицини та фармації як інгібітор ЦОГ-2 і є потенційним протизапальним засобом [89]. Окрім того, низка інших речовин, що мають протизапальну активність, містять 2,4-дихлорфенокси групу в якості фармакофора [90-92]. Серед фармакофорних груп що мають потенційну протизапальну активність також можна виділити алкіламідний [93-96] та тіоуреїдний [97-99] фрагменти.

Тому нами було додатково проведено молекулярно докінгове дослідження структур **2.10d₁-2.10d₈** із структурою ЦОГ-2 [100]. Згідно з результатами молекулярного докінгу структури сполук **2.10d₁-2.10d₈** ефективно взаємодіють з активним сайтом ЦОГ-2. Значення енергії комплексу ЦОГ-2:Ліганд лежить в межах від -10.4 до -8.9 ккал/моль. За цим показником тіосечовини **2.10d₁-2.10d₈** суттєво перевищують 2,4-дихлор-

феноксиоцтову кислоту, що була обрана нами у якості еталону. Для 2,4-D значення енергії комплексу становило -6.7 ккал/моль. При цьому молекула 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти ефективно фіксується в активному сайті ЦОГ-2 (див. рис. 2.7а) за допомогою утворення двох міжмолекулярних водневих зв'язків, довжиною 3.0 і 3.2 Å, з амінокислотою Arg 120, і одного водневого зв'язку, довжиною 3.2 Å з Tyr 155. Серед досліджених сполук найбільш ефективно з активним сайтом ЦОГ-2 взаємодіє тіосечовина **2.10d₈**. Ця сполука утворює з амінокислотами активного сайту чотири міжмолекулярні водневі зв'язки, три з яких, довжиною від 2.8 до 3.2 Å, з Arg 120, і один, довжиною 3.1 Å, з Tyr 355 (див. рис. 2.7b). Значення ΔG склало -10.4 ккал/моль.

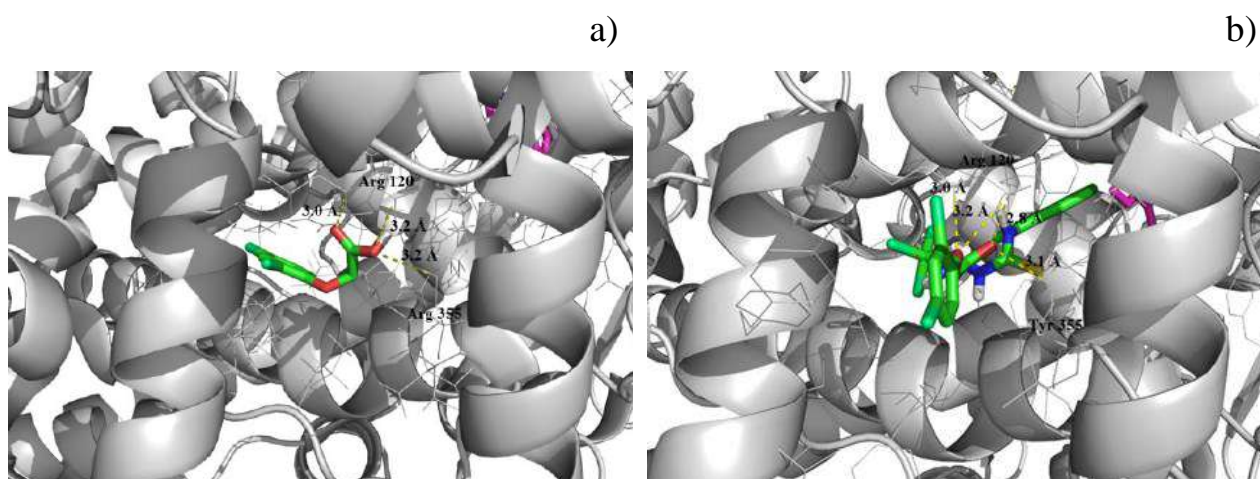


Рисунок 2.7 – Положення молекули 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти (а) і 2-(2,4-дихлорфенокси)-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(нафтален-1-іл)тіоуреїдо)-етил)ацетаміду **2.10d₈** (b) в активному сайті ЦОГ-2 відповідно до результатів молекулярного докінгу.

Взагалі, найкращі результати при стикуванні з GADD34:PP1 проявив аналог Салюбриналу в якому хіноліновий цикл було замінено на 8-амінонафталіновий – *N*-(1-(3-(8-амінонафтален-1-іл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)цинамамід **2.12e** (див. рис. 2.8, схема 2.5). Сполука **2.12e** утворює з GADD34:PP1 комплекс з $\Delta G = -12.9$ ккал/моль і перевершує Салюбринал за цим показником. Молекула сполуки **2.12e** додатково фіксується в активному

сайті за рахунок двох міжмолекулярних водневих зв'язків, один з яких утворений атомом Оксигену амідної групи і залишком His125, а інший NH тіосечовинного фрагменту і Tyr272. Довжини цих зв'язків склали 2.4 і 3.4 Å, відповідно.

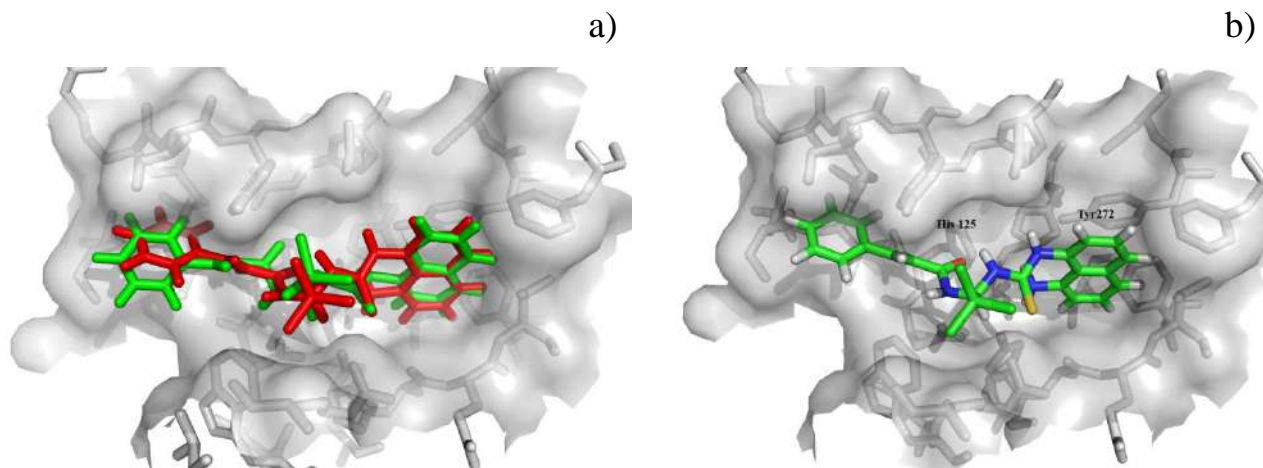


Рисунок 2.8 – Результати молекулярного докінгу для сполуки **2.12e**: а) суперпозиція молекул **2.12e** і Салюбриналу в активному центрі GADD34:PP1; б) положення молекули **2.12e** в активному центрі GADD34:PP1.

Однак, отримати сполуку **2.12e** не вдалося. Виявилось, що при взаємодії ізотіоціанатів **2.7** з 1,8-діамінонафталіном **2.11** тіосечовини **2.12**, що при цьому утворюються, одразу відщеплюють сірководень із замиканням перимідинового циклу (схема 2.5).

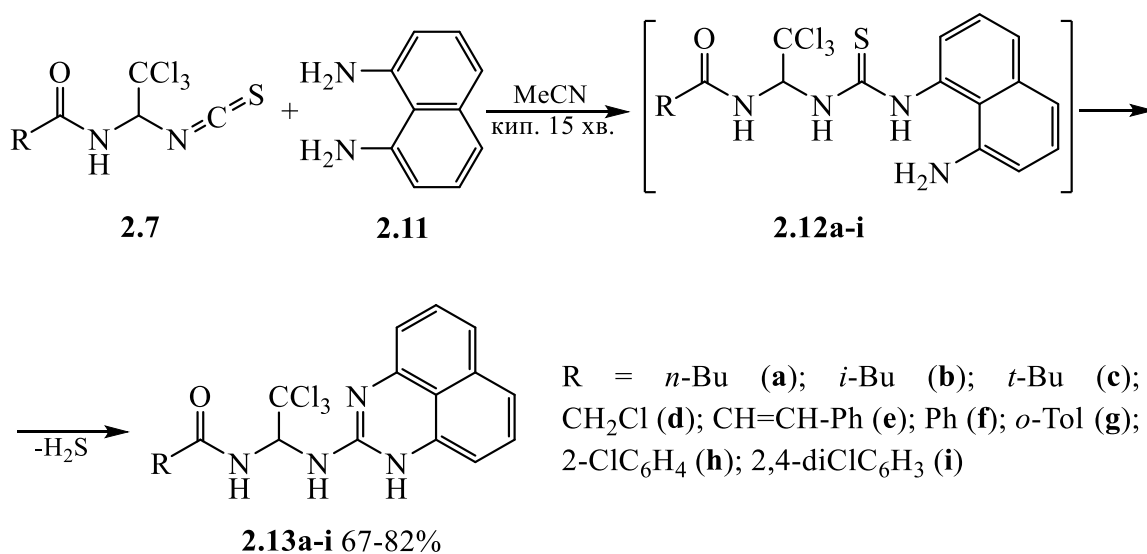


Схема 2.5

Отримані *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди **2.13** були не відомими. Підхід до синтезу похідних перимідину на основі реакції 1,8-діамінонафталіну з ізотіоціанатами вперше було запропоновано F. Sachs в 1909 році [101]. Однак цей метод не знайшов широкого застосування і незаслужено був забутий. До нашої роботи у цьому напрямку стаття F. Sachs була єдиною в цій області. У зв'язку з цим нами було проведено детальне дослідження умов реакції **2.7+2.11**→**2.13** на прикладі сполуки **2.13f** (див. табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Оптимізація умов проведення реакції перетворення **2.7+2.11**→**2.13**

№	Розчинник	Час, хв	Вихід, %
1	MeOH	30	74
2	EtOH	30	76
3	<i>i</i> -PrOH	30	68
4	MeCN	30	80
5	CHCl ₃	30	64
6	Бензол	30	53
7	Толуол	30	56
8	Хлорбензол	30	22
9	ТГФ	30	62
10	1,4-Діоксан	30	72
11	MeCN	60	80
12	MeCN	20	81
13	MeCN	15	81
14	MeCN	10	76

Реакцію проводили при кип'ятінні зі зворотним холодильником в різних розчинниках протягом 30 хвилин. Найкращі результати були отримані для ацетонітрилу (табл. 2.3, запис 4). Далі ми провели кілька експериментів, щоб знайти оптимальний час для нагрівання реакційної суміші. Збільшення часу кип'ятіння реакційної суміші зі зворотним холодильником до однієї години не призвело до збільшення виходу кінцевого продукту (табл. 2.3, запис 11). Тому були проведені експерименти зі скорочення часу нагрівання до 20, 15 і 10 хвилин. Зменшення часу кипіння реакційної суміші до 15-20 хвилин не призвело до зниження виходу сполуки **2.13f** (табл. 2.3, запис

12,13). Проте кип'ятіння реакційної суміші впродовж 10 хвилин призвело до зниження виходу продукту реакції. Тому ми обрали умови досліду 13 як оптимальні для проведення реакції.

Слід зазначити, що проведення даної реакції при 20°C, або охолодженні кригою призводять до утворення багатокомпонентної суміші яку не вдалося розділити.

Структуру отриманих сполук було підтверджено даним ІЧ, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C та спектрами гомо- і гетероядерної кореляції - ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC та ^1H - ^{13}C HMBC. Чистота і склад сполук **2.13** були підтверджені даними LC-MS та HRMS аналізу.

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук характерні смуги поглинання NH та C=O груп, які проявились при 3354-3104 cm^{-1} та 1664-1648 cm^{-1} , відповідно. В спектрах ЯМР ^1H показовими є сигнали двох NH протонів, які в основному проявлялись у вигляді синглету і дублету при 10.17-9.86 м.ч. і 9.50-8.19 м.ч. Сигнал третього NH протону накладався на сигнали шести атомів водню двох конденсованих ароматичних кілець, а також сигналами протонів ароматичного замісника амідного фрагмента, за його наявності. В спектрах ЯМР ^{13}C характерними є сигнали атомів карбону C=O і C=N груп, які проявились при 178.3-165.9 м.ч. і 149.4-148.4 м.ч., відповідно. Окрім того, в спектрах ЯМР ^{13}C характеристичними є сигнали CCl_3 групи і сусіднього атома вуглецю. Вони проявились при 100.6-98.9 м.ч. і 68.4-67.7 м.ч., відповідно.

Для сполуки **2.13b** були виміряні спектри гомо- та гетероядерної кореляції ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC та ^1H - ^{13}C HMBC. В спектрі ^1H - ^1H COSY проявились типові кореляції між протонами ізобутильної групи в області 2.09-0.9 м.ч. Також існує спін-спінова взаємодія між метиновим протоном CCl_3CH (6.83 м.ч.) і протоном однієї із сусідніх груп NH (8.72 м.ч.), константа спін-спінової взаємодії $J_{\text{NH}} = 8.4$ Гц, що доводить наявність у молекулі відповідного зв'язку CH-NH. Також проявились кореляції між протонами гетероциклічної групи в області 7.20-6.20 м.ч. (див. рис. 2.9).

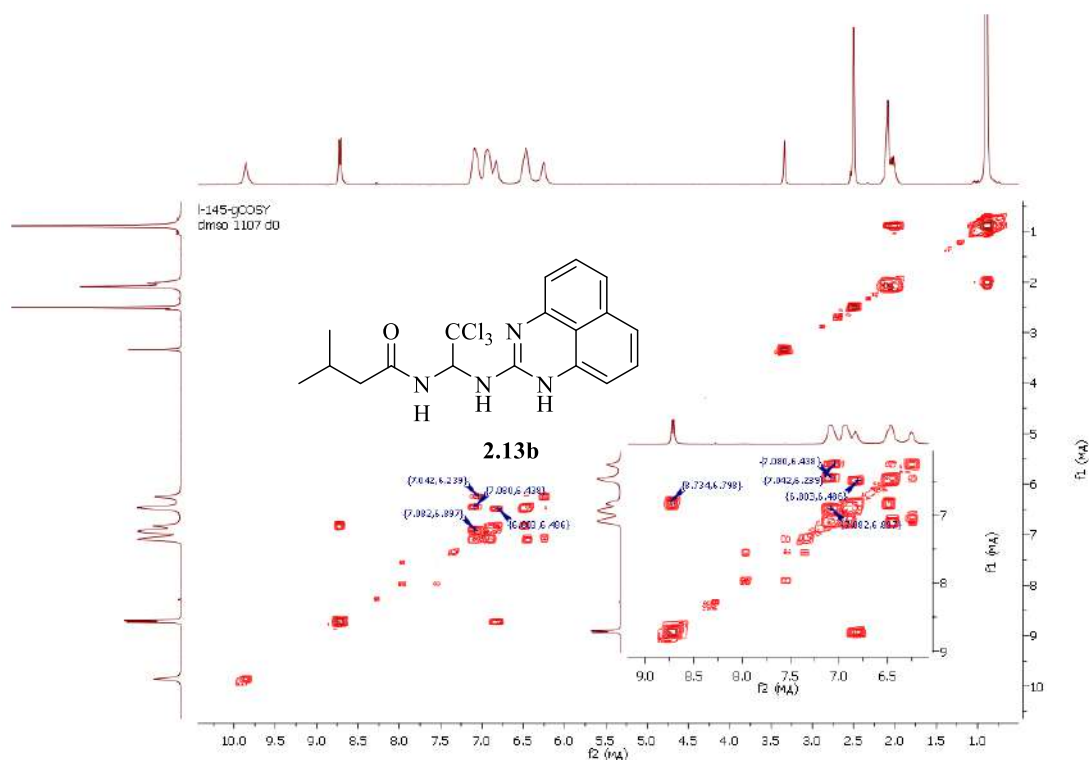


Рисунок 2.9 – Спектри ^1H - ^1H COSY (DMSO- d_6 + CDCl_3) для *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-іл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-3-метилбутанаміду **2.13b**

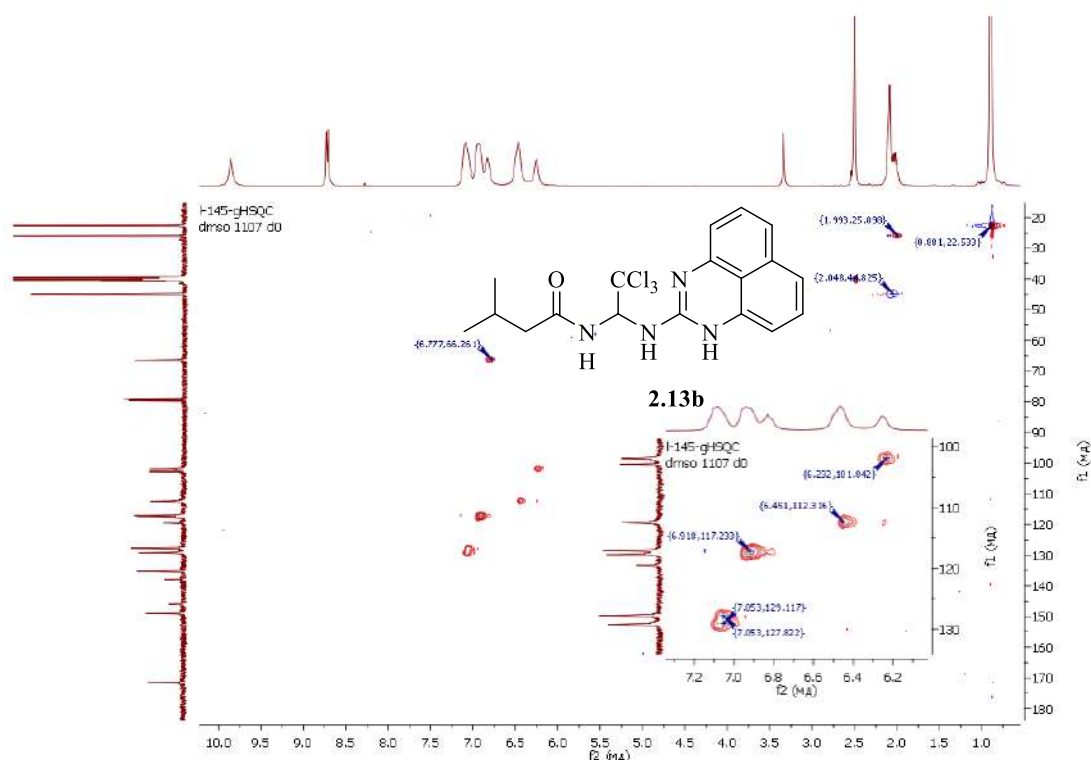


Рисунок 2.10 – Спектри ^1H - ^{13}C HSQC (DMSO- d_6 + CDCl_3) для *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-іл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-3-метилбутанаміду **2.13b**

У спектрі ^1H - ^{13}C HSQC спостерігали кореляції між атомами ізобутильної групи (0.88-22.5, 1.99-25.90, 2.05-44.8 м.ч.), а також гетероциклічного фрагменту (6.23-101.8, 6.45-112.3, 6.92-117.2, 7.05-127.8, 7.05-129.1 м.ч.) і проявилась метинова група CCl_3CH (6.78-66.3 м.ч.) (див. рис. 2.10).

У спектрі ^1H - ^{13}C HMBC, окрім кореляцій, характерних для аліфатичних атомів, варто відзначити взаємодію між атомом вуглецю карбонільної групи (171.7 м.ч.) і протоном сусідньої амідної групи (8.72 м.ч.), що свідчить про наявність відповідного амідного зв'язку (див. рис. 2.11).

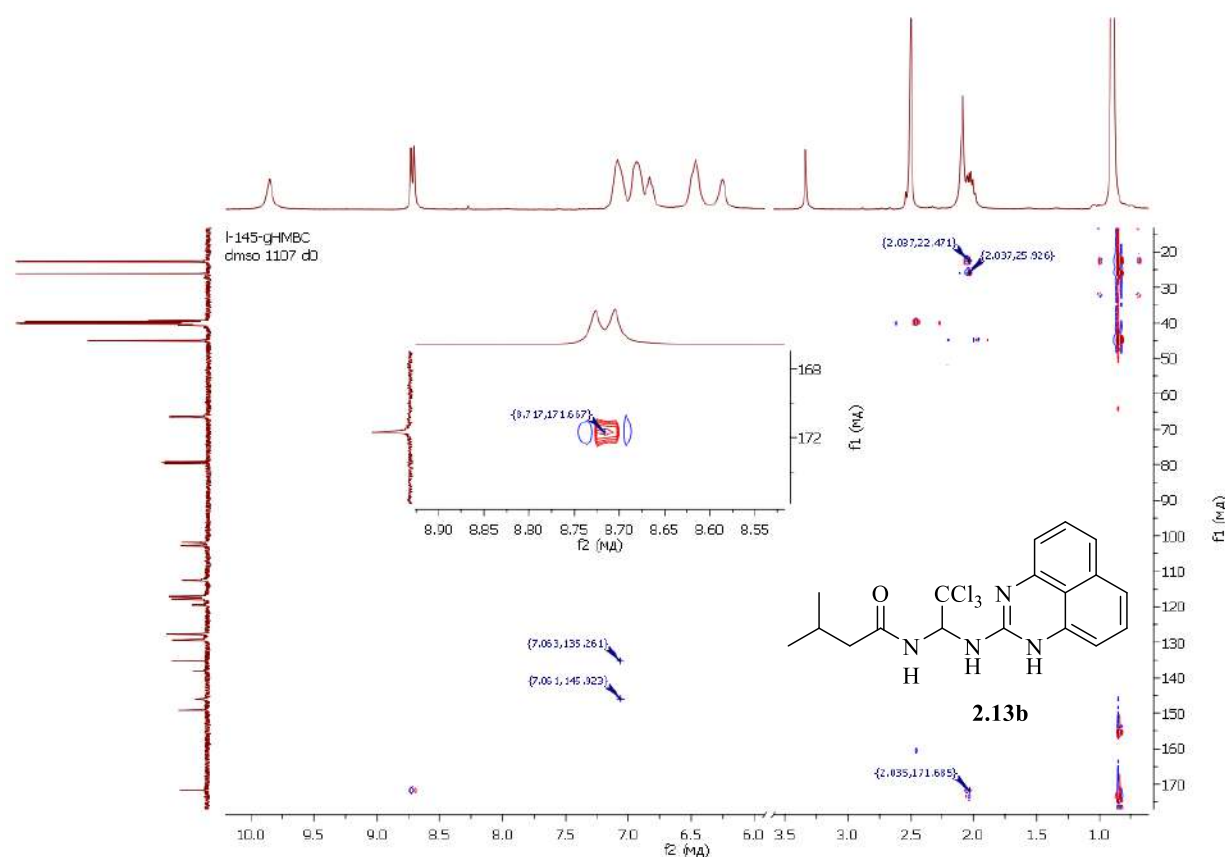


Рисунок 2.11 – Спектри ^1H - ^{13}C HMBC ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CDCl}_3$) для *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-іл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-3-метилбутанаміду **2.13b**

Поєднання *N*-(2,2,2-трихлоретил)карбоксамідного фрагмента та перимідинового кільця в одній молекулі робить отримані сполуки перспективними об'єктами для подальших біологічних досліджень.

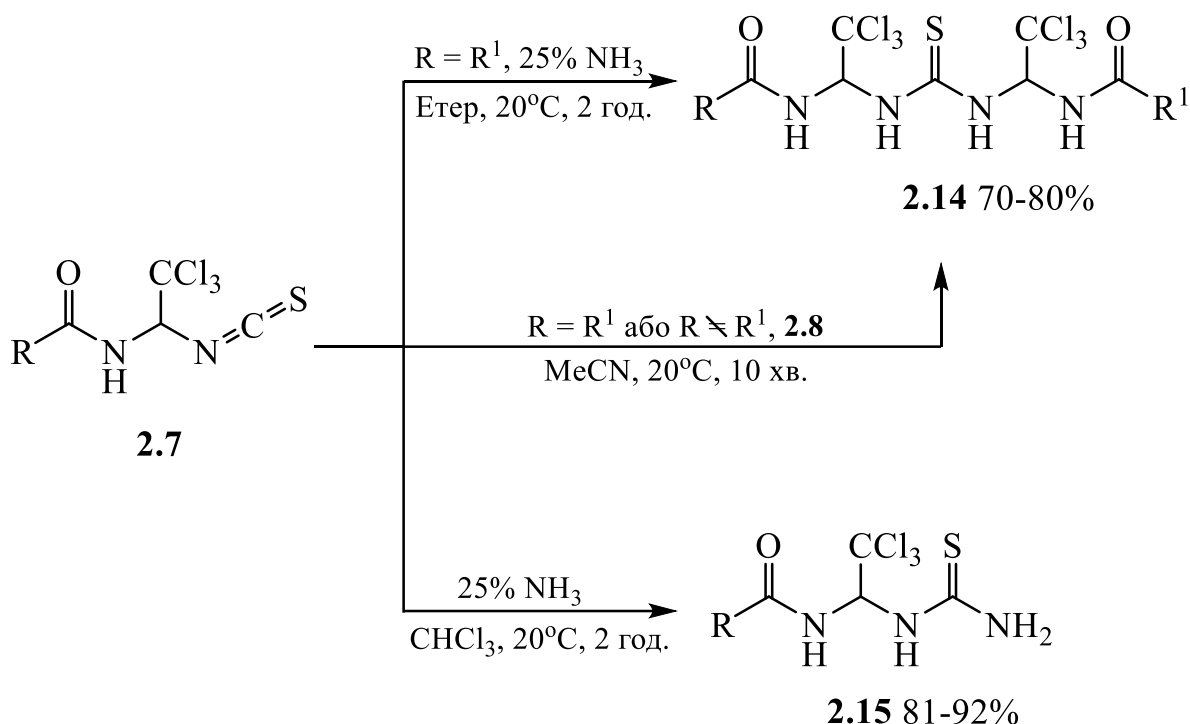
2.5 Реакції *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксамідів з амоніаком

Встановлено, що в реакціях з водним розчином амоніаку в діетиловому етері ізотіоціанати **2.7** утворюють бісамідоалкіловані тіосечовини **2.14** [11] (див. розділ 1.2.1). Реакція проходить через стадію утворення *in situ* амінопохідного **2.8**, яке реагує ще з однією молекулою ізотіоціанату **2.7** з утворенням симетричних бісамідоалкілованих тіосечовин **2.14** (схема 2.6). З метою встановлення впливу розчинника для даного перетворення нами було проведено ретельне дослідження реакції **2.7** з водним розчином амоніаку. Було з'ясовано, що заміна діетилового етеру на МТБЕ дозволяє отримувати продукти **2.14** з аналогічними виходами і аналогічного ступеню чистоти. Використовуючи цей метод нами було суттєво розширено коло синтезованих сполук **2.14**. Окрім того, виявилось, що заміна етилового етеру на хлороформ призводить до утворення моноамідоалкілованих тіосечовин **2.15**. При цьому утворення бісамідоалкілованих тіосечовин **2.14** не спостерігалось.

Будову сполук **2.14** було підтверджено даними ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії. В спектрах ЯМР ^1H сигнали двох NH протонів проявились у вигляді дублетів в області 9.56-8.52 м.ч., а сигнал СН протону у вигляді дублету дублетів приблизно при 7.27-5.38 м.ч. В спектрах ЯМР ^{13}C сигнал С=S карбону тіоуреїдного фрагменту проявився приблизно при 184 м.ч. Сигнали С=О, CCl_3 і СН карбонів алкіламідного фрагменту проявились при 166-164, ~ 101, і 71-70 м.ч., відповідно.

Нещодавно було запропоновано метод синтезу монозаміщених тіосечовин **2.15** шляхом гідразінолізу *N*-((1-карбоксамідо-2,2,2-трихлор-етил)карбамотіоїл)карбоксамідів [102]. Цей підхід дозволяє отримувати цільові продукти з високими виходами, однак наявність додаткових стадій і використання токсичних і небезпечних реагентів є недоліком даного

методу. Порівняно з ним запропонований нами новий метод є простішим у виконанні, дешевшим і безпечнішим.



2.14: $\text{R} = \text{R}^1$

CH_3 (**a**); CH_2Cl (**b**); $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**c**); $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ (**d**); Ph (**e**); *o*-Tol (**f**);

$\text{R} \approx \text{R}^1$

$\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$ (**g**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}_2$ (**h**);

$\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = \text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ (**i**); $\text{R} = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = o\text{-Tol}$ (**j**)

2.15: $\text{R} = \text{CH}_3$ (**a**); *i*-Bu (**b**); CH_2Cl (**c**); $\text{CH}=\text{CH}_2$ (**d**); $\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ (**e**); Ph (**f**);
o-Tol (**g**); *p*-Tol (**h**); 2-ClC₆H₄ (**i**); 2-BrC₆H₄ (**j**); 2,4-diClC₆H₃ (**k**)

Схема 2.6

Доказ структури отриманих сполук було здійснено методами ЯМР ¹H, ¹³C та ІЧ спектроскопії. У спектрах ЯМР ¹H сполук **2.15a-k** спостерігались дублетні сигнали двох NH протонів, що проявились в області 9.46-8.02 м.ч. При цьому протони NH₂ групи проявились у вигляді уширених синглетів в області 8.02-7.56 м.ч. Сигнал CH протона проявився у вигляді розширеного синглету, рідше дублету дублетів, при 7.29-7.09 м.ч. У спектрі ЯМР ¹³C

показовими виявились сигнали карбонів групи C=S і C=O, які проявились при 183.7-183.5 м.ч. та 170.9-163.8 м.ч., відповідно. У свою чергу, сигнали CCl₃ групи та СН вуглецю проявились при 101.9-101.3 та 70.7-70.1 м.ч., відповідно. В ІЧ спектрах при 3390-3110 см⁻¹ проявились смуги валентних коливань NH груп. Смуга, що відповідає коливанням C=O групи, проявилась при 1677-1650 см⁻¹.

Синтезовані сполуки **2.15** також були протестовані нами на здатність зв'язуватися з активним сайтом холоферменту GADD34:PP1 з використанням методу молекулярного докінгу. Згідно з отриманими результатами, всі протестовані сполуки взаємодіють з активним сайтом мішені. Найкращі результати показав *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)цинамамід **2.15e** (див. рис. 2.12). Однак, сполука **2.15e** поступається Салюбриналу за міцністю комплексу, що утворюється. Для Салюбриналу $\Delta G = -12.2$ ккал/моль, у той час як для **2.15e** ця величина склала лише -9.8 ккал/моль. Це вказує на важливість замісника біля тіосечовинного фрагменту для ефективності інгібування GADD34:PP1.

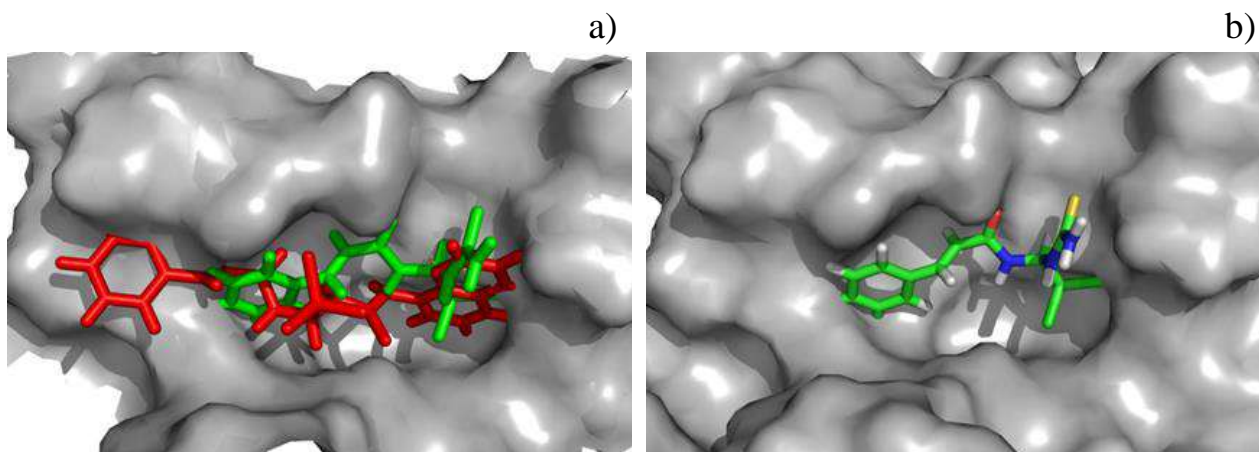


Рисунок 2.12 – Результати молекулярного докінгу для сполуки **2.15e**: а) суперпозиція молекул **2.15e** і Салюбриналу в активному центрі GADD34:PP1; б) положення молекули **2.15e** в активному центрі GADD34:PP1.

Таким чином, нами було одержано ряд нових *N*-амідоалкільованих тіосечовин, показана перспективність їх окремих представників у якості потенційних інгібіторів холоферментного комплексу GADD34:PP1 і ЦОГ-2, а

також розроблено метод синтезу не відомих раніше *N*-амідоалкільованих похідних перимідину.

2.6 Експериментальна частина

ІЧ-спектри записували на спектрометрі Spectrum BX II в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H (400 МГц) і ЯМР ^{13}C (100 МГц) вимірювали для розчинів ДМСО- d_6 на спектрометрі Varian Agilent VNMRS 400 МГц. При вимірюванні спектрів ЯМР ^{13}C сполук **2.13** до розчинника додавали трифтороцтову кислоту для кращого розчинення зразка. Спектри гомо- та гетероядерної кореляції ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC та ^1H - ^{13}C HMBC вимірювали лише для сполуки **2.13b** у розчині ДМСО- d_6 з додаванням CDCl_3 . Залишкові сигнали розчинника використовували у якості стандарту. Розділення та аналіз HRMS зразків проводили на системі HPLC Infinity 1260, поєднаній із системою 6545 Q-TOF LC/MS. Хроматографічне розділення було досягнуто за допомогою колонки Zorbax XDB-C18. Перебіг реакції та перевірку чистоти синтезованих сполук проводили методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, з використанням у якості елюенту суміші хлороформу та ацетону (3:1). Температури плавлення визначали у відкритих капілярах і не коригували.

Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксіетил)карбоксамідів (2.3).

Сполуки **2.3** отримували за методикою описаною у роботі [59].

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-гідроксіетил)гептанамід (2.3c).** Вихід 84%. $T_{\text{пл.}} = 143\text{-}145^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.67$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}}$, cm^{-1} : 3293 (OH+NH), 2465 (CH), 1658 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.56д ($J = 7.8$ Гц, 1H, OH), 7.55д ($J = 5.4$ Гц, 1H, NH), 5.73дд ($J = 7.8, 5.4$ Гц, 1H, CH), 2.26-2.14м (2H, гексил), 1.51-1.48м (2H, гексил), 1.25с (6H, гексил), 0.86-0.84м (3H, гексил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 172.7 (C=O), 102.6 (CCl_3), 80.3 (CH), 35.0, 31.0, 28.2, 25.0,

22.0, 13.9 (гексил). Обчислено, % для $C_9H_{16}Cl_3NO_2$ (276.58): C 39.08; H 5.83; N 5.06. Знайдено, %: C 39.04; H 5.80; N 5.11.

N-(2,2,2-Трихлор-1-гідроксіетил)нонанамід (2.3d). Вихід 81%. $T_{пл.} = 93-95^\circ C$ (MeCN). $R_f = 0.73$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3187 (ОН + NH), 2463 (CH), 1658 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.58д ($J = 8.8$ Гц, 1H, ОН), 7.57д ($J = 5.4$ Гц, 1H, NH), 5.75дд ($J = 8.8, 5.4$ Гц, 1H, CH), 2.26-2.14м (2H, октил), 1.51-1.45м (2H, октил), 1.24с (10H, октил), 0.85т ($J = 6.9$ Гц, 3H, октил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 172.7 (C=O), 102.6 (CCl_3), 80.3 (CH), 35.1, 31.2, 28.8, 28.7, 28.6, 25.1, 22.1, 13.9 (октил). Обчислено, % для $C_{11}H_{20}Cl_3NO_2$ (304.64): C 43.37; H 6.62; N 4.60. Знайдено, %: C 43.34; H 6.59; N 4.64.

Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксіетил)-5H-добензо[b,f]азепін-5-карбоксамід (2.5). Метод А. Ретельно подрібнену суміш 11 ммоль (1,82 г) хлоралгідрату **2.1** і 10 ммоль (2,36 г) карбамазепіну **2.4** завантажували у порцелянову ємність, нагріту на піщаній бані до $250^\circ C$. Отриманий прозорий розплав нагрівали при перемішуванні, до початку густіння. Потім нагрівання припиняли і продовжували перемішування ще 15-20 хвилин до отримання безбарвного порошкоподібного продукту. Отриманий продукт сушили протягом 48 годин і очищали перекристалізацією з ацетонітрилу. Вихід 88%. $T_{пл.} = 178-180^\circ C$ (MeCN). $R_f = 0.49$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3368 (ОН+NH), 2789 (CH), 1665 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.52-7.42м (9H, 8H_{аром.}+ОН), 7.03с (2H, азепін), 5.53дд ($J=8.8, 7.3$ Гц, 1H, CH), 5.23д ($J=8.8$ Гц, 1H, NH). Обчислено, % для $C_{17}H_{13}Cl_3N_2O_2$ (383.65): C 53.22; H 3.42; N 7.30. Знайдено, %: C 53.19; H 3.40; N 7.33.

Метод Б. Суміш 11 ммоль (1,82 г) хлоралгідрату **2.1**, 10 ммоль (2,36 г) карбамазепіну **2.4** і 25 мл сухого бензолу завантажували в круглодонну колбу і кип'ятили з насадкою Діна-Старка до повного припинення відгону води (приблизно 6-7 годин). Реакційну масу залишали на 12 годин, потім фільтрували і сушили протягом 24 годин. Продукт очищали перекристалізацією з ацетонітрилу. Вихід продукту 79%.

Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоміюціанатоетил)карбоксамідів (2.7).

Ізоміюціанати **2.7** отримували за методикою описаною в [40].

3-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоміюціанатоетил)бутанамід (2.7e).

Вихід 89%. $T_{\text{пл.}} = 112-114^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.73$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3175 (NH), 2592 (CH), 2017 (N=C=S), 1663 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.52д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 6.44д (J = 9.3 Гц, 1H, CH), 2.19-2.17м (2H, *i*-Bu), 2.07-1.96м (1H, *i*-Bu), 0.91-0.89м (6H, *i*-Bu). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 172.1 (C=O), 140.2 (N=C=S), 99.0 (CCl₃), 72.3 (CH), 43.8, 25.6, 22.12 (*i*-Bu). Обчислено, % для C₈H₁₁Cl₃N₂OS (289.60): C 33.18; H 3.83; N 9.67; S 11.07. Знайдено, %: C 33.22; H 3.81; N 9.71; S 11.10.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-ізоміюціанатоетил)нівальамід (2.7f).** Вихід 78%.

$T_{\text{пл.}} = 78-80^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.82$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3315 (NH), 2870 (CH), 2005 (N=C=S), 1670 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.99д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 6.51д (J = 8.8 Гц, 1H, CH), 1.16с (9H, трет-бутил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 177.7 (C=O), 139.5 (N=C=S), 99.5 (CCl₃), 72.4 (CH), 38.6, 26.6 (трет-бутил). Обчислено, % для C₈H₁₁Cl₃N₂OS (289.60): C 33.18; H 3.83; N 9.67; S 11.07. Знайдено, %: C 33.15; H 3.81; N 9.71; S 11.09.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-ізоміюціанатоетил)цинамамід (2.7j).** Вихід 81%.

$T_{\text{пл.}} = 131-133^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.66$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3203 (NH), 2727 (CH), 2023 (N=C=S), 1662 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.76д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.67-7.62м (3H, 2H_{аром.}+C₆H₅CH=CH), 7.47-7.41м (3H, H_{аром.}), 6.86д (J = 16.1 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH), 6.59д (J = 9.3 Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 165.5 (C=O), 142.9, 141.0, 134.7, 130.7, 129.5, 128.4 (C_{аром.}+ C₆H₅CH=CH + N=C=S), 120.0 (C₆H₅CH=CH), 99.4 (CCl₃), 73.1 (CH). Обчислено, % для C₁₂H₉Cl₃N₂OS (335.63): C 42.94; H 2.70; N 8.35; S 9.55. Знайдено, %: C, 42.98; H, 2.66; N, 8.38; S, 9.52.

2-Хлор-*N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоміюціанатоетил)бензамід (2.7n). Вихід 87%.

$T_{\text{пл.}} = 116-118^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.70$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3187 (NH), 2516 (CH), 2013 (N=C=S), 1665 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.37д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 7.57-7.44м (4H, 4H_{аром.}), 6.67д (J = 8.8 Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C

(DMCO-d₆), δ , м.ч.: 166.5 (C=O), 140.8 (N=C=S), 134.8, 131.6, 130.1, 129.7, 129.0, 127.1 (C_{аром.}), 98.9 (CCl₃), 72.5 (CH). Обчислено, % для C₁₀H₆Cl₄N₂OS (344.03): C 34.91; H 1.76; N 8.14; S 9.32. Знайдено, %: C 34.88; H 1.74; N 8.17; S 9.34.

Синтез *N*-(1-аміно-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.8). До 10 ммоль відповідного *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксіетил)карбоксаміду **2.3** у 25 мл CCl₄ додавали 12 ммоль SOCl₂. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин до повного припинення виділення газоподібних продуктів. Реакційну масу охолоджували і розчинник випарювали на роторному випарнику. Сухий залишок обробляли 10-12 мл гексану й утворену суспензію фільтрували. Суху масу заливали 15 мл МТБЕ і додавали 2 мл водного розчину амоніаку (25%). Суміш перемішували протягом 15 хвилин і залишали на півгодини. Ефірний шар відокремлювали і упарювали на роторному випарнику. Отриманий продукт очищали перекристалізацією із суміші бензол:гексан (1:1) або ацетонітрилу.

***N*-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)-2-хлорацетамід (2.8a).** Вихід 81%. T_{пл.} = 98-100°C (бензол:гексан = 1:1). R_f = 0.68. Обчислено, % для C₄H₆Cl₄N₂O (239.91): C 20.03; H 2.52; N 11.68. Знайдено, %: C 19.99; H 2.48; N 11.74.

***N*-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)акриламід (2.8b).** Вихід 87%. T_{пл.} = 95-97°C (бензол:гексан = 1:1). R_f = 0.75. Обчислено, % для C₅H₇Cl₃N₂O (217.47): C 27.61; H 3.24; N 12.88. Знайдено, %: C 27.57; H 3.22; N 12.92.

***N*-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)цинамамід (2.8c).** Вихід 79%. T_{пл.} = 122-124°C (бензол:гексан = 1:1). R_f = 0.72. Обчислено, % для C₁₁H₁₁Cl₃N₂O (293.57): C 45.00; H 3.78; N 9.54. Знайдено, %: C 44.97; H 3.76; N 9.59.

***N*-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.8d).** Вихід 89%. T_{пл.} = 97-99°C (бензол:гексан = 1:1). R_f = 0.60. Обчислено, % для C₉H₉Cl₃N₂O (267.53): C 40.41; H 3.39; N 10.47. Знайдено, %: C 40.38; H 3.35; N 10.51.

***N*-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)-2-метилбензамід (2.8e).** Вихід 89%. T_{пл.} = 112-114°C (бензол:гексан = 1:1). R_f = 0.56. Обчислено, % для

$C_{10}H_{11}Cl_3N_2O$ (281.56): С 42.66; Н 3.94; N 9.95. Знайдено, %: С 42.69; Н 3.90; N 9.99.

***N*-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)-5Н-дibenзо[*b,f*]азепін-5-карбоксамід (2.8f).** Вихід 73%. $T_{пл.} = 118-120^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.65$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3348 (NH), 2832 (CH), 1686 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 7.56-7.40м (8H, $H_{аром.}$), 7.06с (2H, азепаін), 5.35д ($J=9.8$ Гц, 1H, CH), 5.21д ($J=9.8$ Гц, 1H, NH), 3.38с (2H, NH_2). Обчислено, % для $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O$ (382.67): С 53.36; Н 3.69; N 10.98. Знайдено, %: С 53.39; Н 3.66; N 11.02.

Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів (2.10). Амідоалкіловані тіосечовини **2.10** отримували за методикою описаною в [48, 70].

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(4-йодфеніл)тіоуреїдо)етил)гептанамід (2.10a₁).** Вихід 84%. $T_{пл.} = 231-233^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.73$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3205 (NH), 2854 (CH), 1662 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.36с (1H, NH), 8.68д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.09д ($J = 9.3$ Гц, 1H, NH), 7.69д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.39д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.25дд ($J = 8.3, 9.3$ Гц, 1H, CH), 2.20-2.16м (2H, гексил), 1.52-1.48м (2H, гексил), 1.29-1.24м (6H, гексил), 0.86-0.83м (3H, гексил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.4 (C=S), 171.7 (C=O), 138.7, 137.3, 125.0 ($C_{аром.}$), 101.7 (CCl_3), 88.9 ($C_{аром.}$), 69.3 (CH), 35.1, 30.9, 28.1, 25.0, 22.0, 13.9 (гексил). Обчислено, % для $C_{16}H_{21}Cl_3IN_3OS$ (536.68): С 35.81; Н 3.94; N 7.83; S 5.97. Знайдено, %: С 35.78; Н 3.91; N 7.87; S 6.01.

Етил 4-(3-(2,2,2-трихлор-1-нонанамідоетил)тіоуреїдо)бензоат (2.10b₁). Вихід 78%. $T_{пл.} = 204-206^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.64$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3233 (NH), 2852 (CH), 1712 – естер, 1661 – амід (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.60с (1H, NH), 8.72д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.27д ($J = 9.3$ Гц, 1H, NH), 7.93д ($J = 8.8$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.80д ($J = 8.8$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.26дд ($J = 9.3, 8.3$ Гц, 1H, CH), 4.30к ($J = 6.6$ Гц, 2H, етил), 2.21-2.17м (2H, октил), 1.52-1.50м (2H, октил), 1.33-1.29м (13H, етил+октил), 0.85-0.82м (3H, октил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.3 (C=S), 171.8 (C=O, амід), 165.2 (C=O, естер), 143.4, 129.8, 125.2, 121.4 ($C_{аром.}$), 101.5 (CCl_3), 69.2 (CH), 60.5, 35.1, 31.2, 28.7, 28.6,

28.4, 25.0, 22.0, 14.2, 13.9 (етил+октил). Обчислено, % для $C_{21}H_{30}Cl_3N_3O_3S$ (510.90): C 49.37; H 5.92; N 8.22; S 6.28. Знайдено, %: C 49.39; H 5.90; N 8.26; S 6.26.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(4-хлорфеніл)тіореїдо)етил)нонанамід (2.10b₂).**

Вихід 79%. $T_{пл.} = 203-205^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.70$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3196 (NH), 2853 (CH), 1652 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.36с (1H, NH), 8.68д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.08д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.58д (J = 8.6 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.40д (J = 8.6 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.26дд (J = 8.8, 9.3 Гц, 1H, CH), 2.21-2.15м (2H, октил), 1.53-1.48м (2H, октил), 1.23с (10H, октил), 0.85-0.82м (3H, октил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.6 (C=S), 171.7 (C=O), 137.8, 128.6, 128.5, 124.6 ($C_{аром.}$), 101.7 (CCl_3), 69.4 (CH), 35.1, 31.2, 28.7, 28.6, 28.4, 25.0, 22.1, 13.9 (октил). Обчислено, % для $C_{18}H_{25}Cl_4N_3OS$ (473.28): C 45.68; H 5.32; N 8.88; S 6.77. Знайдено, %: C 45.71; H 5.28; N 8.91; S 6.80.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-фенілтіуреїдо)етил)ніваламід (2.10c₁).**

Вихід 83%. $T_{пл.} = 198-200^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.64$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3280 (NH), 2854 (CH), 1650 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.40с (1H, NH), 8.03д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.97д (J = 9.8 Гц, 1H, NH), 7.41-7.34м (5H, $H_{аром.}$), 7.22-7.19м (1H, CH), 1.11с (9H, трет-бутил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.4 (C=S), 176.4 (C=O), 138.2, 129.0, 125.1, 123.4 ($C_{аром.}$), 102.4 (CCl_3), 69.9 (CH), 38.4, 27.0 (трет-бутил). Обчислено, % для $C_{14}H_{18}Cl_3N_3OS$ (382.73): C 43.94; H 4.74; N 10.98; S 8.38. Знайдено, %: C 43.91; H 4.72; N 11.02; S 8.41.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(*m*-толіл)тіуреїдо)етил)ніваламід (2.10c₂).**

Вихід 80%. $T_{пл.} = 204-206^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.60$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3256 (NH), 2870 (CH), 1648 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.32с (1H, NH), 8.01д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.95д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.37дд (J = 8.3, 9.3 Гц, 1H, CH), 7.28г (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.20с (1H, $H_{аром.}$), 7.16д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.02д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 1.12с (9H, трет-бутил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.3 (C=S), 176.3 (C=O), 138.5, 138.0, 129.0, 125.9, 124.0, 120.6 ($C_{аром.}$), 102.5 (CCl_3), 69.9 (CH), 38.3, 27.0 (трет-бутил), 21.0 (CH_3). Обчислено, % для

$C_{15}H_{20}Cl_3N_3OS$ (396.76): C 45.41; H 5.08; N 10.59; S 8.08. Знайдено, %: C 45.41; H 5.08; N 10.59; S 8.08.

2-(2,4-Дихлорфенокси)-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-(2,4-диметилфеніл)-тіоуреїдо)етил)ацетамід (2.10d₁). Вихід 72%. $T_{пл.} = 191-193^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.71$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.89с (1H, NH), 8.89д (J = 7.8 Гц, 1H, NH), 8.02шс (1H, NH), 7.57с (1H, $H_{аром.}$), 7.41т (J = 8.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.33д (J = 8.3 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.11-7.00м (4H, $3H_{аром.} + CH$), 4.77дд (J = 15.2, 15.0 Гц, 2H, CH_2), 2.27с (3H, CH_3), 2.15с (3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 182.0 (C=S), 166.7 (C=O), 152.3, 136.2, 134.5, 134.1, 131.1, 129.4, 128.0, 127.7, 126.9, 125.4, 122.7, 115.8 ($C_{аром.}$), 101.6 (CCl_3), 69.7 (CH), 67.8 (CH_2), 20.6 (CH_3), 17.6 (CH_3). Обчислено, % для $C_{19}H_{18}Cl_5N_3O_2S$ (529.68): C 43.08; H 3.43; N 7.93. Знайдено, %: C 43.05; H 3.39; N 7.98.

2-(2,4-Дихлорфенокси)-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-(2,5-диметилфеніл)-тіоуреїдо)етил)ацетамід (2.10d₂). Вихід 68%. $T_{пл.} = 188-190^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.77$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.87с (1H, NH), 8.91шс (1H, NH), 8.06шс (1H, NH), 7.61с (1H, $H_{аром.}$), 7.42-7.34м (2H, $H_{аром.}$), 7.15д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.04-7.00м (3H, $2H_{аром.} + CH$), 4.77дд (J = 15.2, 15.6 Гц, 2H, CH_2), 2.25с (3H, CH_3), 2.14с (3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 181.9 (C=S), 166.7 (C=O), 152.3, 136.5, 135.4, 131.4, 130.4, 129.4, 128.1, 128.0, 127.6, 125.4, 122.6, 115.8 ($C_{аром.}$), 101.6 (CCl_3), 69.7 (CH), 67.8 (CH_2), 20.5 (CH_3), 17.2 (CH_3). Обчислено, % для $C_{19}H_{18}Cl_5N_3O_2S$ (529.68): C 43.08; H 3.43; N 7.93. Знайдено, %: C 43.12; H 3.40; N 7.97.

2-(2,4-Дихлорофенокси)-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-(2-метоксифеніл)тіоуреїдо)етил)ацетамід (2.10d₃). Вихід 70%. $T_{пл.} = 193-195^{\circ}C$ (EtOH). $R_f = 0.68$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.77с (1H, NH), 8.92д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.47шс (1H, NH), 7.85шс (1H, $H_{аром.}$), 7.61д (J = 2.9 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.40-7.34м (2H, $H_{аром.}$), 7.18т (J = 7.3 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.07д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.02д (J = 9.3 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 6.93дд (J = 8.8, 6.9 Гц, 1H, CH), 4.79дд (J = 15.4, 15.0 Гц, 2H, CH_2), 3.83с (3H, OCH_3). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 181.1 (C=S), 166.6 (C=O), 152.3, 151.8, 129.4, 128.0, 127.0, 126.3, 125.9, 125.3, 122.5, 119.9, 115.6,

111.5 ($C_{аром.}$), 101.3 (CCl_3), 69.5 (CH), 67.5 (CH_2), 55.7 (OCH_3). Обчислено, % для $C_{18}H_{16}Cl_5N_3O_3S$ (531.65): C 40.67; H 3.03; N 7.90. Знайдено, %: C 40.63; H 2.99; N 7.94.

***N*-(1-(3-(4-Ацетамідофеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)-2-(2,4-дихлорфенокси)ацетамід (2.10d₄)**. Вихід 58%. $T_{пл.} = 171-173^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.28$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.98с (1H, NH), 9.68с (1H, NH), 8.73д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.12шс (1H, NH), 7.60с (1H, $H_{аром.}$), 7.56д (J = 8.3 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.37-7.34м (3H, $H_{аром.}$), 6.76д (J = 8.3 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 5.98дд (J = 9.3, 8.8 Гц, 1H, CH), 4.77дд (J = 15.6, 15.4 Гц, 2H, CH_2), 1.98с (3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.7 (C=S), 167.6 (C=O), 166.7 (C=O), 152.2, 141.1, 131.3, 129.4, 127.9, 125.3, 124.2, 120.6, 119.3, 114.2 ($C_{аром.}$), 101.6 (CCl_3), 70.7 (CH), 67.1 (CH_2), 23.8 (CH_3). Обчислено, % для $C_{19}H_{17}Cl_5N_4O_3S$ (558.68): C 40.85; H 3.07; N 10.03. Знайдено, %: C 40.81; H 3.05; N 10.06.

***Етил 4*-(3-(2,2,2-трихлор-1-(2-(2,4-дихлорфенокси)ацетамідо)етил)тіоуреїдо)бензоат (2.10d₅)**. Вихід 67%. $T_{пл.} = 195-197^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.60$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.65с (1H, NH), 8.91д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.53д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.94д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.77д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.61д (J = 2.9 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.37-7.33м (2H, $H_{аром.}$), 7.03д (J = 9.3 Гц, 1H, CH), 4.80дд (J = 15.7, 15.6 Гц, 2H, CH_2), 4.30к (J = 7.3 Гц, 2H, CH_2), 1.31т (J = 7.3 Гц, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.5 (C=S), 166.8 (C=O, амід), 165.2 (C=O, естер), 152.3, 143.4, 129.9, 129.4, 128.0, 125.4, 125.3, 122.5, 121.6, 115.6 ($C_{аром.}$), 101.0 (CCl_3), 69.1 (CH), 67.5 (CH_2), 60.6, 14.2 (етил). Обчислено, % для $C_{20}H_{18}Cl_5N_3O_4S$ (573.69): C 41.87; H 3.16; N 7.32. Знайдено, %: C 41.85; H 3.12; N 7.37.

***2*-(2,4-Дихлорфенокси)-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(2-хлорфеніл)тіоуреїдо)етил)ацетамід (2.10d₆)**. Вихід 69%. $T_{пл.} = 196-198^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.63$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.69с (1H, NH), 8.98д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.60д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.68д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.61д (J = 2.5 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.53д (J = 8.3 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.37-7.34м (3H, $H_{аром.}$), 7.29-7.25м (1H, $H_{аром.}$), 7.03д (J = 8.8 Гц, 1H, CH), 4.81дд (J = 15.7, 15.6 Гц, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C

(ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 182.4 (C=S), 166.7 (C=O), 152.3, 135.8, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.0, 127.7, 127.2, 125.3, 122.5, 115.6 (C_{аром.}), 101.2 (CCl₃), 69.6 (CH), 67.5 (CH₂). Обчислено, % для C₁₇H₁₃Cl₆N₃O₂S (536.07): С 38.09; Н 2.44; N 7.84. Знайдено, %: С 38.12; Н 2.40; N 7.88

***N*-(1-(3-(4-Бромфеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)-2-(2,4-дихлорофенокси)ацетамід (2.10d₇)**. Вихід 72%. T_{пл.} = 186-188°C (MeCN). R_f = 0.75. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.36с (1H, NH), 8.86д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 8.34д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.61д (J = 2.4 Гц, 1H, H_{аром.}), 7.55д (J = 8.8 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.50д (J = 8.8 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.37-7.32м (2H, H_{аром.}), 7.03д (J = 8.3 Гц, 1H, CH), 4.80дд (J = 15.2, 15.4 Гц, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 180.8 (C=S), 166.7 (C=O), 152.3, 138.2, 131.5, 129.4, 128.0, 125.4, 125.1, 122.6, 116.9, 115.7 (C_{аром.}), 101.2 (CCl₃), 69.3 (CH), 67.6 (CH₂). Обчислено, % для C₁₇H₁₃BrCl₅N₃O₂S (580.52): С 35.17; Н 2.26; N 7.24. Знайдено, %: С 35.13; Н 2.24; N 7.28.

***2*-(2,4-Дихлорофенокси)-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(нафталін-1-іл)тіоуреїдо)етил)ацетамід (2.10d₈)**. Вихід 64%. T_{пл.} = 205-207°C (MeCN). R_f = 0.69. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.44с (1H, NH), 8.89д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 8.28шс (1H, NH), 7.99-7.97м (1H, H_{аром.}), 7.92-7.88м (2H, H_{аром.}), 7.60-7.54м (5H, H_{аром.}), 7.42т (J = 9.0 Гц, 1H, H_{аром.}), 7.35дд (J = 2.5 Гц, 1H, H_{аром.}), 7.03д (J = 8.3 Гц, 1H, CH), 4.79дд (J = 15.5, 15.2 Гц, 2H, CH₂). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 182.8 (C=S), 166.7 (C=O), 152.3, 134.2, 133.9, 129.5, 129.4, 128.2, 128.0, 127.0, 126.4, 126.3, 125.6, 125.4, 125.1, 122.8, 122.6, 115.8 (C_{аром.}), 101.5 (CCl₃), 69.7 (CH), 67.7 (CH₂). Обчислено, % для C₂₁H₁₆Cl₅N₃O₂S (551.69): С 45.72; Н 2.92; N 7.62. Знайдено, %: С 45.70; Н 2.89; N 7.65.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(4-хлорфеніл)тіореїдо)етил)цинамамід(2.10e₁)**. Вихід 86%. T_{пл.} = 229-231°C (MeCN). R_f = 0.64. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3187 (NH), 2852 (CH), 1654 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.37с (1H, NH), 8.98д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 8.25д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.62-7.54м (5H, 4H_{аром.}+C₆H₅CH=CH), 7.45-7.40м (6H, 5H_{аром.}+CH), 6.78д (J = 15.7 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 183.4 (C=S), 166.9 (C=O), 143.7,

140.5, 137.2, 132.5, 131.6, 131.3, 131.2, 130.4, 127.3 ($C_{\text{аром.}}+C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 123.5 ($C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 104.1 (CCl_3), 72.3 (CH). Обчислено, % для $C_{18}H_{15}Cl_4N_3OS$ (463.20): C 46.68; H 3.26; N 9.07; S 6.92. Знайдено, %: C 46.66; H 3.24; N 9.10; S 6.96.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(2-метоксифеніл)тіореїдо)етил)цинамамід (2.10e2).** Вихід 84%. $T_{\text{пл.}} = 218-220^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.61$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3251 (NH), 2837 (CH), 1655 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.81с (1H, NH), 9.01д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 8.45шс (1H, NH), 7.89шс (1H, $H_{\text{аром.}}$), 7.60д ($J = 6.7$ Гц, 2H, $H_{\text{аром.}}$), 7.55д ($J = 15.7$ Гц, 1H, $C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 7.49-7.39м (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.19-7.15м (1H, $H_{\text{аром.}}$), 7.07д ($J = 8.3$ Гц, 1H, $H_{\text{аром.}}$), 6.93дд ($J = 7.3, 8.8$ Гц, 1H, CH), 6.80д ($J = 15.7$ Гц, 1H, $C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 3.83с (3H, OCH₃). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 183.8 (C=S), 166.9 (C=O), 154.4, 143.6, 137.2, 132.5, 131.6, 130.4, 129.8, 128.8, 128.6, 123.6, 122.4 ($C_{\text{аром.}}+C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 114.1 ($C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 104.3 (CCl_3), 72.5 (CH), 58.3 (OCH₃). Обчислено, % для $C_{19}H_{18}Cl_3N_3O_2S$ (458.78): C 49.74; H 3.95; N 9.16; S 6.99. Знайдено, %: C 49.70; H 3.92; N 9.19; S 7.03.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(морфолін-4-карботіоамідо)етил)цинамамід (2.10e3).** Вихід 72%. $T_{\text{пл.}} = 222-224^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.55$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3276 (NH), 2853 (CH), 1664 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.38д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.89д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.66-7.53м (4H, $3H_{\text{аром.}}+C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 7.45-7.42м (3H, $2H_{\text{аром.}}+CH$), 6.79д ($J = 15.7$ Гц, 1H, $C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 3.88-3.84м (4H, Морф.), 3.67-3.60м (4H, Морф.). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 182.6 (C=S), 164.5 (C=O), 141.6, 134.9, 130.4, 129.4, 128.3, ($C_{\text{аром.}}+C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 121.4 ($C_6H_5\text{CH}=\text{CH}$), 102.7 (CCl_3), 71.6 (CH), 66.1, 49.0 (Морф.). Обчислено, % для $C_{16}H_{18}Cl_3N_3O_2S$ (422.75): C 45.46; H 4.29; N 9.94; S 7.58. Знайдено, %: C 45.43; H 4.27; N 9.99; S 7.61.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(хінолін-8-іл)тіоуреїдо)етил)цинамамід (2.10e4).** Вихід 85%. $T_{\text{пл.}} = 210-212^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.63$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3221 (NH), 2853 (CH), 1661 (C=O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 11.04с (1H, NH), 9.56д ($J = 9.3$ Гц, 1H, NH), 9.05-9.01м (2H, $H_{\text{аром.}}$), 8.95д ($J = 3.9$ Гц, 1H, $H_{\text{аром.}}$), 8.42д (J

= 8.3 Гц, 1H, NH), 7.72д (J = 8.3 Гц, 1H, H_{аром.}), 7.66-7.55м (5H, 4H_{аром.}+C₆H₅CH=CH), 7.45-7.38м (3H, 2H_{аром.}+CH), 6.90д (J = 16.1 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 180.0 (C=S), 163.9 (C=O), 148.4, 140.4, 139.2, 136.2, 134.9, 134.1, 129.3, 128.5, 127.5, 127.2, 125.7, 122.3, 121.6, 120.5, 119.7 (хінолініл+стирил), 100.9 (CCl₃), 69.2 (CH). Обчислено, % для C₂₁H₁₇Cl₃N₄OS (479.80): С 52.57; Н 3.57; N 11.68; S 6.68. Знайдено, %: С 52.60; Н 3.54; N 11.72; S 6.71.

Кристали **2.10e₄** моноклінні, C₂₁H₁₇N₄OCl₃S, при -100.5°C $a = 16.078(3)$, $b = 17.018(3)$, $c = 8.5106(15)$ Å, $\beta = 101.456(6)^\circ$, $V = 2282.1(7)$ Å³, $M_r = 479.80$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{від}} = 1.396$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.513$ мм⁻¹, $F(000) = 984$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 32158 відбиттів (4013 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.1277$) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK_α випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структура розшифрована прямим методом в програмі OLEX2 [103] з модулями програм SHELXT [104] та SHELXL [105]. Положення атомів водню виявлені з різничного синтезу електронної густини та уточнені по моделі «вершника» з $U_{\text{ізо.}} = 1.2U_{\text{екв.}}$ неводневого атома, зв'язаного з даним водневим. Атоми Гідрогену NH груп уточнені в ізотропному наближенні. Структура уточнена по F² повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.1246$ по 4013 відбиттям ($R_1 = 0.0534$ по 2699 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.026$). Координати атомів наведені в таблиці Б.1, довжини зв'язків, валентні та торсійні кути - в таблицях Б.2-Б.4, відповідно.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(нафтален-1-іл)тіоуреїдо)етил)цинамамід (2.10e₅)**. Вихід 81%. $T_{\text{пл.}} = 213\text{-}215^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.61$. Обчислено, % для C₂₂H₁₈Cl₃N₃OS (478.82): С 55.19; Н 3.79; N 8.78; S 6.70. Знайдено, %: С 55.11; Н 3.69; N 8.84; S 6.76.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-фенілтіоуреїдо)етил)бензамід (2.10f₁)**. Вихід 86%. $T_{\text{пл.}} = 208\text{-}210^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.70$. ІЧ (KBr), $\nu_{\text{макс.}} \text{ см}^{-1}$: 3205 (NH), 2966 (CH), 1651 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.49с (1H, NH), 9.13д (J = 7.8

Гц, 1H, NH), 7.99д (J = 9.8 Гц, 1H, NH), 7.85д (J = 7.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.62-7.38м (8H, H_{аром.}), 7.20дд (J = 9.8, 7.3 Гц, 1H, CH). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 180.5 (C=S), 165.6 (C=O), 138.3, 133.2, 132.0, 129.0, 128.5, 127.5, 125.2, 123.4 (C_{аром.}), 102.0 (CCl₃), 70.2 (CH). Обчислено, % для C₁₆H₁₄Cl₃N₃OS (402.72): С 47.72; Н 3.50; N 10.43; S 7.96. Знайдено, %: С 47.68; Н 3.47; N 10.45; S 8.00.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(*p*-толіл)тіоуреїдо)етил)бензамід (2.10f₂).**

Вихід 83%. T_{пл.} = 196-198°C (MeCN). R_f = 0.66. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3172 (NH), 2854 (CH), 1648 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.39с (1H, NH), 9.10шс (1H, NH), 7.86-7.84м (3H, NH+2H_{аром.}), 7.61-7.49м (4H, H_{аром.}), 7.28-7.20м (4H, 3H_{аром.}+CH), 2.29 (CH₃). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 180.4 (C=S), 165.5 (C=O), 135.5, 134.7, 133.2, 132.0, 129.5, 128.5, 127.5, 123.7 (C_{аром.}), 102.1 (CCl₃), 70.2 (CH), 20.5 (CH₃). Обчислено, % для C₁₇H₁₆Cl₃N₃OS (416.75): С 49.00; Н 3.87; N 10.08; S 7.69. Знайдено, %: С 48.98; Н 3.85; N 10.12; S 7.72.

***4*-Хлор-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(4-етокси-2-нітрофеніл)тіоуреїдо)етил)бензамід (2.10g₆).** Вихід 89%. T_{пл.} = 202-204°C (MeCN). R_f = 0.56. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.30с (1H, NH), 9.35шс (1H, NH), 8.36д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.90д (J = 8.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.60д (J = 8.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.51-7.46м (3H, H_{аром.}), 7.29дд (J = 9.3, 8.3 Гц, 1H, CH), 4.14к (J = 6.8 Гц, 2H, CH₂), 1.35т (J = 6.8 Гц, 3H, CH₃). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 182.9 (C=S), 164.7 (C=O), 155.7, 145.6, 136.8, 131.9, 131.7, 129.6, 128.5, 124.8, 119.9, 109.4 (C_{аром.}), 101.5 (CCl₃), 70.6 (CH), 64.2 (CH₂), 14.4 (CH₃). Обчислено, % для C₁₈H₁₆Cl₄N₄O₄S (526.21): С 41.09; Н 3.06; N 10.65; S 6.09. Знайдено, %: С 41.05; Н 3.04; N 10.69; S 6.12.

***4*-Хлор-*N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(2-хлор-4-нітрофеніл)тіоуреїдо)етил)бензамід (2.10g₁₇).** Вихід 91%. T_{пл.} = 206-208°C (MeCN). R_f = 0.52. ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.49с (1H, NH), 9.50д (J = 7.8 Гц, 1H, NH), 8.96д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 8.40м (1H, H_{аром.}), 8.30-8.28м (1H, H_{аром.}), 8.21-8.18м (1H, H_{аром.}), 7.91д (J = 8.8 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.61д (J = 8.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.48дд (J = 7.8, 9.3 Гц, 1H, CH). ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 181.6 (C=S), 165.0 (C=O), 144.1,

142.0, 136.8, 131.9, 129.6, 128.4, 127.9, 127.4, 124.7, 122.1 ($C_{аром.}$), 101.0 (CCl_3), 70.5 (CH). Обчислено, % для $C_{16}H_{11}Cl_5N_4O_3S$ (516.60): C 37.20; H 2.15; N 10.85; S 6.21. Знайдено, %: C 37.16; H 2.13; N 10.88; S 6.25.

4-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-(2-нітрофеніл)тіоуреїдо)етил)бензамід (2.10g₁₈). Вихід 86%. $T_{пл.} = 149-151^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.53$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.58с (1H, NH), 9.46д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.60д ($J = 9.3$ Гц, 1H, NH), 8.02м (1H, $H_{аром.}$), 7.91д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.75-7.68м (2H, $H_{аром.}$), 7.61д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.50-7.47м (2H, CH+ $1H_{аром.}$). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 182.5 (C=S), 164.8 (C=O), 144.6, 136.8, 133.5, 132.5, 131.9, 130.0, 129.6, 128.5, 126.9, 124.7 ($C_{аром.}$), 101.4 (CCl_3), 70.6 (CH). Обчислено, % для $C_{16}H_{12}Cl_4N_4O_3S$ (482.16): C 39.86; H 2.51; N 11.62; S 6.65. Знайдено, %: C 39.82; H 2.49; N 11.63; S 6.69.

4-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-(3-нітрофеніл)тіоуреїдо)етил)бензамід (2.10g₁₉). Вихід 88%. $T_{пл.} = 226-228^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.36$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.93с (1H, NH), 9.35д ($J = 7.8$ Гц, 1H, NH), 8.69с (1H, $H_{аром.}$), 8.32д ($J = 9.8$ Гц, 1H, NH), 8.02-8.00м (1H, $H_{аром.}$), 7.91-7.89м (3H, $H_{аром.}$), 7.68-7.60м (3H, $H_{аром.}$), 7.52дд ($J = 7.8, 9.8$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.7 (C=S), 164.8 (C=O), 147.5, 140.1, 136.9, 131.8, 129.9, 129.5, 128.6, 128.5, 119.0, 116.8 ($C_{аром.}$), 101.4 (CCl_3), 70.0 (CH). Обчислено, % для $C_{16}H_{12}Cl_4N_4O_3S$ (482.16): C 39.86; H 2.51; N 11.62; S 6.65. Знайдено, %: C 39.84; H 2.74; N 11.65; S 6.70.

4-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-(4-нітрофеніл)тіоуреїдо)етил)бензамід (2.10g₂₀) [16]. Вихід 92%. $T_{пл.} = 205-207^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.45$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 11.05с (1H, NH), 9.35д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.45д ($J = 9.3$ Гц, 1H, NH), 8.25д ($J = 8.8$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.96д ($J = 8.8$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.90д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.61д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.49дд ($J = 8.3, 9.3$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 180.2 (C=S), 164.8 (C=O), 145.2, 142.7, 136.8, 131.8, 129.5, 128.5, 124.5, 121.3 ($C_{аром.}$), 101.2 (CCl_3), 69.9 (CH). Обчислено, % для $C_{16}H_{12}Cl_4N_4O_3S$ (482.16): C 39.86; H 2.51; N 11.62; S 6.65. Знайдено, %: C 39.82; H 2.49; N 11.65; S 6.68.

2,4-Дихлор-N-(2,2,2-трихлор-1-(3-фенілтіоурейдо)етил)бензамід

(2.10h₁). Вихід 80%. $T_{пл.} = 216-218^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.67$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3245 (NH), 2854 (CH), 1662 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО-d₆), δ , м.ч.: 10.43с (1H, NH), 9.48д (J = 7.8 Гц, 1H, NH), 8.08д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.73с (1H, H_{аром.}), 7.55-7.36м (7H, H_{аром.}), 7.18дд (J = 8.3, 7.8 Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d₆), δ , м.ч.: 180.6 (C=S), 164.7 (C=O), 138.6, 135.1, 134.5, 131.3, 130.4, 129.4, 128.8, 127.4, 125.0, 123.1 (C_{аром.}), 101.2 (CCl₃), 69.9 (CH). Обчислено, % для C₁₆H₁₂Cl₅N₃OS (471.60): C 40.75; H 2.56; N 8.91; S 6.80. Знайдено, %: C 40.71; H 2.53; N 8.94; S 6.83.

Синтез N-(1-((1H-перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.13). У круглодонну колбу завантажували 10 ммоль (1.58 г) 1,8-діамінонафталіну **2.11** та еквімолярну кількість ізотіоціанату **2.7**. До суміші додавали 20 мл безводного ацетонітрилу і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Реакційну суміш залишали на 12 годин. Осад, що утворився, відфільтровували і очищали перекристалізацією з великої кількості ацетонітрилу.

N-(1-((1H-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)пентанамід

(2.13a). Вихід 75%. $T_{пл.} = 206-208^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.46$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3125 (NH), 2858 (CH), 1662 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО-d₆), δ , м.ч.: 9.87с (1H, NH), 8.75д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.12-6.91м (4H, 4H_{аром.}), 6.84дд (J = 8.3, 5.4 Гц, 1H, CH), 6.51-6.44м (2H, H_{аром.}), 6.27д (J = 5.4 Гц, 1H, NH), 2.21т (J = 5.9 Гц, 2H, Bu), 1.52-1.48м (2H, Bu), 1.30-1.24м (2H, Bu), 0.84т (J = 7.0 Гц, 3H, Bu). ЯМР ^{13}C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ , м.ч.: 174.5 (C=O), 149.3 (C=N), 134.1, 132.3, 128.4, 121.4, 116.1, 107.5 (C_{аром.}), 99.4 (CCl₃), 68.2 (CH), 34.7, 27.3, 21.9, 13.4 (Bu). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₁₈H₂₀Cl₃N₄O⁺: 413.07027. Знайдено, %: 413.07262.

N-(1-((1H-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-3-метил-

бутанамід (2.13b). Вихід 74%. $T_{пл.} = 219-221^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.55$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3126 (NH), 2869 (CH), 1659 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО-d₆), δ , м.ч.: 9.87с (1H, NH), 8.72д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.13-7.05м (2H, H_{аром.}), 6.98-6.91м

(2H, H_{аром.}), 6.82шс (1H, CH), 6.49-6.44м (2H, H_{аром.}), 6.29д (J = 5.9 Гц, 1H, NH), 2.10-1.97м (3H, CH₂CH(CH₃)₂), 0.89д (J = 2.0 Гц, 6H, CH₂CH(CH₃)₂). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 173.1 (C=O), 148.9 (C=N), 133.7, 132.0, 128.1, 121.0, 115.7, 107.2 (C_{аром.}), 99.1 (CCl₃), 67.7 (CH), 43.6, 25.6, 21.9 (*i*-Bu). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₁₈H₂₀Cl₃N₄O⁺: 413.07027. Знайдено, %: 413.07349.

***N*-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)ніваламід**

(**2.13c**). Вихід 79%. T_{пл.} = 225-227°C (MeCN). R_f = 0.53. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3104 (NH), 2867 (CH), 1648 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.17с (1H, NH), 8.19д (J = 7.8 Гц, 1H, NH), 7.13-6.84м (5H, 4H_{аром.}+CH), 6.55-6.45м (2H, H_{аром.}), 6.29д (J = 6.4 Гц, 1H, NH), 1.14с (9H, *t*-Bu). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 178.3 (C=O), 149.0 (C=N), 134.0, 132.4, 128.3, 121.3, 116.1, 107.5 (C_{аром.}), 100.6 (CCl₃), 67.8 (CH), 39.7, 26.7 (*t*-Bu). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₁₈H₂₀Cl₃N₄O⁺: 413.07027. Знайдено, %: 413.07201.

***N*-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-2-хлорацетамід (**2.13d**)**. Вихід 72%. T_{пл.} = 191-193°C (MeCN). R_f = 0.47. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3109 (NH), 2854 (CH), 1664 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.17шс (1H, NH), 9.30с (1H, NH), 7.16-6.84м (6H, 5H_{аром.}+CH), 6.49с (2H, H_{аром.}+NH), 4.26дд (²J = 13.2, 13.2 Гц, 2H, CH₂Cl). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 167.7 (C=O), 149.4 (C=N), 134.1, 132.4, 128.5, 121.4, 116.2, 107.6 (C_{аром.}), 99.3 (CCl₃), 68.3 (CH), 42.2 (CH₂Cl). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₁₅H₁₃Cl₄N₄O⁺: 404.98435. Знайдено, %: 404.98354.

***N*-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)цинамамід (**2.13e**)**. Вихід 67%. T_{пл.} = 196-198°C (MeCN). R_f = 0.66. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3116 (NH), 2854 (CH), 1659 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 9.99шс (1H, NH), 9.03д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 7.61-7.56м (3H, 2H_{аром.}+CH-цис), 7.44-7.39м (3H, 3H_{аром.}), 7.14-6.83м (7H, 5H_{аром.}+CH+=CH-транс), 6.44шс (2H, H_{аром.}+NH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 165.9 (C=O), 149.0 (C=N), 142.0, 134.3, 133.7, 132.1, 130.0, 128.8, 128.2, 127.8, 121.0, 119.9, 115.8, 107.2 (C_{аром.}+CH=CH),

98.9 (CCl₃), 68.1 (CH). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₂₂H₁₈Cl₃N₄O⁺: 459.05462. Знайдено, %: 459.05593.

***N*-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.13f).**

Вихід 81%. T_{пл.} = 240-242°C (MeCN). R_f = 0.51. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3111 (NH), 2798 (CH), 1645 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.15с (1H, NH), 9.25д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.88д (J = 7.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.61-7.50м (3H, 2H_{аром.}+CH), 7.14-7.05м (3H, H_{аром.}), 6.98-6.91м (2H, H_{аром.}), 6.53-6.48м (2H, H_{аром.}), 6.28д (J = 8.3 Гц, 1H, NH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 167.4 (C=O), 148.4 (C=N), 133.4, 132.3, 132.0, 131.4, 127.9, 127.8, 127.4, 120.8, 115.5, 106.7 (C_{аром.}), 99.4 (CCl₃), 67.7 (CH). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₂₀H₁₆Cl₃N₄O⁺: 433.03897. Знайдено, %: 433.04293.

***N*-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-2-метилбензамід (2.13g).** Вихід 80%. T_{пл.} = 235-237°C (MeCN). R_f = 0.58. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3110 (NH), 2746 (CH), 1656 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.05с (1H, NH), 9.27д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 7.38-7.34м (2H, H_{аром.}), 7.27-7.24м (2H, H_{аром.}), 7.15-7.06м (2H, H_{аром.}+CH), 7.014-6.92м (3H, H_{аром.}), 6.49д (J = 8.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 6.27д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 2.36с (3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 169.6 (C=O), 148.9 (C=N), 135.7, 134.9, 133.7, 132.1, 130.4, 130.1, 128.2, 127.5, 125.4, 121.1, 115.8, 107.2 (C_{аром.}), 99.6 (CCl₃), 67.8 (CH), 19.1 (CH₃). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₂₁H₁₈Cl₃N₄O⁺: 447.05462. Знайдено, %: 447.05822.

***N*-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-2-хлорбензамід (2.13h).** Вихід 77%. T_{пл.} = 198-200°C (MeCN). R_f = 0.59. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3112 (NH), 2795 (CH), 1662 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.11шс (1H, NH), 9.40с (1H, NH), 7.52-7.39м (4H, H_{аром.}), 7.15-7.12м (2H, H_{аром.}), 7.01-6.99м (3H, H_{аром.}), 6.45шс (3H, 2H_{аром.}+NH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆ + ТФК), δ, м.ч.: 167.6 (C=O), 149.4 (C=N), 135.3, 134.1, 132.5, 131.8, 130.6, 130.0, 129.6, 128.6, 127.3, 121.5, 116.2, 107.7 (C_{аром.}), 99.5 (CCl₃), 68.4 (CH). HRMS [M+H]⁺: Обчислено для C₂₀H₁₅Cl₄N₄O⁺: 467.00000. Знайдено, %: 467.00261.

N-(1-((1*H*-Перимідин-2-їл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-2,4-дихлорбензамід (2.13i). Вихід 82%. $T_{пл.} = 198-200^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.59$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.}$ cm^{-1} : 3127 (NH), 2853 (CH), 1656 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.95шс (1H, NH), 9.50с (1H, NH), 7.70с (1H, $H_{аром.}$), 7.53-7.46м (2H, $H_{аром.}$), 7.12-6.97м (5H, $4H_{аром.}+CH$), 6.58-6.52м (2H, $H_{аром.}$), 6.29шс (1H, NH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 + ТФК), δ , м.ч.: 166.9 (C=O), 149.3 (C=N), 136.1, 134.0, 133.7, 132.2, 131.8, 130.6, 129.4, 128.2, 127.3, 121.3, 116.0, 107.4 ($C_{аром.}$), 99.2 (CCl_3), 68.4 (CH). HRMS $[M+H]^+$: Обчислено для $C_{20}H_{14}Cl_5N_4O^+$: 500.96102. Знайдено, %: 500.96133.

Синтез *N,N'*-((тіокарбонілбіс(азандийл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дийл))дікарбоксамідів (2.14). Метод А. Симетричні сполуки **2.14** отримували за методикою описаною в [11].

Метод Б. Симетричні і несиметричні сполуки **2.14** отримували взаємодією ізотіоціанатів **2.7** із амінопохідними **2.8** за методикою описаною в [16].

N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандийл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дийл))діацетамід (2.14a). Вихід 65% (А) або 74% (Б). $T_{пл.} = 224-226^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.54$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.56д ($J = 7.8$ Гц, 2H, 2NH), 8.52д ($J = 7.3$ Гц, 2H, 2NH), 5.38дд ($J = 7.8$ Гц, 2H, 2CH), 1.91с (6H, 2CH₃). Обчислено, % для $C_9H_{12}Cl_6N_4O_2S$ (452.98): С 23.86; Н 2.67; N 12.37; S 7.08. Знайдено, %: С 23.82; Н 2.63; N 12.42; S 7.14.

N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандийл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дийл))біс(2-хлорацетамід) (2.14b). Вихід 72% (А) або 75% (Б). $T_{пл.} = 219-221^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.56$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.20сш (2H, 2NH), 8.88д ($J = 9.3$ Гц, 2H, 2NH), 7.27дд ($J = 9.3, 8.8$ Гц, 2H, 2CH), 4.20дд ($^2J = 13.2, 13.2$ Гц, 4H, 2CH₂Cl). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 183.7 (C=S), 165.6 (C=O), 100.7 (CCl_3), 70.4 (CH), 42.3 (CH₂Cl). Обчислено, % для $C_9H_{10}Cl_8N_4O_2S$ (521.87): С 20.71; Н 1.93; N 10.74; S 6.14. Знайдено, %: С 20.67; Н 1.89; N 10.79; S 6.19.

N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандийл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дийл))діакриламід (2.14c). Вихід 70% (А) або 72% (Б). $T_{пл.} = 215-217^{\circ}C$ (MeCN). $R_f =$

0.41. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.06сш (2H, 2NH), 9.04сш (2H, 2NH), 7.36дд ($J = 9.10, 9.12$ Гц, 2H, 2CH), 6.46дд ($J = 16.9, 10.0$ Гц, 2H, 2CH=CH₂), 6.20д ($J = 16.9$ Гц, 2H, 2 =CH₂-*транс*), 5.71д ($J = 10.0$ Гц, 2H, 2 =CH₂-*цис*). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 183.7 (C=S), 163.9 (C=O), 130.5 (CH=CH₂), 127.6 (CH=CH₂), 101.1 (CCl₃), 70.3 (CH). Обчислено, % для C₁₁H₁₂Cl₆N₄O₂S (477.00): C 27.70; H 2.54; N 11.75; S 6.72. Знайдено, %: C 27.64; H 2.50; N 11.81; S 6.78.

(2E,2'E)-N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандиіл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))біс(3-фенілакриламід) (2.14d). Вихід 75% (А) або 77 (Б). $T_{\text{пл.}} = 225\text{-}227^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.53$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.09д ($J = 8.8$ Гц, 2H, 2NH), 9.04д ($J = 9.8$ Гц, 2H, 2NH), 7.61-7.51м (6H, 4H_{аром.} + 2CH=CHC₆H₅), 7.45-7.36м (8H, 6H_{аром.} + 2CH), 6.87д ($J = 16.1$ Гц, 2H, 2CH=CHC₆H₅). Обчислено, % для C₂₃H₂₀Cl₆N₄O₂S (629.20): C 43.91; H 3.20; N 8.90; S 5.10. Знайдено, %: C 43.87; H 3.16; N 8.97; S 5.15.

N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандиіл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дибензамід (2.14e) [11]. Вихід 80% (А) або 78% (Б). $T_{\text{пл.}} = 220\text{-}222^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.58$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.37д ($J = 7.8$ Гц, 2H, 2NH), 9.05д ($J = 9.8$ Гц, 2H, 2NH), 7.86д ($J = 7.3$ Гц, 4H, H_{аром.}), 7.61-7.46м (8H, 6H_{аром.} + 2CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 + ТФК), δ , м.ч.: 183.9 (C=S), 166.3 (C=O), 149.3 (C=N), 133.6, 131.9, 128.3, 127.9 (C_{аром.}), 101.4 (CCl₃), 71.1 (CH). Обчислено, % для C₁₉H₁₆Cl₆N₄O₂S (577.12): C 39.54; H 2.79; N 9.71; S 5.56. Знайдено, %: C 39.50; H 2.72; N 9.77; S 5.62.

N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандиіл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))біс(2-метилбензамід) (2.14f). Вихід 76% (А) або 78% (Б). $T_{\text{пл.}} = 228\text{-}230^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.56$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.43д ($J = 8.3$ Гц, 2H, 2NH), 9.05д ($J = 9.3$ Гц, 2H, 2NH), 7.42-7.24м (10H, 8H_{аром.} + 2CH). Обчислено, % для C₂₁H₂₀Cl₆N₄O₂S (605.18): C 41.68; H 3.33; N 9.26; S 5.30. Знайдено, %: C 41.60; H 3.28; N 9.31; S 5.38.

N-(2,2,2-Трихлор-1-(3-(2,2,2-трихлор-1-(2-хлорацетамідо)етил)тіоурейдо)етил)бензамід (2.14g). Вихід 74%. $T_{\text{пл.}} = 220\text{-}222^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.53$.

Обчислено, % для $C_{14}H_{13}Cl_7N_4O_2S$ (549.49): C 30.60; H 2.38; N 10.20; S 5.83.
Знайдено, %: C 30.54; H 2.33; N 10.27; S 5.88.

***N*-(1-(3-(1-Акриламідо-2,2,2-трихлоретил)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.14h)**. Вихід 70%. $T_{пл.} = 227-229^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.55$.
Обчислено, % для $C_{15}H_{14}Cl_6N_4O_2S$ (527.06): C 34.18; H 2.68; N 10.63; S 6.08.
Знайдено, %: C 34.13; H 2.61; N 10.70; S 6.12.

***N*-(1-(3-(1-Бензамідо-2,2,2-трихлоретил)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)-2-метилбензамід (2.14i)**. Вихід 76%. $T_{пл.} = 229-231^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.59$.
Обчислено, % для $C_{20}H_{18}Cl_6N_4O_2S$ (591.15): C 40.64; H 3.07; N 9.48; S 5.42.
Знайдено, %: C 40.59; H 3.01; N 9.55; S 5.48.

***N*-(2,2,2-Трихлоор-1-(3-(2,2,2-трихлор-1-ціннамідоетил)тіоуреїдо)-етил)бензамід (2.14j)**. Вихід 73%. $T_{пл.} = 224-226^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.55$.
Обчислено, % для $C_{21}H_{18}Cl_6N_4O_2S$ (603.16): C 41.82; H 3.01; N 9.29; S 5.32.
Знайдено, %: C 41.77; H 2.96; N 9.35; S 5.39.

Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксамідів (2.15). До розчину 10 ммоль *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізотіоціанатоетил)карбоксаміду **2.7** у 20 мл хлороформу додавали 1 мл 25%-го водного розчину амоніаку. Суміш перемішували на магнітній мішалці при $20^{\circ}C$ протягом 2-х годин. Потім утворений осад відфільтровували і промивали 50 мл води. Отриманий продукт сушили і очищали перекристалізацією з ацетонітрилу.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-тіоуреїдоетил)ацетамід (2.15a) [102]**. Вихід 81%.
 $T_{пл.} = 231-233^{\circ}C$ (EtOH). $R_f = 0.22$. Обчислено, % для $C_5H_8Cl_3N_3OS$ (264.55): C 22.70; H 3.05; N 15.88; S 12.12. Знайдено, %: C 22.76; H 3.01; N 15.93; S 12.16.

3-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)бутанамід (2.15b). Вихід 87%. $T_{пл.} = 219-221^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.22$. ІЧ (КВГ), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3114 (NH), 2870 (CH), 1666 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.63д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 7.92шс (1H, NH), 7.90д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 7.56шс (1H, NH), 7.09шс (1H, CH), 2.10-1.95м (3H, *i*-Bu), 0.90-0.88дд ($J = 2.0$ Гц, 6H, *i*-Bu). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 183.5 (C=S), 170.9 (C=O), 101.9 (CCl₃), 70.1 (CH), 44.3,

25.6, 22.2 (*i*-Bu). Обчислено, % для $C_8H_{14}Cl_3N_3OS$ (306.63): C 31.34; H 4.60; N 13.70; S 10.46. Знайдено, %: C 31.28; H 4.56; N 13.76; S 10.50.

2-Хлор-*N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)ацетамід (2.15c). Вихід 84%. $T_{пл.} = 218-220^\circ C$ (MeCN). $R_f = 0.23$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3122 (NH), 2854 (CH), 1676 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.31д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.17д ($J = 9.3$ Гц, 1H, NH), 8.00шс (1H, NH), 7.56шс (1H, NH), 7.13шс (1H, CH), 4.20с (2H, CH_2Cl). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 183.6 (C=S), 165.4 (C=O), 101.3 (CCl_3), 70.5 (CH), 42.3 (CH_2Cl). Обчислено, % для $C_5H_7Cl_4N_3OS$ (298.99): C 20.09; H 2.36; N 14.05; S 10.72. Знайдено, %: C 20.01; H 2.29; N 14.11; S 10.79.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-тіоуреїдоетил)акриламід (2.15d).** Вихід 89%. $T_{пл.} = 235-237^\circ C$ (MeCN). $R_f = 0.23$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3190 (NH), 2853 (CH), 1677 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.96д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.10д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.96шс (1H, NH), 7.65шс (1H, NH), 7.20дд ($J = 8.3, 8.8$ Гц, 1H, CH), 6.40дд ($J = 11.7, 15.7$ Гц, 1H, $CH=CH_2$), 6.20дд ($J = 15.7, 1.5$ Гц, 1H, $CH=CH_2$), 5.72дд ($J = 11.7, 1.5$ Гц, 1H, $CH=CH_2$). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 183.6 (C=S), 163.8 (C=O), 130.6 ($CH=CH_2$), 127.5 ($CH=CH_2$), 101.6 (CCl_3), 70.3 (CH). Обчислено, % для $C_6H_8Cl_3N_3OS$ (276.56): C 26.06; H 2.92; N 15.19; S 11.59. Знайдено, %: C 26.11; H 2.87; N 15.26; S 11.64.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-тіоуреїдоетил)цинамамід (2.15e) [102].** Вихід 83%. $T_{пл.} = 229-231^\circ C$ (EtOH). $R_f = 0.20$. Обчислено, % для $C_6H_8Cl_3N_3OS$ (352.66): C 40.87; H 3.43; N 11.92; S 9.09. Знайдено, %: C 40.81; H 3.37; N 11.95; S 9.16.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-тіоуреїдоетил)бензамід (2.15f) [102].** Вихід 92%. $T_{пл.} = 216-218^\circ C$ (EtOH). $R_f = 0.21$. Обчислено, % для $C_{10}H_{10}Cl_3N_3OS$ (326.62): C 36.77; H 3.09; N 12.87; S 9.82. Знайдено, %: C 36.85; H 3.02; N 12.98; S 9.89.

2-Метил-*N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)бензамід (2.15g). Вихід 88%. $T_{пл.} = 230-232^\circ C$ (MeCN). $R_f = 0.32$. ІЧ (KBr), $\nu_{макс.} \text{ см}^{-1}$: 3112 (NH), 2855 (CH), 1650 (C=O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.22д ($J = 7.8$ Гц, 1H, NH), 7.93д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.99шс (1H, NH), 7.72шс (1H, NH), 7.38-7.24м (5H,

4H_{аром.}+CH), 2.36с (3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 183.6 (C=S), 168.3 (C=O), 136.1, 135.3, 130.5, 129.7, 127.1, 125.5 (C_{аром.}), 101.8 (CCl₃), 70.6 (CH), 19.4 (CH₃). Обчислено, % для C₁₁H₁₂Cl₃N₃OS (340.65): С 38.79; Н 3.55; N 12.34; S 9.41. Знайдено, %: С 38.72; Н 3.58; N 12.41; S 9.47.

4-Метил-N-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)бензамід (2.15h) [102].

Вихід 89%. T_{пл.} = 210-212°C (EtOH). R_f = 0.29. Обчислено, % для C₁₁H₁₂Cl₃N₃OS (340.65): С 38.79; Н 3.55; N 12.34; S 9.41. Знайдено, %: С 38.82; Н 3.48; N 12.39; S 9.45.

2-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)бензамід (2.15i). Вихід 85%. T_{пл.} = 228-230°C (MeCN). R_f = 0.21. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3179 (NH), 2855 (CH), 1662 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 9.45д (J = 7.8 Гц, 1H, NH), 8.00шс (1H, NH), 7.98д (J = 9.3 Гц, 1H, NH), 7.67шс (1H, NH), 7.53-7.41м (4H, H_{аром.}), 7.29шс (1H, CH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 183.7 (C=S), 165.5 (C=O), 135.9, 131.2, 130.0, 129.7, 129.0, 127.1 (C_{аром.}), 101.5 (CCl₃), 70.6 (CH). Обчислено, % для C₁₀H₉Cl₄N₃OS (361.06): С 33.27; Н 2.51; N 11.64; S 8.88. Знайдено, %: С 33.21; Н 2.46; N 11.72; S 8.93.

2-Бром-N-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)бензамід (2.15j). Вихід 83%. T_{пл.} = 230-232°C (MeCN). R_f = 0.26. ІЧ (KBr), ν_{макс.} см⁻¹: 3180 (NH), 2854 (CH), 1660 (C=O). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 9.46д (J = 7.8 Гц, 1H, NH), 8.02д (J = 6.7 Гц, 2H, NH₂), 7.70-7.67м (2H, NH+ H_{аром.}), 7.49-7.36м (3H, H_{аром.}), 7.28дд (J = 6.9, 7.8 Гц, 1H, CH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 183.7 (C=S), 166.4 (C=O), 137.9, 132.8, 131.3, 129.0, 127.5, 118.8 (C_{аром.}), 101.5 (CCl₃), 70.7 (CH). Обчислено, % для C₁₀H₉BrCl₃N₃OS (405.52): С 29.62; Н 2.24; N 10.36; S 7.91. Знайдено, %: С 29.54; Н 2.18; N 10.45; S 8.01.

2.7 Молекулярне моделювання

2.7.1 Підготовка лігандів

Перед проведенням молекулярного докінгу структури сполук **2.11**, **2.13** і **2.16** були оптимізовані в рамках напівемпіричного методу PM3 [81]. Для розрахунку використовувався програмний пакет ArgusLab 4.0.1 [83-87].

2.7.2 Підготовка білків

Повні кристалічні структури високої роздільної здатності співкристалізату ферменту ЦОГ-2 (PDB ID: 4M11, *Mus musculus*) з Мелоксікамом [100] і PP1 з GADD34 (PDB ID: 4XPN, *Homo sapiens*) [88] було взято з банку даних білкових молекул (<http://www.rcsb.org>). Для підготовки структур для докінгу використовувалась програма Chimera 1.14 [106]. Перед проведенням докінгу молекули всіх не білкових компонентів, лігандів і молекули води були видалені. Виключення склав лише залишок фосфатної кислоти, що має код у співкристалізаті з GADD34:PP1 403 PO4, і геми, в структурі ЦОГ-2, які було залишено. В обидві структури білкових молекул перед проведенням докінгу додавалися атоми гідрогену.

2.7.3 Процедура молекулярного докінгу з GADD34:PP1

Молекулярний докінг проводили з використанням ArgusLab 4.0.1. На основі залишку фосфатної кислоти (403 PO4) була створена ліганд група під назвою Ligand_X-ray. На основі даної групи була створена тривимірна модель сайту зв'язування, розміри якого встановлювалися вручну і становили 40×40×40 Å. Докінг проводився з використанням функції гнучкого ліганду. Для процедури оцінки використовувалась напівемпірична функція AScore на основі функції XScore [107]. Роздільна здатність комірки була встановлена рівною 0.250 Å. Тип обчислення Dock; Механізм стикування - ArgusLab.

2.7.4 Процедура молекулярного докінгу з ЦОГ-2

Молекулярний докінг проводили з використанням AutoDock Vina [108] (на базі PyRx 0.8). Конформація, що відповідала самій низькій енергії була обрана в якості найбільш ймовірної позиції зв'язування. Активний сайт було центровано на амінокислотах Arg 120, Ser 353, Tyr 355, Tyr 385, Val 523 і Ser 530 [109]. Місце стикування на білковій мішені задавалось шляхом створення сітки розміром X: 25.0 Y: 25.0 Z: 25.0 Å, з центром в X: 14.9, Y: 42.8, Z: 30.2 Å. Візуалізацію отриманих результатів проводили за допомогою програми PyMOL 0.99rc6 [110].

РОЗДІЛ 3

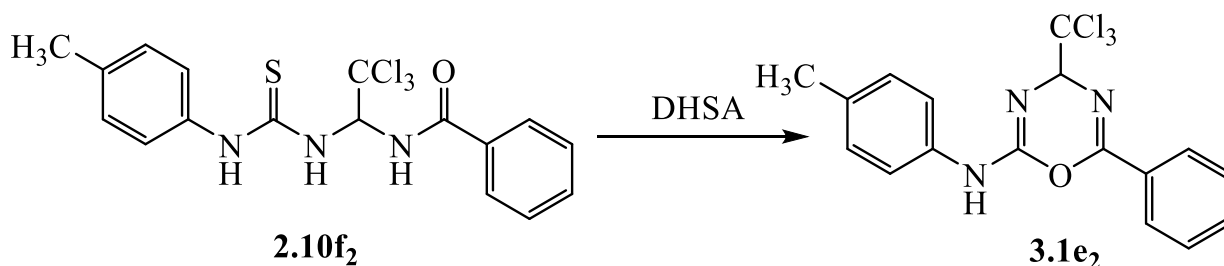
ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ *N*-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ТІОСЕЧОВИН3.1 Синтез 6-*R-N*-(Ar)-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-амінів

N-(2,2,2-Трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксаміди **2.10** представляють інтерес у якості вихідних реагентів для синтезу гетероциклічних сполук. Перспективним і багатообіцяючим напрямом у цій галузі є дегідросульфурізація цих сполук, яка супроводжується внутрішньомолекулярною циклізацією за участю амідної групи (див. розділ 1.3.8). Похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину, що утворюються в результаті цього процесу, представляють інтерес для багатьох напрямів науки і технології [54, 111]. Вважається, що на першому етапі при дегідросульфурізації тіосечевин **2.10** утворюються проміжні карбодііміди, які потім циклізуються з утворенням кінцевих продуктів. У таких перетвореннях у якості дегідросульфуючого агенту зазвичай використовувався *N,N'*-дициклогексилкарбодіімід (DCC). Однак цей підхід має суттєві обмеження пов'язані з варіацією введених замісників біля амідного фрагменту. До даної роботи цим способом вдалося отримати ряд похідних 1,3,5-оксадіазину, що містять *para*-хлорфенільний замісник [48, 70] і тільки одну сполуку з 2,4-дихлорфенільним замісником [112]. Спроби ввести в ці перетворення тіосечевини з іншими замісниками біля амідного фрагменту були безуспішні. У зв'язку з цим нами було проведено пошук інших дегідросульфуючих агентів для даного перетворення.

Для оптимізації умов реакції в якості модельного субстрату нами було обрано *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(*p*-толіл)тіоуреїдо)етил)бензамід **2.10f₂** (див. табл. 3.1). Спочатку реакцію проводили при кип'ятінні **2.10f₂** з DCC протягом однієї години в середовищі безводних апротонних розчинників за аналогією з розробленою раніше методикою [48, 70, 112]. Після завершення реакції, за даними ТШХ аналізу, реакційна суміш була багатокомпонентною за своїм

складом і виділити з неї цільовий продукт **3.1e₂** не вдалося (запис 1-6, табл. 3.1). Потім, для дегідросульфурізації тіосечовини **2.10f₂** нами було використано суміш йоду та триетиламіну (запис 7-13, табл. 3.1). У цій серії експериментів реакція проводилася при 20°C з використанням декількох безводних, апротонних розчинників. На жаль, у більшості випадків сполуку **3.1e₂** виділити не вдалося. Найкращі результати були отримані при використанні ДМФА (запис 13, табл. 3.1). Після осадження продукту з реакційної суміші 1% водним розчином тіосульфату натрію, його фільтрували, сушили та очищали перекристалізацією з ацетонітрилу. Вихід **3.1e₂** склав близько 58%. Охолодження реакційної суміші на крижаній бані не вплинуло на вихід **3.1e₂** (запис 14, табл. 3.1). Далі ми проводили експерименти з використанням у якості дегідросульфуючого агенту жовтого окису ртуті. Кип'ятіння **2.10f₂** з HgO протягом 3 годин призвело до утворення складної суміші продуктів і виділити продукт **3.1e₂** не вдалося (запис 15-17, табл. 3.1). Слід відмітити, що додавання до реакційної суміші трьох еквівалентів безводного гранульованого CaCl₂ призводить до утворення 1,3,5-оксадіазину **3.1e₂** з виходом близько 40% (запис 18-20, табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Оптимізація умов реакції для *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-(*p*-толіл)тіоуреїдо)етил)бензаміду (**2.10f₂**)



№	DHSA	2.10f₂ / DHSA, ммоль	Розчинник	Т, °С	Час, год	Вихід, %
1	DCC	1:1.1	CH ₃ CN	кип.	1	-
2	DCC	1:1.1	Бензол	кип.	1	-
3	DCC	1:1.1	CHCl ₃	кип.	1	-
4	DCC	1:1.1	1,4-Діоксан	кип.	1	-
5	DCC	1:1.1	Ацетон	кип.	1	-
6	DCC	1:1.1	ДМФА	90	1	-
7	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	CH ₃ CN	20	2	21

Продовження табл. 3.1.

№	DHSA	2.10f₂ / DHSA, ммоль	Розчинник	T, °C	Час, год	Вихід, %
8	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	Benzene	20	2	-
9	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	CHCl ₃	20	2	-
10	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	1,4-Діоксан	20	2	-
11	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	Ацетон	20	2	-
12	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	Етил ацетат	20	2	24
13	I₂+Et₃N (1.1:3)	1:1.1	ДМФА	20	2	58
14	I ₂ +Et ₃ N (1.1:3)	1:1.1	ДМФА	0-5	2	56
15	HgO	1:1.5	Ацетон	кип.	3	-
16	HgO	1:1.5	CH ₃ CN	кип.	3	-
17	HgO	1:1.5	ДМФА	90	3	-
18	HgO+CaCl ₂ (1:2)	1:1.5	Ацетон	кип.	3	41
19	HgO+CaCl ₂ (1:2)	1:1.5	CH ₃ CN	кип.	3	39
20	HgO+CaCl ₂ (1:2)	1:1.5	ДМФА	90	3	-

Умови проведення реакції з експерименту 13 (табл. 3.1) були вибрані нами у якості оптимальних. Далі нами було проведено роботу по напрацюванню ряду сполук **3.1**. Використовуючи цей підхід, нам вдалося синтезувати тридцять похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, половина з яких була отримана вперше (схема 3.1, табл. 3.2). Загалом виходи синтезованих сполук склали 32-75%. Очевидно, що використання суміші йоду і триетиламіну, а також суміші оксиду гідраргірума та хлориду кальцію для дегідросульфурвання тіосечовин **2.10** має деякі обмеження. Наприклад, нам не вдалося отримати продукти циклізації тіосечовин **2.10e₃**, **2.10e₄** (Салюбринал) і **2.10e₅**. У той час як тіосечовини **2.10e₁** і **2.10e₂**, що також містять залишок коричної кислоти, утворювали відповідні похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину з прийнятними виходами. Окрім того, в такі перетворення не вдалося ввести тіосечовини **2.10d₁-2.10d₈**, що містять залишок 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти.

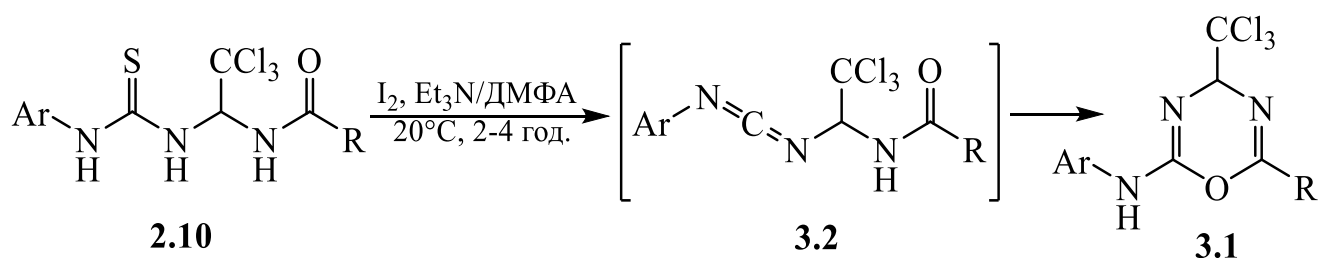


Схема 3.1

Таблиця 3.2 – Синтезовані похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину **3.1**

№	Сполука	R	Ar	Вихід, %	Література
1	3.1a₁	CH ₃ (CH ₂) ₅	4-IC ₆ H ₄	69	-
2	3.1b₁	CH ₃ (CH ₂) ₇	4-EtOC(O)C ₆ H ₄	72	-
3	3.1b₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	4-ClC ₆ H ₄	67	-
4	3.1c₁	<i>t</i> -Bu	Ph	74	-
5	3.1c₂	<i>t</i> -Bu	<i>m</i> -Tol	75	-
6	3.1d₁	CH=CH-Ph	4-ClC ₆ H ₄	72	-
7	3.1d₂	CH=CH-Ph	2-MeOC ₆ H ₄	74	-
8	3.1e₁	Ph	Ph	71	-
9	3.1e₂	Ph	<i>p</i> -Tol	58	-
10	3.1f₁	4-ClC ₆ H ₄	Ph	42	[48]
11	3.1f₂	4-ClC ₆ H ₄	2,4-diMeC ₆ H ₃	38	[48]
12	3.1f₃	4-ClC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	42	[48]
13	3.1f₄	4-ClC ₆ H ₄	2,5-diMeOC ₆ H ₃	34	[48]
14	3.1f₅	4-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ -4-MeOC ₆ H ₃	37	[70]
15	3.1f₆	4-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ -4-EtOC ₆ H ₃	47	-
16	3.1f₇	4-ClC ₆ H ₄	4-MeC(O)C ₆ H ₄	44	[71]
17	3.1f₈	4-ClC ₆ H ₄	4-ButOC(O)C ₆ H ₃	48	[48]
18	3.1f₉	4-ClC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	32	[70]
19	3.1f₁₀	4-ClC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	47	[48]
20	3.1f₁₁	4-ClC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	46	[70]
21	3.1f₁₂	4-ClC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	62	[70]
22	3.1f₁₃	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	46	[70]
23	3.1f₁₄	4-ClC ₆ H ₄	2,4-diClC ₆ H ₃	43	[70]
24	3.1f₁₅	4-ClC ₆ H ₄	2,5-diClC ₆ H ₃	48	[48]
25	3.1f₁₆	4-ClC ₆ H ₄	3,4-diClC ₆ H ₃	52	[70]
26	3.1f₁₇	4-ClC ₆ H ₄	2-Cl-4-NO ₂ C ₆ H ₃	59	-
27	3.1f₁₈	4-ClC ₆ H ₄	2-NO ₂ C ₆ H ₄	64	-
28	3.1f₁₉	4-ClC ₆ H ₄	3-NO ₂ C ₆ H ₄	59	-
29	3.1f₂₀	4-ClC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	45	-
30	3.1g₁	2,4-diCl-C ₆ H ₃	Ph	74	-

Окисне дегідросульфування тіосечовин під дією йоду та триетиламіну є класичним методом синтезу карбодіїмідів [113-116]. На основі аналізу літературних джерел [117-119] нами було запропоновано механізм цієї реакції (схема 3.2).

Ми вважаємо, що на початковому етапі такого перетворення в результаті атаки атомом сульфуру тіоуреїдного фрагменту на I₂ відбувається утворення інтермедіату **A**. Далі від інтермедіату **A** відщеплюється сірка і, в результаті, утворюється проміжний карбодіїмід **3.2**. Подальша атака амідного атома оксигену на *sp*-гібридний атом карбону карбодіїмідного фрагменту

призводить до внутрішньомолекулярної гетероциклізації і, як наслідок, утворення 1,3,5-оксадіазинового циклу **3.1**.

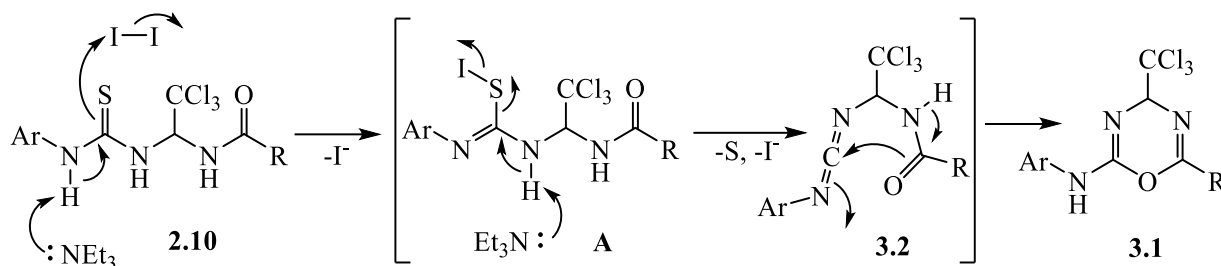


Схема 3.4

Будову отриманих похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину було підтверджено даними ЯМР ¹H, ¹³C та ІЧ спектроскопії. В спектрах ЯМР ¹H характеристичними є синглетні сигнали NH і СН протонів, що проявилися при 9.94-9.34 і 5.72-5.42 м.ч., відповідно. Той факт, що сигнал СН протону проявився у вигляді синглету вказує на одночасну участь у циклізації амідного та тіоуреїдного фрагментів. Це підтверджують дані ЯМР ¹³C спектроскопії. В спектрах ЯМР ¹³C сполук **3.1** відсутні сигнали атомів карбону C=S і C=O груп характерні для тіосечовин **2.10**. Однак, спостерігалися два сигнали атомів карбону C=N груп при 163.4-152.4 та 146.0-145.1 м.ч. Сигнали CCl₃ групи та СН в спектрах ЯМР ¹³C зазвичай були дещо зміщені в область слабого поля порівняно з вихідними тіосечовинами **2.10** і проявилися при 103.6-102.8 та 79.5-78.8 м.ч., відповідно. В ІЧ спектрах 1,3,5-оксадіазинів **3.1** відсутні смуги поглинання амідної C=O групи характерні для тіосечовин **2.10**. Проте, спостерігалися дві інтенсивні смуги при 1728-1713 і 1661-1635 см⁻¹, які ймовірно, відповідають угрупованню -N=C-O-C=N- у 1,3,5-оксадіазині [120, 121]. Таким чином, отримані спектральні дані підтверджують проходження процесу дегідросульфурізації вихідних тіосечовин **2.10** і утворення у якості кінцевих продуктів похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину **3.1**.

Остаточно будову синтезованих похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину було підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу проведеного для **3.1c₁** (див. рис. 3.1). В симетрично незалежній частині елементарної комірки виявлено три молекули (А, В та С), що відрізняються конфігурацією хірального центру при атомі С2. Молекули А та С мають S-конфігурацію хірального центру, а молекула В – R-конфігурацію. 1,3,5-Оксадіазиновий цикл в молекулах А, В та С знаходиться в конформації софа. Атоми N1, C1, O1, C3 та N2 лежать в одній площині з точністю 0.017 Å (молекули А та С) та 0.014 Å (молекула В), а атом С2 відхиляється від цієї площини на -0.203(13) Å в молекулі А, 0.164(13) Å в молекулі В або -0.183(14) Å в молекулі С.

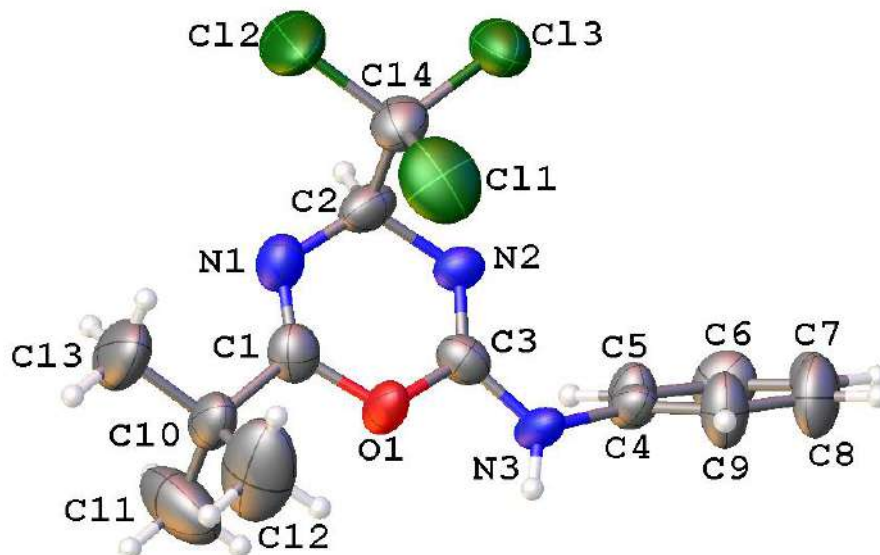


Рисунок 3.1 – Молекулярна структура 6-(*tert*-бутил)-*N*-феніл-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну **3.1c₁** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50 %.

Трихлометильний замісник знаходиться в аксіальному положенні (торсійний кут C1–N1–C2–C14 -107(1)° в молекулі А, 113(1)° в молекулі В та -109(1)° в молекулі С). Фенільна група замісника при атомі С3 знаходиться в антиперипланарному положенні відносно ендочиклічного зв'язку O1–C3 та суттєво розвернута відносно зв'язку C3–N3 (торсійні кути O1–C3–N3–

C4 179.5(8)° в молекулі А, 178.1(9)° в молекулі В, -179.5(9)° в молекулі С та C3–N3–C4–C9 -71(1)° в молекулі А, -99(1)° в молекулі В та -80(1)° в молекулі С).

В кристалі молекули сполуки **3.1c₁** утворюють два типи ланцюжків (А-В-А-В та С-С-С-С) вздовж кристалографічного напрямку за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N3–Н...N2 (див. табл. 3.3, рис. 3.2).

Таблиця 3.3 – Геометричні характеристики міжмолекулярних водневих зв'язків між молекулами сполуки **3.1c₁** в кристалі.

Водневий зв'язок	Операція симетрії	Геометричні характеристики	
		Н...А, Å	D–Н...А, град.
N3A–H...N2B'	$x-1,y,z$	2.11	172
N3B–H...N2A'	x,y,z	2.14	169
N3C–H...N2C'	$0.5+x,1.5-y,z$	2.16	172

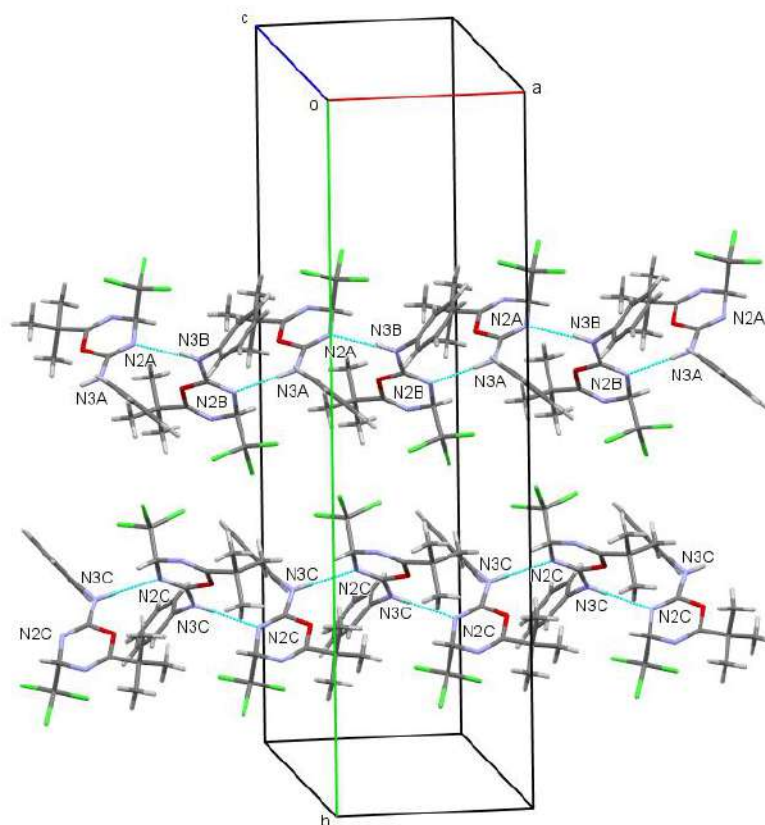
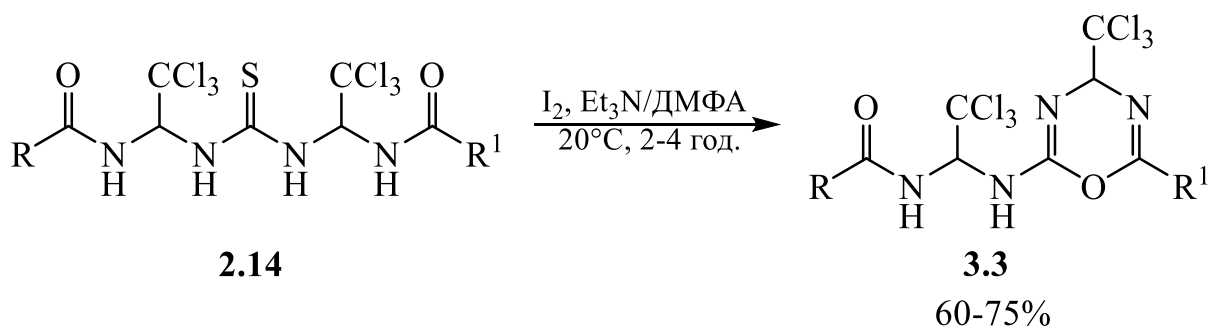


Рисунок 3.2 – Ланцюжки А-В-А-В та С-С-С-С молекул 6-(*трет*-бутил)-*N*-феніл-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну **3.1c₁**, утворені в кристалі за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N3–Н...N2.

Таким чином, нами було розроблено препаративний метод синтезу похідних 2-аміно-1,3,5-оксадіазину **3.1** на основі реакції окисної десульфуризації *N*-амідоалкілованих тіосечовин **2.10**. Синтезовані сполуки представляють інтерес для фармації і медицини у якості потенційних біологічно активних речовин (див. розділ 1.3.8).

3.2 Синтез *N*-амідоалкілованих похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину

N,N'-((Тіокарбонілбіс(азандііл))біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-дііл))дикарбоксаміди **2.14**, аналогічно сполукам **2.10**, вступають в реакції окисної десульфуризації з йодом з утворенням відповідних *N*-(2,2,2-трихлор-1-((6-*R*-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-іл)аміно)етил)карбоксамідів **3.3** (схема 3.5). *N*-Амідоалкіловані похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину **3.3** були отримані з виходом 60-75%. Ми вважаємо, що реакція проходить за механізмом ідентичним представленому на схемі 3.4. Нажаль, поки в ці перетворення вдалося ввести лише симетричні сполуки **2.14**. У випадку використання не симетричних тіосечовин **2.14** було отримано складну суміш продуктів, яку не вдалося розділити.



$\text{R} = \text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Cl}$ (a); $\text{CH}=\text{CH}_2$ (b); $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$ (c), C_6H_5 (d)

Схема 3.5

Будову сполук **3.3** було підтверджено даними ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії, а також рентгеноструктурним аналізом проведеним для сполуки **3.3d**. В спектрах ЯМР ^1H характеристичними є сигнали двох NH протонів, які проявилися у вигляді дублетів або уширених синглетів в області 9.07-7.94 м.ч., а також сигнали двох СН протонів, один з яких проявився у вигляді дублету дублетів ~ при 6.7 м.ч., а інший у вигляді синглету при 5.61-5.45 м.ч. В спектрах ЯМР ^{13}C характеристичними є сигнали атома карбону амідної С=О групи ~ при 166 м.ч., а також сигнали двох С=N груп оксадіазинового циклу в області 153-148 м.ч. Окрім того, показовими є сигнали двох CCl_3 груп і двох СН, які проявилися при 103-101 м.ч. і 79-68 м.ч., відповідно. Будову сполуки **3.3d** остаточно було доведено даними рентгеноструктурного аналізу (див. рис. 3.3).

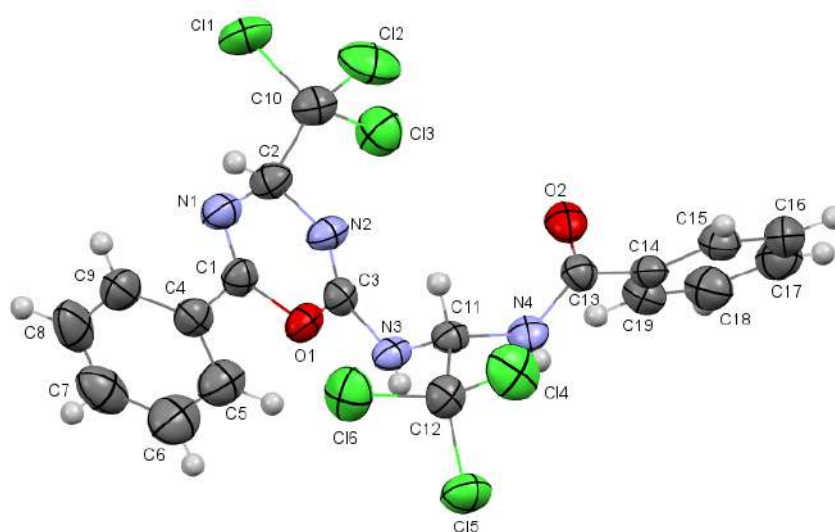


Рисунок 3.3 – Молекулярна будова *N*-(2,2,2-трихлор-1-((6-феніл-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-іл)аміно)етил)бензаміду **3.3d** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з ймовірністю 50%.

1,3,5-Оксадіазиновий цикл перебуває у конформації софа. Атоми N1, C1, O1, C3, N2 лежать в одній площині з точністю 0.02 Å, а атом C2 відхиляється від цієї площини -0.189(5) Å. Трихлорметильний замісник при

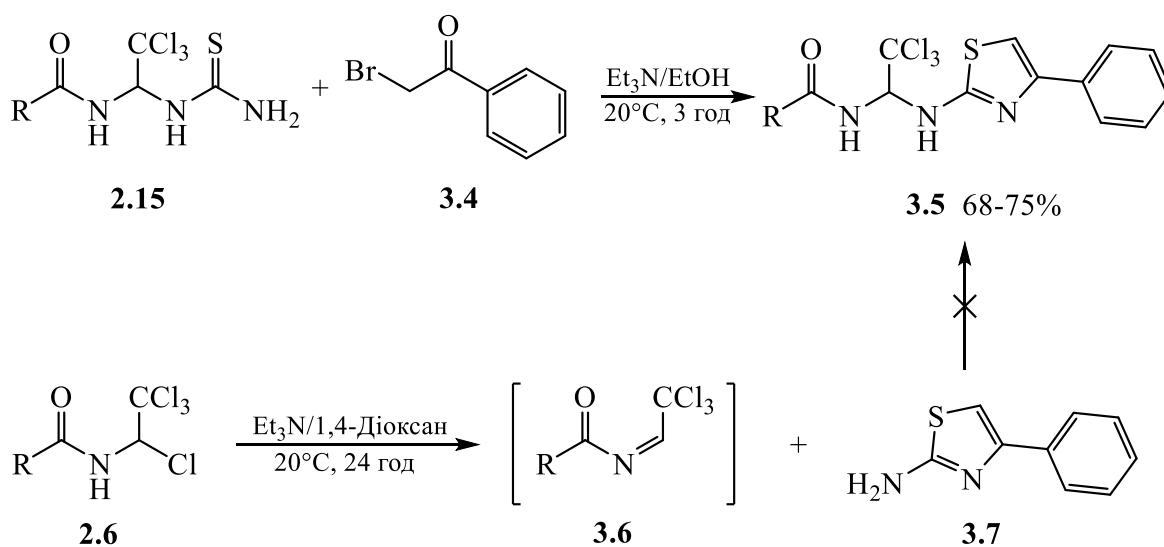
атомі С2 знаходиться в аксіальному положенні і розгорнутий таким чином, що зв'язок С10-С11 антиперипланарний зв'язку N2-С2 (торсіонні кути С3-N2-С2-С10 $-110.6(4)^\circ$, N2-С2-С10-С11 $-174.2(3)^\circ$). Фенільний замісник при атомі С1 дещо некопланарний площині гетероциклу (торсійний кут N1-С1-С4-С9 $-11.6(6)^\circ$), незважаючи на присутність аттрактивної взаємодії Н9...N1 (відстань між атомами 2.54 Å при сумі вандерваальсових радіусів 2.67 Å). Супряження між неподіленою електронною парою атома N3 і подвійним ендациклическим зв'язком N2=С3 порушено, що призводить до невеликої пірамідальності атома N3 (сума валентних кутів, центрованих на цьому атомі, становить 354°). Замісник при атомі N3 розгорнутий таким чином, що трихлорметильна група знаходиться в *+**ac*-положенні щодо зв'язку С3-N3 (торсійний кут С3-N3-С11-С12 $127.2(4)^\circ$), а фенілкарбоксамідний фрагмент майже ортогональний по відношенню до того ж зв'язку (торсійний кут С3-N3-С11-N4 $-107.5(4)^\circ$). Такий розворот замісника частково стабілізований внутрішньомолекулярним водневим зв'язком С11-Н...N2 (Н...N 2.38 Å, С-Н...N 107°). Трихлорметильний замісник розгорнутий так, що зв'язок С12-С14 антиперипланарний зв'язку N3-С11 (торсійний кут N3-С11-С12-С14 $-175.7(3)^\circ$). Карбоксамідний фрагмент помітно розгорнутий щодо зв'язку N3-С11, а його карбонільна група практично копланарна зв'язку С11-N4 (торсіонні кути N3-С11-N4-С13 $128.3(4)^\circ$, С11-N4-С13-O2 $11.4(7)^\circ$). Супряження між π -системами карбоксамідного фрагменту і фенільного замісника суттєво порушено, на що вказує довжина зв'язку С13-С14 (1.479(6) Å) і торсійний кут O2-С13-С14-С15 ($34.2(6)^\circ$). Ймовірно, такому порушенню супряження сприяє стеричне відштовхування між атомами карбоксамідної групи та ароматичного циклу (укорочені внутрішньомолекулярні контакти Н4...N19 2.26 Å, Н4...С19 2.61 Å при сумі вандерваальсових радіусів Н...Н 2.34 Å та Н...С 2.87 Å, відповідно).

У кристалі молекули сполуки **3.3d** утворюють зигзагоподібні ланцюжки вздовж кристалографічного напрямку за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N3-Н...O2' (операція симетрії *x*, 0.5-*y*, -

0.5+z; Н...О 2.14(4) Å, N–Н...О 106(4) -у, -0.5+z; Сусідні ланцюжки зв'язані міжмолекулярним водневим зв'язком С8–Н...С16' (операція симетрії 1-х, 1-у, 1-з; Н...С1 2.94 Å, С–Н...С1 141°).

3.3 Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-іл)аміно)етил)-карбоксамідів

N-(2,2,2-Трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксаміди **2.15** вступають в реакцію з α -бромацетофеноном **3.4** з утворенням відповідних *N*-амідоалкілованих похідних 1,3-тіазолу **3.5** (схема 3.6). Реакцію проводили при перемішуванні за 20°C в етанолі з додаванням еквімолярної кількості триетиламіну для зв'язування НВг. *N*-(2,2,2-Трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-іл)аміно)етил)карбоксаміди **3.5** були отримані з виходом 68-75%. Спроби провести зустрічний синтез сполук **3.5** шляхом амідоалкілування 4-фенілтіазол-2-аміну **3.6** були не вдалимими. В цьому випадку спостерігалось сильне осмолення реакційної суміші і продукт виділити не вдалося.



R = CH₃ (**a**); CH=CH-Ph (**b**); Ph (**c**)

Схема 3.6

Будову сполук **3.5** було доведено даними ЯМР ^1H і ^{13}C спектроскопії, а також рентгеноструктурним аналізом. В спектрах ЯМР ^1H характеристичними виявилися дублетні сигнали двох NH протонів, які проявилися в області 9.25-8.39 м.ч. Окрім того, показовими є сигнали двох CH протонів, один з яких проявився у вигляді синглету при 7.24-7.19 м.ч. і відноситься до тіазольного кільця, а інший проявився у вигляді дублету дублетів при 7.03-6.84 м.ч. і відповідає алкіламідному фрагменту. В спектрах ЯМР ^{13}C характеристичними є сигнали атомів карбону C=O, CCl_3 і CH алкіламідного фрагменту, які проявилися приблизно при 167, 102 і 71 м.ч., відповідно. Також показовими є сигнали трьох атомів карбону тіазольного кільця, які проявилися приблизно при 166 (C=N), 149 і 103 (C=C) м.ч.

Для сполуки **3.5a** було проведено рентгеноструктурне дослідження (див. рис. 3.4). Фенільний замісник при атомі C1 дещо некопланарний площині тіазольного циклу (торсійний кут C2–C1–C8–C13 $-13.7(4)^\circ$) внаслідок стеричного відштовхування між двома циклами (скорочені внутрішньомолекулярні контакти N9...N1 2.51 Å та N13...C2 2.75 Å порівняно з сумами вандерваальсових радіусів [122] 2.68 Å та 2.84 Å, відповідно). Аміногрупа замісника при атомі C3 тіазольного циклу має пірамідальну конфігурацію, сума валентних кутів, центрованих на атомі Нітрогену, складає 346° . Атом C4 замісника знаходиться майже в син-перипланарному положенні відносно ендоциклічного зв'язку N1–C3, а трихлорметильна група знаходиться в *-ac*-конформації відносно екзоциклічного зв'язку C3–N2 (торсійні кути N1–C3–N2–C4 $18.0(3)^\circ$, C3–N2–C4–C5 $-145.4(2)^\circ$). Метилкарбамідний фрагмент розташований ортогонально зв'язку C3–N2 (торсійний кут C3–N2–C4–N3 $89.4(2)^\circ$) і суттєво розвернутий відносно зв'язку N2–C4 (торсійний кут N2–C4–N3–C6 $-126.4(2)^\circ$). Супряження між π -орбіталлю карбонільної групи C6=O1 та неподіленою парою електронів атома N3 призводить до планарної конфігурації аміногрупи N3H (сума валентних кутів, центрованих на атомі Нітрогену, складає 359°).

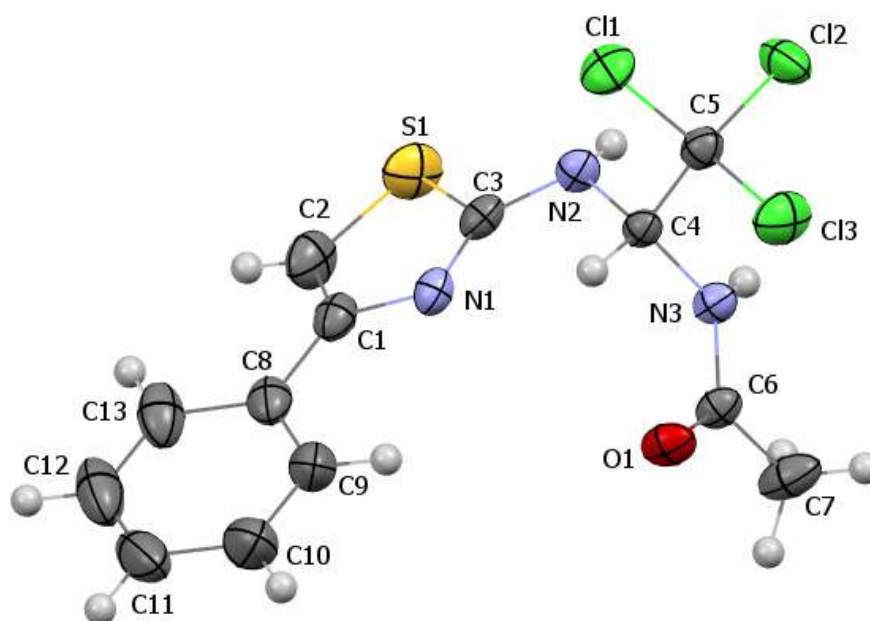


Рисунок 3.4 – Молекулярна структура сполуки **3.5a** за даними рентгеноструктурного аналізу. Еліпсоїди теплових коливань неводневих атомів показані з вірогідністю 50 %.

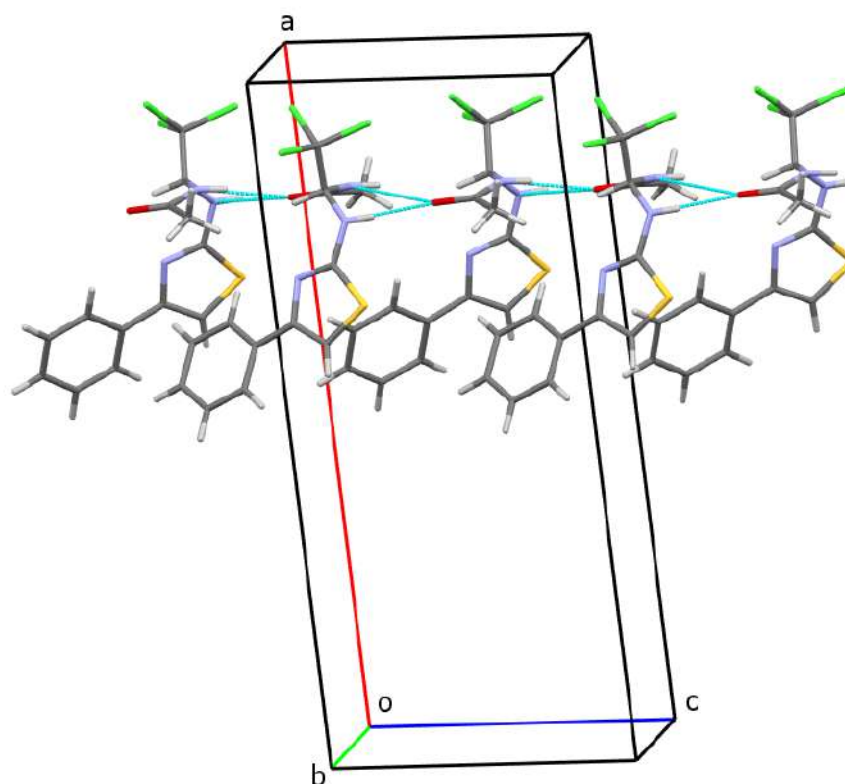


Рисунок 3.5 – Ланцюжки молекул **3.5a** вздовж кристалографічного напрямку [122]. Водневі зв'язки показані блакитними лініями.

В кристалі молекули **3.5a** утворюють ланцюжки (див. рис. 3.5) вздовж кристалографічного напрямку [122], в яких зв'язані міжмолекулярними водневими зв'язками N2–H...O1' (операція симетрії $x, 1.5-y, 0.5+z$; відстань N2...O1 2.22(2) Å, кут N2–H...O1 144(2)°) та N3–H...O1' (операція симетрії $x, 1.5-y, 0.5+z$; відстань N3...O1 2.15(3) Å, кут N2–H...O1 148(2)°). Атом Оксигену виступає біфуркаційним акцептором протонів в цих водневих зв'язках.

Таким чином, нами вперше було розроблено препаративний метод синтезу *N*-амідоалкілованих похідних 1,3-тіазолу **3.5**. Синтезовані сполуки представляють інтерес у якості потенційних біологічно активних речовин [123, 124].

3.4 Експериментальна частина

ІЧ-спектри записували на спектрометрі Spectrum BX II в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H (400 МГц) і ЯМР ^{13}C (100 МГц) вимірювали для розчинів ДМСО- d_6 на спектрометрі Varian Agilent VNMRS 400 МГц. Залишкові сигнали розчинника використовували у якості стандарту. Перебіг реакції та перевірку чистоти синтезованих сполук проводили методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, з використанням у якості елюенту суміші хлороформу та ацетону (3:1). Температури плавлення визначали у відкритих капілярах і не коригували.

Синтез 6-*R-N*-(Ar)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амінів (3.1).

До розчину 10 ммоль тіосечовини **2.10** у 15 мл ДМФА порціями при перемішуванні протягом 40 хв додавали розчин 11 ммоль (2,79 г) йоду та 30 ммоль (4,2 мл) триетиламіну в 10 мл ДМФА. Реакційну суміш залишали на 2-4 год при 20°C, а сірку, що випала, відфільтровували. Цільовий продукт

осаджували з фільтрату водним розчином тіосульфату натрію (1%, 250 мл). Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (2×50 мл) і висушували. Продукт очищали перекристалізацією з відповідного розчинника.

6-Гексил-N-(4-йодфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1a₁). Вихід 69%. $T_{пл.} = 104-106^{\circ}\text{C}$ (EtOH). $R_f = 0.64$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3269 (NH), 2853 (CH), 1726 (-N=C-O-C=N-), 1654 (C=N). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.63с (1H, NH), 7.50д (J = 8.6 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 5.42с (1H, CH), 2.40–2.30м (2H, гексил), 1.65–1.57м (2H, гексил), 1.38–1.24м (6H, гексил), 0.85т (J = 6.7 Гц, 3H, гексил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 158.1 (C=N), 145.5 (C=N), 138.5, 137.2, 120.9 ($C_{аром.}$), 103.3 (CCl_3), 85.5 ($C_{аром.}$), 78.8 (CH), 32.9, 30.9, 27.8, 24.4, 21.9, 13.9 (гексил). Обчислено, % для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{IN}_3\text{O}$ (502.60): С 38.24; Н 3.81; N 8.36. Знайдено, %: С 38.20; Н 3.78; N 8.40.

Етил 4-((6-октил-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-іл)-аміно)бензоат (3.1b₁). Вихід 72%. $T_{пл.} = 118-120^{\circ}\text{C}$ (EtOH). $R_f = 0.73$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3275 (NH), 2853 (CH), 1717 (-N=C-O-C=N-), 1650 (C=N). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.94с (1H, NH), 7.87д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.80д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 5.47с (1H, CH), 4.26к (J = 6.7 Гц, 2H, етил), 2.41–2.32м (2H, октил), 1.64–1.58м (2H, октил), 1.36–1.24м (13H, етил+октил), 0.85–0.82м (3H, октил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 172.0 (C=O), 158.1 (C=N), 145.5 (C=N), 143.1, 130.0, 123.3, 122.9 ($C_{аром.}$), 103.1 (CCl_3), 78.8 (CH), 60.3, 35.0, 32.8, 31.2, 28.7, 28.5, 24.4, 22.0, 14.2, 13.9 (етил+октил). Обчислено, % для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (476.82): С 52.90; Н 5.92; N 8.81. Знайдено, %: С 52.88; Н 5.95; N 8.84.

N-(4-Хлорфеніл)-6-октил-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1b₂). Вихід 67%. $T_{пл.} = 74-76^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.82$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3264 (NH), 2854 (CH), 1721 (-N=C-O-C=N-), 1651 (C=N). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.68с (1H, NH), 7.69д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.32д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 5.42с (1H, CH), 2.42–2.29м (2H, октил), 1.65–1.55м (2H, октил), 1.36–1.25м (10H, октил), 0.85–0.82м (3H, октил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 158.2

(C=N), 145.5 (C=N), 137.5, 128.5, 125.9, 120.1 ($C_{\text{аром.}}$), 103.3 (CCl_3), 78.8 (CH), 32.9, 31.2, 28.6, 28.5, 28.1, 24.4, 22.1, 13.9 (октил). Обчислено, % для $C_{18}H_{23}Cl_4N_3O$ (439.20): C 49.23; H 5.28; N 9.57. Знайдено, %: C 49.26; H 5.25; N 9.61

6-(Трет-бутил)-N-феніл-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1с₁). Вихід 74%. $T_{\text{пл.}} = 128-130^{\circ}\text{C}$ (EtOH). $R_f = 0.73$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3165 (NH), 2870 (CH), 1713 (-N=C-O-C=N-), 1635 (C=N). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.42с (1H, NH), 7.67д ($J = 7.8$ Гц, 2H, $H_{\text{аром.}}$), 7.28т ($J = 7.8$ Гц, 2H, $H_{\text{аром.}}$), 6.98т ($J = 7.8$ Гц, 1H, $H_{\text{аром.}}$), 5.43с (1H, CH), 1.23с (9H, трет-бутил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 163.4 (C=N), 146.0 (C=N), 138.5, 128.6, 122.3, 118.7 ($C_{\text{аром.}}$), 103.6 (CCl_3), 78.9 (CH), 36.8, 26.4 (трет-бутил). Обчислено, % для $C_{14}H_{16}Cl_3N_3O$ (348.65): C 48.23; H 4.63; N 12.05. Знайдено, %: C 48.19; H 4.60; N 12.09

Кристали **3.1с₁** ромбічні, $C_{14}H_{16}N_3OCl_3$, при -100.5°C $a = 8.7798(7)$, $b = 32.013(3)$, $c = 17.7464(17)$ Å, $V = 4988.0(7)$ Å³, $M_r = 348.65$, $Z = 12$, просторова група $Pna2_1$, $d_{\text{вирч}} = 1.393$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_{\alpha}) = 0.552$ мм⁻¹, $F(000) = 2160$.

Параметри елементарної комірки та інтенсивності 49742 відбиттів (8795 незалежних, $R_{\text{int}}=0.122$) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK $_{\alpha}$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^{\circ}$).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL [103]. Положення атомів водню виявлені з різничного синтезу електронної густини та уточнені по моделі «вершника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв'язаного с даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп та $n=1.2$ для інших атомів водню). Структура уточнена по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.1483$ по 8795 відбиттям ($R_1 = 0.0704$ по 4432 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.035$). Координати атомів наведені в табл. В.1, довжини зв'язків, валентні та торсійні кути – в табл. В.2-В.4.

6-(Трет-Бутил)-N-(*m*-толіл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1с₂). Вихід 75%. $T_{пл.} = 136-138^{\circ}C$ (EtOH). $R_f = 0.72$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3201 (NH), 2866 (CH), 1714 (-N=C-O-C=N-), 1640 (C=N). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.34с (1H, NH), 7.54с (1H, $H_{аром.}$), 7.43д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.15т (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 6.80д (J = 7.8 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 5.42с (1H, CH), 2.25с (3H, CH₃), 1.22с (9H, трет-бутил). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 163.4 (C=N), 146.0 (C=N), 138.4, 137.7, 128.4, 123.0, 119.4, 115.9 ($C_{аром.}$), 103.6 (CCl₃), 78.9 (CH), 36.8, 26.4 (трет-бутил), 21.2 (CH₃). Обчислено, % для C₁₅H₁₈Cl₃N₃O (362.68): C 49.68; H 5.00; N 11.59. Знайдено, %: C 49.65; H 4.98; N 11.61.

(E)-N-(4-Хлорфеніл)-6-стирил-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1d₁). Вихід 72%. $T_{пл.} = 161-163^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.77$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3281 (NH), 2855 (CH), 1712 (-N=C-O-C=N-), 1639 (C=N). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.78с (1H, NH), 7.75–7.70м (4H, $H_{аром.}$), 7.60д (J = 16.1 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH), 7.46–7.44м (3H, $H_{аром.}$), 7.36д (J = 8.8 Гц, 2H, $H_{аром.}$), 6.77д (J = 16.1 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH), 5.62с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 153.2 (C=N), 145.3 (C=N), 140.3, 137.5, 134.2, 130.2, 129.1, 128.6, 128.0, 126.0, 120.2, 118.8 ($C_{аром.}+C_6H_5CH=CH$), 103.2 (CCl₃), 79.3 (CH). Обчислено, % для C₁₈H₁₃Cl₄N₃O (429.12): C 50.38; H 3.05; N 9.79. Знайдено, %: C 50.34; H 3.02; N 9.83.

(E)-N-(2-Метоксифеніл)-6-стирил-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1d₂). Вихід 74%. $T_{пл.} = 172-174^{\circ}C$ (EtOH). $R_f = 0.81$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3381 (NH), 2839 (CH), 1721 (-N=C-O-C=N-), 1643 (C=N). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.59с (1H, NH), 8.14д (J = 7.3 Гц, 1H, $H_{аром.}$), 7.78д (J = 16.1 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH), 7.71–7.70м (2H, $H_{аром.}$), 7.46–7.44м (3H, $H_{аром.}$), 7.07–7.05м (2H, $H_{аром.}$), 6.95–6.93м (1H, $H_{аром.}$), 6.74д (J = 16.1 Гц, 1H, C₆H₅CH=CH), 5.56с (1H, CH), 3.87с (3H, OCH₃). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 153.5 (C=N), 149.5 ($C_{аром.}$), 146.0 (C=N), 140.9, 134.4, 130.1, 129.0, 128.0, 126.6, 123.7, 121.2, 120.3, 118.7, 111.0 ($C_{аром.}+C_6H_5CH=CH$), 103.4 (CCl₃), 79.5 (CH),

55.7 (OCH₃). Обчислено, % для C₁₉H₁₆Cl₃N₃O₂ (424.71): С 53.73; Н 3.80; N 9.89. Знайдено, %: С 53.70; Н 3.77; N 9.93.

N,6-Дифеніл-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1e1).

Вихід 71%. Т_{пл.} = 158-160°C (MeCN). R_f = 0.68. ІЧ (KBr), ν_{max} см⁻¹: 3412 (NH), 2855 (CH), 1724 (-N=C-O-C=N-), 1646 (C=N). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 9.70с (1H, NH), 8.07д (J = 7.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.73–7.65м (3H, H_{аром.}), 7.61–7.57м (2H, H_{аром.}), 7.32т (J = 7.8 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.02т (J = 7.3 Гц, 1H, H_{аром.}), 5.69с (1H, CH). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 153.2 (C=N), 145.4 (C=N), 138.5, 132.7, 129.4, 128.8, 128.7, 127.2, 122.4, 118.6 (C_{аром.}), 103.4 (CCl₃), 79.4 (CH). Обчислено, % для C₁₆H₁₂Cl₃N₃O (368.64): С 52.13; Н 3.28; N 11.40. Знайдено, %: С 52.09; Н 3.25; N 11.44.

6-Феніл-N-(p-толіл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1e2).

Вихід 58%. Т_{пл.} = 136-138°C (MeCN). R_f = 0.73. ІЧ (KBr), ν_{max} см⁻¹: 3431 (NH), 2855 (CH), 1724 (-N=C-O-C=N-), 1646 (C=N). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 9.58с (1H, NH), 8.06д (J = 7.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.68–7.65м (1H, H_{аром.}), 7.60–7.56м (4H, H_{аром.}), 7.12д (J = 8.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 5.67с (1H, CH), 2.25с (3H, CH₃). ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 153.2 (C=N), 145.4 (C=N), 135.9, 132.7, 131.3, 129.5, 129.1, 128.8, 127.2, 118.7 (C_{аром.}), 103.5 (CCl₃), 79.4 (CH), 20.3 (CH₃). Обчислено, % для C₁₇H₁₄Cl₃N₃O (382.67): С 53.36; Н 3.69; N 10.98. Знайдено, %: С 53.33; Н 3.71; N 11.02.

6-(4-Хлорфеніл)-N-феніл-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f1) [48]. Вихід 63%. Т_{пл.} = 146-148°C (EtOH). R_f = 0.71. Обчислено, % для C₁₆H₁₁Cl₄N₃O (403.10): С 47.68; Н 2.75; N 10.42. Знайдено, %: С 43.62; Н 2.70; N 10.47.

6-(4-Хлорфеніл)-N-(2,4-диметилфеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f2) [48]. Вихід 62%. Т_{пл.} = 150-152°C (EtOH). R_f = 0.74. Обчислено, % для C₁₈H₁₅Cl₄N₃O (431.15): С 50.14; Н 3.51; N 9.75. Знайдено, %: С 50.11; Н 3.46; N 9.79.

6-(4-Хлорфеніл)-N-(2-метоксифеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f3) [48]. Вихід 50%. Т_{пл.} = 165-167°C (MeCN). R_f =

0.78. Обчислено, % для $C_{17}H_{13}Cl_4N_3O_2$ (433.12): С 47.14; Н 3.03; N 9.70. Знайдено, %: С 47.10; Н 2.98; N 9.75.

6-(4-Хлорфеніл)-N-(2,5-диметоксифеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₄) [48]. Вихід 32%. $T_{пл.} = 157-159^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.74$. Обчислено, % для $C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_3$ (463.15): С 46.68; Н 3.26; N 9.07. Знайдено, %: С 46.65; Н 3.24; N 9.10.

6-(4-Хлорфеніл)-N-(4-метокси-2-нітрофеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₅) [48, 70]. Вихід 56%. $T_{пл.} = 175-177^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.70$. Обчислено, % для $C_{17}H_{12}Cl_4N_4O_4$ (478.11): С 42.71; Н 2.53; N 11.72. Знайдено, %: С 42.74; Н 2.50; N 11.75.

6-(4-Хлорфеніл)-N-(4-етокси-2-нітрофеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₆). Вихід 47%. $T_{пл.} = 148-150^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.78$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.61с (1H, NH), 8.02д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.88–7.85м (1H, $H_{аром.}$), 7.68д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.52с (1H, $H_{аром.}$), 7.35–7.33м (1H, $H_{аром.}$), 5.59с (1H, CH), 4.12к ($J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2), 1.35т ($J = 6.8$ Гц, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 154.9 (C=N), 152.0 (C=N), 146.0, 142.3, 137.7, 129.0, 128.9, 127.8, 127.1, 123.9, 120.4, 109.6 ($C_{аром.}$), 102.7 (CCl_3), 79.3 (CH), 64.1 (CH_2), 14.4 (CH_3). Обчислено, % для $C_{18}H_{14}Cl_4N_4O_4$ (489.98): С 43.93; Н 2.87; N 11.38. Знайдено, %: С 43.89; Н 2.85; N 11.41.

1-(4-((6-(4-Хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-їл)-аміно)феніл)етан-1-он (3.1f₇) [71]. Вихід 65%. $T_{пл.} = 164-166^{\circ}C$. $R_f = 0.79$. Обчислено, % для $C_{18}H_{13}Cl_4N_3O_2$ (445.12): С 48.57; Н 2.94; N 9.44. Знайдено, %: С 48.54; Н 2.91; N 9.49.

Бутил-4-((6-(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)бензоат (3.1f₈) [48]. Вихід 58%. $T_{пл.} = 86-89^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.75$. Обчислено, % для $C_{21}H_{19}Cl_4N_3O_3$ (503.20): С 50.13; Н 3.81; N 8.35. Знайдено, %: С 50.16; Н 3.78; N 8.38.

N-(2-Бромфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₉) [70]. Вихід 40%. $T_{пл.} = 148-150^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.62$.

Обчислено, % для $C_{16}H_{10}BrCl_4N_3O$ (481.98): C 39.87; H 2.09; N 8.72. Знайдено, %: C 39.84; H 2.13; N 8.75.

N-(3-Бромфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₀) [48]. Вихід 73%. $T_{пл.} = 148-150^{\circ}C$ (EtOH). $R_f = 0.72$. Обчислено, % для $C_{16}H_{10}BrCl_4N_3O$ (481.99): C 39.87; H 2.09; N 8.72. Знайдено, %: C 39.80; H 2.01; N 8.75.

N-(4-Бромфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₁) [70]. Вихід 53%. $T_{пл.} = 172-174^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.87$. Обчислено, % для $C_{16}H_{10}BrCl_4N_3O$ (481.98): C 39.87; H 2.09; N 8.72. Знайдено, %: C 39.84; H 2.11; N 8.74.

N-(2-Хлорфеніл)-6-(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₂) [70]. Вихід 68%. $T_{пл.} = 135-137^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.69$. Обчислено, % для $C_{16}H_{10}Cl_5N_3O$ (437.53): C 43.92; H 2.30; N 9.60. Знайдено, %: C 43.89; H 2.32; N 9.63.

N,6-біс(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₃) [70]. Вихід 38%. $T_{пл.} = 151-153^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.73$. Обчислено, % для $C_{16}H_{10}Cl_5N_3O$ (437.53): C 43.92; H 2.30; N 9.60. Знайдено, %: C 43.94; H 2.28; N 9.62.

6-(4-Хлорфеніл)-*N*-(2,4-дихлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₄) [70]. Вихід 52%. $T_{пл.} = 164-166^{\circ}C$ (EtOH). $R_f = 0.89$. Обчислено, % для $C_{16}H_9Cl_6N_3O$ (471.97): C 40.72; H 1.92; N 8.90. Знайдено, %: C 40.69; H 1.90; N 8.94.

6-(4-Хлорфеніл)-*N*-(2,5-дихлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₅) [48]. Вихід 60%. $T_{пл.} = 147-150^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.73$. Обчислено, % для $C_{16}H_9Cl_6N_3O$ (471.97): C 40.72; H 1.92; N 8.90. Знайдено, %: C 40.76; H 1.89; N 8.94.

6-(4-Хлорфеніл)-*N*-(3,4-дихлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f₁₆) [70]. Вихід 67%. $T_{пл.} = 159-161^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.89$. Обчислено, % для $C_{16}H_9Cl_6N_3O$ (471.97): C 40.72; H 1.92; N 8.90. Знайдено, %: C 40.74; H 1.94; N 8.95.

***N*-(2-Хлор-4-нітрофеніл)-6-(4-хлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f17).** Вихід 59%. $T_{пл.} = 180-182^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.74$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.71с (1H, NH), 8.55д ($J = 8.8$ Гц, 1H, $H_{аром.}$), 8.39с (1H, $H_{аром.}$), 8.25д ($J = 8.8$ Гц, 1H, $H_{аром.}$), 8.19д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.69д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 5.78с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 155.1 (C=N), 148.7 (C=N), 136.6, 132.0, 129.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.2, 124.7, 123.1, 121.9 ($C_{аром.}$), 102.4 (CCl_3), 81.3 (CH). Обчислено, % для $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_5\text{N}_4\text{O}_3$ (482.52): С 39.83; Н 1.88; N 11.61. Знайдено, %: С 39.78; Н 1.83; N 11.65.

***6*-(4-Хлорфеніл)-*N*-(2-нітрофеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f18).** Вихід 64%. $T_{пл.} = 163-165^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.51$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.88с (1H, NH), 8.15–8.05м (4H, $H_{аром.}$), 7.75–7.68м (3H, $H_{аром.}$), 7.36–7.33м (1H, $H_{аром.}$), 5.67с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 152.0 (C=N), 145.4 (C=N), 140.5, 137.8, 134.3, 132.2, 131.7, 129.0, 127.7, 125.3, 124.4, 124.1 ($C_{аром.}$), 102.4 (CCl_3), 79.2 (CH). Обчислено, % для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_3$ (448.08): С 42.89; Н 2.25; N 12.50. Знайдено, %: С 42.87; Н 2.23; N 12.54.

***6*-(4-Хлорфеніл)-*N*-(3-нітрофеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f19).** Вихід 59%. $T_{пл.} = 170-172^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.64$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.32с (1H, NH), 8.92с (1H, $H_{аром.}$), 8.05д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.94–7.88м (2H, $H_{аром.}$), 7.71д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.65–7.61м (1H, $H_{аром.}$), 5.80с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 152.1 (C=N), 148.0 (C=N), 154.1, 139.6, 137.7, 130.0, 129.0, 128.8, 127.9, 124.4, 116.9, 112.7 ($C_{аром.}$), 102.8 (CCl_3), 79.2 (CH). Обчислено, % для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_3$ (448.08): С 42.89; Н 2.25; N 12.50. Знайдено, %: С 42.86; Н 2.22; N 12.53.

***6*-(4-Хлорфеніл)-*N*-(4-нітрофеніл)-4-(трихлорметил)-4Н-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1f20).** Вихід 45%. $T_{пл.} = 175-177^{\circ}\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.65$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 10.48с (1H, NH), 8.25д ($J = 9.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 8.05д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.94д ($J = 9.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.71д ($J = 8.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 5.80с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 152.1 (C=N), 144.9 (C=N), 144.7, 141.5, 137.7, 129.0, 128.9, 127.8, 124.9, 118.1 ($C_{аром.}$), 102.6 (CCl_3), 79.2 (CH).

Обчислено, % для $C_{16}H_{10}Cl_4N_4O_3$ (448.08): C 42.89; H 2.25; N 12.50. Знайдено, %: C 42.86; H 2.22; N 12.52.

6-(2,4-Дихлорфеніл)-N-феніл-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-амін (3.1g1). Вихід 74%. $T_{пл.} = 136-138^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.73$. ІЧ (KBr), ν_{max} cm^{-1} : 3201 (NH), 2857 (CH), 1728 (-N=C-O-C=N-), 1661 (C=N). ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.ч.: 9.73с (1H, NH), 7.86–7.81м (2H, $H_{аром.}$), 7.71–7.65м (3H, $H_{аром.}$), 7.32–7.28м (2H, $H_{аром.}$), 7.01т ($J = 7.3$ Гц, 1H, $H_{аром.}$), 5.72с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6), δ , м.ч.: 152.4 (C=N), 145.1 (C=N), 138.3, 136.7, 132.9, 132.2, 130.1, 128.7, 128.6, 127.8, 122.5, 118.8 ($C_{аром.}$), 102.8 (CCl_3), 79.4 (CH). Обчислено, % для $C_{16}H_{10}Cl_5N_3O$ (437.53): C 43.92; H 2.30; N 9.60. Знайдено, %: C 43.89; H 2.27; N 9.65.

Синтез N-(2,2,2-трихлор-1-((6-R-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів (3.3). Розчин 11 ммоль (2,79 г) йоду і 30 ммоль (4,2 мл) триетиламіну в 10 мл ДМФА порціями додавали до розчину 10 ммоль тіосечовини **2.14** в 30 мл ДМФА при перемішуванні. Реакційну суміш залишали на 2-4 години при $20^{\circ}C$ до утворення осаду сірки. Потім сірку, що випала в осад, фільтрували. Цільові похідні 4H-1,3,5-оксадіазину виділяли з фільтрату осадженням водним розчином тіосульфату натрію (1%, 250 мл). Осад, що утворився, відфільтрували, промивали водою (2×50 мл) і сушили. Продукт очищали перекристалізацією з ацетонітрилу або етанолу.

2-Хлор-N-(2,2,2-трихлор-1-((6-(хлорметил)-4-(трихлорметил)-4H-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)ацетамід (3.3a). Вихід 60%. $T_{пл.} = 175-177^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.62$. Обчислено, % для $C_9H_8Cl_8N_4O_2$ (487.79): C 22.16; H 1.65; N 11.49. Знайдено, %: C 22.10; H 1.58; N 11.54.

N-(2,2,2-Трихлор-1-((4-(трихлорметил)-6-вініл-4H-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)акриламід (3.3b). Вихід 65%. $T_{пл.} = 180-182^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.64$. ЯМР 1H (DMCO- d_6), δ , м.ч.: 8.84д ($J = 7.3$ Гц, 1H, NH), 8.17шс (1H, NH), 6.55-6.16м (5H, $CH=CH_2$, $CH=CH_2$, CH), 5.95д ($J = 10.3$ Гц, 1H, $CH=CH_2$ -транс), 5.71д ($J = 9.8$ Гц, 1H, $CH=CH_2$ -цис), 5.45с (1H, CH). Обчислено, % для

$C_{11}H_{10}Cl_6N_4O_2$ (442.93): C 29.83; H 2.28; N 12.65. Знайдено, %: C 29.75; H 2.24; N 12.72.

N-(2,2,2-Трихлор-1-((6-((*E*)-стирил)-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)цинамамід (3.3с). Вихід 64%. $T_{пл.} = 172-174^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.73$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.91сш (1H, NH), 8.75шс (1H, NH), 7.70-7.43м (12H, 10H_{аром.}+CH=CHC₆H₅), 6.97-6.69м (3H, 2CH=CHC₆H₅ + CH), 5.48с (1H, CH). Обчислено, % для $C_{23}H_{18}Cl_6N_4O_2$ (595.12): C 46.42; H 3.05; N 9.41. Знайдено, %: C 46.51; H 3.00; N 9.49.

N-(2,2,2-Трихлор-1-((4-(трихлорметил)-6-феніл-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)бензамід (3.3д). Вихід 75%. $T_{пл.} = 179-181^{\circ}C$ (MeCN). $R_f = 0.61$. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.07д (J = 8.3 Гц, 1H, NH), 8.09д (J = 7.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.94д (J = 8.8 Гц, 1H, NH), 7.85д (J = 7.3 Гц, 2H, H_{аром.}), 7.68-7.48м (6H, H_{аром.}), 6.73дд (J = 7.3, 7.3 Гц, 1H, CH), 5.61с (1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.0 (C=O), 152.5 (C=N), 147.7 (C=N), 133.4, 132.8, 131.8, 129.0, 128.8, 128.3, 127.6, 127.3 (C_{аром.}), 103.0 (CCl₃), 101.1 (CCl₃), 79.3 (CH), 67.8 (CH). Обчислено, % для $C_{19}H_{14}Cl_6N_4O_2$ (543.05): C 42.02; H 2.60; Cl 39.17; N 10.32. Знайдено, %: C 41.92; H 2.54; N 10.39.

Кристали сполуки **3.3d** моноклінні, $C_{19}H_{14}Cl_6N_4O_2$, при $-100.5^{\circ}C$ $a = 10.482(2)$, $b = 23.003(5)$, $c = 10.264(2)$ Å, $\beta = 110.160(13)$, $V = 2323.3(9)$ Å³, $M_r = 543.04$, $Z = 4$, просторова група $P2_{1/c}$, $d_{від} = 1.553$ г/см³, $\mu(MoK) = 0.764$ мм⁻¹, $F(000) = 1096$. Параметри елементарного осередку та інтенсивності 32861 відображень (4087 незалежних, $R_{int} = 0.124$) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{макс} = 50^{\circ}$).

Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [103]. Положення атомів водню встановлено з рівничного синтезу електронної щільності та уточнено за моделлю «вершника» з $U_{ізо} = 1.2U_{екв}$ неводневого атома, пов'язаного з цим водневим. Атоми водню за атомів нітрогену уточнені в ізотропному наближенні. Структура уточнена за F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів

до $wR_2 = 0.137$ по 4087 відображенням ($R_1 = 0.053$ по 2188 відображенням с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.991$).

Остаточні координати атомів наведені в таблиці Г.1, довжини зв'язків та валентні кути - у таблицях Г.2 та Г.3, відповідно.

Синтез *N*-(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів (3.6). Суміш еквімолярних кількостей (10 ммоль) моноамідоалкілованої тіосечовини **2.15**, α -бромацетофенону **3.4** і триетиламіну в етанолі перемішували за кімнатної температури 3 години. В процесі реакції осад тіосечовини **2.15** зникає. Отриманий розчин фільтрували, а фільтрат упарювали при 20°C і атмосферному тиску. Через 24 години кристалічний продукт збирали і очищали перекристалізацією із відповідного розчинника.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-їл)аміно)етил)ацетамід (3.5a).** Вихід 75%. $T_{пл.} = 198-200^\circ\text{C}$ (EtOH). $R_f = 0.49$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.80д ($J = 7.3$ Гц, 1H, NH), 8.51д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.84д ($J = 7.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.40-7.37м (2H, $H_{аром.}$), 7.29-7.26м (1H, $H_{аром.}$), 7.19с (1H, $\text{CH}_{тіазол}$), 6.84дд ($J = 7.3, 8.8$ Гц, 1H, CH), 1.96с (3H, CH_3). Обчислено, % для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$ (364.67): C 42.82; H 3.32; N 11.52; S 8.79. Знайдено, %: C 42.74; H 3.27; N 11.61; S 8.84.

Кристали **3.5a** моноклінні, $\cdot\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OCl}_3\text{S}$, при -100.5°C $a = 21.0525(5)$, $b = 8.3440(2)$, $c = 9.3233(2)$ Å, $\beta = 94.339(2)^\circ$, $V = 1633.06(7)$ Å³, $M_r = 364.67$, $Z = 4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{виррах}} = 1.483$ г/см³, $\mu(\text{MoK}_\alpha) = 0.689$ мм⁻¹, $F(000) = 744$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 18926 відбиттів (2860 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.028$) виміряні на дифрактометрі «Bruker APEX-II CCD» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$). Структура розшифрована прямим методом в програмі OLEX2 [102] з модулями програм SHELXT [103] та SHELXL [104]. Положення атомів водню виявлені з різничного синтезу електронної густини та уточнені по моделі «вершника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, зв'язаного с даним водневим ($n=1.5$ для метильних груп та $n=1.2$ для інших атомів

водню). Атоми Гідрогена аміногруп уточнені в ізотропному наближенні. Структура уточнена по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.0861$ по 2860 відбиттям ($R_1 = 0.0332$ по 2467 відбиттям з $F > 4\sigma(F)$, $S = 1.044$). Координати атомів наведені в таблиці Д.1, довжини зв'язків, валентні та торсійні кути - в таблицях Д.2-Д.4.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-іл)аміно)етил)цинамамід (3.5b).**

Вихід 68%. $T_{пл.} = 214-216^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.69$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 8.99д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 8.65д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.85д ($J = 7.3$ Гц, 2H, $H_{аром.}$), 7.59-7.55м (2H, $H_{аром.} + C_6H_5CH=CH$), 7.42-7.37м (5H, $H_{аром.}$), 7.29-7.26м (1H, $H_{аром.}$), 7.21с (1H, $CH_{тіазол}$), 7.00-6.91м (2H, $CH + C_6H_5CH=CH$). Обчислено, % для $C_{20}H_{16}Cl_3N_3OS$ (452.78): C 53.05; H 3.56; N 9.28; S 7.08. Знайдено, %: C 53.12; H 3.49; N 9.37; S 7.14.

***N*-(2,2,2-Трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-іл)аміно)етил)бензамід (3.5c).**

Вихід 70%. $T_{пл.} = 197-199^\circ\text{C}$ (MeCN). $R_f = 0.84$. ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.25д ($J = 8.3$ Гц, 1H, NH), 8.39д ($J = 8.8$ Гц, 1H, NH), 7.90-7.85м (4H, $H_{аром.}$), 7.59-7.55м (1H, $H_{аром.}$), 7.51-7.47м (2H, $H_{аром.}$), 7.41-7.37м (2H, $H_{аром.}$), 7.29-7.26м (1H, $H_{аром.}$), 7.24с (1H, $CH_{тіазол}$), 7.03дд ($J = 8.8, 8.3$ Гц, 1H, CH). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 166.6 (C=O), 165.7 (C=N), 149.3 (C=C $_{тіазол}$), 134.4, 133.4, 131.9, 128.5, 128.3, 127.7, 127.5, 125.6 ($C_{аром.}$), 103.6 (C=C $_{тіазол}$), 101.5 (CCl_3), 70.8 (CH). Обчислено, % для $C_{18}H_{14}Cl_3N_3OS$ (426.74): C 50.66; H 3.31; N 9.85; S 7.51. Знайдено, %: C 50.58; H 3.27; N 9.92; S 7.60.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження отримано ряд *N*-амідоалкілованих тіосечовин і проведено низку гетероциклізацій на їх основі.

1. Розроблено препаративний метод синтезу *N*-(2,2,2-трихлор-1-гідроксиетил)-5*H*-добензо[*b,f*]азепін-5-карбоксаміду і показано перспективність його застосування у якості потенційного протисудомного лікарського засобу.

2. Знайдено препаративні підходи до синтезу ряду нових *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів і показана перспективність їх застосування у якості потенційних інгібіторів холоферментного комплексу GADD34:PP1 і ЦОГ-2.

3. Встановлено, що взаємодія *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)-карбоксамідів з 1,8-діамінонафталіном призводить до утворення невідомих раніше *N*-(1-((1*H*-перимідин-2-їл)аміно-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів.

4. Показано, що при взаємодії *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з водним розчином амоніаку в хлороформі утворюються виключно *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксаміди.

5. Встановлено, що реакція дегідросульфурізації *N*-(2,2,2-трихлор-1-(3-арилтіоуреїдо)етил)карбоксамідів з використанням йоду в основному середовищі призводить до утворення 6-*R-N*-(Ar)-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-амінів.

6. Розроблено препаративний метод синтезу *N*-(2,2,2-трихлор-1-((6-*R*-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-їл)аміно)етил)карбоксамідів на основі реакції дегідросульфурізації *N,N'*-((тіокарбонілбіс(азандиїл)біс(2,2,2-трихлоретан-1,1-диїл))дикарбоксамідів з використанням йоду в основному середовищі.

7. Показано, що при взаємодії *N*-(2,2,2-трихлор-1-тіоуреїдоетил)карбоксамідів з α -бромацетофеноном утворюються *N*-(2,2,2-трихлор-1-((4-фенілтіазол-2-їл)аміно)етил)карбоксаміди.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Драч Б. С. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. *Наукова думка*. Киев. 1992. 175 с.
2. Броварец В. С., Зябрев В. С. Синтезы азотистых гетероциклов на основе α -галогеналкиламидов. *Saarbrücker: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG*, 2012. 190 с.
3. Organic thiocyanates and isothiocyanates and process of preparing the same: pat. 2331276 USA: MPC7 D06M13/395. № 363524; Application filed. 30.10.40; Publication. 05.10.43.
4. Koch R., Wentrup C. Rearrangements of Acyl, Thioacyl, and Imidoyl (Thio)cyanates to Iso(thio)cyanates, Acyl Iso(thio)cyanates to (Thio)acyl Isocyanates, and Imidoyl Iso(thio)cyanates to (Thio)acyl Carbodiimides, $RCX- YCN \leftrightarrow RCX-NCY \leftrightarrow RCY-NCX \leftrightarrow RCY-XCN$ (X та $Y = O, S, NR'$). *The Journal of Organic Chemistry*. 2013. Vol. 78, no. 5. P. 1802-1810. URL: <https://doi.org/10.1021/jo3013786>
5. Драч Б.С., Свиридов Э.П., Кирсанов А.В. Взаимодействие *N*-хлор-метиламидов карбоновых кислот с цианатом серебра и роданидом калия. *Журнал органической химии*. 1972. Т. 8, № 9. С. 1825–1827.
6. Задорожний П.В., Токарь А.В., Киселев В.В., Харченко А.В. Самопроизвольная циклизация *N*-изотиоцианатометилбензамида. *Вопросы химии и химической технологии*. 2013. № 6. С. 12–14.
7. Vass A., Szalontai G. Preparation and reactions of *N*-alkyl(aryl), *N*-isothiocyanatomethyl carboxamides. Synthesis of 1,3,5-thiadiazepin-6-ones. *Synthesis*. 1986. Vol. 10. P. 817–820.
8. Tawne P.O., Snyder R.H., Cinger R.P., Leibbrand K.A., Stiteler C.H., Williams A.R. The Chemistry of Maleimide and Its Derivatives. II. Maleimide and *N*-Methylolmaleimide. *The Journal of Organic Chemistry*. 1961. Vol. 26, № 1. P. 15-21. URL: <https://doi.org/10.1021/jo01060a004>

9. Boehme H., Schwartz H. *N*-(α -Haloalkyl)carboxamides. 20. Imidomethylthiocyanates and isothiocyanates. *Archiv der Pharmazie*. 1974. Vol. 307, no. 10. P. 775-779.

10. Drach B.S., Sinitza A.D., Kirsanov A.V. *N*-(1,2,2,2-Tetrachloroethyl) amides. *Zhurnal Obshchei Khimii*. 1970. Vol. 40, no. 9. P. 1933-1937.

11. Ziyabrev V.S., Kiselev V.V., Kharchenko A.V., Drach B.S. 1-Aryl-4,4,4-trichloro-3-isothiocyanato-1-methoxy-2-azautenes-1: new reagents for heterocyclizations. *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*. 1994. Vol. 61, no. 12. P. 854-858.

12. Lynch J.K., Huang P., Bai H. Titanium Tetraisopropoxide Catalyzed Synthesis of Base-Sensitive Cyanoguanidine Analogs. *Synthetic Communications*. 2007. Vol. 37, no. 22. P. 4043-4057. URL: <https://doi.org/10.1081/SCC-200046473>

13. Демидчук Б.А., Броварець В.С. Хлоровмісні 2-аза-1,3-бутадієни у синтезі азотовмісних гетероциклічних сполук. *Синтез і біоактивність функціоналізованих азотовмісних гетероциклів*: за ред. А.І. Вовка. Київ, 2012. С. 7-55.

14. Drobnica1 Ł., Kristián P., Augustin J. The chemistry of the –NCS group. *The chemistry of cyanates and their thio derivatives* / ed. S. Patai. 1977. Part 2, Vol. 2, Chapter 22. – P. 1003-1221. URL: <https://doi.org/10.1002/9780470771532.ch6>

15. Balia, A.G., Beluga A.G., Brovarets V.S., Vasylenko A.N., Turov A.V., Gakh A.A., Drach B.S. Original recyczation of S-phenacyl derivatives of 4-acyl-amino-2-mercapto-1,3-oxazoles and their analogues. *ChemInform*. 2007. Vol. 38, no. 37. – P. 432–437. URL: <https://doi.org/10.1002/chin.200737127>

16. Задорожній П.В. Синтез, перетворення та гетероциклізації похідних *N*-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів: дис. канд. хім. наук.: 02.00.03. Дніпропетровськ, 2016. 178 с.

17. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Fedorus A.A., Kharchenko A.V., Okhtina O.V. Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Structure of

N-((*N*-(*p*-tolyl)Cyanamido)Methyl)Benzamide. *Chemistry Africa*. 2023. Vol. 6. P. 545–550. URL: <https://doi.org/10.1007/s42250-022-00522-1>

18. Boyce M., Bryant K.F., Jousse C., Long K., Harding, H.P., Scheuner D., Kaufman R.J., Ma D., Coen D.M., Ron D., Yuan J. Selective Inhibitor of eIF2 α Dephosphorylation Protects Cells from ER Stress. *Science*. 2005. Vol. 307, no. 5711. P. 935–939. <https://doi.org/10.1126/science.1101902>

19. Long K., Boyce M., Lin H., Yuan J., Ma D. Structure–activity relationship studies of salubrinal lead to its active biotinylated derivative. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005. Vol. 15, no. 17. P. 3849–3852. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.120>

20. Zadorozhnii P.V., Pokotylo I.O., Kiselev V.V., Okhtina O.V., Kharchenko A.V. Molecular docking studies of salubrinal and its analogs as inhibitors of the GADD34:PP1 enzyme. *ADMET & DMPK*. 2019. Vol. 7, no. 2. P. 140-150. URL: <https://doi.org/10.5599/admet.632>

21. Liu J., He K.L., Li X., Li R.J., Liu C.L., Zhong W., Li S. SAR, cardiac myocytes protection activity and 3D-QSAR studies of salubrinal and its potent derivatives. *Current Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 19, no. 35. P. 6072–6079.

22. Komoike Y., Inamura H., Matsuoka M. Effects of salubrinal on cadmiuminduced apoptosis in HK-2 human renal proximal tubular cells. *Archives of Toxicology*. 2012. Vol. 86, no. 1. P. 37–44. URL: <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0742-x>

23. Черноус С.Ю., Харченко О.В., Кисельов В.В. *N*-(1-Ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)аміди карбонових кислот в синтезі похідних азотистих гетероциклів. *Питання хімії та хімічної технології*. 2007. № 6. С. 59–62.

24. Scammels P.J. Baker S.P., Bellardinelli L., Olsson R.A., Russell R.A., Wright D.M.J. The synthesis of the novel adenosine agonists, exo- and endo-*N*⁶-(5,6-epoxynorborn-2-yl)adenosine. *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52, no. 13. P. 4735-4744. URL: [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(96\)00144-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(96)00144-5)

25. Guirado A., Andreu R., Zapata A., Cerezo A., Bautista D. Synthesis and X-ray molecular Structure of *N*-(1-amino-2,2-dichloroethyl)benzamides.

Tetrahedron. 2002. Vol. 58, no. 25. P. 5087-5092. URL: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00464-7)

26. Pokotylo I.O., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. A New Approach to the Synthesis of 4*H*-1,3,5-Oxadiazine Derivatives. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2023. Vol. 13, no. 4. 379. URL: <https://doi.org/10.33263/BRIAC134.379>

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

28. Pokotylo I.O., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Okhtina O.V., Kharchenko A.V. Some new heterocyclisations based on *N*-(2,2-dichloro-1-isothiocyanatoethyl)benzamide derivatives. *Acta Chemica Iasi*. 2019. Vol. 27, no. 1. P. 65-72. URL: <https://doi.org/10.2478/achi-2019-0005>

29. Dolman S.J., Gosselin F., O'Shea P.D., Davies I.W. Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*. 2006. Vol. 71, no. 25. P. 9548-9551. URL: <https://doi.org/10.1021/jo0618730>

30. Patel K.D., Prajapati S.M., Panchal S.N., Patel H.D. Review of Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Synthetic Communications*. 2014. Vol 44, no. 13. P. 1859–1875. URL: <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.879901>

31. Palit R., Saraswat N., Sahoo J. Review on substituted 1,3,4-oxadiazole and its biological activities. *The International Research Journal of Pharmacy*. 2016. Vol. 7, no. 2. – P. 1-7. URL: <https://doi.org/10.7897/2230-8407.07212>

32. Pham E.C., Truong T.N., Dong N.H., Vo D.D., Do T.T.H. Synthesis of a Series of Novel 2-Amino-5-substituted 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole Derivatives as Potential Anticancer, Antifungal and Antibacterial Agents. *Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 18, no. 5. P. 558-573. URL: <https://doi.org/10.2174/1573406417666210803170637>

33. Задорожній П.В., Кисельов В.В., Черноус С.Ю., Охтіна О.В. Препаративний підхід до синтезу 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів. *Питання хімії та хімічної технології*. 2013. №3. С. 245–246.
34. Ram V.J. Mishra L., Pandey N.H., Pieters L.A.C. et al. Formation of bis(4-aryl-1,2,4-triazoline-3-thione-5-yl) pentanes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1990. Vol. 27. P.351.
35. Rigo B., Couturier D. Synthesis of 5-(5-охо-2-пірролідиніл)-1,2,4-триазол-3-тіон деривативів. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1989. V. 26, no. 6. P.1723-1727. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570260638>
36. Черноус С.Ю., Харченко О.В., Руденко Є.О., Охтіна О. В. [та ін.] Нові перетворення *N*-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот. *Питання хімії та хімічної технології*. 2004. № 6. С. 45–47.
37. Задорожній П.В., Киселев В.В., Харченко А.В. *N*-Гетарил-2,2-дихлорацетамидини. *Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Сер. Хім.* 2014. Т.22, №2. С. 31-38.
38. Omar A.-M.M.E., Habib N.S., Aboulwafa O.M. The Cyclodesulfurization of Thio Compounds; XVI. Dicyclohexylcarbodiimide as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds. *Synthesis*. 1977. Vol. 12. P. 864-865. URL: <https://doi.org/10.1055/s-1977-24609>
39. Ulrich H. *Chemistry and Technology of Carbodiimides*. New York: John Wiley & Sons, 2007. 301 p.
40. Zadorozhnii P.V., Pokotylo I.O., Kiselev V.V., Kharchenko A.V., Okhtina O.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. *Heterocyclic Communications*. 2019. Vol. 25, no. 1. P. 130–137. URL: <https://doi.org/10.1515/hc-2019-0020>
41. Черноус С.Ю., Охтіна О.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Новий підхід до синтезу похідних імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазолу. *Питання хімії та*

хімічної технології. 2010. № 6. С. 30–33. URL: <https://udhtu.edu.ua/public/userfiles/file/VHHT/2010/6/Chernous.pdf>

42. Черноус С.Ю., Харченко О.В., Соколова Л.О. [та ін.]. Синтез похідних 7H-1,3,4-тіадіазоло[3,2-а][1,3,5]тріазину. *Питання хімії та хімічної технології*. 2011. № 3. С. 9–11.

43. Zadorozhnii P., Kiselev V., Krvavych A., Novikov V., Kharchenko A. The molecular structure *N*-{2,2,2-trichloro-1-[(5-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-amino]ethyl}acet- and thioacetamide. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2015. Vol.6, no. 2. P. 689-695.

44. Takehiko N. Sulfur – containing heterocycles derived by reaction of ω -keto amides with Lawesson's reagent. *Helvetica Chimica Acta*. 2005. Vol. 81. P. 1207-1214. URL: <https://doi.org/10.1002/hlca.19980810531>

45. Sawhney S.N., Singh J., Bansal O.P. Benzothiazole derivatives. IV. Synthesis of some 2- and 6-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzothiazoles and 2- and 6-(1,3,4-thiadiazol-2-yl) benzothiazoles as potential antiinflammatory agents. *Journal of the Indian Chemical Society*. 1974. Vol. 51, no. 10. P. 886-890. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6413451>

46. Padmavathi V., Reddy C.S., Mohan A.V.N., Mohesh K. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,3,4-oxadiazoles and their interconversion to 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *ARKIVOC*. 2008. Vol. 17. P. 48-60. URL: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.h05>

47. Swapna M., Premakumari C., Reddy S.N., Padmaja A., Padmavathi V. Synthesis and antioxidant activity of variety of sulfonamidomethane linked 1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2013. Vol.61, no. 6. P. 611-617. URL: <https://doi.org/10.1248/cpb.c12-00997>

48. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Pokotylo I.O., Kharchenko A.V. A new method for the synthesis of 4H-1,3,5-oxadiazine derivatives. *Heterocyclic Communications*. 2017. Vol. 23, no. 5. P. 369-374. URL: <https://doi.org/10.1515/hc-2017-0083>

49. El-Ziaty A.K., Shiba S.A. Antibacterial Activities of New (E)-2-Cyano-3-(30,40-dimethoxyphenyl)-2-propenoylamide Derivatives. *Synthetic Communications*. 2007. Vol. 37, no. 22. P. 4043–4057. URL: <https://doi.org/10.1080/00397910701575491>

50. Patel H.S., Patel K.B. Synthesis and Biological Activity of 3-[4H-(1,2,4)-Triazolyl]-2,6-diaryl-1,3,5-oxadiazine-4-thione. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2009. Vol. 184, no. 9. P. 2443–2452. URL: <https://doi.org/10.1080/10426500802487789>

51. Modi V.P., Jani D.H., Patel H.S. Synthesis and antimicrobial evaluation of spiro compound containing 1,2,4-triazole and isatin. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*. 2011 Vol. 3, no. 2. P. 68–79. URL: <https://doi.org/10.17807/orbital.v3i2.202>

52. Rambabu N., Ramachandran D., Viral B.M., Kirti J.G. Synthesis, characterization and biological evaluation of 2,6-diphenyl-3-(4-(3-phenyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl)phenyl)-2*H*-1,3,5-oxadiazine-4(3*H*)-thione. *Der Pharma Chemica*. 2012. Vol. 4, no. 2. P. 639–643.

53. Patel K.H., Mehta A.G. Synthesis and antifungal activity of [(4-(2-naphthalenyl)thiazol-2-yl)-2-(substitutedphenyl)-6-phenyl-4-thioxo-1,3,5-oxadiazine]-derivatives. *Der Chemica Sinica*. 2012. Vol. 3, no. 6. P. 1410–1414. URL: <https://www.imedpub.com/articles/synthesis-and-antifungal-activity-of-42naphthalenyl-thiazol2yl2substituted-phenyl6phenyl-4thioxo135oxadiazine-derivatives.pdf>

54. Ke S., Cao X., Liang Y., Wang K., Yang Z. Synthesis and Biological Properties of Dihydro-Oxadiazine-Based Heterocyclic Derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 2011. Vol. 11, no. 8. P. 642–657. URL: <https://doi.org/10.2174/138955711796268769>

55. Zadorozhnii P.V., Pokotylo I.O., Kiselev V.V., Kharchenko A.V., Okhtina O.V. In silico analysis of 6-(4-chlorophenyl)-*N*-aryl-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines as potential antagonists of VEGFR-1. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 6. P. 4196–4200.

56. Виноградова Т.К., Драч Б.С., Кухарь В.П. Гетероциклизации функционально замещенных *N*-(2,2-дихлорэтил)амидов карбоновых кислот. Докл. АН УССР. Сер. Б. 1987. № 12. С. 37–39.

57. Виноградова Т.К., Вдовенко С.И., Джулай М.В. [та ін.] Внутримолекулярная циклизация и аннелирование при дегидрохлорировании продуктов присоединения аминов к *N*-(1-изотиоцианато-2,2-дихлорэтил)амидам карбоновых кислот. Докл. АН УССР. Сер. Б. 1990. № 5. С. 36–39.

58. Демидчук Б.А., Соколюк П.А., Василенко А.Н., Броварец В.С., Драч Б.С. Застосування реагенту Лоусона для синтезу похідних 2-аміно-3а,6а-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*][1,3]тіазолу. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2011. – Т. 9, № 1(33). – С. 47–51. URL: <http://dspace.nbu.gov.ua/bitstream/handle/123456789/41876/05-Demydchuk.pdf?sequence=1>

59. Pokotylo I.O., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Solvent-free synthesis and spectral characteristics of *N*-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)carboxamides. *Chemical Data Collections*. 2018. Vol. 15-16. P. 62–66. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2018.04.002>

60. Demydchuk B.A., Mykhalchenko O.A., Rusanov E.B., Moskvina V.S., Brovarets V.S. Concise and regioselective synthesis of 5*H*-imidazo[1,2-*e*][1,3,5]triazepines. *Archivoc*. 2022. Vol. ii. P. 204-214. URL: <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.689>

61. Gaitandjiev S. β,β,β -Trichloro- α -hydroxyethylamides of some chlorinated phenoxyacetic acids. *Doklady Bolgarskoї Akademii Nauk*. 1963. Vol. 16. P. 45–48.

62. Guirado A., Andreu R., Cerezo A., Gálvez J. Electrochemical generation of *N*-(2,2-dichlorovinyl)amides. *Tetrahedron* 2001. Vol. 57, no. 23. P. 4925–4931. URL: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00434-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00434-3)

63. Larocca J.P., Leonard J.M., Weaver W.E. The preparation and fungicidal activity of some amides of chloral and α,α,β -trichlorobutyraldehyde. *The Journal*

of *Organic Chemistry*. 1951. Vol. 16, no. 1. P. 47–50. URL: <https://doi.org/10.1021/jo01141a007>

64. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Pokotylo I.O., Okhtina O.V., Kharchenko A.V. In silico prediction of anticonvulsant activity of *N*-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)alkylcarboxamides. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 10, no. 3. P. 1099-1105.

65. Zadorozhnii P.V., Popykhach N.P., Kiselev V.V., Pokotylo I.O., Okhtina O.V., Kharchenko A.V. In Silico Prediction of Anticonvulsant Activity of *N*-(2,2,2-Trichloro-1-hydroxyethyl)alkenyl- and –alkylarylcarboxamides. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018. Vol. 11, no. 2. P. 711-716. URL: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2018.00134.8>

66. Fong C.Y., Tay C.G., Ong L.C., Lai N.M. Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. Vol. 11, no. 11. CD011786. URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011786.pub2>

67. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. 42717. URL: <https://doi.org/10.1038/srep42717>

68. Daina A., Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*. 2016. Vol. 11, no. 11. P. 1117-1121. URL: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

69. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles based on *N*-(isothiocyanatoalkyl) carboxamides. *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology*. ed. V. Novikov. Lviv: Polytechnic Publishing House, 2015. P. 212-219.

70. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Pokotylo I.O., Okhtina O.V., Kharchenko A.V. Synthesis and mass spectrometric fragmentation pattern of 6-(4-chlorophenyl)-*N*-aryl-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines. *Hete-*

rocyclic Communications. 2018. Vol. 24, no. 5. P. 273-278. URL: <https://doi.org/10.1515/hc-2018-0082>

71. Zadorozhnii P.V., Pokotylo I.O., Kiselev V.V., Kharchenko A.V., Okhtina O.V. Synthesis and Spectral Characteristics of Some New 4*H*-1,3,5-Oxadiazine Derivatives. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10, no. 1. P. 1508–1515.

72. Costa-Mattioli M., Gobert D., Stern E., Gamache K., Colina R., Cuello C., Sossin W., Kaufman R., Pelletier J., Rosenblum K., Krnjević K., Lacaille J.C., Nader K., Sonenberg N. eIF2alpha phosphorylation bidirectionally regulates the switch from short- to long-term synaptic plasticity and memory. *Cell*. 2007. Vol. 129, no. 1. P. 195-206. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.050>

73. Gheorghiu M.D., Valdez C.A., Racoveanu A. ¹H NMR and conformational analysis of diastereotopic methylene protons in achiral flexible molecules. *Revue Roumaine de Chimie*. 2021. Vol. 66, no. 2. P. 135-148. URL: <https://doi.org/10.33224/rrch.2021.66.2.04>

74. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. In silico toxicity evaluation of Salubrinal and its analogues. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 155. 105538. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105538>

75. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. In Silico ADME Profiling of Salubrinal and Its Analogues. *Future Pharmacol*. 2022. Vol. 2, no. 2. P. 160-197. URL: <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol2020013>

76. Alsterda A., Asha K., Powrozek O., Repak M., Goswami S., Dunn A.M., Memmel H.C., Sharma-Walia N. Salubrinal Exposes Anticancer Properties in Inflammatory Breast Cancer Cells by Manipulating the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11. 654940. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.654940>

77. Su J., Zhou L., Kong X., Yang X., Xiang X., Zhang Y., Li X., Sun L. Endoplasmic reticulum is at the crossroads of autophagy, inflammation, and apoptosis signaling pathways and participates in the pathogenesis of diabetes

mellitus. *Journal of Diabetes Research*. 2013. no. 193461. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/193461>

78. Goswami P., Afjal M.A., Akhter J., Mangla A., Khan J., Parvez S., Raisuddin S. Involvement of endoplasmic reticulum stress in amyloid $\beta_{(1-42)}$ -induced Alzheimer's like neuropathological process in rat brain. *Brain research bulletin*. 2020. Vol. 165. P. 108–117. URL: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.09.022>

79. Li J., Li X., Liu D., Zhang S., Tan N., Yokota H., Zhang P. Phosphorylation of eIF2 α signaling pathway attenuates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in an ER stress and autophagy-dependent manner. *Cell Death & Disease*. 2020. Vol. 11. 1069. URL: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03264-5>

80. Masuri S., Cadoni E., Cabiddu M.G., Isaia F., Demuru M.G., Moráň L., Buček D., Vaňhara P., Havel J., Pivetta T. The first copper (II) complex with 1,10-phenanthroline and salubrinal with interesting biochemical properties. *Metallomics*. 2020. Vol. 12. P. 891–901. URL: <https://doi.org/10.1039/D0MT00006J>

81. Thiel W. Semiempirical quantum-chemical methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2014. Vol. 4, no. 2. P. 145-157. URL: <https://doi.org/10.1002/wcms.1161>

82. Burgi H.-B., Dunitz J.D. *Structure correlation*. Vol.2. VCH. Weinheim, 1994. P.741-784.

83. Thompson M.A., Zerner M.C. A theoretical examination of the electronic structure and spectroscopy of the photosynthetic reaction center from *Rhodospseudomonas viridis*. *Journal of the American Chemical Society*. 1991. Vol. 113, no. 22. P. 8210-8215. URL: <https://doi.org/10.1021/ja00022a003>

84. Thompson M.A., Glendening E.D., Feller D. The Nature of K⁺/Crown Ether Interactions: A Hybrid Quantum Mechanical-Molecular Mechanical Study. *The Journal of Physical Chemistry*. 1994. Vol. 98, no. 41. P. 10465-10476. URL: <https://doi.org/10.1021/j100092a015>

85. Thompson M.A., Schenter G.K. Excited States of the Bacteriochlorophyll *b* Dimer of *Rhodospseudomonas viridis*: A QM/MM Study of the Photosynthetic Reaction Center That Includes MM Polarization. *The Journal of Physical Chemistry*. 1995. Vol. 99, no. 17. P. 6374-6386. URL: <https://doi.org/10.1021/j100017a017>

86. Thompson MA. QM/MMpol: A Consistent Model for Solute/Solvent Polarization. Application to the Aqueous Solvation and Spectroscopy of Formaldehyde, Acetaldehyde, and Acetone. *The Journal of Physical Chemistry*. 1996. Vol. 100, no. 34. P. 14492-14507. URL: <https://doi.org/10.1021/jp960690m>

87. Thompson M. *ArgusLab 4.0.1. Planaria software LLC*. Seattle, Wash, USA. 2004. <http://www.arguslab.com>

88. Choy M.S., Yusoff P., Lee I.C., Newton J.C., Goh C.W., Page R., Shenolikar S., Peti W. Structural and Functional Analysis of the GADD34:PP1 eIF2 α Phosphatase. *Cell Reports*. 2015. Vol. 11, no. 12. P. 1885-91. URL: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.05.043>

89. Khedr M.A., Shehata T.M., Mohamed M.E. Repositioning of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid as a potential anti-inflammatory agent: in silico and pharmaceutical formulation study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 65. P. 130-138. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.09.014>

90. Ali Y., Alam M.S., Hamid H., Husain A., Dhulap A., Bano S., Kharbanda C. Novel 2,4-dichlorophenoxy acetic acid substituted thiazolidin-4-ones as anti-inflammatory agents: Design, synthesis and biological screening. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27, no. 4. P. 1017-1025. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.069>

91. El Shehry M.F., Abu-Hashem A.A., El-Telbani E.M. Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010. Vol. 45, no. 5. P. 1906-1911. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.030>

92. Atkinson D.C., Leach E.C. Anti-inflammatory and related properties of 2-(2,4-dichlorophenoxy)phenylacetic acid (fenclofenac). *Agents and Actions*. 1976. Vol. 6, no. 5. P. 657-66. URL: <https://doi.org/10.1007/BF0>

93. Elufioye T.O., Habtemariam S., Adejare A. Chemistry and Pharmacology of Alkylamides from Natural Origin. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2020. Vol. 30, no. 5. P. 622-640. URL: <https://doi.org/10.1007/s43450-020-00095-5>

94. Dallazen J.L., Maria-Ferreira D., da Luz B.B., Nascimento A.M., Cipriani T.R., de Souza L.M., Felipe L.P.G., Silva B.J.G., Nassini R., de Paula Werner M.F. Pharmacological potential of alkylamides from *Acmella oleracea* flowers and synthetic isobutylalkyl amide to treat inflammatory pain. *Inflammopharmacology*. 2020. Vol. 28, no. 1. P. 175-186. URL: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00601-9>

95. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Teslenko N.O., Kharchenko A.V., Pokotylo I.O., Okhtina O.V., Kryshchuk O.V. In Silico Prediction and Molecular Docking Studies of *N*-Amidoalkylated Derivatives of 1,3,4-Oxadiazole as COX-1 and COX-2 Potential Inhibitors. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2017. Vol. 10, no. 11. P. 3957-3963. URL: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00718.1>

96. Liu R., Caram-Salas N.L., Li W., Wang L., Arnason J.T., Harris C.S. Interactions of *Echinacea* spp. Root Extracts and Alkylamides With the Endocannabinoid System and Peripheral Inflammatory Pain. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. 651292. URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651292>

97. Nedeljković N., Dobričić V Bošković J., Vesović M., Bradić J., Anđić M., Kočović A., Jeremić N., Novaković J., Jakovljević V., Vujić Z., Nikolić M. Synthesis and Investigation of Anti-Inflammatory Activity of New Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16, no. 5. 666. URL: <https://doi.org/10.3390/ph16050666>

98. Calixto S.D., Simão T.L.B.V., Palmeira-Mello M.V., Viana G.M., Assumpção P.W.M.C., Rezende M.G., do Espírito Santo C.C., de Oliveira Mussi V., Rodrigues C.R., Lasunskaja E., de Souza A.M.T., Cabral L.M., Muzitano M.F. Antimycobacterial and anti-inflammatory activities of thiourea derivatives focusing on treatment approaches for severe pulmonary tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 53. 116506. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116506>

99. Canatar C., Türkben H., Efeoglu C., Sari H., Karasu E., Nural Y., Ayaz F. Anti-inflammatory Potential of 1,4-Naphthoquinone Acyl Thiourea Hybrids on Lipopolysaccharide-Activated Mammalian Macrophages, and Their Acid Dissociation Constants. *ChemistrySelect*. 2023. Vol. 8, no. 20. e202301258. URL: <https://doi.org/10.1002/slct.202301258>

100. Xu Sh., Hermanson D.J., Banerjee S., Ghebreselasie K., Clayton G.M., Garavito R.M., Marnett L.J. Oxicams Bind in a Novel Mode to the Cyclooxygenase Active Site via a Two-water-mediated H-bonding Network. *The Journal of biological chemistry*. 2014. Vol. 289, no. 10. P. 6799-6808. URL: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.517987>

101. Sachs F. Ueber Ueber Ringschlüsse in Peristellung der Naphtalinreihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1909. Vol. 365, no. 1. P. 53–134. URL: <https://doi.org/10.1002/jlac.19093650108>

102. Pokotylo I.O., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Lominoga E.A. Synthesis and Spectral Characteristics of *N*-(2,2,2-Trichloro-1-Thioureidoethyl) Carboxamides and 2-(1-Carboxamido-2,2,2-Trichloroethyl)Isothiuronium Chlorides. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2024. Vol. 14, no. 1. P. 17. URL: <https://doi.org/10.33263/BRIAC141.017>

103. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. OLEX2 : a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*. 2009. Vol. 42. P. 339–341. URL: <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>

104. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. 2015. Vol. 71, no. 1. P. 3–8. URL: <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>

105. Sheldrick G.M. Crystal Structure Refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C*. 2015. Vol. 71, no. 1. P. 3–8. URL: <http://dx.doi.org/10.1107/S2053229614024218>

106. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. UCSF Chimera - a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*. 2004. Vol. 25, no. 13. P. 1605-1612. URL: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>

107. Wang R., Lai L., Wang S. Further development and validation of empirical scoring functions for structure-based binding affinity prediction. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2002. Vol. 16, no. 1. P. 11-26. URL: <https://doi.org/10.1023/a:1016357811882>

108. Trott O., Olson A.J. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010. Vol. 31, no. 2. P. 455-461. URL: <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>

109. Świątek P., Gębczak K., Gębarowski T., Urniaz R. Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of Dimethylpyridine Derivatives. *Molecules*. 2019. Vol. 24, no. 6. 1093. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules24061093>

110. DeLano W.L. The PyMOL Molecular Graphics System. *DeLano Scientific: Palo Alto*. CA. 2003. URL: <http://www.pymol.org>

111. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. 9.09 - 1,3,5-Oxadiazines and 1,3,5-Thiadiazines. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 4th ed.* / eds.: D.S.C. Black, J. Cossy, C.V. Stevens. Amsterdam, 2022. Vol. 9. P. 456-506. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00105-0>

112. Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Hrek O.O., Kharchenko A.V., Okhtina O.V. Synthesis, spectral characteristics, and molecular structure of 2-(2,4-dichlorophenyl)-6-(2-methoxybenzyl)-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazine.

Structural Chemistry. 2022. Vol. 33. P. 2127-2132. URL: <https://doi.org/10.1007/s11224-022-02024-9>

113. Duangkamol C., Pattarawarapan M., Phakhodee W. Ultrasonic-assisted synthesis of carbodiimides from *N,N'*-disubstituted thioureas and ureas. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2016. Vol. 147, no. 11. P. 1945–1949. URL: <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1761-3>

114. Ali A.R., Ghosh H., Patel B.K. A greener synthetic protocol for the preparation of carbodiimide. *Tetrahedron Letters*. 2010. Vol. 51, no. 7. P. 1019–1021. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.12.017>

115. Chen Y., Fuyue L., Wang G., Wang H., Lu C., Guo H., Amant C.S., Sun S., Xing Y. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazolidines *via* [3+2] Cycloaddition of Nitrones with Carbodiimides. *New Journal of Chemistry*. 2019. Vol. 43. P. 4329–4332. URL: <https://doi.org/10.1039/C9NJ00030E>

116. Resch S., Schneider A.-R., Beichler R., Spera M.B.M., Fanous J., Schollmeyer D., Waldvogel S.R. Naphthyridine Derivatives as a Model System for Potential Lithium-Sulfur Energy-Storage Applications. *European Journal of Organic Chemistry*. 2015. Vol. 5. P. 933–937. URL: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403542>

117. Murata Y., Iwasa H., Matsumura M., Yasuike S. Synthesis of Nitriles *via* the Iodine-Mediated Dehydrosulfurization of Thioamides. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2020. Vol. 68, no. 7. P. 679–681. URL: <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00228>

118. Rong H.-J., Yang C.-F., Chen T., Wang Y.-Q., Ning B.-K. Synthesis of guanidines *via* the I₂ mediated desulfurization of *N,N'*-di-Boc-thiourea. *Tetrahedron Letters*. 2019. Vol. 60, no. 34. 150970. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.150970>

119. Peddarao T., Baishya A., Barman M.K., Kumar A., Nembenna S. Metal-free access of bulky *N,N'*-diarylcarbodiimides and their reduction: bulky *N,N'*-diarylformamidines. *New Journal of Chemistry*. 2016. Vol. 40, no. 9. P. 7627–7636. URL: <https://doi.org/10.1039/C6NJ00907G>

120. Onys'ko P.P., Sinitsa A.A., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. Synthesis of phosphorylated 1,3,5-oxadiazines *via N*-acyltrifluoroacetimidoylphosphonates. *Heteroatom Chemistry*. 2002. Vol. 13, no. 1. P. 22–26. URL: <https://doi.org/10.1002/hc.1102>

121. Burger K., Simmerl R. Reaktionen mit *in situ* erzeugten Hetero-1,3-dienen: 4*H*-1,3,5-Oxadiazine aus Perhaloketonen und Cyanamiden. *Synthesis*. 1983. Vol. 3. P. 237–238. URL: <https://doi.org/10.1055/s-1983-30298>

122. Hu S.-Z., Zhou Z.-H., Xie Z.-X., Robertson B.E. A comparative study of crystallographic van der Waals radii. *Zeitschrift für Kristallographie*. 2014. Vol. 229, no. 7. P. 517–523. URL: <https://doi.org/10.1515/zkri-2014-1726>

123. Darekar N.R., Khedkar V.M., Gadekar P.K., Mhaske S.D., Takate S.J., Akolkar H.N. Chapter 1: Synthesis, Properties, and Biological Applications of 1,3-Thiazoles. *S-HeterocyclesRetrospect, Prospects, and Biological Applications* / ed. S. Kulkarni, H. Akolkar, V. M. Khedkar, A. K. Haghi. Royal Society of Chemistry, 2024. P. 3-29. URL: <https://doi.org/10.1039/9781837674015-00003>

124. Ali S.H., Sayed A.R. Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. *Synthetic Communications*. 2020. Vol. 51, no. 5. P. 670–700. URL: <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1854787>

ДОДАТОК А

Список публікацій за темою дисертації

1. Lominoga E.R., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of 6-(4-Chlorophenyl)-*N*-aryl-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines: A Comparative Evaluation of Dehydrosulfurization Methods of Starting 4-Chloro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)benzamides. *Chemistry Proceedings*. 2022. Vol. 12, no. 1. 58. URL: <https://doi.org/10.3390/ecsoc-26-13538>
2. Lominoga E.R., Zadorozhnii, P.V.; Kobets, V.V.; Kiselev, V.V.; Kharchenko, A.V. Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)-ethyl)acetamide. *Engineering Proceedings*. 2023. Vol. 56, no. 1. 195. URL: <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15324>
3. Lomynoha Y.R., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of 6-*R*-*N*-aryl-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines based on *N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-*R*-thioureido)ethyl)carboxamides: Their spectral characteristics and molecular structure. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2024. Vol. 61, no.10. P. 1467-1480. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.4870>
4. Lomynoha Y.R., Zadorozhnii P.V., Ryabitsky A.B., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of *N*-(1-((1*H*-perimidin-2-yl)amino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides based on *N*-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl)carboxamides. *Synthetic Communications*. 2024. Vol. 54, no. 17. P. 1470–1481. URL: <https://doi.org/10.1080/00397911.2024.2390178>
5. Lomynoha Y.R., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of potential anticonvulsants based on chloralhydrate and carbamazepine: their spectral characteristics and *in silico* ADME profiling. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*. 2024. Vol. 5. P. 48-53. URL: <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2024-156-5-48-53>

6. Lominoga E., Zadorozhnii P., Hrek O., Kiselev V., Kharchenko A. Modeling of new VHR inhibitors based on 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives. *8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry*: abstract of the report. Switzerland, 2022 / Department of Molecular Biology, Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, (IPBLN-CSIC), Switzerland, 2022. P. 1.

7. Lominoga E., Zadorozhnii P., Kiselev V., Kharchenko A. Synthesis of 6-(4-Chlorophenyl)-*N*-aryl-4(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-amines: Comparative Evaluation of Dehydrosulfurization Methods of Starting 4-Chloro-*N*-(2,2,2-trichloro-1-(3-arylthioureido)ethyl)benzamides. *The 26th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*: abstract of the report. Spain. 15-30 Nov 2022 / Universidade de Santiago de Compostela, Spain, 2022. P. 1.

8. Ломинога Є., Задорожній П., Кисельов В., Харченко О. Оптимізація методів синтезу похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазолу та прогноз їх біологічної активності. *Матеріали I-ї Міжнародної науково–практичної конференції «Актуальні проблеми хімії та хімічної технології», м. Київ, 30 лист. 2022 р. / НУХТ, Київ, 2022. С. 274-275.*

9. Ломинога Є.Р., Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Синтез і прогноз біологічної активності похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів: матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, м. Харків, 1 лют. 2022 р. / НФаУ, Харків, 2022. С. 156.*

10. Lominoga E.R., Zadorozhnii P.V., Kobets V.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis, Spectral Characteristics, and Molecular Docking Studies of 2-(2,4-Dichlorophenoxy)-*N*-(2,2,2-Trichloro-1-(3-Arylthioureido)-Ethyl)Acetamide. *The 4th International Electronic Conference on Applied Sciences*: abstract of the report. Switzerland, 27 Oct – 10 Nov 2023. P. 1.

11. Lomynoha Y., Kiselev V., Zadorozhnii P., Oleshkevich I. Development of a new synthesis method of 4*H*-1,3,5-oxadiazine derivatives. *Conference*

materials of the II All-Ukrainian scientific and practical conference of young scholars and students: Modern scientific and technical research in the context of linguistic space (in english), Dnipro, 11 May 2023 / Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, 2023. P. 44-45.

12. Horodyanko V.S., Lomynoha Y.R., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Synthesis of *N*-(1-((1*H*-perimidin-2-yl)amino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides. *XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології»: тези доповідей*, м. Дніпро, 06-07 грудня 2023 / ДВНЗ УДХТУ. Дніпро, 2023. С. 20.

13. Yurko S.O., Lomynoha Y.R., Zadorozhnii P.V., Kiselev V.V., Kharchenko A.V. Development of new anticonvulsant drugs by chemical modification of carbamazepine. *XI Міжнародна науково-практична інтернет-конференція здобувачів вищої освіти та молодих учених «Хімія і сучасні технології»: тези доповідей*, м. Дніпро, 06-07 грудня 2023 / ДВНЗ УДХТУ. Дніпро, 2023. С. 31.

14. Ломинога Є.Р., Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Оптимізація методу синтезу похідних 1*H*-перимідин-2-амінів на основі *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоціанатоетил)карбоксамідів. *XVI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2024» (ХКЧ'24): тези доповідей*, м. Харків, 30 квітня 2024 / Харків. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна, 2024. С. 93.

15. Ломинога Є.Р., Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Синтез перспективного протисудомного лікарського засобу на основі карбамазепіну та хлоральгідрату. *«Хімія, Біо- і Фармтехнології, Екологія та Економіка в Харчовій, Косметичній та Фармацевтичній Промисловості»:* збірник матеріалів XII Міжнародної науково-практичної конференції. м. Харків, 18-19 листопада 2024 / НТУ «ХПІ», Харків, 2024. С. 25-26.

16. Ломинога Є.Р., Задорожній П.В., Кисельов В.В., Харченко О.В. Розробка нового методу синтезу монотіосечовин як перспективних біологічно активних субстанцій. *Наука, інновації та якість в сучасному*

фармацевтичному виробництві: збірник матеріалів XII Науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК», м. Київ, 28-29 листопада 2024 / АТ «ФАРМАК», Київ, 2024. С. 93-94.

17. Lomynoha Y., Zadorozhnii P., Kiselev V., Kharchenko A. Synthesis of *N*-(2,2,2-trichloro-1-((6-*R*-4-(trichloromethyl)-4*H*-1,3,5-oxadiazin-2-yl)amino)-ethyl)carboxamides. «*Chemistry and Ecology Nexus: Igniting Innovation and Sustainability for Future Generation*»: abstract of the report International chemical HUB Forum, Uzhhorod, 18-20 September 2024 / UzhNU, Uzhhorod, 2024. P. 38.

ДОДАТОК Б
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ *N*-(2,2,2-ТРИХЛОР-1-(3-(ХІНОЛІН-8-ІЛ)ТІОУРЕЇДО)ЕТИЛ)ЦИНАМАМІДУ **2.10e₄**

Таблиця Б.1 – Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів в структурі **2.10e₄**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1)	3666(1)	1414(1)	8443(1)	28(1)
Cl(2)	4288(1)	223(1)	6547(1)	34(1)
Cl(3)	2491(1)	460(1)	6231(1)	38(1)
S(1)	4644(1)	1439(1)	2686(1)	25(1)
O(1)	2236(2)	1772(2)	2526(3)	41(1)
N(1)	6048(2)	3871(2)	4493(4)	31(1)
N(2)	5531(2)	2397(2)	4907(4)	27(1)
N(3)	4314(2)	1925(2)	5466(4)	23(1)
N(4)	2814(2)	2088(2)	5084(4)	26(1)
C(1)	6293(3)	4594(2)	4314(5)	43(1)
C(2)	6998(3)	4791(3)	3663(6)	53(1)
C(3)	7464(3)	4207(3)	3181(6)	53(1)
C(4)	7233(2)	3411(2)	3330(5)	38(1)
C(5)	6506(2)	3277(2)	3990(4)	28(1)
C(6)	7662(2)	2762(3)	2843(5)	45(1)
C(7)	7386(2)	2019(2)	3011(5)	41(1)
C(8)	6669(2)	1877(2)	3684(5)	32(1)
C(9)	6232(2)	2493(2)	4157(4)	26(1)
C(10)	4844(2)	1935(2)	4432(4)	21(1)
C(11)	3504(2)	1540(2)	5215(4)	22(1)
C(12)	3492(2)	936(2)	6550(4)	24(1)
C(13)	2239(2)	2193(2)	3702(5)	28(1)
C(14)	1654(2)	2862(2)	3703(5)	31(1)
C(15)	1047(2)	3013(2)	2445(5)	37(1)
C(16)	479(2)	3696(3)	2250(5)	38(1)
C(17)	-234(2)	3694(3)	1010(6)	50(1)
C(18)	-773(3)	4335(3)	775(6)	61(1)
C(19)	-613(3)	4985(3)	1733(6)	56(1)
C(20)	94(3)	4996(3)	2948(6)	57(1)
C(21)	639(3)	4358(3)	3211(5)	50(1)

Таблиця Б.2 – Довжини зв'язків (Å) в структурі 2.10e₄

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
Cl(1)-C(12)	1.777(4)	Cl(2)-C(12)	1.764(3)
Cl(3)-C(12)	1.773(3)	S(1)-C(10)	1.684(4)
O(1)-C(13)	1.229(4)	N(1)-C(1)	1.311(5)
N(1)-C(5)	1.368(5)	N(2)-C(9)	1.411(4)
N(2)-C(10)	1.350(4)	N(3)-C(10)	1.341(4)
N(3)-C(11)	1.436(4)	N(4)-C(11)	1.439(4)
N(4)-C(13)	1.355(5)	C(1)-C(2)	1.399(6)
C(2)-C(3)	1.357(6)	C(3)-C(4)	1.418(6)
C(4)-C(5)	1.411(5)	C(4)-C(6)	1.408(6)
C(5)-C(9)	1.421(5)	C(6)-C(7)	1.357(5)
C(7)-C(8)	1.406(5)	C(8)-C(9)	1.366(5)
C(11)-C(12)	1.535(5)	C(13)-C(14)	1.477(5)
C(14)-C(15)	1.323(5)	C(15)-C(16)	1.466(5)
C(16)-C(17)	1.396(6)	C(16)-C(21)	1.386(6)
C(17)-C(18)	1.383(6)	C(18)-C(19)	1.367(6)
C(19)-C(20)	1.377(6)	C(20)-C(21)	1.386(6)

Таблиця Б.3 – Валентні кути (град.) в структурі 2.10e₄

Група атомів	Валентний кут, град	Група атомів	Валентний кут, град
1	2	3	4
C(1)-N(1)-C(5)	117.6(3)	C(10)-N(2)-C(9)	127.7(3)
C(10)-N(3)-C(11)	125.7(3)	C(13)-N(4)-C(11)	122.4(3)
N(1)-C(1)-C(2)	123.9(4)	C(3)-C(2)-C(1)	119.0(4)
C(2)-C(3)-C(4)	120.2(4)	C(5)-C(4)-C(3)	116.3(4)
C(6)-C(4)-C(3)	124.8(4)	C(6)-C(4)-C(5)	118.9(4)
N(1)-C(5)-C(4)	123.1(3)	N(1)-C(5)-C(9)	117.6(3)
C(4)-C(5)-C(9)	119.3(3)	C(7)-C(6)-C(4)	120.7(4)
C(6)-C(7)-C(8)	120.9(4)	C(9)-C(8)-C(7)	120.0(4)
N(2)-C(9)-C(5)	116.5(3)	C(8)-C(9)-N(2)	123.2(3)
C(8)-C(9)-C(5)	120.2(3)	N(2)-C(10)-S(1)	123.9(3)
N(3)-C(10)-S(1)	122.5(3)	N(3)-C(10)-N(2)	113.5(3)
N(3)-C(11)-N(4)	112.2(3)	N(3)-C(11)-C(12)	109.9(3)
N(4)-C(11)-C(12)	111.6(3)	Cl(2)-C(12)-Cl(1)	109.46(18)
Cl(2)-C(12)-Cl(3)	108.80(18)	Cl(3)-C(12)-Cl(1)	108.83(19)
C(11)-C(12)-Cl(1)	110.0(2)	C(11)-C(12)-Cl(2)	110.1(2)
C(11)-C(12)-Cl(3)	109.7(2)	O(1)-C(13)-N(4)	121.5(3)
O(1)-C(13)-C(14)	123.3(3)	N(4)-C(13)-C(14)	115.2(4)
C(15)-C(14)-C(13)	121.2(4)	C(14)-C(15)-C(16)	126.1(4)
C(17)-C(16)-C(15)	118.9(4)	C(21)-C(16)-C(15)	122.6(4)
C(21)-C(16)-C(17)	118.4(4)	C(18)-C(17)-C(16)	120.3(5)
C(19)-C(18)-C(17)	120.9(4)	C(18)-C(19)-C(20)	119.3(4)
C(19)-C(20)-C(21)	120.7(5)	C(16)-C(21)-C(20)	120.3(4)

Таблиця Б.4 – Торсійні кути (град.) в структурі **2.10e4**

Група атомів	Торсійний кут, град.	Група атомів	Торсійний кут, град.
1	2	3	4
O(1)-C(13)-C(14)-C(15)	4.6(6)	N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	0.0(7)
N(1)-C(5)-C(9)-N(2)	-3.1(5)	N(1)-C(5)-C(9)-C(8)	-179.6(3)
N(3)-C(11)-C(12)-Cl(1)	60.5(3)	N(3)-C(11)-C(12)-Cl(2)	-60.2(3)
N(3)-C(11)-C(12)-Cl(3)	-179.9(2)	N(4)-C(11)-C(12)-Cl(1)	-64.7(3)
N(4)-C(11)-C(12)-Cl(2)	174.6(2)	N(4)-C(11)-C(12)-Cl(3)	54.9(3)
N(4)-C(13)-C(14)-C(15)	-177.9(3)	C(1)-N(1)-C(5)-C(4)	1.5(5)
C(1)-N(1)-C(5)-C(9)	-178.9(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.3(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.1(6)	C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	178.9(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	-1.1(6)	C(3)-C(4)-C(5)-C(9)	179.3(4)
C(3)-C(4)-C(6)-C(7)	-179.0(4)	C(4)-C(5)-C(9)-N(2)	176.5(3)
C(4)-C(5)-C(9)-C(8)	0.1(5)	C(4)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.5(7)
C(5)-N(1)-C(1)-C(2)	-0.9(6)	C(5)-C(4)-C(6)-C(7)	-0.3(6)
C(6)-C(4)-C(5)-N(1)	-179.9(3)	C(6)-C(4)-C(5)-C(9)	0.5(5)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	1.1(6)	C(7)-C(8)-C(9)-N(2)	-177.0(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(5)	-0.9(5)	C(9)-N(2)-C(10)-S(1)	-6.6(5)
C(9)-N(2)-C(10)-N(3)	175.3(3)	C(10)-N(2)-C(9)-C(5)	134.4(4)
C(10)-N(2)-C(9)-C(8)	-49.3(5)	C(10)-N(3)-C(11)-N(4)	-113.6(4)
C(10)-N(3)-C(11)-C(12)	121.5(3)	C(11)-N(3)-C(10)-S(1)	-3.5(5)
C(11)-N(3)-C(10)-N(2)	174.6(3)	C(11)-N(4)-C(13)-O(1)	6.6(5)
C(11)-N(4)-C(13)-C(14)	-170.9(3)	C(13)-N(4)-C(11)-N(3)	113.2(4)
C(13)-N(4)-C(11)-C(12)	-122.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-174.2(4)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-167.3(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(21)	15.3(6)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-178.8(4)	C(15)-C(16)-C(21)-C(20)	178.2(4)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	0.9(7)	C(17)-C(16)-C(21)-C(20)	0.8(7)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.2(7)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.2(7)
C(19)-C(20)-C(21)-C(16)	-0.1(7)	C(21)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.2(7)

ДОДАТОК В
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ 6-(ТРЕТ-БУТИЛ)-N-ФЕНІЛ-4-
(ТРИХЛОРМЕТИЛ)-4H-1,3,5-ОКСАДІАЗИН-2-АМІНУ **3.1c₁**

Таблиця В.1 – Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів в структурі **3.1c₁**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1A)	393(5)	2900(1)	4975(2)	104(1)
Cl(2A)	2780(6)	2754(1)	6046(2)	122(2)
Cl(3A)	3495(4)	3020(1)	4552(2)	81(1)
O(1A)	-661(8)	3913(2)	5461(4)	59(2)
N(1A)	1094(12)	3550(3)	6202(5)	60(3)
N(2A)	1746(9)	3800(2)	4918(5)	44(2)
N(3A)	-166(9)	4202(2)	4360(5)	51(2)
C(1A)	-197(14)	3711(4)	6114(7)	55(3)
C(2A)	2097(13)	3531(3)	5565(6)	56(3)
C(3A)	432(13)	3958(3)	4897(7)	49(3)
C(4A)	634(12)	4320(3)	3692(6)	45(3)
C(5A)	56(14)	4193(4)	3008(7)	70(4)
C(6A)	747(15)	4328(4)	2352(7)	77(4)
C(7A)	1931(14)	4594(4)	2386(7)	67(4)
C(8A)	2481(15)	4731(4)	3062(8)	70(4)
C(9A)	1812(13)	4590(4)	3720(7)	61(3)
C(10A)	-1437(14)	3740(4)	6708(7)	62(3)
C(11A)	-1574(19)	4186(5)	6981(9)	136(7)
C(12A)	-2934(17)	3607(6)	6357(10)	143(8)
C(13A)	-1052(17)	3446(5)	7344(8)	115(6)
C(14A)	2197(13)	3075(3)	5289(7)	62(3)
Cl(1B)	5472(3)	5388(1)	4204(2)	71(1)
Cl(2B)	8616(4)	5181(1)	3964(2)	80(1)
Cl(3B)	7807(3)	5707(1)	5200(2)	77(1)
O(1B)	4301(7)	4496(2)	5275(4)	54(2)
N(1B)	5954(10)	4991(3)	5773(5)	49(2)
N(2B)	6749(10)	4519(2)	4721(4)	44(2)
N(3B)	4905(10)	4018(3)	4427(5)	52(2)
C(1B)	4695(13)	4806(3)	5765(6)	47(3)
C(2B)	7034(12)	4883(3)	5175(6)	49(3)
C(3B)	5423(13)	4363(3)	4791(7)	52(3)
C(4B)	5770(12)	3803(3)	3861(7)	49(3)
C(5B)	6758(14)	3495(4)	4069(8)	75(4)
C(6B)	7504(17)	3261(4)	3535(8)	87(5)
C(7B)	7214(15)	3330(4)	2790(8)	71(4)
C(8B)	6255(16)	3639(4)	2570(7)	76(4)
C(9B)	5505(14)	3872(4)	3119(7)	66(3)

Продовження табл. В.1.

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
C(10B)	3461(13)	4876(3)	6338(7)	56(3)
C(11B)	3360(16)	4492(4)	6857(7)	90(5)
C(12B)	1947(13)	4937(4)	5935(7)	81(4)
C(13B)	3798(14)	5262(3)	6814(7)	77(4)
C(14B)	7230(12)	5272(3)	4657(6)	54(3)
Cl(1C)	4332(4)	6225(1)	5417(2)	72(1)
Cl(2C)	1915(4)	6008(1)	4390(2)	82(1)
Cl(3C)	1214(4)	6403(1)	5796(2)	74(1)
O(1C)	5493(8)	7186(2)	4718(4)	54(2)
N(1C)	3757(10)	6772(3)	4059(5)	53(2)
N(2C)	3055(10)	7129(3)	5233(5)	50(2)
N(3C)	4940(10)	7568(3)	5694(5)	55(2)
C(1C)	5037(13)	6934(3)	4105(7)	50(3)
C(2C)	2677(13)	6815(3)	4670(6)	53(3)
C(3C)	4380(12)	7278(3)	5243(6)	46(3)
C(4C)	4120(13)	7745(3)	6323(6)	51(3)
C(5C)	4473(15)	7631(4)	7040(7)	67(3)
C(6C)	3788(16)	7834(5)	7645(7)	82(4)
C(7C)	2773(17)	8145(4)	7518(9)	79(4)
C(8C)	2402(15)	8255(4)	6797(9)	82(4)
C(9C)	3060(13)	8050(4)	6188(7)	70(4)
C(10C)	6311(14)	6900(3)	3538(7)	56(3)
C(11C)	7816(14)	6812(5)	3934(9)	109(5)
C(12C)	6443(19)	7313(4)	3137(8)	121(6)
C(13C)	5947(16)	6566(4)	2974(8)	108(5)
C(14C)	2551(12)	6382(3)	5051(7)	58(3)

Таблиця В.2 – Довжини зв'язків (Å) в структурі **3.1c₁**

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
Cl(1A)-C(14A)	1.769(12)	Cl(2A)-C(14A)	1.766(11)
Cl(3A)-C(14A)	1.744(12)	O(1A)-C(1A)	1.388(13)
O(1A)-C(3A)	1.394(12)	N(1A)-C(1A)	1.255(13)
N(1A)-C(2A)	1.434(13)	N(2A)-C(2A)	1.468(12)
N(2A)-C(3A)	1.260(12)	N(3A)-C(3A)	1.340(12)
N(3A)-C(4A)	1.429(12)	C(1A)-C(10A)	1.520(15)
C(2A)-C(14A)	1.543(14)	C(4A)-C(5A)	1.376(15)
C(4A)-C(9A)	1.348(14)	C(5A)-C(6A)	1.383(16)
C(6A)-C(7A)	1.345(15)	C(7A)-C(8A)	1.366(17)
C(8A)-C(9A)	1.382(16)	C(10A)-C(11A)	1.509(17)
C(10A)-C(12A)	1.516(18)	C(10A)-C(13A)	1.509(16)
Cl(1B)-C(14B)	1.780(11)	Cl(2B)-C(14B)	1.753(11)
Cl(3B)-C(14B)	1.768(11)	O(1B)-C(1B)	1.364(12)
O(1B)-C(3B)	1.376(12)	N(1B)-C(1B)	1.253(12)
N(1B)-C(2B)	1.463(12)	N(2B)-C(2B)	1.441(12)
N(2B)-C(3B)	1.273(12)	N(3B)-C(3B)	1.359(13)

Продовження табл. В.2.

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
N(3B)-C(4B)	1.436(13)	C(1B)-C(10B)	1.502(15)
C(2B)-C(14B)	1.556(13)	C(4B)-C(5B)	1.365(14)
C(4B)-C(9B)	1.354(15)	C(5B)-C(6B)	1.373(16)
C(6B)-C(7B)	1.364(17)	C(7B)-C(8B)	1.356(16)
C(8B)-C(9B)	1.392(16)	C(10B)-C(11B)	1.539(15)
C(10B)-C(12B)	1.522(15)	C(10B)-C(13B)	1.525(14)
Cl(1C)-C(14C)	1.767(11)	Cl(2C)-C(14C)	1.768(11)
Cl(3C)-C(14C)	1.770(12)	O(1C)-C(1C)	1.413(12)
O(1C)-C(3C)	1.382(11)	N(1C)-C(1C)	1.239(12)
N(1C)-C(2C)	1.446(13)	N(2C)-C(2C)	1.456(12)
N(2C)-C(3C)	1.258(12)	N(3C)-C(3C)	1.321(12)
N(3C)-C(4C)	1.445(13)	C(1C)-C(10C)	1.509(15)
C(2C)-C(14C)	1.545(14)	C(4C)-C(5C)	1.360(15)
C(4C)-C(9C)	1.370(15)	C(5C)-C(6C)	1.391(17)
C(6C)-C(7C)	1.355(17)	C(7C)-C(8C)	1.365(18)
C(8C)-C(9C)	1.390(16)	C(10C)-C(11C)	1.523(16)
C(10C)-C(12C)	1.506(16)	C(10C)-C(13C)	1.499(16)

Таблиця В.3 – Валентні кути (град.) в структурі 3.1с₁

Група атомів	Валентний кут, град	Група атомів	Валентний кут, град
1	2	3	4
C(1A)-O(1A)-C(3A)	116.4(9)	C(1A)-N(1A)-C(2A)	118.3(10)
C(3A)-N(2A)-C(2A)	116.8(9)	C(3A)-N(3A)-C(4A)	123.5(9)
O(1A)-C(1A)-C(10A)	109.9(10)	N(1A)-C(1A)-O(1A)	124.1(11)
N(1A)-C(1A)-C(10A)	125.9(11)	N(1A)-C(2A)-N(2A)	117.5(9)
N(1A)-C(2A)-C(14A)	109.0(10)	N(2A)-C(2A)-C(14A)	108.6(9)
N(2A)-C(3A)-O(1A)	124.6(10)	N(2A)-C(3A)-N(3A)	127.9(11)
N(3A)-C(3A)-O(1A)	107.5(9)	C(5A)-C(4A)-N(3A)	118.1(10)
C(9A)-C(4A)-N(3A)	121.1(11)	C(9A)-C(4A)-C(5A)	120.4(11)
C(4A)-C(5A)-C(6A)	119.1(11)	C(7A)-C(6A)-C(5A)	120.1(12)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	120.9(12)	C(7A)-C(8A)-C(9A)	119.2(11)
C(4A)-C(9A)-C(8A)	120.3(12)	C(11A)-C(10A)-C(1A)	109.7(10)
C(11A)-C(10A)-C(12A)	109.2(13)	C(12A)-C(10A)-C(1A)	108.5(11)
C(13A)-C(10A)-C(1A)	108.7(10)	C(13A)-C(10A)-C(11A)	111.6(12)
C(13A)-C(10A)-C(12A)	109.0(12)	Cl(2A)-C(14A)-Cl(1A)	108.4(6)
Cl(3A)-C(14A)-Cl(1A)	108.5(6)	Cl(3A)-C(14A)-Cl(2A)	108.8(6)
C(2A)-C(14A)-Cl(1A)	110.3(8)	C(2A)-C(14A)-Cl(2A)	109.0(8)
C(2A)-C(14A)-Cl(3A)	111.7(8)	C(1B)-O(1B)-C(3B)	116.2(8)
C(1B)-N(1B)-C(2B)	117.0(9)	C(3B)-N(2B)-C(2B)	114.9(9)
C(3B)-N(3B)-C(4B)	123.0(9)	O(1B)-C(1B)-C(10B)	110.9(9)
N(1B)-C(1B)-O(1B)	125.0(10)	N(1B)-C(1B)-C(10B)	124.0(10)
N(1B)-C(2B)-C(14B)	108.2(8)	N(2B)-C(2B)-N(1B)	118.9(8)
N(2B)-C(2B)-C(14B)	109.6(8)	N(2B)-C(3B)-O(1B)	126.5(10)
N(2B)-C(3B)-N(3B)	125.4(11)	N(3B)-C(3B)-O(1B)	108.0(9)
C(5B)-C(4B)-N(3B)	119.5(11)	C(9B)-C(4B)-N(3B)	120.8(10)

Продовження табл. В.3.

Група атомів	Валентний кут, град	Група атомів	Валентний кут, град
1	2	3	4
C(9B)-C(4B)-C(5B)	119.4(11)	C(4B)-C(5B)-C(6B)	120.6(13)
C(7B)-C(6B)-C(5B)	119.5(13)	C(8B)-C(7B)-C(6B)	120.9(13)
C(7B)-C(8B)-C(9B)	118.8(13)	C(4B)-C(9B)-C(8B)	120.8(12)
C(1B)-C(10B)-C(11B)	109.1(9)	C(1B)-C(10B)-C(12B)	109.3(9)
C(1B)-C(10B)-C(13B)	110.9(9)	C(12B)-C(10B)-C(11B)	109.5(10)
C(12B)-C(10B)-C(13B)	109.0(10)	C(13B)-C(10B)-C(11B)	109.0(10)
Cl(2B)-C(14B)-Cl(1B)	108.6(6)	Cl(2B)-C(14B)-Cl(3B)	108.3(6)
Cl(3B)-C(14B)-Cl(1B)	109.3(6)	C(2B)-C(14B)-Cl(1B)	109.7(8)
C(2B)-C(14B)-Cl(2B)	111.1(7)	C(2B)-C(14B)-Cl(3B)	109.8(7)
C(3C)-O(1C)-C(1C)	116.1(8)	C(1C)-N(1C)-C(2C)	120.4(10)
C(3C)-N(2C)-C(2C)	118.9(9)	C(3C)-N(3C)-C(4C)	124.0(9)
O(1C)-C(1C)-C(10C)	110.1(9)	N(1C)-C(1C)-O(1C)	123.1(10)
N(1C)-C(1C)-C(10C)	126.8(11)	N(1C)-C(2C)-N(2C)	115.5(9)
N(1C)-C(2C)-C(14C)	106.9(8)	N(2C)-C(2C)-C(14C)	109.5(9)
N(2C)-C(3C)-O(1C)	124.3(10)	N(2C)-C(3C)-N(3C)	128.3(10)
N(3C)-C(3C)-O(1C)	107.2(9)	C(5C)-C(4C)-N(3C)	120.3(11)
C(5C)-C(4C)-C(9C)	120.7(11)	C(9C)-C(4C)-N(3C)	118.8(11)
C(4C)-C(5C)-C(6C)	119.9(12)	C(7C)-C(6C)-C(5C)	119.9(13)
C(6C)-C(7C)-C(8C)	120.2(13)	C(7C)-C(8C)-C(9C)	120.5(13)
C(4C)-C(9C)-C(8C)	118.8(12)	C(1C)-C(10C)-C(11C)	110.4(10)
C(12C)-C(10C)-C(1C)	108.1(10)	C(12C)-C(10C)-C(11C)	108.3(12)
C(13C)-C(10C)-C(1C)	109.7(10)	C(13C)-C(10C)-C(11C)	111.1(11)
C(13C)-C(10C)-C(12C)	109.1(12)	Cl(1C)-C(14C)-Cl(2C)	109.3(6)
Cl(1C)-C(14C)-Cl(3C)	108.8(6)	Cl(2C)-C(14C)-Cl(3C)	108.2(6)
C(2C)-C(14C)-Cl(1C)	110.7(8)	C(2C)-C(14C)-Cl(2C)	109.9(8)
C(2C)-C(14C)-Cl(3C)	109.9(7)		

Таблиця В.4 – Торсійні кути (град.) в структурі 3.1с1

Група атомів	Торсійний кут, град.	Група атомів	Торсійний кут, град.
1	2	3	4
O(1A)-C(1A)-C(10A)-C(11A)	-69.4(13)	O(1A)-C(1A)-C(10A)-C(12A)	49.8(14)
O(1A)-C(1A)-C(10A)-C(13A)	168.3(11)	N(1A)-C(1A)-C(10A)-C(11A)	106.9(15)
N(1A)-C(1A)-C(10A)-C(12A)	-133.8(14)	N(1A)-C(1A)-C(10A)-C(13A)	-15.3(18)
N(1A)-C(2A)-C(14A)-Cl(1A)	63.1(10)	N(1A)-C(2A)-C(14A)-Cl(2A)	-55.8(10)
N(1A)-C(2A)-C(14A)-Cl(3A)	-176.1(7)	N(2A)-C(2A)-C(14A)-Cl(1A)	-66.1(11)
N(2A)-C(2A)-C(14A)-Cl(2A)	175.0(8)	N(2A)-C(2A)-C(14A)-Cl(3A)	54.7(11)
N(3A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	175.3(11)	N(3A)-C(4A)-C(9A)-C(8A)	-173.9(10)
C(1A)-O(1A)-C(3A)-N(2A)	5.9(15)	C(1A)-O(1A)-C(3A)-N(3A)	-172.6(9)
C(1A)-N(1A)-C(2A)-N(2A)	16.9(15)	C(1A)-N(1A)-C(2A)-C(14A)	-107.2(12)
C(2A)-N(1A)-C(1A)-O(1A)	-7.3(17)	C(2A)-N(1A)-C(1A)-C(10A)	176.8(11)
C(2A)-N(2A)-C(3A)-O(1A)	3.9(15)	C(2A)-N(2A)-C(3A)-N(3A)	-178.0(10)
C(3A)-O(1A)-C(1A)-N(1A)	-4.2(15)	C(3A)-O(1A)-C(1A)-C(10A)	172.2(9)
C(3A)-N(2A)-C(2A)-N(1A)	-15.1(14)	C(3A)-N(2A)-C(2A)-C(14A)	109.2(11)
C(3A)-N(3A)-C(4A)-C(5A)	117.4(12)	C(3A)-N(3A)-C(4A)-C(9A)	-70.5(14)

Продовження табл. В.4.

Група атомів	Торсійний кут, град.	Група атомів	Торсійний кут, град.
1	2	3	4
C(4A)-N(3A)-C(3A)-O(1A)	179.4(9)	C(4A)-N(3A)-C(3A)-N(2A)	1.0(18)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	-3(2)	C(5A)-C(4A)-C(9A)-C(8A)	-1.9(17)
C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	1(2)	C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	1(2)
C(7A)-C(8A)-C(9A)-C(4A)	0.1(18)	C(9A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	3.1(18)
O(1B)-C(1B)-C(10B)-C(11B)	67.9(12)	O(1B)-C(1B)-C(10B)-C(12B)	-51.8(12)
O(1B)-C(1B)-C(10B)-C(13B)	-172.0(9)	N(1B)-C(1B)-C(10B)-C(11B)	-107.7(12)
N(1B)-C(1B)-C(10B)-C(12B)	132.6(11)	N(1B)-C(1B)-C(10B)-C(13B)	12.4(16)
N(1B)-C(2B)-C(14B)-Cl(1B)	-64.1(9)	N(1B)-C(2B)-C(14B)-Cl(2B)	175.7(7)
N(1B)-C(2B)-C(14B)-Cl(3B)	56.0(10)	N(2B)-C(2B)-C(14B)-Cl(1B)	66.9(9)
N(2B)-C(2B)-C(14B)-Cl(2B)	-53.2(10)	N(2B)-C(2B)-C(14B)-Cl(3B)	-172.9(7)
N(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	174.5(12)	N(3B)-C(4B)-C(9B)-C(8B)	-174.7(11)
C(1B)-O(1B)-C(3B)-N(2B)	-5.0(15)	C(1B)-O(1B)-C(3B)-N(3B)	171.2(8)
C(1B)-N(1B)-C(2B)-N(2B)	-13.2(14)	C(1B)-N(1B)-C(2B)-C(14B)	112.6(10)
C(2B)-N(1B)-C(1B)-O(1B)	4.5(15)	C(2B)-N(1B)-C(1B)-C(10B)	179.5(9)
C(2B)-N(2B)-C(3B)-O(1B)	-3.5(15)	C(2B)-N(2B)-C(3B)-N(3B)	-179.1(9)
C(3B)-O(1B)-C(1B)-N(1B)	4.3(15)	C(3B)-O(1B)-C(1B)-C(10B)	-171.2(9)
C(3B)-N(2B)-C(2B)-N(1B)	12.5(13)	C(3B)-N(2B)-C(2B)-C(14B)	-112.7(10)
C(3B)-N(3B)-C(4B)-C(5B)	88.3(13)	C(3B)-N(3B)-C(4B)-C(9B)	-98.5(13)
C(4B)-N(3B)-C(3B)-O(1B)	178.1(9)	C(4B)-N(3B)-C(3B)-N(2B)	-5.7(17)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	-2(2)	C(5B)-C(4B)-C(9B)-C(8B)	-1.5(19)
C(5B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	3(2)	C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(9B)	-3(2)
C(7B)-C(8B)-C(9B)-C(4B)	2.5(19)	C(9B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	1.3(19)
O(1C)-C(1C)-C(10C)-C(11C)	45.8(13)	O(1C)-C(1C)-C(10C)-C(12C)	-72.6(13)
O(1C)-C(1C)-C(10C)-C(13C)	168.5(10)	N(1C)-C(1C)-C(10C)-C(11C)	-135.0(12)
N(1C)-C(1C)-C(10C)-C(12C)	106.7(14)	N(1C)-C(1C)-C(10C)-C(13C)	-12.2(17)
N(1C)-C(2C)-C(14C)-Cl(1C)	61.0(10)	N(1C)-C(2C)-C(14C)-Cl(2C)	-59.8(10)
N(1C)-C(2C)-C(14C)-Cl(3C)	-178.8(7)	N(2C)-C(2C)-C(14C)-Cl(1C)	-64.8(10)
N(2C)-C(2C)-C(14C)-Cl(2C)	174.4(7)	N(2C)-C(2C)-C(14C)-Cl(3C)	55.4(10)
N(3C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	173.4(11)	N(3C)-C(4C)-C(9C)-C(8C)	-172.5(11)
C(1C)-O(1C)-C(3C)-N(2C)	5.3(15)	C(1C)-O(1C)-C(3C)-N(3C)	-169.8(8)
C(1C)-N(1C)-C(2C)-N(2C)	13.6(14)	C(1C)-N(1C)-C(2C)-C(14C)	-108.6(11)
C(2C)-N(1C)-C(1C)-O(1C)	-4.0(15)	C(2C)-N(1C)-C(1C)-C(10C)	176.8(10)
C(2C)-N(2C)-C(3C)-O(1C)	4.7(15)	C(2C)-N(2C)-C(3C)-N(3C)	178.7(10)
C(3C)-O(1C)-C(1C)-N(1C)	-5.7(14)	C(3C)-O(1C)-C(1C)-C(10C)	173.6(9)
C(3C)-N(2C)-C(2C)-N(1C)	-13.8(14)	C(3C)-N(2C)-C(2C)-C(14C)	106.9(11)
C(3C)-N(3C)-C(4C)-C(5C)	104.6(13)	C(3C)-N(3C)-C(4C)-C(9C)	-79.9(14)
C(4C)-N(3C)-C(3C)-O(1C)	-179.4(9)	C(4C)-N(3C)-C(3C)-N(2C)	5.8(18)
C(4C)-C(5C)-C(6C)-C(7C)	0(2)	C(5C)-C(4C)-C(9C)-C(8C)	3.0(19)
C(5C)-C(6C)-C(7C)-C(8C)	1(2)	C(6C)-C(7C)-C(8C)-C(9C)	0(2)
C(7C)-C(8C)-C(9C)-C(4C)	-2(2)	C(9C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	-2.0(19)

ДОДАТОК Г
 РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ *N*-(2,2,2-ТРИХЛОР-1-((6-
 ФЕНІЛ-4- (ТРИХЛОРМЕТИЛ)-4*H*-1,3,5-ОКСАДІАЗИН-2-
 ЇЛ)АМІНО)ЕТИЛ)БЕНЗАМІДУ **3.3d**

Таблиця Г.1 – Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів у структурі **3.3d**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1)	7753(1)	3611(1)	9922(1)	80(1)
Cl(2)	5399(1)	3083(1)	10248(1)	83(1)
Cl(3)	6172(1)	2787(1)	7908(1)	69(1)
Cl(4)	-1102(1)	3087(1)	6741(1)	78(1)
Cl(5)	-1060(1)	3380(1)	4040(1)	65(1)
Cl(6)	132(1)	4155(1)	6354(1)	73(1)
O(1)	4012(3)	3737(1)	5386(2)	44(1)
O(2)	1533(3)	2191(1)	8027(3)	52(1)
N(1)	5826(3)	4103(2)	7268(4)	48(1)
N(2)	3801(3)	3653(2)	7588(3)	43(1)
N(3)	2078(3)	3412(2)	5549(4)	40(1)
N(4)	1125(4)	2512(2)	5861(4)	44(1)
C(1)	5228(4)	4031(2)	5988(4)	40(1)
C(2)	5177(4)	3853(2)	8189(4)	45(1)
C(3)	3350(4)	3595(2)	6291(4)	37(1)
C(4)	5734(4)	4275(2)	4917(4)	45(1)
C(5)	5191(5)	4119(2)	3547(5)	63(1)
C(6)	5689(6)	4373(2)	2588(5)	78(2)
C(7)	6717(5)	4763(2)	2995(6)	73(2)
C(8)	7231(5)	4932(2)	4339(6)	72(2)
C(9)	6755(4)	4676(2)	5306(5)	57(1)
C(10)	6089(4)	3355(2)	9030(4)	52(1)
C(11)	1251(4)	3119(2)	6201(4)	37(1)
C(12)	-137(4)	3415(2)	5840(4)	46(1)
C(13)	1379(4)	2079(2)	6814(5)	41(1)
C(14)	1481(4)	1487(2)	6299(4)	41(1)
C(15)	1046(4)	1021(2)	6893(4)	52(1)
C(16)	1194(5)	461(2)	6483(5)	62(1)
C(17)	1812(5)	361(2)	5509(5)	68(1)
C(18)	2243(5)	823(2)	4918(5)	63(1)
C(19)	2077(4)	1381(2)	5306(4)	52(1)

Таблиця Г.2 – Довжини зв'язків (Å) в структурі 3.3d

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
Cl(1)-C(10)	1.769(4)	Cl(2)-C(10)	1.760(4)
Cl(3)-C(10)	1.763(4)	Cl(4)-C(12)	1.759(4)
Cl(5)-C(12)	1.767(4)	Cl(6)-C(12)	1.776(4)
O(1)-C(1)	1.385(4)	O(1)-C(3)	1.376(4)
O(2)-C(13)	1.226(4)	N(1)-C(1)	1.256(5)
N(1)-C(2)	1.459(5)	N(2)-C(2)	1.435(5)
N(2)-C(3)	1.257(5)	N(3)-C(3)	1.355(5)
N(3)-C(11)	1.434(5)	N(4)-C(11)	1.435(5)
N(4)-C(13)	1.355(5)	C(1)-C(4)	1.487(5)
C(2)-C(10)	1.552(6)	C(4)-C(5)	1.370(6)
C(4)-C(9)	1.364(6)	C(5)-C(6)	1.392(6)
C(6)-C(7)	1.353(7)	C(7)-C(8)	1.354(7)
C(8)-C(9)	1.386(6)	C(11)-C(12)	1.531(5)
C(13)-C(14)	1.479(5)	C(14)-C(15)	1.386(5)
C(14)-C(19)	1.388(5)	C(15)-C(16)	1.379(6)
C(16)-C(17)	1.386(6)	C(17)-C(18)	1.373(6)
C(18)-C(19)	1.372(6)		

Таблиця Г.3 – Валентні кути (град.) в структурі 3.3d

Група атомів	Валентний кут, град	Група атомів	Валентний кут, град
1	2	3	4
C(3)-O(1)-C(1)	114.5(3)	C(1)-N(1)-C(2)	116.7(3)
C(3)-N(2)-C(2)	116.4(3)	C(3)-N(3)-C(11)	121.3(3)
C(13)-N(4)-C(11)	124.1(4)	O(1)-C(1)-C(4)	111.2(3)
N(1)-C(1)-O(1)	125.6(3)	N(1)-C(1)-C(4)	123.2(4)
N(1)-C(2)-C(10)	108.4(3)	N(2)-C(2)-N(1)	118.2(3)
N(2)-C(2)-C(10)	109.7(3)	N(2)-C(3)-O(1)	126.7(4)
N(2)-C(3)-N(3)	124.5(4)	N(3)-C(3)-O(1)	108.8(3)
C(5)-C(4)-C(1)	122.1(4)	C(9)-C(4)-C(1)	118.9(4)
C(9)-C(4)-C(5)	119.0(4)	C(4)-C(5)-C(6)	119.4(5)
C(7)-C(6)-C(5)	120.9(5)	C(6)-C(7)-C(8)	120.0(5)
C(7)-C(8)-C(9)	119.6(5)	C(4)-C(9)-C(8)	121.1(5)
Cl(2)-C(10)-Cl(1)	108.9(2)	Cl(2)-C(10)-Cl(3)	109.1(2)
Cl(3)-C(10)-Cl(1)	108.8(2)	C(2)-C(10)-Cl(1)	110.5(3)
C(2)-C(10)-Cl(2)	109.4(3)	C(2)-C(10)-Cl(3)	110.1(3)
N(3)-C(11)-N(4)	111.3(3)	N(3)-C(11)-C(12)	110.8(3)
N(4)-C(11)-C(12)	112.0(3)	Cl(4)-C(12)-Cl(5)	108.8(2)
Cl(4)-C(12)-Cl(6)	108.4(2)	Cl(5)-C(12)-Cl(6)	109.1(2)
C(11)-C(12)-Cl(4)	110.7(3)	C(11)-C(12)-Cl(5)	111.4(3)
C(11)-C(12)-Cl(6)	108.3(3)	O(2)-C(13)-N(4)	120.2(4)
O(2)-C(13)-C(14)	123.7(4)	N(4)-C(13)-C(14)	116.0(4)
C(15)-C(14)-C(13)	118.7(4)	C(15)-C(14)-C(19)	119.1(4)
C(19)-C(14)-C(13)	122.0(4)	C(16)-C(15)-C(14)	119.9(4)
C(15)-C(16)-C(17)	120.4(5)	C(18)-C(17)-C(16)	119.8(5)
C(19)-C(18)-C(17)	120.0(4)	C(18)-C(19)-C(14)	120.8(4)

ДОДАТОК Д
РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-(2,2,2-ТРИХЛОР-1-((4-
ФЕНІЛТІАЗОЛ-2-ЇЛ)АМІНО)ЕТИЛ)АЦЕТАМІДУ **3.5a**

Таблиця Д.1 – Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів у структурі **3.5a**

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1)	9067(1)	3379(1)	6076(1)	42(1)
Cl(2)	9376(1)	4928(1)	8809(1)	44(1)
Cl(3)	9526(1)	6611(1)	6159(1)	50(1)
S(1)	6803(1)	3565(1)	8154(1)	49(1)
O(1)	8110(1)	8665(2)	5469(1)	36(1)
N(1)	7138(1)	5002(2)	5886(2)	30(1)
N(2)	7974(1)	4704(2)	7707(2)	29(1)
N(3)	8326(1)	7426(2)	7590(2)	28(1)
C(4)	8360(1)	5836(2)	6990(2)	25(1)
C(3)	7352(1)	4542(2)	7162(2)	29(1)
C(6)	8171(1)	8723(2)	6785(2)	29(1)
C(1)	6502(1)	4582(2)	5620(2)	34(1)
C(8)	6175(1)	5020(3)	4229(3)	39(1)
C(5)	9051(1)	5222(2)	7015(2)	30(1)
C(2)	6249(1)	3803(3)	6716(3)	48(1)
C(13)	5581(1)	4363(3)	3768(3)	52(1)
C(7)	8086(1)	10249(3)	7597(3)	48(1)
C(9)	6452(1)	6083(3)	3322(3)	51(1)
C(12)	5291(1)	4749(4)	2446(4)	66(1)
C(10)	6162(2)	6462(3)	1985(3)	68(1)
C(11)	5575(2)	5791(4)	1543(4)	72(1)

Таблиця Д.2 – Довжини зв'язків (\AA) в структурі **3.5a**

Зв'язок	Довжина, \AA	Зв'язок	Довжина, \AA
1	2	3	4
Cl(1)-C(5)	1.771(2)	Cl(2)-C(5)	1.775(2)
Cl(3)-C(5)	1.761(2)	S(1)-C(3)	1.7380(19)
S(1)-C(2)	1.721(3)	O(1)-C(6)	1.226(2)
N(1)-C(3)	1.298(3)	N(1)-C(1)	1.389(3)
N(2)-C(4)	1.444(2)	N(2)-C(3)	1.374(3)
N(3)-C(4)	1.445(2)	N(3)-C(6)	1.342(3)
C(4)-C(5)	1.540(3)	C(6)-C(7)	1.499(3)
C(1)-C(8)	1.468(3)	C(1)-C(2)	1.354(3)
C(8)-C(13)	1.403(3)	C(8)-C(9)	1.385(3)
C(13)-C(12)	1.371(4)	C(9)-C(10)	1.383(4)
C(12)-C(11)	1.379(5)	C(10)-C(11)	1.390(4)

Таблиця Д.3 – Валентні кути (град.) в структурі 3.5а

Група атомів	Валентний кут, град	Група атомів	Валентний кут, град
1	2	3	4
C(2)-S(1)-C(3)	88.28(11)	C(3)-N(1)-C(1)	110.65(17)
C(3)-N(2)-C(4)	116.57(17)	C(6)-N(3)-C(4)	122.74(16)
N(2)-C(4)-N(3)	112.00(15)	N(2)-C(4)-C(5)	109.87(15)
N(3)-C(4)-C(5)	112.04(16)	N(1)-C(3)-S(1)	115.32(15)
N(1)-C(3)-N(2)	124.41(17)	N(2)-C(3)-S(1)	120.16(15)
O(1)-C(6)-N(3)	122.09(18)	O(1)-C(6)-C(7)	122.09(18)
N(3)-C(6)-C(7)	115.82(17)	N(1)-C(1)-C(8)	118.48(19)
C(2)-C(1)-N(1)	114.5(2)	C(2)-C(1)-C(8)	127.0(2)
C(13)-C(8)-C(1)	121.4(2)	C(9)-C(8)-C(1)	120.5(2)
C(9)-C(8)-C(13)	118.1(2)	Cl(1)-C(5)-Cl(2)	108.97(11)
Cl(3)-C(5)-Cl(1)	108.34(11)	Cl(3)-C(5)-Cl(2)	109.08(11)
C(4)-C(5)-Cl(1)	109.55(14)	C(4)-C(5)-Cl(2)	110.89(13)
C(4)-C(5)-Cl(3)	109.96(13)	C(1)-C(2)-S(1)	111.21(17)
C(12)-C(13)-C(8)	120.6(3)	C(10)-C(9)-C(8)	121.2(3)
C(13)-C(12)-C(11)	120.9(3)	C(9)-C(10)-C(11)	119.8(3)
C(12)-C(11)-C(10)	119.3(3)		

Таблиця Д.4 – Торсійні кути (град.) в структурі 3.5а

Група атомів	Торсійний кут, град.	Група атомів	Торсійний кут, град.
1	2	3	4
N(1)-C(1)-C(8)-C(13)	166.84(19)	N(1)-C(1)-C(8)-C(9)	-12.2(3)
N(1)-C(1)-C(2)-S(1)	0.3(3)	N(2)-C(4)-C(5)-Cl(1)	61.69(18)
N(2)-C(4)-C(5)-Cl(2)	-58.63(18)	N(2)-C(4)-C(5)-Cl(3)	-179.35(13)
N(3)-C(4)-C(5)-Cl(1)	-173.15(12)	N(3)-C(4)-C(5)-Cl(2)	66.54(17)
N(3)-C(4)-C(5)-Cl(3)	-54.18(18)	C(4)-N(2)-C(3)-S(1)	-165.90(14)
C(4)-N(2)-C(3)-N(1)	18.0(3)	C(4)-N(3)-C(6)-O(1)	-7.2(3)
C(4)-N(3)-C(6)-C(7)	173.44(19)	C(3)-S(1)-C(2)-C(1)	-0.29(18)
C(3)-N(1)-C(1)-C(8)	179.44(18)	C(3)-N(1)-C(1)-C(2)	-0.1(3)
C(3)-N(2)-C(4)-N(3)	89.4(2)	C(3)-N(2)-C(4)-C(5)	-145.43(17)
C(6)-N(3)-C(4)-N(2)	-126.37(19)	C(6)-N(3)-C(4)-C(5)	109.7(2)
C(1)-N(1)-C(3)-S(1)	-0.1(2)	C(1)-N(1)-C(3)-N(2)	176.15(18)
C(1)-C(8)-C(13)-C(12)	-178.0(2)	C(1)-C(8)-C(9)-C(10)	177.6(2)
C(8)-C(1)-C(2)-S(1)	-179.20(17)	C(8)-C(13)-C(12)-C(11)	-0.2(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	1.1(4)	C(2)-S(1)-C(3)-N(1)	0.25(17)
C(2)-S(1)-C(3)-N(2)	-176.20(17)	C(2)-C(1)-C(8)-C(13)	-13.7(3)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	167.3(2)	C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.5(4)
C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	1.1(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.2(5)