ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

На правах рукопису

ЗАДОРОЖНІЙ
ПАВЛО ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.79+547.875+547.491.4+547.491.6

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ N-(ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)КАРБОКСАМІДІВ

02.00.03 – органічна хімія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття вченого ступеня **кандидату хімічних наук**

Науковий керівник
КИСЕЛЬОВ Вадим Віталійович
кандидат хімічних наук
доцент

Дніпропетровськ 2016

ЗМІСТ

ВСТУП……. 6
РОЗДІЛ 1 СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ N-α-АМІДОАЛКІЛУЮЧИХ РЕАГЕНТІВ……. 11
1.1 Способи отримання продуктів N-α-амідоалкілування……. 12
1.1.1 Основні підходи до синтезу *α*-галогеналкіламідів та споріднених реагентів……... 12
1.1.2 Амідоалкілування амінів…….. 14
1.1.3 Синтез алкіліденбісамідів на основі α-галогенвмісних аліфатичних альдегідів…….. 18
1.1.4 Амідоалкіловані похідні сечовин, тіосечовин та тіосемікарбазидів…….……. 20
1.2 Гетероциклізації продуктів N-α-амідоалкілування та споріднених реагентів……... 23
1.2.1 Синтез похідних 1,3-оксазолу…….. 23
1.2.2 Синтез похідних 1,3-тіазолу……... 25
1.2.3 Синтез похідних імідазолу…… 26
1.2.4 Похідні 1,3,4-окса- і тіадізолу та біциклічні сполуки на їх основі…….. 27
1.2.5 Синтез похідних *сим*-триазину та 1,3,5-тіадіазепіну …….. 31
1.2.6 Конденсовані азоли та азини……... 34
1.2.7 Гетероциклізації на основі N-амідоалкілованих похідних (2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот……... 36
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ N-(ІЗОТІОЦІАНАТО-МЕТИЛ)АМІДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ АНАЛОГІВ……. 40
2.1 Реакція N-хлорметилбензаміду та його аналогів з роданідом калію…… 42

2.2 Реакція 2-хлор-N-(арилсульфонілметил)ацетамідів з роданідом натрію……... 48
2.3 Синтез N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот……. 50
2.4 Взаємодія N-(1-ізотіоціанатоалкіл)амідів карбонових кислот з амоніаком та амінами…… 51
2.5 Взаємодія N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів із гідразидами карбонових кислот …… 57
2.6 Експериментальна частина…….. 58
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ N-(1-ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)АМІДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ……. 84
3.1 Одержання похідних 1,3,5-оксадіазину на основі N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів …… 86
3.2 Синтез похідних ціанаміду…….. 92
3.3 Синтез похідних бензоксазолу, бензимідазолу та 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу на основі N-(1-(3-арил-тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів …… 100
3.4 Перетворення N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів у похідні 1,3,4-оксадіазолу……. 103
3.5 Синтез N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів…… 106
3.6 Щодо механізму утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину……..... 111
3.7 Експериментальна частина……... 115
ВИСНОВКИ……..... 146
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ……... 148
ДОДАТОК 1 РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-6-(2,4-ДИХЛОРФЕНІЛ)-4-ТРИХЛОРМЕТИЛ-4*H*-1,3,5-ОКСАДІАЗИН-2-АМІНА……. 163

ДОДАТОК 2 РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-ЦІАНО((4-МЕТИЛФЕНІЛ)АМІНО)МЕТИЛБЕНЗАМІДУ……..... 169
ДОДАТОК 3 РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-((1*E*)-2,2-ДИХЛОР-1-(4-МОРФОЛІНІЛ)ЕТИЛІДЕН)-5-(4-МЕТИЛФЕНІЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-АМІНУ ……..... 172
ДОДАТОК 4 РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПІВКРИСТАЛІЗАТУ N-(2,2,2-ТРИХЛОР-1-(5-ФЕНІЛ-1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛАМІНО)ЕТИЛ)АЦЕТ- ТА ТІОАЦЕТАМІДУ ……. 175

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ІЧ – інфрачервона спектроскопія

FAB – Fast Atom Bombardment (бомбардування швидкими атомами)

РСД – рентгено-структурне дослідження

ТМС – тетраметилсілан

м.ч. – мільйонні частки

$T_{пл.}$ – температура плавлення

Alk – алкіл

Ar – ароматичний фрагмент

Cy – циклогексил

Het – гетероциклічний фрагмент

Me – CH_3

Et – C_2H_5

Ph – C_6H_5

н-Pr – $CH_3CH_2CH_2$

Bn – $C_6H_5CH_2$

Ts – 4-$CH_3C_6H_4SO_2$

Hlg – галоген

ДМСО (ДМСО-d_6) – диметилсульфоксид (дейтерований диметилсульфоксид)

ДМФА – диметилформамід

МЕК – метилетилкетон

МТБЕ – метилтретбутиловий етер

DCC – дициклогексилкарбодіімід

Py – піридин

C_6H_{14} – гексан

MeCN – ацетонітрил

MeOH – метанол

EtOH – етанол

ВСТУП

Актуальність теми. Функціональні похідні нітрогеновмістних гетероциклів мають велике значення для медичної хімії та фармацевтичної промисловості, знаходять широке застосування в сільському господарстві, харчовій промисловості, а також у виробництві полімерів, напівпровідників, барвників тощо. Незважаючи на значні досягнення в синтезі азолів та азинів чимало їх похідних одержують за складними методиками. Отже, актуальним є пошук перспективних реагентів, які б були придатними для синтезу нових похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Саме до таких реагентів відносяться легкодоступні N-ізотіоціанатоалкіламіди карбонових кислот, синтетичний потенціал яких був розкритий зовсім недавно і, безсумнівно, можна розраховувати на значне розширення сфери їх використання для синтезу нітрогенвмісних гетероциклів.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалась в рамках наукових тем кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ "Український державний хіміко-технологічний університет" "Закономірності утворення нітроген- та сульфурвмісних гетероциклів" 2012-2014 рр. (№ держреєстрації 0112U002060) та "Пошук нових фармакологічних засобів на основі азот- та сірковмісних гетероциклів" 2013 р. (№ держреєстрації 0109U004375).

Мета і завдання дослідження. Основна мета роботи полягала у вивченні нових гетероциклізацій N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та їх похідних: тіосечовин і тіосемікарбазидів. Такі синтони перспективні для одержання 4*H*-1,3,5-оксадіазинів, 1,3-бензоксазолів, 1*H*-бензимідазолів, 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів, 1,3,4-оксадіазолів. Для досягнення цієї мети потрібно було розв'язати наступні завдання:

– розробити препаративні методики синтезу вихідних N-ізотіоціанатометил- та N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів і

встановити вплив будови алкіламідного фрагменту та умов протікання реакції їх синтезу на селективність та виходи продуктів;

– знайти нові циклізації на основі продуктів приєднання ароматичних амінів і гідразидів карбонових кислот до N-(ізотіоціанатоалкіл)¬карбоксамідів;

– вивчити взаємодію N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу, 2-аміно-1*H*-бензимідазолу та 2-аміно-1,3-бензоксазолу з первинними та вторинними амінами.

Об'єкт дослідження – N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди та тіосечовини і тіосемікарбазиди, отримані на їх основі.

Предмет дослідження – синтез і механізм утворення нових функціональних похідних нітрогенвмісних гетероциклів на основі N-(ізотіоціанатоалкіл)амідів карбонових кислот та споріднених реагентів.

Методи дослідження – спрямований органічний синтез, тонкошарова хроматографія, елементний аналіз, ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C та ІЧ − спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що N-ізотіоціанатометилбензамід, який утворюється при реакції N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі, мимовільно циклізується у 3,4-дигідро-6-феніл-2*H*-1,3,5-оксадіазин-2-тіон. При введенні в алкіламідний фрагмент N-ізотіоціанатометилбензаміду та його аналогів трихлорметильної групи, така циклізація не відбувається, і N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є кінцевими продуктами реакції N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів з роданідом калію.

Розроблено новий метод синтезу похідних N-арил-6-арил-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну на основі реакції дегідросульфування N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів дициклогексилкарбодіімідом. Показано, що при відсутності трихлорметильної групи в алкіламідному фрагменті напрям реакції

кардинально змінюється і утворюються продукти перегрупування – відповідні похідні N-арил-N-ціанобензаміду.

Встановлено, що продукти конденсації N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з біфункціональними ароматичними та гетероциклічними амінами – N-(1-(3-(2-гідроксифеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(3-(2-амінофеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(3-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди – при дії дициклогексилкарбодііміду з високими виходами утворюють відповідні N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1*H*-бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-іламіно)-2,2,2-трихлороетил)карбоксаміди.

Знайдено, що заміщені N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)метил)-карбоксаміди та N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди, одержані на основі N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів і гідразидів карбонових кислот, під дією дегідросульфуючих агентів (дициклогексилкарбодііміду або комплексу піридину та тозилхлориду) перетворюються у відповідні N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)метил)-карбоксаміди та N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди.

Показано, що N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди та N-(1-(1*H*-бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди при дії первинних і вторинних аліфатичних амінів перетворюються у відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідини.

Знайдено, що при реакції N-(1-(5-арил-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з реагентом Лоусона спочатку проходить тіонування амідного залишку, а потім утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено новий препаративний метод синтезу похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, які становлять інтерес для біологічних досліджень на протипухлинну та антибактеріальну активність. Запропоновано препаративні методи синтезу ряду важкодоступних N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1*H*-бензимідазолу, 2-аміно-1,3-бензоксазолу, 2-аміно-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу та 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу, серед яких варто вести пошук біорегуляторів різноманітної дії. На основі N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1*H*-бензимідазолу, 2-аміно-1,3-бензоксазолу та 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу розроблено зручний метод синтезу відповідних N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів. Синтезовані N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є структурними аналогами препарату *Salubrinal*, що робить їх перспективними сполуками для досліджень на інгібування дефосфатази еукаріотичного фактора ініціації трансляції.

Особистий внесок здобувача. Аналіз літературних даних, препаративна частина роботи, аналіз спектральних досліджень та висновки щодо будови більшості синтезованих сполук зроблені особисто дисертантом, а рентгеноструктурні дослідження нових сполук виконано разом з с.н.с. Ф.М. Долгушиним (ІНЕОС РАН, м. Москва), к.х.н. С.В. Шишкіною та к.х.н. І.В. Омельченко (НТК «Інститут монокристалів», м. Харків). Постановка задачі та обговорення результатів виконані разом з науковим керівником к.х.н., доцентом Кисельовим В.В.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи доповідались на VI Internacionale Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Харків, 2012), VI-nd Internacionale Conference of Chemistry and Modern Technology for students and post-graduate students (Дніпропетровськ, 2013), XI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), VI Міжнародній науково-технічній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених

(Дніпропетровськ, 2013), XII Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії (Дніпропетровськ, 2014), XI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2014), Всеукраїнській студентській науковій конференції з міжнародною участю (Дніпропетровськ, 2015).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 7 статей у провідних наукових фахових журналах та тези 10 доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списка літературних джерел, що включає 125 найменувань.

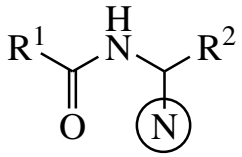
У першому розділі систематизовано літературні дані стосовно використання N-α-амідоалкілувальних і споріднених реагентів для одержання похідних нітрогеновмісних гетероциклів. Другий розділ присвячений експериментальним дослідженням з конденсації N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів із різноманітними амінами та гідразидами карбонових кислот, а третій – дослідженням гетероциклізацій на їх основі та перетворенням отриманих гетероциклічних систем.

Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках (без списка літератури та додатків) і містить 19 таблиць, 88 схем, 11 рисунків та 4 додатки.

РОЗДІЛ 1
СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ N-α-АМІДОАЛКІЛУЮЧИХ РЕАГЕНТІВ
(Огляд літератури)

Нітрогенвмісні гетероцикли відіграють важливу роль в багатьох біологічних процесах. Не менш помітне їх практичне застосування в якості лікарських препаратів, барвників, пестицидів тощо. Серед них визначну роль відіграють функціональні похідні азолів та азинів - зручні об'єкти для вивчення проблем ароматичності, таутомерії та реакційної здатності.

Для препаративного отримання нітрогенвмісних гетероциклів із заданими властивостями актуальним є дослідження нових реагентів із декількома реакційними центрами, які мають специфічну активність. Одним із перспективних типів таких реагентів є продукти взаємодії *α*-галогеналкіламідів із різноманітними сполуками Нітрогену – продукти N-амідоалкілування (Рис. 1.1), а також споріднені реагенти з модифікованим амідним залишком, який перетворений на імідоїлхлоридне, імідоестерне та амідинове угруповання.



R^1=Alk, Ar, Het; R^2=H, $CHCl_2$, CBr_3, CCl_3, CF_3
(N) = NHAlk, NHAr, NHHet, NR^3R^4, NHC(X)R,
NHC(X)NHR, NHC(X)NHNHR
X=O, S, NR,

Рис. 1.1 – Загальний вигляд продуктів N-амідоалкілування

Незважаючи на легкодоступність та різноманітність таких реагентів, вони, на відміну від продуктів C-, S- або P-амідоалкілування, ще не мають

широкого використання для гетероциклізацій, і можна сподіватися на суттєве розширення сфери їх застосування для отримання певних похідних нітрогенвмісних гетероциклів.

Спеціального огляду щодо синтезу похідних нітрогенвмісних гетероциклів на основі N-амідоалкілуючих реагентів немає. Деякі відомості про синтез та використання таких синтонів наведені в монографії Б.С. Драча, В.С. Броварця і О.Б. Смолія [1] та В.С. Броварця і В.С. Зябрева [2].

Слід зазначити, що нові дані щодо циклізацій на основі нітрогенвмісних амідоалкілуючих реагентів за останні роки потребують детального розгляду як методів отримання таких синтонів, так і їх подальшого використання для синтезу похідних нітрогенвмісних гетероциклів.

1.1 Способи отримання продуктів N-α-амідоалкілування

1.1.1 Основні підходи до синтезу α-галогеналкіламідів та споріднених реагентів

Після того, як стала зрозуміла роль α-галогеналкіламідів в дизайні нітрогенвмісних гетероциклів була розроблена та вдосконалена велика кількість методів їх синтезу [2].

Найбільш детально розроблені підходи до синтезу поліцентрових електрофільних реагентів на основі легкодоступних продуктів конденсації хлораля та амідів карбонових кислот – так званих "хлоральамідів" (1.2) [1-3]. Деякі з них наведені на схемі 1.1.

Крім хлоралю для подібних перетворень використовували формальдегід [1,3-8], α,α,β-трихлорпропіоновий альдегід [1,3,9], трифторацетальдегід [1,3,10,11], трибромацетальдегід [1,3],

дихлорацетальдегід [12], піровиноградну кислоту та її похідні [1,13,14], гліоксаль та його аналоги [1,2,15-18] тощо.

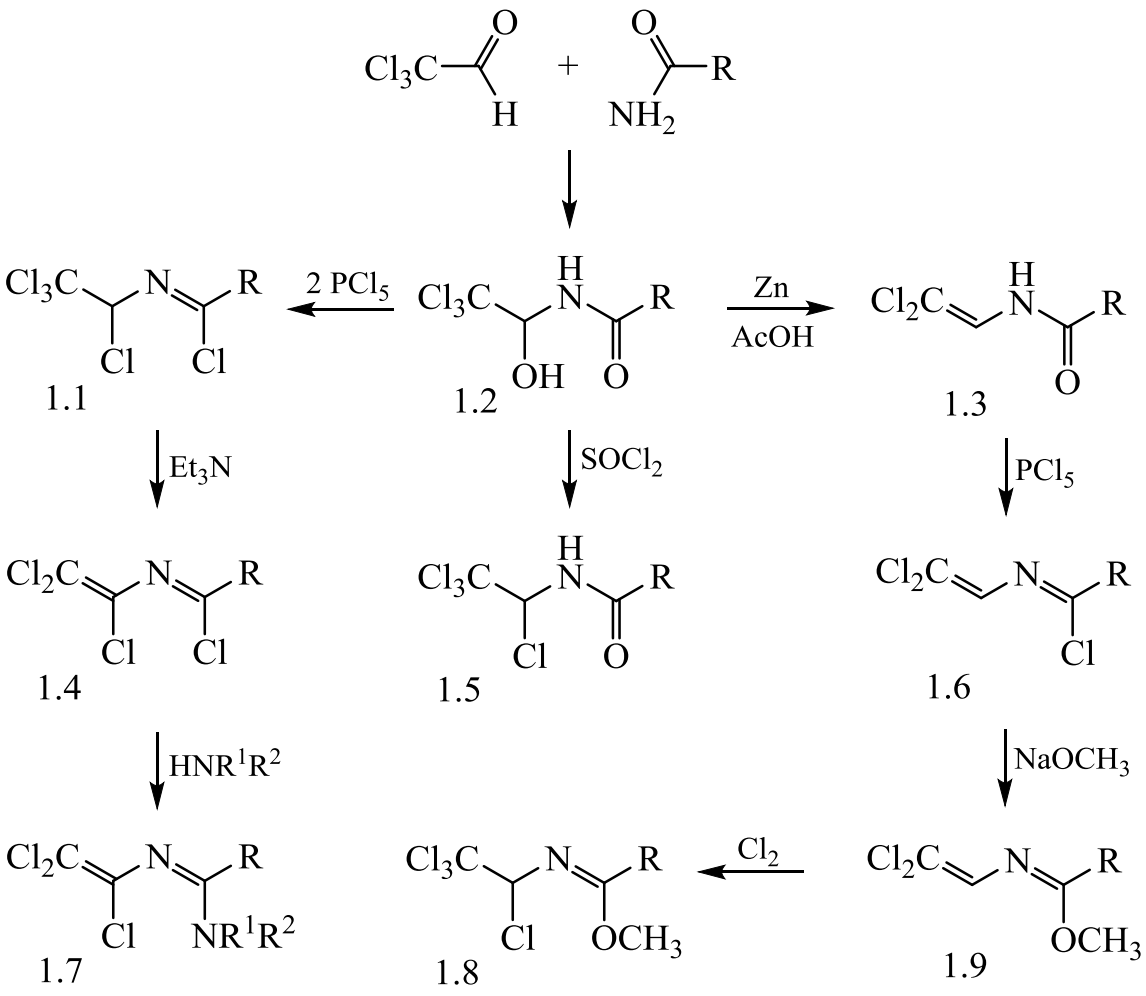
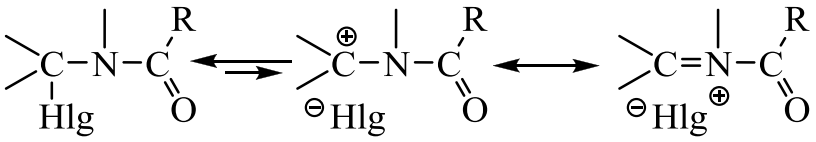


Схема 1.1

Реакційну здатність N-α-галогеналкіламідів детально вивчали D. Matthies [18,19] та W. N. Speckamp [20]. Виявилося, що всі N-α-галоген-алкіламіди – високореакційноздатні електрофільні агенти.

Для пояснення підвищеної електрофільності N-α-галогеналкіламідів (1.10) розглянемо електронні ефекти, що спостерігаються у цих сполуках. З одного боку неподілена електронна пара атома Нітрогену знаходиться в супряженні з карбонільною групою, а з іншого вона може переходити на розпушуючу σ* орбіталь зв'язку C–Hlg ($n_N \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}Cl}$), що сприяє легшому розриву останнього (Схема 1.2):



1.10 1.11 1.12

Схема 1.2

Таким чином, хоча рівновага і зміщена в бік ковалентної структури (1.10), ймовірність існування іонних структур (1.11) та (1.12) в таких реагентах, внаслідок α-ефекту, є досить високою, що викликає підвищену рухливість атому галогену в реакціях з нуклеофілами.

1.1.2 Амідоалкілування амінів

Пряме амідоалкілування амінів застосовували для отримання деяких N-метиламідів (1.13) [3] (Схема 1.3):

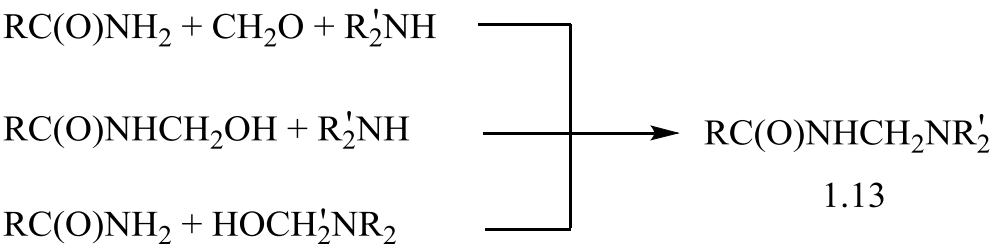


Схема 1.3

Для синтезу N,N'-метиленбісамідів був запропонований препаративний підхід із використанням нітрилів [21] (Схема 1.4):

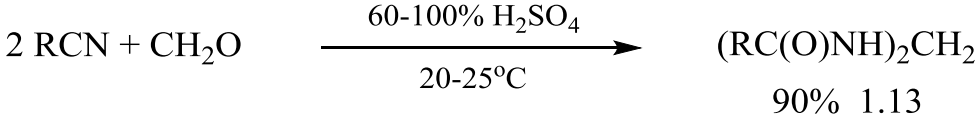
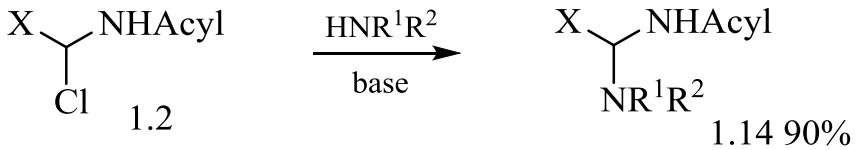


Схема 1.4

Але найчастіше для амідоалкілування аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних амінів використовували реакцію N-α-галогеналкіламідів з амінами у присутності основ, як правило, триетиламіну [10,22] (Схема 1.5):



$X=CCl_3$, CF_3, CBr_3, $CHCl_2$;

$R^1R^2NH=AlkNH_2$, $ArNH_2$, $HetNH_2$, $Alk(Ar)NH$, Alk_2NH.

Схема 1.5

Замість триетиламіну в реакції з високоосновними амінами можна використовувати надлишок останнього.

Як правило, якщо амідоалкілування амінів проходить у присутності основ, реалізується механізм "відщеплення-приєднання" [1,2] (Схема 1.6):

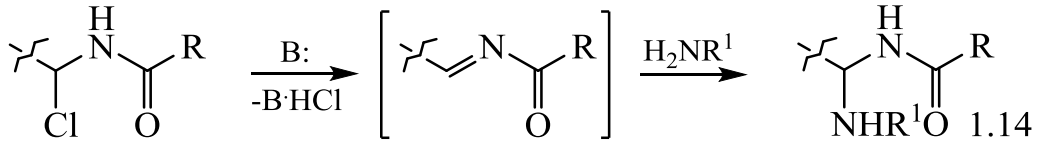


Схема 1.6

Дійсно, ціла низка N-ацилімінів альдегідів та кетонів, які вдалося виділити в індивідуальному стані, легко реагують із сполуками з рухливим атомом Гідрогену, зокрема амінами [1,2].

Для отримання аналогів сполук (1.14) з дихлорметильною групою використовували приєднання первинних та вторинних амінів до легкодоступних єнамідів (1.3) [2] (Схема 1.7).

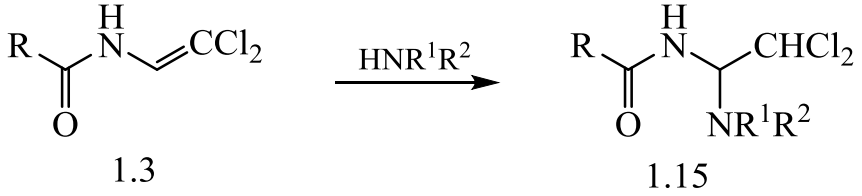


Схема 1.7

Легкість приєднання амінів та інших сполук з рухливим атомом Гідрогену пояснюється наявністю єнамідо-N-ацилімінної таутомерії, яка є рушійною силою перетворення (1.3)→(1.16) (Схема 1.8) [2]:

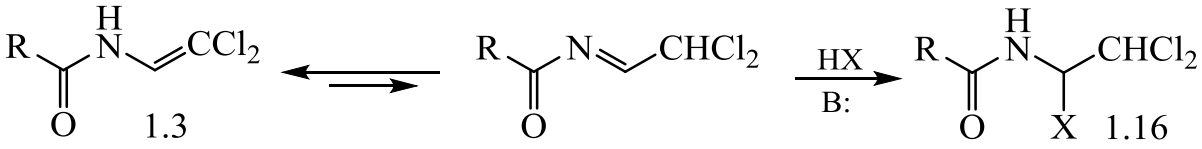


Схема 1.8

Слід зазначити, що нещодавно для отримання єнамідів (1.3) було запропоновано використовувати електрохімічне відновлення N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів. Це дозволило одержати цілу низку нових реагентів, зокрема, із заміщених нітробензойних кислот, які неможливо одержати в умовах реакції (1.2)→(1.3) через відновлення нітрогрупи [23] (Схема 1.9):

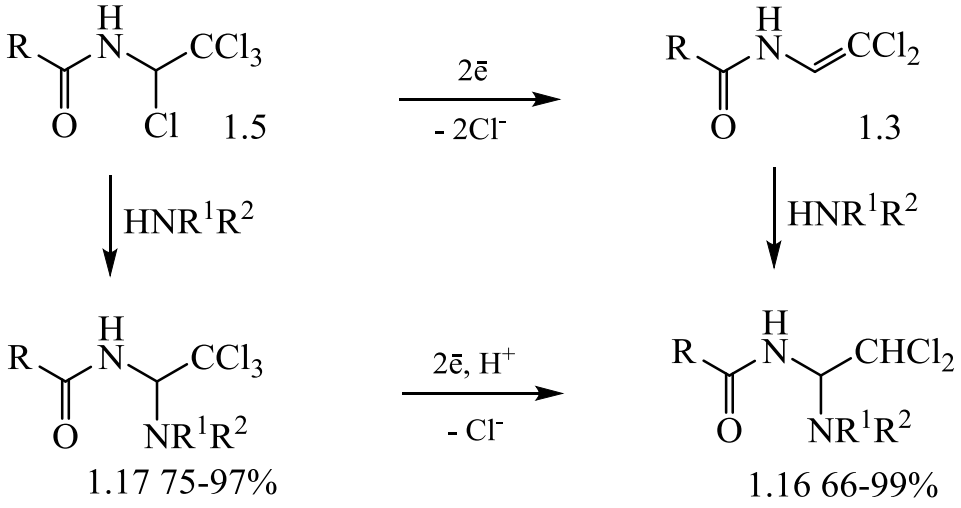
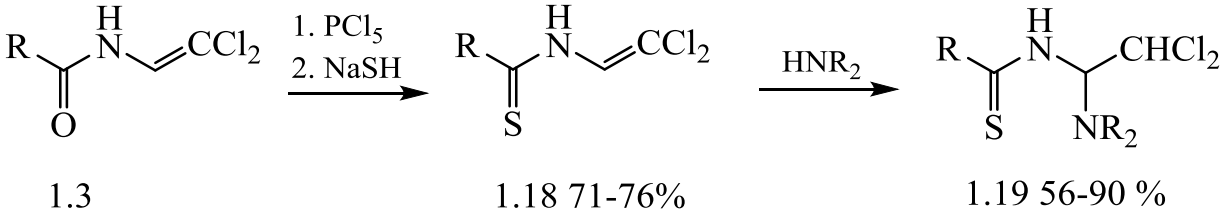


Схема 1.9

Виявилося [23], що для отримання сполук (1.16) в якості вихідних реагентів можна використовувати не тільки єнаміди (1.3), а і амідоалкіловані похідні (1.17), які також легко піддаються електрохімічному відновленню.

Близькі аналоги єнамідів (1.3) із тіоамідним фрагментом (1.18) також легко приєднують вторинні аміни [24,25] (Схема 1.10):

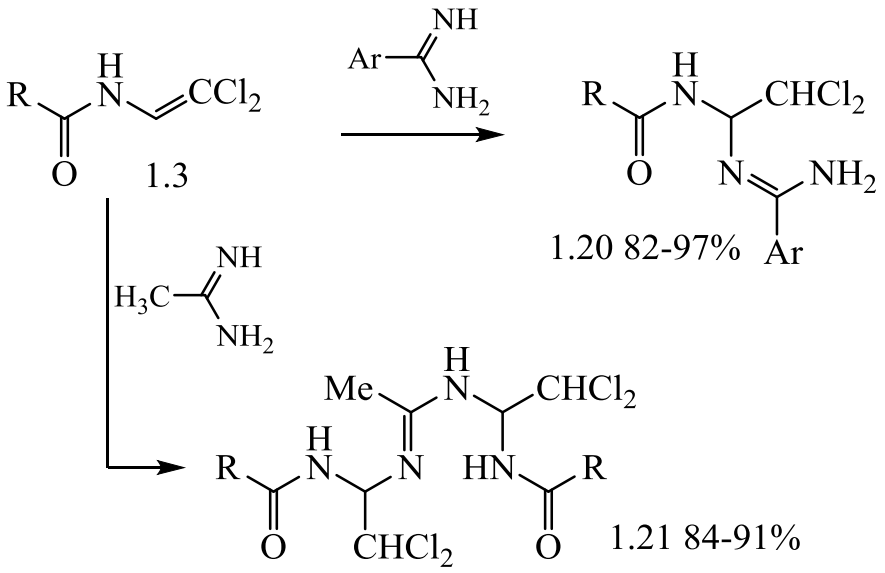


1.3 1.18 71-76% 1.19 56-90 %

Схема 1.10

При використанні аліфатичних та ароматичних диамінів амідоалкілування відбувається, як правило, за двома атомами Нітрогену, наприклад, у випадку амідоалкілування *n*-фенілендіаміну [26].

Цікаво, що амідини в залежності від своєї будови по-різному приєднуються до єнамідів (1.3). Так, бензамідин та його аналоги реагують подібно амінам за рахунок лише однієї аміногрупи, а ацетамідин реагує у співвідношенні 1:2 [2,27,28] (Схема 1.11):



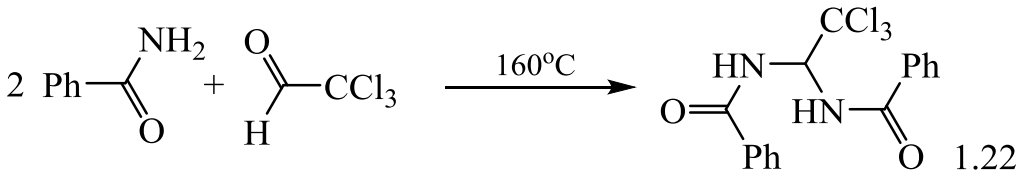
1.3 1.20 82-97% 1.21 84-91%

Схема 1.11

1.1.3 Синтез алкіліденбісамідів на основі α-галогенвмісних аліфатичних альдегідів

Для синтезу амідоалкілованих похідних первинних амідів карбонових кислот, які фактично є алкіліденбісамідами, розроблена ціла низка препаративних підходів [2]. Слід зазначити, що більшість аліфатичних та усі ароматичні альдегіди, як правило, реагують з карбоксамідами з утворенням алкіліден- або ариліденбісамідів $(RC(O)NH)_2CHR'$ [3]. Хлораль, дихлорацетальдегід, бромаль та інші, більш складні α-галогенвмісні аліфатичні альдегіди, реагують з амідами карбонових кислот з утворенням N-оксиалкіламідів.

Відомі лише поодинокі випадки утворення алкіліденбісамідів з використанням перхлоральдегідів, наприклад хлоралю [29] (Схема 1.12):

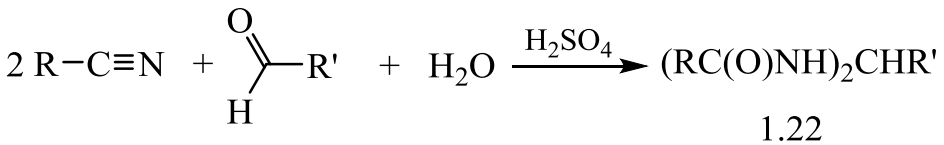


1.22

Схема 1.12

Але така реакція не набула широкого препаративного використання у зв'язку з низькими виходами кінцевих продуктів.

Більш загальним є шлях із використанням для такого перетворення нітрилів та, в якості конденсуючого агента, сульфатної кислоти, що дозволило розробити загальний спосіб для отримання цілої низки симетричних алкіліденбісамідів [1,26,30] (Схема 1.13):

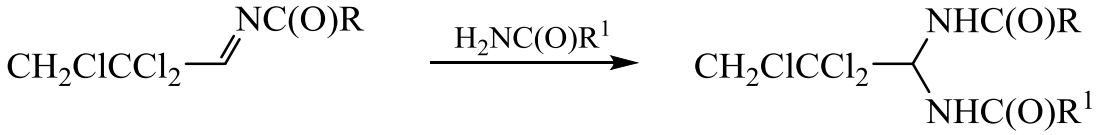


1.22

R=Alk, Ar; R'=CCl_3, CCl_2CH_2Cl.

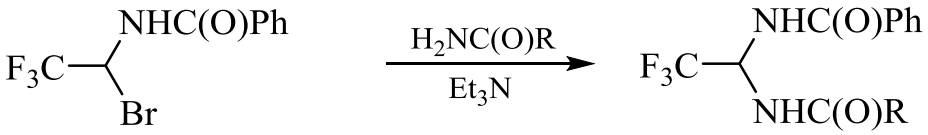
Схема 1.13

Наступний спосіб отримання симетричних та несиметричних алкіліденбісамідів полягає у використанні реакції приєднання до N-ацил-імінів, які одержані в індивідуальному стані або *in situ*, амідів карбонових кислот, наприклад (Схема 1.14):



1.22 66-94%

R = CH_3, C_2H_5, CH_2Cl, C_6H_5 [26].

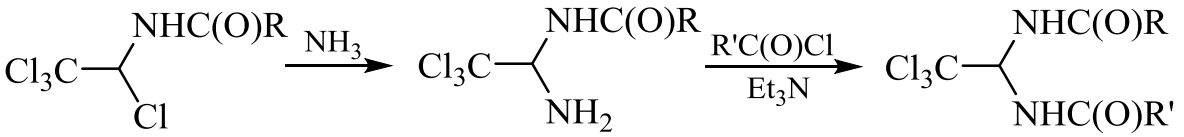


1.22 88-96%

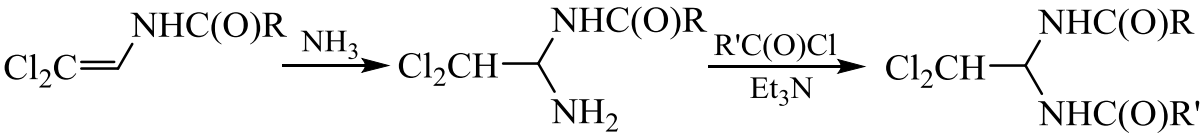
R = CH_3, C_6H_5 [10].

Схема 1.14

Нарешті, ще один підхід до синтезу алкіліденбісамідів полягає в ацилуванні N-(1-аміно-2,2,2-трихлоретил)- та N-(1-аміно-2,2-дихлоретил)-амідів карбонових кислот, які відповідно одержують з тетрахлоридів (1.5) та єнамідів (1.3) [31-33] (Схема 1.15):



1.5 1.23 1.24

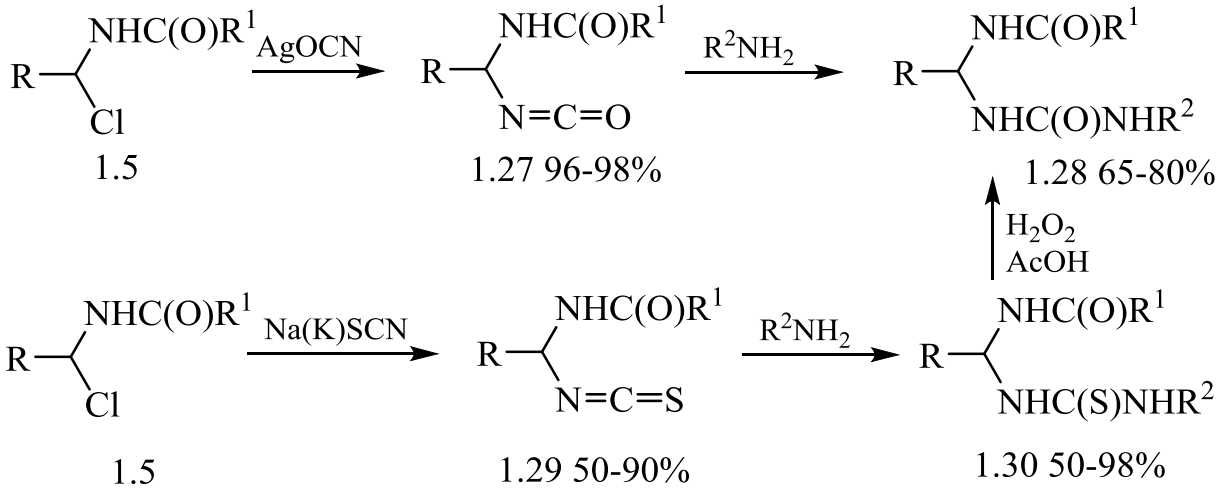


1.3 1.25 1.26 73-96%

Схема 1.15

1.1.4 Амідоалкіловані похідні сечовин, тіосечовин та тіосемікарбазидів

На відміну від амідоалкілованих похідних амідів карбонових кислот для синтезу подібних сечовин та тіосечовин застосовували два основних підходи. Перший полягає у використанні в якості вихідних синтонів відповідних ізоціанатів та ізотіоціанатів [34-42] (Схема 1.16):



1.5 1.27 96-98% 1.28 65-80%

1.5 1.29 50-90% 1.30 50-98%

R=H (a), $CHCl_2$ (b), CCl_3 (c); R^1=Alk, Alk(O), Ar, Het;
R^2=Alk, Ar, Het.

Схема 1.16

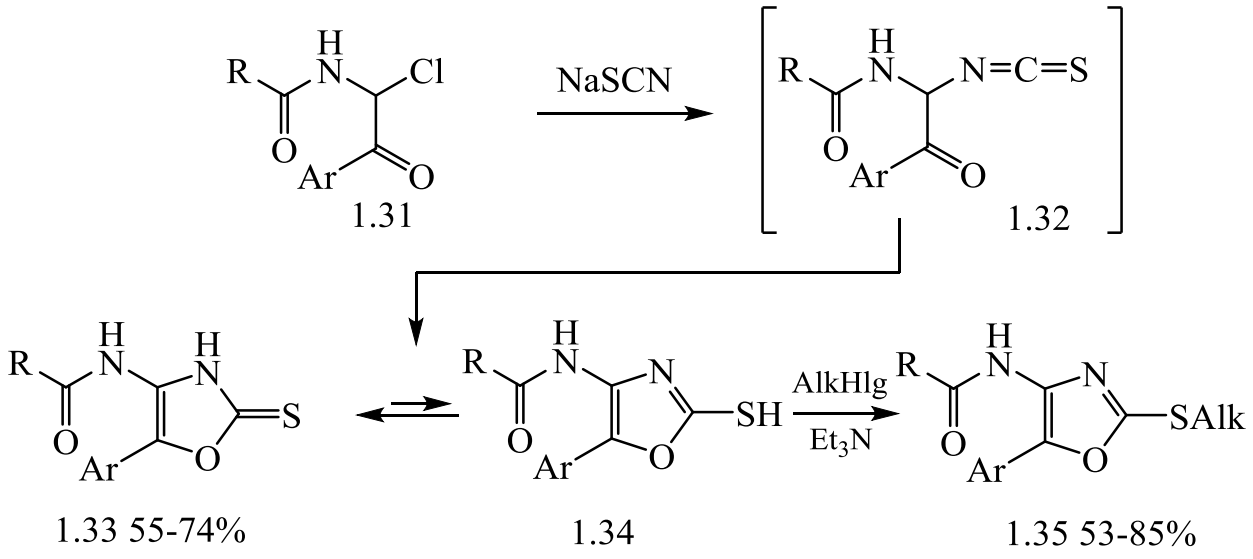
Слід зазначити, що ланцюг перетворень (1.5)→(1.27)→(1.28) має певні обмеження, що пов'язано із лабільністю та складністю отримання ізоціанатів (1.27). Альтернативним підхідом до синтезу сполук (1.28) може бути окиснення більш легкодоступних сполук (1.30) [40].

Результат перетворення (1.5)→(1.29) суттєво залежить від природи амідоалкілуючого реагента та умов проведення реакції заміщення.

Так, наприклад, за кімнатної температури в розчині ацетону реакція сполук (1.5) з роданідом калію проходить за лічені хвилини з утворенням ізотіоцианату (1.29). Якщо ж реакцію проводити не в розчині безводного ацетону, а в розчині водного діоксану, то, в залежності від природи замісника

R^1, будуть утворюватися або ізотіоціанати (1.29), або ізомерні їм тіоціанати; можливе також утворення суміші продуктів.

Ще більш складно відбувається реакція ізотіоціанатів лужних металів та амідоалкілуючих реагентів, які містять фенацилуючє угруповання (1.31) [43]. При проведенні реакції з роданідом натрію очікувані ізотіоціанати (1.32) виділити не вдалося, оскільки вони самовільно циклізуються у відповідні похідні 4-ациламіно-5-арил-1,3-оксазол-2(3*H*)-тіонів (1.33), які можуть існувати у вигляді таутомерної тіольної форми (1.34), що доведено алкілуванням в присутності триетиламіну [43] (Схема 1.17).

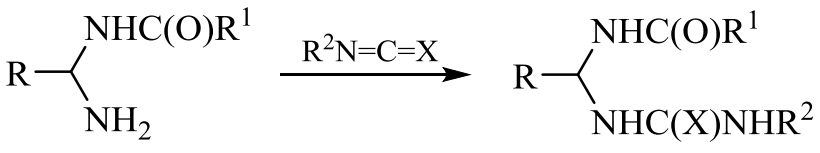


1.31 1.32

1.33 55-74% 1.34 1.35 53-85%

Схема 1.17

Інший загальний підхід до синтезу сполук (1.28) та (1.30) полягає у використанні амінопохідних (1.23) та (1.24) в реакції з ізоціанатами та ізотіоціанатами (Схема 1.18):



1.23(1.24) 1.28(1.30)

R=$CHCl_2$ (а), CCl_3 (б); X=O, S.

Схема 1.18

В деяких випадках таке перетворення може мати сенс, особливо у випадку складних ізоціанатів.

Пряме амідометилування тіосечовини або монозаміщених тіосечовин реагентами типу $RCONHCH_2X$, як правило, відбувається за участю S-центра [44,45], але взаємодія N-ацетилхлоральіміну з тіосечовиною та N-феніл-тіосечовиною призводить до відповідних продуктів N-амідоалкілування [1]. Слід зазначити, що такий підхід, на відміну від підходу (1.5)→(1.30), не має значного препаративного інтересу.

Аналоги амідоалкілуючих реагентів, що не містять зв'язку N–H, зрідка використовували в реакціях із роданідами металів або з тіосечовиною [46-48]. У більшості випадків має місце S-амідоалкілування, але в залежності від умов, можна досягти й участі в реакції альтернативного N-центру, наприклад [48] (Схема 1.19):

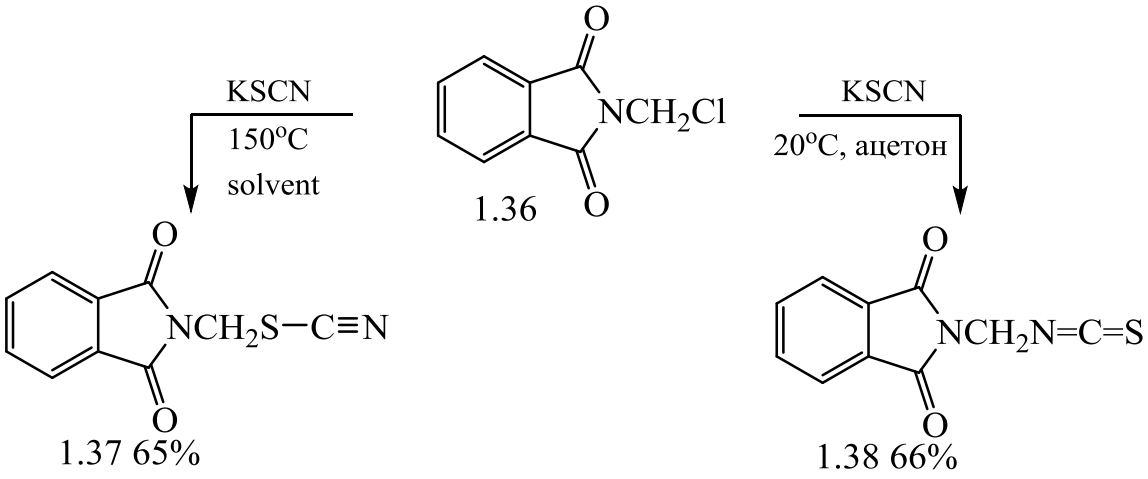


Схема 1.19

Як і більшість ізотіоціанатів, сполуки (1.29) реагують не тільки з амінами, а й з іншими амінопохідними, наприклад, естерами амінокислот [49] (Схема 1.20):

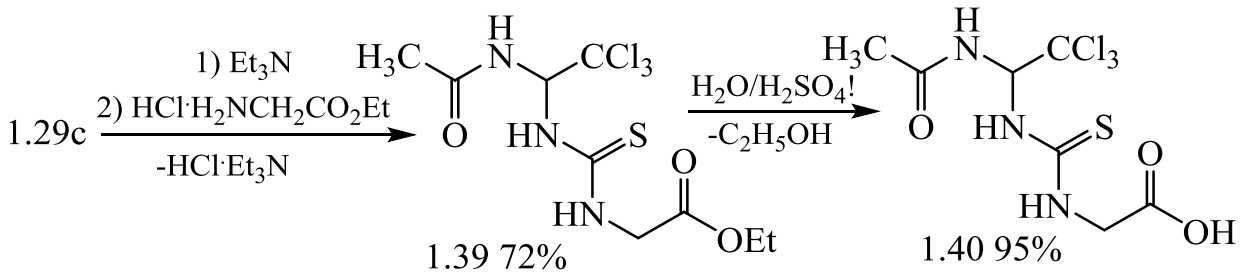


Схема 1.20

Ізотіоціанати (1.29) також легко реагують з гідразидами карбонових кислот з утворенням відповідних тіосемікарбазидів (1.41) [49] (Схема 1.21), які виявились перспективними реагентами для синтезу як моно, так і біциклічних сполук.

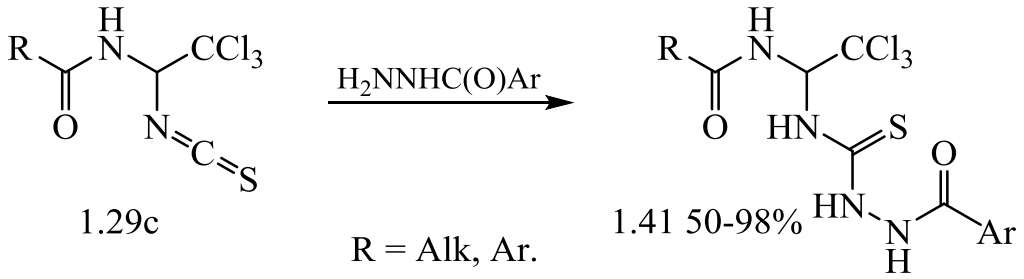


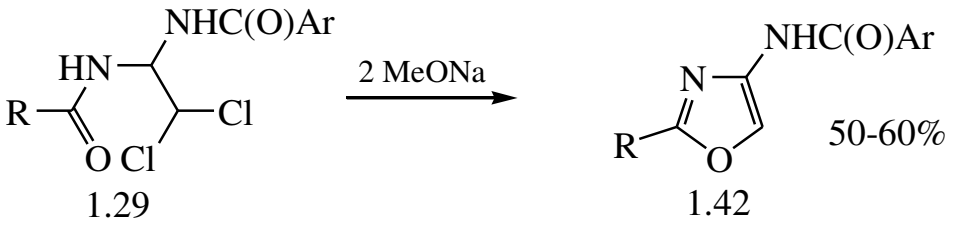
Схема 1.21

1.2 Гетероциклізації продуктів N-α-амідоалкілування та споріднених реагентів

1.2.1 Синтез похідних 1,3-оксазолу

Продукти N-амідоалкілування з успіхом використовували для синтезу цілої низки азолів, а також конденсованих систем із азольним циклом. Наприклад, при обробці певних реагентів (1.26) метилатом натрію в безводному метанолі з прийнятними виходами утворюються похідні

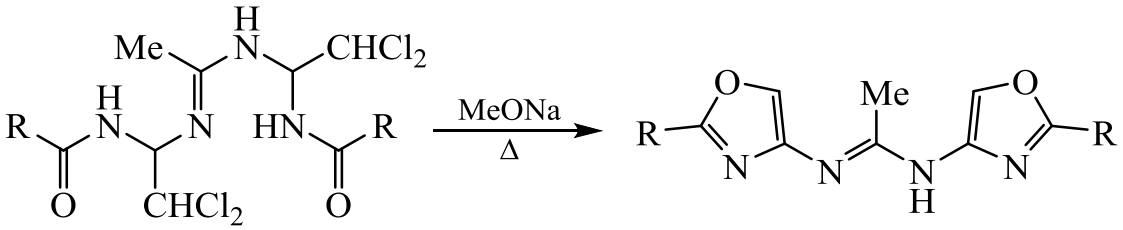
1,3-оксазолу (1.42), що містять амідний залишок у четвертому положенні кільця та не мають замісника у п'ятому положенні [2] (Схема 1.22):



1.29 1.42

Схема 1.22

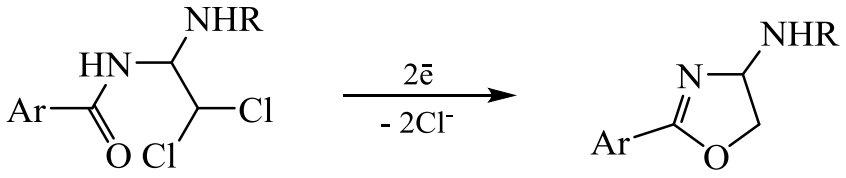
В аналогічних умовах, для більш складних вихідних реагентів (1.21), можливо утворення одразу двох оксазольних кілець [28] (Схема 1.23):



1.21 1.42 54-67%

Схема 1.23

Інколи при циклізації одержували не оксазоли, а їх дигідропохідні. Так, реагенти (1.16) були відновлені електрохімічним методом до відповідних похідних 2-оксазоліну (1.43) [50] (Схема 1.24):

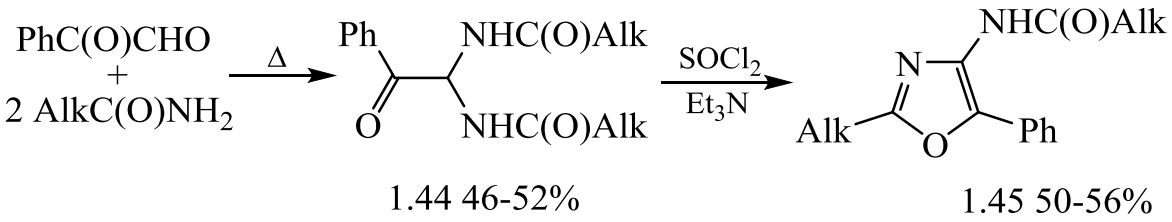


1.16 1.43 60-92%

R=Me, *н*-Pr, Bn.

Схема 1.24

Зауважимо, що аналоги N-амідоалкілуючих реагентів – продукти N-амідофенацилування (1.44) також зрідка використовували для синтезу певних похідних оксазолу (1.45) [51] (Схема 1.25):



1.44 46-52% 1.45 50-56%

Схема 1.25

1.2.2 Синтез похідних 1,3-тіазолу

Синтез похідних 4-аміно-1,3-тіазолу на основі реагентів (1.19) [24,25] менш привабливий, ніж отримання подібних похідних 1,3-оксазолу з реагентів (1.26), що, в першу чергу, пов'язано з меншою доступністю N-амідоалкілованих похідних (1.19) (Схема 1.26):

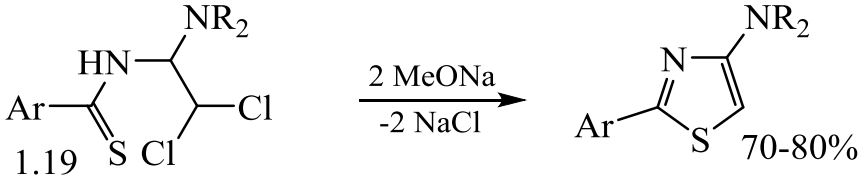


Схема 1.26

Оскільки тіоамідні реагенти менш доступні, є доцільним їх отримання не через ланцюг перетворень (1.3)→(1.18)→(1.19), а з використанням тіонуючих регентів, зокрема реагента Лоусона [52]. Часто така реакція супроводжується циклізацією, наприклад обробка реагентом Лоусона сполук (1.26) (R=4-$CH_3C_6H_4$) призводить до утворення похідних 1,3-тіазолу [32] (Схема 1.27):

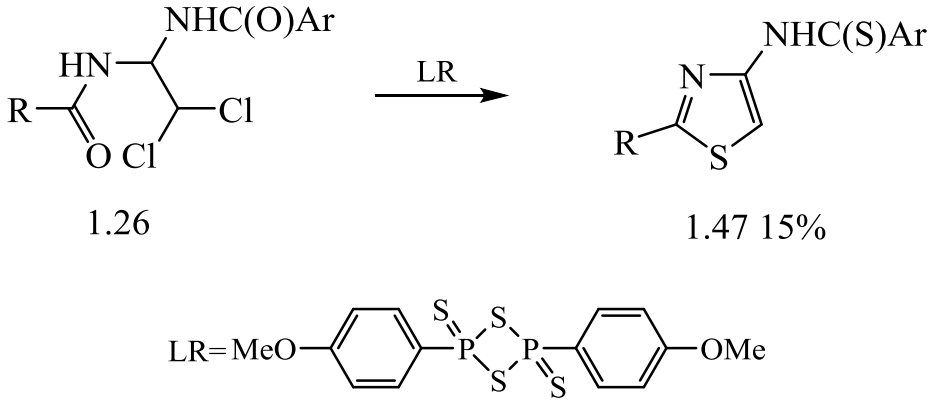


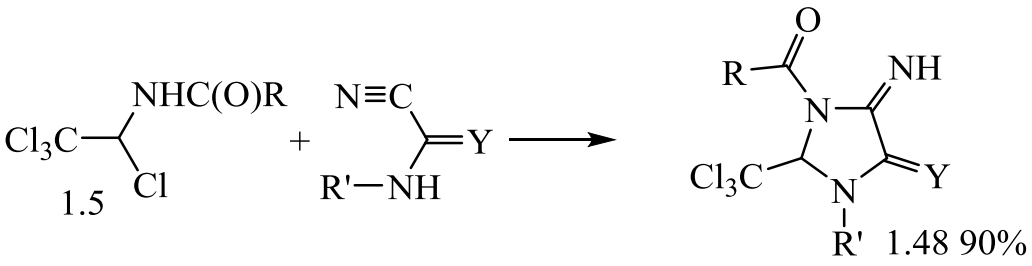
Схема 1.27

Але, як буде показано далі, таке перетворення часто не зупиняється на утворенні моногетероциклів, а супроводжується подальшою циклізацією, де кінцевими продуктами вже є біциклічні сполуки.

Амідофенацилуючі агенти значно частіше використовувалися для синтезу похідних тіазолу, але порівнювати їх з N-амідоалкілуючими реагентами немає сенсу, адже, як правило, такі перетворення відбувалися за участю α-галогенкарбонільного фрагменту і фактично є варіантом циклізації за Ганчем [2].

1.2.3 Синтез похідних імідазолу

Амідоалкілування є складовою частиною утворення певних похідних імідазолу (1.48) [53,54] (Схема 1.28) і, хоча проміжні продукти N-амідоалкілування виділити не вдалося, їх утворення не викликає сумніву, адже якщо б, наприклад, амідоалкілування проходило за атомом Сульфуру спостерігалося б утворення похідних тіазолу:

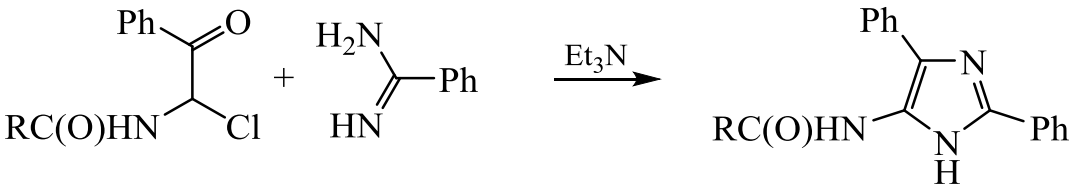


Y=O, S

Схема 1.28

Але таке перетворення слід скоріше розглядати як виключення, адже для N-амідоалкілуючих реагентів утворення похідних імідазолу не характерне.

Хоча синтез імідазолів із амідофенацилуючих реагентів та амідинів і відбувається за участю α-галогенкарбонільного фрагменту, все ж таки тут є певна аналогія з попередньою реакцією, адже в цьому випадку очевидний процес N-амідофенацилування, на відміну від синтезу тіазолів, де, в першу чергу відбувається атака на атом Сульфуру тіоамідного угруповання [55] (Схема 1.29):



1.31 1.49

Схема 1.29

1.2.4 Похідні 1,3,4-окса- і тіадізолу та біциклічні сполуки на їх основі

Перспективними реагентами для гетероциклізацій виявились заміщені тіосемікарбазиди (1.41), які вдалося ввести в цілком направлені перетворення

для отримання похідних 1,3,4-окса- та тіадізолу. Так, при дії на них концентрованою сульфатною кислотою утворюються відповідні похідні 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу (1.50), при цьому утворення ізомерних 1,2,4-триазол-3-тіонів (1.51) зафіксовано не було [49] (Схема 1.30):

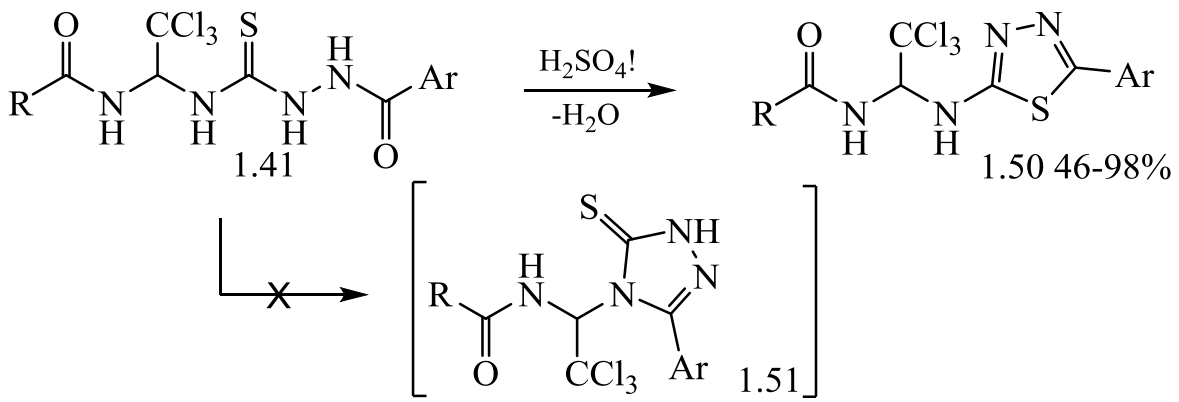


Схема 1.30

В свою чергу обробка тіосемікарбазидів (1.41) жовтим оксидом гідраргіруму (HgO) призводить до утворення похідних 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу (1.52) [49] (Схема 1.31):

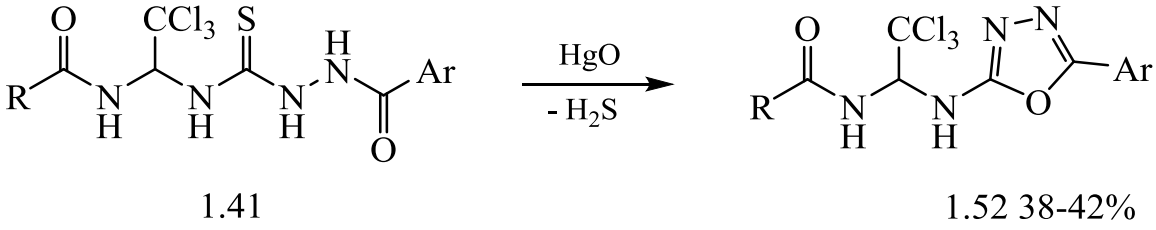


Схема 1.31

Альтернативний підхід до синтезу сполук (1.52) з використанням продуктів приєднання гідразидів карбонових кислот до ізоціанатів (1.27) та подальшою їх дегідратацією здається значно менш привабливим, що пов'язано із лабільністю та складністю отримання останніх [49].

Слід також відзначити, що на відміну від перетворення (1.41)→(1.50), в якому виходи продуктів циклізації майже кількісні, для реакції (1.41)→(1.52) вони складають близько 50%.

Кип'ятіння N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу (1.50) з надлишком морфоліну в безводному діоксані протягом 3-6 годин призводить до утворення із прийнятними виходами відповідних похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу (1.56) [56] (Схема 1.32).

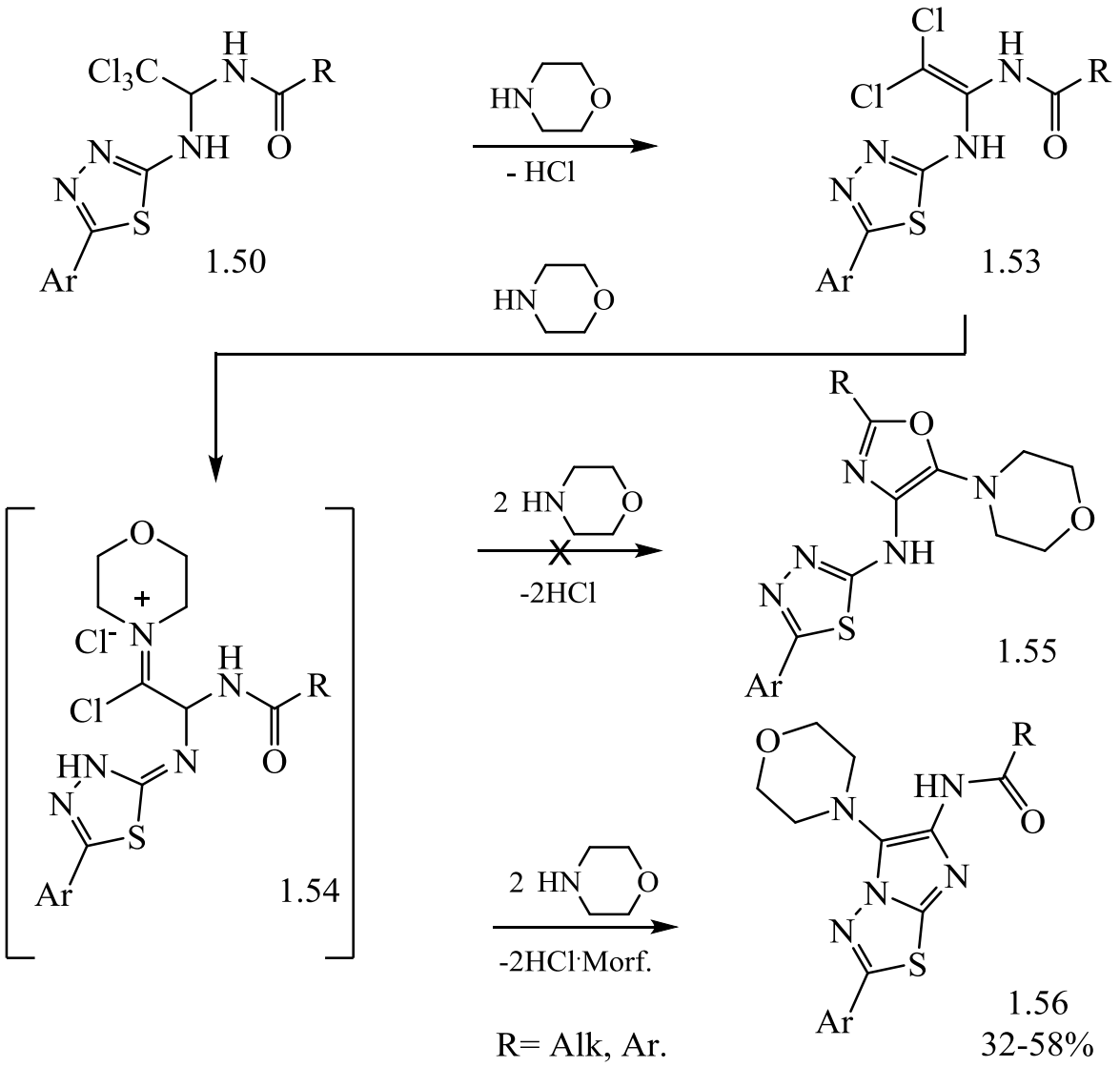
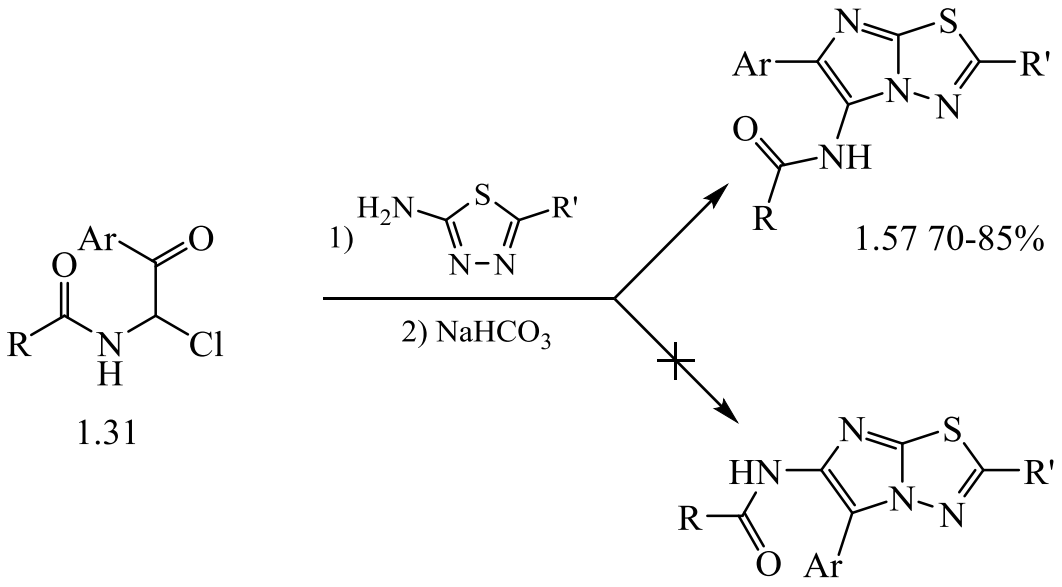


Схема 1.32

Вважається, що першою стадії такого складного перетворення є відщеплення хлороводню із утворенням відповідного єнаміду (1.53), а потім

солі (1.54). Циклізація останньої і призводить до утворення сполук (1.56). Цікаво, що відповідні похідні 1,3-оксазолу (1.55) при цьому не утворюються. Літературних відомостей про участь у подібних реакціях аналогів реагентів (1.50), похідних 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу (1.52), немає.

Похідні імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу (1.57) подібні до сполук (1.56) також отримували на основі амідофенацилуючих реагентів (1.31) в реакції з 5-алкіл(арил)-2-аміно-1,3,4-тіадіазолом [57] (Схема 1.33):



R= Alk, OAlk, Ar, Het

Схема 1.33

Оскільки регіоселективність подібних циклоконденсацій з бромацетофеноном та більш простимими α-галогенкарбонільними сполуками була надійно встановлена [58], то за аналогією авторами роботи [57] було зроблено припущення що електрофільний центр зв’язку C–Cl, амідофенацилуючого агенту (1.31), атакує ендоциклічний атом Нітрогену тіадіазольного кільця, а первинна аміногрупа останнього взаємодіє з карбонільною групою сполук (1.31). Слід відзначити, що утворення ізомерних продуктів циклоконденсації (1.58), що містять ациламіногрупу в шостому положенні імідазоазольної системи, зафіксовано не було. Сполуки

(1.57) можуть бути використані в якості «білдинг блоків», оскільки їх ациламінний залишок у кислому середовищі легко гідролізується до аміногрупи [57].

Взаємодія сполук (1.50) з реагентом Лоусона призводить до утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину (1.59) [59] (Схема 1.34):

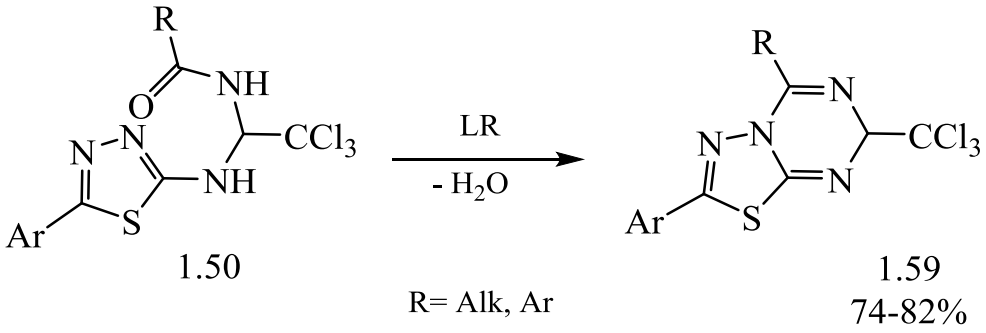


Схема 1.34

1.2.5 Синтез похідних *сим*-триазину та 1,3,5-тіадіазепіну

Для синтезу похідних *сим*-триазину частіше використовували не самі N-амідоалкілуючі реагенти, а споріднені до них синтони, які одержані на основі імідоетерів (1.8) та амідинів (1.7).

Так, N-1,2,2,2-тетрахлоретилімідоестери (1.8) цілком направлено взаємодіють з роданідом натрію з утворенням 1-арил-3-ізотіоціанато-1-метокси-4,4,4-трихлор-2-аза-1-бутенів (1.60) [60], які при послідовній дії амоніаку та оцтового ангідриду перетворюються на похідні тетрагідро-*сим*-триазин-2-тіону (1.61) (Схема 1.35). Продукти приєднання диметиламіну до реагентів (1.62) при обробці ангідридом трифтороцтової кислоти не циклізуються, а перетворюються в N-1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретиламіди ароматичних карбонових кислот (1.29, R=CCl_3) [60]. При цьому проходить значне осмолення реакційної суміші, що суттєво зменшує виходи сполук (1.29) і

такий шлях не має препаративної цінності у порівнянні з перетворенням (1.5)→(1.29).

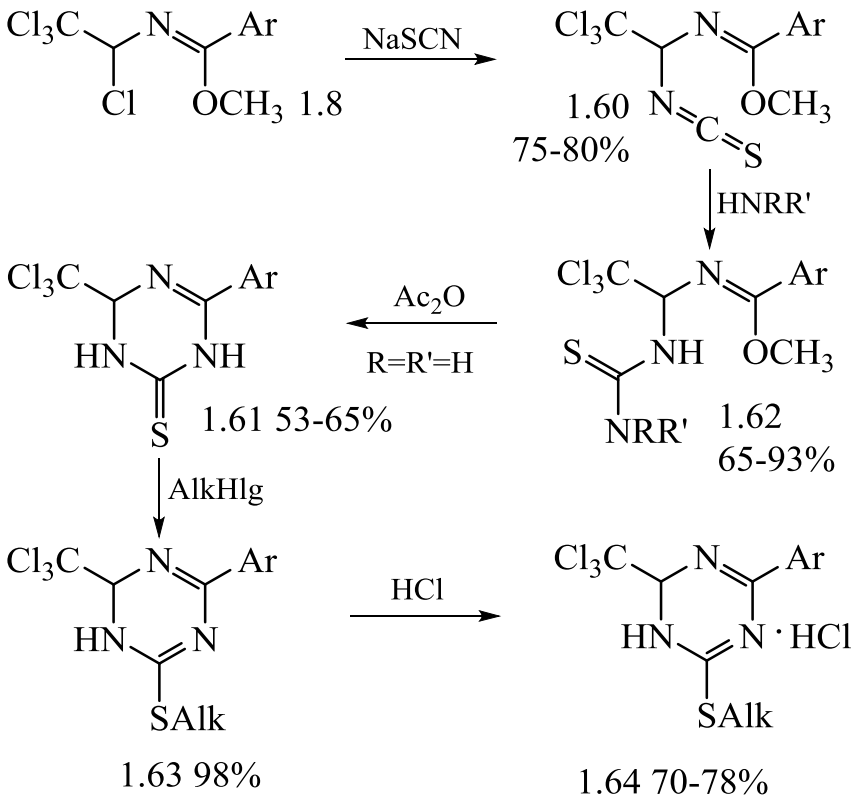


Схема 1.35

При взаємодії реагентів (1.7) з роданідом натрію в ацетонітрилі легко утворюються 1,4,6-тризаміщені-1,2-дигідро-1,3,5-триазин-2-тіони (1.66) [61] (Схема 1.36):

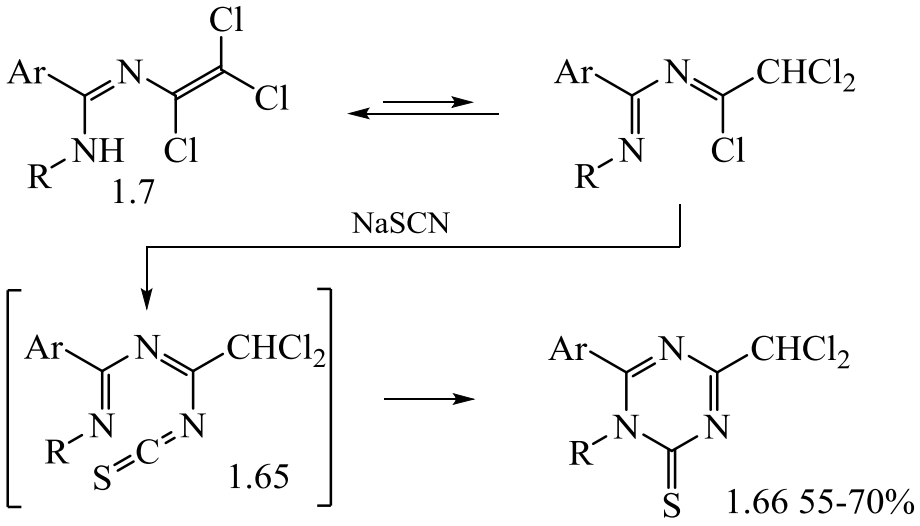
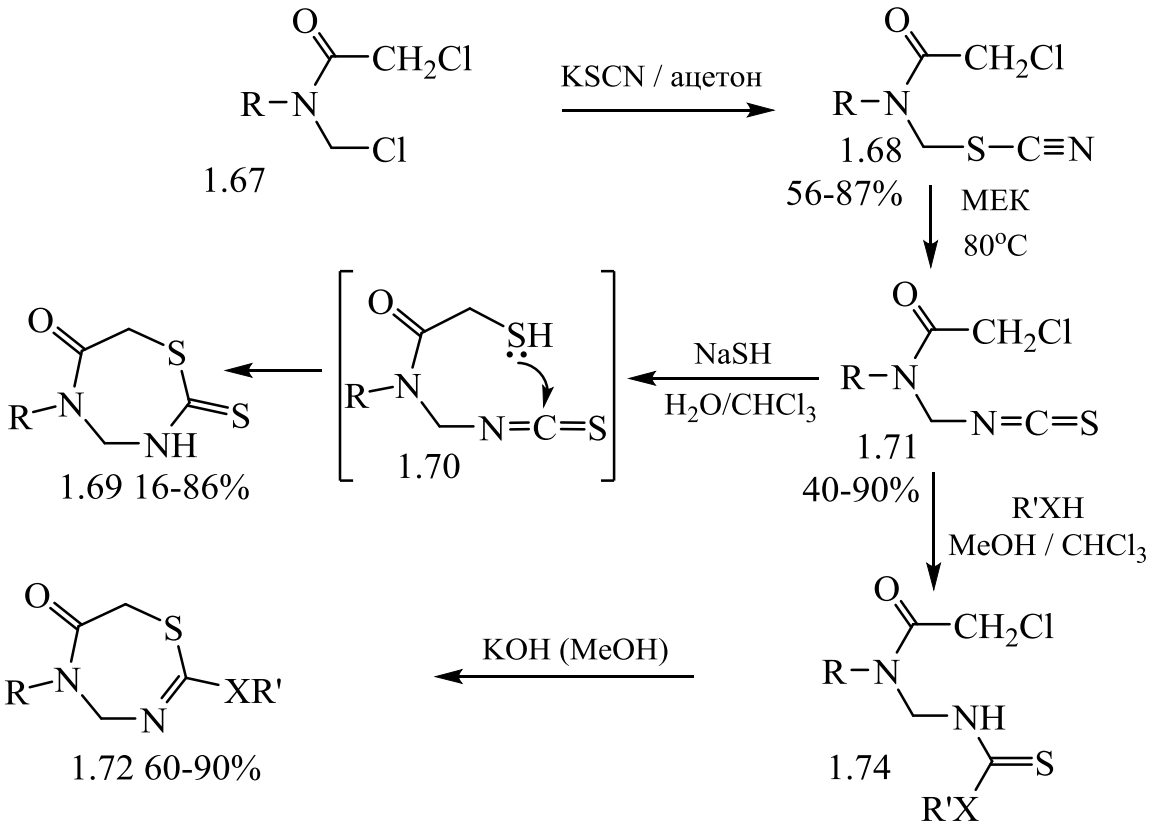


Схема 1.36

Очевидно, що при взаємодії реагентів (1.7) з роданідом натрію важливу роль відіграють їх прототропні таутомери (1.7а), які містять рухливий атом хлору біля C=N зв'язку [61]. Внутрішньомолекулярна циклізація (1.65)→(1.66) за участю нуклеофільного центру амідинієвого фрагменту та електрофільного центру групи −N=C=S, проходить досить швидко, навіть у м'яких умовах [61]. Проте, введення об'ємного *трет*-бутильного замісника до термінального атома Нітрогену перешкоджає перетворенню (1.65)→(1.66), що підтверджує важливість проміжних сполук (1.65).

Цікаві реагенти (1.67) [62-64] вдалося застосувати для отримання більш складних гетероциклічних систем, а саме певних похідних 1,3,5-тіадіазепін-6-ону (1.69) та (1.72) [64], як показано на схемі 1.37.



R= $C_6H_3(CH_3)_2$; XR'= OCH_3, SC_3H_7 -*i*

Схема 1.37

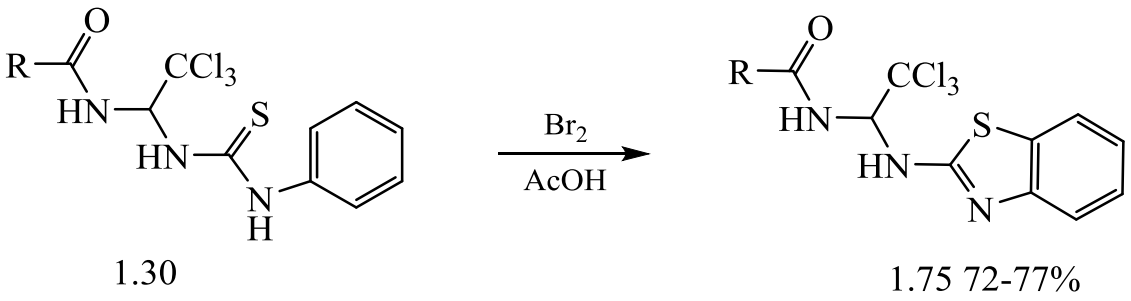
Атоми хлору в сполуці (1.67) в наслідок явища α-ефекту, природа якого була розглянута в розділі 1.1.1, розрізняються за своєю активністю. Тому,

при реакції з еквімолярною кількістю ізотіоціанату калія заміщення проходить за атомом хлору хлорметильного угруповання зв'язаного з атомом Нітрогену. За кімнатної температури в ацетоні реакція відбувається з утворенням тіоціанату (1.68) (орбітальний контроль). При нагріванні до 80°С в метилетилкетоні протікає перегрупування останнього з утворенням більш термодинамічно стійкого ізотіоціанату (1.71). Наявність в сполуці (1.71) двох електрофільних центрів, ізотіоціанатного та хлорметильного угруповання, дало змогу провести ряд унікальних циклізацій.

Так, реакція сполук (1.71) з гідросульфідом натрію проходить цілком направлено з утворенням похідних 1,3,5-тіадіазепін-6-ону (1.69), очевидно через проміжний інтермедіат (1.70). Вихід кінцевих продуктів перетворення (1.71)→(1.69) складає 76-86%. В свою чергу, продукти приєднання спиртів та тіоспиртів до ізотіоціанату (1.71) під дією основ також перетворюються на похідні 1,3,5-тіадіазепін-6-ону (1.72).

1.2.6 Конденсовані азоли та азини

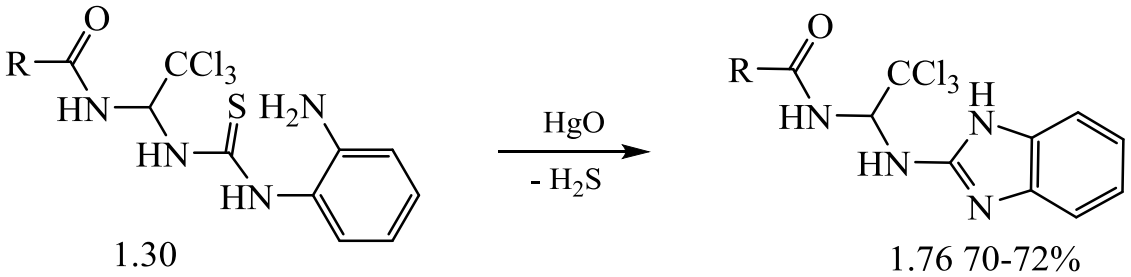
Для синтезу конденсованих систем, похідних бензтіазолу та бензимідазолу з успіхом використовували заміщені тіосечовини (1.30), одержані при конденсації ізотіоціанатів із певними ароматичними амінами [37]. Так тіосечовини, одержані з ізотіоціанатів (1.29) та аніліну, при обробці бромом в оцтовій кислоті циклізуються з утворенням N-амідоалкілованого похідного 2-амінобензтіазолу (1.75) [37] (Схема 1.38):



1.30 1.75 72-77%

Схема 1.38

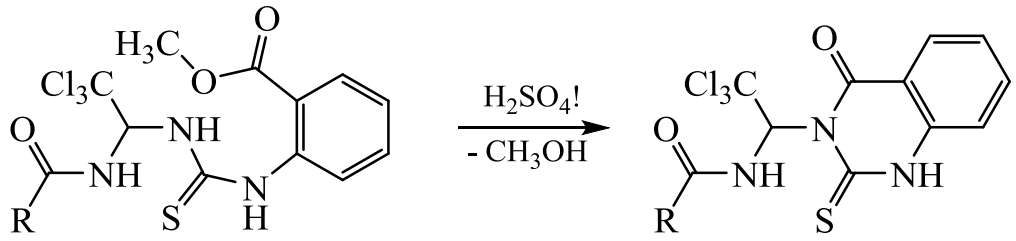
В свою чергу тіосечовини, одержані з ізотіоціанатів (1.29) та *о*-фенілендіаміну, при обробці жовтим оксидом Гідраргірума утворюють N-амідоалкіловані похідні 2-амінобензимідазолу (1.76) (Схема 1.40) [37]:



1.30 1.76 70-72%

Схема 1.39

Придатними для гетероциклізацій виявилися також тіосечовини, отримані з ізотіоціанатів (1.29) та метилового естеру антранілової кислоти. При дії на них концентрованої сульфатної кислоти відбувається відщеплення метанолу і утворюються похідні 4-хіназолінону (1.77) [37] (Схема 1.40):



1.30 1.77 59-62%

Схема 1.40

1.2.7 Гетероциклізації на основі N-амідоалкілованих похідних (2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот

Не меш цікавими реагентами для гетероциклізацій виявилися продукти приєднання амінів до N-ізотіоціанато-(2,2-дихлоретил)амідів карбонових кислот (1.30b). Так, при обробці спиртовим розчином лугу тіосечовин (1.30b) утворюються біциклічні сполуки - похідні 3a,6a-дигідротіазоло[4,5-d]оксазолу (1.81), як показано на схемі 1.41 [65, 66].

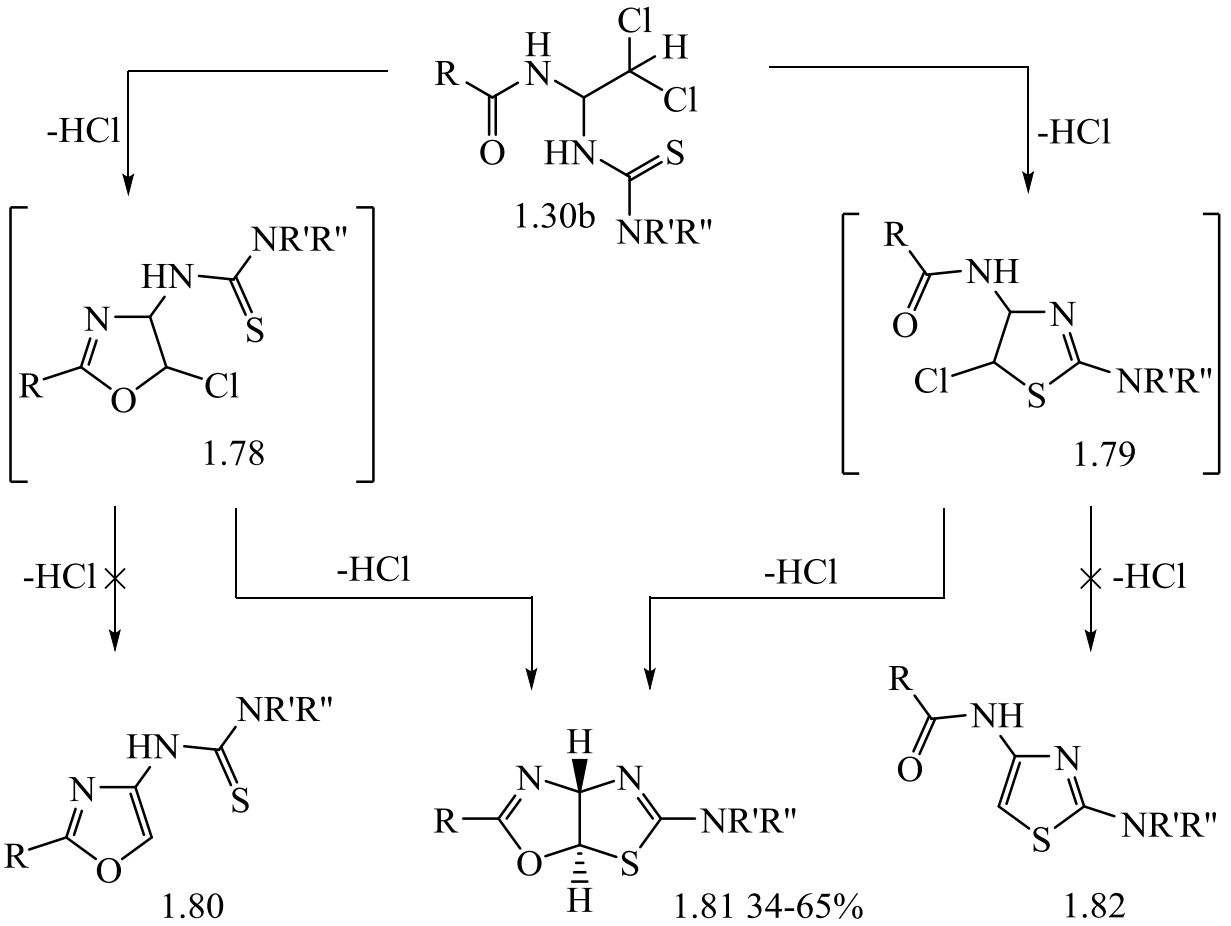


Схема 1.41

На першій стадії такого складного перетворення можливо утворення заміщених 2-оксазолінів (1.78) або 2-тіазолінів (1.79). Для цих сполук найбільш ймовірним напрямком стабілізації здається їх перетворення у

відповідні окса- та тіазоли (1.80) та (1.82), відповідно але ароматизація якщо і протікає, то не є основним процесом. Серед двох альтернативних ланцюгів перетворень ланцюг (1.30b)→(1.79)→(1.81) здається найбільш ймовірним, оскільки внутрішньомолекулярне S-алкілування має протікати із значно більшою швидкістю ніж О-алкілування. Подальше анелювання відбувається швидше ніж ароматизація, оскільки реакційні центри в структурах (1.78) і (1.79) зближені та вигідно розташовані [65].

На основі тіокарбамідів (1.30b) було синтезовано і ряд інших біциклічних систем (1.87), що складаються з двох 2-тіазолінових ядер, анельованих за гранню d [67] (Схема 1.42).

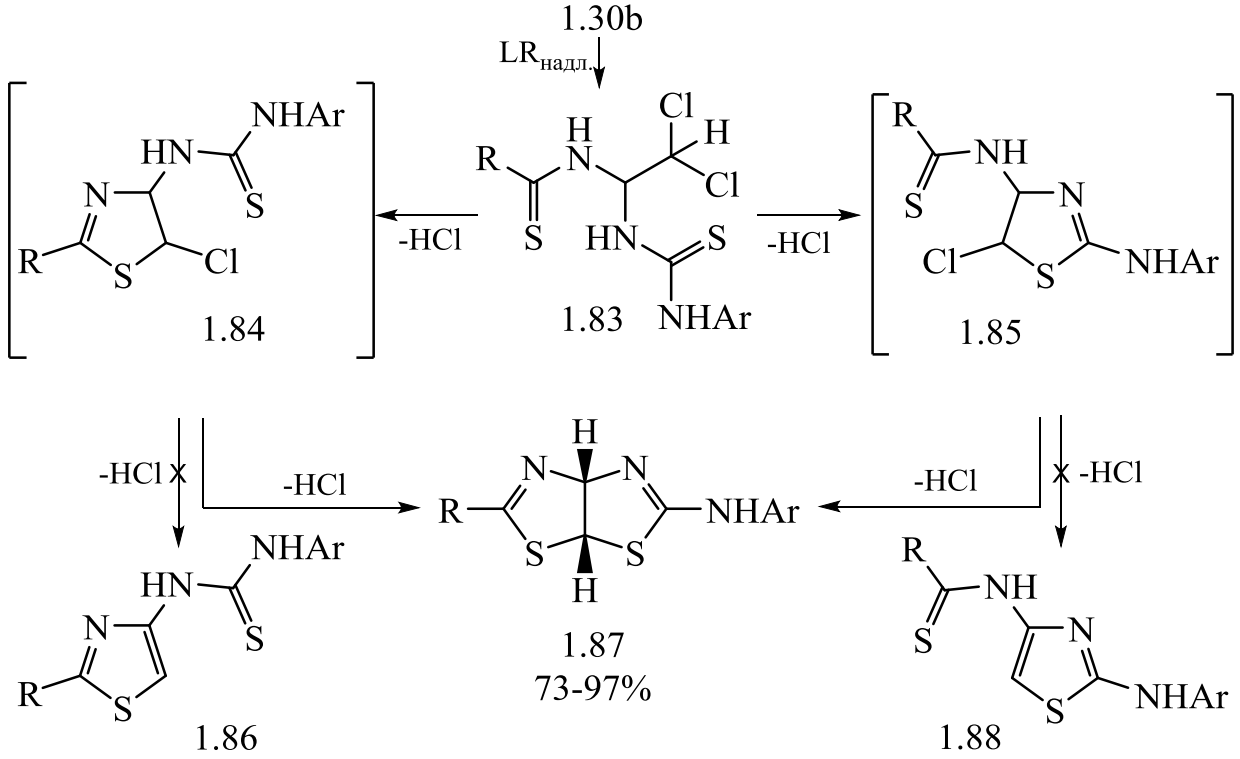


Схема 1.42

Дія реагенту Лоусона на тіосечовини (1.30b) є комплексною, оскільки відбувається як перетворення амідного фрагменту на тіоамідний, так і наступна циклоконденсації за участю дихлорметильного залишку та тіоамідного чи тіоуреїдного фрагментів. Цілком ймовірно, що ці циклоконденсації проходять із різною швидкістю і проміжна сполука (1.83)

може перетворюватися в неароматичні тіазолінові системи (1.84) та (1.85) із наступною їх біциклізацією в (1.87), або ж можлива ароматизація з утворенням похідних тіазолу (1.86) та (1.88).

Оскільки виходи сполук (1.87) складають більше 80 %, утворення похідних тіазолу не є основним процесом.

Для синтезу сполук подібних до (1.87) розроблений ще один альтернативний підхід, оснований на циклізації бісамідалей (1.26) [68], які отримували шляхом ацилування аміналей (1.26) (Схема 1.43).

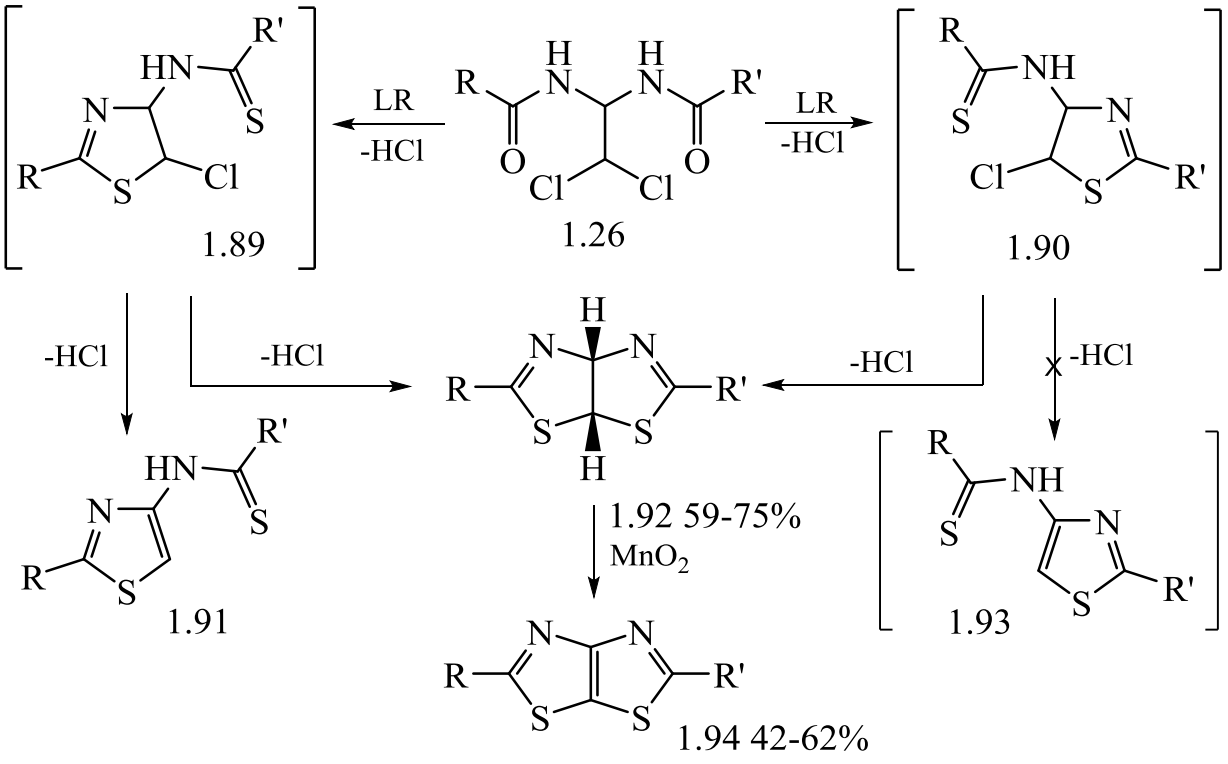


Схема 1.43

Взаємодія бісамідалей (1.26) з надлишком реагенту Лоусона призводить до утворення проміжних тіазолінових структур (1.89) та (1.90). При цьому можлива, або подальша ароматизація проміжних сполук з утворенням похідних 1,3-тіазолу (1.91), (1.93), або циклізація з утворенням сполук (1.92). Останній процес є переважаючим. Проте авторам в одному випадку, все ж таки вдалося виділити сполуку (1.91) де R=R'=4-$CH_3C_6H_4$.

Подальше окиснення сполук (1.92) MnO_2 призводить до ароматизації і утворення конденсованих систем (1.94).

Таким чином, узагальнення відомих до нашої роботи основних напрямків застосування N-амідоалкілуючих реагентів для дизайну гетероциклічних систем показало, що серед них особливий інтерес представляють саме N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди, оскільки вони можуть бути перетворені у синтони з декількома реакційними центрами. Це дає змогу проводити направлені гетероциклізації на їх основі. Проте, як видно з літературного огляду, синтетичний потенціал цих реагентів до кінця не розкритий. Саме тому, N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксаміди були обрані нами у якості об’єктів дослідження. У деякій мірі в цій роботі вдалося дослідити їх синтетичний потенціал та суттєво розширити сферу застосування в органічному синтезі.

РОЗДІЛ 2
СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ N-(ІЗОТІОЦІАНАТОМЕТИЛ)АМІДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ АНАЛОГІВ

Тіоціанат аніон, як амбідентний нуклеофіл, може реагувати з галогенпохідними, як за атомом Сульфуру з утворенням тіоціанатів, так і за атомом Нітрогену з утворенням відповідних ізотіоціанатів [69-71] (Схема 2.1):

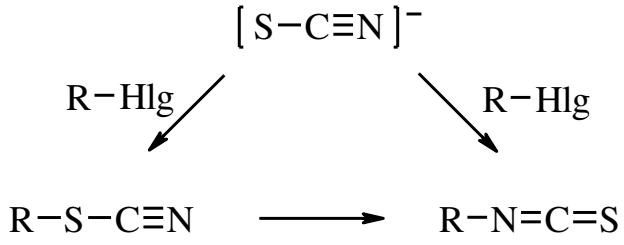


Схема 2.1

Напрямок реакції суттєво залежить, як від будови замісника R, так і умов її проведення. За звичай, для одержання алкіл(аралкіл)тіоціанатів використовують реакцію відповідних галогенопохідних з роданідами калію (натрію) у відповідному розчиннику, за умови, що продукт може бути виділений перш, ніж відбудеться істотна ізомеризації. Реакція з ацилгалогенідами одразу ж призводить до утворення ізотіоціанатів [72].

Алкілтіоціанати ізомеризуються лише у присутності кислот Льюїса: третинні ізомеризуються при кімнатній температурі, вторинні при тривалому нагріванні, первинні взагалі не ізомеризуються. Значно легше відбувається ізомеризація арилметилтіоціанатів та диарилметилтіоціанатів, це пов’язано зі стійкістю карбкатіону, що утворюється.

Кінетичні дослідження, а також реакції з міченими атомами показали, що ізомеризація тіоціанатів в ізотіоціанати може відбуватися або за S_N1

механізмом де нуклеофілом буде тіоціанат аніон, або через утворення іонної пари [72] (Схема 2.2):

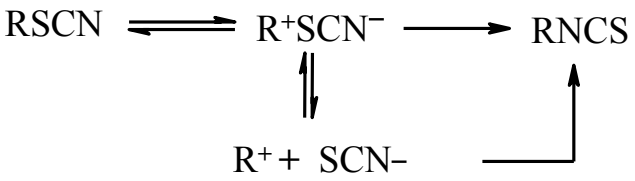


Схема 2.2

Із ускладненням будови замісника R можливе утворення нових ізомерів – так для реакції ацилгалогенідів із роданід іоном, їх стає вже три [73] (Схема 2.3):

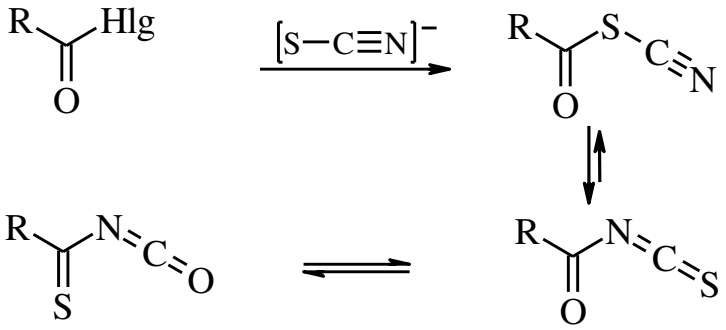


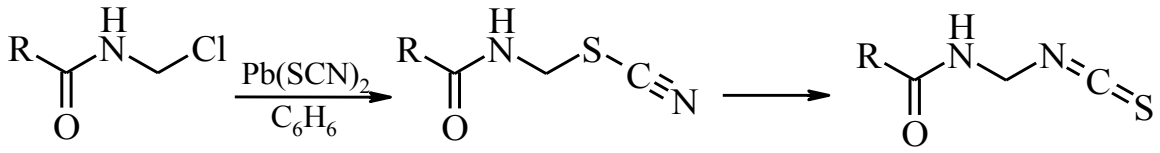
Схема 2.3

Очевидно, що при взаємодії більш складних об’єктів, якими є N-хлор-метиламіди карбонових кислот та їх аналоги, із роданідами лужних металів, можливі й більш складні перетворення, наприклад, утворення циклічних структур.

Ідентифікація ізотіоціанатів та тіоціанатів не викликає труднощів. Для цього доцільно використовувати ІЧ спектроскопію, адже в спектрах ізотіоціанатів спостерігаються характерні для –N=C=S угруповання широкі інтенсивні смуги поглинання при 2010-2060 $см^{-1}$ [74]. В спектрах тіоціанатів такі смуги відсутні, а є смуги поглинання при 2150-2170 $см^{-1}$, що характерно для угруповання –S–C≡N [74].

2.1 Реакція N-хлорметилбензаміду та його аналогів з роданідом калію

Раніше було показано, що N-хлорметиламіди аліфатичних карбонових кислот при нагріванні з роданідом Плюмбума в бензолі реагують, головним чином, з утворенням продуктів S-амідометилювання. Тіоціанати, що утворилися, поступово ізомеризуються в ізотіоціанати [75] (Схема 2.4):



R=Alk (C > 7)

Схема 2.4

В звичайних умовах процес ізомеризації закінчується за декілька тижнів, але нагрівання суттєво збільшує швидкість перетворення тіоціанату в ізотіоціанат [75]. Також було показано, що реакція N-хлорметиламідів карбонових кислот з роданідом калію в ацетоні проходить неселективно з утворенням суміші ізомерних тіоціанатів та ізотіоціанатів із перевагою останніх [35]. Але тільки в одному випадку, при реакції 2,2,2-трихлор-N-хлорметилацетаміду з роданідом калію, кінцевий ізотіоціанат був виділений в індивідуальному стані. В решті випадків утворення ізотіоціанатів доводили утворенням заміщених тіосечовин обробкою реакційної суміші аніліном [35].

Проведене нами дослідження реакції N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі, за кімнатної температури, показало, що при цьому спочатку утворюється суміш ізотіоціанату (2.2) та тіоціанату (2.3) (Схема 2.5), що цілком узгоджується з результатами роботи [35]:

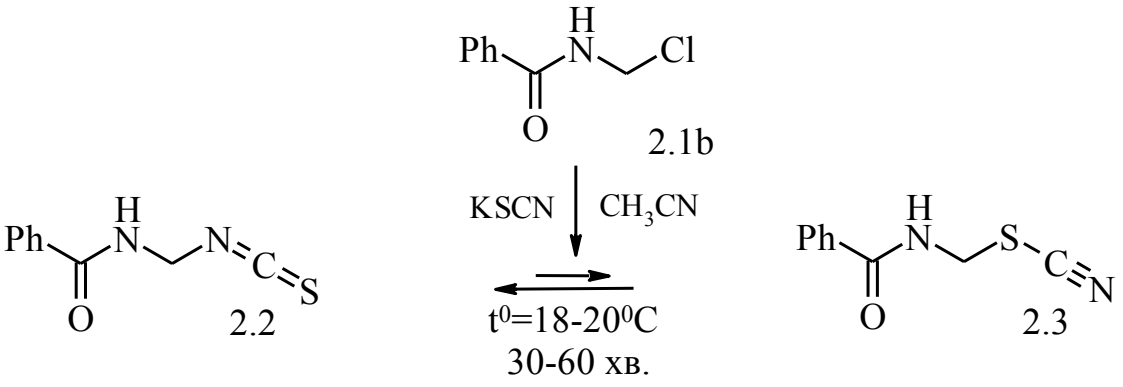


Схема 2.5

Так, в ІЧ спектрі, отриманому для реакційної суміші через 30-60 хв. після початку реакції, присутні смуги валентних коливань при 2068 та 2143 $см^{-1}$ характерні для –N=C=S та –S–C≡N груп, відповідно (Рис. 2.1), що відповідає результатам роботи [35] та підтверджує утворення сполук (2.2) та (2.3). Смуги валентних коливань при 1651 та 1658 $см^{-1}$ відповідають двом карбонільним групам амідних фрагментів.

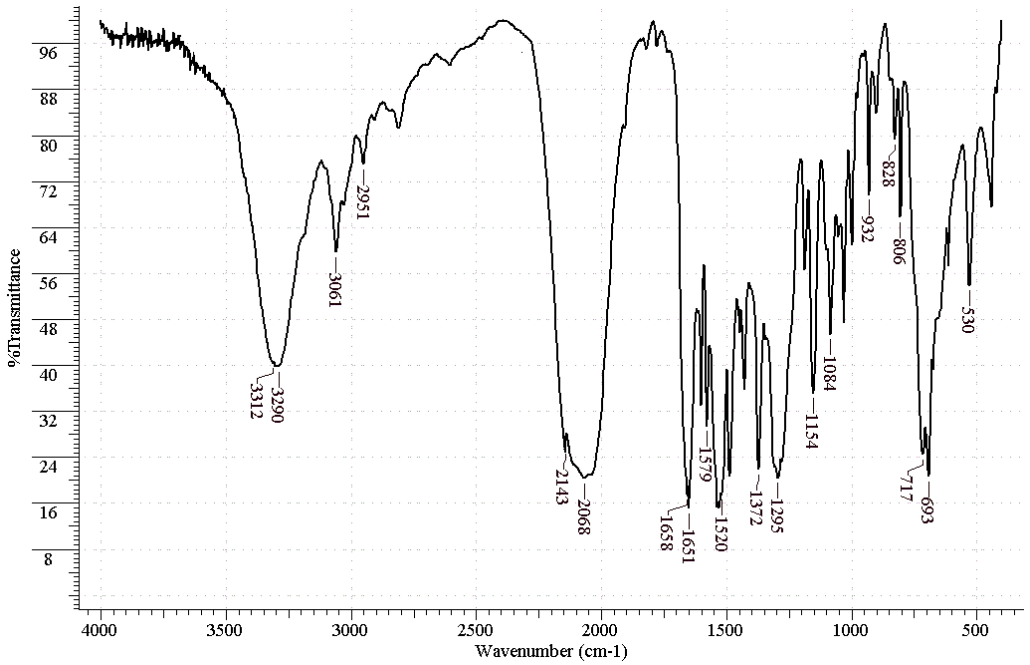
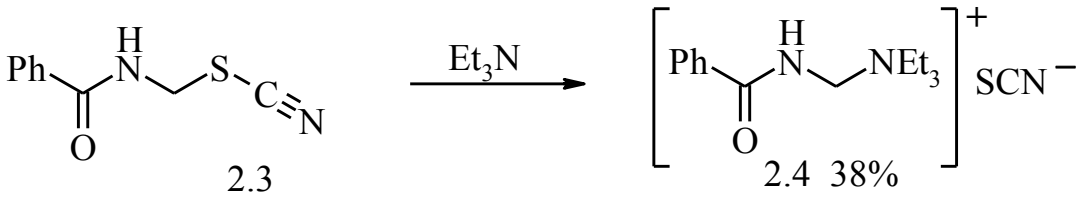


Рис. 2.1 - ІЧ-спектр реакційної суміші через 1 годину після початку взаємодії N-хлорметилбензаміду з роданідом калія (тонка плівка)

Утворення ізотіоціанату (2.2) та тіоціанату (2.3) підтверджено не лише методами ІЧ-спектроскопії, а й хімічними перетвореннями. Так додавання до реакційної суміші триетиламіну призводить до утворення четвертинної солі (2.4), що підтверджує утворення тіоціанату (2.3) (Схема 2.6):



2.3 2.4 38%

Схема 2.6

Будова сполуки (2.4) підтверджена даними ЯМР ^{1}H спектроскопії (див. розділ 2.6).

При додаванні до реакційної суміші первинного ароматичного аміну або гідразиду карбонової кислоти утворюються відповідно заміщені тіосечовини або тіосемикарбазиди (див. розд. 2.3), що підтверджує утворення ізотіоціанату (2.2). Все це вказує на те, що дійсно в реакції N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі утворюється суміш N-ізотіоціанатометилбензаміду (2.2) та ізомерного йому N-тіоціанатометилбензаміду (2.3). Очевидно, що такий процес проходить і при проведенні реакції в безводному ацетоні, проте з препаративної точки зору ацетонітрил більш зручний у використанні.

Але, якщо реакційну суміш залишити на 48 годин при кімнатній температурі, то з неї випадає аморфний осад забарвлений в яскраво-жовтий колір. Продукт реакції важко розчинний у більшості органічних розчинників за винятком ДМФА та ДМСО. В ІЧ-спектрі цієї сполуки (Рис. 2.2) відсутні смуги поглинання, характерні для тіоціанатної та ізотіоціанатної груп. При цьому зберігаються смуги валентних коливань аміногрупи при 3336 см$^{-1}$ [74].

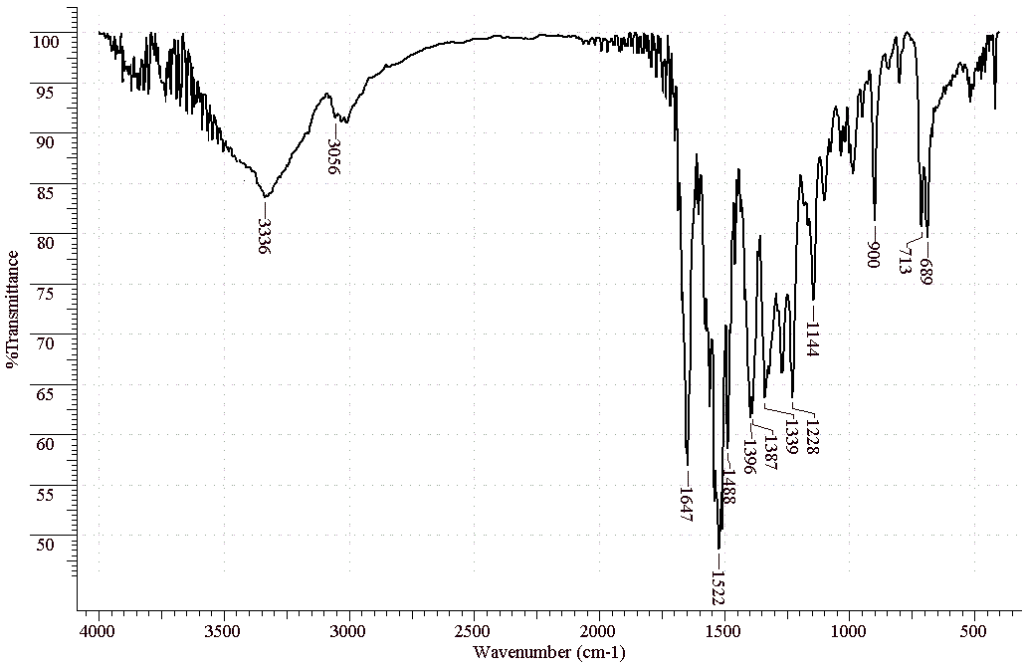


Рис. 2.2 - ІЧ-спектр 3,4-дигідро-6-феніл-2*H*-1,3,5-оксадіазин-2-тіона (2.5) (KBr)

Пік молекулярного іону в мас-спектрі цієї сполуки становить 192, що підтверджує проходження внутрішньомолекулярних процесів та виключає будь-які міжмолекулярні взаємодії. При цьому інтенсивність $[M]^+$ порівняно мала, і складає лише 0.7% від піка максимальної інтенсивності, 105 (100%) $[C_6H_5C(O)]^+$, що вказує на крайню нестабільність цієї сполуки в умовах електронного удару.

Тому нами було зроблено припущення про можливість існування в реакційній суміші наступних внутрішньомолекулярних перетворень:

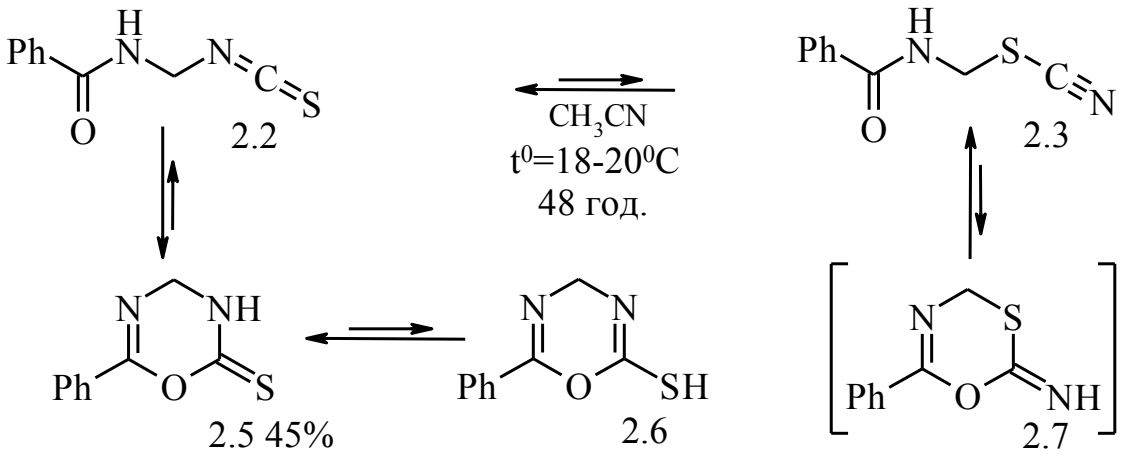


Схема 2.7

Найбільш ймовірно, що виділений продукт реакції представляє собою похідне 1,3,5-оксадіазину (2.5), низька розчинність якого в ацетонітрилі сприяє зміщенню рівноваги в напрямку його утворення. Оскільки в ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6) спектрі продукту реакції в слабкому полі знайдено два триплети (9.38 і 10.58 м.ч. у співвідношенні 1:1), які можна віднести до сигналу протона аміногрупи угруповання –N<u>H</u>CH$_2$– у структурах (2.2) та (2.5), було зроблено припущення про часткове розкриття оксадіазинового циклу за рахунок його сольволізу. Крім того, такий характер сигналів дозволяє виключити утворення альтернативної структури (2.7). В спектрі ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6) останній сигнал у слабкому полі знаходиться при 192.96, що, очевидно, відповідає Карбону зв'язку C=S структури (2.5) [76]:

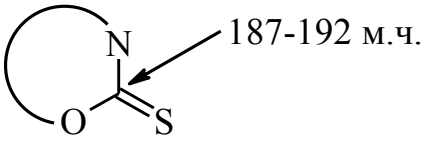


Рис. 2.3 – Сигнал атома Карбону NC(S)O системи в спектрах ЯМР ^{13}C

Крім того в інтервалі 90-125 м.ч. відсутні будь-які сигнали, які б можна було віднести до Карбону тіоціанатного угруповання сполуки (2.3), що надійно дозволяє виключити наявність N-тіоціанатометилбензаміду (2.3) в рівноважній суміші.

З використанням метода функціоналу густини в наближенні B3LYP/6-311++G(d,p) [77] було досліджено відносну термодинамічну стабільність ізомерних форм (2.2, 2.3) та (2.5-2.7). При розрахунку енергетичних характеристик цих сполук до уваги приймалися спеціальні поправки на енергію нульових коливань [78,79]. Поряд із газофазними розрахунками також було проведено оцінку відносних енергій не релаксованих структур цих сполук в середовищі ацетонітрилу (сольватаційна модель *CPCM*, (*ε=36,6*)). Отримані результати дозволили розташувати досліджувані структури в ряд, що відображає їх відносну стійкість:

(2.2) > (2.3) > (2.5) > (2.6) > (2.7)

0,0 < 42,0 < 49,6 < 81,5 < 89,4 (кДж/моль) [B3LYP/6-311++G(d,p)]

0,0 < 26,9 < 46,9 < 96,3 <98,6 (кДж/моль)

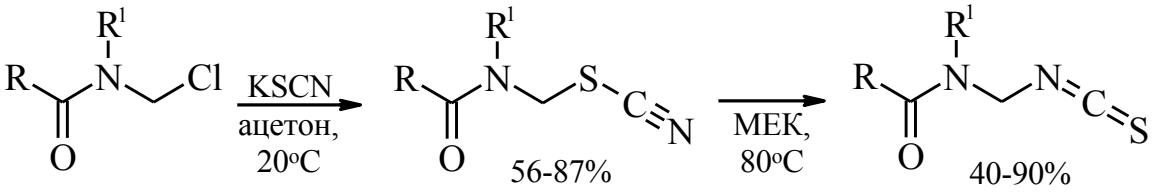
[*CPCM*-B3LYP/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-311++G(d,p)]

При цьому найбільш стабільною виявилася форма (2.2), тоді як найменш вигідною, згідно розрахунків, є циклічна структура (2.7). Різниця повних енергій цих форм складає 89,4 кДж/моль для газової фази та 98,6 кДж/моль для розчину (CH_3CN). Що стосується нециклічної структури (2.3), то вона виявилася більш енергоємною порівняно з ізомером (2.2).

Виходячи з експериментальних даних та даних квантово-хімічних розрахунків можна припустити, що продукт (2.5) як легко утворюється в реакційній суміші, так і легко руйнується в наслідок своєї відносної термодинамічної нестабільності. Очевидно, що перш за все низька розчинність сполуки (2.5) в ацетонітрилі сприяє зміщенню рівноваги в напрямку утворення заміщеного оксадіазину.

Така циклізація не має близьких аналогій та заслуговує на більш детальне вивчення її особливостей та сфери можливого застосування. Слід зазначити, що складність внутрішньомолекулярних перетворень, що відбуваються в реакційній суміші, може негативно впливати на подальші перетворення за участю ізотіоціанатів (2.2) та суттєво зменшувати виходи кінцевих продуктів реакцій.

При введенні до амідного атома Нітрогену алкільного або арильного замісника циклізація аналогічна перетворенню (2.1)→(2.5) стає неможливою і реакція призводить до утворення лише ациклічних продуктів – тіо- та ізотіоціанатів [64] (Схема 2.8):

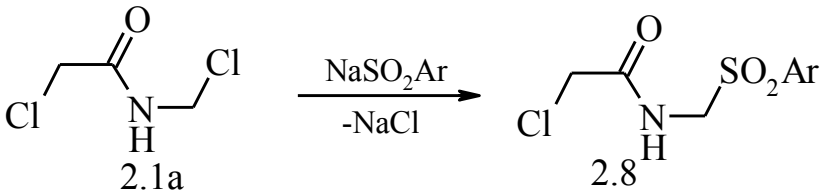


R=Alk; R^1=Alk, Ar

Схема 2.8

2.2 Реакція 2-хлор-N-(арилсульфонілметил)ацетамідів з роданідом натрію

Враховуючи складність взаємодії N-хлорметиламідів карбонових кислот із роданідами лужних металів, як було показано в розділі 2.1, та те, що реакція галогенпохідних з роданідами лужних металів часто супроводжується подальшою циклізацією [34,80], нами була проведена спроба застосувати для таких перетворень легкодоступні 2-хлор-N-(арилсульфонілметил)ацетаміди (2.8), які синтезовані з відповідного 2-хлор-N-(хлорметил)ацетаміду (2.1a) за схемою 2.9:



2.1a 2.8

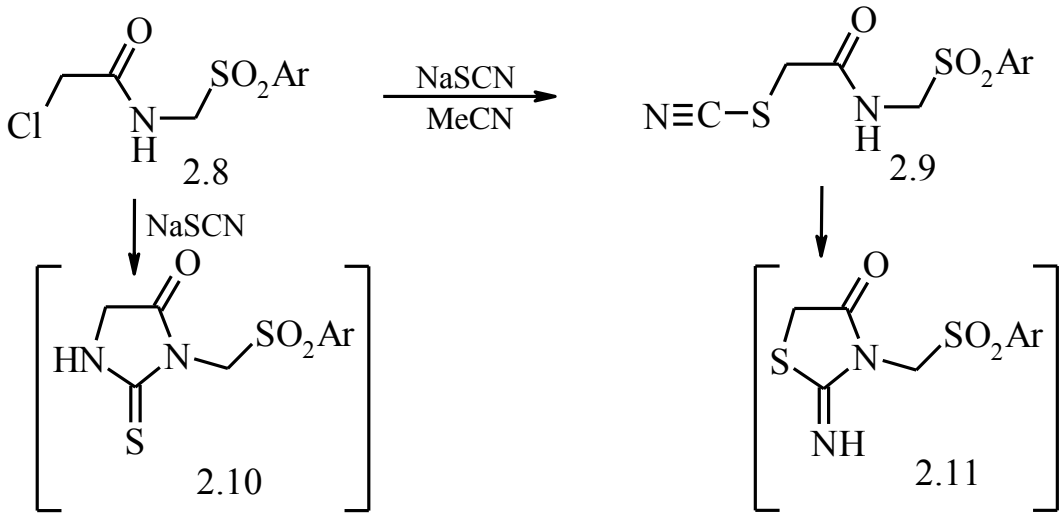
Ar = C_6H_5 (a) 75%, 4-$CH_3C_6H_4$ (b) 62%

Схема 2.9

Атоми хлору в сполуці (2.1a) суттєво розрізняються за своєю активністю, що пояснюється ефектом α-атому (див. розд. 1.1.1 та 1.2.5), тому при реакції з еквімолярною кількістю аренсульфінату натрію сполуки (2.8) утворюються з кількісними виходами.

На жаль реакція сполуки (2.1a) з роданідом натрію проходить більш складно і виділити продукти такого перетворення не вдалося. Можливо, що в цьому випадку реакція все ж таки проходить за обома атомами хлору і одержаний продукт дуже легко полімеризується.

Заміна одного атома хлору на арилсульфонільну групу дозволила провести реакцію з роданідом натрію більш спрямовано. Проте в цій реакції замість утворення очікуваних циклічних сполук (2.10) утворюється лише тіоціанат (2.9) (Схема 2.10):



Ar = C_6H_5 (a) 72%, 4-$CH_3C_6H_4$ (b) 78%

Схема 2.10

Будова сполук (2.9) підтверджена за допомогою ІЧ та ЯМР ^{1}H спектроскопії, а її склад повним елементним аналізом. Так, в ІЧ-спектрі (KBr) продуктів перетворення (2.8)→(2.9) знайдена смуга при 2160 см$^{-1}$, характерна для тіоціанатного угруповання [74], що надійно дозволяє виключити утворення циклічних сполук (2.10) та (2.11).

2.3 Синтез N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот

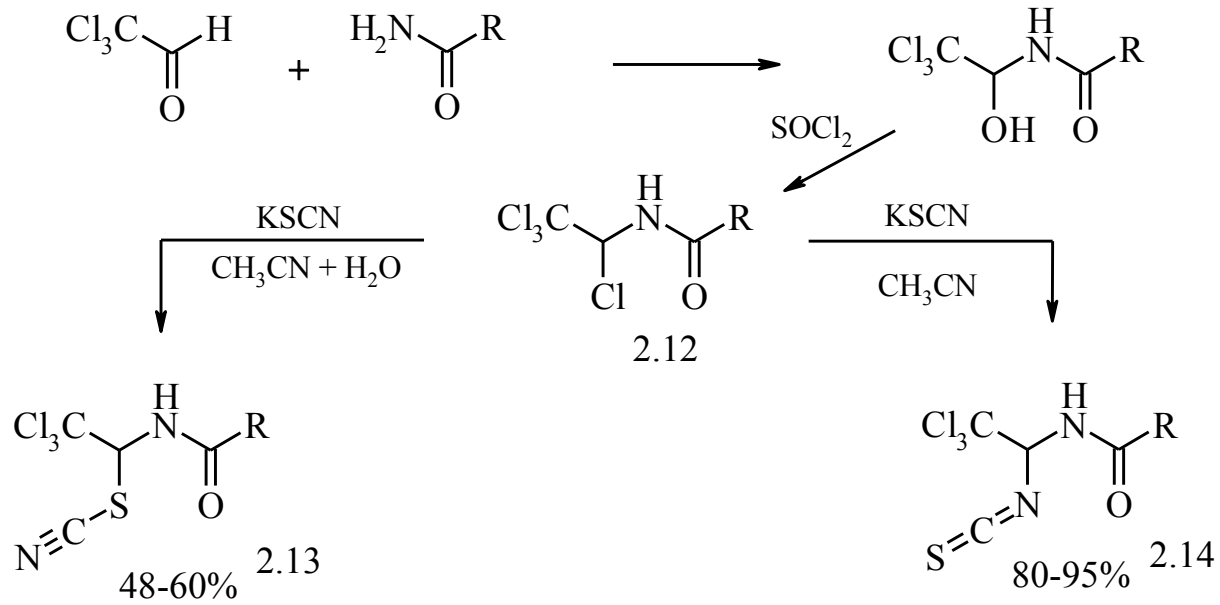
Раніше було показано, що доступні N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)аміди карбонових кислот (2.12), які одержують з "хлоральамідів", легко реагують з роданідами лужних металів і в залежності від умов проведення реакції утворюють відповідні тіоціанати (2.13), якщо у якості розчинника використовують водний діоксан, або ізотіоціанати (2.14) у випадку використання безводного ацетону [34,60,81].

Утворення тіоціанату (2.13) відбувається в умовах орбітального контролю, а ізотіоціанату (2.14) − в умовах зарядового контролю. Вода, або інший протонний розчинник, при їх наявності в реакційній суміші, ефективно сольватують ізотіоціанат аніон, що призводе до атаки на нуклеофільний центр не атомом Нітрогену, а альтернативним атомом Сульфуру. Тобто наявність води сприяє утворенню побічного продукту – тіоціанату (2.13).

В залежності від своїх електронодонорних та акцепторних властивостей і стеричного впливу, природа замісника R може суттєво впливати на проходження деяких реакцій за участю амідного фрагменту (див. розд. 3), у зв’язку з цим нами було значно розширене коло синтезованих сполук (2.14) та вдосконалено методики їх синтезу. Показано, що з препаративної точки зору краще використовувати безводний ацетонітрил замість ацетону, оскільки це призводить до селективного утворення ізотіоціанатів (2.14), та позначається на суттєвому збільшенні виходів кінцевих продуктів перетворення (2.12)→(2.14) (Схема 2.11).

Крім того, застосування ацетонітрилу в якості розчинника, дозволяє не виділяти сполуки (2.14) з реакційної суміші, а після видалення хлористого калію або натрію безпосередньо використовувати їх розчин для подальших

перетворень, наприклад, для синтезу заміщених тіосечовин та тіосемикарбазидів.



R= $(CH_3)_2CHCH_2$ (a); C_6H_5 (b), 4-$CH_3C_6H_4$ (c),4-$CH_3OC_6H_4$ (d), 4-$NO_2C_6H_4$ (e), 2-BrC_6H_4 (f), 2,4-$Cl_2C_6H_3$ (g).

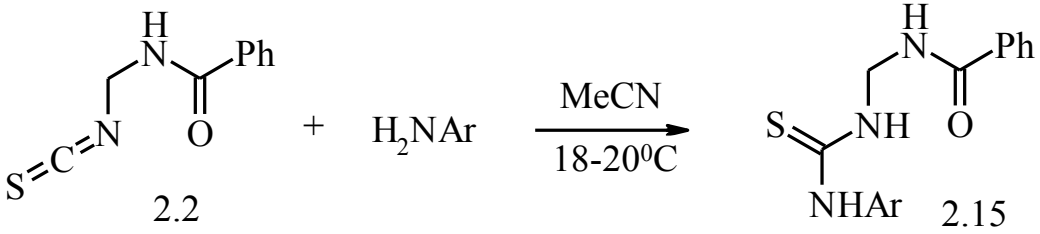
Схема 2.11

На схемі для сполук (2.14) вказані лише замісники, для яких ізотіоціанати були виділені в індивідуальному стані. Сполуки (2.14 a,d-g) одержані вперше. Інші ізотіоціанати з реакційної суміші не виділяли а перетворювали їх у відповідні заміщені тіосечовини та тіосемікарбазиди (див. розд. 2.4 та 2.5).

2.4 Взаємодія N-(1-ізотіоціанатоалкіл)амідів карбонових кислот з амоніаком та амінами

Як і більшість ізотіоціанатів N-(1-ізотіоціанатоалкіл)аміди карбонових кислот легко взаємодіють з різноманітними амінами.

Проте, продукти приєднання амоніаку та аліфатичних амінів до N-ізотіоціанатометилбензаміду отримані не були. При реакції сполуки (2.2) з ароматичними амінами нами були одержані нові заміщені тіосечовини (2.15) (Схема 2.12):



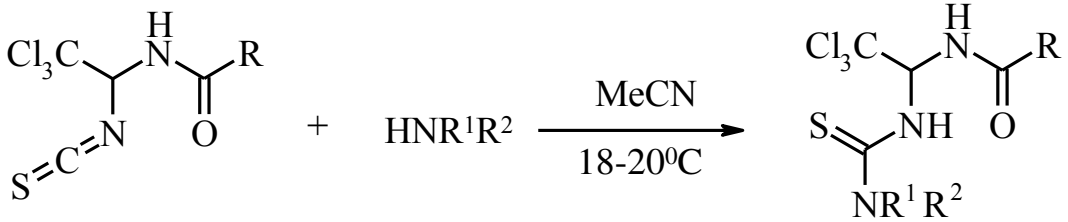
2.2 2.15

Ar= C_6H_5 (a) 23,2%; 4-$CH_3C_6H_5$ (b) 43,3%;
4-$CH_3OC_6H_5$ (c) 27,4%; 4-BrC_6H_5 (d) 25,7%

Схема 2.12

Реакція сполуки (2.2) з аніліном вже проводилася раніше [35].

На відміну від сполуки (2.2) при реакції ізотіоціанатів (2.14) не тільки з ароматичними, а й з первинними та вторинними аліфатичними амінами, із високими виходами, утворюються відповідні заміщені тіосечовини (2.16), як це було показано раніше (Схема 2.13) [34,37-42,60]. Сполуки (2.16) практично кількісно вдається виділити з реакційної суміші, адже перетворення (2.14)→(2.16) проводили, як правило, в ацетонітрилі, в якому більшість з них мало розчинна. Використання нових ізотіоціанатів (2.14) та амінів для перетворення (2.14)→(2.16) дозволило значно розширити коло синтезованих сполук (2.16):



2.14 2.16 83-98%

R = Alk, OAlk, Ar; NR^1R^2 = HNAr, HNHet, $HNCH_2C_6H_5$, $N(CH_2CH_2)_2O$

Схема 2.13

Якщо перетворення (2.14)→(2.16) проводити у такий спосіб, сполуки (2.16) не потребують додаткової очистки і цілком придатні для подальших перетворень (див. розд. 3). Виходи сполук (2.16) при цьому складають до 85-90%.

Крім того нами були проведенні реакції з низькоосновними ароматичними амінами, такими як *о*- і *п*-нітроаніліни, для проходження яких потрібне додаткове нагрівання реакційної суміші. Виходи продуктів (2.16) при цьому значно нижчі ніж при реакції, наприклад, з аніліном та не перевищують 35-40%. Отримані при цьому сполуки потребують додаткової очистки.

Одержати продукт взаємодії сполук (2.14) з метиламіном не вдалося, незважаючи на численні зміни в умовах проведення реакції (водний розчин метиламіну, розчин метиламіну в ацетонітрилі тощо).

Зазвичай представники сполук (2.16) мають порівняно високу температуру плавлення та плавляться з розкладом.

Будова заміщених тіосечовин (2.16) підтверджена даними ІЧ, ЯМР ^{1}H, ЯМР ^{13}C спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C сигнал Карбону угруповання NHCHNH знаходиться при 70-71 м.ч., Карбону трихлорметильної групи – 101-102 м.ч., а в області 180-182 м.ч. знайдений сигнал Карбону тіокарбонільного фрагменту.

На відміну від ізотіоціанатів (2.14), які приєднують еквімолярну кількість ароматичного або аліфатичного аміну, тіоціанати (2.13) реагують з амінами з розщепленням зв'язку C−S.

Наприклад, при реакції тіоціанату (2.13c) з надлишком морфоліну утворюється продукт N-амідоалкілування (2.17), будова якого не викликає сумніву, адже його легко можна одержати з 4-метил-N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)бензаміду (Схема 2.14), тому перетворення (2.13c)→(2.17) не представляє інтерес з препаративної точки зору.

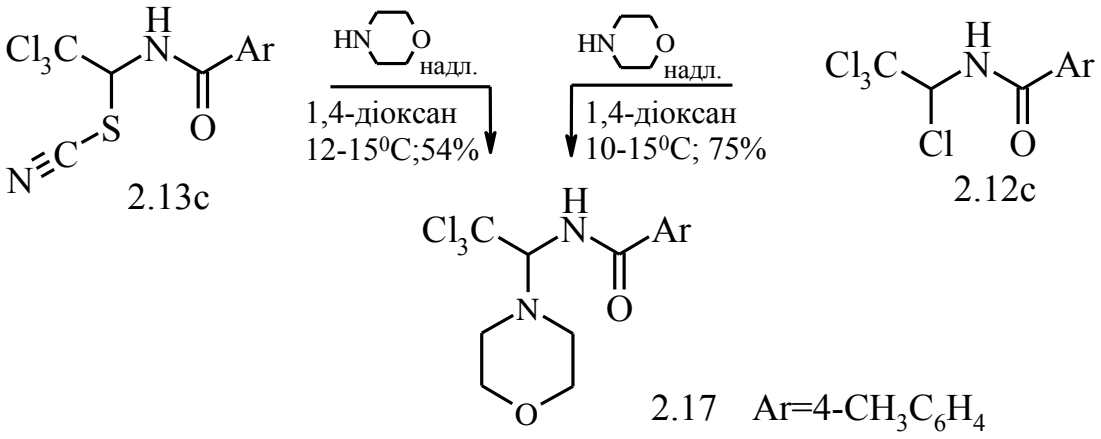


Схема 2.14

Здавалось, що заміщені ізотіоціанати (2.14) повинні б були реагувати з амоніаком із утворенням монозаміщених тіосечовин (2.19). Наприклад, близькі аналоги сполук (2.14) з імідоетерним угрупованням (1.59) реагують саме так, приєднуючи еквівалентну кількість амоніаку і утворюючи відповідні монозаміщені тіосечовини (див. розд. 1.2.5). Але, як виявилося, сполуки (2.14) реагують із амоніаком більш складно. Раніше, на двох прикладах, авторами роботи [60] було показано, що реакція ізотіаціанатів (2.14) з амоніаком не призводить до утворення очікуваних монозаміщених тіосечовин (2.19) і що в цьому перетворенні утворюються симетричні тіосечовини (2.20) [60] (Схема 2.15):

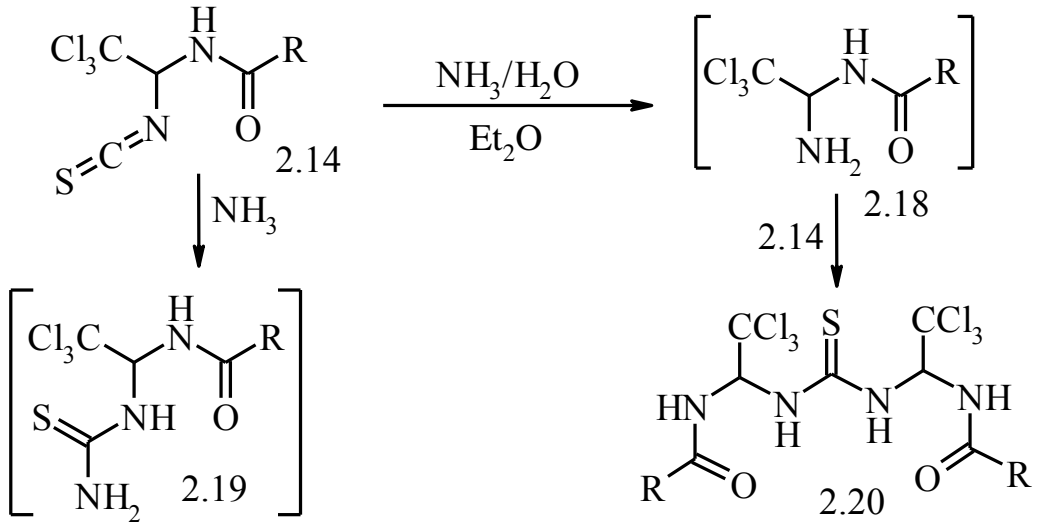


Схема 2.15

Авторами роботи [60] при дослідженні цієї реакції, було зроблено припущення про можливість утворення проміжних сполук (2.18), які далі реагують ще з однією молекулою ізотіоціанату (2.14). Очевидно, що ізотіоціанатне угруповання не може відігравати роль псевдогалоїду, по аналогії з перетворенням (2.13c)→(2.17), а утворення сполук (2.18) відбувається через проміжну тіокарбамінову кислоту [82] (Схема 2.16):

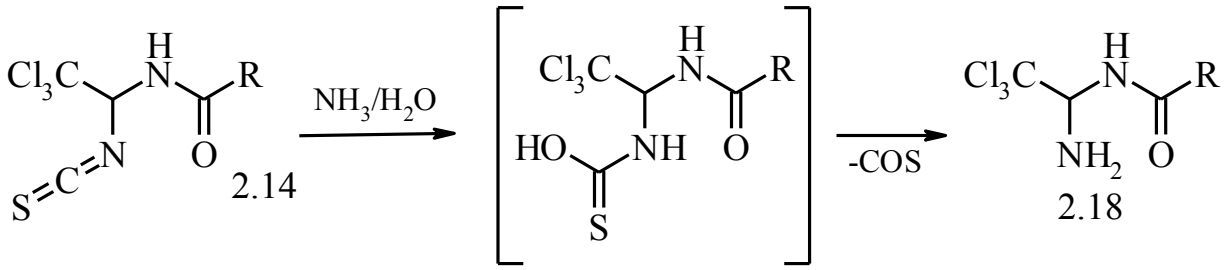
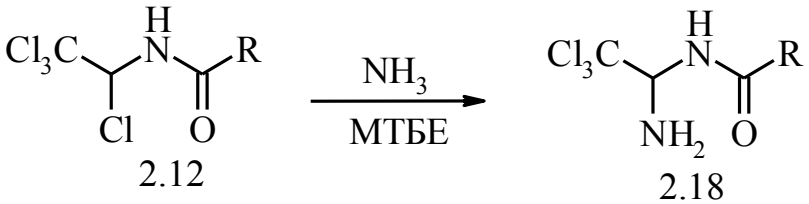


Схема 2.16

Синтез сполук (2.18) наведено в роботів [23], нами було вдосконалено методику їх синтезу. Так, використання метил-*трет*-бутиловогоетеру в двофазній системі етер–водний розчин амоніаку, замість диетиловогоетеру, дозволяє отримувати кінцеві продукти з кращими виходами та більш високого ступеню чистоти (Схема 2.17):

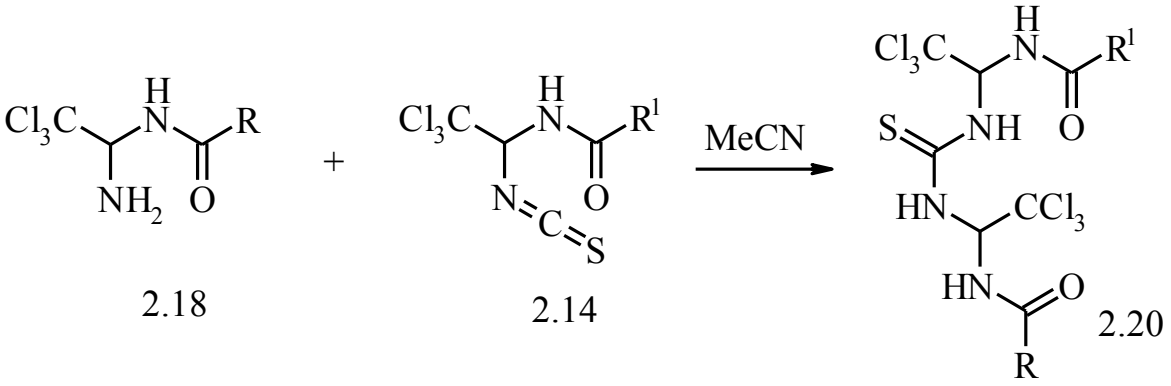


R = C_6H_5 (a) 85%; 4-$CH_3C_6H_4$ (b) 90%

Схема 2.17

На основі отриманих амінопохідних (2.18) нами успішно були синтезовані біспродукти (2.20). Таке перетворення є значно більш загальним підходом до синтезу заміщених тіосечовин (2.20) ніж описане в роботі [60],

оскільки дає можливість синтезувати не тільки симетричні, а ще й несиметричні сполуки (2.20) із значно більш кращими виходами (Схема 2.18):

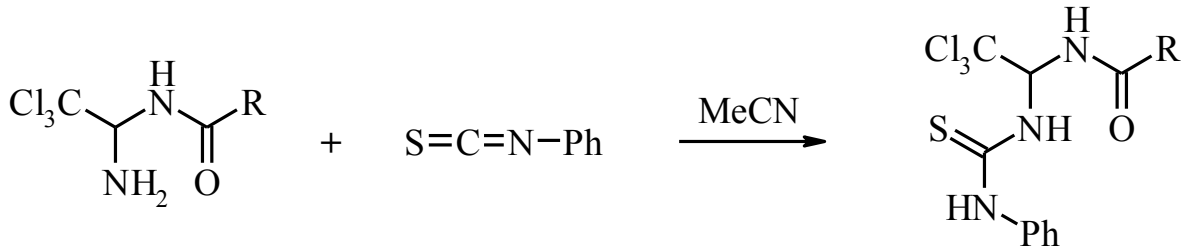


2.18 2.14 2.20

$R = C_6H_5$, $R^1 = (CH_3)_2CHCH_2$ (a) 89,2%; $R = R^1 = C_6H_5$ (b) 93,3%;
$R = C_6H_5$, $R^1 =$ 4-$CH_3C_6H_5$(c) 87,4%; $R = R^1 =$ 4-$CH_3C_6H_5$(d) 91,7%

Схема 2.18

Сполуки (2.18) легко взаємодіють і з іншими ізотіоціанатами (фенілізотіоціанат тощо) з утворенням заміщених тіосечовин (2.16) (Схема 2.19), втім такий підхід не представляє практичний інтерес, оскільки перетворення (2.14)→(2.16) є більш загальним, оскільки більшість складних арил(алкіл)ізотіоціанатів є важкодоступними.

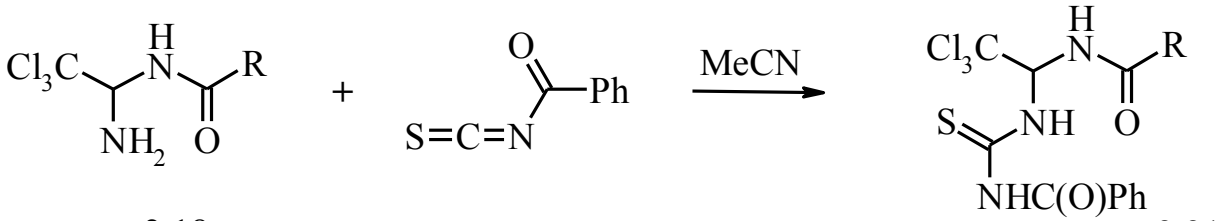


2.18 2.16

$R = C_6H_5$ (a); 4-$CH_3C_6H_4$ (b)

Схема 2.19

Проте, в деяких випадках, такий підхід виявився унікальним. Так, наприклад, при взаємодії сполук (2.18) з бензоїлізотіоціанатом утворюються ацильовані тіосечовини (2.21), за схемою 2.20:



2.18 2.21

R = C_6H_5 (a) 96%; 4-$CH_3C_6H_4$ (b) 98%

Схема 2.20

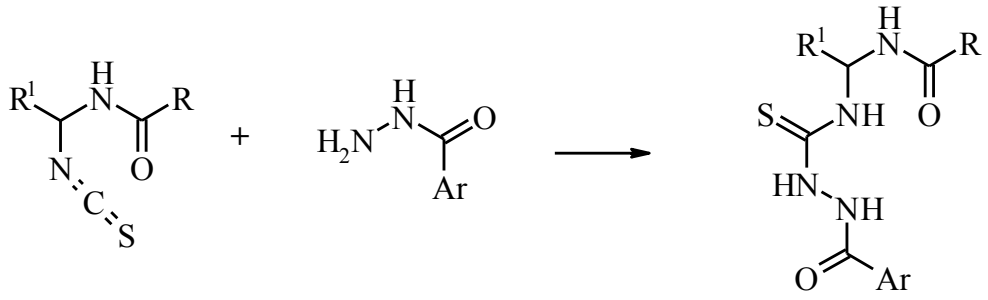
Здійснити синтез сполук (2.21) іншим шляхом складно, оскільки заміщені ізотіоціанати (2.14) з амідами карбонових кислот у звичайних умовах не реагують, а використання основ небажане через наявність трихлометильного угрупованя, що як правило, призводить до сильного осмолення реакційної суміші.

2.5 Взаємодія N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів із гідразидами карбонових кислот

При обробці сполук (2.14) гідразином, навіть у м'яких умовах, виділити очікувані заміщені тіосемікарбазиди не вдалося. Очевидно, що в цьому випадку, як і при реакції ізотіоціанатів (2.14) з амоніаком проходить не розщеплення зв'язку C–N в амідоалкілуючому реагенті, а побічні процеси, які призводять до утворення складної суміші продуктів реакції.

Проте, ізотіоціанати (2.14), як і більшість більш простих ізотіоціанатів, легко взаємодіють із гідразидами карбонових кислот з утворенням із

високими виходами відповідних заміщених тіосемікарбазидів (2.22) та (2.23) (Схема 2.21).



2.14 2.22, 2.23

R^1= H (2.22), 60-73%:
R= C_6H_5, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (a); R= C_6H_5, Ar= 4-$CH_3OC_6H_4$ (b); R= C_6H_5, Ar= 3-BrC_6H_4 (c); R= C_6H_5, Ar= 4-Py (d).
R^1= CCl_3 (2.23), 58-97%:
R= C_6H_5, Ar= C_6H_5 (a), R= C_6H_5, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (b); R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (c); R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= C_6H_5 (d); R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= 2-$NO_2C_6H_4$ (e); R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= 4-$NO_2C_6H_4$ (f); R= 2,4-$Cl_2C_6H_3$, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (g).

Схема 2.21

Зазвичай перетворення (2.14)→(2.22) та (2.14)→(2.23) проводили при кип'ятінні в ацетонітрилі та етанолі, відповідно, що дозволяє одержати заміщені тіосемікарбазиди (2.22) та (2.23) достатньої чистоти для використання їх у подальших гетероциклізаціях. В реакції з гідразидами карбонових кислот сполуки (2.14, R^1=H) були введені нами вперше. А коло синтезованих сполук (2.23) значно розширено.

2.6 Експериментальна частина

Температуру плавлення визначали у відкритих капілярах і не корегували. ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на приладах Specord 75 IR та Spectrum BX II в таблетках KBr, спектри ЯМР ^{1}H вимірювали на

спектрометрах Varian Gemini 200 та Varian VXR-400, а спектри ЯМР ^{13}C - на спектрометрі Varian VXR-400 стандарт - ТМС. Мас-спектри електронного удару – на приладах Kratos MS 890 та Varian1200L, із безпосереднім введенням зразку в джерело іонів при температурі іонізаційної камери 180–250°С, енергія іонізації електронів – 70 еВ. Спектри FAB на приладі VG7070, десорбція іонів, із розчину зразків у *мета*-нітробензиловому спирті, проводилася пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ. Контроль за ходом реакцій і індивідуальністю отриманих сполук проводили методом ТШХ (Silufol УФ-254).

Конденсацію амідів карбонових кислот з формальдегідом та хлоралем проводили за методиками наведеними в [1].

N-Хлорметилбензамід (2.1b) та його аналог 2-хлор-N-(хлорметил)-ацетамід (2.1a), одержували з відповідних метилольних похідних при дії на них хлористого тіонілу або пентахлориду фосфору в чотирихлористому вуглеці за методикою, яка детально описана в монографії [1].

N-(1-Ізотіоціанатометил)бензамід (2.2). До розчину 1,7 г (10 ммоль) сполуки (2.1b) в 20-25 мл безводного ацетонітрилу додавали розчин 1 г (10,5 ммоль) роданіду калія в 10-12 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували 5 хв. залишали на 40-45 хв., осад хлориду калію відфільтровували і промивали 2х5 мл ацетонітрилу. Розчин сполуки (2.2) в ацетонітрилі використовували для подальших перетворень. В розчині сполука (2.2) знаходиться в рівновазі із своїм ізомером (2.3). ІЧ-спектр реакційної суміші після видалення розчинника, тонкий шар, ν, $см^{-1}$: 1651, 1658 (C=O), 2068 (N=C=S), 2143(–S–C≡N), 3290, 3312 (NH).

N-((Бензоїламіно)етил)-N,N-діетилетанамоній тіоціанат (2.4). До реакційної суміші при одержанні N-(1-ізотіоціанатометил)бензаміду (див. вище) після відфільтровування хлористого калію додавали 0,75 мл (11 ммоль) триетиламіну, осад, що утворився відфільтровували, промивали ацетонітрилом (2х5 мл) та висушували. Вихід сполуки (2.4) 38% (1,23 г). $Т_{пл.}$=140-142°С. Знайдено, %: S 10.98. $C_{15}H_{23}N_3OS$. Обчислено, %: S 10.93.

Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (2.4) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 1.25т (9H, $3CH_3$, J=6,40 Гц), 3.20к (6H, $3CH_2$, J=6,40 Гц), 4.72к (2H, CH_2, J=7,32 Гц) 7.48-7.95м (5H, C_6H_5), 9.37т (1H, NH, J=7,32 Гц).

3,4-Дигідро-6-феніл-2H-1,3,5-оксадіазин-2-тіон (2.5). До розчину 1,7 г (10 ммоль) сполуки (2.1) в 20-25 мл безводного ацетонітрилу додавали розчин 1 г (10,5 ммоль) роданіду калію в 10 мл безводного ацетонітрилу. Суміш перемішували 5 хв. і залишали на 2-3 год при 20-25°С, осад хлористого калію відфільтровували та промивали ацетонітрилом (2×5 мл), фільтрат залишали на 48 год при 20-25°С. Яскраво-жовтий осад, що випав, відфільтровували та перекристалізовували з нітрометану. Вихід сполуки (2.5) складає 45% (0,87 г), $T_{пл.}$=154-156°С. Знайдено, %: C 56.25, H 4.17, N 14.60, S 16.62. $C_9H_8N_2OS$. Обчислено, %: C 56.23, H 4.19, N 14.57, S 16.68. Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (2.5) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 5.16-5.22м (4H, $2CH_2$), 7.42-7.90м (10H, $2C_6H_5$), 9.33т (1H, NH, J=5,1 Гц), 10.59т (1H, NH, J=5,1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C сполуки (2.5) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 40.72 (CH_2), 46.55 (CH_2), 127.25, 127.36, 127.85, 131.15, 133.32 ($C_{аром.}$), 166.40, 166.88 (2C=N), 168.52 (C=O), 192.96 (C=S).

Мас-спектр сполуки (2.5) (ЕУ), m/z (I, %): 192 (0.7) $[M]^+$, 177 (5.2), 149 (3.1), 135 (15.9), 134 (89.4) $[PhC(O)NH=CH_2]^+$, 121 (7.4) $[PhC(O)NH_2]^+$, 106 (16.1), 105 (100) $[PhC(O)]^+$, 85 (2.0), 77 (97.4) $[Ph]^+$, 59 (85.6) $[HSCN]^+$, 51 (51.9), 50 (17.9), 44 (21.0).

2-Хлор-N-(тозилметил)ацетамід (2.8b). Суміш 1,42 г (10 ммоль) 2-хлор-N-(хлорметил)ацетаміду (2.1a), 1,96 г (11 ммоль) тозилату натрію та 20-25 мл безводного ацетону кип’ятили протягом однієї години, суміш охолоджували до 20-25°С, осад хлористого натрію відфільтровували, розчинник вилучали у вакуумі. До залишку додавали 25-30 мл гексану, залишали на 2 години, осад відфільтровували і перекристалізовували. Одержували 1,62 г сполуки (2.8b), вихід 62%, $T_{пл.}$=127-128°С (бензол). Знайдено, %: Cl 13.63, S 12.46. $C_{10}H_{12}ClNO_3S$. Обчислено, %: Cl 13.55, S 12.25. ІЧ-спектр сполуки (2.8b), ν, $см^{-1}$, (KBr): 1150, 1320 (SO_2), 1670 (C=O),

3320 ($NH_{асоц.}$). Аналогічну методику використовували для синтезу 2-хлор-N-(фенілсульфонілметил)ацетаміду (2.8a). Вихід сполуки (2.8a) складає 75% (1,86 г). $T_{пл.}$=141-142°C (етанол). Знайдено, %: S 13.01. $C_9H_{10}ClNO_3S$. Обчислено, %: S 12.94. ІЧ-спектр сполуки (2.8a), ν, $см^{-1}$, (KBr): 1155, 1310 (SO_2), 1660 (C=O), 3300 ($NH_{асоц.}$).

2-Тіоціанато-N-(тозилметил)ацетамід (2.9b). Суміш 2,62 г (10 ммоль) сполуки (2.8b), 0,81 г (10 ммоль) роданіду натрію та 20-25 мл безводного ацетонітрилу кип'ятили протягом п'яти хвилини, суміш охолоджували до 20-25°C, залишали на 1 год, осад хлористого натрію відфільтровували, з фільтрату розчинник вилучали у вакуумі. Залишок обробляли водою, залишали на 2 доби при 20-25°C, осад відфільтровували і висушували над пентаоксидом фосфору. Вихід сполуки (2.9b) складає 78% (2,22 г). $T_{пл.}$=126-128°C (MeOH). Знайдено, %: C 46.29, H 4.20, N 9.98, S 22.46. $C_{11}H_{12}N_2O_3S_2$. Обчислено, %: C 46.46, H 4.25, N 9.85, S 22.55. ІЧ-спектр сполуки (2.9b), ν, $см^{-1}$, (KBr): 1155, 1330 (SO_2), 1660 (C=O), 2155 (S–C≡N), 3280 ($NH_{асоц.}$). Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (2.9b) ($ДМСОd_6$), δ, м.ч.: 2.39с (3H, CH_3), 3.84с (2H, $SCH_2C(O)$), 4.72д (2H, CH_2SO_2, J=6,5 Гц), 7.42д, 7.72д (4H, C_6H_4, J=7,4), 9.33т (1H, NH, J=6,5 Гц). За аналогічною методикою синтезували 2-тіоціанато-N-(фенілсульфонілметил)ацетамід (2.9a). Вихід сполуки (2.9a) складає 72% (1,95 г). $T_{пл.}$=147-149°C (етанол). Знайдено, %: S 23.56. $C_{10}H_{10}N_2O_3S_2$. Обчислено, %: S 23.72. ІЧ-спектр сполуки (2.9a), ν, $см^{-1}$, (KBr): 1155, 1310 (SO_2), 1650 (C=O), 2150 (S–C≡N), 3310 ($NH_{асоц.}$). Спектр ЯМР^{1}H сполуки (2.9a) ($ДМСОd_6$), δ, м.ч.: 3.80с (2H, $SCH_2C(O)$), 4.77д (2H, $HN\underline{CH_2}SO_2$, J=6,5 Гц), 7.21-7.40м (3H, $H_{аром}$), 7.77-7.92 (2H, $H_{аром}$), 9.50 (1H, NH, J=6,5 Гц).

Необхідні для подальших перетворень ***N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)-аміди карбонових кислот (бензойної, п-толуїлової тощо) (2.12)*** - отримували з відповідних "хлоральамідів" при дії на них хлористого тіонілу або пентахлориду фосфору у безводному бензолі, толуолі або CCl_4 за

методикою наведеною в монографії [1]. Виходи сполук (2.12) практично кількісні.

4-Метил-N-(1-тіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.13c). До розчину 3,0 г (10 ммоль) 4-метил-N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)бензаміду (2.12c) в 15 мл ацетонітрилу додавали розчин 1,0 г (10,5 ммоль) роданіду калію в 4 мл води. Суміш перемішували 1 год при 20-25°С, осад, що утворився відфільтровували, ретельно промивали водою і висушували над пентаоксидом фосфору. Вихід сполуки (2.13c) складає 48% (1,55 г). $T_{пл.}$=105-106°С (гексан). Знайдено, %: Cl 32.66, S 9.85. $C_{11}H_9Cl_3N_2OS$. Обчислено, %: Cl 32.86, S 9.91. ІЧ-спектр сполуки (2.13c), ν, $см^{-1}$, (KBr): 1645 (C=O), 2160 (S–C≡N) 3300 ($NH_{асоц.}$).

N-(1-Ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.14b) та 4-метил-N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.14c) одержували за методиками описаними в роботі [60].

3-Метил-N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бутанамід (2.14a) отримували за методикою аналогічною для сполук (2.14b) та (2.14c).

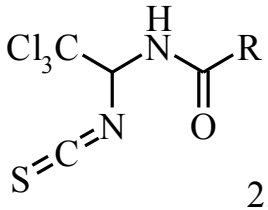
4-Метокси-N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.14d). До розчину 3,1 г (10 ммоль) 4-метокси-N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)бензаміду (2.12d) в 25 мл безводного ацетонітрилу додавали розчин 1,0 г (10,5 ммоль) роданіду калію в 10-15 мл безводного ацетонітрилу. Суміш перемішували 10-15 хв. і залишали на 10-12 годин, при 20-25°С, осад KCl відфільтровували, промивали ацетонітрилом (2x5 мл), з фільтрату у вакуумі вилучали розчинник, не нагріваючи суміш вище 40-45°С. Залишок обробляли гексаном, осад відфільтровували і перекристалізовували. Аналогічну методику використовували для синтезу 4-нітро-N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензаміду (2.14e) та 2-бром-N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.14f).

2,4-Дихлор-N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.14g). До розчину 3,8 г (10 ммоль) 2,4-дихлор-N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)бензаміду (2.12f) в 30 мл безводного ацетонітрилу додавали розчин 1,0 г (10,5 ммоль

роданіду калію в 15 мл безводного ацетонітрилу. Суміш перемішували 10-15 хв. і залишали на 10-12 год при 20-25°С, осад відфільтровували і промивали 3×20 мл води, залишок висушували над пентаоксидом фосфору і перекристалізовували з етанолу. З фільтрату під вакуумом вилучали розчинник, не нагріваючи суміш вище 40-45°С, і одержували додаткову кількість сполуки (2.14f). Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу нових N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот (2.14) наведені в таблиці 2.1, а їх ІЧ-спектри в таблиці 2.2.

N-((3-Арилтіоуреїдо)метил)бензаміди (2.15). Спочатку одержували N-(1-ізотіоціанатометил)бензамід (2.2) (див. вище). До реакційної суміші додавали еквімолярну кількість відповідного аміну. Суміш перемішували 5 хв. та залишали на 24 години при температурі 20-25°С, осад відфільтровували і висушували. Додаткову кількість сполук одержували з фільтрату після вилучення розчинника у вакуумі. Вихід сполуки (2.15a, Ar=C_6H_5) 23,2%. $T_{пл.}$=162-164°С (ацетонітрил), R_f=0,38 ($CHCl_3$:ацетон = 3:1). Знайдено, %: N 14.63, S 11.05. $C_{15}H_{15}N_3OS$. Обчислено, %: N 14.72, S 11.24. Вихід сполуки (2.15b, Ar=4-$CH_3C_6H_5$) 43,3 %. $T_{пл.}$=167-168°С (ацетонітрил), R_f=0,42 ($CHCl_3$:ацетон = 3:1). Знайдено, %: N 14.14, S 10.70. $C_{16}H_{17}N_3OS$. Обчислено, %: N 14.03, S 10.71. Вихід сполуки (2.15c, Ar=4-$CH_3OC_6H_5$) 27,4 %. $T_{пл.}$=166-167°С (ацетонітрил), R_f=0,39 ($CHCl_3$:ацетон = 3:1). Знайдено, %: S 10.25. $C_{16}H_{17}N_3O_2S$. Обчислено, %: S 10.17. Вихід сполуки (2.15d, Ar=4-BrC_6H_5) 25,7%. $T_{пл.}$=120-122°С (ацетонітрил). Знайдено, %: S 8.84. $C_{15}H_{14}BrN_3OS$. Обчислено, %: S 8.80. Дані спектрів ЯМР ^{1}H N-((3-арилтіоуреїдо)метил)бензамідів (2.15) наведені в табл. 2.3.

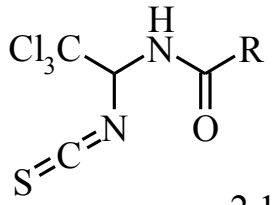
Таблиця 2.1 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)-амідів карбонових кислот (2.14)



2.14

№	R	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
				Cl	N	S		Cl	N	S
2.14a	$(CH_3)_2CHCH_2$	93	$135\text{-}137_{C6H14}$	36.73	9.65	11.09	$C_8H_{11}Cl_3N_2OS$	36.72	9.67	11.07
2.14d	$4\text{-}CH_3OC_6H_4$	85	$142\text{-}143_{C6H14}$	31.33	-	9.46	$C_{11}H_9Cl_3N_2O_2S$	3132	-	9.44
2.14e	$4\text{-}NO_2C_6H_4$	80	$136\text{-}138_{MeCN}$	30.01	-	9.07	$C_{10}H_6Cl_3N_3O_3S$	29.99	-	9.04
2.14f	$2\text{-}BrC_6H_4$	92	$110\text{-}111_{MeCN}$	27.40	7.23	8.22	$C_{10}H_6BrCl_3N_2OS$	27.38	7.21	8.25
2.14g	$2,4\text{-}Cl_2C_6H_3$	95	$98\text{-}100_{EtOH}$	46.85	7.38	8.46	$C_{10}H_5Cl_5N_2OS$	46.83	7.40	8.47

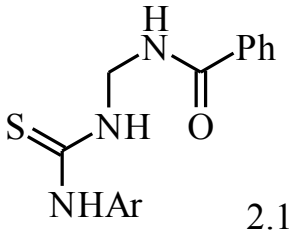
Таблиця 2.2 - ІЧ-спектри N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот (2.14)



2.14

№	R	Смуги поглинань характеристичних груп, ν, $см^{-1}$ (KBr)		
		C=O	N=C=S	N−H
2.14a	$(CH_3)_2CHCH_2$	1650	2045	3260
2.14d	4-$CH_3OC_6H_4$	1645	2040	3280
2.14e	4-$NO_2C_6H_4$	1645	2050	3270
2.14f	2-BrC_6H_4	1645	2045	3275
2.14g	2,4-$Cl_2C_6H_3$	1650	2055	3260

Таблиця 2.3 - Дані спектрів ЯМР ^{1}H N-((3-арилтіоуреїдо)метил)бензамідів (2.15)



2.15

№	Ar	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.
2.15a	C_6H_5	5.01шс (2H, CH_2), 7.05-7.55м (8H, $H_{аром}$), 7.86-7.92м (2H, $H_{аром}$), 8.24 шс (1H, NH), 9.25 шс (1H, NH), 9.77 шс (1H, NH)
2.15b	4-$CH_3C_6H_4$	2.24с (3H, CH_3), 5.01шс (2H, CH_2), 7.08-7,56м (7H, $H_{аром}$), 7.87-7.91м (2H, $H_{аром}$), 8.15 шс (1H, NH), 9.23 шс (1H, NH), 9.67 шс (1H, NH)
2.15c	4-$CH_3OC_6H_4$	3.82с (3H, OCH_3), 5.00шс (2H, CH_2), 7.11-7,90м (9H, C_6H_5, C_6H_4), 8.17 шс (1H, NH), 9.27 шс (1H, NH), 9.79 шс (1H, NH),
2.15d	4-BrC_6H_4	5.22шс (2H, CH_2), 7.18-7,48м (6H, $H_{аром}$), 7.80-7.90м (3H, $H_{аром}$), 8.45 шс (1H, NH), 9.08 шс (1H, NH), 9.74 шс (1H, NH)

N-(1-(3-Арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.16). До розчину 4 ммоль одного із заміщених ізотіоціанатів (2.16) в 10-12 мл ацетонітрилу додавали еквімолярну кількість відповідного аміну. Суміш перемішували 30 хв. та залишали на 10-12 годин при 20-25°С, осад відфільтровували і висушували. Додаткову кількість сполук (2.16) одержували після вилучення розчинника у вакуумі. Некристалізовані сполуки (2.16) цілком придатні для подальших перетворень. Аналітичні зразки сполук (2.16) перекристалізовували з відповідного розчинника (див. табл. 2.4).

Мас-спектр сполуки (2.16k_2) (FAB), m/z (I, %): 436 (29.9) $[M+H]^+$, 364 (22.8), 279 (15.7), 273 (13.4), 257 (7.1), 245 (7.0), 242 (7.6), 217 (7.9), 205 (9.4), 196 (17.3), 193 (9.4), 171 (7.5), 164 (26.0), 145 (7.1), 139 (100), 130 (17.3), 124 (39.4), 119 (51.2), 111 (17.4), 106 (81.1), 88 (85.8), 76 (81.1), 67 (16.5), 61 (40.1).

Мас-спектр сполуки (2.16k_6) (FAB), m/z (I, %): 466 (20.0) $[M+2H]^+$, 392 (20.0), 180 (24.0), 163 (25.0), 146 (17.0), 138 (100), 119 (16.0), 110 (10.0), 104 (12.0), 88 (10.0), 75 (14.0).

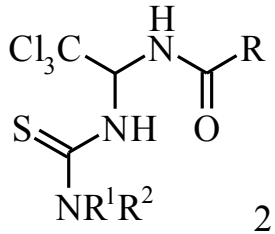
Мас-спектр сполуки (2.16k_7) (FAB), m/z (I, %): 466 (36.9) $[M+H]^+$, 433 (5.0), 394 (34.8), 273 (9.9), 258 (6.4), 242 (11.3), (5.7), 198 (8.5), 182 (20.6), 166 (31.9), 139 (100), 124 (55.3), 120 (55.3), 115 (20.6), 106 (87.9), 94 (19.1), 88 (93.6), 76 (86.5), 67 (19.1), 61 (49.6), 52 (24.8).

Мас-спектр сполуки (2.16k_{10}) (ЕУ), m/z (I, %): 495 (0.6) $[M]^+$, 463 (1.2), 424 (6.8), 286 (8.0), 202 (19.8), 196 (11.7), 191 (5.6), 180 (30.2), 163 (17.3), 153 (25.3), 139 (100), 122 (6.1), 111 (61.7), 102 (7.4), 95 (11.7), 85 (5.6), 75 (32.1), 67 (6.1), 59 (18.5), 51 (21.0), 46 (13.6), 38 (25.9).

Мас-спектр сполуки (2.16k_{13}) (FAB), m/z (I, %): 516 (27.5) $[M+2H]^+$,444 (24.0), 231 (18.0), 205 (13.0), 149 (90.0), 124 (27.5), 120 (40.0), 107 (68.0), 88 (100), 78 (95.5), 61 (57.0).

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу заміщених тіосечовин (2.16) наведені в табл. 2.4. Дані ЯМР ^{1}Н та ЯМР ^{13}С спектроскопії сполук (2.16) представлені, відповідно, в табл. 2.5 та табл. 2.6.

Таблиця 2.4 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.16)



2.16

№	R	NR^1R^2	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C[1)] (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
					Cl	N(S)		Cl	N(S)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.16a	CH_3	2-HOC_6H_4NH	87	196-198$_{MeCN}$	29.91	(8.84)	$C_{11}H_{12}Cl_3N_3O_2S$	29.82	(8.99)
2.16b	C_4H_9	$N(CH_2)_6$	86	175-176$_{EtOH}$	27.38	-	$C_{14}H_{24}Cl_3N_3OS$	27.36	-
2.16c$_1$	$(CH_3)_3C$	C_6H_5NH	94	200-202$_{MeCN}$	27.81	10.97	$C_{14}H_{18}Cl_3N_3OS$	27.79	10.98
2.16c$_2$	$(CH_3)_3C$	4-$CH_3C_6H_4NH$	93	226-227$_{MeCN}$	26.83	-	$C_{15}H_{20}Cl_3N_3OS$	26.81	-
2.16c$_3$	$(CH_3)_3C$	4-ClC_6H_4NH	90	225-226$_{MeCN}$	33.42	(7.67)	$C_{14}H_{17}Cl_4N_3OS$	33.99	(7.69)
2.16d$_1$	$C_2H_5C_6H_4OCH_2$	C_6H_5	93	180-181$_{EtOH}$	23.10	9.13	$C_{19}H_{20}Cl_3N_3O_2S$	23.08	9.12

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.16d_2	$C_2H_5C_6H_4OCH_2$	4-$CH_3C_6H_4NH$	92	182-184$_{EtOH}$	22.38	-	$C_{20}H_{22}Cl_3N_3O_2S$	22.40	-
2.16d_3	$C_2H_5C_6H_4OCH_2$	4-ClC_6H_4NH	91	180-182$_{EtOH}$	28.64	-	$C_{19}H_{19}Cl_4N_3O_2S$	28.63	-
2.16e_1	2,4-$Cl_2C_6H_3OCH_2$	4-$CH_3C_6H_4NH$	94	182-183$_{EtOH}$	34.37	(6.24)	$C_{18}H_{16}Cl_5N_3O_2S$	34.38	(6.22)
2.16e_2	2,4-$Cl_2C_6H_3OCH_2$	2-$CH_3OC_6H_4NH$	94	194-195$_{EtOH}$	33.36	-	$C_{18}H_{16}Cl_5N_3O_3S$	33.34	-
2.16e_3	2,4-$Cl_2C_6H_3OCH_2$	4-IC_6H_4NH	92	185-186$_{EtOH}$	28.24	-	$C_{17}H_{13}Cl_5IN_3O_2S$	28.25	-
2.16e_4	2,4-$Cl_2C_6H_3OCH_2$	$C_{10}H_7NH$	89	206-208$_{EtOH}$	32.15	-	$C_{21}H_{16}Cl_5N_3O_2S$	32.13	-
2.16f	$(C_6H_5)_2CH$	4-аміноантипірин	84	167-168$_{MeCN}$	17.63	(5.35)	$C_{28}H_{26}Cl_3N_5O_2S$	17.64	(5.32)
2.16g_1	C_6H_5	4-$CH_3C_6H_4NH$	91	196-197$_{MeCN}$	25.55	(7.72)	$C_{17}H_{16}Cl_3N_3OS$	25.52	(7.69)
2.16g_2	C_6H_5	2-HOC_6H_4NH	86	190-192$_{MeCN}$	25.42	-	$C_{16}H_{14}Cl_3N_3O_2S$	25.40	-
2.16h	2-$CH_3C_6H_4$	4-аміноантипірин	87	173-175$_{MeCN}$	20.21	(6.11)	$C_{22}H_{22}Cl_3N_5O_2S$	20.19	(6.09)
2.16i_1	4-$CH_3C_6H_4$	2-HOC_6H_4NH	88	168-170$_{MeCN}$	-	9.68	$C_{17}H_{16}Cl_3N_3O_2S$	-	9.71
2.16i_2	4-$CH_3C_6H_4$	4-$CH_3(O)CNHC_6H_4NH$	96	225-227$_{MeCN}$	-	(6.79)	$C_{19}H_{19}Cl_3N_4O_2S$	-	(6.77)
2.16j	2-BrC_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4NH$	88	195-197$_{MeCN}$	20.82	8.23	$C_{17}H_{15}BrCl_3N_3O_2S$	20.79	8.21
2.16k_1	4-ClC_6H_4	$N(CH_2CH_2)_2O$	91	193-194$_{EtOH}$	32.91	-	$C_{14}H_{15}Cl_4N_3O_2S$	32.89	-
2.16k_2	4-ClC_6H_4	C_6H_5NH	98	214-216$_{EtOH}$	32.46	9.60	$C_{16}H_{13}Cl_4N_3OS$	32.44	9.61

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.16k$_3$	4-ClC_6H_4	2-$CH_3C_6H_4$NH	95	212-213$_{MeCN}$	31.42	(7.12)	$C_{17}H_{15}Cl_4N_3OS$	31.43	(7.11)
2.16k$_4$	4-ClC_6H_4	3-$CH_3C_6H_4$NH	94	188-189$_{MeCN}$	31.44	-	$C_{17}H_{15}Cl_4N_3OS$	31.43	-
2.16k$_5$	4-ClC_6H_4	4-$CH_3C_6H_4$NH	98	206-208$_{MeCN}$	31.45	-	$C_{17}H_{15}Cl_4N_3OS$	31.43	-
2.16k$_6$	4-ClC_6H_4	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$NH	85	210-212$_{MeCN}$	30.50	-	$C_{18}H_{17}Cl_4N_3OS$	30.48	-
2.16k$_7$	4-ClC_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4$NH	90	192-194$_{MeCN}$	30.36	(6.84)	$C_{17}H_{15}Cl_4N_3O_2S$	30.35	(6.86)
2.16k$_8$	4-ClC_6H_4	4-$CH_3OC_6H_4$NH	90	198-200$_{MeCN}$	30.37	(6.85)	$C_{17}H_{15}Cl_4N_3O_2S$	30.35	(6.86)
2.16k$_9$	4-ClC_6H_4	4-$C_2H_5OC_6H_4$NH	91	215-216$_{MeCN}$	29.48	8.72	$C_{18}H_{17}Cl_4N_3O_2S$	29.47	8.73
2.16k$_{10}$	4-ClC_6H_4	2,5-$(CH_3O)_2C_6H_3$NH	88	216-218$_{MeCN}$	-	8.43	$C_{18}H_{17}Cl_4N_3O_3S$	-	8.45
2.16k$_{11}$	4-ClC_6H_4	4-$C_2H_5O(O)CC_6H_4$NH	91	205-207$_{MeCN}$	-	8.24	$C_{19}H_{17}Cl_4N_3O_3S$	-	8.25
2.16k$_{12}$	4-ClC_6H_4	4-$CH_3(O)CC_6H_4$NH	94	224-225$_{MeCN}$	-	8.78	$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_2S$	-	8.77
2.16k$_{13}$	4-ClC_6H_4	4-FC_6H_4NH	94	216-218$_{MeCN}$	31.18	-	$C_{16}H_{12}Cl_4FN_3OS$	31.16	-
2.16k$_{14}$	4-ClC_6H_4	4-ClC_6H_4NH	90	208-209$_{MeCN}$	37.62	(6.79)	$C_{16}H_{12}Cl_5N_3OS$	37.59	(6.80)
2.16k$_{15}$	4-ClC_6H_4	3-BrC_6H_4NH	91	215-217$_{MeCN}$	-	8.15	$C_{16}H_{12}BrCl_4N_3OS$	-	8.14
2.16k$_{16}$	4-ClC_6H_4	4-BrC_6H_4NH	90	210-212$_{MeCN}$	-	8.32	$C_{16}H_{12}BrCl_4N_3OS$	-	8.14
2.16k$_{17}$	4-ClC_6H_4	4-IC_6H_4NH	83	216-218$_{MeCN}$	25.20	(5.70)	$C_{16}H_{12}Cl_4IN_3OS$	25.19	(5.69)

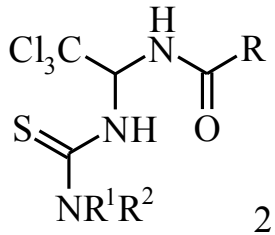
Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2.16k_{18}	4-ClC_6H_4	4-$NO_2C_6H_4NH$	50	213-214$_{MeCN}$	29.43	11.60	$C_{16}H_{12}Cl_4N_4O_3S$	29.41	11.62
2.16k_{19}	4-ClC_6H_4	$C_{10}H_7NH$[2)]	85	195-196$_{MeCN}$	29.13	(6.56)	$C_{20}H_{15}Cl_4N_3OS$	29.11	(6.58)
2.16k_{20}	4-ClC_6H_4	4-аміноантипірин	95	218-220$_{MeCN}$	25.92	-	$C_{21}H_{19}Cl_4N_5O_2S$	25.91	-
2.16l_1	4-FC_6H_4	$N(CH_2CH_2)_2O$	86	104-106$_{EtOH}$	-	(7.74)	$C_{14}H_{15}Cl_3FN_3O_2S$	-	(7.73)
2.16l_2	4-FC_6H_4	4-$C_2H_5OC_6H_4$	83	192-193$_{EtOH}$	22.87	9.06	$C_{18}H_{17}Cl_3FN_3O_2S$	22.88	9.04
2.16l_3	4-FC_6H_4	4-$CH_3C(O)C_6H_4NH$	92	227-229$_{MeCN}$	22.96	(6.94)	$C_{18}H_{15}Cl_3FN_3O_2S$	22.98	(6.93)
2.16m_1	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2-$CH_3OC_6H_4NH$	94	194-196$_{MeCN}$	35.35	8.36	$C_{17}H_{14}Cl_5N_3O_2S$	35.34	8.38
2.16m_2	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2,4-$Cl_2C_6H_3NH$	90	245-246$_{MeCN}$	45.92	7.76	$C_{16}H_{10}Cl_7N_3OS$	45.91	7.77

[1)] – всі сполуки (2.16) плавляться з розкладом;

[2)] 2-нафтиламін.

Таблиця 2.5 - Дані спектрів ЯМР ^{1}H N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.16)



2.16

№	R	NR^1R^2	Спектр ЯМР^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.
1	2	3	4
2.16d_1	4-$C_2H_5C_6H_4OCH_2$	C_6H_5NH	1.13т (3H, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7,66 Гц), 2.47-2.59к (2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7,66 Гц), 4.50-4.67м (2H, CH_2), (6.84-6.91м (2H), 7.08-7.22м (3H), 7.34-7,49м (5H), C_6H_5, C_6H_4, CH), 8.20д (1H, NH, J=9,50 Гц), 8.83д (1H, NH, J=8,70 Гц), 10.36с (1H, NH)
2.16d_2	4-$C_2H_5C_6H_4OCH_2$	4-$CH_3C_6H_4NH$	1.13т (3H, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7,66 Гц), 2.29с (3H, CH_3), 2.48-2.59к (2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7,66 Гц), 4.49-4.66м (2H, CH_2), (6.84-6.91м (2H), 7.08-7.48м (7H), 2 C_6H_4, CH), 8.10д (1H, NH, J=9,70 Гц), 8.82д (1H, NH, J=8,70 Гц), 10.27с (1H, NH)
2.16d_3	4-$C_2H_5C_6H_4OCH_2$	4-ClC_6H_4NH	1.13т (3H, $\underline{CH_3}CH_2$, J=7,66 Гц), 2.48-2.60к (2H, $\underline{CH_2}CH_3$, J=7,66 Гц), 4.53-4.69м (2H, CH_2), (6.84-6,91м (2H), 7.09-7.16м (2H), 7.35-7.56м

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4
			(5H), 2 C_6H_4, CH), 8.43д (1H, NH, J=9,50 Гц), 8.96д (1H, NH, J=8,80 Гц), 9.98с (1H, NH)
2.16e_1	2,4-$Cl_2C_6H_3OCH_2$	4-$CH_3C_6H_4NH$	2.29с (3H, CH_3), 4.68-4.88м (2H, CH_2), 7.02-7.20м (3H), 7.31-7.62м (5H), C_6H_4,C_6H_3, CH), 8.14д (1H, NH, J=9,50 Гц), 8.84д (1H, NH, J=8,70 Гц), 9.76с (1H, NH)
2.16e_3	2,4-$Cl_2C_6H_3OCH_2$	4-IC_6H_4NH	4.69-4.89м (2H, CH_2), 7.02-7.06м (1H, CH), 7.30-7.43м (4H, $H_{аром}$), 7.57-7.74м (3H, $H_{аром}$), 8.35д (1H, NH, J=9,30 Гц), 8.85д (1H, NH, J=8,90 Гц), 10.38с (1H, NH)
2.16f	$(C_6H_5)_2CH$	4-аміноантипірин	2.13с (3H, CH_3), 3.09с (3H, NCH_3), 5.16с (1H, CH), 7.29-7,55м (16H, 3 C_6H_5, N<u>CH</u>N), 8.26д (1H, NH, J=9,50 Гц), 9.29д (1H, NH, J=8,70 Гц), 9.62шс (1H, NH)
2.16h	2-$CH_3C_6H_4$	4-аміноантипірин	2.24с (3H, CH3), 2.43с (3H, <u>CH_3</u>C_6H_4), 3.13 (3H, NCH_3), 7.19-7.47м (10H, C_6H_5, C_6H_4, CH), 8.11шс (1H, NH), 9.02шс (1H, NH), 9.36с (1H, NH)

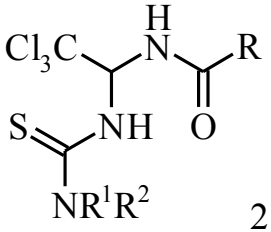
Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4
2.16k_2	4-ClC_6H_4	C_6H_5NH	7.13м (1H, NCHN), 7.31-7.35 (2H, $H_{аром}$), 7.44-7.49м (5H, $H_{аром}$), 7.87-7.93м (3H, $H_{аром}$), 9.01д (1H, NH, J=7,60 Гц), 10.33с (1H, NH)
2.16k_6	4-ClC_6H_4	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3NH$	2.17с (3H, CH_3), 2.29с (3H, CH_3), 7.08-7.15м (3H, 2$H_{аром}$, NCHN), 7.57-7.62м (4H, 3$H_{аром}$, NH), 7.86-7.88д (2H, $H_{аром}$, J=7,32 Гц), 9.81сш (1H, NH), 10.00с (1H, NH)
2.16k_7	4-ClC_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4NH$	3.82с (3H, CH_3), 6.90-7.17м (3H, 2$H_{аром}$, NCHN), 7.49-7.58м (3H, $H_{аром}$), 7.74сш (1H, NH), 7.88-7.90д (2H, $H_{аром}$), 9.21сш (1H, NH), 9.85с (1H, NH)
2.16k_{10}	4-ClC_6H_4	2,5-$(CH_3O)_2C_6H_3NH$	3.69с (3H, CH_3), 3.77с (3H, CH_3), 6.74м (1H, NCHN), 6.97-7.00м (1H, $H_{аром}$), 7.47-7.58м (4H, $H_{аром}$), 7.88-7.90д (2H, $H_{аром}$, J=8,07 Гц), 8.24сш (1H, NH), 9.29с (1H, NH), 9.95с (1H, NH)
2.16k_{13}	4-ClC_6H_4	2-$CH_3O(O)CC_6H_4NH$	3.77с (3H, CH_3), 7.29-7.33м (1H, NCHN), 7.54-7.59м (4H, $H_{аром}$), 7.71-7.73м (1H, $H_{аром}$), 7.84-7.86м (1H, $H_{аром}$), 7.90-7.92д (2H, $H_{аром}$, J=8,07 Гц), 8.53-8.55д (1H, NH, J=9,29 Гц), 9.32-9.34д (1H, NH, J=8,32 Гц), 10.47с (1H, NH)

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4
2.16k_{16}	4-ClC_6H_4	3-BrC_6H_4NH	7.32-7.42м (3H, 2$H_{аром}$, N<u>CH</u>N), 7.50-7.55т (1H, $H_{аром}$, J=8,79 Гц), 7.60-7.62м (2H, $H_{аром}$), 7.88-7.90м (3H, $H_{аром}$), 8.14-8.16д (1H, NH, J=9,76 Гц), 9.22-9.24д (1H, NH, J=7,81 Гц), 10.63с (1H, NH)
2.16l_2	4-FC_6H_4	4-$C_2H_5OC_6H_4$	1.39т (3H, <u>CH_3</u>CH_2, J=7,10 Гц), 4.02к (2H, <u>CH_2</u>CH_3, J=7,10 Гц), 6.84-6.87м (1H, N<u>CH</u>N), 7.14-7.19м (1H, $H_{аром}$), 7.29-8.00м (8H, $H_{аром}$), 8.90д (1H, NH, J=7,50 Гц), 10.07с (1H, NH)
2.16l_3	4-FC_6H_4	4-$CH_3C(O)C_6H_4NH$	2.93с (3H, CH_3), 7.15-7.98м (9H, 2 C_6H_4, CH), 8.19д (1H, NH, J=9,70 Гц), 8.97д (1H, NH, J=8,00 Гц), 10.59с (1H, NH)
2.16m_1	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2-$CH_3OC_6H_4NH$	3.85с (3H, OCH_3), 6.88д (1H, CH), 6.97-7.97м (7H, C_6H_4, C_6H_3), 8.31шс (1H, NH), 9.27д (1H, NH), 9.73с (1H, NH)

Таблиця 2.6 - Дані спектрів ЯМР ^{13}C N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (2.16)



2.16

№	R	NR^1R^2	Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6 + CCl_4), δ, м.ч.,
1	2	3	4
2.16k_2	4-ClC_6H_4	C_6H_5NH	70.25 (CH), 101.84 (CCl_3), 123.03, 124.43, 127.93, 128.32, 129.21, 131.86, 136.82, 138.35 ($C_{аром.}$), 164.13 (C=O), 180.22 (C=S).
2.16k_6	4-ClC_6H_4	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3NH$	17.55, 20.59 ($2CH_3$), 70.36 (CH), 102.02 (CCl_3), 127.05, 127.61, 128.58, 129.33, 129.43, 131.22, 131.28, 131.82, 134.72, 136.85, ($C_{аром.}$), 164.38 (C=O), 181.70 (C=S).
2.16k_7	4-ClC_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4NH$	55.31 (OCH_3), 70.29 (CH), 101.71 (CCl_3), 111.21, 119.65, 126.34, 128.10, 128.87, 129.40, 131.91, 136.71, 152.05 ($C_{аром.}$), 164.41 (C=O), 180.80 (C=S).
2.16k_{10}	4-ClC_6H_4	2,5-$(CH_3O)_2C_6H_3NH$	55.27, 55.91 ($2OCH_3$), 70.24 (CH), 101.59 (CCl_3), 110.92, 112.05, 112.11, 112.18, 128.40, 129.49, 131.93, 136.74, 146.06, 152.35 ($C_{аром.}$), 164.64 (C=O), 180.80 (C=S).

Продовження таблиці 2.6

1	2	3	4
2.16k_{13}	4-ClC_6H_4	2-$CH_3O(O)CC_6H_4NH$	52.13 (OCH_3), 70.47 (CH), 101.53 (CCl_3), 124.35, 125.34, 127.40, 128.41, 129.51, 130.22, 131.95, 132.36, 136.78, 138.77 ($C_{аром.}$), 164.73, 166.11 (2 C=O), 181.96 (C=S).
2.16k_{16}	4-ClC_6H_4	3-BrC_6H_4NH	70.11 (CH), 101.53 (CCl_3), 121.22, 121.83, 125.33, 127.51, 128.55, 129.40, 130.69, 131.76, 136.84, 140.08 ($C_{аром.}$), 164.57 (C=O), 180.44 (C=S)
2.16m_1	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2-$CH_3OC_6H_4NH$	55.27 (OCH_3), 70.07 (CH), 101.17 (CCl_3), 110.84, 119.46, 125.52, 125.64, 126.64, 127.13, 128.89, 130.31, 131.50, 134.44, 134.90, 151.38 ($C_{аром.}$), 164.21 (C=O), 180.82 (C=S).

4-Метил-N-(2,2,2-трихлоро-1-морфоліноетил)бензамід (2.17).

А. До розчину 1,62 г (5 ммоль) тіоціанату (2.13c) в 10-12 мл діоксану додавали при перемішуванні протягом 5 хв. 1 мл (11 ммоль) морфоліну в 3 мл діоксану, суміш перемішували 10 хв. і залишали на 24 години при 20-25°С. Розчинник вилучали у вакуумі, залишок обробляли водою, осад відфільтровували, висушували над пентаоксидом фосфору і перекристалізовували з гексану. Вихід сполуки (2.17) 54% (0,95 г). $T_{пл.}$=102-104°С. Знайдено, %: Cl 30.35. $C_{14}H_{17}Cl_3N_2O_2$. Обчислено, %: Cl 30.24.

Б. До розчину 3,0 г (10 ммоль) N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)аміду *п*-толуїлової кислоти (2.12c) в 20-25 мл діоксану при охолодженні до 12-15°С та перемішуванні додавали протягом 5 хв. 2 мл (22 ммоль) морфоліну в 5 мл діоксану, суміш перемішували 10 хв. і залишали на 12 годин при 20-25°С. Далі реакційну суміш обробляли як описано вище. Вихід сполуки (2.17) 75% (2,65 г). $T_{пл.}$=102-104°С. Проба змішування двох зразків сполуки (2.17), отриманої способами А) та Б), не давала депресії температури плавлення, а їх ІЧ-спектри виявились ідентичними.

ІЧ-спектр сполуки (2.17), ν, $см^{-1}$ (KBr): 1648 (C=O), 3295 (NH).

N-(1-Аміно-2,2,2-трихлоретил)-4-метилбензамід (2.18b). До розчину 1,5 г (5 ммоль) N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)аміду *п*-толуїлової кислоти (2.12c) в 20 мл МТБЕ додавали 7 мл 25%-го водного розчину амоніаку, перемішували на магнітній мішалці 15 хв. Водно-аміачний шар відділяли від етерного на ділильній воронці, етерний шар висушували над сульфатом магнію, розчинник вилучали в вакуумі. Залишок після упарювання – сполука (2.18b) цілком придатна для подальших перетворень. Аналітичний зразок сполуки (2.18b) перекристалізовували із суміші бензол: гексан – 1:1. Вихід сполуки (2.18b) 90% (1.26 г), $T_{пл.}$=110-112°С. Знайдено, %: Cl 37.75, N 9.98. $C_{10}H_{11}Cl_3N_2O$. Обчислено, %: Cl 37.77, N 9.95. ІЧ-спектр сполуки (2.18), ν, $см^{-1}$ (KBr): 1638 (C=O), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.35с (3H, CH_3), 2.80с (2H, NH_2), 5.46д (1H, CH, J=8,42 Гц), 7.29д (J=8,06 Гц), 7.75д (J=8,06 Гц) (4H, C_6H_4), 8.71т (1H, NH, J=8,42 Гц). За аналогічною методикою

отримували N-(1-аміно-2,2,2-трихлоретил)бензамід (2.18a). Вихід сполуки (2.18a) 85% (1,14 г), $T_{пл.}$=98-99°C.

N,N'-Ди(1-n-толілациламіно-2,2,2-трихлоретил)тіокарбамід (2.20d)

А. Сполуку (2.20d) одержували за методикою наведеною в [60]. Вихід сполуки (2.20d) 90,04% після перекристалізації з етанолу. $T_{пл.}$=218-220°C з розкл. Знайдено, %: Cl 35.13, N 9.28, S 5.31. $C_{21}H_{20}Cl_6N_4O_2S$. Обчислено, %: Cl 35.15, N 9.26, S 5.30.

Б. До 10 мл ацетонітрильного розчину 5 ммоль сполуки (2.18b) додавали еквімолярну кількість розчину ізотіоціанату (2.14) в 20 мл ацетонітрилу і перемішували на магнітній мішалці 10 хв. Після того, як почав випадати осад перемішування припинили. Через 18 годин осад, що випав, відфільтровували, промивали ацетонітрилом 2x5 мл. Вихід сполуки (2.20d) 91,7% (2,77 г) після перекристалізації з етанолу. $T_{пл.}$=219-221°C з розкл. Знайдено, %: Cl 35.14, N 9.25, S 5.29. $C_{21}H_{20}Cl_6N_4O_2S$. Обчислено, %: Cl 35.15, N 9.26, S 5.30.

Проба змішування сполук (2.20d) отриманих за методами А та Б не давала температурної депресії.

Сполуки (2.20a-c) одержували за методикою Б. Вихід сполуки (2.20a), 89,2% (2,48 г). $T_{пл.}$=216-218°C з розкл. (ацетонітрил), R_f=0,17 ($CHCl_3$:ацетон = 3:1). Знайдено, %: Cl 38.21, N 10.00, S 5.81. $C_{17}H_{20}Cl_6N_4O_2S$. Обчислено, %: Cl 38.18, N 10.06, S 5.75. Вихід сполуки (2.20b) 93,3 % (2,69 г). $T_{пл.}$=232-234°C з розкл. (ацетонітрил), R_f=0,12 ($CHCl_3$:ацетон = 3:1). Знайдено, %: Cl 36.90, N 9.68, S 5.60. $C_{19}H_{16}Cl_6N_4O_2S$. Обчислено, %: Cl 36.86, N 9.71, S 5.56. Вихід сполуки (2.20c) 87,4 % (2,58 г). $T_{пл.}$=225-227°C (ацетонітрил), R_f=0,13 ($CHCl_3$:ацетон = 3:1). Знайдено, %: S 5.38. $C_{20}H_{18}Cl_6N_4O_2S$. Обчислено, %: S 5.42.

N-(1-n-Толілациламіно-2,2,2-трихлоретил)-N'-фенілацилтіосечовина (2.21b). До 20 мл ацетонітрильного розчину 5 ммоль сполуки (2.18b) додавали еквімолярну кількість ізотіоціанату і залишали на 14 годин. Осад, що випав, відфільтровували, промивали ацетонітрилом і висушували.

Сполука (2.21b), що утворюється не потребує додаткової очистки навіть для аналітичних цілей. Вихід сполуки (2.21b) 98% (2,18 г). $T_{пл.}$=192-194°C. Знайдено, %: Cl 23.89, N 9.46, S 7.20. $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_2S$. Обчислено, %: Cl 23.91, N 9.45, S 7.21. Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (2.21b) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.41с (3H, CH_3), 7.23-8.02м (10H, C_6H_4, C_6H_5, CH), 9.33д (1H, NH), 11.68с (1H, NH), 11.91д (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C сполуки (2.21b) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 21.62 (CH_3), 71.03 (CH), 101.50 (CCl_3), 127.74, 127.92, 128.28, 128.51, 130.20,131.60, 132.68,141.32 ($C_{аром.}$), 165.34, 167.74 (C=O), 181.67 (C=S). Мас-спектр сполуки (2.21b) (FAB), m/z (I, %): 444 (31.5) $[M+H]^+$, 372 (50.5), 311 (6.5), 289 (10.0), 181 (74.5), 165 (7.5), 154 (100.0), 136 (74.5), 130 (19.5), 119 (36.0), 105 (67.0), 89 (41.5), 77 (52.0), 65 (11.5). Вихід сполуки (2.21a) 96% (2,07 г). $T_{пл.}$=198-200°C. Знайдено, %: Cl 24.72, S 7.42. $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O_2S$. Обчислено, %: Cl 24.69, S 7.44.

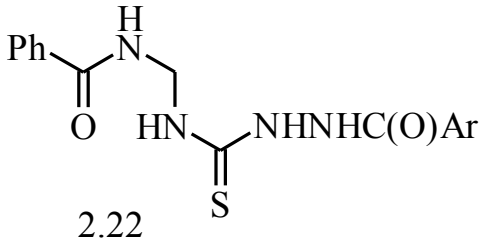
N-(1-(2-Ароїлгідразинокарботіоамідо)метил)бензаміди (2.22)

Спочатку одержували N-(1-ізотіоціанатометил)бензамід (2.2) (див. вище). До реакційної суміші прибавляли еквімолярну кількість відповідного гідразиду карбонової кислоти, попередньо розчиненого в мінімальній кількості ацетонітрилу. Суміш поступово доводили до кипіння і залишали на 24 години, осад що випав відфільтровували, промивали етиловим спиртом і висушували за кімнатної температури 48 годин. Сполуки (2.22) цілком придатні для подальших перетворень без додаткової очистки.

N-(1-(2-Ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди (2.23) До розчину 20 ммоль однієї із сполук (2.14) в 35-40 мл етанолу, прибавляли еквімолярну кількість відповідного гідразиду карбонової кислоти в 10-15 мл етанолу. Суміш доводили до кипіння і залишали на 24 години, осад що випав відфільтровували, промивали 10-12 мл етилового спирту і висушували за кімнатної температури 48 годин. Сполуки (2.23) цілком придатні для подальших перетворень без додаткової очистки.

Виходи, константи та данні елементного аналізу нових сполук (2.22), (2.23) наведені в табл. 2.7, 2.8, а їх спектральні дані представлені в табл. 2.9.

Таблиця 2.7 – Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)метил)бензаміди (2.22)

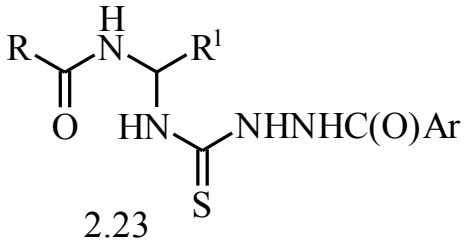


2.22

№	Ar	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C (розчиник для кристалізації)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
				Cl	N(S)		Cl	N(S)
2.22a	4-$CH_3C_6H_4$	60	$118\text{-}120_{EtOH}$	-	16.35	$C_{17}H_{18}N_4O_2S$	-	16.36
2.22b	4-$CH_3OC_6H_4$	65	$160\text{-}161_{MeCN}$	-	15.64	$C_{17}H_{18}N_4O_3S$	-	15.63
2.22c	3-BrC_6H_4	64	$140\text{-}141_{EtOH}$	-	13.78	$C_{16}H_{15}BrN_4O_2S$	-	13.76
2.22d	4-C_5H_4N	73	$225\text{-}227^{1)}{}_{MeCN}$	-	21.24	$C_{15}H_{15}N_5O_2S$	-	21.26

[1)] – сполука (2.22d) плавиться з розкладом.

Таблиця 2.8 – Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди (2.23)

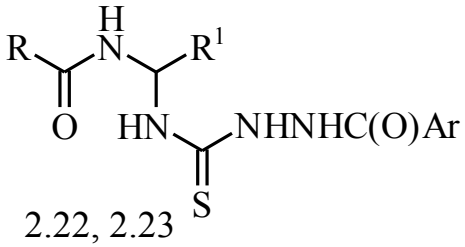


2.23

№	R	R1	Ar	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C (розчин. для крист.)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
						Cl	N(S)		Cl	N(S)
2.23a	C_6H_5	CCl_3	C_6H_5	58	$185\text{-}187_{EtOH}$	23.84	(7.20)	$C_{17}H_{15}Cl_3N_4O_2S$	23.86	(7.19)
2.23b	C_6H_5	CCl_3	$4\text{-}CH_3C_6H_4$	97	$144\text{-}145^{1)}{}_{EtOH}$	-	-	$C_{18}H_{17}Cl_3N_4O_2S$	-	-
2.23f	$4\text{-}CH_3C_6H_4$	CCl_3	$4\text{-}NO_2C_6H_4$	90	$156\text{-}158_{EtOH}$	21.09	13.85	$C_{18}H_{16}Cl_3N_5O_4S$	21.07	13.87
2.23g	$2,4\text{-}Cl_2C_6H_3$	CCl_3	$4\text{-}CH_3C_6H_4$	74,7	$168\text{-}170_{MeCN}$	33.58	10.52	$C_{18}H_{15}Cl_5N_4O_2S$	33.53	10.60

[1)] – Згідно з даними роботи [50] $T_{пл.}$ сполуки (2.23b) 145-147°C.

Таблиця 2.9 – Дані спектрів ЯМР ^{1}H сполук (2.22, 2.23)

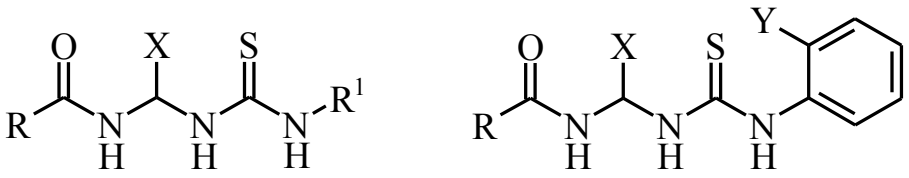


2.22, 2.23

№	R	R'	Ar	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.
2.22b	C_6H_5	H	4-$CH_3OC_6H_4$	3.85с (3H, OCH_3), 5.11м (2H, CH_2), 7.18-8.01м (11H, C_6H_5, C_6H_4, 2NH) 9.88шс (1H, NH), 10.55 шс (1H, NH)
2.23f	4-$CH_3C_6H_4$	CCl_3	4-$NO_2C_6H_4$	2.38с (3H, CH_3), 6.95шс (1H, NCHN), 7.27-7.93м (8H, $2C_6H_4$), 7.88д (1H, NH), 9.02д (1H, NH), 10.11шс (1H, NH), 10.68шс (1H, NH)
2.23g	2,4-$Cl_2C_6H_3$	CCl_3	4-$CH_3C_6H_4$	2.40с (3H, CH_3), (1H, NCHN), 7.07-7.88м (8H, C_6H_4, C_6H_3, NCHN), 8.01д (1H, NH), 8.95д (1H, NH), 10.00 шс (1H, NH), 10.47шс (1H, NH)

РОЗДІЛ 3
СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ N-(1-ІЗОТІОЦІАНАТОАЛКІЛ)АМІДІВ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Завдяки наявності декількох реакційних центрів в реагентах (2.15) і (2.16) та можливості різних комбінацій "нуклеофіл-електрофіл", можливо було б припустити про широке використання таких синтонів для конструювання гетероциклічних систем із завідомим розташуванням гетероатомів в кільці, змінюванні дизайну цих сполук та введенні в бічний ланцюг як фармакофорних угруповань, так і функціональних груп, здатних до подальших хімічних перетворень.



2.15, 2.16

R = Alk, Ar; R^1 = Ar, Het; X = H, CCl_3.
Y = NH_2, OH, SH, COOAlk

Рис. 3.1 – Загальний вигляд N-амідоалкілованих тіосечовин (2.15) та (2.16)

Але не зважаючи на те, що перші представники сполук (2.15) і (2.16) були отримані достатньо давно, вони до недавнього часу так і не застосовувалися для спрямованих гетероциклізацій. Лише нещодавно на їх основі були одержані певні амідоалкіловані похідні конденсованих гетероциклічних систем (див. розд. 1.2.6).

Далі будуть розглянуті нові приклади застосування реагентів (2.15) і (2.16) для одержання певних похідних 1,3,5-оксадіазину і реакції в яких

першочергову роль відіграє замісник в *орто*- положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту, що дало змогу розробити препаративні підходи до синтезу амідоалкілованих похідних бензоксазолу, бензтіазолу, бензимідазолу тощо.

Слід зазначити що багаточисленні спроби одержати похідні 1,3-тіазолу, 1,3-оксазолу або більш складних біциклічних систем на основі реагентів (2.16, X=CCl_3) були невдалими (Схема 3.1):

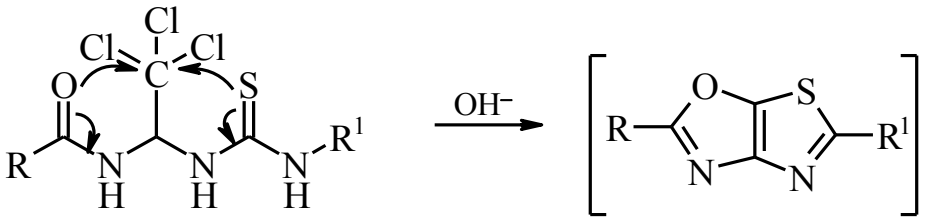


Схема 3.1

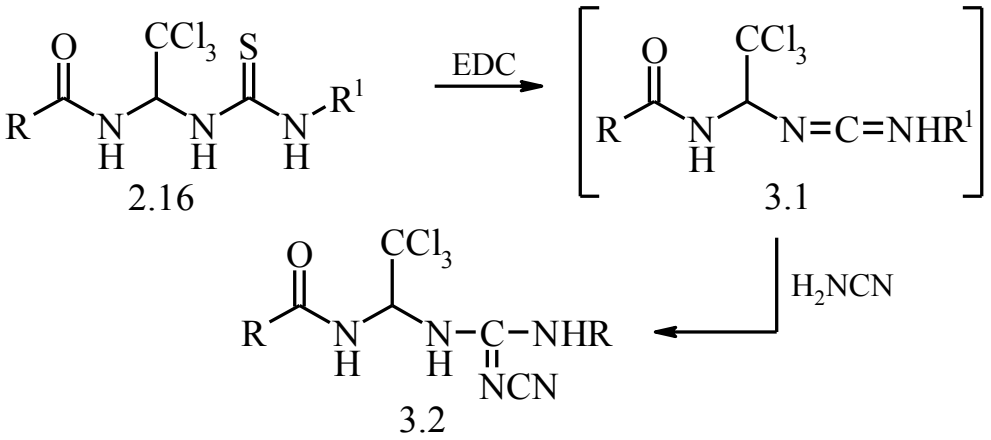
Реакція у присутності основ проходить із осмоленням і виділити кінцеві продукти не вдалося. Цікаво, що в аналогічних умовах, а саме при застосуванні спиртового розчину лугу, менш доступні аналоги реагентів (2.16), в яких замість трихлорметильної групи знаходиться дихлорметильна, реагують цілком направлено і утворюють із прийнятними виходами похідні 3a,6a-дигідрооксазоло[4,5-d]тіазолу [65,66] (див. розд. 1.2.7). Також, синтони з дихлорметильною групою з реагентом Лоусона утворюють похідні 3a,6a-дигідро[1,3]тіазоло[4,5-*d*][1,3]тіазолу [67], проте спроба провести цю реакцію на реагентах (2.16) була невдалою. Але легкодоступні реагенти (2.16) все ж таки вдалося застосувати для направлених гетероциклізацій.

3.1 Одержання похідних 1,3,5-оксадіазину на основі N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів

Заміщені тіосечовини (2.16) витримують дію концентрованої сульфатної кислоти, а при дії $POCl_3$ або P_2O_5 утворюється складна суміш продуктів, які не вдалося розділити.

Було очевидно, що використання звичайних дегідратуючих агентів не призведе до направлених гетероциклізацій.

Авторами роботи [81] описана дія класичного дегідратуючого та дегідросульфуючого реагенту - 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDC) на деякі представники сполук (2.16), а далі взаємодія карбодіімідів (3.1) з ціанамідом у присутності $Ti(OiPr)_4$ з утворенням заміщених ціангуанідинів (3.2) (Схема 3.2):

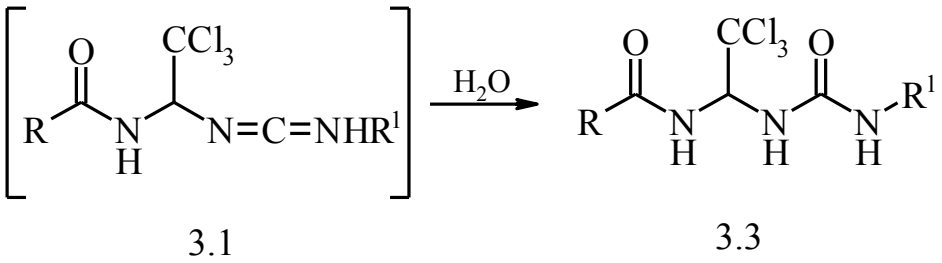


2.16 3.1 3.2

Схема 3.2

Але сполуки (3.1) не були виділені в індивідуальному стані, а з експериментальної частини статті [81] лише можна припустити, що в перетворенні (2.16)→(3.2) приймає участь не карбодіімід (3.1), який утворюється на першій стадії, а продукт його гідролізу – відповідна заміщена

сечовина, яка втім може утворюватися і при гідролізі гетероциклічної системи – похідного 1,3,5-оксадіазину (Схема 3.3).



3.1 3.3

Схема 3.3

Таке припущення базується на проведеному нами детальному досліджені взаємодії реагентів (2.16) з дегідросульфуючими реагентами: HgO та дициклогексилкарбодіімідом (DCC).

Реакція сполук (2.16) з DCC або HgO (в присутності хлориду кальцію) в безводному ацетонітрилі призводить до утворення в якості кінцевих продуктів не карбодіімідів (3.1), а похідних 1,3,5-оксадіазину (Схема 3.4):

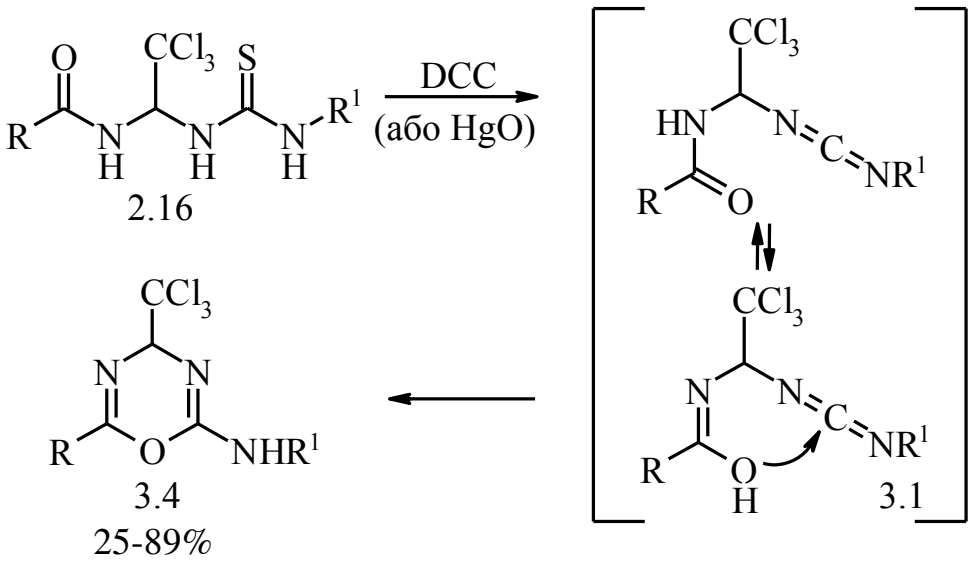


Схема 3.4

В жодному випадку виділити проміжні карбодііміди не вдалося. Структура отриманих гетероциклів (3.4) підтверджена за допомогою

комплексних спектральних досліджень. Так, в спектрах ЯМР ^{1}H вихідних сполук (2.16) сигнал метинового протону біля трихлорметильного угруповання проявляється у вигляді двох дублетів в області 6.7-7.2 м.ч., а в сполуках (3.4) у вигляді синглету в області 5.6-5.7 м.ч., що підтверджує участь в циклізації як ациламінного, так і тіоуреїдного угруповання.

В ІЧ-спектрах сполук (3.4) в області 1725-1735 та 1645-1655 см$^{-1}$ знайдені інтенсивні смуги поглинання, які можна з упевненістю віднести до симетричних і антисиметричних валентних коливань угруповання −N=C−O−C=N− [83], що також підтверджує утворення саме похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину.

Для остаточного встановлення будови сполук (3.4) були проведені рентгеноструктурні дослідження одного з похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину. За даними РСД сполука (3.4*l*) знаходиться в двох конформаціях (А та В) із заселеністю конформерів А та В 85 і 15% (див. додаток 1), відповідно. На рис. 3.2 наведено зображення конформеру А.

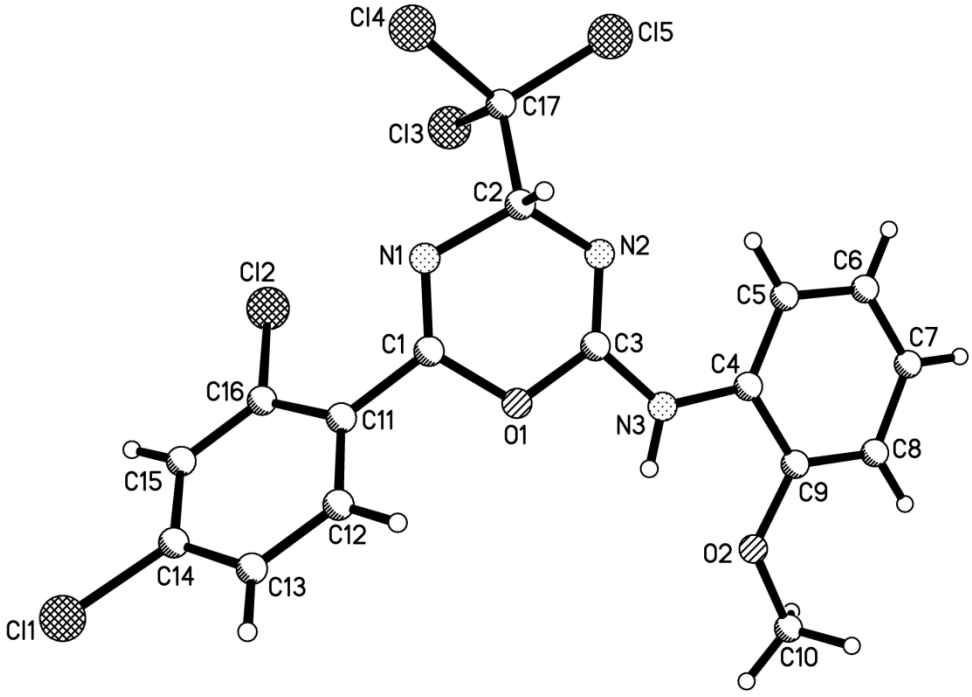


Рис. 3.2 - Загальний вигляд молекули N-(2-метоксифеніл)-6-(2,4-дихлорфеніл)-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміна (3.4*l*) за даними РСД

Частково насичений гетероцикл знаходиться в конформації пласка ванна в конформері А, та в конформації софа – конформер В (параметри складчастості [84]: S = 0.40, Θ = 87.3°, Ψ = 2.7° А та S = 0.28, Θ = 43.0°, Ψ = 5.5° В). Відхилення атомів O(1) та C(2) від середньоквадратичної площини решти атомів цикла в конформері А складають 0.23 Å і 0.28 Å, відповідно. Відхилення атома O(1) в конформері В складає -0.23 Å. Трихлорметильний замісник займає екваторіальне положення та розвернутий таким чином, що зв'язок C(17)-Cl(5) антипаралельний зв'язку N(1)-C(2) (торсійні кути C(1)-N(1)-C(2)-C(17) 147.0(4)° А -113(2)° В, N(1)-C(2)-C(17)-Cl(5) -176.8(3)° А -177(1)° В). Суттєве стеричне відштовхування між атомом Cl(2) дихлорфенільного замісника та атомом N(1) гетероцикла (відстань 3.17 Å в конформері А та 2.95 Å в В при сумі вандерваальсових радіусів [85] 3.40 Å) приводе до повороту ароматичного циклу відносно ендоциклічного подвійного зв'язку N(1)-C(1) (торсійний кут N(1)-C(1)-C(11)-C(16) 52.0(7)° А 25(5)° В). Замісник при атомі N(3) знаходиться в +*sp*-конформації відносно зв'язку N(2)-C(3) і копланарний зв'язку C(3)-N(3) (торсійні кути C(4)-N(3)-C(3)-N(2) -7.4(7)° А 21(1)° В, C(3)-N(3)-C(4)-C(5) 3.3(6)°), цьому, очевидно, сприяє утворення внутрішньомолекулярних водневих звязків C(5)-H…N(2) (*l*(H…N) = 2.44 Å, кут (C-H…N) = 120° в конформері А та *l*(H…N) = 2.40 Å, кут (C-H…N) = 118° в конформері В) та N(3)-H…O(2) (*l*(H…O) = 2.10 Å, кут (N-H…O) = 111°). Метоксигрупа практично копланарна площині ароматичного цикла (торсійний кут C(10)-O(2)-C(9)-C(8) -9.5(6)°), не зважаючи на помітне відштовхування між атомами метильної групи та атомами циклу (вкорочені внутрішньомолекулярні контакти H(8)…C(10) 2.56 Å (2.87 Å), H(8)…H(10c) 2.27 Å (2.34 Å), H(10c)…C(8) 2.68 Å (2.87 Å). В кристалі між молекулами сполуки (3.4*l*) знайдено міжмолекулярні водневі зв'язки:

C(8)-H…Cl(3a)' (1-x, 1-y, -z) H…Cl 2.98 Å C-H…Cl 160°;

C(10)-H(10b)…Cl(5a)' (1.5-x, -0.5+y, 0.5-z) H…Cl 2.94 Å C-H…Cl 172°;

C(10)-H(10b)…Cl(5b)' (1.5-x, -0.5+y, 0.5-z) H…Cl 2.76 Å C-H…Cl 166°

C(10)-H(10c)…Cl(3a)' (1-x, 1-y, -z) H…Cl 2.95 Å C-H…Cl 127°;

C(12a)-H…C(9)' (π) (1-x, 1-y, 1-z) H…C 2.61 Å C-H…C 135°;

C(12b)-H…C(9)' (π) (1-x, 1-y, 1-z) H…C 2.92 Å C-H…C 115°;

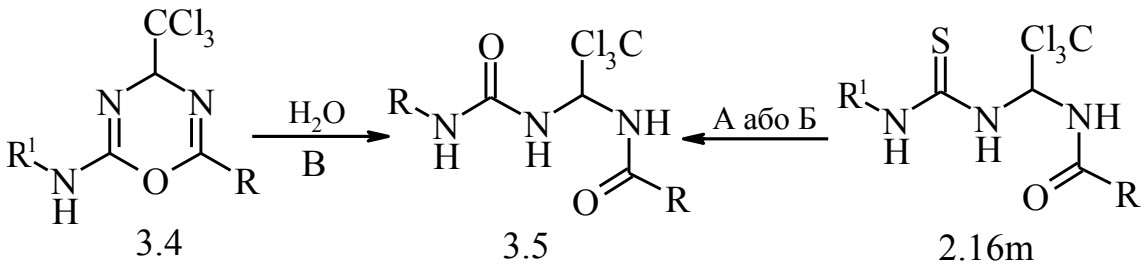
C(15a)-H…N(2a)' (x-1 y, z) H…N 2.60 Å C-H…N 154°;

N(3)-H…Cl(1a)' (-x, 1-y, 1-z) H…Cl 2.73 Å N-H…Cl 165°;

N(3)-H…Cl(1b)' (-x, 1-y, 1-z) H…Cl 2.75 Å N-H…Cl 160°

Похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину мало досліджені, лабільні сполуки, які легко піддаються гідролізу, а найбільш поширеним методом їх синтезу є, на сьогоднішній час, реакція [4+2]-циклоприєднання. В літературі відомий лише один представник ряду тризаміщених 4*H*-1,3,5-оксадіазинів, що містить трихлорметильну групу в четвертому положенні кільця [86], решта – являють собою поліфторорганічні сполуки [83,87-97]. Відомо декілька представників 1,3,5-оксадіазинового ряду без сильних електроноакцепторних замісників у четвертому положенні, проте існують вони лише у вигляді солей [98,99]. Більшість похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину проявляють високу біологічну активність: фунгіцидну, інсектицидну [100,101], антибактеріальну [102-104], протипухлинну [105-107], тому запропонований новий підхід до їх синтезу може лягти в основу дизайну біологічно активних речовин із 1,3,5-оксадіазиновим кільцем.

Сполуки (3.4) також виявилися достатньо лабільними і легко гідролізуються, що ускладнює роботу з ними. При гідролізі утворюються відповідні сечовини, будова яких не викликає сумніву, адже вони були синтезовані ще двома способами з відповідної заміщеної тіосечовини, наприклад (Схема 3.5):



3.4 3.5 2.16m

A: HgO (AcOH+H_2O) вихід (3.5) 58%; Б: H_2O_2 (AcOH) вихід (3.5) 28%;
B: вихід (3.5) 32.7%. R = 2,4-$Cl_2C_6H_3$, R^1 = 2-$CH_3OC_6H_4$

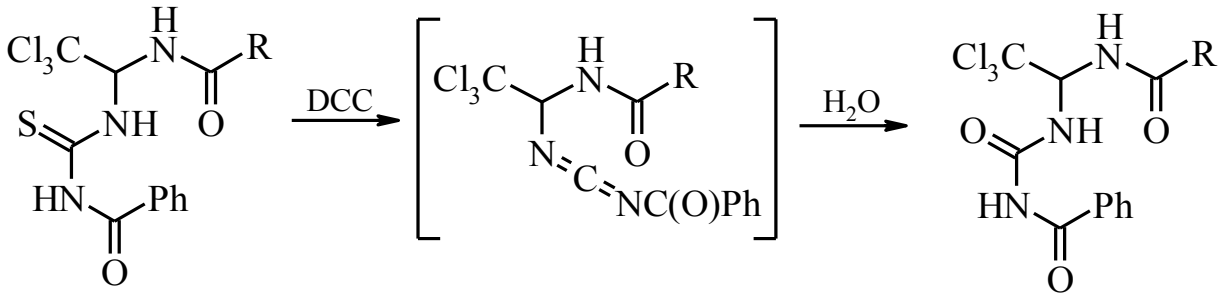
Схема 3.5

Відкрита нами циклізація (2.16)→(3.4) не має близьких аналогій та заслуговує на більш детальне вивчення її особливостей та сфери можливого застосування. Слід відзначити що, якщо замісник R в амідному фрагменті має електроноакцепторні властивості циклізація відбувається достатньо легко, якщо ж замісник R донор електронів – продукти (3.4) виділити не вдалося. Очевидно, що електроноакцепторні замісники сприяють утворенню імідного таутомера, який вже безпосередньо приймає участь в перетворенні (3.1) →(3.4).

Спроби отримати аналогічні гетероциклічні системи, похідні 1,3,5-оксадіазину, використовуючи N-ациловані тіосечовини (2.21) були не вдалими. При реакції сполук (2.21) з DCC в безводному ацетонітрилі скоріше за все утворюються продукти циклоприєднання: карбодііміду, що утворюється в процесі реакції та DCC, як це вже було показано на інших прикладах [108]. Це, в деякій мірі, підтверджується тим, що при збільшенні кількості DCC в реакції, з одного до двох еквівалентів, вихід продукту суттєво збільшується. Але отриманих спектральних даних виявилось недостатньо для остаточного підтвердження структури цих сполук, а спроби одержати кристали, придатні для рентгеноструктурних досліджень, були невдалими.

Більш спрямовано сполуки (2.21) реагують з DCC в діоксані в присутності води. З достатньо високими виходами утворюються відповідні

ацильовані сечовини (3.6) (Схема 3.6), будову яких надійно встановлено за допомогою спектральних досліджень.



2.21 3.6

R = C_6H_5 (a); 4-$CH_3C_6H_4$ (b)

Схема 3.6

Так в спектрах ЯМР ^{13}C сполук (3.6) відсутні сигнали в області 180-182 м.ч., які є у вихідних тіосечовинах (2.21) і зазвичай відносять до Карбону угруповання C=S, проте знайдені сигнали трьох карбонільних груп (див. експериментальну частину).

3.2 Синтез похідних ціанаміду

Ще більш несподіваним виявився результат взаємодії DCC з тіосечовинами (2.15), які одержані на основі N-ізотіоціанатометилбензаміду та ароматичних амінів. Наявність в ІЧ-спектрах кінцевих продуктів перетворення (3.7) (див. рис. 3.3 та експериментальну частину) смуги поглинання при 2230-2235 $см^{-1}$ вказувала на те, що утворився не карбодіімід, для якого характерні смуги поглинання при 2140-2140 $см^{-1}$ [109].

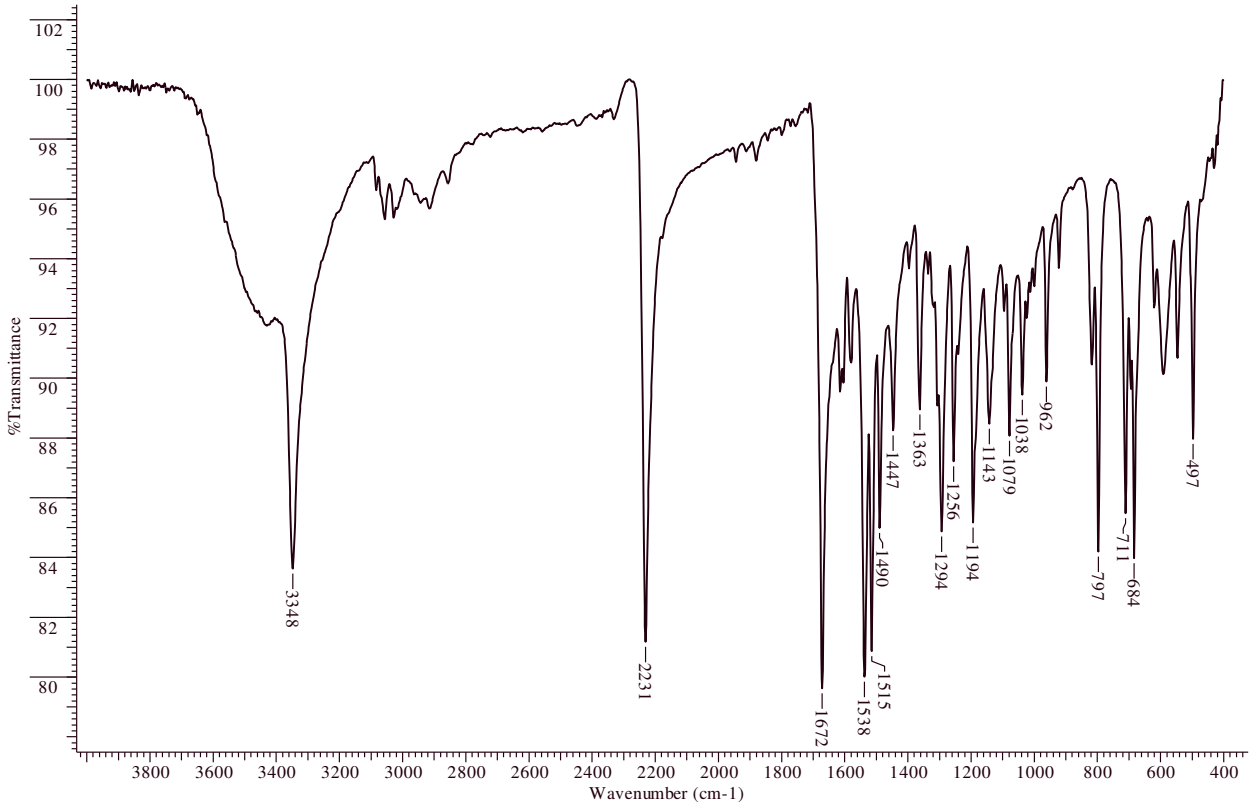
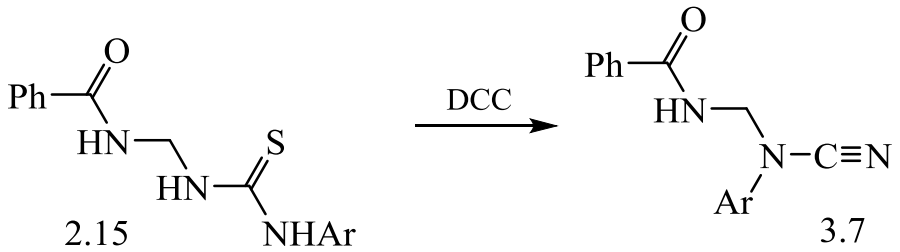


Рис. 3.3 - ІЧ-спектр N-ціано-(4-метилфеніл)аміно)метил)бензаміду (3.7b) (KBr)

В свою чергу аналіз спектрів ЯМР ^{1}H показав, що в сполуках (3.7) збереглося угруповання –NH–CH_2– (див. експериментальну частину), що дало змогу виключити утворення похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину і припустити перегрупування в процесі реакції, яке призводить до утворення N,N-дизаміщених ціанамідів (Схема 3.7):



Ar = C_6H_5 (a); 4-$CH_3C_6H_4$ (b).

Схема 3.7

Спеціального дослідження механізму перетворення (2.15)→(3.7) не проводили, але цілком можливо, що на початковому етапі такого перетворення утворюється карбодіімід (3.8), гетероліз якого може проходити двома шляхами. У першому випадку можливо розривається зв'язок N–Ar із утворенням катіону Ar^+ (Схема 3.8).

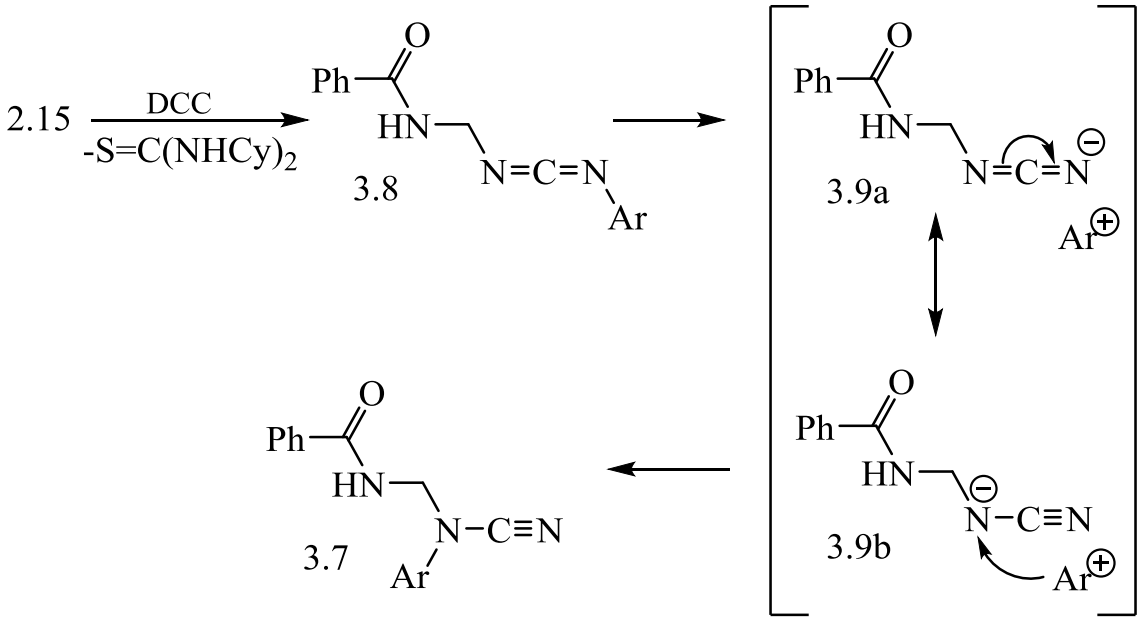
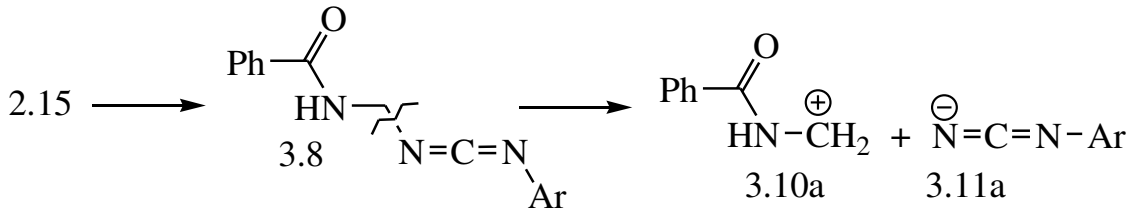
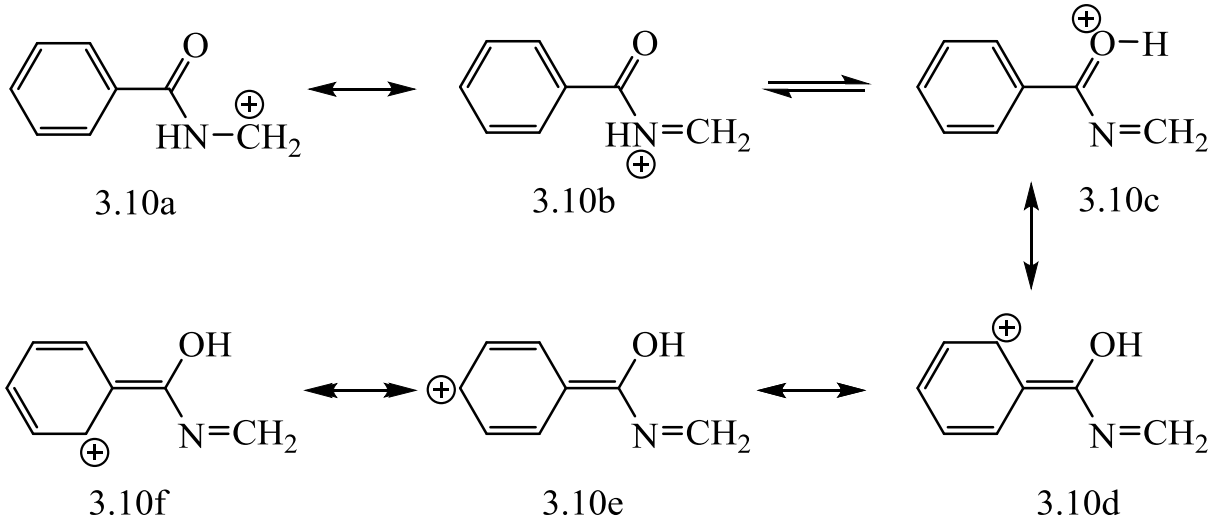


Схема 3.8

Аніон, що утворюється, може бути стабілізований за двома межовими структурами (3.9a) та (3.9b), рекомбінація останньої та катіону Ar^+ і призводить до утворення кінцевого продукту реакції – ціанаміду (3.7).

Але з нашої точки зору більш ймовірним є інший шлях гетеролізу карбодіміду (3.8). Так, за рахунок можливої взаємодії вільної пари електронів атома Нітрогену амідного фрагменту з розпушуючою σ* орбіталлю зв'язку C–N ($n_pN - \sigma^*_{C–N}$), полегшується розрив останнього. При цьому утворюється карбкатіон (3.10a) та карбаніон (3.11a). Карбкатіон стабілізований за межовими структурами (3.10a) та (3.10b) і може існувати у вигляді таутомеру (3.10c) який, в свою чергу, стабілізований за межовими структурами (3.10c-f). А карбаніон що утворюється стабілізований за межовими структурами (3.11a-e) (Схема 3.9):





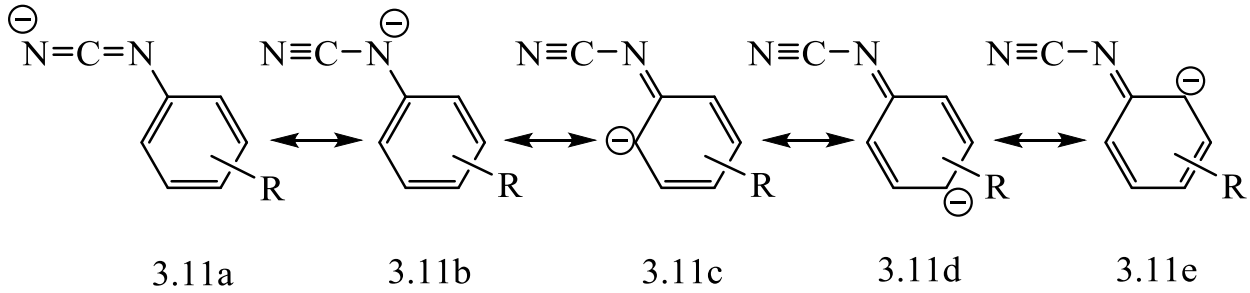


Схема 3.9

Рекомбінація карбкатіону (3.10a) та аніону (3.11b) призводить до утворення кінцевого продукту реакції – ціанаміду (3.7) (Схема 3.10):

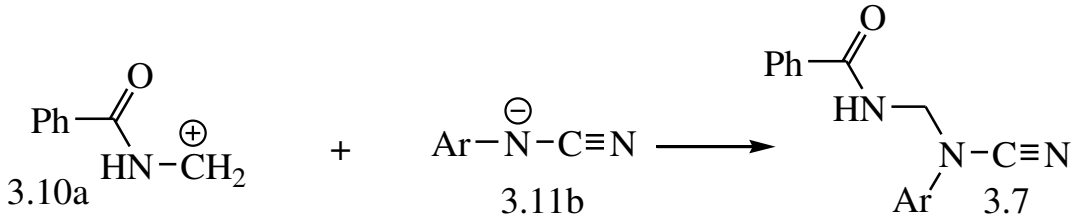
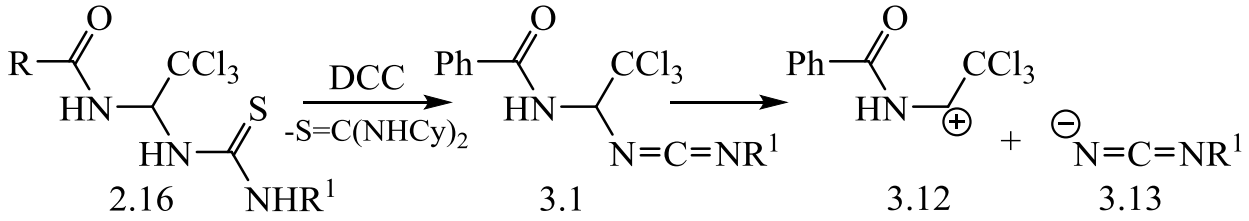


Схема 3.10

На користь утворення карбкатіону (3.10) говорить той факт, що в аналогічних умовах тіосечовини (2.16) перетворюються на відповідні похідні 4*H*-1,3,5-оксадіазину (3.4) (див. розд. 3.1). В даному випадку при гетеролізі карбодііміду (3.1) мав би утворюватись катіон (3.12). Але наявність трихлорметильної групи перешкоджає цьому процесу, оскільки за рахунок сильного індукційного ефекту, дестабілізує карбкатіон (3.12), що утворюється (Схема 3.11):



2.16 3.1 3.12 3.13

Схема 3.11

Цілком слушно припустити, що перегрупування та дегідросульфування відбуваються синхронно, при цьому карбодіімід (3.8) не утворюється взагалі. На першій стадії такого перетворення має утворюватися подібна до ізотіуронієвої солі проміжна сполука (3.14), після чого відбувається перенос протону від тіоуреїдного фрагменту на карбодіімідний із утворенням інтермедіату (3.15) (Схема 3.12).

В результаті взаємодії вільної пари електронів атома Нітрогену амідного фрагменту з розпушуючою σ* орбіталлю зв'язку C−N ($n_pN - \sigma^*_{C-N}$) останній розривається. При цьому утворюються карбкатіон (3.10a) та аніон (3.17a). Механізм стабілізації карбкатіону (3.10a) було розглянуто вище.

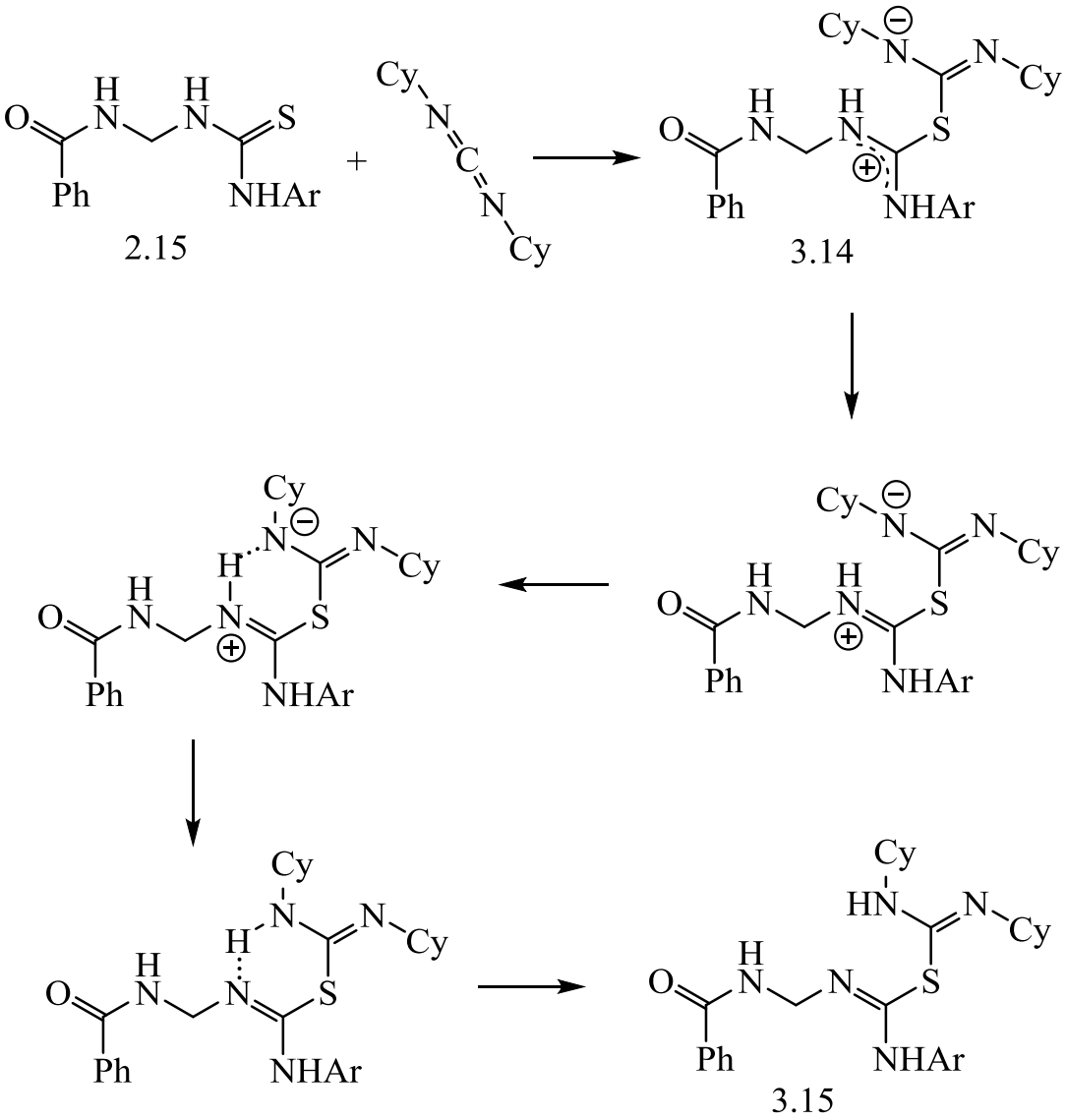


Схема 3.12

В аніоні (3.17a) відбувається перенос протону та розрив зв'язку C–S в наслідок взаємодії вільної пари електронів атома Нітрогену з розпушуючою σ* орбіталлю зв'язку C–S ($n_pN - \sigma^*_{C-S}$), в результаті відбувається відщеплення N,N'-дициклогексилтіосечовини та утворення аніону (3.11b).

Як вже відзначалося, рекомбінація останнього та карбкатіону (3.10a) призводить до утворення кінцевого продукту реакції – ціанаміду (3.7) (Схема 3.13):

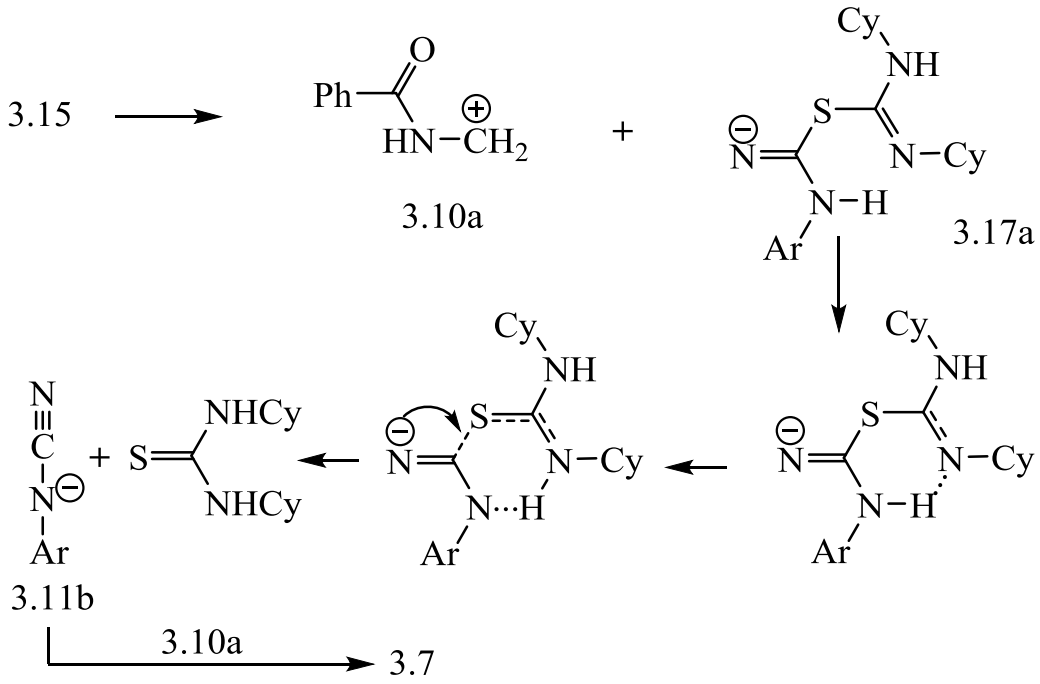


Схема 3.13

Для остаточного встановлення будови продуктів такого складного перетворення був проведений рентгеноструктурний аналіз сполуки (3.7b). Загальний вигляд молекули (3.7b) наведений на рис. 3.5 (див. додаток 2).

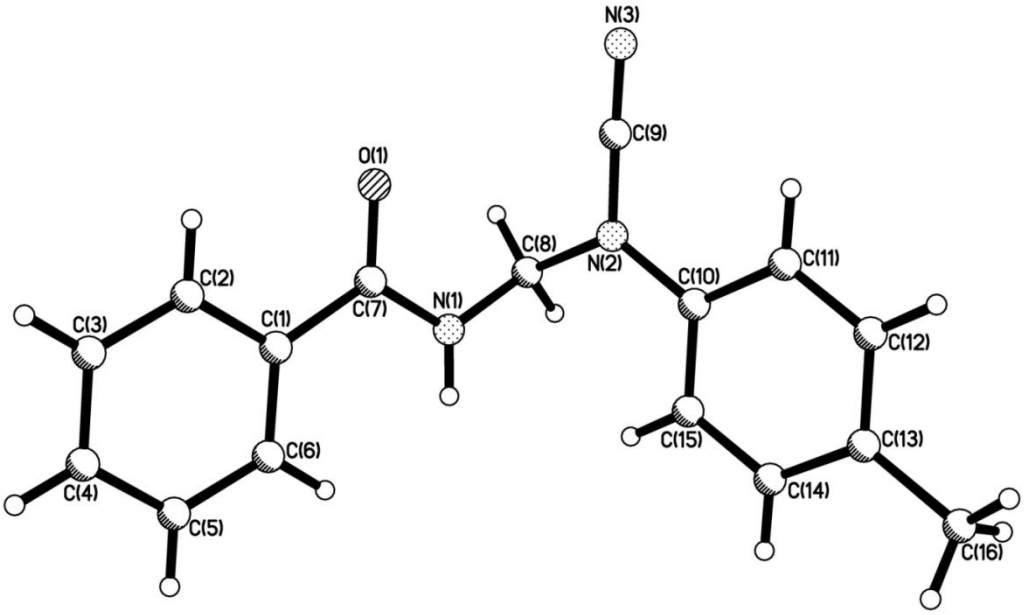


Рис. 3.4 - Загальний вигляд молекули N-ціано-(4-метилфеніл)аміно)-метил)бензаміду (3.7b) за даними РСД

Атом Нітрогену N(2) має планарну конфігурацію (сума валентних кутів дорівнює 360.0(5)º). Довжина зв'язку *l*(C(10)–N(2)) = 1.430(3) Å, характерна для несупряжених зв'язків C_{ar}–N (середнє значення 1.426 Å [110]), а довжина зв'язку *l*(N(2)–C(9)) = 1.323(3) Å вказує на переважаюче супряження неподіленої пари електронів атома N(2) з потрійним зв'язком C(9)≡N(3) та слабу взаємодію з ароматичною π-системою. При цьому фрагмент N(2)–C(9)≡N(3) лежить у площині бензольного кільця C(10)…C(15) (торсійний кут C(9)-N(2)-C(10)-C(11) дорівнює -5.4(3)º), а амідний фрагмент N(1)–C(7)=O(1) лежить у площині бензольного кільця C(1)…C(6) (торсійний кут O(1)-C(7)-C(1)-C(2) дорівнює 0.9(3)º). Кут між цими площинами складає 60º.

В кристалі міжмолекулярні водневі зв'язки N(1)–H(1)…N(3)' (x-0.5,0.5-y,z-0.5) (*l*(H…N') = 2.22 Å, кут (N–H…N') = 152º) зумовлюють утворення ланцюжків вздовж кристалографічного напрямку [1 0 1].

Ланцюжки зв'язані між собою C–H…π' водневими зв'язками (C(8)–H(8B)…C(10)' (x-1,y,z) *l*(H…C') = 2.75 Å, кут (C–H…C') = 139º) та стекінг-взаємодією між симетрично еквівалентними *пара*-толільними замісниками (C(13)…C(14)' (x-1,y,z) 3.662 Å), що утворюють шари паралельні кристалографічній площині (010).

Подібні перевореннявідомі, хоча зустрічаються значно рідше на відміну, наприклад, від димеризації, тримеризації або полімеризації карбодіімідів [108]. Вперше таке перетворення спостерігали в 1968 р. J. H. Boyer та P. J. Frints [111], проте реакцію проводили в жорстких умовах при нагріванні до 260°C або УФ опромінюванні, що дозволило авторам запропонувати радикальний механізм реакції. Така ізомеризація також відбувається при нагріванні карбодіімідів з алільним замісником у присутності солей Pd [112] і може проходити за звичайних умов [113]. Цікаво, що в останньому випадку автори досліджували цілу низку заміщених карбодіімідів, але ізомеризацію спостерігали лише в одному випадку.

Очевидно, що визначну роль в перетворенні (2.15)→(3.7) відіграє наявність ациламінного залишку і відсутніть електроноакцепторної групи.

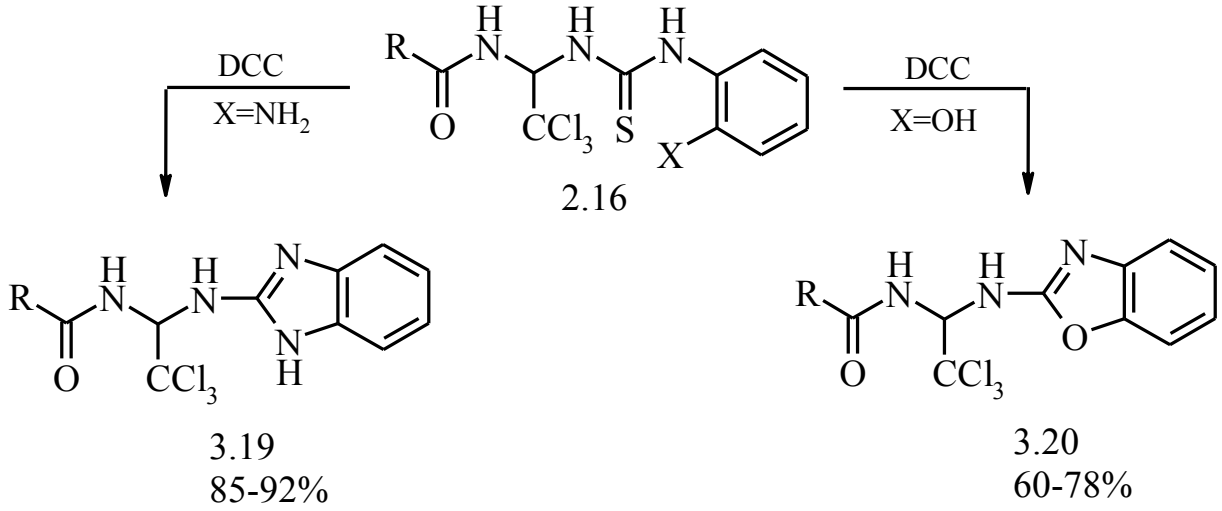
Цікаво, що в жодному випадку при дослідженні перетворення (2.16)→(3.4) похідні ціанаміду виділені не були. Отже, можна зазначити, що хоча будова кінцевих продуктів перетворення доведена однозначно, для встановлення механізму такого процесу потрібні додаткові дослідження.

3.3 Синтез похідних бензоксазолу, бензимідазолу та 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу на основі N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлор-етил)карбоксамідів

Тіосечовини (2.16), з H, HO-, HS-, H_2N-, $CH_3OC(O)$ групами в *орто*-положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту також можуть бути використані для циклізацій, які призводять до амідоалкілованих конденсованих гетероциклічних систем. Деякі представники сполук (2.16) вже використовували для синтезу обмеженої кількості похідних бензимідазолу, бензтіазолу та 4-хіназолінону [37]. Проте, якщо синтез бензтіазолу та 4-хіназолінону здається цілком препаративним, то для синтезу похідних бензимідазолу використовувався HgO, що призвело до низьких виходів і певних складнощів при виділенні та очищенні таких сполук.

Враховуючи те, що різноманітні похідні 2-амінобензимідазолу вже знайшли широке застосування в якості фармацевтичних препаратів та засобів захисту рослин [114], потрібен був більш препаративний підхід до синтезу таких похідних, що дозволило б, в повній мірі, дослідити їх хімічні та біологічні властивості.

Нами було проведено детальне дослідження циклізації (2.16)→(3.19), яке показало, що для такого перетворення замість HgO у якості дегідросульфуючого реагента доцільно використовувати DCC (Схема 3.14).

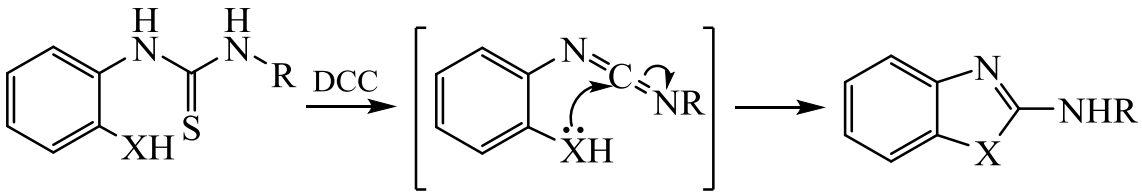


R = CH_3 (a); C_6H_5 (b); 4-$CH_3C_6H_4$ (c)

Схема 3.14

Використання DCC в таких перетвореннях дозволило значно збільшити виходи продуктів циклізації (3.19). Такі ж високі виходи спостерігаються і для вперше синтезованих сполук (3.20). Будову синтезованих сполук (3.19) та (3.20) доведено комплексними спектральними дослідженнями (див. розділ 3.7).

В аналогічних умовах тіосечовини (2.16), одержані з відповідних ізотіоціанатів та *о*-амінофенолу, циклізуються з утворенням амідоалкілованих похідних 2-амінобензоксазолу (3.20). Очевидно, що в обох випадках циклізація відбувається через утворення проміжного карбодііміду, як це було показано раніше на більш простих прикладах [115] (Схема 3.15):



X=O, S, NH; R=Alk,Ar

Схема 3.15

Такий підхід може бути використаний не тільки для синтезу вказаних конденсованих систем, але й для синтезу більш складних гетероциклів, наприклад похідних 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу [116,117], якщо для конденсації з ізотіоціанатами застосувати 1-аміно-2-меркаптотриазол, а далі провести реакцію як описано вище, наприклад (Схема 3.16):

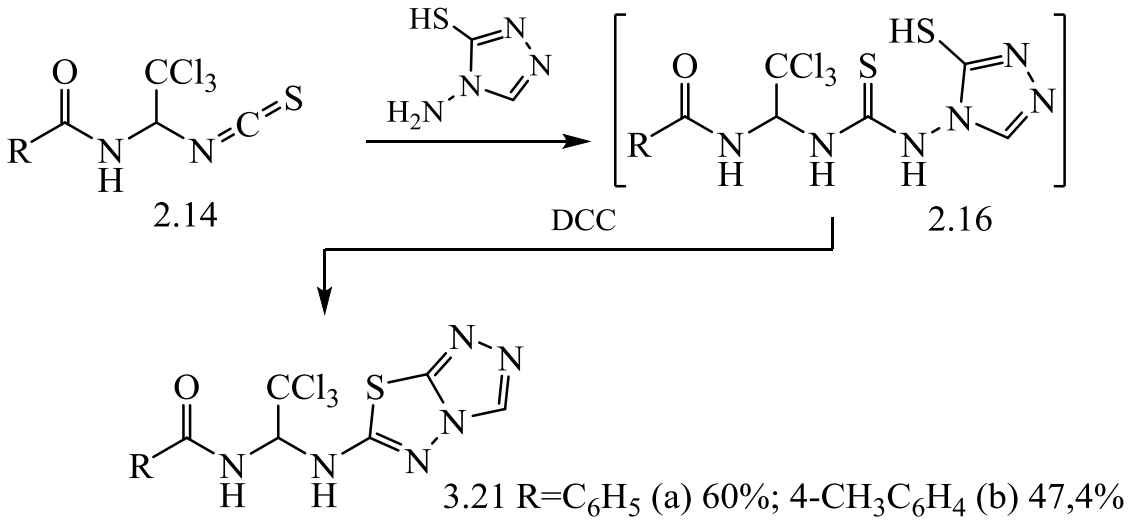


Схема 3.16

Будову синтезованих сполук (3.21) доведено комплексними спектральними дослідженнями (див. розділ 3.7).

Слід зазначити, що проміжну тіосечовину в даному випадку з реакційної суміші не виділяли, але це практично не відобразилося на виході кінцевих продуктів реакції (3.21).

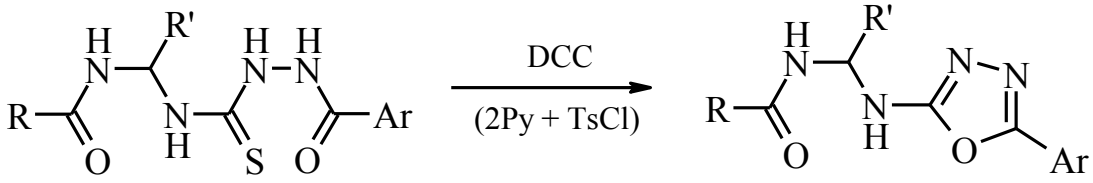
Очевидно, що такий підхід має загальний характер і може бути застосований для синтезу складних гетероциклічних систем, які важко отримати іншими способами.

Проте, для одержання похідних 2-амінобензтіазолу в якості альтернативного підходу краще використовувати хлорування або бромування тіосечовин, одержаних з ізотіоціанатів та аніліну, як це проводилося в роботі [37].

3.4 Перетворення N-(1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів у похідні 1,3,4-оксадіазолу

Як вже було сказано в розділах 1.1.4, 1.2.4 та 2.5, ізотіоціанати (2.2) та (2.14) легко взаємодіють із гідразидами карбонових кислот з утворенням відповідних заміщених тіосемікарбазидів (2.22) та (2.23), які були успішно застосовані для синтезу цілої низки похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолу та одного представника 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу [49]. Слід зазначити, що для останньої циклізації використовувався оксид Гідраргіруму, що має певні недоліки, як вже відмічалося вище.

Нами було проведено детальне дослідження циклізацій (2.22)→(3.22) та (2.23)→(3.23) і, як виявилося, для такого перетворення замість оксиду Гідраргіруму також доцільно використовувати DCC (Схема 3.17):



2.22, 2.23 3.22, 3.23

3.22: R'= H, R=C_6H_5: Ar= C_6H_5 (a); Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (b);
Ar= 4-$CH_3OC_6H_4$ (c); Ar= 3-BrC_6H_4 (d); Ar= 4-Py (e).

3.23: R'= CCl_3: R= CH_3, 4-$CH_3C_6H_5$ (a); R= C_6H_5, Ar= C_6H_5 (b);
R= C_6H_5, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (c); R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= C_6H_5 (d);
R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (e); R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= 2-$NO_2C_6H_4$ (f);
R= 4-$CH_3C_6H_4$, Ar= 4-$NO_2C_6H_4$ (g); R= 2,4-$Cl_2C_6H_3$, Ar= 4-$CH_3C_6H_4$ (h).

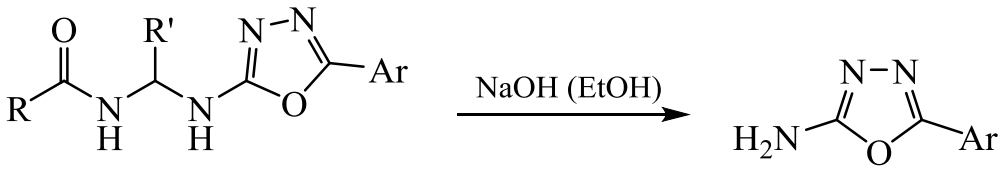
Схема 3.17

Для цієї циклізації можна використовувати ще один реагент – суміш *n*-толуїлсульфохлориду з піридином, як це було запропоновано для подібних систем [118].

Слід зазначити, що циклізацію на основі N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот краще проводити в безводному ацетонітрилі, а на основі N-(1-ізотіоціанатометил)бензаміду – в безводному діоксані. За таких умов реакції відбуваються без утворення побічних продуктів і з високими виходами отримуються заміщені N-амідоалкіловані 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазоли (3.22) та (3.23). Заміщені тіосемікарбазиди, які отримані на основі N-хлорметилбензаміду, у такі перетворення введено вперше.

Таким чином використавши ланцюг перетворень (2.12)→(2.14)→(2.23)→(3.23) вдалося розробити препаративний підхід до синтезу N-амідоалкілованих похідних 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу, які складно отримати іншим шляхом.

При дії на сполуки (3.22) та (3.23) спиртового розчину лугу відбувається відщеплення алкіламідного фрагменту з утворенням 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів (Схема 3.18):



3.22, 3.23 3.24

3.22: R'= H, 3.23: R'= CCl_3;
Ar= C_6H_5 (a) 58%; 4-$CH_3C_6H_4$ (b) 60%.

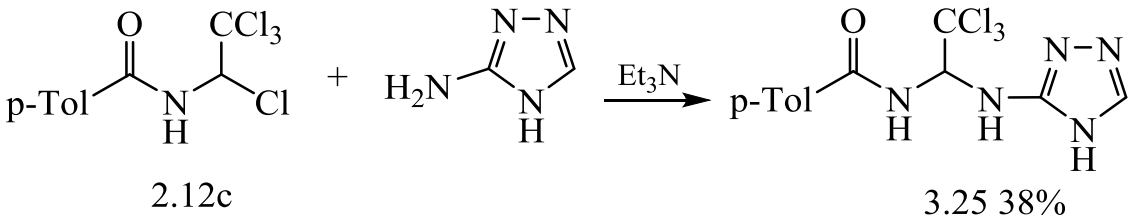
Схема 3.18

При дії лугу на сполуки (3.23, R'=CCl_3) процес ускладнюється сильним осмоленням реакційної суміші, проте навіть у таких випадках вдалося виділити 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазоли (3.24). У свою чергу, в результаті лужного гідролізу N-((5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)метил)бензамідів сполуки (3.24) утворюються із достатньо високими виходами та високого ступеню чистоти. Структура сполук (3.24) підтверджена за допомогою ЯМР

^{1}H спектроскопії та даними мас-спектрометрії. Не зважаючи на багатостадійний шлях одержання сполук (3.24), враховуючи високі виходи на кожній стадії та легкодоступність вихідних реагентів, можна припустити, що такий підхід може бути корисним для одержання певних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолів, що доповнює відомі методи синтезу цих гетероциклів.

Спроби здійснити зустрічний синтез сполук (3.23) прямим амідоалкілуванням 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу виявилися не вдалими, оскільки в цьому випадку реакція проходила не селективно, а з утворенням складної суміші продуктів, яку не вдалося розділити. Амбідентність супряженої системи $-N{=}C-NH_2$ гетероциклічного кільця призводить до того, що амідоалкілування відбувається не тільки за екзоциклічною аміногрупою, але й за ендоциклічним атомом Нітрогену. Подібні процеси раніше спостерігали при дослідженні алкілування та ацилування подібних сполук [119].

Подібна низька селективність спостерігається при прямому амідоалкілуванні деяких інших аміноазолів, наприклад 2-аміно-1,3,4-триазолу. При цьому утворюється суміш декількох продуктів, з яких в індивідуальному стані вдалося виділити та ідентифікувати лише сполуку (3.25), будову якої підтверджено даними ЯМР ^{1}H та ^{13}C спектроскопії (Схема 3.19):



2.12c 3.25 38%

Схема 3.19

Таким чином, запропонований підхід для синтезу похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу дозволяє одержати сполуки (3.22) та (3.23), які важко або неможливо одержати іншими способами.

Можливий підхід до синтезу сполук (3.23) із використанням певних дегідратуючих агентів, наприклад сульфатної кислоти, за ланцюгом перетворень (1.27)→(3.26)→(3.23) менш привабливий в препаративному відношенні, що пов'язано, в значній мірі, зі складністю одержання і стійкістю сполук (3.26) [34,49] (Схема 3.20):

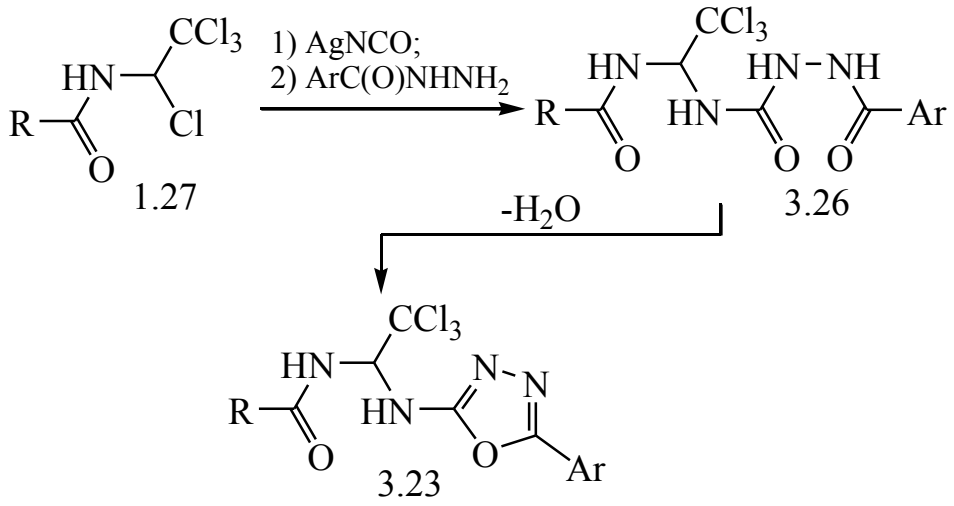
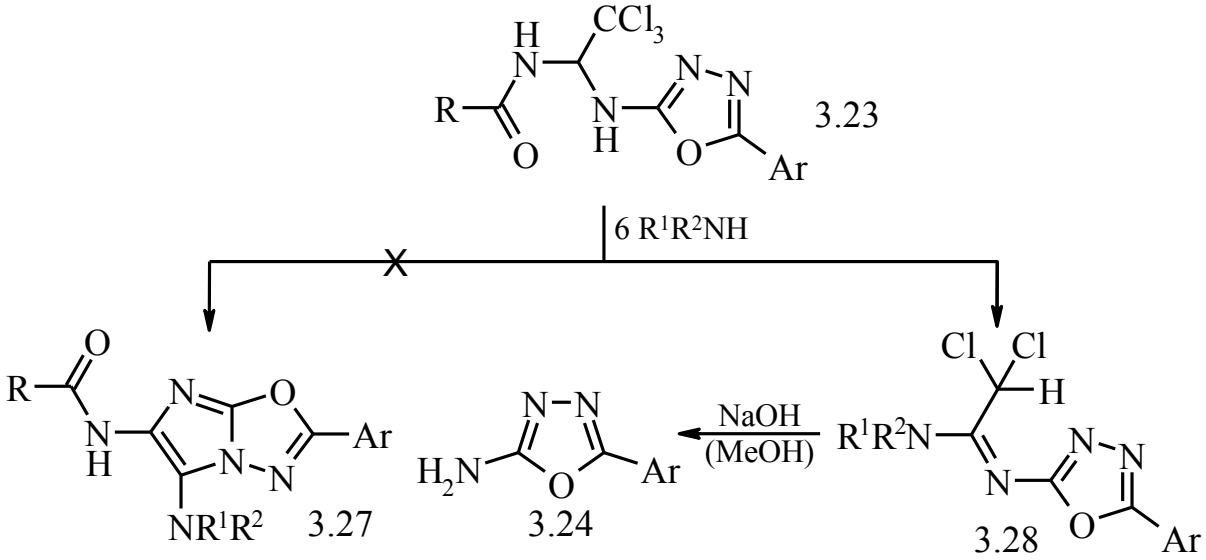


Схема 3.20

3.5 Синтез N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів

Як було зазначено в розділі 1.2.4 взаємодія N-(2,2,2-трихлор-1-(5-(R)-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)амідів карбонових кислот (1.50) з морфоліном призводить до утворення похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу (1.56) [56]. Враховуючи те, що сполуки (3.23) фактично є оксигенвмісними аналогами реагентів (1.50), які замість 1,3,4-тіадіазольного містять 1,3,4-оксадіазольне кільце, нами була проведена спроба їх застосування в аналогічних циклізаціях. Але виявилося, що сполуки (3.23) взаємодіють з первинними та вторинними амінами за іншою схемою. Так, при кип'ятінні реагентів (3.23) з надлишком бензиламіну або морфоліну в безводному діоксані протягом 1-2 годин утворюються з прийнятними виходами не похідні імідазо[2,1-b][1,3,4]-

оксадіазолу (3.27), а гетариламідини дихлороцтової кислоти (3.28), лужний гідроліз яких приводить до утворення відповідних похідних 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу (3.24) (Схема 3.21):



NR^1R^2 = $NHCH_2C_6H_5$, Ar = 4-$CH_3C_6H_4$(a) 35%.
NR^1R^2 = $N(CH_2CH_2)_2O$: Ar = C_6H_5 (b) 51%; Ar = 4-$CH_3C_6H_4$ (c) 37%; Ar = 2-$NO_2C_6H_4$ (d) 35%; Ar = 4-$NO_2C_6H_4$ (e) 24%.

Схема 3.21

В ІЧ-спектрах сполук (3.28), отриманих при реакції з вторинними амінами, в інтервалі частот 1720-1630 і 3500-3100 $см^{-1}$ відсутні смуги поглинання валентних коливань зв'язків C=O і NH, що підтверджує заміну амідного фрагмента на залишок аміну, а в спектрах ЯМР ^1H в області 7.60-8.15 м.ч. присутній синглетний сигнал протона дихлорметильної групи.

Можливо, що на першій стадій в цьому процесі відбувається дегідрохлорування, а утворений єнамід (3.29) переходить в стабілізовану внутрішньомолекулярним водневим зв'язком імінну форму (3.30) з подальшим приєднанням аміну до C=N зв'язку та елімінуванням амідного фрагмента (Схема 3.22):

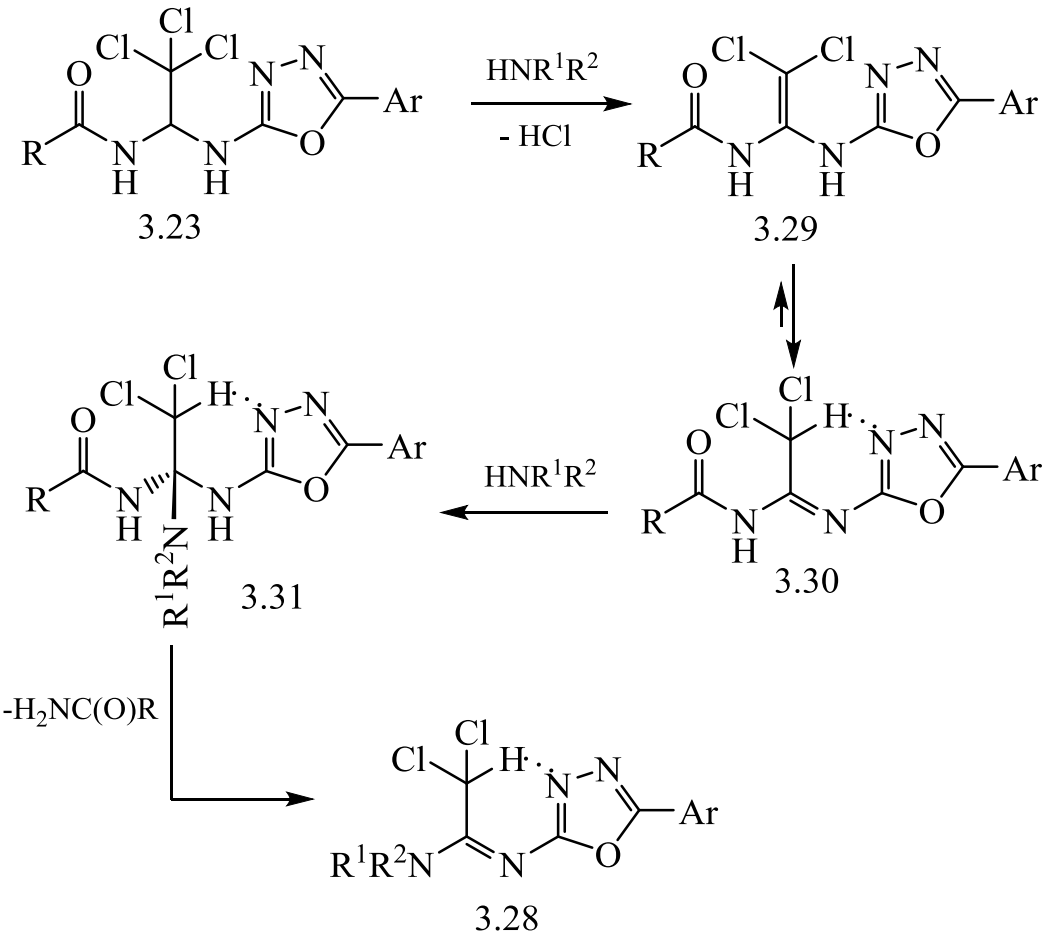
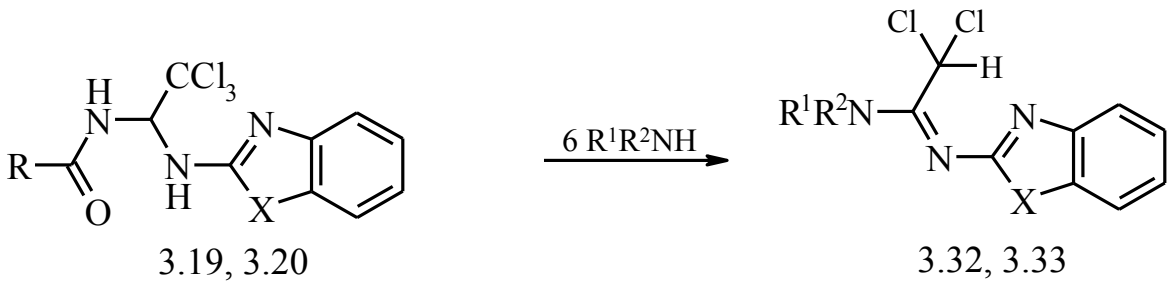


Схема 3.22

Слід зазначити, що природа амідного залишку не відіграє суттєвої ролі в цьому процесі і не впливає на виходи кінцевих продуктів реакції.

За аналогічною схемою з амінами взаємодіють амідоалкіловані похідні 2-амінобензимідазолу (3.19) та 2-амінобензоксазолу (3.20) (Схема 3.23):



3.32: X=NH; 3.33: X=O

NR^1R^2 = $NHCH_2C_6H_5$ (a); $N(CH_2CH_2)_2O$ (b), $N(CH_2CH_2)_2CH_2$ (c).

Схема 3.23

Як і в сполуках (3.28) в ІЧ-спектрах сполук, отриманих при реакції реагентів (3.19) та (3.20) з морфоліном або піперидином, в інтервалі частот 1720-1630 і 3500-3100 $см^{-1}$ відсутні смуги поглинання валентних коливань зв'язків C=O і NH, що підтверджує заміну ациламінного фрагменту на залишок відповідного аміну, а в спектрах ЯМР ^1H в області 7.60-8.15 м.ч. також спостерігається синглетний сигнал протона дихлорметильної групи.

Хоча всі спектральні дані і елементний аналіз і вказували на утворення саме сполук (3.28, 3.32 та 3.33), для з'ясуванні їх остаточної будови було проведено рентгеноструктурне дослідження сполуки (3.28c) (Рис. 3.5).

Сполука (3.28c) кристалізується в нецентросиметричній просторовій групі (див. додаток 3). Морфоліновий цикл молекули (3.28c) знаходиться у конформації крісло (параметри складчатості [84]: S = 1.16, Θ = 2.6°, Ψ = 3.8°). Відхилення атомів O(1) та N(1) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають -0.65 Å та 0.62 Å, відповідно. При цьому виникає вкорочений міжмолекулярний контакт H(2a)…H(3a) 2.29 Å при сумі вандерваальсових радіусів 2.34 Å [85].

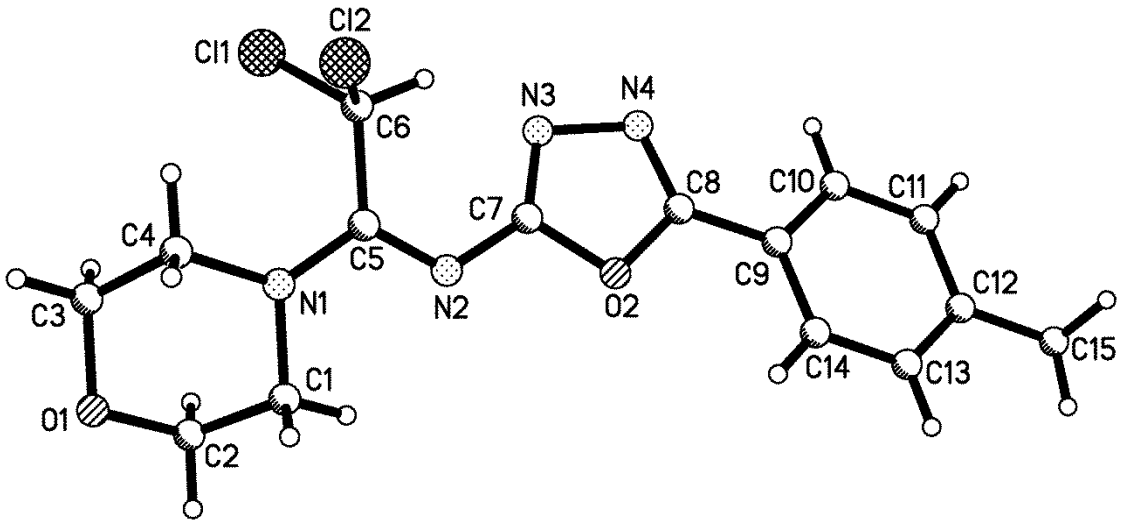


Рис. 3.5 - Загальний вигляд молекули N-((1*E*)-2,2-дихлор-1-(4-морфолініл)етиліден)-5-(4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-аміну (3.28c) за даними РСД

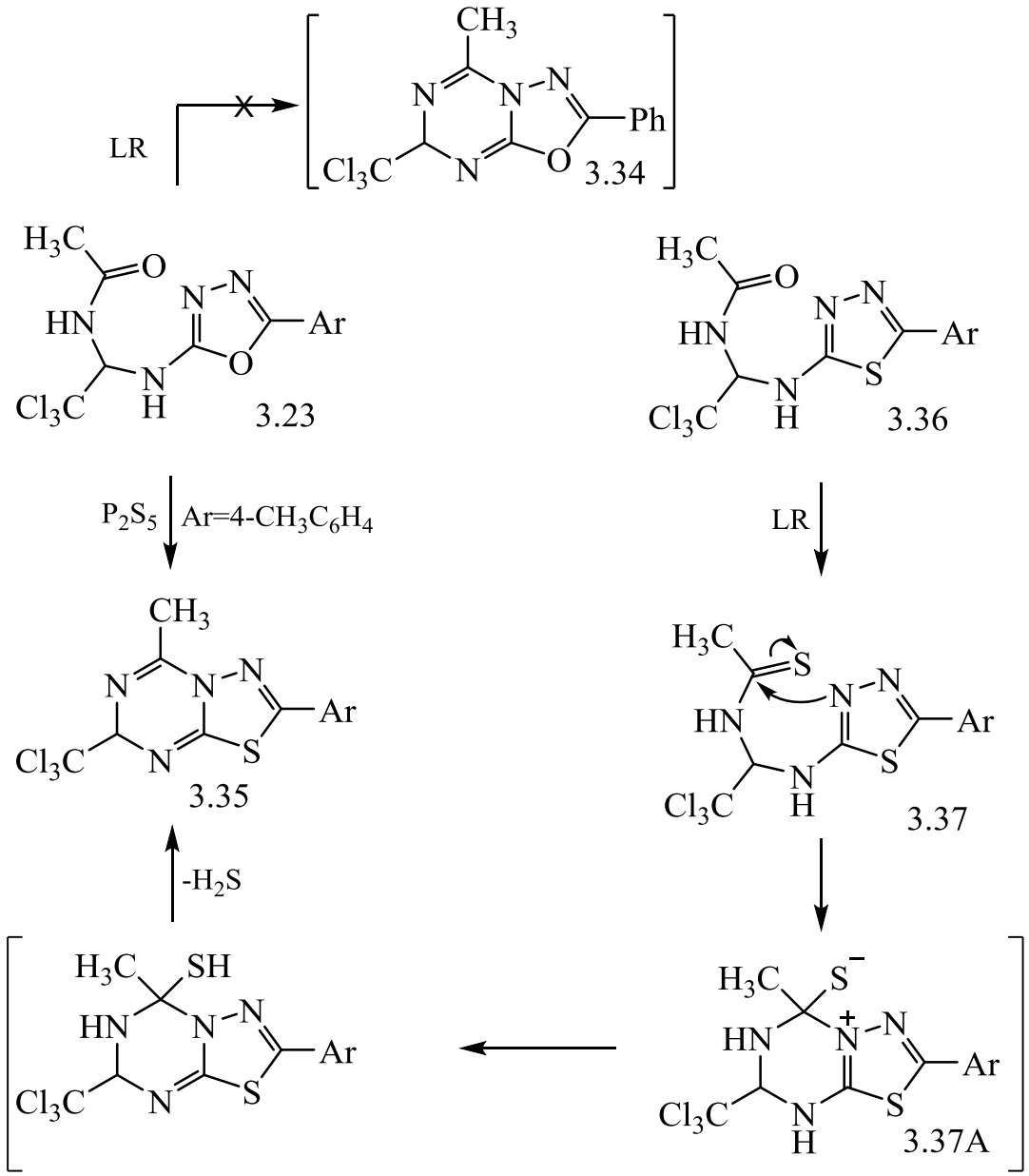
Подвійний зв'язок C(5)=N(2) замісника при атомі нітрогену насиченого гетероцикла компланарний ендоциклічному зв'язку N(1)-C(1) (торсійний кут C(1)-N(1)-C(5)-N(2) -0.2(7)°), цьому сприяє внутрішньомолекулярний водневий зв'язок C(1)-H(1b)…N(2), *l*(H…N) = 2.28 Å, кут (C-H…N) = 106°. У звязку з тим, що при зв'язку C(5)=N(2) розташовано два достатньо об'ємних замісника, в *цис*-положенні цей зв'язок закручується (торсійний кут C(7)-N(2)-C(5)-C(6) -7.1(7)°), що призводить до порушення супряження між подвійним зв'язком та оксадіазольним циклом (торсійний кут C(5)-N(2)-C(7)-N(3) -27.3(8)°). Дихлорметильна група розвернута таким чином, що торсійний кут N(2)-C(5)-C(6)-H(6) складає 3.7°. З одного боку, цьому сприяє утворення внутрішньо молекулярного водневого зв'язку C(6)-H(6)…N(3) *l*(H…N) = 2.10 Å, кут (C-H…N) = 137°, а з другого – таке положення дихлорметильної групи призводить до суттєвого відштовхування між її атомами та атомами морфолінового циклу (вкорочені внутрішньо молекулярні контакти H(4b)…Cl(1) l = 2.61 Å (3.06 Å), H(4b)…Cl(2) l = 2.68 Å (3.06 Å), H(4b)…C(6) l = 2.57 Å (2.87 Å)). Оксадіазольний цикл та ароматичний цикл *n*-толільного замісника практично компланарні один до одного (торсійний кут N(4)-C(8)-C(9)-C(10) -5.3(7)°).

В кристалі між молекулами знайдено міжмолекулярний водневий зв'язок C(4)-H(4a)…N(3)' (y, -x, -0.25+z) H…N 2.57 Å C-H…N 146° та міжмолекулярний вкорочений контакт Cl(1)…Cl(2)' (-y, x, -0.75+z) 3.39 Å (3.80 Å). Окрім цього, ступінь перекривання оксадіазольного та *n*-толільного циклів молекул, пов'язаних операціями симетрії (x, y, 1+z) і відстань між ними (3.4 Å) дозволяють припустити наявність стекінг-взаємодії.

3.6 Щодо механізму утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину

Як було сказано у розділі 1.2.4, при дії на амідоалкіловані похідні 2-аміно-1,3,4-тіадіазолу (1.50) реагентом Лоусона відбувається утворення відповідних похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину (1.58) [59]. Але оксигенвмісні аналоги реагентів (1.50) – сполуки (3.23) в аналогічних умовах при різних співвідношенні реагентів реагують складно, з утворенням суміші продуктів, яку не вдалося розділити. Проте при дії на сполуки (3.23) надлишком P_2S_5 з реакційної суміші вдалося виділити продукти рекції, які втім, виявилися не очікуваними похідними 7*H*-1,3,4-оксадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину (3.34), а їх тіоаналогами (3.35).

Будова продуктів перетворення (3.23)→(3.35) не викликає сумніву, адже сполука (3.35b) вже була синтезована раніше іншим способом з реагентів (3.36) [59]. Для з'ясування причин такого перебігу реакції були проведені додаткові дослідження перетворень (3.23)→(3.35) та (3.36)→(3.35), що дозволило виділити проміжні сполуки останнього перетворення. Зазвичай для одержання сполук (3.35) було потрібно кип'ятіння реакційної суміші 3-4 години [59], але нам після завчасного зупинення процесу (нагрівання протягом години), з реакційної суміші вдалося виділити співкристалізат сполук N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)ацетаміду (3.36) та N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)-етил)тіоацетаміду (3.37) (Схема 3.24), який виявився придатним для проведення рентгеноструктурного дослідження.



C_6H_5 (a); 4-$CH_3C_6H_4$ (b)

Схема 3.24

Загальний вигляд молекул сполук (3.36) та (3.37) наведений на рис. 3.5 та 3.6 (див. додаток 4).

В кристалі в еквівалентних положеннях знаходяться два типи молекул, які включають в себе амідне (N(4)–C(11)–O(1)) (Рис. 3.6) або відповідне тіоамідне (N(4)–C(11)–S(2)) (Рис. 3.7) угруповання. Співвідношення заселеності їх позицій складає 3:1. Геометричні параметри обох молекул (за

виключенням величин зв'язків і кутів, що включають атоми O(1) та S(2)) однакові.

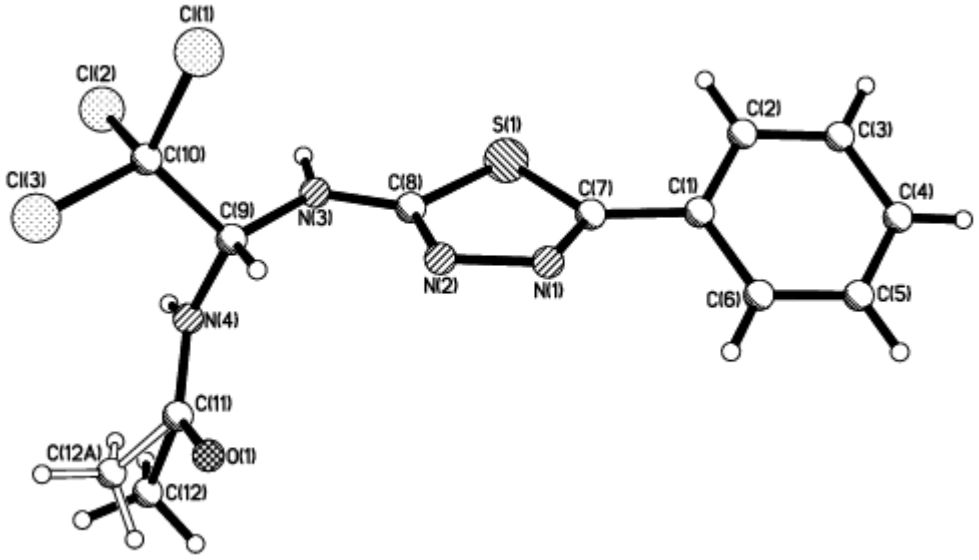


Рис. 3.6 - Молекулярна структура N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)ацетаміду (3.36a) за даними РСД

Пласка конфігурація атома N(3) (сума валентних кутів складає 360º) та довжина зв'язку N(3)–C(8) 1.345(5) Å (середнє значення для супряжених зв'язків 1.339 Å [110]) вказує на наявність супряження між π-системою тіадіазольного кільця та неподіленою електронною парою атома N(3). Фенільний замісник дещо розвернутий відносно площини гетероцикла (кут N(1)–C(7)–C(1)–C(6) складає 31.8(6)º), проте довжина зв'язку C(1)–C(7) 1.467(6) Å вказує на наявність π-супряження між циклами (середнє значення для супряжених зв'язків 1.470 Å [110]). В кристалі молекули утворюють ланцюжки вздовж напрямку (100), зв'язані водневим зв'язком N(3)–H(3)…N(1)' (x-0.5, 0.5-y, z) (*l*(H…N') = 2.05 Å, кут (N–H…N') = 159º). Додатково ланцюжки зв'язані між собою галогенними зв'язками C(10)–Cl(2)…C(2) (0.5-x, 0.5+y, 0.5+z) (*l*(Cl…π') = 3.390 Å, кут (C–Cl…C') = 155.9º).

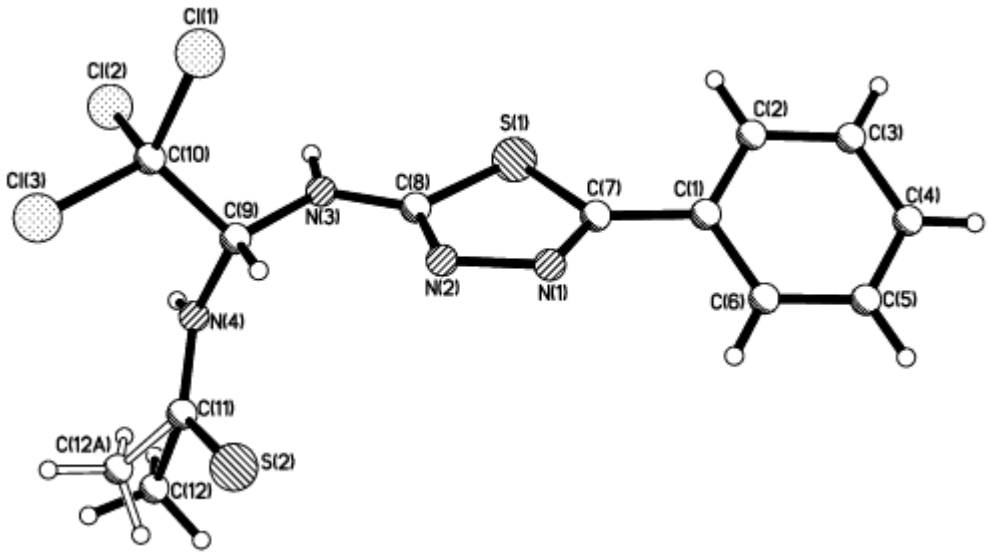


Рис. 3.7 - Молекулярна структура N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)тіоацетаміду (3.37a) за даними РСД

Проте одержати в індивідуальному вигляді N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)тіоацетамід (3.37) все ж таки не вдалося, не зважаючи на зміни у тривалості нагрівання та співвідношенні реагентів, але його утворення підтвердило зроблене раніше припущення, що на першій стадії цього перетворення проходить модифікація амідного фрагмента до тіоамідного [59], а потім замикання кільця. Те, що спочатку проходить тіонування амідного фрагмента, а потім циклізація за рахунок дегідросульфування підтверджується і тим, що подібні процеси спостерігали і раніше на менш складних системах, наприклад, в реакції 3-ацилпропіон-амідів з реагентом Лоусона, де утворюються заміщені піроли [120]. Очевидно, що для реагентів (3.23) також на першій стадії проходить тіонування амідного залишку, втім ця реакція ускладнюється одночасним процесом перетворення 1,3,4-оксадіазольного кільця в 1,3,4-тіадіазольне та циклізацією, що призводить до утворення складної суміші, на що вказує низький вихід продукту на відміну від перетворення (3.36)→(3.35). Перетворення 1,3,4-оксадіазолів в 1,3,4-тіадіазоли під дією тіонуючих реагентів достатньо досліджене [121-123], але наявність в молекулі гетероцикла амідного фрагмента значно ускладнює перебіг реакції.

Очевидно, що сфера застосування досліджених реагентів (3.23) не обмежується вказаними вище перетвореннями і може бути в подальшому значно розширена.

3.7 Експериментальна частина

Температуру плавлення визначали у відкритих капілярах і не корегували. ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на приладах Specord 75 IR та Spectrum BX II в таблетках KBr, спектри ЯМР ^{1}H вимірювали на спектрометрах Varian Gemini 200 та Varian VXR-400, а спектри ЯМР ^{13}C - на спектрометрі Varian VXR-400 стандарт - ТМС. Мас-спектри електронного удару – на приладах Kratos MS 890 та Varian1200L, із безпосереднім введенням зразку в джерело іонів при температурі іонізаційної камери 180–250°С, енергія іонізації електронів – 70 еВ. Спектри FAB на приладі VG7070, десорбція іонів, із розчину зразків у *мета*-нітробензиловому спирті, проводилася пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ. Контроль за ходом реакцій і індивідуальністю отриманих сполук проводили методом ТШХ (Silufol УФ-254).

Рентгеноструктурні дослідження нових сполук виконано на дифрактометрах "Bruker-Apex2" (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$=50°) (Москва) та "Xcalibur-3" (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 50°) (Харків).

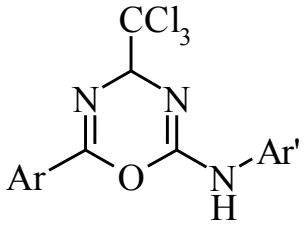
N-Арил-6-арил-4-трихлорметил-4H-1,3,5-оксадіазин-2-аміну (3.4). До 5 ммоль однієї із заміщених тіосечовин (2.16) в 20 мл ацетонітрилу додавали 5,5 ммоль (1,13 г) DCC і кип'ятили суміш протягом години. В процесі реакції осад тіосечовини (2.16) поступово розчиняється і розчин сильно жовтіє в наслідок утворення дициклогексилтіосечовини. Завершення

реакції визначали методом ТШХ (елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1). Після проходження реакції розчин гарячим фільтрували і фільтрат залишали при кімнатній температурі на 24 години. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали 2х5 мл ацетонітрилу, висушували і перекристалізовували з відповідного розчинника.

Кристали сполуки для рентгеноструктурних досліджень (3.4*l*) моноклинні $C_{17}H_{12}N_3O_2Cl_5$, при -153°C a = 9.3484(9), b = 21.909(2), c = 9.3495(9) Å, β = 98.972(2)°, V = 1891.5(3) $Å^3$, M_r = 467.55, Z = 4, просторова група $P2_1/n$, $d_{вирах.}$= 1.642 г/$см^3$, μ(MoK_α) = 0.786 $мм^{-1}$, F(000) = 944. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 16162 відзеркалень (3329 незалежних, R_{int}=0.047) визначено на дифрактометрі "Bruker-Apex2" (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$=50°). Структуру розшифровано прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [124]. При уточненні структури вводилися обмеження на довжини зв'язків в розупорядкованому фрагменті (Csp^2=N 1.30 Å, Nsp^2-Csp^3 1.46 Å, Csp^3-Cl 1.80 Å, Csp^2-Car 1.47 Å, Car-Cl 1.73 Å, Csp^2-O 1.39 Å, Csp^3-Csp^3 1.54 Å, Car-Car 1.38 Å). Положення атомів гідрогену визначені із різничного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю "наїзника" з $U_{ізо} = nU_{екв}$ не водневого атома, зв'язаного з даним атомом гідрогену (n=1.5 для метильної групи, n=1.2 для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному приближенні для не водневих атомів до wR_2 = 0.073 за 5193 віддзеркаленнями (R_1 = 0.079 по 3923 віддзеркаленнями с $F>4\sigma(F)$, S = 1.102).

Виходи, константи та данні елементного аналізу нових сполук (3.4) наведені в табл. 3.1, а їх спектральні дані представлені в табл. 3.2 (ЯМР спектри) та табл. 3.3 (ІЧ-спектри).

Таблиця 3.1 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-арил-6-арил-4-трихлорметил-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-амінів (3.4)



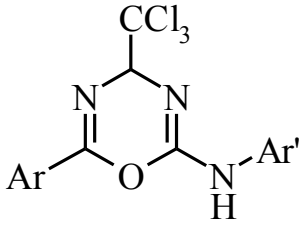
3.4

№	Ar	Ar'	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
					Cl	N		Cl	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.4a	C_6H_5	4-$CH_3C_6H_4$	34.5	115-117$_{MeCN}$	27.82	11.00	$C_{17}H_{14}Cl_3N_3O$	27.79	10.98
3.4b	4-ClC_6H_4	C_6H_5	63.0	146-148$_{MeCN}$	35.20	10.40	$C_{16}H_{11}Cl_4N_3O$	35.18	10.42
3.4c	4-ClC_6H_4	2-$CH_3C_6H_4$	38.0	118-120$_{MeCN}$	34.02	10.05	$C_{17}H_{13}Cl_4N_3O$	34.00	10.07
3.4d	4-ClC_6H_4	2,4-$(CH_3)_2C_6H_4$	69.0	150-152$_{EtOH}$	32.92	-	$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O$	32.89	-
3.4e	4-ClC_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4$	50.0	165-167$_{MeCN}$	32.75	9.72	$C_{17}H_{13}Cl_4N_3O_2$	32.74	9.70
3.4f	4-ClC_6H_4	4-$C_2H_5OC_6H_4$	61.0	95-97$_{EtOH}$	31.73	9.38	$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_2$	31.71	9.40

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3.4g	4-ClC_6H_4	2,5-$(CH_3O)_2C_6H_4$	33.0	157-159$_{MeCN}$	30.63	9.06	$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_3$	30.62	9.07
3.4h	4-ClC_6H_4	4-$CH_3C(O)C_6H_4$	78.5	164-176$_{MeCN}$	31.84	9.46	$C_{18}H_{13}Cl_4N_3O_2$	31.86	9.44
3.4i	4-ClC_6H_4	2-$CH_3OC(O)C_6H_4$	89.0	181-182$_{MeCN}$	-	9.12	$C_{18}H_{13}Cl_4N_3O_3$	-	9.11
3.4j	4-ClC_6H_4	4-$CH_3OC(O)C_6H_4$	80.0	167-168$_{MeCN}$	30.74	-	$C_{18}H_{13}Cl_4N_3O_3$	30.75	-
3.4k	4-ClC_6H_4	3-BrC_6H_4	73.0	148-150$_{MeCN}$	29.44	-	$C_{16}H_{10}BrCl_4N_3O$	29.42	-
3.4l	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2-$CH_3OC_6H_4$	25.0	122-124$_{MeCN}$	37.93	9.00	$C_{17}H_{12}Cl_5N_3O_2$	37.91	8.99
3.4m	2-BrC_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4$	27.5	146-148$_{MeCN}$	22.30	8.82	$C_{17}H_{13}BrCl_3N_3O_2$	22.27	8.80

Таблиця 3.2 - Дані спектрів ЯМР похідних N-арил-6-арил-4-трихлорметил-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-амінів (3.4)



3.4

№	Ar	Ar'	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.	Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.ч.
1	2	3	4	5
3.4b	4-Cl-C_6H_4	C_6H_5	5.70с (1H, CH), 7.01-7.05м (1H, $H_{аром}$), 7.31-7.35м (2H, $H_{аром}$), 7.67-7.73м (4H, $H_{аром}$), 8.06-8.08д (2H, $H_{аром}$, J=7.8 Гц), 9.75с (1H, NH)	80.20 (CH), 103.61 (CCl_3), 119.11, 122.46, 128.09, 128.71, 129.38, 129.73, 138.23, 138.86 ($C_{аром.}$), 145.58, 152.93 (2 C=N)
3.4c	4-Cl-C_6H_4	2-$CH_3C_6H_4$	2.34с (3H, CH_3), 5.41с (1H, CH), 7.03-7.05м (1H, *o*-Tol), 7.12-7.18м (2H, *o*-Tol), 7.50-7.52д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=7.82 Гц), 7.61-7.62м (1H, *o*-Tol), 8.06-8.08д	17.87 (CH_3), 79.73 (CH), 103.18 (CCl_3), 124.27, 125.58, 128.31, 128.87, 129.95, 131.16, 135.49, 137.60 ($C_{аром.}$), 146.40, 152.34 (2 C=N)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
			(2H, *p*-ClC_6H_4, J=7.82 Гц), 8.69с (1H, NH)	
3.4d	4-Cl-C_6H_4	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	2.25с (3H, CH_3), 2.26с (3H, CH_3), 5.50с(1H, CH), 6.97-7.01м (2H, $H_{аром}$) 7.44-7.45м (1H, $H_{аром}$), 7.61-7.62д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=6.0 Гц), 8.02-8.04д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=6.0 Гц), 8.79с (1H, NH)	18.37 (CH_3), 20.93 (CH_3), 80.09 (CH), 103.94 (CCl_3), 125.18, 126.98, 128.20, 128.82, 129.36, 131.35, 132.10, 133.39, 134.42, 138.08 ($C_{аром.}$), 147.16 (C=N), 153.00 (C=N)
3.4e	4-Cl-C_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4$	3.92с (3H, OCH_3), 5.64с (1H, CH), 6.89м (1H, $H_{аром}$), 7.01м (2H, $H_{аром}$), 7.58-7.60д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.07 Гц), 8.16-8.18м (3H, $H_{аром}$), 8.27шс (1H, NH)	56.13 (CH_3O), 79.97 (CH), 103.78 (CCl_3), 110.30, 120.70, 121.36, 123.97, 127.14, 128.70, 129.19, 129.78, 138.13, 146.27 ($C_{аром.}$), 149.78 (C=N), 153.09 (C=N)
3.4f	4-Cl-C_6H_4	4-$C_2H_5OC_6H_4$	1.28т (3H, CH_3), 3.94-4.01кв (2H, CH2), 5.63с (1H, CH), 6.84-6.89д (2H,	-

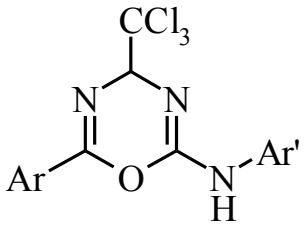
Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
			p-$C_2H_5OC_6H_4$, J=9.06 Гц), 7.58-7.60д (2H, *p*-$C_2H_5OC_6H_4$, J=9.06 Гц), 7.64-7.68д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.73 Гц), 8.00-8.05м (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.73 Гц), 9.55с (1H, NH)	-
3.4g	4-Cl-C_6H_4	2,5-$(CH_3O)_2C_6H_3$	3.78с (3H, OCH_3), 3.88с (3H, OCH_3), 5.64с (1H, CH), 6.51-6.53д (1H, $H_{аром}$, J=8.5 Гц), 6.89-6.91д (1H, $H_{аром}$, J=8.5 Гц), 7.56-7.58д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.73 Гц), 8.04с (1H, $H_{аром}$), 8.19-8.21д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.73 Гц), (8.71 шс (1H, NH)	55.62 (CH_3O), 56.74 (CH_3O), 80.00 (CH), 103.70 (CCl_3), 107.11, 108.02, 112.05, 128.03, 128.66, 129.06, 129.85, 138.18, 143.38, 146.02 ($C_{аром.}$), 153.06 (C=N), 153.53 (C=N)
3.4i	4-Cl-C_6H_4	2-$CH_3OC(O)C_6H_4$	3.95с (3H, CH_3), 5.67с (1H, CH), 7.11-8.10м (8H, C_6H_4, C_6H_4), 8.60 шс (1H, NH)	-

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4	5
3.4j	4-Cl-C_6H_4	4-$CH_3C(O)C_6H_4$	2.49с (3H, CH_3), 5.73с (1H, CH), 7.64-7.68д (2H, $H_{аром}$, J=8.06 Гц), 7.79-7.83д (2H, $H_{аром}$, J=8.78 Гц), 7.90-7.95д (2H, $H_{аром}$, J=8.78 Гц), 8.01-8.05д (2H, $H_{аром}$, J=8.06 Гц), 10.13с (1H, NH)	-
3.4k	4-Cl-C_6H_4	3-BrC_6H_4	5.70с (1H, CH), 7.16-7.18м (1H, $H_{аром}$), 7.23-7.27м (1H, $H_{аром}$), 7.63-7.65д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.07 Гц), 8.01-8.03д (2H, *p*-ClC_6H_4, J=8.07 Гц), 8.17с (1H, $H_{аром}$), 9.94с (1H, NH)	79.74 (CH), 103.52 (CCl_3), 117.77, 121.55, 122.20, 125.41, 128.55, 129.44, 131.02, 138.20, 140.47 ($C_{аром.}$), 145.50 (C=N), 152.77 (C=N)
3.4l	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2-$CH_3OC_6H_4$	3.86с (3H, OCH_3), 5.58с (1H, CH), 6.86-6.95м (2H, $H_{аром}$), 6.98-7.02м (1H, $H_{аром}$), 7.48-7.50д (1H, $H_{аром}$, J=8.31 Гц), 7.59с (1H, $H_{аром}$), 7.92-7.94д (1H, $H_{аром}$, J=8.31 Гц), 8.07с (1H, NH), 8.14-8.16м (1H, $H_{аром}$)	55.99 (OCH_3), 80.30 (CH), 103.19 (CCl_3), 110.24, 120.11, 120.43, 123.18, 126.33, 127.02, 127.68, 130.06, 132.17, 133.44, 136.76, 145.21 ($C_{аром.}$), 148.77, 151.68 (2 C=N)

Таблиця 3.3 - ІЧ-спектри похідних N-арил-6-арил-4-трихлорметил-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-амінів (3.4)



3.4

№	Ar	Ar'	ν, $см^{-1}$ (KBr)
1	2	3	4
3.4a	C_6H_5	4-$CH_3C_6H_4$	3432 (NH), 3090, 3028, 2920, 2855, 1724 (−N=C−O−C=N−), 1647 (C=N), 1615, 1538, 1450, 1313, 1250, 1124, 1055, 1026, 990, 829, 807,770
3.4b	4-Cl-C_6H_4	C_6H_5	3414 (NH), 2928, 2854, 1728 (−N=C−O−C=N−), 1651 (C=N), 1602, 1540, 1446, 1318, 1131, 1091, 1021, 1014, 830, 770, 751
3.4d	4-Cl-C_6H_4	2,4-$(CH_3)_2C_6H_3$	3433 (NH), 3088, 3020, 2918, 2882, 1732 (−N=C−O−C=N−), 1648 (C=N), 1596, 1537, 1490, 1403, 1304, 1262, 1133, 1087, 1014, 990, 824, 794, 766, 728
3.4e	4-Cl-C_6H_4	2-$CH_3OC_6H_4$	3407 (NH), 2962, 2933, 2883, 2838, 1732 (−N=C−O−C=N−), 1654 (C=N), 1600, 1540, 1483, 1463, 1402, 1324, 1290, 1253, 1209, 1138, 1105, 1089, 1030, 1014, 831, 788, 729

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
3.4f	4-Cl-C_6H_4	4-$C_2H_5OC_6H_4$	3416 (NH), 1720 (−N=C−O−C=N−), 1644 (C=N), 1537, 1511, 1403, 1326, 1242, 1137, 1090, 1046, 1013
3.4g	4-Cl-C_6H_4	2,5-$(CH_3O)_3C_6H_3$	3397 (NH), 3091, 2960, 2939, 2895, 2834, 1731 (−N=C−O−C=N−), 1649 (C=N), 1605, 1542, 1484, 1329, 1221, 1142, 1039, 1014, 827, 730
3.4h	4-Cl-C_6H_4	4-$CH_3C(O)C_6H_4$	3343(NH), 1732 (−N=C−O−C=N−), 1667 (C=N), 1597, 1542, 1324, 1268, 1136, 1108, 1013, 836, 774, 731
3.4k	4-Cl-C_6H_4	3-BrC_6H_4	3409 (NH), 1733 (−N=C−O−C=N−), 1648 (C=N), 1596, 1528, 1307, 1216, 1132, 1091, 1014, 830, 805, 770, 730
3.4l	2,4-$Cl_2C_6H_3$	2-$CH_3OC_6H_4$	3406 (NH), 3289, 3076, 2945, 2842, 1722 (−N=C−O−C=N−), 1658 (C=N), 1600, 1588, 1477, 1460, 1434, 1374, 1223, 1123, 1099, 940, 806, 733

2,4-Дихлор-N-(2,2,2-трихлор-1-((2-метоксибензоїл)аміно)етил)бензамід (3.5) А. До суспензії 10 ммоль сполуки (2.16m_1) в 30 мл оцтової кислоти додавали 11 ммоль жовтого оксиду Гідраргіруму і кип'ятили суміш 1,5 години. Реакційну масу фільтрували і промивали 2х5 мл оцтової кислоти. Через 18 годин осад, що випав, відфільтровували, висушували і перекристалізовували з етанолу. Вихід сполуки (3.5) 58%. $T_{пл.}$=256-258°С з розкл. Знайдено, %: Cl 36.50. $C_{17}H_{14}Cl_5N_3O_3$. Обчислено, %: Cl 36.51. Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (3.5) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 3.86с (3H, OCH_3), 6.68м (1H, CH), 6.84-6.89м (3H, $H_{аром}$), 7.39-7.51м (3H, $H_{аром}$),7.80-7.82м (1H, $H_{аром}$), 8.12д (1H, NH, J=7,58 Гц), 8.55с (1H, NH), 9.37д (1H, NH, J=8,56 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C сполуки (3.5) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 55.33 (OCH_3), 66.55 (CH), 101.75 (CCl_3), 110.18, 118.61, 120.22, 121.42, 126.67, 128.67, 128.83, 130.24, 131.45, 134.50, 134.83, 147.54 ($C_{аром.}$), 153.13, 164.88 (C=O).

Б. До суміші 2,26 г (5 ммоль) тіосечовини (2.16m_1) та 20 мл льодяної оцтової кислоти прибавляли 10 мл 30 % розчину перекису водню в оцтовій кислоті. Суміш кип'ятили 40 хв. Розчин гарячим фільтрували через складчастий фільтр, фільтрат залишали на 20 годин. Осад продукту (3.5), що випав, відфільтровували та промивали 7 мл оцтової кислоти, а потім 2×20 мл 10% водним розчином соди. Продукт висушували протягом 48 годин, та перекристалізовували з етанолу. Вихід сполуки (3.5) 28 %. $T_{пл.}$=255-256°С.

В. Суміш 2,34 г (5 ммоль) 4*H*-1,3,5-оксадіазину (3.4*l*) 25 мл ацетонітрилу та 0,15 мл води кип’ятили 1,5 години. В процесі реакції прозорий розчин поступово мутніє. Після проходження реакції суміш залишали на 2 години осад, що випав, відфільтровували та промивали ацетонітрилом, висушували та перекристалізовували із 96% етилового спирту. Вихід сполуки (3.5) 32,7 %.

Всі наведені перетворення призводять до одержання однієї сполуки, що підтверджено спектральними методами.

N-(1-(((Бензоїламіно)карбоніл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.6а) та N-(1-(((бензоїламіно)карбоніл)аміно)-2,2,2-трихлоретил)-4-

метилбензамід (3.6b). Суміш 4,44 г (10 ммоль) сполуки (2.21b), 0,2 мл води, 50 мл діоксану та 2,58 г (12,5 ммоль) DCC кип'ятили протягом 1 години. Розчин гарячим фільтрували, фільтрат залишали на 24 години при 20-25°С, осад, що випав, відфільтровували, промивали 2х5 мл діоксану, висушували та перекристалізовували із етанолу. Вихід сполуки (3.6b) 2,55 г (59,6 %). $T_{пл.}$= 248-250°С. Знайдено Cl 24.85%. $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_3$. Обчислено Cl 24.81%. Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (3.6b) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.37с (3H, CH_3), 6.93м (1H, CH), 7.32-8.01м (9H, C_6H_5, C_6H_4), 9.58д (1H, NH, J=8.79Гц), 9.90д (1H, NH, J=8.79Гц), 11.17с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C сполуки (3.6b) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 20.91 (CH_3), 73.01 (CH), 104.00 (CCl_3), 127.63, 118.61, 128.18, 128.48, 128.59, 131.26, 133.74, 135.67, 140.82 ($C_{аром.}$), 155.94, 161.90, 165.66 (C=O). За аналогічною методикою одержували сполуку (2.21a). Вихід сполуки (2.21a) 44 %). $T_{пл.}$=210-211°С (етанол). Знайдено Cl 25.57%. $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O_3$. Обчислено Cl 25.65%.

N-Ціано((4-метилфеніл)аміно)метилбензамід (3.7b). Суміші 2,99 г (10 ммоль) сполуки (2.15b), 3,09 г (15 ммоль) DCC та 35 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год. Після проходження реакції розчин гарячим фільтрували та залишали на 24 години при 20-25°С. Осад дициклогексилтіосечовини, що випав, відфільтровували, а фільтрат залишали ще на 24 год при 20-25°С. Кристали продукту (3.7b), що випали, відфільтровували промивали 2х3 мл ацетонітрилу. Продукт (3.7b) висушували та перекристалізовували з етанолу. Вихід сполуки (3.7b) 62,3% (1,65 г). $T_{пл.}$=150-152°С. Знайдено, %: C 72.40, N 15.89. $C_{16}H_{15}N_3O$. Обчислено, %: C 72.43, N 15.84. Спектр ЯМР ^{1}H сполуки (3.7b) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.26с (3H, CH_3), 5.17д (2H, CH_2, J=5.86 Гц), 7.18-7.24м (4H, $H_{аром}$), 7.48-7.59м (3H, $H_{аром}$), 7.88-7.90д (2H, C_6H_4, J=7.32 Гц), 9.59д (1H, NH, J=5.86 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 20.13 (CH_3), 54.59 (CH_2), 113.08 (C≡N), 116.12, 127.34, 128.37, 129.95, 131.90, 132.61, 132.90, 136.23 ($C_{аром.}$), 166.92 (C=O). Мас-спектр (FAB), m/z (I, %): 266 (23.5)

$[M+H]^+$, 149(8.0), 145 (11.5), 120 (5.0), 105 $[C_6H_5CO]^+$ (100), 88 (18.5), 76 (34.0), 68 (7.0), 61 (12.5), 52 (10.0).

За аналогічною методикою отримували N-ціанофеніламінометил-бензамід (3.7a). Вихід сполуки (3.7a) 18,2 % (0,46 г). $T_{пл.}$=158-160°C. Знайдено, %: C 71.67, N 16.75. $C_{15}H_{13}N_3O$. Обчислено, %: C 71.70, N 16.72.

Кристали сполуки (3.7b), які одержали для рентгеноструктурних досліджень, моноклинні, $C_{16}H_{15}N_3O$, 298K a = 4.1941(3), b = 25.6940(16), c = 12.7893(8) Å, β = 92.301(6)º, V = 1377.09(15) $Å^3$, M_r = 265.31, Z = 4, просторова група $P2_1/n$, $d_{выч}$= 1.280 г/$см^3$, μ(MoK_α) = 0.083 $мм^{-1}$, F(000) = 560.

Параметри елементарної комірки та інтенсивності 7732 відбивань (2703 незалежних, R_{int}= 0.033) виміряні на дифрактометрі "Xcalibur-3" (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 50°). Структуру розшифровано прямим методом і уточнено по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для не водневих атомів до wR_2 = 0.176 по 2695 відбиткам (R_1 = 0.059 по 1633 відбиткам із F>4σ(F), S = 1.05). Положення атомів водню визначено із різничного синтезу електронної густини та уточнені по моделі "наїзника", з $U_{ізо}$ = 1.2$U_{екв}$ (1.5$U_{екв}$ для метальної групи). Розшифровування та уточнення проводились у програмі OLEX2 [125] із використання модулів SHELXS та SHELXL [124].

N-(1-(1H-Бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)ацетамід (3.8a). Суміш 5 ммоль відповідної заміщеної тіосечовини (2.16) [37], 6,25 ммоль DCC та 40-50 мл безводного 1,4-діоксану кип'ятили протягом 30-45 хв. Завершення реакції визначали методом ТШХ (елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1). Суміш залишали на 12 годин при 20-25°C, осад відфільтровували, висушували за кімнатної температури протягом 48 годин і перекристалізовували з етанолу. Вихід сполуки (3.8a) 85%. $T_{пл.}$=203-204°C, що співпадає з даними роботи [37]. ***N-(1-(1H-Бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.19b) та 4-метил-N-(1-(1H-бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.19c)*** одержували за аналогічною методикою з відповідних тіосечовин (2.16). Вихід сполуки (3.19b) 88,5 %.

$T_{пл.}$=140-141°С (згідно з результатами роботи [37] 138-140°С). Вихід сполуки (3.19с) 92 %. $T_{пл.}$=216-218°С ($T_{пл.}$=196-198°С, яка вказана для цієї сполуки в роботі [37] очевидно є помилковою). Спектр ЯМР ^{1}Н сполуки (3.19с) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.36с (3Н, CH_3), 6.87-6.93м (3Н, NCHN, C_6H_5), 6.99-7.02м (1Н, C_6H_5), 7.15-7.28м (4Н, $H_{аром}$), 7.78-7.80д (2Н, C_6H_4, J=7.82 Гц), 9.12д (1Н, NH, J=8.07 Гц), 10.20с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}С сполуки (3.19с) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 20.91 (CH_3), 69.64 (CH), 102.87 (CCl_3), 108.84, 115.47, 118.85, 120.01, 127.38, 128.53, 130.46, 133.24,141.45, 142.51($C_{аром.}$), 152.57 (C=N), 165.19 (C=O).

N-(1-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди (3.20) Суміш 5 ммоль відповідного тіокарбаміду (2.16), 6,25 ммоль дициклогексилкарбодіміду (DCC) та 40-50 мл безводного 1,4-діоксану кип'ятили протягом 20 хв. Завершення реакції визначали методом ТШХ (Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1). Суміш залишали на 12-14 годин, після чого осад відфільтровували і перекристалізовували із великої кількості 96% етилового спирту.

N-(1-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)ацетамід (3.20a). Вихід 60%, кристали без кольору, $T_{пл.}$=232-234ºС. Знайдено, %: Cl 33.11, N 17.45. $C_{11}H_{11}Cl_3N_4O$. Обчислено, %: Cl 33.07, N 17.42.

N-(1-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.20b). Вихід 62%, кристали без кольору, $T_{пл.}$=222-223ºС. Знайдено, %: Cl 27.67, N 10.88. $C_{16}H_{12}Cl_3N_3O_2$. Обчислено, %: Cl 27.65, N 10.92. Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 6.88м (1Н, NCHN), 7.08–7.12м (1Н, $H_{аром}$), 7.19-7.22м (1Н, $H_{аром}$), 7.39-7.41м (1Н, $H_{аром}$), 7.48-7.61м (4Н, $H_{аром}$), 7.86-7.89м (2Н, $H_{аром}$), 8.70д (1Н, NH, J=7.90 Гц), 9.15д (1Н, NH, J=7.9).

N-(1-(1,3-Бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-4-метилбензамід (3.20c). Вихід 78%, кристали без кольору, $T_{пл.}$=239-240ºС. Знайдено, %: Cl 26.72, N 10.61. $C_{17}H_{14}Cl_3N_3O_2$. Обчислено, %: Cl 26.68, N 10.54. Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.41с (3Н, CH_3), 6.84м (1Н, NCHN), 7.03–7.21м

(2H, $H_{аром}$), 7.28-7.46м (4H, $H_{аром}$), 7.76-7.70д (2H, C_6H_4, J=7.69 Гц), 8.19д (1H, NH, J =7.60), 8.63д (1H, NH, J=7.80).

N-(1-(1,2,4-Триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.21a) До розчину 1,24 г (4 ммоль) N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)бензаміду в 20 мл ацетонітрилу додавали еквімолярну кількість 1-аміно-2-меркапто-1,3,4-триазолу. Суміш кип'ятили 30 хв., розчин теплим фільтрували через складчастий фільтр, із фільтрату під вакуумом вилучали розчинник, не нагріваючи суміш вище 40°С. До пастоподібного залишку, після випарювання, додавали розчин 0,93 г (4,5 ммоль) DCC в 20 мл безводного 1,4-діоксану і кип'ятили 30 хв. Завершення реакції визначали методом тонкошарової хроматографії ТШХ (Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1). Під вакуумом вилучали розчинник, масло обробляли водою, твердий залишок відфільтровували та сушили. Продукт двічі перекристалізовували із 96% етилового спирту. Вихід сполуки (3.21a) 60%, $T_{пл.}$=202-204°С (етанол). Знайдено,%: Cl 27.18, N 21.44, S 8.22. $C_{12}H_9Cl_3N_6OS$. Обчислено,%: Cl 27.16, N 21.46, S 8.19. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 6.81-6.85м (1H, N<u>CH</u>N), 7.50-7.59м (3H, C_6H_5), 7.88-7.90м (2H, C_6H_5), 8.98-9.02м (2H, CH, NH), 9.38д (1H, NH, J=8,31Гц). Спектр ЯМР^{13}С (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 70.19 (NCHN), 101.07 (CCl_3), 128.33, 132.00, 133.59, 135.41 ($C_{аром.}$), 150.68, 156.88 (2C=N), 163.90 (SC=N), 166.85 (C=O). Мас-спектр сполуки (3.21a) (FAB), m/z (I, %): 392 (100) $[M+H]^+$, 270 (39), 142 (34), 120 (12), 105 (52), 89 (17), 76 (52), 63 (11).

За аналогічною методикою отримували ***4-метил-N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)бензамід (3.21b)***. Вихід сполуки (3.21b) 47,4 %, $T_{пл.}$=196-198°С (етанол). Знайдено,%: Cl 26.25, N 20.74, S 7.88. $C_{13}H_{11}Cl_3N_6OS$. Обчислено,%: Cl 26.22, N 20.72, S 7.90.

N-((5-Арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)метил)карбоксаміди (3.22). 2 ммоль однієї із сполук (2.22), 2,5 ммоль DCC та 10 мл безводного діоксану кип'ятили протягом 20-30 хв. Завершення реакції визначали методом ТШХ

(Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1). Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували та висушували. Продукт перекристалізовували із 96% етилового спирту.

N-(1-(5-Арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди (3.23). А. 2 ммоль однієї із сполук (2.23), 2,1 ммоль DCC та 10 мл безводного ацетонітрилу кип'ятили протягом 20-30 хв. Завершення реакції визначали методом ТШХ (Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1). Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували та висушували. Продукт перекристалізовували із 96% етилового спирту.

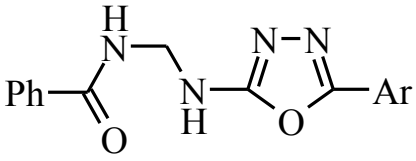
Б. 2 ммоль однієї із сполук (2.23), 2,1 ммоль тозилхлориду, 4,4 ммоль піридину та 10-12 мл безводного ацетонітрилу кип'ятили протягом 20-40 хв. Завершення реакції визначали методом тонкошарової хроматографії. Суміш охолоджували, осад відфільтровували та висушували. Продукт перекристалізовували із 96% етилового спирту.

Виходи, константи та дані елементного аналізу сполук (3.22) та (3.23) наведені в табл. 3.4 та табл. 3.5, відповідно. А дані їх спектрів ЯМР ^1H – у табл. 3.6.

Сполука (3.23d) мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 441(1.2), 440 (2.9), 439 (1.4), 438 (3.1) $[M]^+$, 321 (100), 292 (5.3), 251 (3.0), 229 (1.1), 222 (2.2), 200 (2.3), 193 (3.4), 165 (3.1), 161 (8.8), 135 (22.8), 132 (86.2), 104 (27.1), 77 (46.3), 44 (8.1), 41 (11.7).

Сполука (3.23g) спектр ЯМР ^{13}C: δ, м.ч., (ДМСО-d_6): 21.02 (CH_3), 70.10 (CH), 100.39 (CCl_3), 121.22, 125.17, 126.60, 128.87, 129.21, 130.41, 131.50, 133.75, 135.16, 140.09 ($C_{аром.}$), 158.44, 158.48 (C=N), 164.73 (C=O).

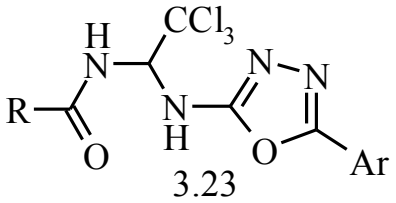
Таблиця 3.4 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-((5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)метил)карбоксамідів (3.22)



3.22

№	Ar	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %	Формула	Обчислено, %
				N		N
3.22a	C_6H_5	62	$174\text{-}176_{EtOH}$	19.04	$C_{16}H_{14}N_4O_2$	19.12
3.22a	$4\text{-}CH_3C_6H_4$	52	$170\text{-}172_{EtOH}$	18.07	$C_{17}H_{16}N_4O_2$	18.17
3.22c	$4\text{-}CH_3OC_6H_4$	50	$179\text{-}181_{MeCN}$	17.00	$C_{17}H_{16}N_4O_3$	17.27
3.22d	$3\text{-}BrC_6H_4$	74	$174\text{-}176_{MeCN}$	15.12	$C_{16}H_{13}BrN_4O_2$	15.01
3.22e	$4\text{-}C_5H_4N$	75	$218\text{-}220_{EtOH}$	23.70	$C_{15}H_{13}N_5O_2$	23.72

Таблиця 3.5 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів (3.23)



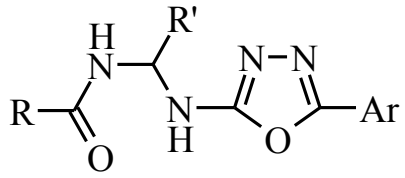
3.23

№	R	Ar	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C [1)]	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
					Cl	N		Cl	N
3.23a	CH_3	4-$CH_3C_6H_4$	75.0	202-204	29.29	15.43	$C_{13}H_{13}Cl_3N_4O_2$	29.25	15.41
3.23b	C_6H_5	C_6H_5	72.0	205-207	25.88	-	$C_{17}H_{13}Cl_3N_4O_2$	25.84	-
3.23c	C_6H_5	4-$CH_3C_6H_4$	50.6	224-226	24.96	13.17	$C_{18}H_{15}Cl_3N_4O_2$	24.98	13.16
3.23d	4-$CH_3C_6H_4$	C_6H_5	62.5	232-234	24.97	-	$C_{18}H_{15}Cl_3N_4O_2$	24.98	-
3.23e[2)]	4-$CH_3C_6H_4$	4-$CH_3C_6H_4$	60.0	233-234[1)]	-	-	$C_{19}H_{17}Cl_3N_4O_2$	-	-
3.23f	4-$CH_3C_6H_4$	2-$NO_2C_6H_4$	78.0	229-230	22.84	14.90	$C_{18}H_{14}Cl_3N_5O_4$	22.60	14.88
3.23g	4-CH_3-C_6H_4	4-NO_2-C_6H_4	66.0	213-215	-	14.86	$C_{18}H_{14}Cl_3N_5O_4$	-	14.88
3.23h	2,4-$Cl_2C_6H_3$	4-CH_3-C_6H_4	63.0	230-232	-	11.38	$C_{18}H_{13}Cl_5N_4O_2$	-	11.33

[1)] – всі сполуки (3.23) кристалізували із 96% етилового спирту;

[2)] – сполука (3.23e) одержана раніше [49].

Таблиця 3.6 - Дані спектрів ЯМР ^{1}H похідних 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу (3.22) та (3.23)



3.22, 3.23

№	R	R'	Ar	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.
1	2	3	4	5
3.22c	C_6H_5	H	4-$CH_3OC_6H_4$	3.83с (3H, CH_3O), 4.82м (2H, CH_2), 7.08-7.10м (2H, $H_{аром}$), 7.45-7.49м (3H, $H_{аром}$), 7.77-7.79м (2H, $H_{аром}$), 7.89-7.91м (2H, $H_{аром}$) 8.41шс (1H, NH), 9.28шс (1H, NH)
3.22d	C_6H_5	H	3-BrC_6H_4	4.85шс (2H, CH_2), 7.45-7.54м (4H, $H_{аром}$), 7.71-7.73м (1H, $H_{аром}$), 7.84-7.86м (1H, $H_{аром}$), 7.89-7.91м (2H, $H_{аром}$), 7.97с (1H, $H_{аром}$), 8.62шс (1H, NH), 9.31шс (1H, NH)
3.22e	C_6H_5	H	4-C_5H_4N	5.02шс (2H, CH_2), 7.48-7.568м (4H, $H_{аром}$), 7.77-7.90м (5H, $H_{аром}$), 9.72шс (1H, NH), 10.72шс (1H, NH)

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5
3.23c	4-$CH_3C_6H_4$	CCl_3	C_6H_5	2.35с (3H, CH_3), 6.59м (1H, CH), 7.29-7.33м (4H, $H_{аром}$), 7.54м (3H, $H_{аром}$), 7.76-7.85м(4H, $H_{аром}$), 8.72д (1H, NH, J=8,7 Гц), 9.03д (1H, NH, J=9,0 Гц)
3.23d	4-$CH_3C_6H_4$	CCl_3	4-$CH_3C_6H_4$	2.37с (6H, $2CH_3$), 6.63м (1H, CH), 7.31-7.33м (4H, $H_{аром}$), 7.71-7.79м (4H, $H_{аром}$) 8.69д (1H, NH, J=8,7 Гц), 9.06д (1H, NH, J=9,0 Гц)
3.23g	2,4-$Cl_2C_6H_3$	CCl_3	4-$CH_3C_6H_4$	2.41с (3H, CH_3), 6.53м (1H, CH), 7.28-7.30м (2H, $H_{аром}$), 7.38-7.40м (1H, $H_{аром}$), 7.48-7.50м (2H, $H_{аром}$), 7.76-7.78м (2H, $H_{аром}$), 8.74шс (1H, NH), 9.32м (1H, NH)

2-Аміно-5-п-толіл-1,3,4-оксадіазол (3.24b). До суспензії 10 ммоль сполуки (3.22b) або (3.23c) в 20 мл технічного метанолу додавали 30 ммоль NaOH в 15 мл метанолу. Реакційну суміш кип'ятили протягом 10 хвилин, розчин фільтрували гарячим і залишали на 2-3 доби. Осад, що випав, відфільтровували і промивали метанолом. Вихід 60% (з 3.22b) і 7,8% (з 3.23c), $T_{пл.}$=268-270 °С (етанол). Знайдено,%: С 61.88, N 24.02. $C_9H_9N_3O$. Обчислено,%: С 61.70, N 23.99. Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.33с (3Н, CH_3), 7.19с (2Н, NH_2), 7.28-7.32д (2Н, C_6H_4, J=8.22 Гц), 7.64-7.68д (2Н, C_6H_4, J=8.22 Гц). Мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 177 (1.8), 176 (23.0), 175 (100) $[M]^+$, 132 (51.7), 119 (58.0), 104 (15.4), 91 (46.1), 78 (12.3), 65 (15.2), 51 (6.3).

За аналогічною методикою одержували сполуку (3.24a). Вихід 58% (з 3.22a) і 12,4% (з 3.23b), $T_{пл.}$=245-247 °С (етанол). Знайдено, %: С 59.83, N 25.98. $C_8H_7N_3O$. Обчислено,%: С 59.62, N 26.07.

N-(1-(1Н-Триазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)амід п-толуїлової кислоти (3.25). До суміші 10 ммоль сполуки (2.12c), 10 ммоль 2-аміно-1*Н*-1,3,4-триазолу в 20-25 мл безводного 1,4-діоксану додавали протягом 10 хв., при перемішуванні і охолодженні до 5-10°С, розчин 10,5 ммоль триетиламіну в 5 мл діоксану. Суміш перемішували 1 годину, залишали на 12 годин при 18-20°С. Осад відфільтровували, розчинник вилучали у вакуумі, залишок обробляли водою, висушували і тричі промивали 96% етанолом. Речовину після промивання перекристалізовували з ізопропілового спирту, а потім із етанолу. Вихід 38 %, $T_{пл.}$=200-202 °С (етанол). Знайдено,%: С 41.32, Cl 30.50, N 20.07. $C_{12}H_{12}Cl_3N_5O$. Обчислено,%: С 41.34, Cl 30.51, N 20.09. Спектр ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6 + CCl_4), δ, м. ч.: 2.36с (CH_3), 7.0-7.39м (6Н, NCHN, CH_{het}, 2NH, $2H_{аром.}$), 7.81д ($2H_{аром.}$, J=7.34 Гц), 8.77д (1Н, NH, J=7.34 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}С (ДМСО-d_6 + CCl_4), δ, м.д.: 20.99 (CH_3), 69.10 (CH), 99.72 (CCl3), 127.84, 128.56, 129.53, 142.01 ($C_{аром.}$), 149.12, 156.26 (C=N), 166.15 (C=O).

Загальна методика синтезу ***(1E)-N-бензил-2,2-дихлор-N'-(5-(4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)етанімідаміду (3.28a) та його аналогів***

(3.28b-e). 10 ммоль однієї із сполук (3.23) та 60 ммоль відповідного аміну кип'ятили в 20–25 мл діоксану 1-1,5 години, завершення реакції визначали методом ТШХ (Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1 – продукт дає яскраву опалесценцію в ультрафіолеті), реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровували, промивали 2×3 мл діоксану. Із фільтрату під вакуумом вилучали розчинник, залишок ретельно обробляли водою. Тверду масу перекристалізовували із відповідного розчинника (див. табл. 3.7).

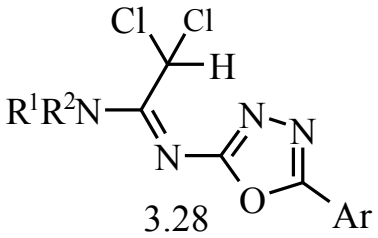
Сполука (3.28a) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3259, 3012, 1627, 1523, 1498, 1414, 1342, 1282, 1095, 823. Мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 374 (10) $[M]^+$, 337 (10), 302 (13), 175 (21), 119 (30), 91 (100).

Сполука (3.28b) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3426, 3002, 2958, 2919, 2860, 1602, 1553, 1489, 1445, 1363, 1258, 1240, 1178, 1115, 1070, 1025, 986, 784, 734, 694.

Сполука (3.28c) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3016, 2972, 2925, 2853, 1585, 1502, 1443, 1363, 1262, 1176, 1116, 1037, 986, 823, 790, 740, 644. Мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 356 (2.8), 354 (7.2) $[M]^+$, 318 (6.5), 284 (45.2), 269 (7.0), 248 (17.9), 223 (19.9), 213 (8.9), 201 (22.9), 187 (9.4), 176 (20.2), 159 (50.0), 137 (9.0), 132 (22.1), 119 (90.4), 104 (88.1), 91 (100), 83 (18.3), 77 (22.3), 65 (93.0), 51 (8.6), 41 (5.1).

Виходи, константи та дані елементного аналізу сполук (3.28) наведені в табл. 3.7, а їх спектральні дані в табл. 3.8.

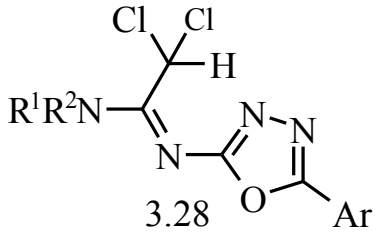
Таблиця 3.7 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук (3.28)



3.28

№	R^1R^2N	Ar	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C (розчинник для кристалізації)	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
					Cl	N		Cl	N
3.28a	$NHCH_2C_6H_5$	4-$CH_3C_6H_4$	35.0	$107\text{-}110_{EtOH}$	18.91	14.90	$C_{18}H_{16}Cl_2N_4O$	18.90	14.93
3.28b	$N(CH_2CH_2)_2O$	C_6H_5	51.0	$134\text{-}136_{EtOH}$	20.80	16.45	$C_{14}H_{14}Cl_2N_4O_2$	20.78	16.42
3.28c	$N(CH_2CH_2)_2O$	4-$CH_3C_6H_4$	37.0	$126\text{-}128_{MeOH}$	19.94	15.80	$C_{15}H_{16}Cl_2N_4O_2$	19.96	15.77
3.28d	$N(CH_2CH_2)_2O$	2-$NO_2C_6H_4$	35.0	$174\text{-}175_{EtOH}$	18.38	18.16	$C_{14}H_{13}Cl_2N_5O_4$	18.36	18.13
3.28e	$N(CH_2CH_2)_2O$	4-$NO_2C_6H_4$	24.0	$205\text{-}207_{EtOH}$	18.35	18.11	$C_{14}H_{13}Cl_2N_5O_4$	18.36	18.13

Таблиця 3.8 - Дані спектрів ЯМР ^{1}H сполук (3.28)



3.28

№	R^1R^2N	Ar	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.
3.28a	$NHCH_2C_6H_5$	4-$CH_3C_6H_4$	2.35с (3H, CH_3), 4.60д (2H, CH_2, J=6,0 Гц), 7.24–7.42м (7H, C_6H_4, C_6H_5), 7.58с (1H, $CHCl_2$), 7.75–7.86м (2H, C_6H_4), 9.57т (1H, NH, J=6,0 Гц).
3.28b	$N(CH_2CH_2)_2O$	C_6H_5	3.75-3.89м (8H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 7.55м (3H, C_6H_5), 7.80с (1H, $CHCl_2$), 7.89м (2H, C_6H_5)
3.28c[1)]	$N(CH_2CH_2)_2O$	4-$CH_3C_6H_4$	2.35с (3H, CH_3), 3.73-3.89м (8H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 7.32-7.36д (2H, C_6H_4, J=7,63 Гц), 7.75-7.79м (3H, C_6H_4, $CHCl_2$)

[1)] – ЯМР ^{13}C спектр сполуки (3.28c) (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 21.56 (CH_3), 61.22, 66.14 ($N(CH_2CH_2)_2O$), 121.96 ($CHCl_2$), 126.16, 130.29, 130.35, 141.62 ($C_{аром.}$), 157.22, 161.58, 163.92 (C=N)

Кристали сполуки (3.28c) тетрагональні $C_{15}H_{16}N_4O_2Cl_2$, при 20°C a = b = 16.757(1), c = 5.9855(8) Å, V = 1680.7(3) $Å^3$, M_r = 355.22, Z = 4, просторова група $P4_1$, $d_{вирах.}$= 1.404 г/$см^3$, $\mu(MoK_\alpha)$ = 0.400 $мм^{-1}$, F(000) = 736. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 11135 відзеркалень (2953 незалежних, R_{int}=0.138) визначено на дифрактометрі "Xcalibur-3" (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 50°). Структуру розшифровано прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [122]. Положення атомів гідрогену визначені із різничного синтезу електронної густини та уточнені за моделлю "наїзника" з $U_{ізо} = nU_{екв}$ не водневого атома, зв'язаного з даним атомом гідрогену (n=1.5 для гідроксильних груп, n=1.2 для інших атомів гідрогену). Структуру уточнено за F^2 повноматричним МНК в анізотропному приближенні для не водневих атомів до wR_2 = 0.073 за 2921 віддзеркаленнями (R_1 = 0.054 по 1307 віддзеркаленнями с F>4σ(F), S = 0.843).

Загальна методика синтезу ***(1E)-N'-1H-бензимідазол-2-іл-N-бензил-2,2-дихлоретанімідаміду (3.32a) та його аналогів (3.32b,c).*** До 20 ммоль однієї із сполук (3.19) в 25 мл безводного діоксану прибавляли 120 ммоль відповідного аміну. Суміш кип'ятили 3-3,5 години, завершення реакції визначали методом ТШХ (Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1 − продукт дає яскраву опалесценцію в ультрафіолеті), охолоджували до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровували. Із фільтрату під вакуумом вилучали розчинник, залишок ретельно обробляли водою. Тверду масу перекристалізовували із 96% етанолу.

Сполука (3.32a) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3244, 3018, 1631, 1527, 1489, 1418, 1317, 1284, 1089, 813, 785, 735, 699.

Сполука (3.32b) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3356, 3318, 3044, 2860, 1583, 1441, 1409, 1376, 1247, 1120, 1026, 959, 820, 783, 744, 638.

Сполука (3.32c) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3356, 3318, 2920, 2900, 1583, 1441, 1409, 1376, 1247, 1120, 959, 783, 744. Мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 310 (15) $[M]^+$, 274 (8), 239 (100), 219 (10), 212 (22), 198 (10), 192 (22), 185 (8), 170

(6), 158 (55), 144 (14), 133 (8), 129 (10), 118 (32), 102 (8), 90 (27), 84 (48), 77 (8), 55 (16), 42 (43).

Загальна методика синтезу ***(1E)-N-бензил-2,2-дихлор-N'-(5-(4-метилфеніл)-1,3-бензоксазол-2-іл)етанімідаміду (3.33a) та його аналогів (3.33b,c).*** До 20 ммоль однієї із сполук (3.20) в 25 мл безводного діоксану прибавляли 120 ммоль відповідного аміну. Суміш кип'ятили 1-1,5 години, завершення реакції визначали методом ТШХ (Silufol УФ-254, елюент − $CHCl_3$:ацетон = 3:1 − продукт дає яскраву опалесценцію в ультрафіолеті), охолоджували до кімнатної температури. Осад, що випав, відфільтровували. Із фільтрату під вакуумом вилучали розчинник, залишок ретельно обробляли водою. Тверду масу перекристалізовували із 96% етанолу.

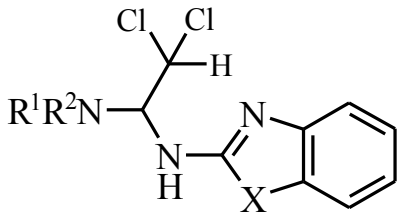
Сполука (3.33a) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 3028, 2479, 1633, 1525, 1456, 1430, 1347, 1249, 1225, 1172, 1096, 1005, 976, 772, 748, 721, 699.

Сполука (3.33b) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 2990, 2918, 2857, 1610, 1582, 1457, 1355, 1247, 1152, 1110, 984, 940, 841, 787, 751, 640. Мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 313 (37) $[M]^+$, 278 (17), 243 (18), 299 (26), 213 (29), 194 (30), 187 (10), 159 (24), 144 (25), 135 (14), 119 (10), 107 (24), 90 (30), 86 (100), 77 (13), 64 (32), 57 (18), 53 (27), 46 (18).

Сполука (3.33c) ІЧ-спектр ν, $см^{-1}$ (KBr): 2997, 2944, 2852, 2687, 1610, 1581, 1448, 1362, 1322, 1246, 1168, 1115, 978, 938, 786, 743, 640. Мас-спектр (ЕУ), m/z (I, %): 311 (3) $[M]^+$, 240 (10), 135 (55), 119 (100), 91 (70), 85 (12), 65 (27), 52 (12), 34 (52).

Виходи, константи та дані елементного аналізу сполук (3.32, 3.33) наведені в табл. 3.9, а їх спектральні дані в табл. 3.10.

Таблиця 3.9 - Дані спектрів ЯМР ^{1}H сполук (3.32) та (3.33)



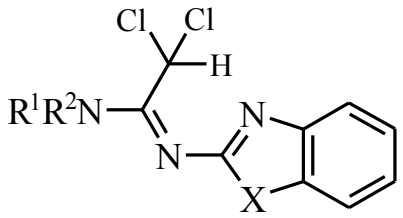
3.32, 3.33

№	R^1R^2N	X	Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО d_6), δ, м.ч.
1	2	3	4
3.32a	$NHCH_2C_6H_5$	NH	4.60сш (2H, CH_2), 6.97-7.09м (3H, $H_{аром.}$), 7.27-7.39м (6H, $H_{аром.}$), 8.37с (1H, $CHCl_2$), 9.14сш (1H, NH), 11.25с (1H, NH)
3.32b	$N(CH_2CH_2)_2O$	NH	3.87-3.73м (8H, $N(CH_2CH_2)_2$ O), 7.54-7.02м (4H $_{аром.}$), 8.79с (1H, $CHCl_2$), 11.89с (1H, NH)
3.32c	$N(CH_2CH_2)_2CH_2$	NH	1.66м (6H, $N(CH_2CH_2)_2$ CH_2), 3.83м (4H, $N(CH_2CH_2)_2$ CH_2), 7.01-7.05м (2H, $H_{аром.}$), 7.30-7.34м (2H, $H_{аром.}$), 8.76с (1H, $CHCl_2$), 11.90сш (1H, NH)
3.33a	$NHCH_2C_6H_5$	O	4.58д (2H, CH_2, J=3,66 Гц), 7.12-7.58м (9H $_{аром.}$), 7.91с (1H, $CHCl_2$), 9.64т (1H, NH)

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4
3.33b	$N(CH_2CH_2)_2O$	O	3.72-3.93м (8H, $N(CH_2CH_2)_2$ O), 7.14-7.26м (2H, $4H_{аром.}$), 7.45-7.53м (2H, $H_{аром.}$), 8.14с (1H, $CHCl_2$)
3.33c	$N(CH_2CH_2)_2CH_2$	O	1.66м (6H, $N(CH_2CH_2)_2CH_2$), 3.87м (4H, $N(CH_2CH_2)_2CH_2$), 7.12-7.24м (2H, $4H_{аром.}$), 7.43-7.50м (2H, $H_{аром.}$), 8.17с (1H, $CHCl_2$)

Таблиця 3.10 - Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук (3.32) та (3.33)



3.32, 3.33

№ сполуки	R^1R^2N	X	Вихід, %	$T_{пл.}$, °C [1)]	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
					Cl	N		Cl	N
3.32a	$NHCH_2C_6H_5$	NH	23.8	152-154	21.31	16.79	$C_{16}H_{14}Cl_2N_4$	21.28	16.81
3.32b	$N(CH_2CH_2)_2O$	NH	21.50	172-174	22.63	17.87	$C_{13}H_{14}Cl_2N_4O$	22.64	17.89
3.32c	$N(CH_2CH_2)_2CH_2$	NH	32.1	162-164	22.76	18.03	$C_{14}H_{16}Cl_2N_4$	22.78	18.00
3.33a	$NHCH_2C_6H_5$	O	20.0	92-94	21.24	12.55	$C_{16}H_{13}Cl_2N_3O$	21.22	12.57
3.33b	$N(CH_2CH_2)_2O$	O	85.5	134-136	22.55	13.35	$C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_2$	22.57	13.37
3.33c	$N(CH_2CH_2)_2CH_2$	O	20.0	88-90	22.69	13.47	$C_{14}H_{15}Cl_2N_3O$	22.71	13.46

[1)] – всі сполуки (3.32) та (3.33) кристалізували із 96% етилового спирт

N-(2,2,2-Трихлор-1-((5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)ацетамід (3.36а). Суміш 20 ммоль N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоетил)ацетаміду [34] та 20 ммоль гідразиду бензойної кислоти в 20-25 мл етанолу кип'ятили протягом 15-20 хвилин, залишали на 12 годин при 20-25°С. Розчинник вилучали у вакуумі, до залишку додавали 15-20 мл концентрованої сульфатної кислоти. Суміш залишали на 24 години при 20-25°С, виливали на 30-40 г розтертого льоду. Осад відфільтровували, ретельно промивали водою і висушували. Вихід 97,4%. $T_{пл.}$=230-231°С (із HAc); R_f = 0.12; Знайдено, %: С 39.40, Cl 29.12, N 15.37, S 8.74. $C_{12}H_{11}Cl_3N_4OS$. Обчислено, % С 39.42, Cl 29.09, N 15.32, S 8.77. ІЧ-спектр сполуки (3.22а), ν, $см^{-1}$ (KBr): 3310, 3134, 2975, 2954, 1670, 1657, 1542, 1490, 1368, 1256, 1122, 1105, 1044, 885, 810, 773 $см^{-1}$; Спектр ЯМР^{1}Н (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 1.98с (3Н, CH_3), 6.76-6.81м (1Н, NH-<u>CH</u>-NH), 7.48-7.50м (3Н, C_6H_5), 7.79-7.80м (2Н, C_6H_5), 8.89с (1Н, <u>NH</u>-CH), 8.94-8.96д (1Н, CH-<u>NH,</u> J=8.31 Гц).

Співкристалізат N-(2,2,2-трихлор-1-((5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)ацетаміду (3.36а) та N-(2,2,2-трихлор-1-((5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно)етил)тіоацетаміду (3.37а). Суміш 3.66 г (10 ммоль) N-{2,2,2-трихлор-1-[(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]етил}ацетаміду (3.35) та 4. 05 г (10 ммоль) реагенту Лоусона кип’ятили протягом 1-1,5 години в 10-12 мл ацетонітрилу, реакційну суміш гарячою фільтрували, фільтрат охолоджували до кімнатної температури, виливали в 7-12 мл 5-7% водного розчину гідроксиду натрію. Осад, що утворювався, відфільтровували, промивали водою 2×25 мл та висушували. Кристали для рентгеноструктурних досліджень вирощували перекристалізацією із ацетонітрилу. $T_{пл.}$=214-215 °С.

Кристали досліджуваного співкристалізату ромбічні, $C_{12}H_{11}Cl_3N_4O_{0.75}S_{1.25}$, при 298K a = 10.9746(6), b = 12.5655(9), c = 11.6275(8) Å, V = 1603.44(18) $Å^3$, M_r = 369.67, Z = 4, просторова група $Pna2_1$, $d_{вирах}$= 1.531 $г/см^3$, $\mu(MoK_\alpha)$ = 0.735 $мм^{-1}$, F(000) = 752.

Параметри елементарної комірки та інтенсивності 6218 відбитків (3094 незалежних, R_{int}= 0.029) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 60°). Структуру розшифровано прямим методом та уточнено по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для не водневих атомів до wR_2 = 0.0945 по 2826 відбиткам (R_1 = 0.042 по 2087 відбиткам с F>4σ(F), S = 1.02). Положення атомів гідрогену визначено із різничного синтезу електронної густини та уточнені по моделі «наїзника», з $U_{ізо} = 1.2U_{екв}$ ($1.5U_{екв}$ для метильних груп). Атом O(1) амідної групи частково заміщено на атом S(2) (відносна заселеність позицій O(1)/S(2) складає 0.75/0.25). Метильна група при атомі C(11) розупорядкована по двом позиціям із відносною заселеністю 0.65/0.35. Довжини зв'язків C(11)–O(1) та C(11)–S(2) були зафіксовані на значеннях 1.25(1) Å и 1.63(1) Å, відповідно. Також, було накладено обмеження на різницю між довжинами зв'язків C(11)–C(12) і C(11)–C(12A), та на анізотропні теплові параметри атомів C(11), C(12), C(12A), O(1) і S(2). Розшифровування та уточнення проводились у програмі OLEX2 [125] із використанням модулів SHELXS і SHELXL [124].

5-Метил-2-(4-метилфеніл)-7-трихлорметил-7H-1,3,4-тіадіазоло-[3,2-a][1,3,5]триазин (3.35b). Суміш 10 ммоль сполуки (3.23a), 30,5 ммоль P_2S_5 та 15-20 мл діоксану кип'ятили протягом 3 годин, реакційну суміш фільтрували гарячою, фільтрат охолоджували до 20-25°C, виливали в 10-15 мл 5-% водного розчину гідроксиду натрію. Осад, що утворився, відфільтровували, ретельно промивали водою, обробляли 5 мл етанолу, залишали на 3-4 години. Осад відфільтровували, промивали 2×5 мл охолодженим етаналом та висушували. Вихід сполуки (3.35b) – 17%. $T_{пл.}$=146-148°C (етанол) (згідно з даними роботи [59] $T_{пл.}$=144-145°C). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.ч.: 2.36с (3H, CH_3), 2.38с (3H, CH_3), 5.61 (1H, CH), 7.37д, ($2H_{аром.}$, J=7,9 Гц), 7.67д ($2H_{аром.}$, J=8,0 Гц).

ВИСНОВКИ

Досліджено перетворення та гетероциклізації тіосечовин і тіосемикарбазидів одержаних на основі N-(ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів, які приводять до раніше не відомих похідних 4*H*-1,3,5-оксадіазину, 1,3-бензоксазолу, 1*H*-бензимідазолу, 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, 1,3,4-оксадіазолу. Показано яким чином трихлорметильна група в α-положенні алкіламідного фрагменту та активна група в *орто-* положенні арильного залишку тіоуреїдного фрагменту пливає на проходження гетероциклізацій.

1. Встановлено, що N-ізотіоціанатометилбензамід, який утворюється при реакції N-хлорметилбензаміду з роданідом калію в безводному ацетонітрилі, мимовільно циклізується у 3,4-дигідро-6-феніл-2*H*-1,3,5-оксадіазин-2-тіон. При введенні в алкіламідний фрагмент N-ізотіоціанатометилбензаміду та його аналогів трихлорметильної групи, така циклізація не відбувається, і N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди є кінцевими продуктами реакції N-(1,2,2,2-тетрахлоретил)карбоксамідів з роданідом калію.
2. Розроблено новий метод синтезу похідних N-арил-6-арил-4-(трихлорметил)-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміну на основі реакції дегідросульфування N-(1-(3-арилтіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів дициклогексилкарбодіімідом. Показано, що при відсутності трихлорметильної групи в алкіламідному фрагменті напрям реакції кардинально змінюється і утворюються продукти перегрупування – відповідні похідні N-арил-N-ціанобензаміду.
3. Встановлено, що продукти конденсації N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з біфункціональними ароматичними та гетероциклічними амінами – N-(1-(3-(2-гідроксифеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(3-(2-амінофеніл)тіоуреїдо)-2,2,2-три-

хлоретил)карбоксаміди та N-(1-(3-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреїдо)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, при дії дициклогексилкарбодіміду з високими виходами утворюють відповідні N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1*H*-бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди та N-(1-(1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазол-6-іламіно)-2,2,2-трихлороетил)карбоксаміди.

4. Знайдено, що заміщені N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)метил)-карбоксаміди та N-(1-(2-ароїлгідразинокарботіоамідо)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди, одержані на основі N (1-ізотіоціанатоалкіл)карбоксамідів та гідразидів карбонових кислот, під дією дегідросульфуючих агентів (дициклогексилкарбодіміду або комплексу піридину та тозилхлориду) перетворюються у відповідні N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-метил)карбоксаміди та N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди.
5. Показано, що N-(1-(5-арил-1,3,4-оксадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксаміди, N-(1-(1,3-бензоксазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди та N-(1-(1*H*-бензимідазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)-карбоксаміди при дії первинних та вторинних аліфатичних амінів перетворюються у відповідні N-гетарил-2,2-дихлорацетамідини.
6. Знайдено, що при реакції N-(1-(5-арил-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)-2,2,2-трихлоретил)карбоксамідів з реагентом Лоусона спочатку проходить тіонування амідного залишку, а потім утворення похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Драч, Б. С. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов [Текст] / Б. С. Драч, В. С. Броварец, О. Б. Смолий - Киев: Наукова думка, 1992. – 175 с.
2. Броварец, В. С. Синтезы азотистых гетероциклов на основе α-галоген-алкиламидов [Текст] / В. С. Броварец, В. С. Зябрев - Saarbrücker: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 190 с.
3. Цаугг, Г. α-Амидоалкилирование при атоме углерода [Текст] / Г. Цаугг, В. Мартин // Органические реакции / Под ред. И. Ф.Луценко. - М.: Мир, 1967. – Т.14. – С. 65–286.
4. Zaugg, H. E. Recent Synthetic Methods Involing Intermolecular α-Amidoalkylation at Carbon [Text] / H. E. Zaugg // Synthesis – 1970. – №2. – P. 49–73.
5. Zaugg, H. E. α-Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances – Part I [Text] / H. E. Zaugg // Synthesis – 1984. – №2. – P. 85–110.
6. Zaugg, H. E. α-Amidoalkylation at Carbon: Recent Advances – Part II [Text] / H. E. Zaugg // Synthesis – 1984. – №3. – P. 181–212.
7. Petersen, H. Syntheses of Cyclic Ureas by α-Ureidoalkylation [Text] / H. Petersen // Synthesis – 1973. – №5. – P. 243–292.
8. Gilbert, E. E. An Improved Synthesis of Symmetrical N,N’-Alkylidene-bis-amides [Text] / E. E. Gilbert // Synthesis – 1972. – №1. – P. 30–32.
9. Larocca, J. P. The preparation and fungicidal activity of some amides of chloral and α,α,β-trichlorobutyraldehyde [Text] / J. P. Larocca, J. M. Leonard, W. E. Weawer // J. Org. Chem. – 1951. – Vol. 16, № 1. – P. 47–50.
10. Weygand, F. Darstellung und Reaktionen der 1,2,2,2-Tetahalogen-N-acyl-äthylamine [Text] / F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel [und andere] // Chem. Ber. – 1966. – Vol. 99, № 6. – P. 1944–1956.

11. Krimmel, J. A. The Synthesis of Fluorine – Containing Aliphatic gem-Dinitramines [Text] / J. A. Krimmel, J.J. Schmidt-Collerus, J. A. Young [et al.] // J. Org. Chem. – 1971. – Vol. 36, №2. – P. 350–352.
12. Драч, Б. С. Ацильные производные 1,2,2-трихлор-этиламина [Текст] / Б. С. Драч, Г. Н. Миськевич, Т. Я. Лавренюк // Журн. орган. химии. – 1976. – Т. 12, № 2. – С. 421–426.
13. Matthies, D. *N*-Acyl-α-iminosäure - Derivate; I. Herstellung von N-Acyliminen des Methyl-trichloropyruvats [Text] / D. Matthies, I. Malassa // Synthesis – 1985. – №2. – P. 177–178.
14. Солошонок, В. А. Фторсодержащие аминокислоты III. – α-Трифторметиламинокислоты [Текст] / В. А. Солошонок, И. И. Герус, Ю. Л. Ягупольский и др. // Журн. орган. химии. – 1987. – Т. 23, № 11. – С. 2308–2313.
15. Quan, P. M. Reactions between Glyoxal and Ethyl carbamate [Text] / P. M. Quan // J. Org. Chem. – 1968. – Vol. 33, № 10. – P. 3937–3938.
16. Драч, Б. С. Конденсацияфенилглиоксаля с метилуретаном [Текст] / Б. С. Драч, И. Ю. Долгушина, А. В. Кирсанов // Журн. орган. химии. – 1972. – Т. 8, № 6. – С. 1224–1227.
17. Драч, Б. С. Взаимодействие ω-хлор-ω-ациламидоацетофенонов с тиоацетамидом [Текст] / Б. С. Драч, И. Ю. Долгушина, А. В. Кирсанов // Журн. орган. химии. – 1973. – Т. 9, № 2. – С. 414–419.
18. Matthies, D. Zum Mechanismus der Amidoalkaylierung mit N-Acyl-α-chlor-glycyl-Derivaten unter basischen Bedingungen [Text] / D. Matthies // Arch. Pharm. – 1974. – Vol. 307, № 10. – P. 801–805.
19. Matthies, D. Über der Verlauf der Amidoalkylierung mit (N-Acetyl-α-chlor-glycyl)-pentadeuterobenzol [Text] / D. Matthies // Arch. Pharm. – 1975. – Vol. 308, № 12. – P. 964–969.
20. Speckamp, W. N. Intramolecular reactions of N-acyliminium intermediates [Text] / W. N. Speckamp, H. Hiemstra // Tetrahedron. – 1985. – Vol. 41, № 20. – P. 4367–4416.

21. Magat, E. E. Acid – catalyzed reactions of nitriles. I. The reaction of nitriles with formaldehyde [Text] / E. E. Magat, B. F. Faris, J. E. Reith, L. F. Salisbury // J. Amer. Chem. Soc. – 1951. – Vol. 73. – P. 1028-1031.
22. Пат. 2010019646 A1, МПК[7] Sphingosine-1-phosphate (s1p) receptor antagonists and methods for use thereof [Text] / Nguen P. X., Heidelbaugh T. M., Chow K. (США) - № US20080088217P; заявл. 12.08.09; опубл. 18.02.10.
23. Guirado, A. Synthesis and X-ray molecular Structure of N-(1-amino-2,2-dichloroethyl)benzamides [Text] / A. Guirado, R. Andreu, A. Zapata [et al.] // Tetrahedron. – 2002. – Vol. 58. – P. 5087-5092.
24. Виноградова, Т. К. Синтез 4-функциональнозамещенных окса- и тиазолов на основе N-(2,2-дихлорэтенил)амидов карбоновых и тиокарбоновых кислот [Текст] / Т. К. Виноградова, В. В. Туров, Б. С. Драч // Журн. орган. химии. – 1990. – Т. 26, № 6. – С. 1302–1309.
25. Виноградова, Т. К. Синтез замещенных тиазолов из N-2,2-дихлорвинилтиоамидов [Текст] / Т. К. Виноградова, Мартынюк А. П., Драч Б. С. // Журн. орган. химии. – 1980. – Т. 16, № 8. – С. 1783.
26. Zinner, V. H. Additionen von Carbonsäuren, Carbonsäureamiden und Phenolen an N-Acyl-2,2,3-trichlorpropionaldimine [Text] / V. H. Zinner, W.-E. Siems, G. Erfurt // J. prakt. Chem. – 1974. – Vol. 316, № 3. – S. 491–495.
27. Демидчук, Б. А. Циклоконденсации N-2,2-дихлорэтилбензамида и его аналогов с амидинами и сероводородом в присутствии оснований [Текст] / Б. А. Демидчук, С. О. Сеферов, А. Н. Василенко и др. // Журн. общ. химии. – 2009. – Т. 79, № 3. – С. 510–514.
28. Демидчук, Б. А. Гетероциклизация продуктов присоединения ацетамидина к N-2,2-дихлорэтениламидам ароматических карбоновых кислот [Текст] / Б. А. Демидчук, В. С. Броварец, Б. С. Драч // Журн. общ. химии. – 2008. – Т. 78, № 2. – С. 349–350.
29. Batt, R. F. Condensation of chloral with aryl cyanides [Text] / R. F Batt, D. Woodcock // J. Chem. Soc. – 1948. – P. 2322.

30. Eckstein, Z. Insecticides. II. Reaction products of chloral with acetonitrile derivatives [Text] / Z. Eckstein, E. Grochowski // Premysl Chemiczny. – 1959. – Vol. 38. – P. 693–698.
31. Виноградова, Т. К. Синтез 4-функциональнозамещенных окса- и тиазолов на основе N-(2,2-дихлорєтенил)амидов карбоновых и тиокарбоновых кислот [Текст] / Т. К. Виноградова, В. В. Туров, Б. С. Драч // Журн. орган. химии. – 1990. – Т. 26, № 6. – С. 1302–1309.
32. Demydchuk, B. A. Preparative Conversion of Chloralamides to 2,5-Diaryl-3a,6a-dihydro-[1,3]thiazolo[4,5-d][1,3]thiazoles with the Lawesson Reagent [Text] / B. A. Demydchuk, V. S. Brovarets, A. N. Vasilenko, B. S. Drach // Heteroatom Chem. – 2008. – Vol. 19, № 7. – P. 677–681.
33. Пат. 4330323 США, МПК^3 A01N37/00. Dichloroacetamide and trichloroacetamide derivatives which are antidotes against herbicides [Text] / Gorny B. S. J. M., Brun J.-P., Boutemy G. E. M., Devif M. L. (США) - № 42478; заявл. 25.05.79; опубл. 18.05.82.
34. Драч, Б. С. Производные 1,2,2,2-тетрахлорэтиламидов кислот [Текст] / Б. С. Драч, А. Д. Синица, А. В. Кирсанов // Журн. общ. химии. – 1970. – Т. 40, № 9. – С. 1933–1937.
35. Драч, Б. С. Взаимодействие N-хлорметиламидов карбонових кислот с цианатом серебра и роданидом калия [Текст] / Б. С. Драч, Э. П. Свиридов, А. В. Кирсанов // Журн. орган. химии. – 1972. – Т. 8, № 9. – С. 1825–1827.
36. Виноградова, Т. К. Внутримолекулярная циклизация и аннелирование при дегидрохлорировании продуктов присоединения аминов к N-(1-изотиоцианато-2,2-дихлорэтил)амидам карбоновых кислот [Текст] / Т. К. Виноградова, С. И. Вдовенко, М. В. Джулай [и др.] // Докл. АН УССР. Сер. Б. – 1990. – № 5. – С. 36–39.
37. Чорноус, С. Ю. Нові перетворення N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот [Текст] / С. Ю. Чорноус, О. В.

Харченко, Є. О. Руденко, О. В. Охтіна [та ін.] // Вопр. химии и хим. технологи. – 2004. – № 6. – С. 45–47.

38. Liu, J. SAR, cardiac myocytes protection activity and 3D-QSAR studies of salubrinal and its potent derivatives [Text] / J. Liu, K.-L. He, X. Li // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 35. – P. 6072–6079.
39. Long, K. Structure–activity relationship studies of salubrinal lead to its active biotinylated derivative [Text] / K. Long, M. Boyce, H. Lin [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, № 17. – P. 3849–3852.
40. Пат. 20020028836 A1 США, МПК[7] A61K 31/44 Potassium channel openers [Text] / Altenbach R. J., Bai H., Brioni J. D. [et al.] (США) - №09/777,217; заявл. 05.02.01.; опубл. 07.03.02.
41. Boyce, M. Selective Inhibitor of eIF2α Dephosphorylation Protects Cells from ER Stress [Text] / M. Boyce, K. Bryant, C. Jousse [et al.] // Science – 2005. – Vol. 307. – P. 935–939.
42. Komoike, Y. Effects of salubrinal on cadmiuminduced apoptosis in HK-2 human renal proximal tubular cells [Text] / Y. Komoike, H. Inamura, M. Matsuoka // Arch. Toxicol. – 2012. – Vol. 86. – P. 37–44.
43. Balia, A. G. Original recyczation of S-phenacyl derivatives of 4-acylamino-2-mercapto-1,3-oxazoles and their analogues [Text] / A. G. Balia, A. G. Beluga, V. S. Brovarets [et al.] // Heteroatom Chem. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 432–437.
44. Albrecht, O. Zur Kenntnis der Umsetzung von Methylol-carbonsaure-amiden und deren functionellen Derivaten mit Hydroxyl-verbindungen [Text] / O. Albrecht, J. Frei, R. Sallmann // Helv. Chim. Acta. – 1941. – T. 24. – 233-247E.
45. Пат. 2,302,885 США, МПК[7] C70D233/12 Hydrohalides of substituted isothioureas and a process of preparing them / Orthner L., Balle G., Dittus G., Wagner H. (США) - №69466; заявл. 03.12.38.; опубл. 24.11.42.
46. Pucher, G. W. The utilization of ethyl gamma-diethoxyacetoacetate for the synthesis of derivatives of glyoxaline. An attempt to synthesize histamine by a

new method [Text] / G. W. Pucher, T. B. Johnson // J. Amer. Chem. Soc. – 1922. – Vol. 44, № 4. – P. 817–826.

47. Tawney, P. O. The Chemistry of Maleimide and Its Derivatives. II. Maleimide and N-Methylolmaleimide [Text] / P. O. Tawney, R. H. Snyder, R. P. Cinger [et al.] // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26, № 1. – P. 15–21.
48. Boehme, H. N-(α-Haloalkyl)carboxamides. 20. Imidomethylthiocyanates and isothiocyanates [Text] / H. Boehme, H. Schwartz // Arch. Pharm. – 1974. – Bd. 307, № 10. – S. 775–779.
49. Чорноус, С. Ю. N-(1-Ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)аміди карбонових кислот в синтезі похідних азотистих гетероциклів [Текст] / С. Ю. Чорноус, О. В. Харченко, В. В. Кисельов // Вопр. химии и хим. технологи. – 2007. – № 6. – С. 59–62.
50. Guirado, A. A new synthetic route to 2-oxazolines. The electrochemical reduction of N-(2,2-dichloroethyl)amides as a key step [Text] / A. Guirado, R. Andreu // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P. 1071-1074.
51. Драч, Б. С. Взаимодействие продуктов конденсации фенилглиоксаля и амидов кислот с хлористым тионилом и пятихлористым фосфором [Текст] / Б. С. Драч, И. Ю. Долгушина, А. Д. Синица // Журн. орг. хим. – 1973. – Т.9, №11. – С. 2368-2372.
52. Ozturk, T. Use of Lawesson's Reagent in Organic Syntheses [Text] / T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107. – P. 5210–5278.
53. Пат. 3,721,679 США, МПК^{7} C07d49/30 1,3-Disubstituted-2-trichloromethyl-5-imino-4-imidazolidinones [Text] / M. S. Singer, R. Calif (США) - №69,466; заявл. 03.09.70; опубл. 20.03.73.
54. Довлатян, В. В. Исследования в области функціонально замещенніх азинов [Текст] / В. В. Довлатян, Э. Н. Амбарцумян // ХГС. – 1997. - № 12. – С. 1664–1666.

55. Coppin, N. G. S. IV. – The condensation of chloral hydrate and carbamide [Text] / N. G. S. Coppin, A. W. Titherley // J. Chem. Soc. – 1914. – Vol. 105. – P. 32–36.
56. Чорноус, С. Ю. Новий підхід до синтезу похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу [Текст] / С. Ю. Чорноус, О. В. Охтіна, В. В. Кисельов [та ін.] // Вопр. химии и хим. технологи. – 2010. – № 6. – С. 30–33.
57. Белюга, А. Г. Получение 6-арил-5-ациламиноимидазо[1,2-b]тиазолов, а также их 1,3,4-тиадиазольных аналогов на основе амидофенацилирующих реагентов [Текст] / А. Г. Белюга, В. С. Броварец, А. Н. Чернега [и др.] // Журн. орг. та фарм. хім. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 38–42.
58. Pyl, T. Nitrierung der 6-phenyl-imidazo[2,1-b]thiazole [Text] / T. Pyl, L. Bülling, K.-H.Wünsch, H. Beyer // Liebigs. Ann. Chem. – 1961. – Bd.643. – P. 153-160.
59. Чорноус, С. Ю. Синтез похідних 7*H*-1,3,4-тіадіазоло[3,2-a][1,3,5]триазину [Текст] / С. Ю. Чорноус, О. В. Харченко, Л. О. Соколова [та ін.] // Вопр. химии и хим. технологи. – 2011. – № 3. – С. 9–11.
60. Зябрев, В. С. 1-Арил-3-изотиоцианато-1-метокси-4,4,4-трихлор-2-азабутены-1 – новые реагенты для гетероциклизации [Текст] / В. С. Зябрев, В. В. Киселев, А. В. Харченко [и др.] // Укр. хим. журн. – 1994. – Т.60. – №12. – С.854–858.
61. Киселев, В. В. Применение полихлорсодержащих 2-аза-1,3-диенов для синтеза 1,4,6-тризамещенных 1,2-дигидро-1,3,5-триазин-2-тионов [Текст] / В. В. Киселев, В. С. Зябрев, А. В. Харченко, Б. С. Драч // Докл. АН Укр. – 1994. – № 7. – С. 121–123.
62. Granovitz, S. A Convenient Synthesis of N-Substituted Chloromethyl Carboxamides [Text] / S. Gronowitz, Z. Libert // Synthesis. – 1979. – № 10. – P. 810.

63. Ratts, K. W. Active Heteromethylene Compounds. I. Hindered Halomethyl Amides [Text] / K. W. Ratts, J. P. Chupp // J. Org. Chem. – 1974. – Vol. 39. – № 25. – P. 3745–3747.
64. Vass, A. Preparation and reactions of N-alkyl(aryl), N-izothiocyanatomethyl carboxamides. Synthesis of 1,3,5-thiadiazepin-6-ones [Text] / A. Vass, G. Szalontai // Synthesis – 1986. – № 10. – P. 817–820.
65. Виноградова, Т. К. Внутримолекулярная циклизация и аннелирование при дегидрохлорировании продуктов присоединения аминов к N-(1-изотиоцианато-2,2-дихлорэтил)амидам карбоновых кислот [Текст] / Т. К. Виноградова, С. И. Вдовенко, М. В. Джулай [и др.] // Докл. АН УССР. Сер. Б. – 1990. – № 5. – С. 36–39.
66. Виноградова, Т. К. Гетероциклизации функционально замещенных N-(2,2-дихлорэтил)амидов карбоновых кислот [Текст] / Т. К. Виноградова, Б. С. Драч, В. П. Кухарь // Докл. АН УССР. Сер. Б. – 1987. – № 12. – С. 37–39.
67. Демидчук, Б. А. Применение реагента Лоуссона для синтеза производных 2-амино-3a,6a-дигидро[1,3]тиазоло[4,5-d][1,3]тиазола [Текст] / Б. А. Демидчук, П. А. Соколюк, А. Н. Василенко [и др.] // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 47–51.
68. Demydchuk, B. A. Preparative Conversion of Chloralamides to 2,5-Diaryl-3a,6a-dihydro-[1,3]thiazolo[4,5-d][1,3]thiazoles with the Lawesson Reagent [Text] / B. A. Demydchuk, V. S. Brovarets, A. N. Vasilenko, B. S. Drach // Heteroatom Chem. – 2008. – Vol. 19, № 7. – P. 677–681.
69. Клопман, Г. Общая теория возмущений и ее применение к химической реакционной способности [Текст] / Г. Клопман; под ред. Г. Клопмана.- М.: Мир, 1977. – С. 63-174.
70. Loos, R. Ambident Reactivity of the Thiocyanate Anion Revisited: Can the Product Ratio Be Explained by the Hard Soft Acid Base Principle? [Text] / R. Loos, Sh. Kobayashi, H. Mayr // J. Am. Chem. Soc. – 2003. - №125. – P. 14126-14132.

71. Fava, A. Ambident Reactivity of Thiocyanate Ion. Thiocyanate Ion Catalisis in the Isomerization of Organic Tiocyanates [Text] / A. Fava, A. Iliceto, S. Bresadola // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – №87. – P. 4791-4794.
72. Drobnica1, Ĺ. The chemistry of the –NCS group / Ĺ. Drobnica1, P. Kristián, J. Augustin [Text] // The chemistry of cyanates and their thio derivatives. Ed. S. Patai. – 1977. – Vol. 2. – P. 1003-1221.
73. Koch, R. 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 ↔ RCX-NCY ↔ RCY-NCX↔ RCY-XCN (X И Y = O, S, NR ') [Text] / R. Koch, C. Wentrup // J. Org. Chem. – 2013. – Vol.78. – P. 1802 – 1810.
74. Гордон, А. Спутник химика [Текст] / А. Гордон, Р. Форд - М.: Мир, 1976. – 543 с.
75. Пат. 2331276 США, МПК[7] D06M13/395. Organic thiocyanates and isothiocyanates and process of preparing the same / Pikl J., Pitman N. J. (США) – № 363524 ; заявл. 30.10.40 ; опубл. 05.10.43.
76. Li, G. A new method for the synthesis of 5- and 6-membered 2-thioxo-1,3-O,N-heterocycles [Text] / G. Li, T. Ohtani // Heterocycles. – 1997. – Vol.45, №12. – P. 2471-2474.
77. Becke, A. D. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories [Text] / A. D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol.98, №2. – P. 1372-1377.
78. Peng, C. Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states [Text] / C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, M. J. Frisch // J. Comput. Chem. – 1996. – Vol.17, №1. – P. 49-56.
79. Scott, A. P. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Moller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors [Text] / A. P. Scott, L. Radom // J. Phys. Chem. – 1996. – Vol.100, №41. – P. 16502-16513.

80. Чорноус, С. Ю. Реакція 3-арил-2-фенациламіно-2,3-дихлорпропіонових кислот з роданідом калію [Текст] / С. Ю. Чорноус, О. В. Харченко, О. В. Охтіна // Вопр. химии и хим. технологи. – 2005. – №1 – С. 213.
81. Lynch, J. K. Titanium Tetraisopropoxide Catalyzed Synthesis of Base-Sensitive Cyanoguanidine Analogs [Text] / J. K. Lynch, P. Huang, H. Bai // Synth. Commun. – 2007. – Vol.37, №22. – P. 4043-4057.
82. Scammels, P. J. The synthesis of the novel adenosine agonists, exo- and endo-N^6-(5,6-epoxynorborn-2-yl)adenosine [Text] / P. J. Scammels, S. P. Baker, L. Bellardinelli [et al.] // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52, №13. – P. 4735-4744.
83. Burger, K. Reaktionen mit in situ erzeugten Hetero-1,3-dienen: 4-*H*-1,3,5-Oxadiazine aus Perhaloketonen und Cyanamiden [Text] / K. Burger, R. Simmerl // Synthesis – 1983. – №3. – P. 237-238.
84. Zefirov, N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings [Text] / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // J. Phys. Org. Chem. – 1990. – Vol.3. – P. 147-154.
85. Зефиров, Ю. В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристалах [Текст] / Ю. В. Зефиров // Кристаллография – 1997. – Т.42, №5. –С. 936-958.
86. Зайцева, Г. С. Взаимодействие β-замещенных алкенилсиланов с N-ацетилхлоральимином [Текст] / Г. С. Зайцева, О. П. Новикова, Л. И. Ливанцова // Журн. общ. химии. – 1995. – Т.65, №4. – С. 701-702.
87. Синяков, Ю. В. Полифторсодержащие 1,3,5-оксадиазины [Текст] / Ю. В. Синяков, Н. В. Васильев, А. Ф. Коломиец, Г. А. Сокольский // Журн. орган. химии. – 1989. – Т.24, №3. – С. 642-649.
88. Cyrener, J. Überraschnde Reactionen von 4,4-Bis(trifluormethyl)-1-oxa-3-azabuta-1,3-dienen: Tandem-Reaktion mit Acrilnitril [Text] / J. Cyrener, K. Burger // Monatshefte fuer Chem. – 1995. – Vol.126, №12. – P. 1383-1390.
89. Коренченко, О. В. Алкоксикарбонилимины гексафторацетона в реакции [4+2]-циклоприсоединения [Текст] / О. В. Коренченко, А. Ю. Аксиненко,

В. Б. Соколов [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 1995. – Т.44, №9. – С. 1809-1813.

90. Соколов, В. Б. Взаимодействие N-цианоаминов с полифторкарбонильными соединениями [Текст] / В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко // Изв. АН. Сер. хим. – 1998. – Т.47, №4. – С. 748-749.
91. Пат. 6,514,911 B1 США, МПК[7] A01N43/72. Substituted oxadiazines usefulas pesticides [Text] / G-L. Chee, A. D. Brewer, A. R. Bell [et al.] (США) - № 10/046,387; заявл. 16.01.2002; опубл. 04.02.2003.
92. Burger, K. Überraschnde selektivitäten bei der cycloaddition von α,β-undesättigten nitrilen an trifluormethil-substituierte Hetero-1,3-diene [Text] / K. Burger, W. Schöntag, U Wassmuth // J. Fluor. Chem. – 1983. – Vol.22. – P. 99-104.
93. Burger, K. 4*H*-1,3,5-Oxadiazine und 4*H*-1,3,5-Thiadiazine aus Cyanamiden und Pergalogenketonen bzw. – thioketonen [Text] / K. Burger, R. Simmerl // Liebigs Ann. Chem. – 1984. – №5. – P. 982-990.
94. Соколов, В. Б. Ацилимины гексафторацетона и метилтрифторпирувата в циклоконденсации с амидами [Текст] / В. Б. Соколов, А. Ю. Аксиненко, И. В. Мартынов // Журн. общ. химии. – 2012. – Т.82, №6. – С. 1046-1048.
95. Чехлов, А. Н. Синтез и структура 2-этокси-2-оксо-3,3,4-триметил-5-[2-этокси-4*H*-4,4-бис(трифторметил)-1,3,5-оксадиазин-6-ил]имино-1,4,2-диазофосфолана [Текст] / А. Н. Чехлов, А. Ю. Аксиненко, О. В. Коренченко [и др.] // Журн. общ. химии. – 1990. – Т.60, №8. – С. 1739-1745.
96. Синяков, Ю. В. Полифторсодержащие 1,3,5-оксадиазины [Текст] / Ю. В. Синяков, Н. В. Васильев, А. Ф. Коломиец, Г. А. Сокольский // Журн. орг. хим. – 1989. – Т.25, №3. – С. 642-649.
97. Onys'ko, P. P. Synthesis of Phosphorylated 1,3,5-Oxadiazines via N-Acyltrifluoroacetimidoilphosphonates [Text] / P. P. Onys'ko, A. A. Sinitsa, V. V. Pirozhenko, A. N. Chernega // Heteroatom Chem. – 2002. – Vol.13, №1. – P. 22-26.

98. Kennard, C. H. L. Structure of a novel protonated oxadiazine: an unusual heterocycle from the cycloaddition of a ketone with nitriles [Text] / C. H. L. Kennard, K. A. Byriel, T. Ch. Woon, D. P. Fairlie // Chem. Commun. – 1996. – P. 1731-1732.

99. Schmidt, R. R. Aktivierung von Halogencarbonylverbindungen mit Lewis-Säuren und ihre Umsetzung mit Mehrfachbindungssystemen [Text] / R. R. Schmidt // Chem. Ber. – 1965. – Vol.98 – P. 334-345.

100. Пат. 2127265C1 (РФ), МПК^{6} C07D273/04, A01N43/88. Производное 1,3,5-оксадиазина или его таутомер в свободном виде или в виде соли, содержащее его инсектицидное средство [Текст] / А. Г. Циба-Гейги, П. Маенфиш, Л. Гзелл (РФ) - № 93049322/04; заявл. 12.07.1993; опубл. 10.03.1999.

101. Пат. 743997A1 СРСР, МПК^{2} C07D273/04. Способ получения фторсодержащих 1,3,5-4*H*-оксадиазинов [Текст] / Л. Н. Крюков, Л. Ю. Крюкова, Р. Н. Стерлин, И. Л. Кнунянц (СРСР) - № 2579885/23-04; заявл. 17.02.78; опубл. 30.06.80.

102. Сидоренко, С. В. Синтез и исследование антибактериальной активности новых полифторсодержащих 1,3,5-оксадиазинов [Текст] / С. В. Сидоренко, Л. Ю. Крюкова, А. Б. Жиганов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия – 2005. – Т.50, №8-9. – С. 10-14.

103. EI-Ziaty, A. K. Antibacterial Activites of New (E) 2-Cyano-3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-2-propenoylamide Derivatives [Text] / A. K. EI-Ziaty, S. A. Shiba // Synth. Commun. – 2007. – Vol.37, №22. – P. 4043-4057.

104. Торгун, И. Н. Синтез и исследование антибактериальной активности новых производных 9-аминоакридина, 10,11-дигидро-5*H*-дибенз[b,f]азепина, полифторированных 5,6-дигидро-1,3,5-оксадиазинов [Текст] / И. Н. Торгун, С. В. Сидоренко, С. В. Зыкова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т.46, №10. – С. 6-10.

105. Посыпанова, Г. А. Синтез новых полифторсодержащих 1,3,5-оксадиазинов и исследование их цитотоксической активности *in vitro* на

культурах опухолевых клеток человека [Текст] / Г. А. Посыпанова, Л. Ю. Крюкова, С. Е. Северин [и др.] – Вопр. биолог., мед. и фарм. химии – 2007. – №1. – С. 40-44.

106. Кондрашова, И. Г. Чувствительность клеток меланомы человека к новому полифторсодержащему производному 1,3,5-оксадиазина в сравнении с известными химиотерапевтическими препаратами [Текст] / И. Г. Кондрашова, Е. Ю. Москалева, Л. Ю. Крюкова [и др.] // Молекулярная медицина – 2008. – №2. – С. 28-33.
107. Пат. 2203892 С1 РФ МПК[7] 07D273/04, A61K31/535, A61P35/00 2,2,6,6-Тетракис(трифторметил)-4-этиламино-5,6-дигидро-1,3,5-оксадиазин („Синтазин”), способ его получения и фармацевтическая композиция на их основе [Текст] / Н. Н. Белушкина, А. А. Иванов, Л. Н. Крюков [и др.] (РФ) - № 2001127640/04; заявл. 12.10.2001; опубл. 10.05.2003.
108. Ulrich, H. Chemistry and Technology of Carbodiimides [Text] / H. Ulrich - New York: John Wiley & Sons, 2007. – 301 p.
109. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений [Текст] / К. Наканиси. – М.: Мир, 1965. – 220 с.
110. Bürgi, H.-B. Structure Correlation, Vol. 2 [Text] / H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz – Weinheim: VCH, 1994. – P. 741–784.
111. Boyer, J. H. Izomerization of carbodiimides into cyanamides [Text] / J. H. Boyer, P. J. A. Frints // Tetrahedron Lett. – 1968. – №28. – P. 3211-3212.
112. Kamijo, Sh. Synthesis of Allyl Cyanamides and N-Cyanoindoles via the Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling Reaction [Text] / Sh. Kamijo, Y. Yamamoto // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol.124, №40. – P. 11940-11945.
113. Groziak, M. P. A New and Efficient Synthesis of Guanosine [Text] / M. P. Groziak, L. B. Townsend // J. Org. Chem. – 1986. – Vol.51, №8. – P. 1277-1282.

114. Пилюгин, В. С. Синтез и биологическая активность производных 2-аминобензимидазола [Текст] / В. С. Пилюгин – М.: Химия. – 2003. – 298с.

115. Omar, A.-M. M. E. The Cyclodesulfurization of Thio Compounds; XVI. Dicyclohexylcarbodiimide as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds [Text] / A.-M. M. E. Omar, N. S. Habib, O. M. Aboulwafa // Synthesis – 1977. – №12. – P. 864–865.

116. Plech, T. Studies on the synthesis and antibacterial activity of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazoles [Text] / T. Plech, M. Wujec, U. Kosikowska [et al.] // Europ. J. Med. Chem. – 2012. – Vol.47 – P. 580-584.

117. Patel, G. K. Synthesis, spectroscopic and biological activity of 3-(pyridin-4-yl)[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives [Text] / G. K. Patel, H. S. Patel // Adv. Appl. Sci. Res. – 2015. – Vol.6, №3. – P. 64-71.

118. Dolman, S. J. Superior reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles [Text] / S. J. Dolman, F. Gosselin, P. D. O'Shea, I. W. Davies // J. Org. Chem. – 2006. – Vol.71, №25. – P. 9548-9551.

119. Giudicelli, J. F. 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-imino-1,3,4-oxadiazol-4-ines. I. Study of the tautomeric equilibrium 5-phenyl-2-amino- and 2-methylamino-1,3,4-oxadiazoles-5-phenyl-2-imino- and 2-methylimino-1,3,4-oxadiazol-4-ines [Text] / J. F. Giudicelli, J. Menin, H. Najer // Bull. Soc. Chim. – 1968. – Vol.11. – P. 4568-4571.

120. Takehiko, N. Sulfur – containing heterocycles derived by reaction of ω-keto amides with Lawesson's reagent [Text] / N. Takehiko // Helv. Chim. Acta. – 1998. – Vol. 81. – P. 1207-1214.

121. Sawhney, S. N. 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 [Text] / S. N. Sawhney, J. Singh, O. P. Bansal // J. Ind. Chem. Soc. – 1974. – Vol.51, №10. – P. 886-890.

122. Padmavathi, V. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 1,3,4-oxadiazoles and their interconversion to 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles [Text] / V. Padmavathi, C. S. Reddy, A. V. N. Mohan, K. Mohesh // ARKIVOC – 2008. – №17. – P. 48-60.

123. Swapna, M. Synthesis and antioxidant activity of variety of sulfonamidomethane linked 1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles [Text] / M. Swapna, Ch. Premakumari, S. N. Reddy [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2013. – Vol.61, №6. – P. 611-617.

124. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX [Text] / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. Sect. A. – 2008. – A64. – P. 112-122.

125. Dolomanov, O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program [Text] / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et al.] // J. Appl. Cryst. – 2009. – Vol.42, №2. – P. 339-341.

ДОДАТОК 1

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-6-(2,4-ДИХЛОРФЕНІЛ)-4-ТРИХЛОРМЕТИЛ-4*H*-1,3,5-ОКСАДІАЗИН-2-АМІНА

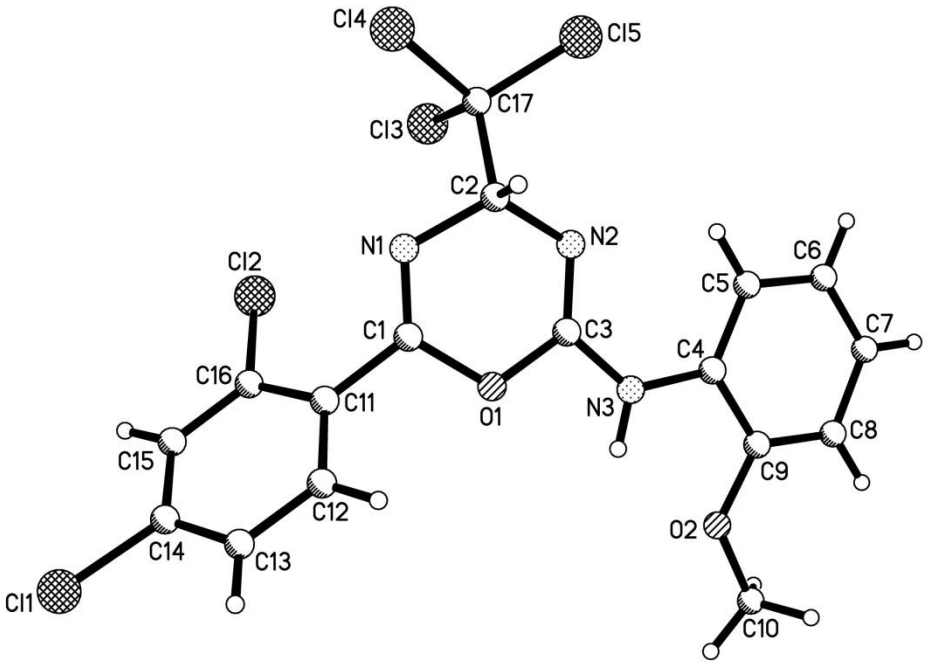


Рис. Д1.1 - Загальний вигляд молекули N-(2-метоксифеніл)-6-(2,4-дихлорфеніл)-4-трихлорметил-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміна (3.4*l*) (конформер А) за даними РСД

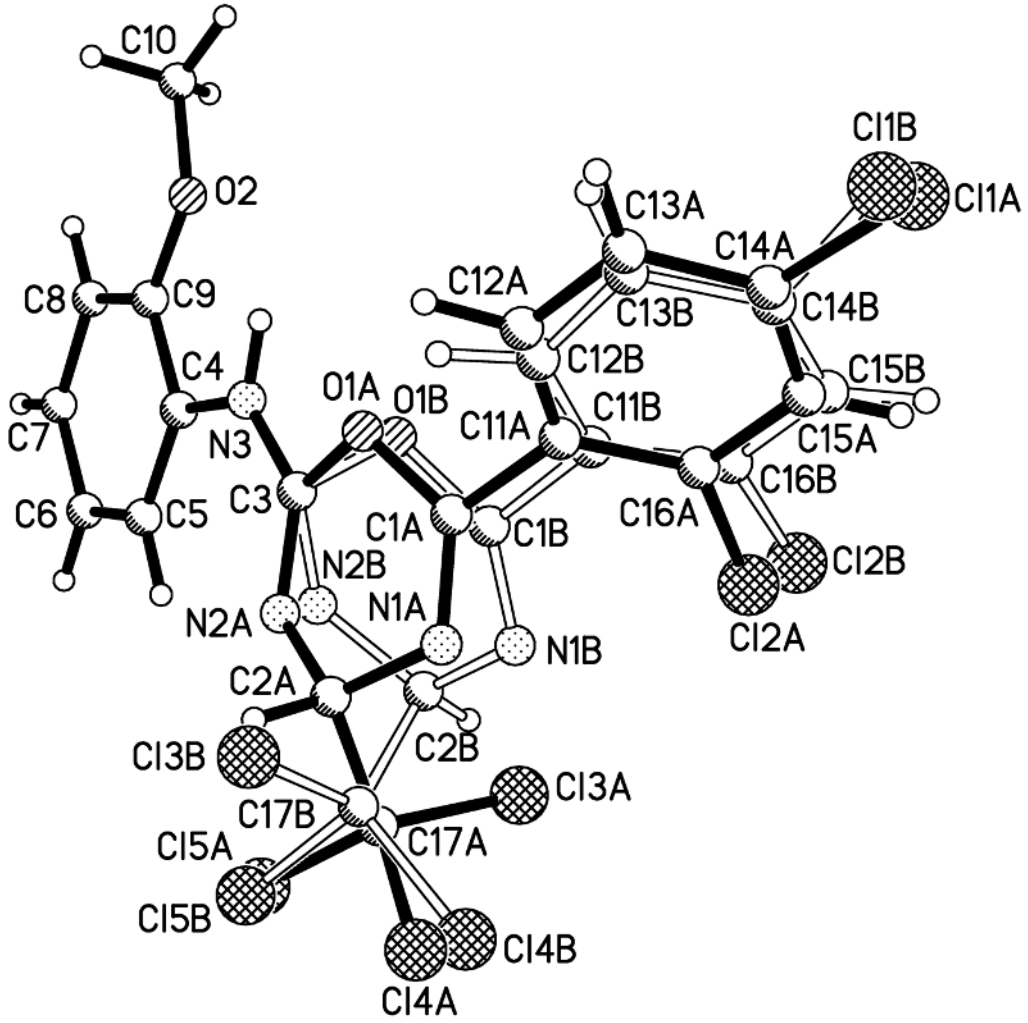


Рис. Д1.2 – Конформери А та В в кристалі N-(2-метоксифеніл)-6-(2,4-дихлорфеніл)-4-трихлорметил-4*H*-1,3,5-оксадіазин-2-аміна (3.4*l*) за даними РСА

Таблиця Д1.1 − Координати (x10^4) атомів та еквівалентні ізотропні теплові пара-метри (Å^{2}x10^3) у структурі (3.4*l*)

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1A)	2761(2)	5773(1)	6058(2)	31(1)
Cl(2A)	40(1)	6816(1)	2176(2)	36(1)
Cl(3A)	3273(1)	7384(1)	922(1)	29(1)
Cl(4A)	4366(2)	8088(1)	3474(2)	39(1)
Cl(5A)	6344(2)	7527(1)	1762(2)	35(1)

Продовження таблиці Д1.1

1	2	3	4	5
O(1A)	3613(3)	5755(2)	3766(4)	28(1)
N(1A)	3275(4)	6814(2)	3814(4)	23(1)
N(2A)	5225(4)	6354(1)	2647(4)	23(1)
C(1A)	2821(4)	6272(2)	3966(5)	20(1)
C(2A)	4700(4)	6866(2)	3389(4)	24(1)
C(11A)	1421(4)	6129(2)	4402(4)	16(1)
C(12A)	1400(6)	5736(3)	5556(5)	24(1)
C(13A)	134(7)	5618(6)	6099(9)	28(1)
C(14A)	-1132(11)	5878(16)	5420(30)	22(1)
C(15A)	-1152(5)	6246(6)	4213(9)	21(1)
C(16A)	130(4)	6371(2)	3716(4)	19(1)
C(17A)	4681(4)	7439(2)	2433(4)	28(1)
Cl(1B)	-2478(16)	5725(9)	6345(17)	31(1)
Cl(2B)	-502(9)	6745(4)	1736(9)	36(1)
Cl(3B)	5471(7)	7126(3)	4661(7)	29(1)
Cl(4B)	3896(12)	8075(4)	2956(10)	39(1)
Cl(5B)	6430(14)	7575(7)	2236(13)	35(1)
O(1B)	3330(15)	5782(10)	3340(30)	28(1)
N(1B)	2658(19)	6821(8)	2680(20)	23(1)
N(2B)	4880(20)	6320(7)	2140(20)	23(1)
C(1B)	2530(20)	6315(8)	3370(30)	20(1)
C(2B)	3921(16)	6849(7)	1940(20)	24(1)
C(11B)	1180(20)	6156(14)	3900(20)	16(1)
C(12B)	1350(40)	5850(20)	5200(30)	24(1)
C(13B)	190(50)	5680(40)	5860(70)	28(1)
C(14B)	-1140(60)	5940(100)	5350(150)	22(1)
C(15B)	-1390(40)	6250(40)	4040(60)	21(1)
C(16B)	-200(30)	6360(17)	3370(20)	19(1)
C(17B)	4775(13)	7353(5)	2842(9)	28(1)
O(2)	5357(3)	4148(1)	2101(3)	26(1)
N(3)	5100(3)	5289(1)	2513(4)	24(1)
C(3)	4670(4)	5839(2)	2896(4)	27(1)
C(4)	6131(4)	5124(2)	1636(4)	22(1)
C(5)	7006(4)	5524(2)	1010(4)	26(1)
C(6)	7960(4)	5300(2)	149(4)	32(1)
C(7)	8075(5)	4684(2)	-77(5)	33(1)
C(8)	7210(4)	4274(2)	555(4)	30(1)
C(9)	6251(4)	4498(2)	1404(4)	22(1)
C(10)	5249(5)	3508(2)	1763(5)	37(1)

Таблиця Д1.2 - Довжини зв’язків (Å) у сполуці (3.4*l*)

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
1	2	3	4
Cl(1A)-C(14A)	1.737(3)	Cl(2A)-C(16A)	1.731(3)
Cl(3A)-C(17A)	1.778(4)	Cl(4A)-C(17A)	1.774(3)
Cl(5A)-C(17A)	1.775(3)	O(1A)-C(1A)	1.383(4)
O(1A)-C(3)	1.386(4)	N(1A)-C(1A)	1.276(4)
N(1A)-C(2A)	1.453(4)	N(2A)-C(3)	1.279(4)
N(2A)-C(2A)	1.444(4)	C(1A)-C(11A)	1.464(4)
C(2A)-C(17A)	1.539(4)	C(11A)-C(16A)	1.380(4)
C(11A)-C(12A)	1.384(4)	C(12A)-C(13A)	1.383(4)
C(13A)-C(14A)	1.378(4)	C(14A)-C(15A)	1.381(4)
C(15A)-C(16A)	1.379(4)	Cl(1B)-C(14B)	1.734(9)
Cl(2B)-C(16B)	1.731(5)	Cl(3B)-C(17B)	1.795(5)
Cl(4B)-C(17B)	1.794(5)	Cl(5B)-C(17B)	1.795(5)
O(1B)-C(3)	1.387(5)	O(1B)-C(1B)	1.389(5)
N(1B)-C(1B)	1.297(5)	N(1B)-C(2B)	1.458(5)
N(2B)-C(3)	1.303(5)	N(2B)-C(2B)	1.459(5)
C(1B)-C(11B)	1.470(5)	C(2B)-C(17B)	1.535(5)
C(11B)-C(12B)	1.379(5)	C(11B)-C(16B)	1.380(5)
C(12B)-C(13B)	1.380(5)	C(13B)-C(14B)	1.38(1)
C(14B)-C(15B)	1.38(1)	C(15B)-C(16B)	1.380(5)
O(2)-C(9)	1.371(4)	O(2)-C(10)	1.438(5)
N(3)-C(3)	1.336(5)	N(3)-C(4)	1.407(5)
C(4)-C(5)	1.388(5)	C(4)-C(9)	1.397(5)
C(5)-C(6)	1.381(6)	C(6)-C(7)	1.372(6)
C(7)-C(8)	1.401(6)	C(8)-C(9)	1.376(5)

Таблиця Д1.3 - Валентні кути (град.) в сполуці (3.4*l*)

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
1	2	3	4
C(1A)-O(1A)-C(3)	114.6(3)	C(1A)-N(1A)-C(2A)	116.0(3)
C(3)-N(2A)-C(2A)	114.8(3)	N(1A)-C(1A)-O(1A)	123.6(3)
N(1A)-C(1A)-C(11A)	123.9(3)	O(1A)-C(1A)-C(11A)	112.6(3)
N(2A)-C(2A)-N(1A)	117.8(3)	N(2A)-C(2A)-C(17A)	109.1(3)
N(1A)-C(2A)-C(17A)	107.2(3)	C(16A)-C(11A)-C(12A)	118.9(4)
C(16A)-C(11A)-C(1A)	122.9(3)	C(12A)-C(11A)-C(1A)	118.2(4)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	121.3(4)	C(14A)-C(13A)-C(12A)	118.4(4)

Продовження таблиці Д1.3

1	2	3	4
C(13A)-C(14A)-C(15A)	121.4(4)	C(13A)-C(14A)-Cl(1A)	121.4(5)
C(15A)-C(14A)-Cl(1A)	117.2(4)	C(16A)-C(15A)-C(14A)	119.2(4)
C(15A)-C(16A)-C(11A)	120.7(4)	C(15A)-C(16A)-Cl(2A)	117.4(4)
C(11A)-C(16A)-Cl(2A)	121.9(3)	C(2A)-C(17A)-Cl(4A)	108.8(2)
C(2A)-C(17A)-Cl(5A)	111.3(2)	Cl(4A)-C(17A)-Cl(5A)	109.6(2)
C(2A)-C(17A)-Cl(3A)	110.2(3)	Cl(4A)-C(17A)-Cl(3A)	108.9(2)
Cl(5A)-C(17A)-Cl(3A)	107.9(2)	C(3)-O(1B)-C(1B)	116(2)
C(1B)-N(1B)-C(2B)	114(2)	C(3)-N(2B)-C(2B)	125(2)
N(1B)-C(1B)-O(1B)	128(2)	N(1B)-C(1B)-C(11B)	121(2)
O(1B)-C(1B)-C(11B)	107(2)	N(1B)-C(2B)-N(2B)	116(2)
N(1B)-C(2B)-C(17B)	99(1)	N(2B)-C(2B)-C(17B)	104(1)
C(12B)-C(11B)-C(16B)	117(2)	C(12B)-C(11B)-C(1B)	115(2)
C(16B)-C(11B)-C(1B)	127(2)	C(11B)-C(12B)-C(13B)	122(3)
C(12B)-C(13B)-C(14B)	118(4)	C(13B)-C(14B)-C(15B)	121(4)
C(13B)-C(14B)-Cl(1B)	113(3)	C(15B)-C(14B)-Cl(1B)	125(3)
C(16B)-C(15B)-C(14B)	117(2)	C(11B)-C(16B)-C(15B)	123(2)
C(11B)-C(16B)-Cl(2B)	120(2)	C(15B)-C(16B)-Cl(2B)	117(2)
C(2B)-C(17B)-Cl(4B)	117.6(9)	C(2B)-C(17B)-Cl(3B)	114(1)
Cl(4B)-C(17B)-Cl(3B)	106.8(7)	C(2B)-C(17B)-Cl(5B)	115.0(9)
Cl(4B)-C(17B)-Cl(5B)	101.8(9)	Cl(3B)-C(17B)-Cl(5B)	99.9(7)
C(9)-O(2)-C(10)	117.8(3)	C(3)-N(3)-C(4)	130.5(3)
N(2A)-C(3)-N(3)	126.8(3)	N(2B)-C(3)-N(3)	120(1)
N(2A)-C(3)-O(1A)	124.8(4)	N(3)-C(3)-O(1A)	108.0(3)
N(2B)-C(3)-O(1B)	117(1)	N(3)-C(3)-O(1B)	109(1)
C(5)-C(4)-C(9)	119.1(3)	C(5)-C(4)-N(3)	125.9(3)
C(9)-C(4)-N(3)	115.0(3)	C(6)-C(5)-C(4)	119.9(4)
C(7)-C(6)-C(5)	120.8(4)	C(6)-C(7)-C(8)	120.1(4)
C(9)-C(8)-C(7)	119.0(4)	O(2)-C(9)-C(8)	125.1(3)
C(2B)-C(17B)-Cl(4B)	117.6(9)	C(2B)-C(17B)-Cl(3B)	114(1)
Cl(4B)-C(17B)-Cl(3B)	106.8(7)	C(2B)-C(17B)-Cl(5B)	115.0(9)
Cl(4B)-C(17B)-Cl(5B)	101.8(9)	Cl(3B)-C(17B)-Cl(5B)	99.9(7)
C(9)-O(2)-C(10)	117.8(3)	C(3)-N(3)-C(4)	130.5(3)
N(2A)-C(3)-N(3)	126.8(3)	N(2B)-C(3)-N(3)	120(1)
N(2A)-C(3)-O(1A)	124.8(4)	N(3)-C(3)-O(1A)	108.0(3)
N(2B)-C(3)-O(1B)	117(1)	N(3)-C(3)-O(1B)	109(1)
C(5)-C(4)-C(9)	119.1(3)	C(5)-C(4)-N(3)	125.9(3)
C(9)-C(4)-N(3)	115.0(3)	C(6)-C(5)-C(4)	119.9(4)
C(7)-C(6)-C(5)	120.8(4)	C(6)-C(7)-C(8)	120.1(4)

Продовження таблиці Д1.3

1	2	3	4
C(9)-C(8)-C(7)	119.0(4)	O(2)-C(9)-C(8)	125.1(3)
C(2B)-C(17B)-Cl(4B)	117.6(9)	C(2B)-C(17B)-Cl(3B)	114(1)
C(2B)-C(17B)-Cl(4B)	117.6(9)	C(2B)-C(17B)-Cl(3B)	114(1)

ДОДАТОК 2

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-ЦІАНО((4-МЕТИЛ-ФЕНІЛ)АМІНО)МЕТИЛБЕНЗАМІДУ

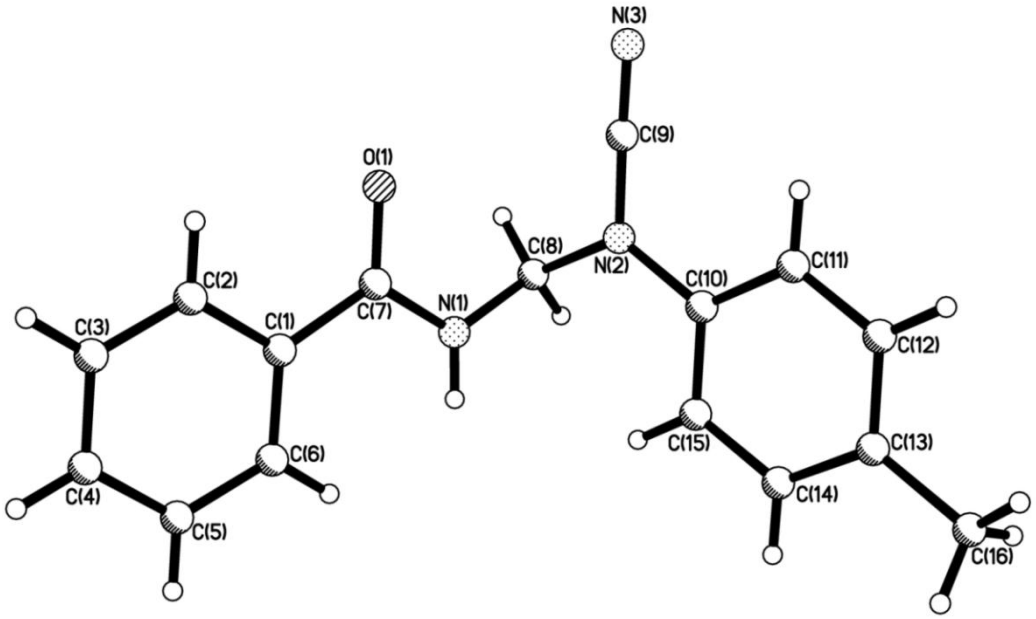


Рис. Д2.1 − Загальний вигляд молекули N-ціано((4-метилфеніл)-аміно)метилбензаміду (3.7b) за даними РСД

Таблиця Д2.1 − Координати ($x10^4$) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($Å^2x10^3$) у структурі (3.7b)

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
O1	1036(4)	1649.5(6)	8925.4(12)	66.5(5)
N1	-1221(4)	2000.6(7)	7481.2(13)	50.9(5)
N2	-687(4)	2820.1(6)	8429.7(13)	49.1(5)
N3	969(7)	2850.4(8)	10303.2(16)	81.2(7)

Продовження таблиці Д2.1

1	2	3	4	5
C1	1685(5)	1180.9(8)	7348.3(17)	50.3(6)
C2	3390(6)	794.9(10)	7864(2)	66.7(7)
C3	4460(7)	366.5(11)	7344(2)	82.8(9)
C4	3835(8)	319.1(12)	6294(3)	88.4(9)
C5	2205(9)	703.5(12)	5766(2)	96.6(10)
C6	1132(7)	1134.7(10)	6280.6(19)	74.7(8)
C7	489(5)	1624.4(8)	7980.2(17)	47.9(6)
C8	-2783(5)	2396.2(8)	8053.7(16)	50.3(6)
C9	191(6)	2829.6(8)	9435.0(17)	53.9(6)
C10	460(5)	3215.4(8)	7753.6(16)	45.7(5)
C11	2239(5)	3625.6(9)	8159.9(17)	55.7(6)
C12	3365(6)	4005.9(9)	7507.8(18)	61.1(6)
C13	2730(5)	3989.8(9)	6435.5(18)	56.1(6)
C14	958(6)	3578.0(9)	6050.1(18)	59.5(6)
C15	-174(6)	3192.4(9)	6687.5(16)	54.5(6)
C16	3943(7)	4405.7(11)	5723(2)	77.4(8)

Таблиця Д2.2 − Довжини зв'язків (Å) у сполуці (3.7b)

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
O(1)-C(7)	1.223(2)	C(3)-C(4)	1.363(4)
N(1)-C(7)	1.349(3)	C(4)-C(5)	1.364(4)
N(1)-C(8)	1.427(3)	C(5)-C(6)	1.374(3)
N(2)-C(8)	1.468(3)	C(10)-C(11)	1.381(3)
N(2)-C(9)	1.323(3)	C(10)-C(15)	1.380(3)
N(2)-C(10)	1.430(3)	C(11)-C(12)	1.380(3)
N(3)-C(9)	1.146(3)	C(12)-C(13)	1.387(3)
C(1)-C(2)	1.376(3)	C(13)-C(14)	1.373(3)
C(1)-C(6)	1.381(3)	C(13)-C(16)	1.506(3)
C(1)-C(7)	1.495(3)	C(14)-C(15)	1.379(3)
C(2)-C(3)	1.371(3)		

Таблиця Д2.3 − Валентні кути (град.) у сполуці (3.7b)

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
C(7)-N(1)-C(8)	120.9(2)	N(1)-C(7)-C(1)	118.3(2)
C(9)-N(2)-C(8)	118.1(2)	N(1)-C(8)-N(2)	114.5(2)
C(9)-N(2)-C(10)	119.2(2)	N(3)-C(9)-N(2)	178.3(2)
C(10-N(2)-C(8)	122.7(2)	C(11)-C(10)-N(2)	120.3(2)
C(2)-C(1)-C(6)	118.4(2)	C(15)-C(10)-N(2)	120.7(2)
C(2)-C(1)-C(7)	118.0(2)	C(15)-C(10)-C(11)	119.0(2)
C(6)-C(1)-C(7)	123.6(2)	C(12)-C(11)-C(10)	120.4(2)
C(3)-C(2)-C(1)	121.3(2)	C(11)-C(12)-C(13)	121.3(2)
C(4)-C(3)-C(2)	119.7(3)	C(12)-C(13)-C(16)	121.4(2)
C(3)-C(4)-C(5)	119.7(3)	C(14)-C(13)-C(12)	117.2(2)
C(4)-C(5)-C(6)	120.9(3)	C(14)-C(13)-C(16)	121.4(2)
C(5)-C(6)-C(1)	119.9(2)	C(13)-C(14)-C(15)	122.4(2)
O(1)-C(7)-N(1)	120.3(2)	C(14)-C(15)-C(10)	119.7(2)
O(1)-C(7)-C(1)	121.4(2)		

ДОДАТОК 3

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ N-((1*E*)-2,2-ДИХЛОР-1-(4-МОРФОЛІНІЛ)ЕТИЛІДЕН)-5-(4-МЕТИЛФЕНІЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-АМІНУ

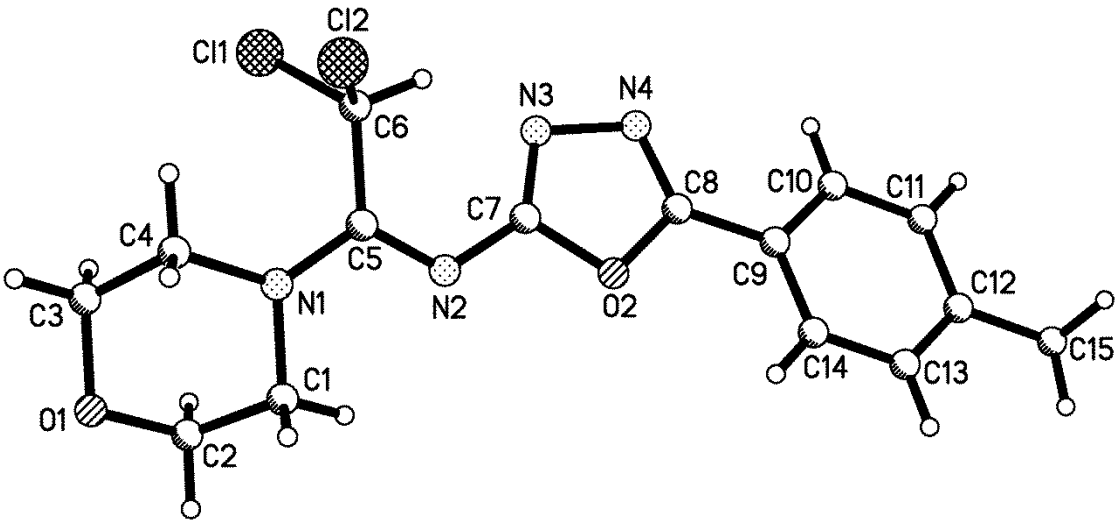


Рис. Д3.1 – Загальний вигляд молекули N-((1*E*)-2,2-дихлор-1-(4-морфолініл)етиліден)-5-(4-метилфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-аміну (3.28c) за даними РСД

Таблиця Д3.1 – Координати (x10^4) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри (Å^{2}x10^3) у структурі (3.17c)

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
Cl(1)	1404(1)	1220(1)	1414(3)	103(1)
Cl(2)	1436(1)	97(1)	5156(3)	109(1)
N(1)	3130(2)	652(2)	3112(7)	62(1)
N(2)	2971(2)	1641(2)	5680(7)	56(1)
N(3)	1856(2)	2524(2)	6507(7)	63(1)

Продовження таблиці Д3.1

1	2	3	4	5
N(4)	1757(2)	3079(2)	8275(7)	66(1)
O(1)	4174(2)	46(2)	-191(6)	83(1)
O(2)	2919(2)	2476(2)	8682(6)	53(1)
C(1)	3998(3)	722(3)	3328(9)	94(2)
C(2)	4368(3)	725(3)	1047(11)	94(2)
C(3)	3336(3)	10(3)	-441(8)	78(2)
C(4)	2912(3)	-27(3)	1726(8)	67(2)
C(5)	2650(3)	1130(3)	4333(9)	51(1)
C(6)	1752(2)	1026(2)	4131(8)	59(1)
C(7)	2535(3)	2177(3)	6832(9)	54(1)
C(8)	2392(3)	3031(3)	9484(9)	52(1)
C(9)	2606(3)	3489(3)	11426(9)	55(1)
C(10)	2132(3)	4119(3)	12130(10)	81(2)
C(11)	2360(4)	4574(3)	13981(11)	87(2)
C(12)	3053(4)	4423(3)	15131(10)	74(2)
C(13)	3505(3)	3789(3)	14463(9)	76(2)
C(14)	3288(3)	3325(3)	12652(9)	58(1)
C(15)	3290(4)	4931(3)	17064(9)	122(3)

Таблиця Д3.2 – Довжини зв’язків (Å) у структурі (3.28c)

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
Cl(1)-C(6)	1.758(5)	Cl(2)-C(6)	1.756(4)
N(1)-C(5)	1.351(5)	N(1)-C(4)	1.455(5)
N(1)-C(1)	1.464(5)	N(2)-C(5)	1.293(5)
N(3)-N(4)	1.418(5)	N(4)-C(8)	1.288(5)
O(1)-C(2)	1.397(5)	O(1)-C(3)	1.413(5)
O(2)-C(8)	1.369(5)	O(2)-C(7)	1.376(5)
C(1)-C(2)	1.500(7)	C(3)-C(4)	1.481(5)
C(5)-C(6)	1.519(5)	C(8)-C(9)	1.439(6)
C(9)-C(14)	1.385(6)	C(9)-C(10)	1.386(6)
C(10)-C(11)	1.399(7)	C(11)-C(12)	1.374(6)
C(12)-C(13)	1.365(6)	C(12)-C(15)	1.490(7)
C(13)-C(14)	1.382(6)		

Таблиця Д3.3 – Валентні кути (град.) в структурі (3.28c)

Група атомів	Кут, град.	Група атомів	Кут, град.
C(5)-N(1)-C(4)	128.5(4)	C(5)-N(1)-C(1)	119.7(4)
C(4)-N(1)-C(1)	111.3(4)	C(5)-N(2)-C(7)	122.3(4)
C(7)-N(3)-N(4)	106.6(4)	C(8)-N(4)-N(3)	106.4(4)
C(2)-O(1)-C(3)	108.8(4)	C(8)-O(2)-C(7)	103.2(4)
N(1)-C(1)-C(2)	109.3(4)	O(1)-C(2)-C(1)	112.6(5)
O(1)-C(3)-C(4)	112.7(4)	N(1)-C(4)-C(3)	110.2(4)
N(2)-C(5)-N(1)	118.8(4)	N(2)-C(5)-C(6)	122.5(5)
N(1)-C(5)-C(6)	118.7(5)	C(5)-C(6)-Cl(2)	111.8(3)
C(5)-C(6)-Cl(1)	112.4(3)	Cl(2)-C(6)-Cl(1)	112.8(2)
N(3)-C(7)-N(2)	134.4(5)	N(3)-C(7)-O(2)	111.6(4)
N(2)-C(7)-O(2)	113.7(4)	N(4)-C(8)-O(2)	112.2(5)
N(4)-C(8)-C(9)	128.8(5)	O(2)-C(8)-C(9)	119.0(5)
C(14)-C(9)-C(10)	117.6(5)	C(14)-C(9)-C(8)	121.9(5)
C(10)-C(9)-C(8)	120.5(5)	C(9)-C(10)-C(11)	120.0(6)
C(12)-C(11)-C(10)	121.8(6)	C(13)-C(12)-C(11)	117.7(6)
C(13)-C(12)-C(15)	121.6(6)	C(11)-C(12)-C(15)	120.6(6)
C(12)-C(13)-C(14)	121.5(5)	C(13)-C(14)-C(9)	121.4(5)

ДОДАТОК 4

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СПІВКРИСТАЛІЗАТУ N-(2,2,2-ТРИХЛОР-1-(5-ФЕНІЛ-1,3,4-ТІАДІАЗОЛ-2-ІЛАМІНО)-ЕТИЛ)АЦЕТ- ТА ТІОАЦЕТАМІДУ

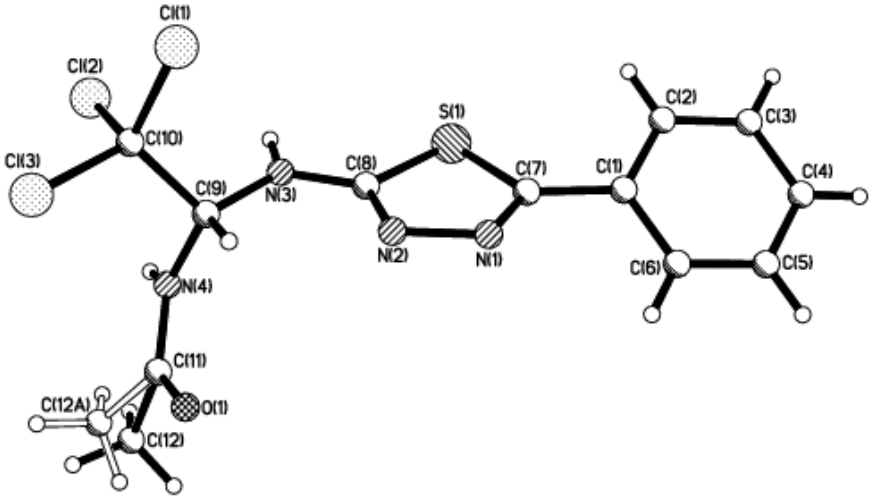


Рис. Д4.1 – Молекулярна структура N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)ацетаміду (3.36a) за даними РСД

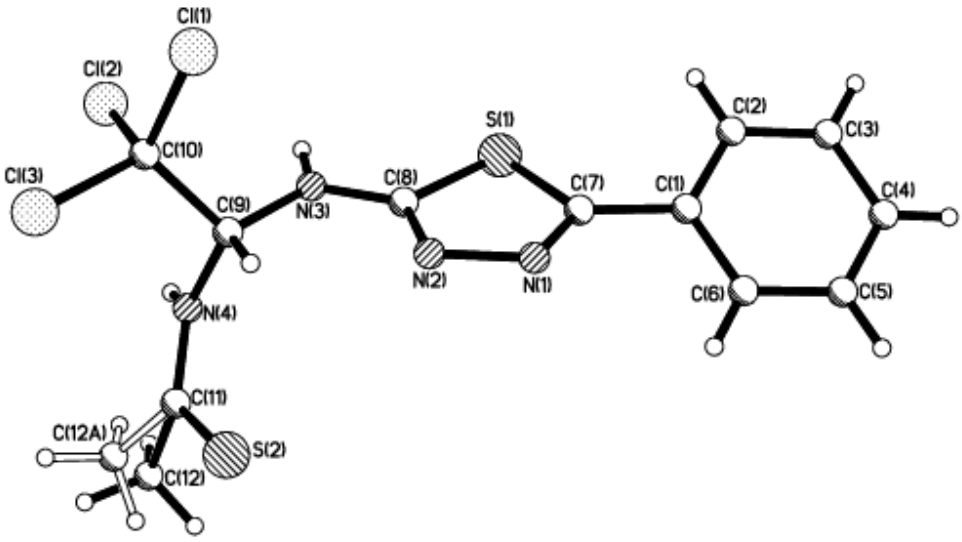


Рис. Д4.2 – Молекулярна структура N-(2,2,2-трихлор-1-(5-феніл-1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)етил)тіоацетаміду (3.37a) за даними РСД

Таблиця Д4.1 – Координати ($\times 10^4$) атомів та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($Å^2 \times 10^3$) в структурах (3.36а) та (3.37а)

Атом	x	y	z	U(eq)
S(1)	4186.8(7)	2139.9(7)	4888.3(10)	43.0(2)
Cl(1)	4226.8(10)	5570.1(9)	6940.6(12)	67.8(4)
Cl(3)	3932.5(12)	5337.4(9)	9378.3(12)	68.9(3)
Cl(2)	1903.9(9)	4919.9(8)	7865.9(13)	60.0(3)
S(2)[1)]	5467(3)	2498(7)	9725(9)	67(2)
C(7)	5714(3)	1769(2)	4845(4)	37.9(8)
N(3)	3638(3)	3233(2)	6822(3)	46.7(8)
C(10)	3518(3)	4815(3)	8032(4)	41.4(9)
C(8)	4501(3)	2726(3)	6210(4)	38.4(8)
N(1)	6320(3)	2091(3)	5731(3)	45.5(8)
C(6)	7165(4)	407(3)	4181(5)	58.2(12)
C(4)	7209(4)	-191(4)	2247(6)	72.6(16)
C(1)	6242(3)	1122(3)	3921(4)	41.9(9)
N(4)	3346(3)	3048(2)	8855(3)	52.2(9)
N(2)	5635(2)	2649(2)	6527(3)	46.6(8)
C(5)	7633(4)	-234(4)	3340(6)	67.7(15)
C(9)	3897(3)	3645(3)	7939(4)	38.9(8)
C(2)	5827(4)	1180(4)	2805(5)	59.4(11)
C(3)	6297(5)	528(4)	1967(6)	77.5(14)
C(12)	3380(30)	1855(16)	10570(20)	84(8)
C(12A)	3181(13)	2245(9)	10714(13)	80(4)
C(11)	3996(3)	2609(4)	9731(5)	67.0(13)
O(1)	5144(3)	2630(5)	9828(8)	61.7(16)

1) – данні відносяться до структури (3.37а)

Таблиця Д4.2 – Довжини зв’язків (Å) в структурах (3.36a) та (3.37a)

Зв'язок	Довжина, Å	Зв'язок	Довжина, Å
S(1)-C(7)	1.740(3)	N(1)-N(2)	1.383(5)
S(1)-C(8)	1.738(4)	C(6)-C(1)	1.387(5)
Cl(1)-C(10)	1.765(4)	C(6)-C(5)	1.367(7)
Cl(3)-C(10)	1.758(4)	C(4)-C(5)	1.354(8)
Cl(2)-C(10)	1.786(4)	C(4)-C(3)	1.387(7)
S(2)-C(11)	1.620(2)	C(1)-C(2)	1.377(7)
C(7)-N(1)	1.291(5)	N(4)-C(9)	1.435(5)
C(7)-C(1)	1.467(6)	N(4)-C(11)	1.361(6)
N(3)-C(8)	1.345(5)	C(2)-C(3)	1.373(7)
N(3)-C(9)	1.427(5)	C(12)-C(11)	1.521(1)
C(10)-C(9)	1.531(5)	C(12)-C(11)[1)]	1.522(9)
C(8)-N(2)	1.302(4)	C(11)-O(1)	1.265(2)

_____

[1)] – данні відносяться до структури (3.37a)

Таблиця Д4.3 – Валентні кути (град.) в структурі (3.36a) та (3.37a)

Група атомів	Кут град.	Група атомів	Кут град.
1	2	3	4
C(8)-S(1)-C(7)	87.0(2)	C(2)-C(1)-C(7)	122.0(3)
N(1)-C(7)-S(1)	112.9(3)	C(2)-C(1)-C(6)	118.8(4)
N(1)-C(7)-C(1)	123.7(3)	C(11)-N(4)-C(9)	123.1(3)
C(1)-C(7)-S(1)	123.4(3)	C(8)-N(2)-N(1)	111.6(3)
C(8)-N(3)-C(9)	120.9(3)	C(4)-C(5)-C(6)	121.2(5)
Cl(1)-C(10)-Cl(2)	108.6(2)	N(3)-C(9)-C(10)	110.9(3)
Cl(3)-C(10)-Cl(1)	109.0(2)	N(3)-C(9)-N(4)	113.7(3)
Cl(3)-C(10)-Cl(2)	109.0(2)	N(4)-C(9)-C(10)	109.6(3)
C(9)-C(10)-Cl(1)	110.2(3)	C(3)-C(2)-C(1)	120.8(4)
C(9)-C(10)-Cl(3)	110.5(3)	C(2)-C(3)-C(4)	119.6(6)
C(9)-C(10)-Cl(2)	109.5(2)	N(4)-C(11)-S(2)	123.7(5)
N(3)-C(8)-S(1)	121.9(3)	N(4)-C(11)-C(12)	120(1)
N(2)-C(8)-S(1)	114.1(3)	N(4)-C(11)-C(12)[1)]	112.1(7)

Продовження таблиці Д4.3

1	2	3	4
N(2)-C(8)-N(3)	124.0(4)	C(12)-C(11)-S(2)	113(1)
C(7)-N(1)-N(2)	114.4(3)	C(12)A-C(11)-S(2)	124.3(8)
C(5)-C(6)-C(1)	120.0(5)	O(1)-C(11)-N(4)	125.5(6)
C(5)-C(4)-C(3)	119.6(5)	O(1)-C(11)-C(12)	114(1)
C(6)-C(1)-C(7)	119.2(4)	O(1)-C(11)-C(12)[1)]	121.6(9)

_____

[1)] – данні відносяться до структури (3.37a)