

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ**

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

**МУДРАК ОЛЕГ АНДРІЙОВИЧ
СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ 3-ЗАМІЩЕНИХ
2-ТІОГІДАНТОЇНІВ**

Спеціальність: 102 «Хімія»

Освітньо-професійна програма «Хімія»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

САЛІЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,

кандидат хімічних наук, доцент

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної хімії

та фармацевтичної хімії

від _____ 2025 р.

Завідувач кафедри

д.х.н., проф. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК–2025

АНОТАЦІЯ

Мудрак О.А. Синтез та структурна модифікація 3-заміщених 2-тіогідантоїнів. Спеціальність 102 «Хімія». – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2025 р.

Робота присвячена розробці ефективних методів синтезу та модифікації 3-заміщених 2-тіогідантоїнів з метою створення бібліотеки нових потенційно біоактивних сполук.

Шляхом взаємодії ізотіоціанатів із гідрохлоридом метилгліцинату у киплячому толуені за присутності триетиламіну як основи синтезовано низку 3-алкіл(арил)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів із виходами 87-93%.

Конденсацією 3-алкіл(арил)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів з арилгліоксалами у середовищі оцтової кислоти за присутності ацетату натрію синтезовано низку нових 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів із виходами 67-84%. Будову цільових сполук підтверджено методами ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Ключові слова: 3-алкіл(арил)-2-тіогідантоїни, арилгліоксали, 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-они, конденсація Кневенагеля.

SUMMARY

Mudrak O.A. Synthesis and Structural Modification of 3-Substituted 2-Thioglydantoins. Specialty 102 “Chemistry”. – Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2025.

This thesis focuses on developing efficient methods for the synthesis and structural modification of 3-substituted 2-thioglydantoins aimed at creating a library of novel, potentially bioactive compounds.

A series of 3-alkyl(aryl)-2-thioxoimidazolidin-4-ones was obtained in 87–93% yields via the reaction of isothiocyanates with methylglycinate hydrochloride in boiling toluene in the presence of triethylamine as a base.

Condensation of these 3-alkyl(aryl)-2-thioxoimidazolidin-4-ones with arylglyoxals in acetic acid and in the presence of sodium acetate afforded a set of new 3-alkyl(aryl)-5-(2-oxo-2-arylethylidene)-2-thioglydantoins in 67–84% yields. The structures of the obtained compounds were confirmed using ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry, and elemental analysis.

Keywords: 3-alkyl(aryl)-2-thioglydantoins, arylglyoxals, 3-alkyl(aryl)-5-(2-oxo-2-arylethylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-ones, Knoevenagel condensation.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СПОСОБИ СТРУКТУРНОЇ МОДІФІКАЦІЇ 2-ТІОГІДАНТОЇНОВОГО ЯДРА ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ ПОХІДНИХ (літературний огляд)	8
1.1. Реакції конденсації	8
1.2. Реакції $S(N)$ -алкілювання	11
1.3. Інші типи реакцій	13
1.4. Біологічна активність похідних 2-тіогідантоїну	15
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-ТІОГІДАНТОЇНІВ (обговорення результатів)	18
2.1. Синтез 3-алкіл(арил)-2-тіоксоїмідазолідин-4-онів	18
2.2. Структурна модифікація 3-алкіл(арил)-2-тіоксоїмідазолідин-4-онів	19
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	39
3.1. Експериментальна частина до підрозділу 2.1.	39
3.2. Експериментальна частина до підрозділу 2.2.	40
ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	44
ДОДАТОК А	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ph – феніл

Et – етил

Me - метил

Ar – арил

Спектр ЯМР (^1H) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H

Спектр ЯМР (^{13}C) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

ДМСО- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

δ – хімічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

J – константа спін-спінової взаємодії

т.топл – температура топлення

ВСТУП

Актуальність теми. Імідазол та його похідні належать до одного із найважливіших типів азотовмісних гетероциклічних систем, оскільки відзначаються потужним синтетичним і біомедичним діапазоном. Ядро імідазолу, окрім того, що є структурною одиницею таких життєво важливих молекул як гістидин, гістамін, пуринові основи, входить до складу фармацевтичних препаратів, серед яких широке використання у терапевтичній практиці знайшли ензалутамід [1], апалутамід [2], левімазол [3].

Мета і завдання даної роботи: провести структурну модифікацію 2-тіогідантоїнового ядра фармакоформними угрупованнями з використанням простих та селективних хімічних реакцій.

Для реалізації поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- синтезувати низку 3-алкіл(арил)-2-тіогідантоїнів взаємодією відповідних алікіл(арл)ізотіоціанатів із гідрохлоридом метил гліцинату;
- здійснити спрямовану структурну модифікацію 2-тіогідантоїнового ядра шляхом введення вихідних сполук у реакції Кневенагеля та синтезувати бібліотеку 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів.

Об'єкти дослідження – 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіогідантоїн, 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіогідантоїн, 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіогідантоїн, 3-аліл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіогідантоїн, 3-аліл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіогідантоїн, 3-аліл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіогідантоїн, 3-феніл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіогідантоїн, 3-феніл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіогідантоїн.

Предмет дослідження – реакція циклоконденсації та конденсації Кневенагеля, ЯМР ^1H - та ^{13}C - спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз.

Елементи наукової новизни – вперше синтезовано низку 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів як потенційних біоактивних сполук.

Апробація результатів та публікацій: результати роботи були представлені на V Всеукраїнській Інтернет-конференції молодих вчених «Перспективи хімії в сучасному світі» (м. Житомир, 19 листопада 2025 року).

РОЗДІЛ 1. СПОСОБИ СТРУКТУРНОЇ МОДІФІКАЦІЇ 2-ТІОГІДАНТОЇНОВОГО ЯДРА ТА БІОЛОГІЧНА ДІЯ ПОХІДНИХ (літературний огляд)

1.1. Реакції конденсації

Вперше описана ще 1896 року конденсація Кневенагеля [4] дотепер залишається зручним та поширеним інструментом структурної модифікації гетероциклічних сполук. Для отримання 5-арилідензаміщених 2-тіогідантоїнів **1.3** автори роботи [5] для конденсації 2-тіогідантоїнів **1.1** із (гетеро)ароматичними альдегідами **1.2** використали найпоширенішу систему NaOAc/AcOH.

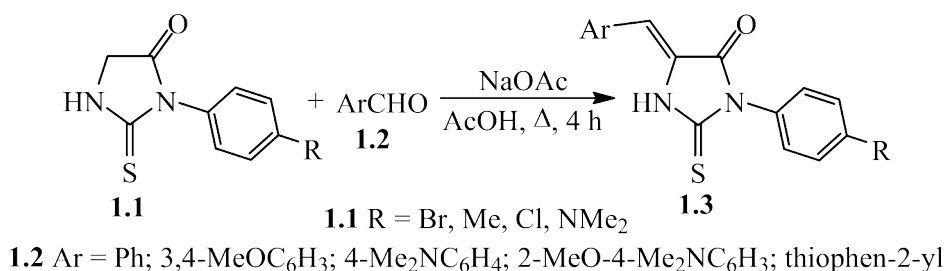


Схема 1.1.

Натомість, для синтезу 5-(4-гідроксибензиліден)-2-тіогідантоїну **1.5** як основу використали піперидин [6], а для 1-метил-5-(4-флуоробензиліден)-2-тіогідантоїну **1.5** – NaOAc [7].

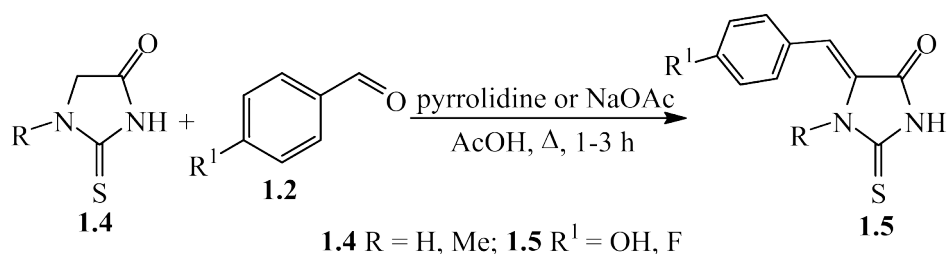


Схема 1.2.

Оптимальними реакційними умовами конденсації етил 2-[(1-ацетил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)тіо)ацетату **1.6** із ароматичними альдегідами **1.2** є спиртовий розчин за присутності 40% KOH [8].

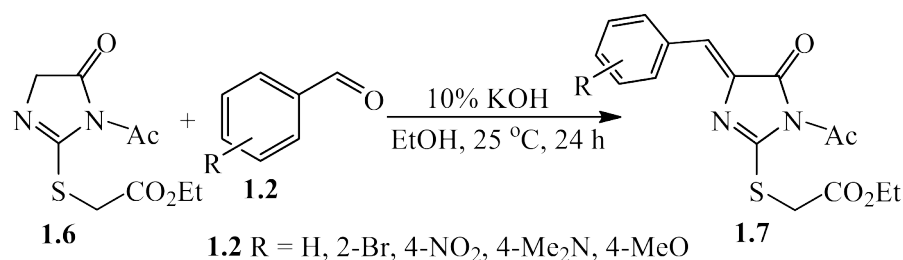


Схема 1.3.

Реакція еквімолярної суміші 2-тіогідантоїнів **1.8** та іміну **1.9** під дією мікрохвильового опромінення при 80°C протягом 1 год є зручним методом синтезу (*Z*)-5-(бенздіоксол-5-ілметилден)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **1.10** [9].

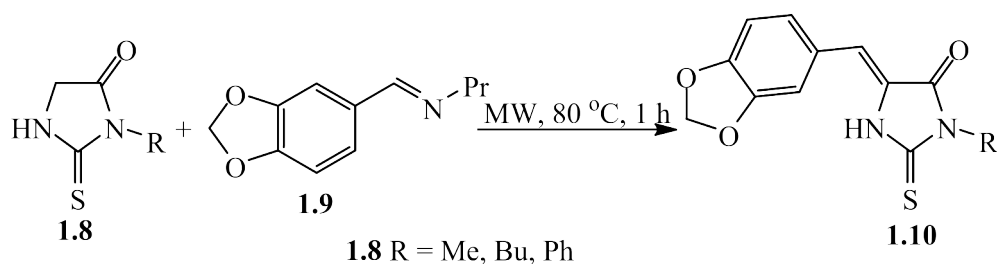


Схема 1.4.

Взаємодією 3-функціоналізованого 2-тіогідантоїну **1.11** з триетилортоформіатом у ксилені в присутності металічного натрію отримано (*Z*)-3-[1-(4-бромовеніл)етиліден]аміно-5-(етоксиметилден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он **1.12** [10].

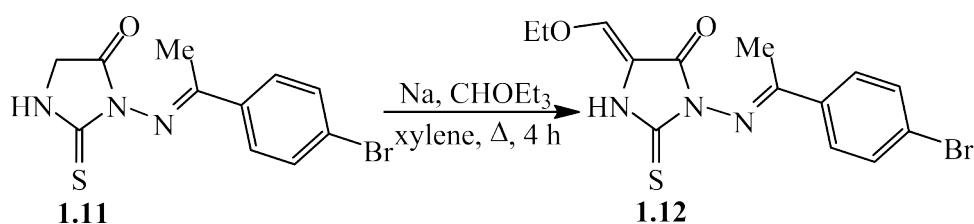


Схема 1.5.

Синтез ізомерних (*E*)-5-бензиліден-1-метил-2-тіогідантоїнів **1.14** реалізовували при нагріванні 2-тіоксоімідазолідин-4-онів **1.13** та бензальдегідів **1.2** у діоксані та присутності системи піперидин- AlCl_3 [11].

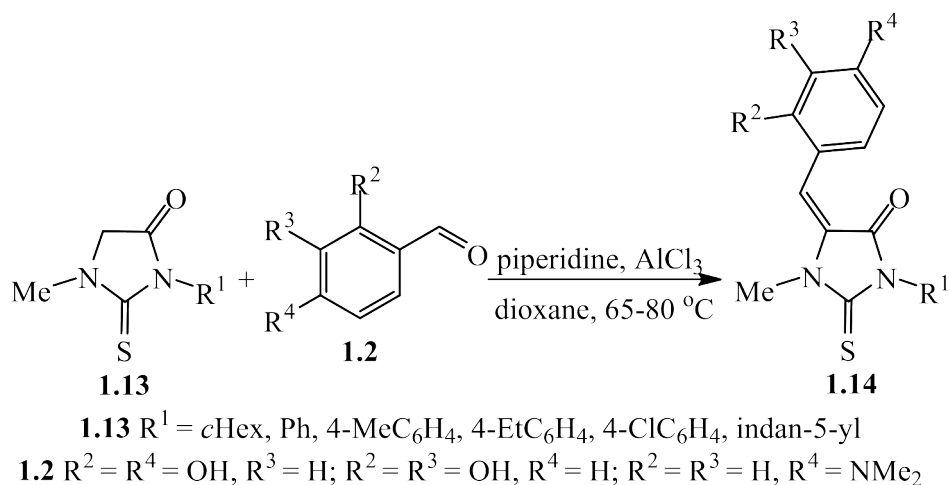


Схема 1.6.

Бібліотеку (*E*)-5-бензиліден-1-метил-2-тіогідантоїнів **1.15**, потенційних інгібіторів C-di-AMP-синтази, DisA, синтезували конденсацією 2-тіогідантоїнів **1.4** та ароматичних альдегідів **1.2** з використанням трьох різних систем – NaOAc/AcOH , піперидин/ EtOH та $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{PhMe}$ [12].

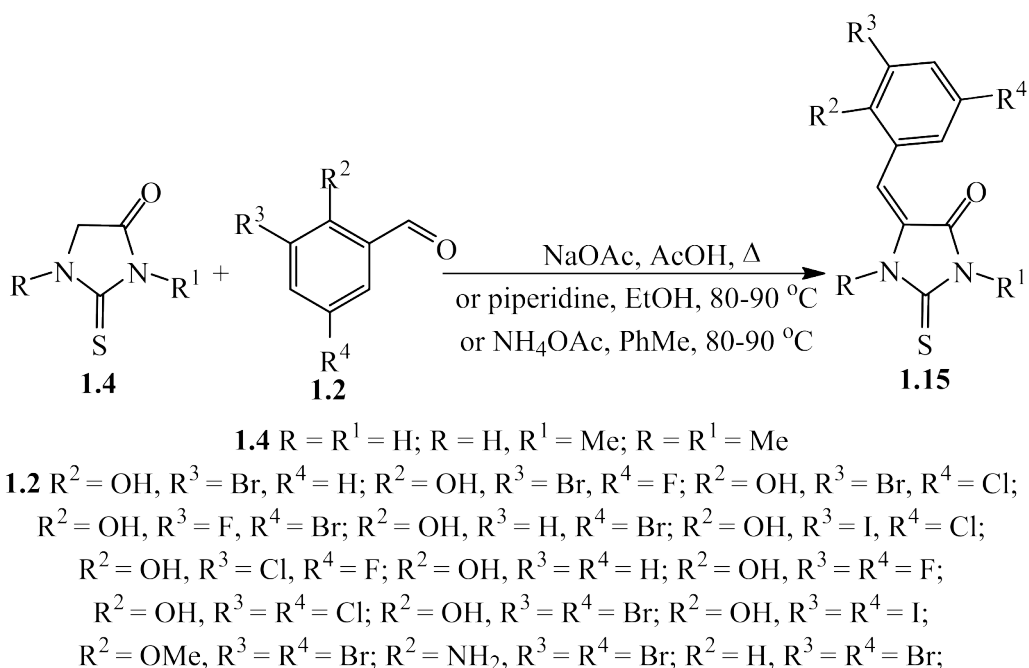


Схема 1.7.

5-Ариліден або 5-(3-індолілметилєн)-2-тіоксоїмідазолідин-4-они **1.17** отримані нуклеофільним приєднанням за Міхаєлем 2-тіоксо-імідазолідин-4-ону **1.4** до арилзаміщених етил (2-ціано-3-феніл)-акрилатів або етил 2-ціано-3-(3-індол)-акрилату **1.16** [7].

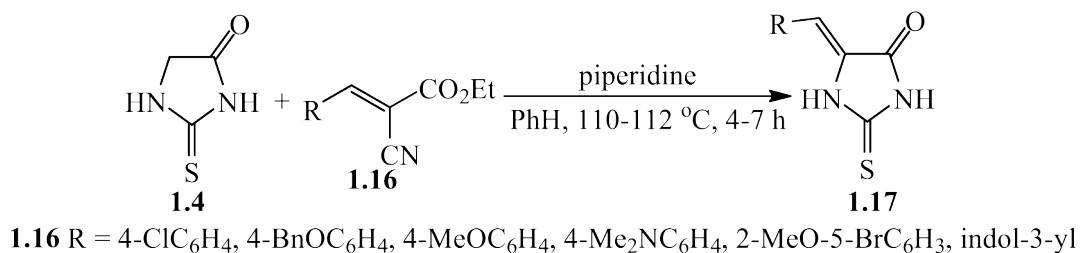


Схема 1.8.

1.2. Реакції *S(N)*-алкілювання

Регіоселективне *S*-алкілювання 2-тіогідантоїнів **1.8** метилйодидом **1.18** дало 2-метилсульфаніл-3,5-дигідроїмідазол-4-они **1.19** [9].

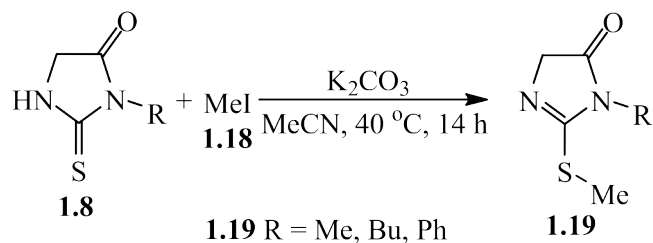


Схема 1.9.

5-(2-Хлоробензилідєн)-2-тіо-4-імідазолінони **1.22**, отримані міжмолекулярною конденсацією етил 3-(2-хлорфеніл)-2-ізотіоціанатоакрилату **1.20** та амінів **1.21**, реагували з алкіл галогенідами **1.18** при кімнатній температурі або нагріванні у розчині ацетонітрилу за присутності K₂CO₃ з утворенням похідних **1.23** [13].

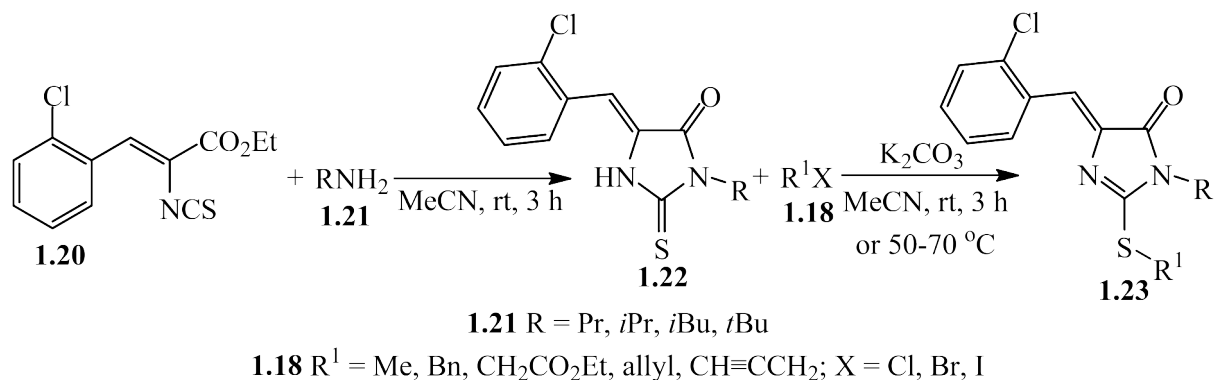


Схема 1.10.

Натомість, алкілювання 3-незаміщених 5-ариліден-2-тіогідантоїнів **1.22** алкіл галогенідами **1.18** відбувалося неселективно з утворенням *N,S*-діалкільованих продуктів **1.24** [14].

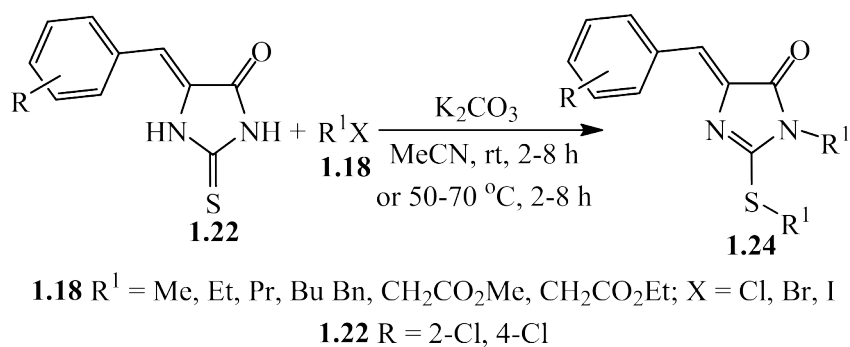


Схема 1.11.

Однореакторний спосіб синтезу 2-алкіламіно-1*H*-імідазол-5(4*H*)-онів **1.25** реалізовували шляхом алкілювання 2-тіогідантоїну **1.4** метил йодидом **1.18** та наступною обробкою проміжного продукту **A** амінами **1.21** [6].

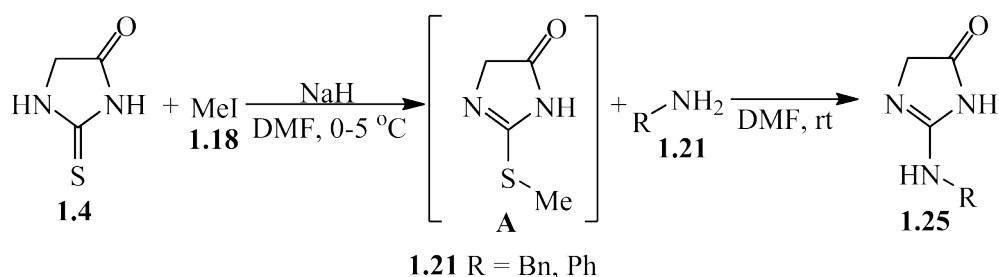


Схема 1.12.

В праці [10] описано алкілювання функціоналізованого 2-тіогідантоїну **1.11** етил хлорацетатом **1.26** у присутності безводного K_2CO_3 з утворенням (*E*)-етил 2-{3-[1-(4-бромфеніл)етіліденаміно]-4-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-іл} ацетату **1.27**.

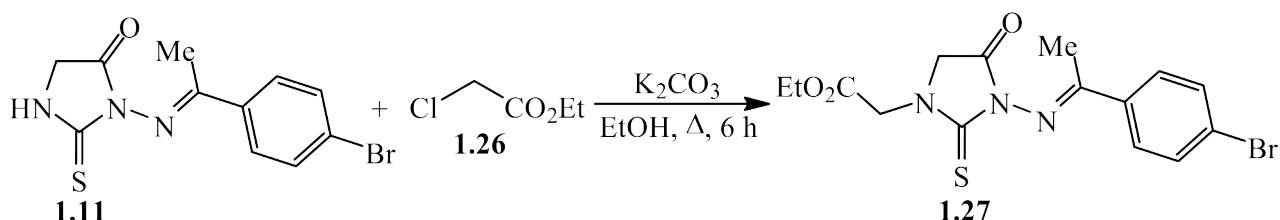


Схема 1.13.

Автори роботи [13] як алкілюючий реагент використали діазометан **1.29**. Проте, реакція протікала неспецифічно з утворенням суміші продуктів **1.30** та **1.31**.

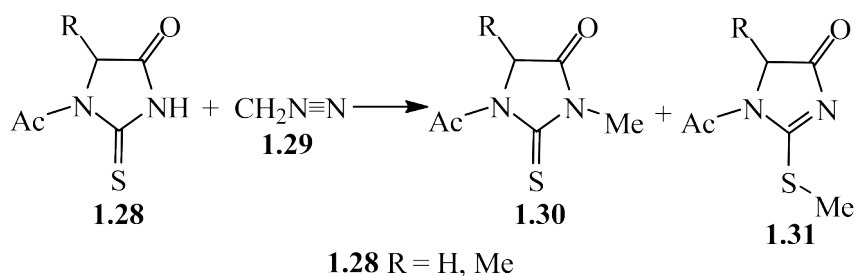


Схема 1.14.

1.3. Інші типи реакцій

2-Тіогідантоїн **1.11** виявився зручним субстратом для подальшої структурної модифікації. Так, реакція сполуки **1.11** з діетилоксалатом **1.32** у ксилені в присутності металевого натрію дала відповідний етил 2-(5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-4-іл)-2-оксоацетат **13**. Основу Манніха **1.34** отримано шляхом взаємодії сполуки **1.11** з діетиламіном та формальдегідом в етанолі. Нові біологічно активні похідні 2-тіогідантоїну **1.35-1.36** синтезовані шляхом ацетилювання похідної **1.11** оцтовим ангідридом у відмінних реакційних умовах [10].

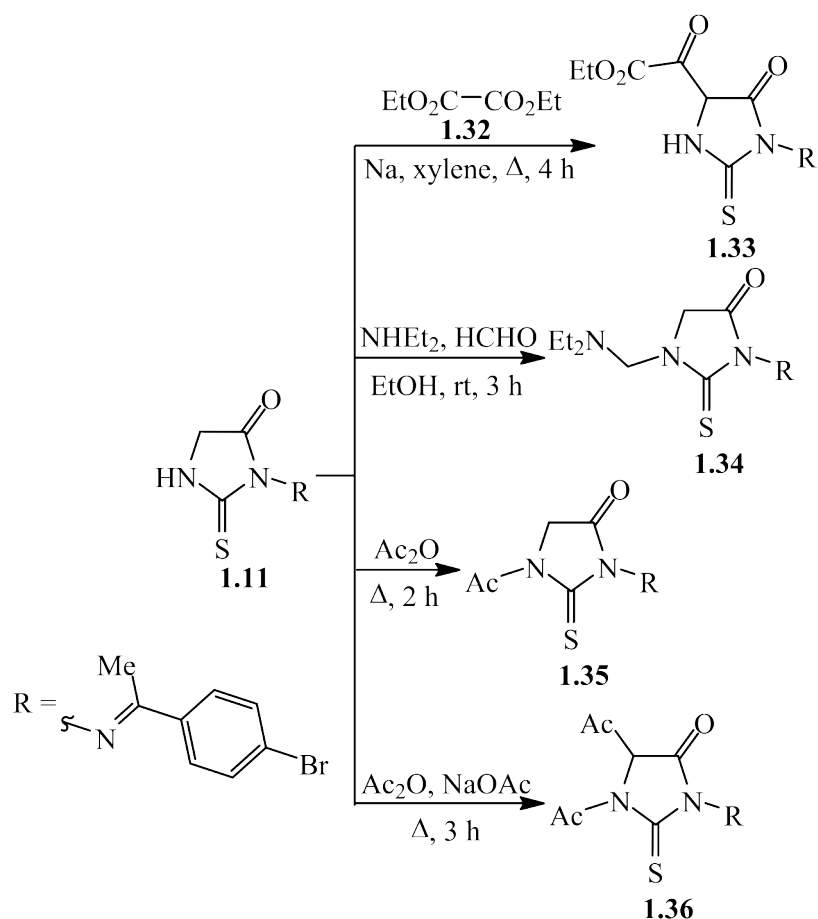


Схема 1.15.

Естерна група етил 2-[(1-ацетил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)тіо]ацетату **1.37** була вдало використана у реакції нуклеофільного заміщення з гідразин гідратом **1.38** для синтезу 2-[(1-ацетил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-іл)тіо]ацетогідазиду **1.39** [8].

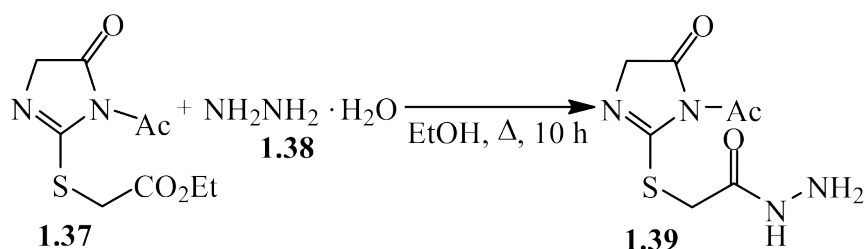
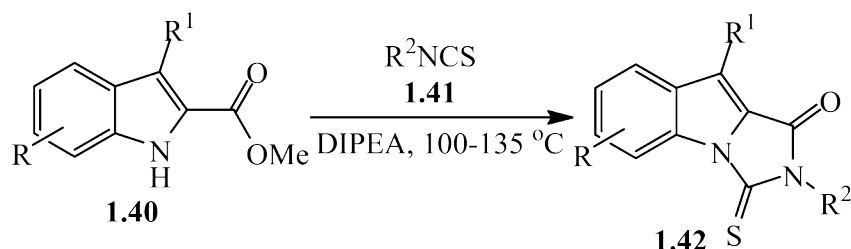


Схема 1.16.

Новий варіант синтезу комбінаторної бібліотеки 3-тіоксо-2,3-дигідро-1*H*-імідазо[1,5-*a*]індол-1-онів **1.42**, потенційних антагоністів фактора- α некрозу

пухлин, полягає у нагрівання відповідного 2-індолкарбоксилату **1.40**, ізотіоціанату **1.41** та діізопропілетиламіну в герметичній пробірці при 135 °C [15].

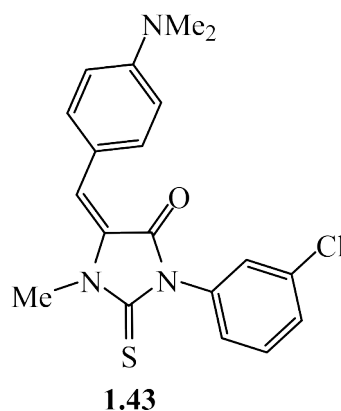


1.42 R = R¹ = H, R² = Et, R = 4-MeO; R¹ = H, R² = allyl; R = 5-Cl, R¹ = H, R² = allyl;
 R = 5-BnO, R¹ = H, R² = allyl; R = 6-MeO, R¹ = H, R² = allyl;
 R = 5,6-(MeO)₂, R¹ = H, R² = allyl; R = 4,6-(MeO)₂, R¹ = H, R² = allyl;
 R = 4,5,6-(MeO)₃, R¹ = H, R² = allyl; R = 4,6-(MeO)₂, R¹ = H, R² = Et;
 R = 4,6-(MeO)₂, R¹ = H, R² = BnCH₂; R = 4,6-(MeO)₂, R¹ = H, R² = 4-morpholinopropyl;
 R = 4-MeO, 6-MeOCH₂O, R¹ = H, R² = Et; R = 4-MeO, 6-BocCH₂O, R¹ = H, R² = Et;
 R = 4-MeO, 6-HO₂CCH₂O, R¹ = H, R² = Et;
 R = 4-MeO, 6-(2-Pyr)CH₂O, R¹ = H, R² = Et; R = 6,8-(MeO)₂, R¹ = Me, R² = allyl;

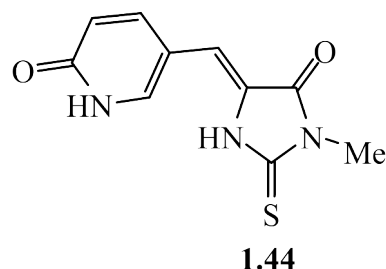
Схема 1.17.

1.4. Біологічна активність похідних 2-тіогідантоїну

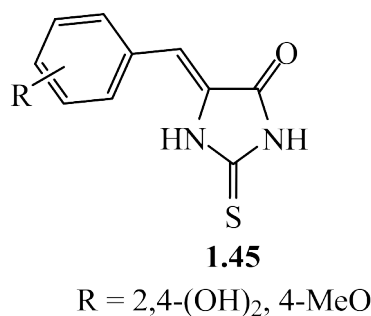
(*E*)-3-(3-хлорофеніл)-5-(4-диметиламінобензиліден)-1-метил-2-тіоксо-імідазолідин-4-он **1.43** зарекомендував себе як потенційний інгібітор НАДФН-оксидази (NOX), які генерують активні форми кисню та відіграють важливу роль у різних патологіях, включаючи судинні та фіброзні розлади, запалення та захворювання центральної нервової системи (ЦНС) [11].



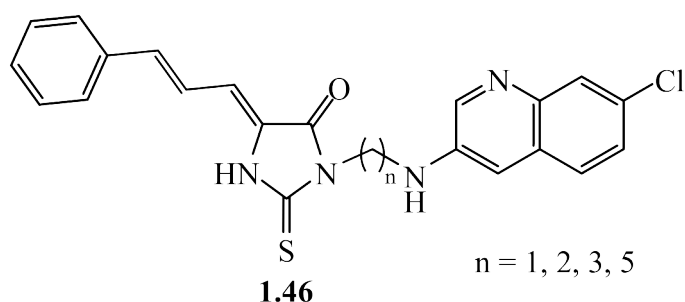
В свою чергу, (Z)-5-[(1-метил-5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-4-ілліден)метил]піридин-2(1*H*)-он **1.44** виявився потенційним інгібітором асоційованих з раком мутантних ізоцитратдегідрогеназ (IDHs) [16].



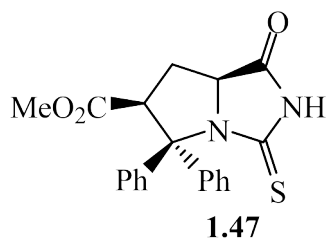
Потенційні інгібітори тирозинази виявлено серед 5-ариліден-2-тіогідантоїнів **1.45**. Так, 4-метоксибензиліден-2-тіогідантоїн інгібуючу дію проявляє за концентрації $IC_{50} 7.36 \pm 1.79 \mu M$, а 2,4-дигідроксибензиліден-2-тіогідантоїн вже при $IC_{50} 1.07 \pm 2.3 \mu M$ [17].



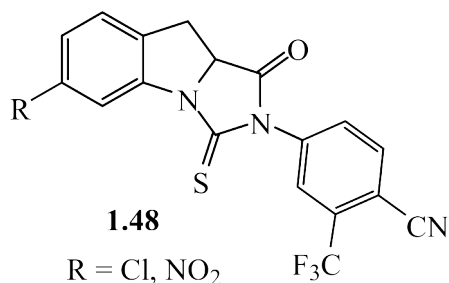
Серія гібридних 7-хлорхінолін-тіогідантоїнових структур **1.46** характеризується протималарійною дією відносно основного патогенного збудника *Plasmodium falciparum* [18].



Метил піроло[1,2-*c*]імідазол-6-карбоксилат **1.47** характеризується помірною протимікробною дією відносно *S. aureus* (62.5 мг/мл), *B. subtilis* (62.5 мг/мл), *A. hydrophila* (62.5 мг/мл), *E. coli* (62.5 мг/мл), *A. baumannii* (62.5 мг/мл), *M. tuberculosis* (80 мг/мл) [19].



Функціоналізовані 1-оксо-3-тіоксо-9,9*a*-дигідро-1*H*-імідазо[1,5-*a*]індол-2(3*H*)-они **1.48** були протестовані на предмет інгібування андрогенних рецепторів. Сполуки **1.48** продемонстрували антагоністичний ефект в діапазоні IC₅₀ 26.9-27.9 мМ та меншу цитотоксичність, ніж медичний препарат ензалутамід [20].



Висновки до розділу 1

Таким чином, аналіз літературних джерел засвідчив, що найпоширенішим способом структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра фармакоформними фрагментами є реакції конденсації за участю 5 положення. Потужний медико-біологічний 2-тіоксо-імідазолідин-4-онів підтверджує актуальність досліджень цього класу гетероциклічних сполук.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-ТІОГІДАНТОЇНІВ (обговорення результатів)

Впродовж останніх 20 років функціоналізовані 2-тіоксоімідазолідин-4-они (2-тіогідантоїни) привертають увагу науковців як синтетично та біологічно привабливі гетероциклічні системи. Зокрема, чільне місце серед наявних комбінаторних бібліотек займають 5-іліден- та 5-арилідензаміщені 2-тіогідантоїни, які досить активно досліджуються як потенційні сполуки для створення лікарських засобів.

2.1. Синтез 3-алкіл(арил)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів

Вихідними сполуками для проведення подальшої структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра обрано низку 3-алкіл- та 3-арилзаміщених похідних, яка включала 3-ізопропіл- **2.1a**, 3-аліл- **2.1b** та 3-феніл-2-тіогідантоїн **2.1c**.

Сполуки **2.1a-c**, з виходами 87-93%, отримували взаємодією гідрохлориду метил гліцинату з відповідних ізотіоціанатами в присутності Et₃N у киплячому толуені відповідно до описаного способу [21].

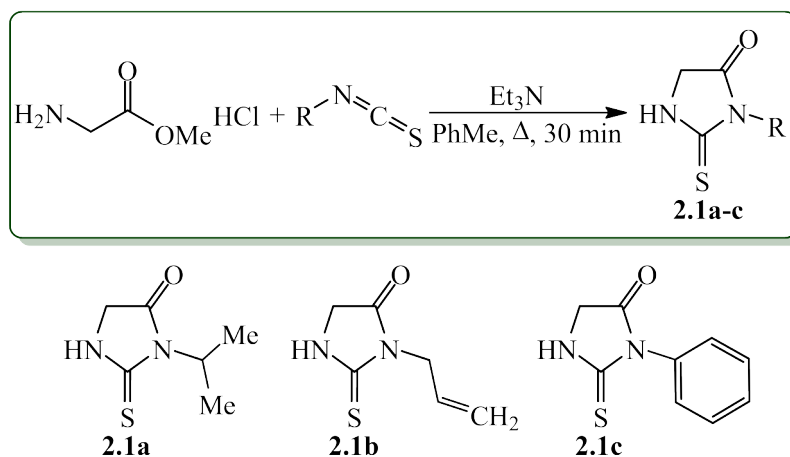


Схема 2.1.

Відповідність структур та чистоту 3-заміщених 2-тіогідантоїнів **2.1a-c** проводили за допомогою комплексного фізико-хімічного аналізу, зокрема, даних ЯМР-спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

2.2. Структурна модифікація 3-алкіл(арил)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів

Представлений у розділі 1 огляд літератури продемонстрував, що найпоширенішим варіантом спрямованої структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра є конденсації із аліфатичними або (гетеро)ароматичними карбонільними сполуками з отриманням 5-іліден- або 5-арилідензаміщених похідних відповідно. З огляду на зазначене вище, видавалося науково обґрунтованим дослідити взаємодію 2-тіоксоімідазолідин-4-онів із структурно складнішими карбонільними компонентами, а саме арилглюксалями.

Експериментально встановлено, що взаємодія синтетично доступних 2-тіогідантоїнів **2.1a-c** із арилглюксалями **2.2a-c** у киплячій оцтовій кислоті за присутності NaOAc як основи впродовж 3 год приводить до утворення цільових 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів **2.3a-i** з виходами 56-84%.

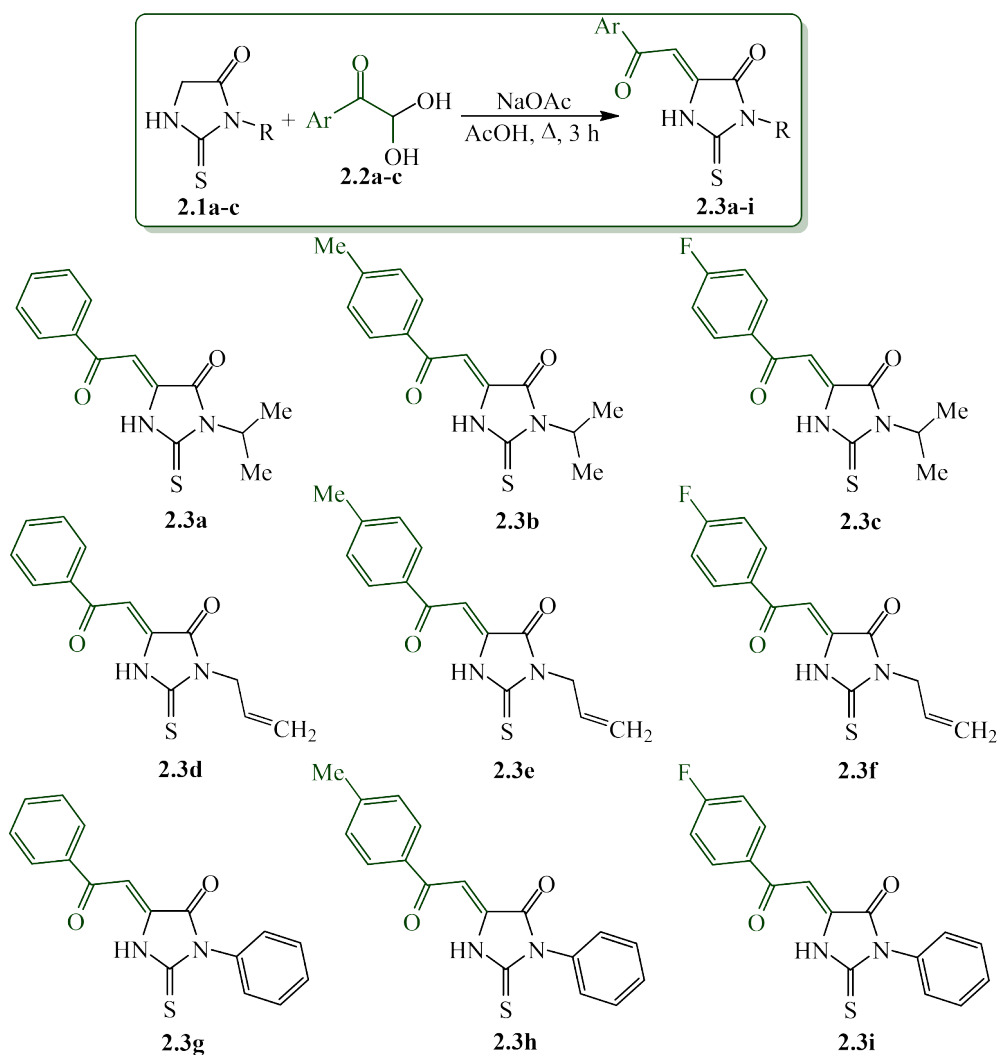


Схема 2.2.

Склад та будову вперше синтезованих 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів **2.3a-i** надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом, а саме даними ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу. Так, на ПМР спектрах сполук **2.3a-i** присутній синглет CH= групи при 6.82-6.97 м.ч., сигнали ароматичних протонів в області 7.36-8.25 м.ч., а на спектрах ЯМР ^{13}C відповідні сигнали прописуються при 98.1-99.3 м.ч та 128.1-165.9 м.ч. відповідно. Крім цього на спектрах ЯМР ^{13}C присутній сигнал C=O групи в області 188-189.3 м.ч.

Рис. 2.1. Спектр ЯМР ^1H 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3а**.

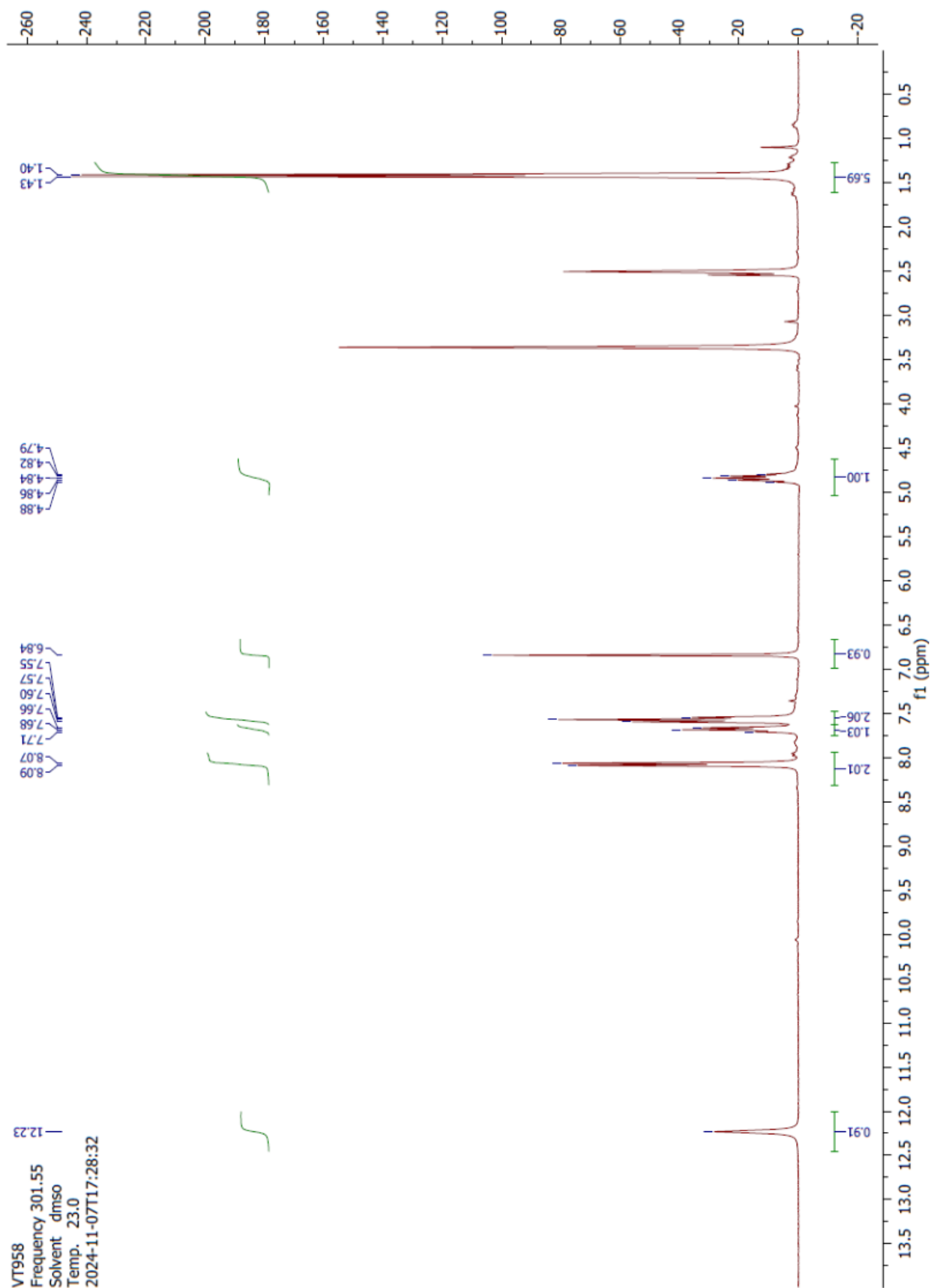


Рис. 2.2. Спектр ЯМР ^{13}C 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3a**.

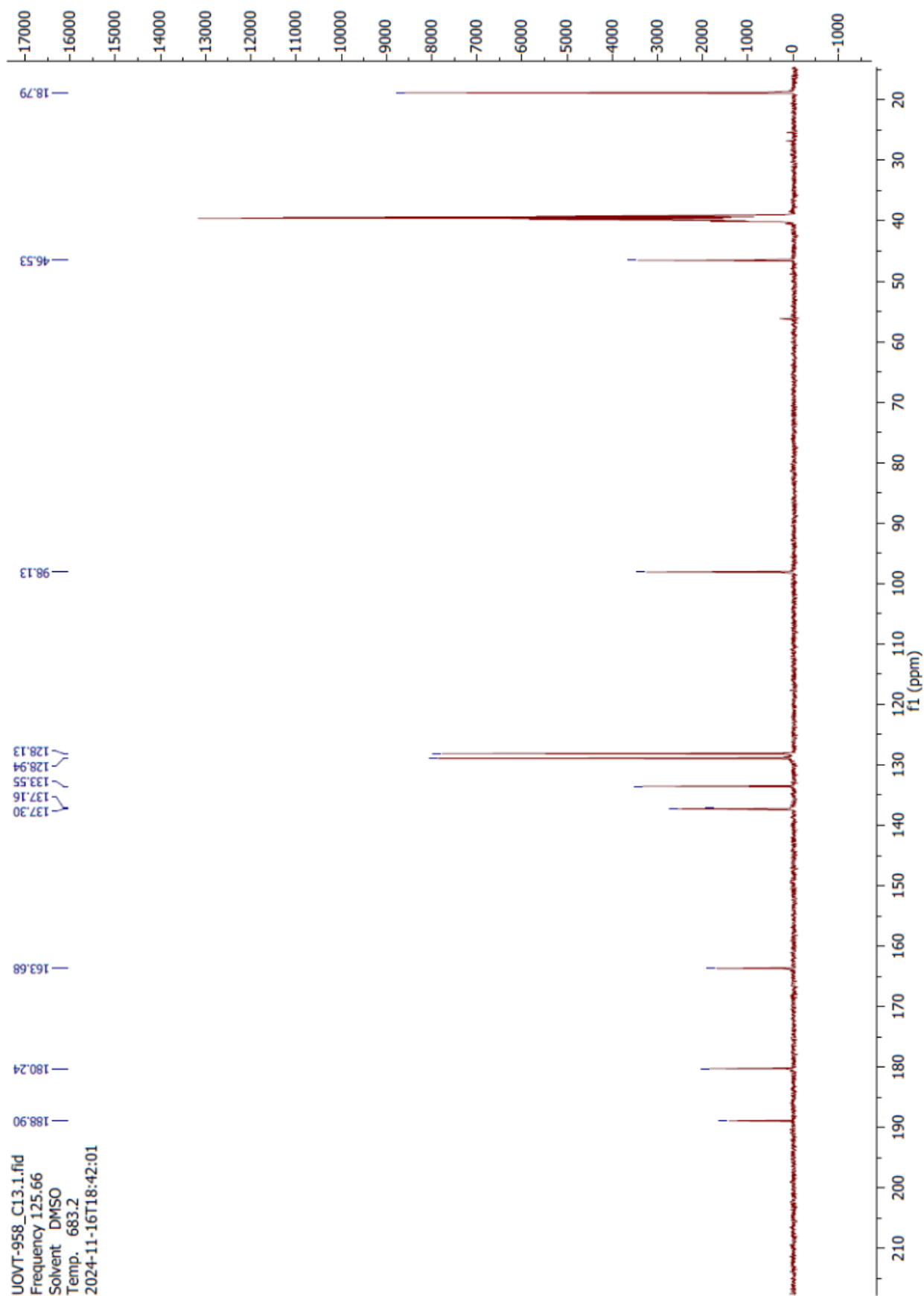


Рис. 2.3. Спектр ЯМР ^1H 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3b**.

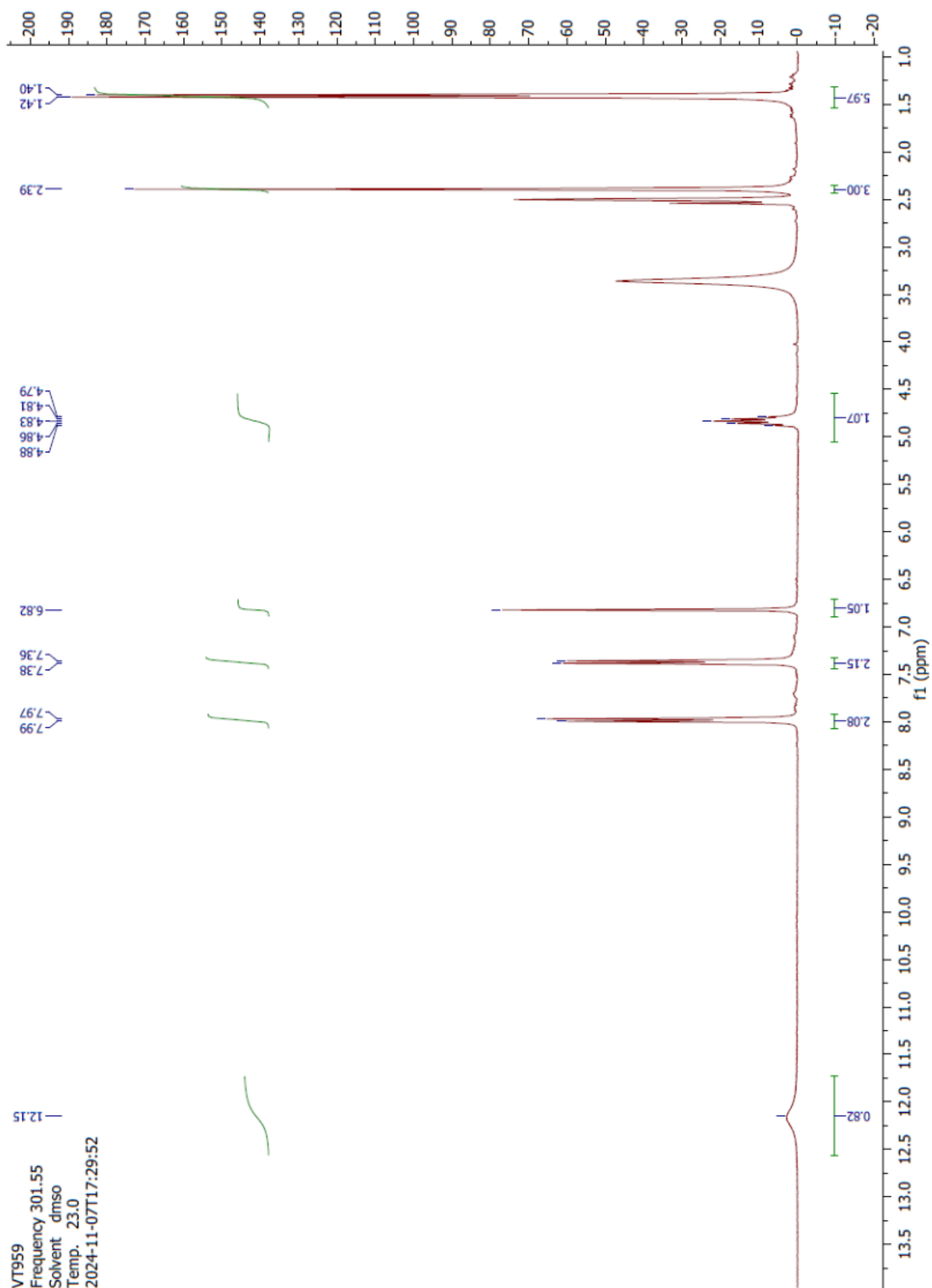


Рис. 2.4. Спектр ЯМР ^{13}C 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3b**.

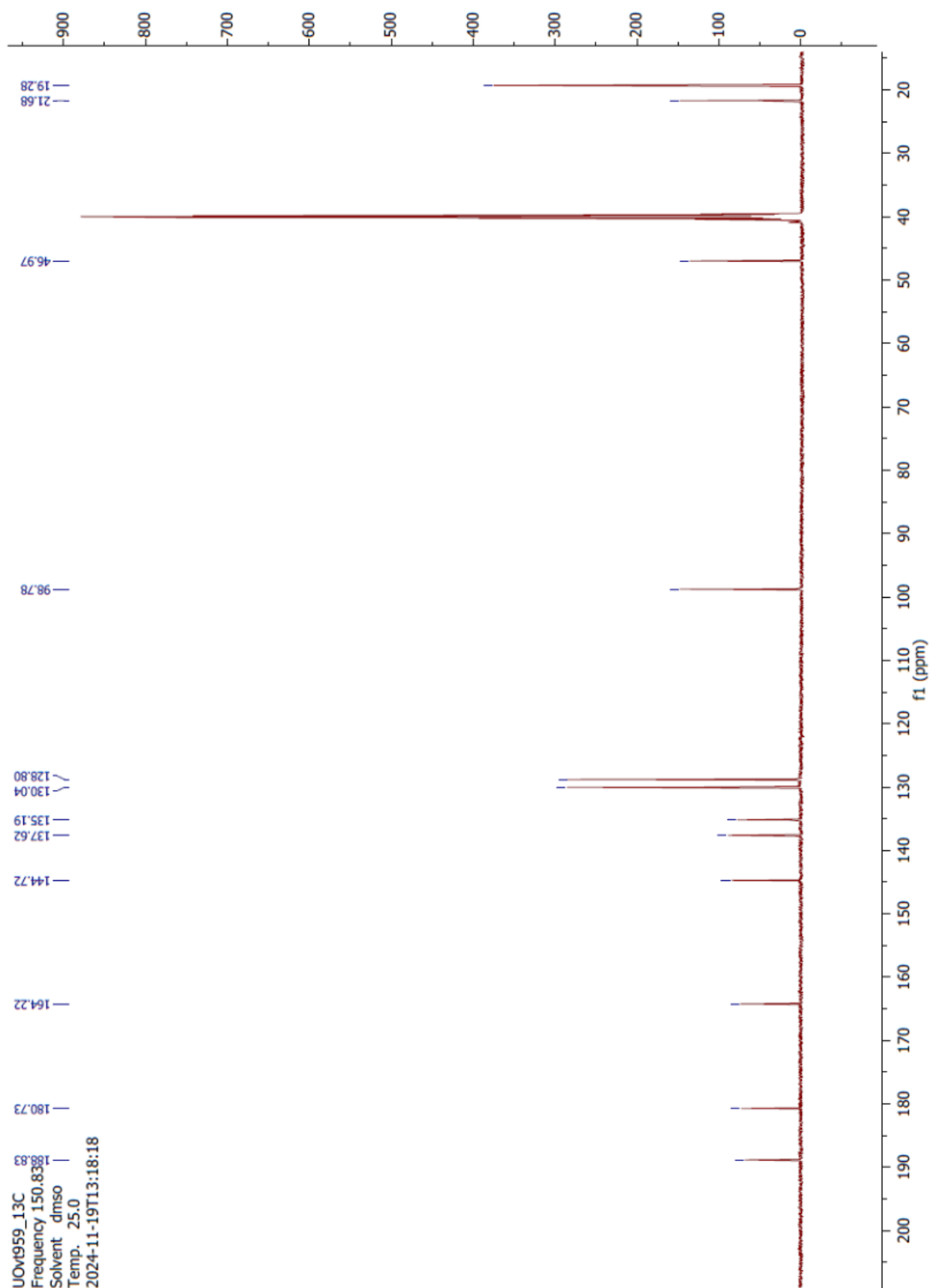


Рис. 2.5. Спектр ЯМР ^1H 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3с**.

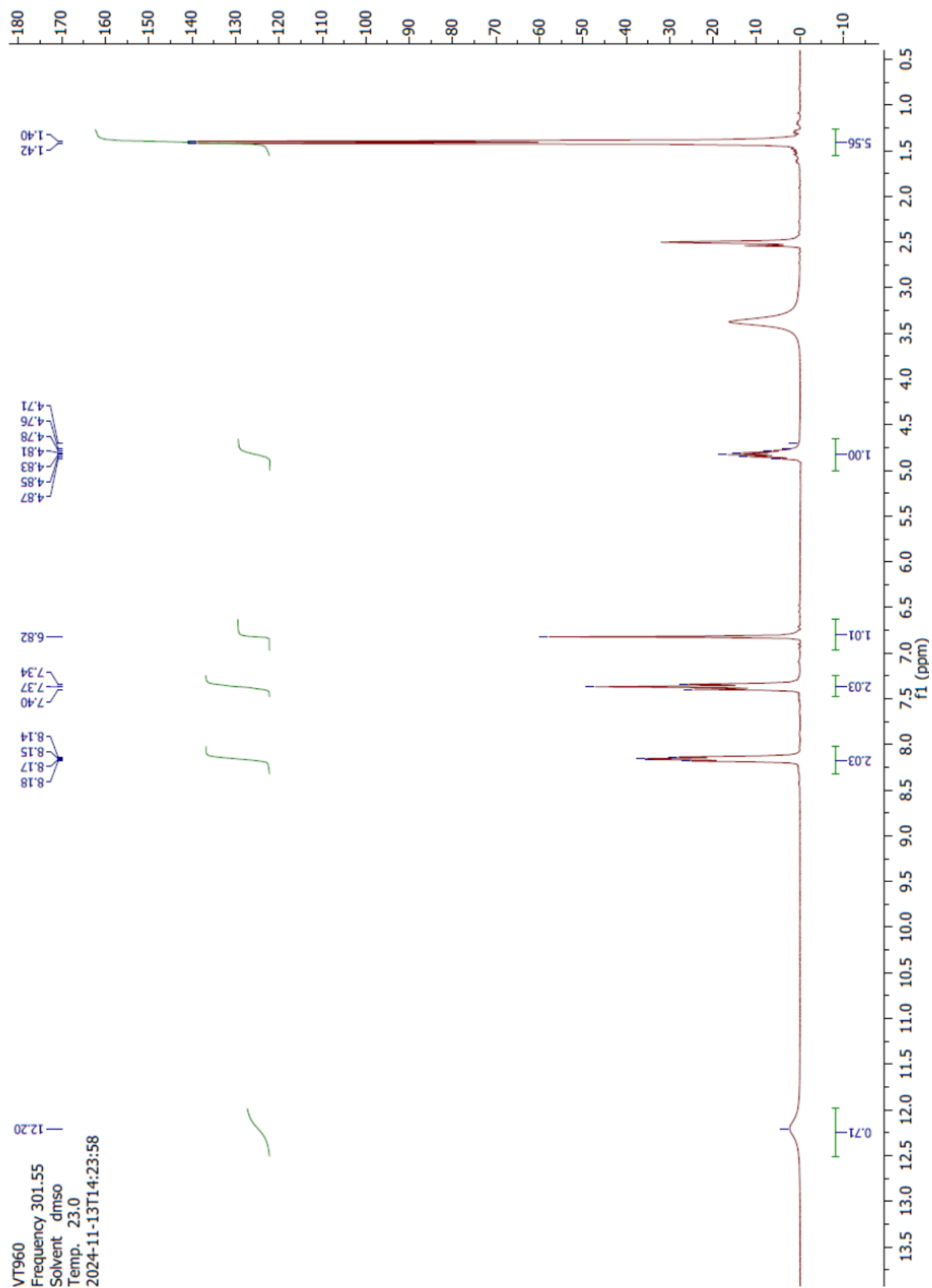


Рис. 2.6. Спектр ЯМР ^{13}C 3-ізопропіл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3с**.

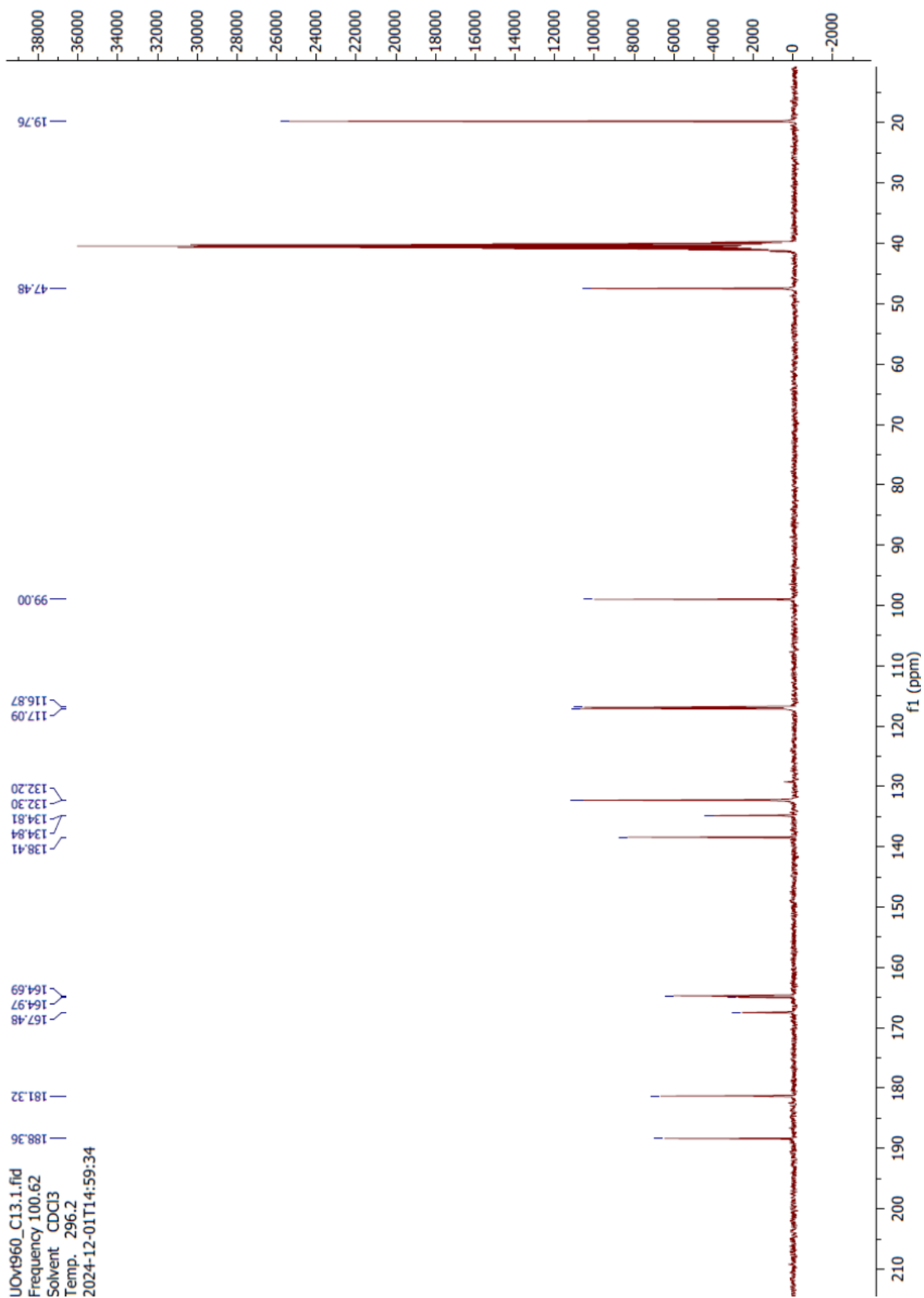


Рис. 2.7. Спектр ЯМР ^1H 3-аліл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3d**.

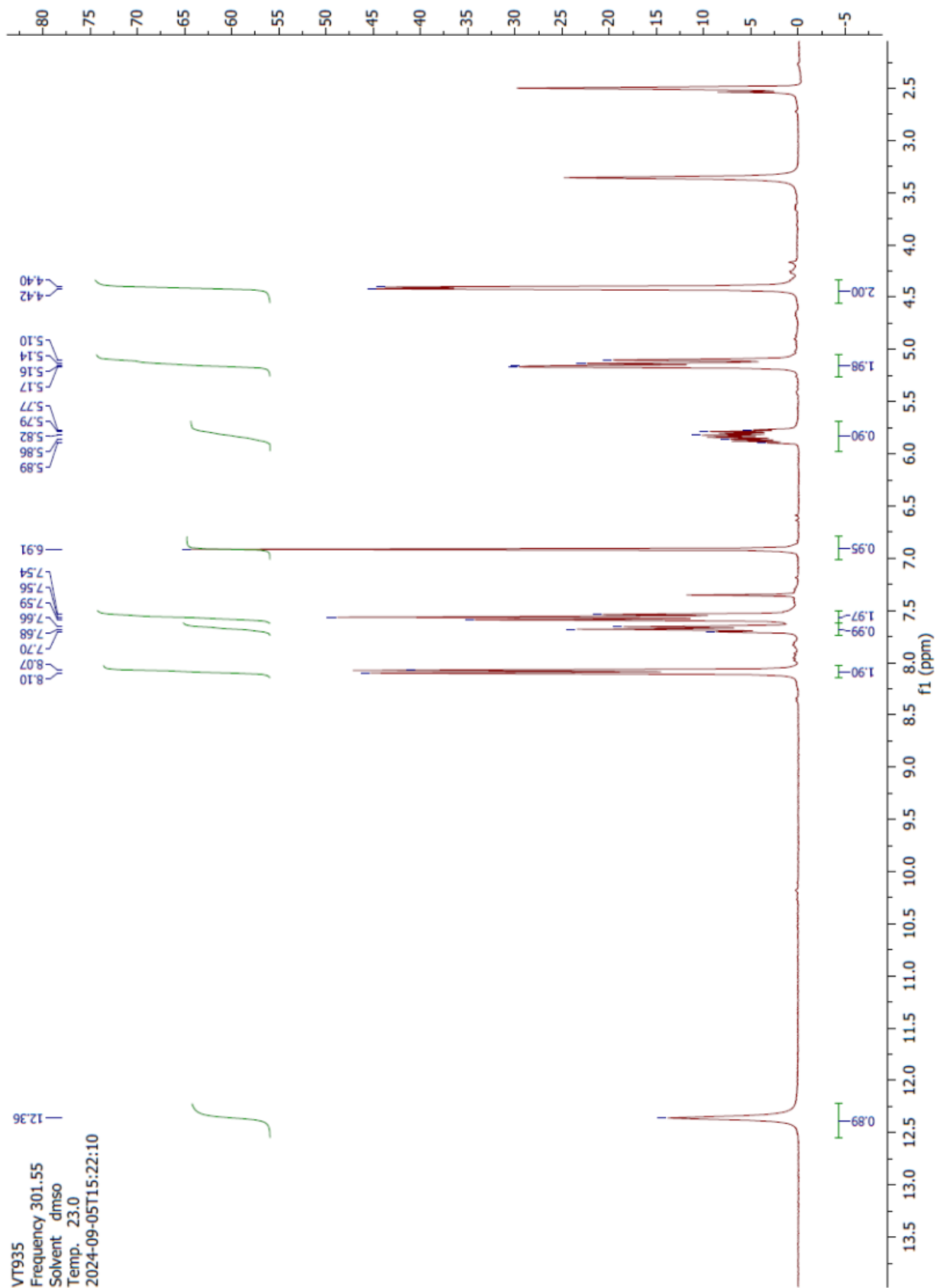


Рис. 2.8. Спектр ЯМР ^{13}C 3-аліл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3d**.

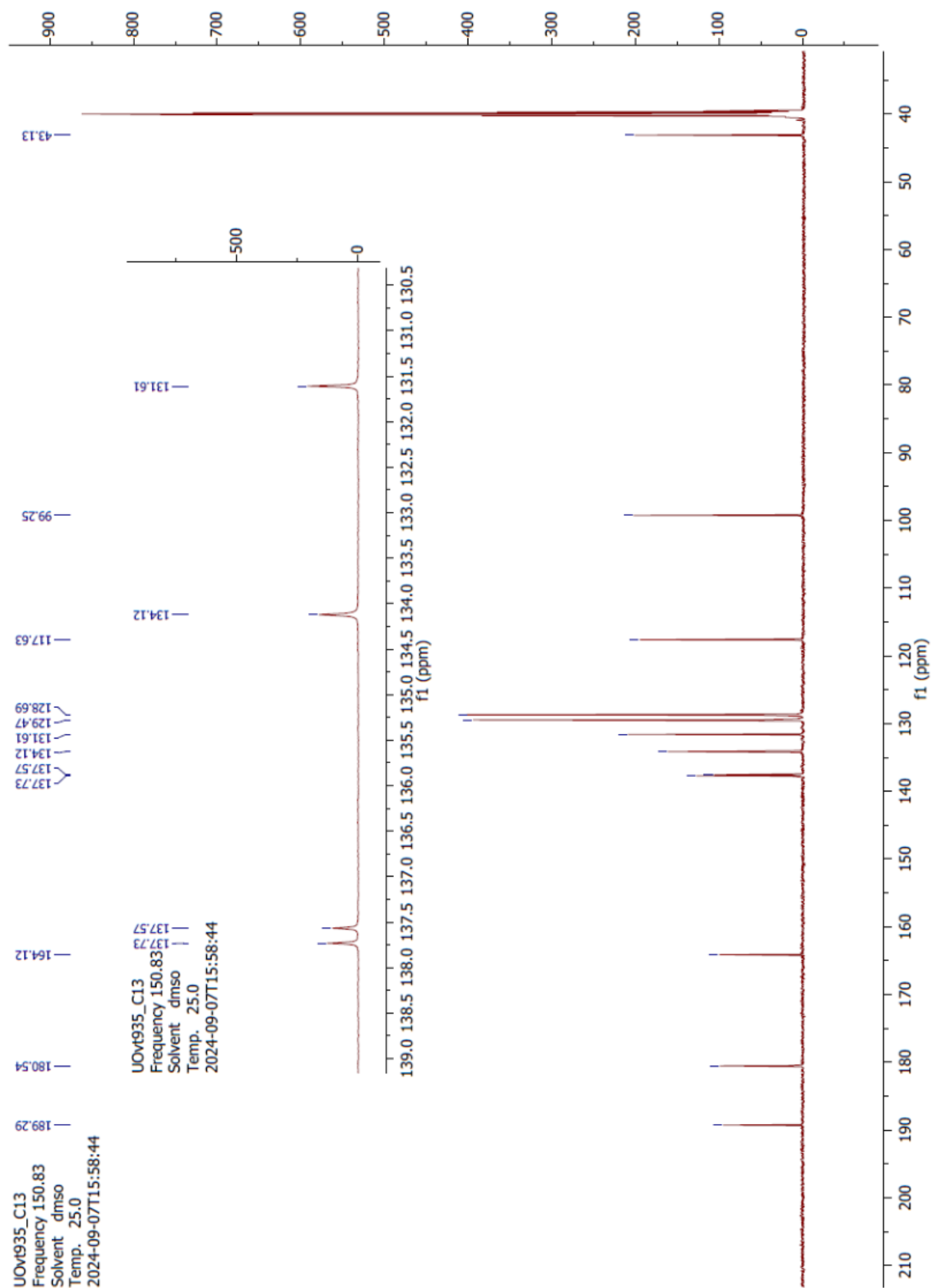


Рис. 2.9. Спектр ЯМР ^1H 3-аліл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3e**.

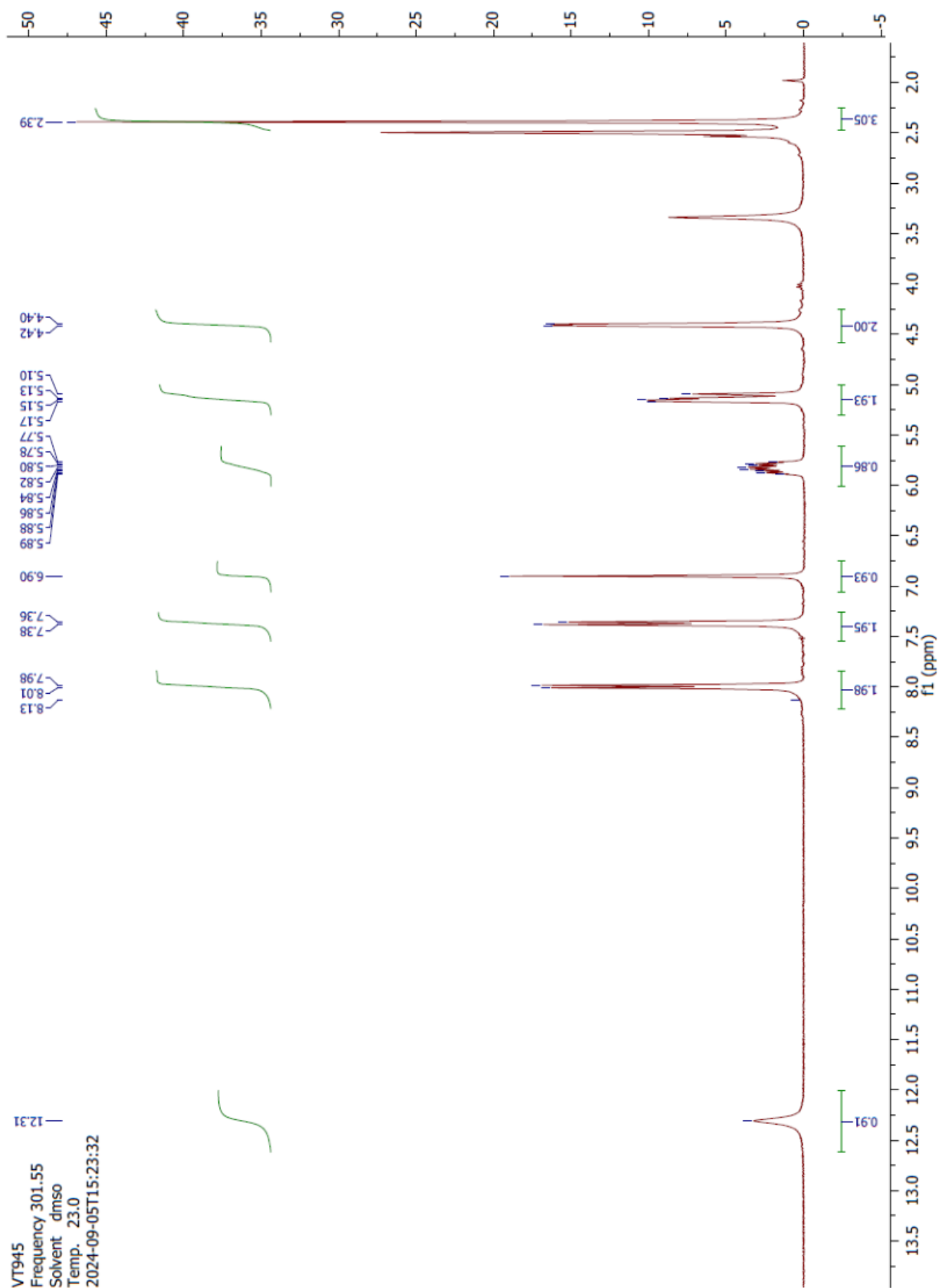


Рис. 2.10. Спектр ЯМР ^{13}C 3-аліл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3е**.

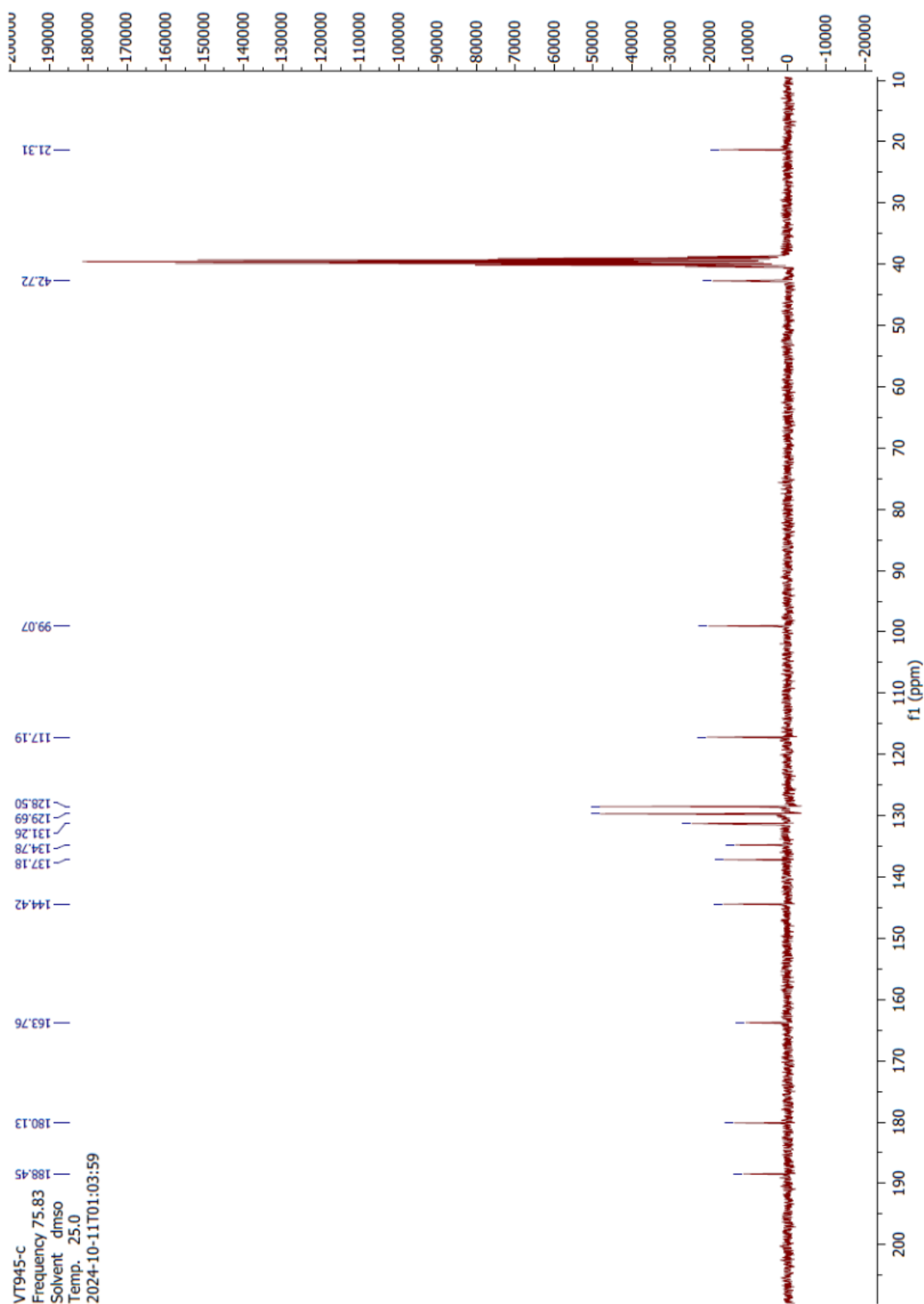


Рис. 2.11. Спектр ЯМР ^1H 3-аліл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3f**.

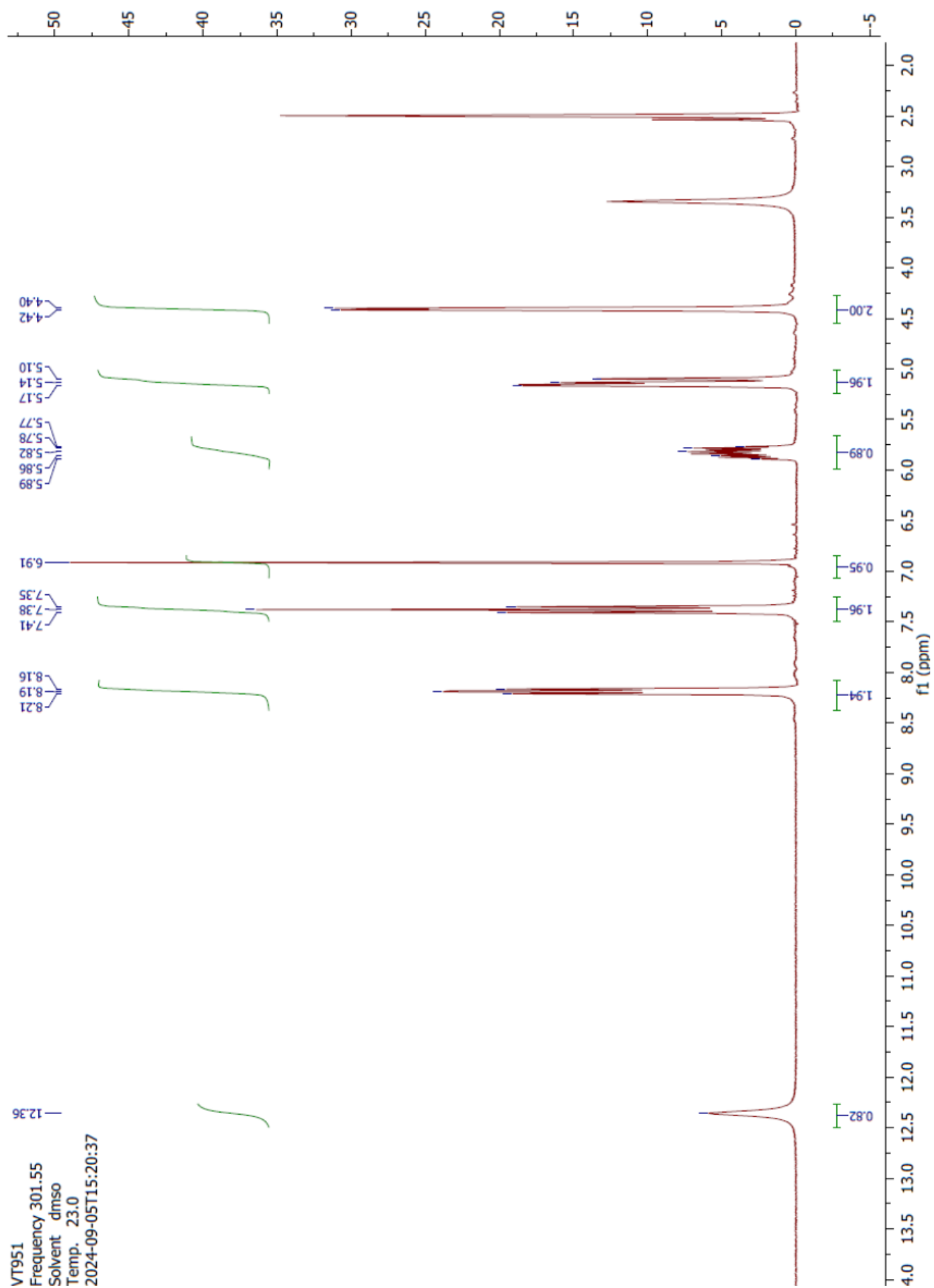


Рис. 2.12. Спектр ЯМР ^{13}C 3-аліл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3f**.

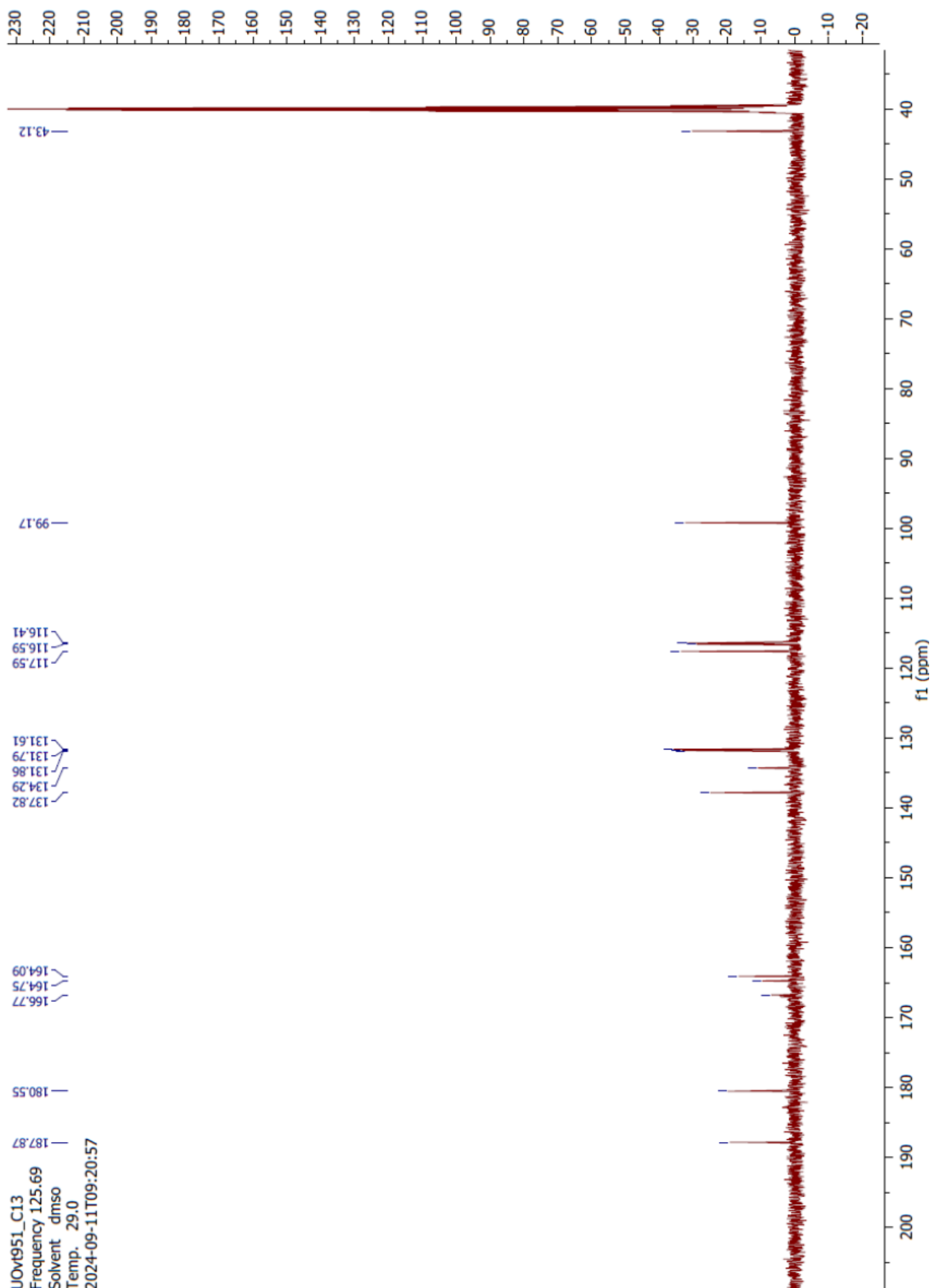


Рис. 2.13. Спектр ЯМР ^1H 3-феніл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3g**.

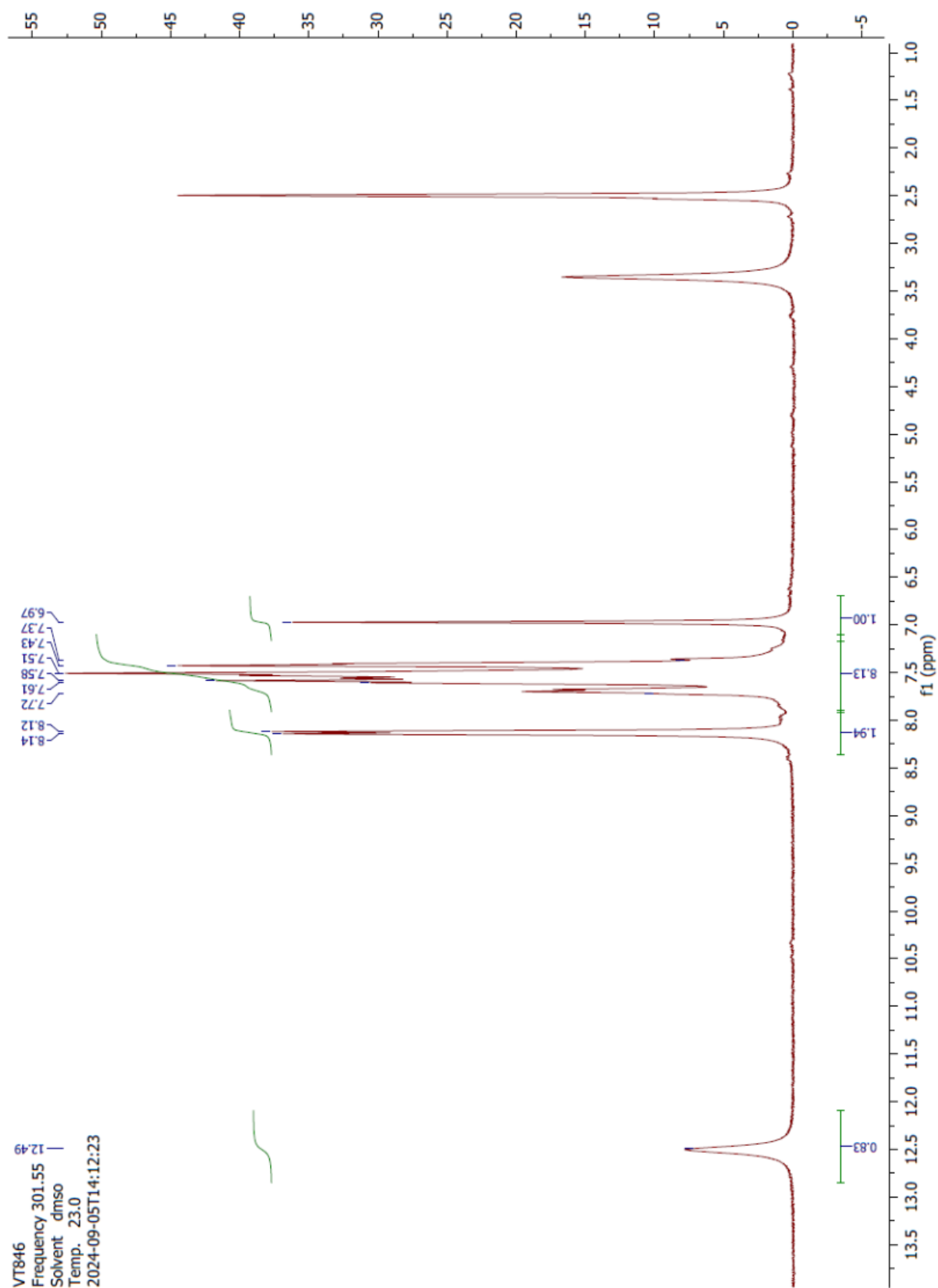


Рис. 2.14. Спектр ЯМР ^{13}C 3-феніл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3g**.

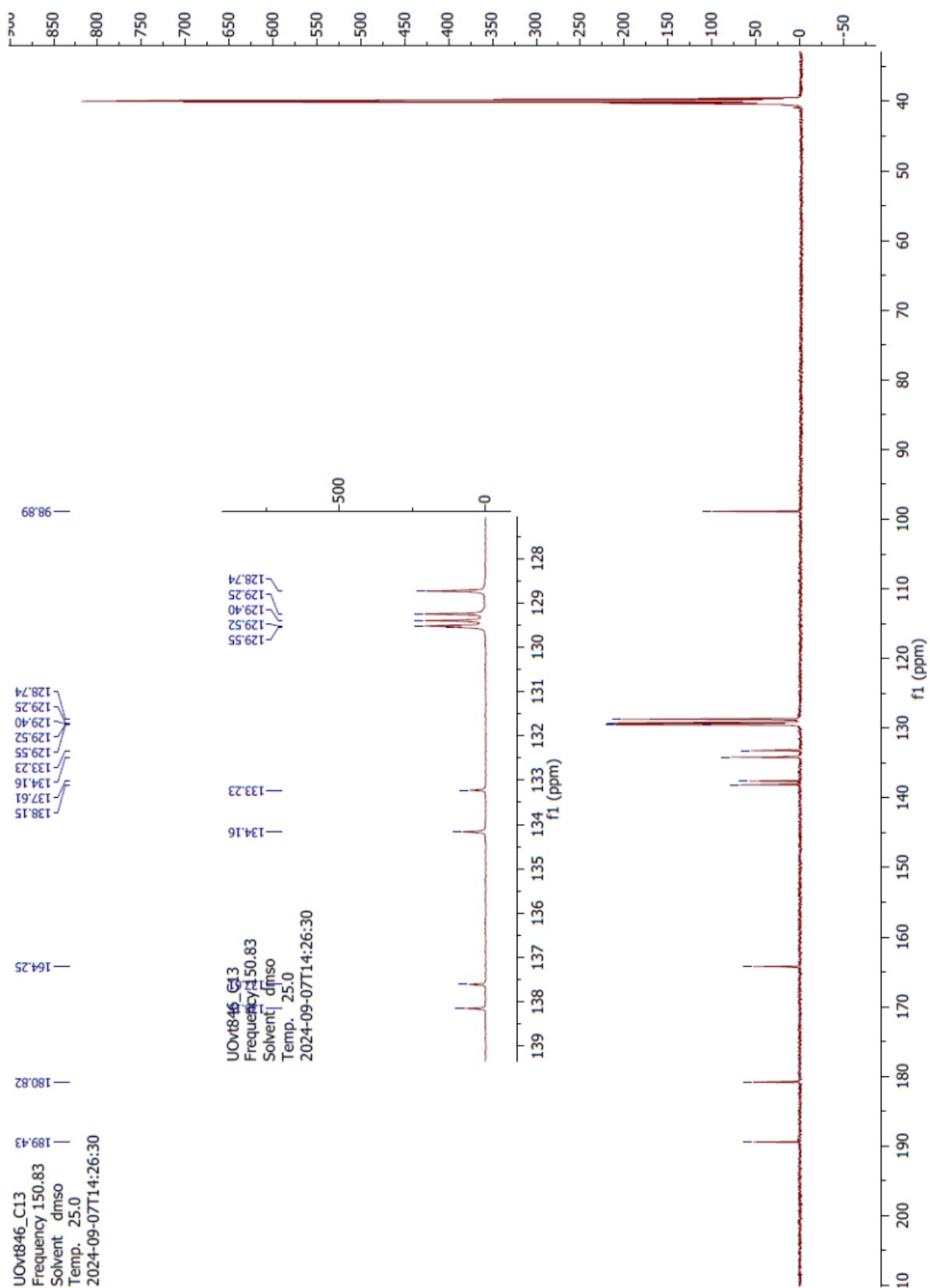


Рис. 2.15. Спектр ЯМР ^1H 3-феніл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3h**.

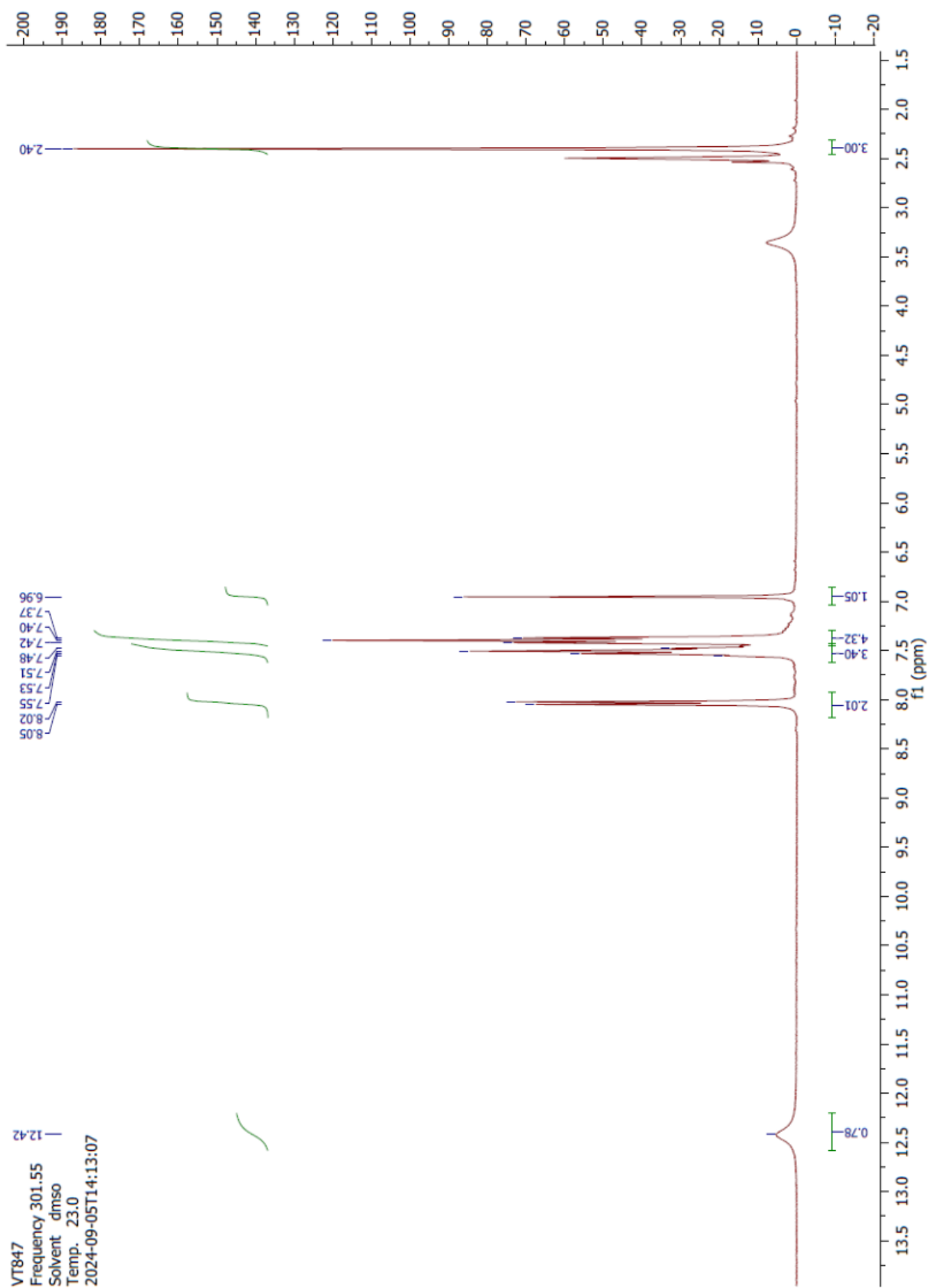


Рис. 2.16. Спектр ЯМР ^{13}C 3-феніл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3h**.

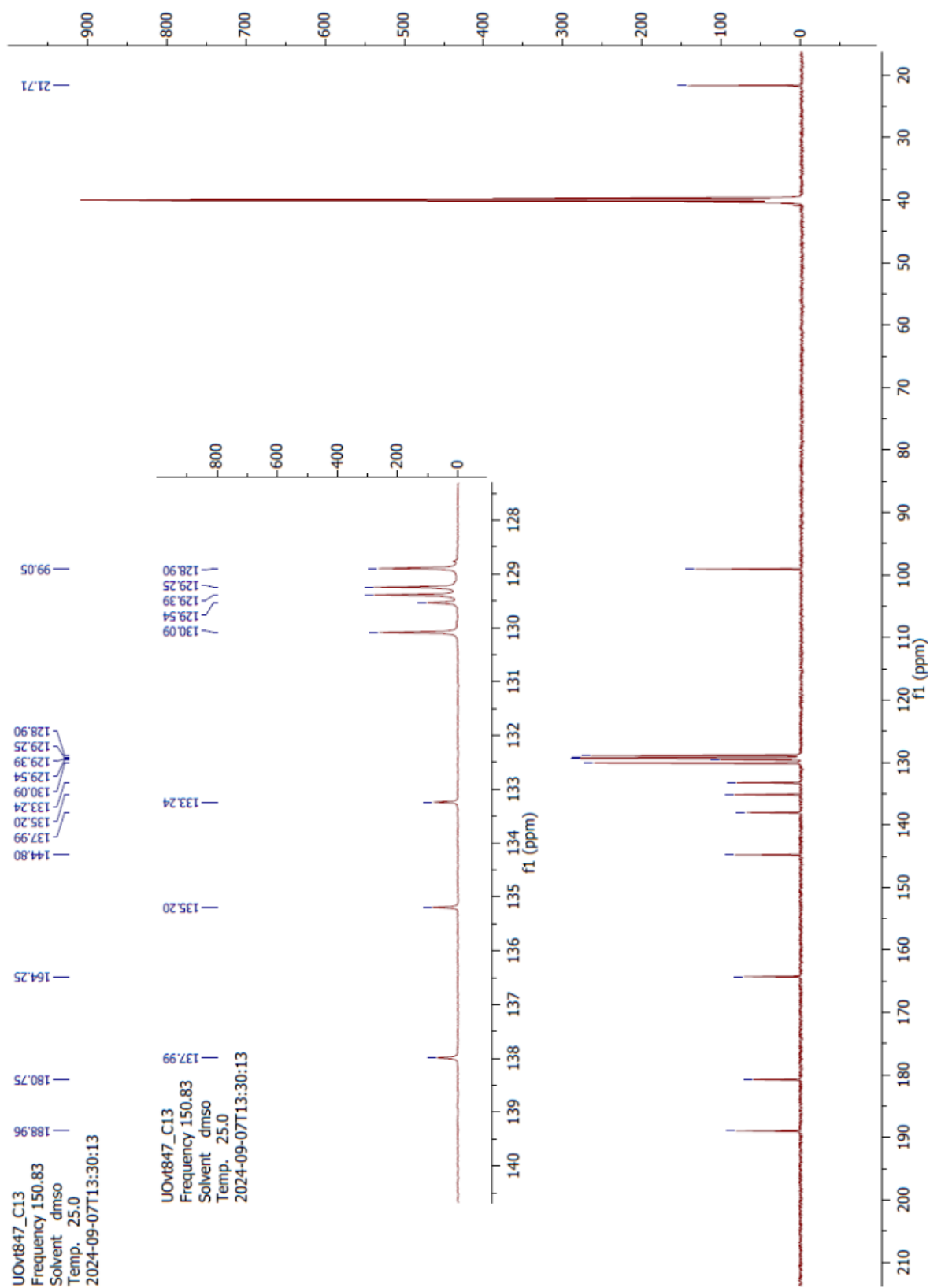


Рис. 2.17. Спектр ЯМР ^1H 3-феніл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолін-4-ону **2.3i**.

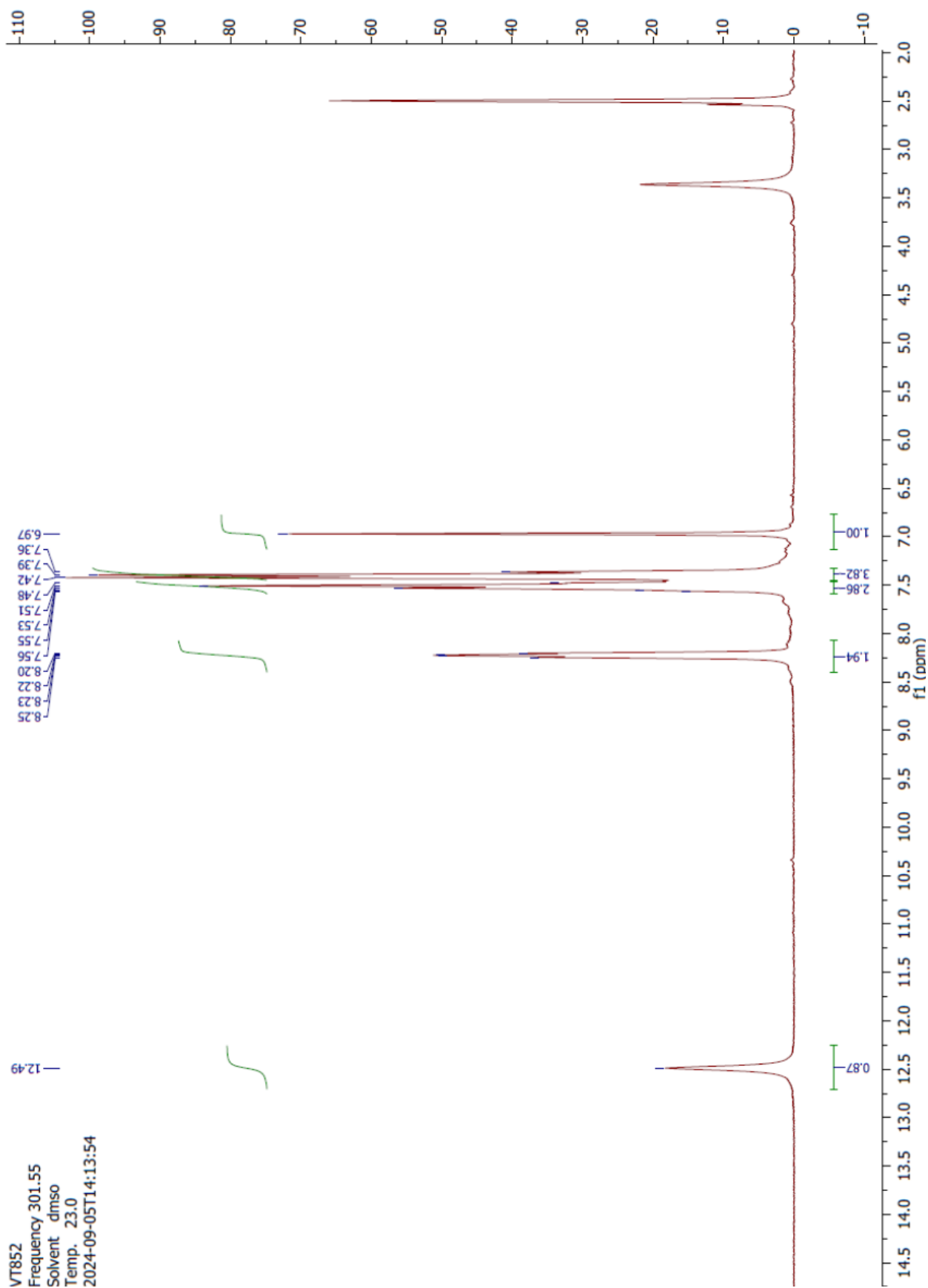
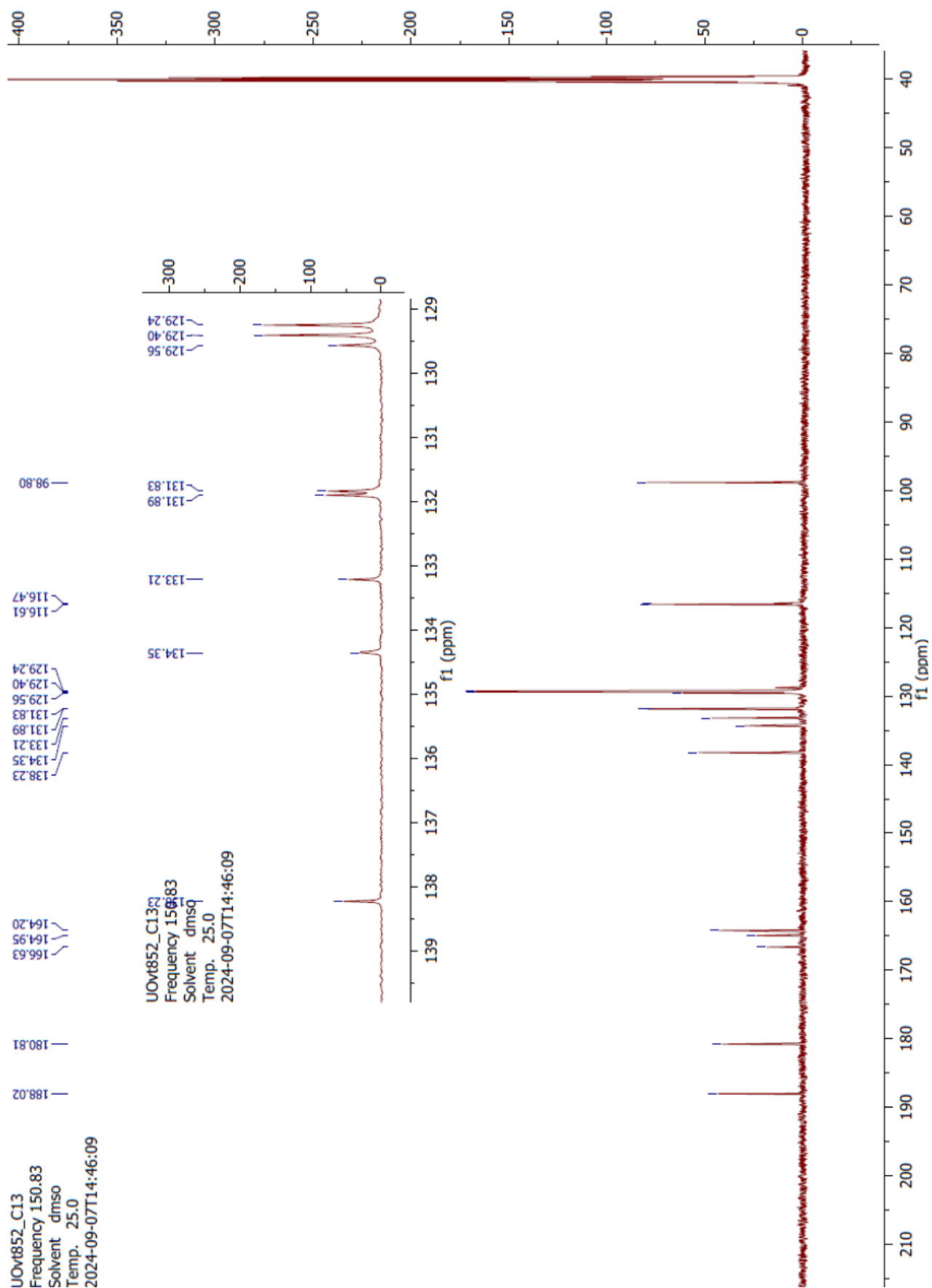


Рис. 2.18. Спектр ЯМР ^{13}C 3-феніл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-ону **2.3і**.



РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі Varian VXR-400 (301,55 МГц) в імпульсному Фур'є режимі у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Спектри ЯМР ^{13}C одержані на спектрометрі Bruker Advance DRX-500 (125,75 МГц) у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри отримані на приладі Agilent LC\MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6x15 мм, 1,8мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі Perkin Elmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на приладі Сиволобова і не відкоректовані.

Експериментальна частина до підрозділу 2.1.

Загальна методика синтезу 3-заміщених-2-тіоксоїмідазолідин-4-онів 2.1a-с. Суспензію відповідного 50 ммоль ізотіоціанату, 75 ммоль гідрохлориду метил гліцинату та 125 ммоль Et_3N кип'ятили в 200 мл толуену протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували, підкисляли розчином HCl , промивали розведеним розчином NaHCO_3 та водою. Органічний шар сушили Na_2SO_4 та упарювали до залишку, який перекристалізовували з суміші бензен-гептан.

3-Ізопропіл-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 2.1a. Вихід: 90%, т.топл. 128-130°C. [22]

3-Аліл-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 2.1b. Вихід: 87%, т.топл. 104-106°C. [23]

3-Феніл-2-тіоксоїмідазолідин-4-он 2.1c. Вихід: 93%, т.топл. 248-250°C. [24]

Експериментальна частина до підрозділу 2.2.

Загальна методика синтезу 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів 2.3а-і. До розчину 0.5 г (3.2 ммоль) 3-заміщеного 2-тіогідантоїну **2.1а-с** у 5 мл оцтової кислоти додавали 3.5 ммоль відповідного арилглюксалю **2.2а-с** та 3.5 ммоль натрій ацетату. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 3 год, охолоджували до кімнатної температури та виливали на лід. Утворений осад відфільтровували, висушували та перекристалізовували з етил ацетату.

3-Ізопропіл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3а.

Вихід 79%, т.топл. 131-133 °С. ЯМР ^1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.40 с (3H, Me), 1.43 с (3H, Me), 4.79-4.88 м (1H, CH), 6.84 с (1H, CH=), 7.55-7.60 м (2H, Ar), 7.66-7.71 м (1H, Ar), 8.08 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 12.23 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 18.8 (2Me), 46.5 ($\text{CH}(\text{Me})_2$), 98.1 (CH=), 128.1, 128.9, 133.6, 137.2 (Ar), 137.3 (C^5), 163.7 (C^4), 180.2 (C^2), 188.9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C, 61.53; H, 5.11; N, 10.05. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C, 61.29; H, 5.14; N, 10.21.

3-Ізопропіл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он

2.3b. Вихід 74%, т.топл. 140-142 °С. ЯМР ^1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.40 с (3H, Me), 1.42 с (3H, Me), 2.39 с (3H, Me), 4.79-4.88 м (1H, CH), 6.82 с (1H, CH=), 7.37 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 7.98 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 12.15 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 19.3 (2Me), 21.7 (Me), 47.0 ($\text{CH}(\text{Me})_2$), 98.8 (CH=), 128.8, 130.0, 135.2, 137.6 (Ar), 144.7 (C^5), 164.2 (C^4), 180.7 (C^2), 188.8 (C=O). Мас-спектр, m/z : 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C, 62.65; H, 5.56; N, 9.93. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C, 62.48; H, 5.59; N, 9.71.

3-Ізопропіл-5-[2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксо-

імідазолідин-4-он 2.3с. Вихід: 56%, т.топл. 135-137 °С. Спектр ЯМР ^1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.40 с (3H, Me), 1.42 с (3H, Me), 4.76-4.87 м (1H, CHMe_2), 6.82 с (1H, CH=), 7.37 т (2H, $^3J = 9.0$, Ar), 8.14-8.8.18 м (2H, Ar), 12.20 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 19.83 (2Me), 47.5 (CHMe_2), 99.0 (CH=), 117.0 ($^2J_{\text{CF}} = 22.0$, Ar), 132.5 ($^3J_{\text{CF}} = 10.0$, Ar), 134.8 ($^4J_{\text{CF}} = 3.0$, Ar), 138.4 (C^5), 164.7 (C^4), 166.2 ($^1J_{\text{CF}} = 251.0$, Ar), 181.3 (C^2), 188.4

(C=O). Мас-спектр, m/z : 293 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C, 57.74; H, 4.45; N, 9.41. $C_{14}H_{13}FN_2O_2S$. Вирахувано, %: C, 57.52; H, 4.48; N, 9.58.

3-Аліл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3d.

Вихід 67 %, т.топл. 132-134 °C. ЯМР 1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 4.41 д (2H, $^3J = 6.0$, CH_2), 5.10-5.17 м (2H, CH_2), 5.77-5.89 м (1H, CH), 6.91 с (1H, $CH=$), 7.54-7.59 м (2H, Ar), 7.66-7.70 м (1H, Ar), 8.09 д (2H, $^3J = 9.0$, Ar), 12.36 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 43.1 (CH_2), 99.3 ($CH=$), 117.6 (CH_2), 128.7, 129.5 (Ar), 131.6 (CH), 134.1, 137.6 (Ar), 137.7 (C^5), 164.1 (C^4), 180.5 (C^2), 189.3 (C=O). Мас-спектр, m/z : 273 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C, 61.50; H, 4.40; N, 10.43. $C_{14}H_{12}N_2O_2S$. Вирахувано, %: C, 61.75; H, 4.44; N, 10.29.

3-Аліл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3e.

Вихід 70 %, т.топл. 166-168 °C. ЯМР 1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2.39 с (3H, Me), 4.41 д (2H, $^3J = 6.0$, CH_2), 5.10-5.17 м (2H, CH_2), 5.77-5.89 м (1H, CH), 6.90 с (1H, $CH=$), 7.37 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 8.00 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 12.31 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 21.3 (Me), 42.7 (CH_2), 99.1 ($CH=$), 117.2 (CH_2), 128.5, 129.7 (Ar), 131.3 (CH), 134.8, 137.2 (Ar), 144.4 (C^5), 163.7 (C^4), 180.1 (C^2), 188.5 (C=O). Мас-спектр, m/z : 287 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C, 63.19; H, 4.97; N, 9.56. $C_{15}H_{14}N_2O_2S$. Вирахувано, %: C, 62.92; H, 4.93; N, 9.78.

3-Аліл-5-(2-оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3f.

Вихід: 65%, т.топл. 115-117 °C. Спектр ЯМР 1H , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 1.41 д (2H, $^3J = 6.0$, CH_2), 5.10-5.17 м (2H, $CH_2=$), 5.77-5.89 м (1H, $CH_{аліл.}$), 6.91 с (1H, $CH=$), 7.38 т (2H, $^3J = 9.0$, Ar), 8.19 т (2H, $^3J = 9.0$, Ar), 12.36 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 43.1 (CH_2), 99.2 ($CH=$), 116.5 ($^2J_{CF} = 22.5$, Ar), 117.6 ($CH_2=$), 131.6 ($CH_{аліл.}$), 131.8 ($^3J_{CF} = 8.75$, Ar), 134.3 (Ar), 137.8 (C^5), 164.1 (C^4), 165.8 ($^1J_{CF} = 252.5$, Ar), 180.6 (C^2), 187.9 (C=O). Мас-спектр, m/z : 291 $[M+H]^+$. Знайдено, %: C, 58.15; H, 3.79; N, 9.78. $C_{14}H_{11}FN_2O_2S$. Вирахувано, %: C, 57.92; H, 3.82; N, 9.65.

3-Феніл-5-(2-оксо-2-фенілетиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3g.

Вихід 79 %, т.топл. 177-179 °C. ЯМР 1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 6.97 с (1H, $CH=$), 7.37-7.72 м (8H, Ar), 8.13 д (2H, $^3J = 6.0$, Ar), 12.49 с (1H, NH).

ЯМР ^{13}C спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 98.9 (CH=), 128.7, 129.3, 129.4, 129.5, 129.6, 133.2, 134.2, 137.6 (Ar), 138.2 (C^5), 164.3 (C^4), 180.8 (C^2), 189.4 (C=O). Мас-спектр, m/z : 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C, 66.48; H, 3.89; N, 8.94. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C, 66.22; H, 3.92; N, 9.08.

3-Феніл-5-(2-оксо-2-(*n*-толіл)етиліден)-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3h.

Вихід 84 %, т.топл. 181-183 °C. ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 2.40 с (Me), 6.96 с (1H, CH=), 7.37-7.42 м (4H, Ar), 7.48-7.55 м (3H, Ar), 8.04 д (2H, $^3J = 9.0$, Ar), 12.42 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 21.7 (Me), 99.1 (CH=), 128.9, 129.3, 129.4, 129.5, 130.1, 133.2, 135.2, 138.0 (Ar), 144.8 (C^5), 164.3 (C^4), 180.8 (C^2), 189.0 (C=O). Мас-спектр, m/z : 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C, 67.31; H, 4.42; N, 8.51. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C, 67.06; H, 4.38; N, 8.69.

5-(2-Оксо-2-(4-флуорофеніл)етиліден)-3-феніл-2-тіоксоімідазолідин-4-он 2.3i. Вихід: 81%, т.топл. 140-142 °C. Спектр ЯМР ^1H , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 6.97 с (1H, CH=), 7.36-7.42 м (4H, Ar), 7.48-7.56 м (3H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar), 12.49 ушир. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, J , Гц): 98.8 (CH=), 116.5 ($^2J_{\text{CF}} = 21.0$, Ar), 129.2, 129.4, 129.6 (Ar), 131.9 ($^3J_{\text{CF}} = 9.0$, Ar), 133.2, 134.4 (Ar), 138.2 (C^5), 164.2 (C^4), 165.9 ($^1J_{\text{CF}} = 252.0$, Ar), 180.8 (C^2), 188.0 (C=O). Мас-спектр, m/z : 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: C, 62.80; H, 3.42; N, 8.42. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C, 62.57; H, 3.40; N, 8.58.

ВИСНОВКИ

1. Виконано літературний аналіз методів структурної модифікації 2-тіогідантоїнового ядра. Показано, що найбільш поширеними підходами є реакції конденсації із (гетеро)ароматичними альдегідами, S(N)-алкілювання та інші типи функціоналізацій, які забезпечують широкий спектр похідних із перспективною фармакологічною дією.
2. Шляхом взаємодії ізотіоціанатів із гідрохлоридом метилгіцінату у киплячому толуені за присутності триетиламіну як основи синтезовано низку 3-алкіл(арил)-2-тіоксоімідазолідин-4-онів із виходами 87-93%.
3. Вперше конденсацією Кневенагеля 2-тіогідантоїнів із арилгліоксалами в оцтовій кислоті за присутності NaOAc одержано низку 3-алкіл(арил)-5-(2-оксо-2-арилетиліден)-2-тіогідантоїнів виходами 56-84%.
4. Будову та чистоту синтезованих сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів: ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією та елементним аналізом. Отримані дані повністю узгоджуються із запропонованими структурами.
5. Розроблені підходи до функціоналізації 2-тіогідантоїнового ядра можуть бути використані для створення розширених серій біологічно активних гетероциклічних систем, зокрема потенційних антиоксидантних, протизапальних або протипухлинних агентів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. S. B. McCutcheon Enzalutamide: A New Agent for the Prostate Cancer Treatment Armamentarium. *JADPRO*, **2013**, 4, 3, 182-185.
2. N. J. Clegg *et al.* ARN-509: A Novel Antiandrogen for Prostate Cancer Treatment. *Cancer Res.*, **2012**, 72, 6, 1494-1503.
3. H. Amarouch *et al.* Imidazo[2,1-*b*]thiazoles: analogues du lévamisole. *Eur. J. Med. Chem.*, **1987**, 22, 5, 463-466.
4. E. Knoevenagel Condensation von Malonsäure mit aromatischen Aldehyden durch Ammoniak und Amine. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1898**, 31, 3, 2596-2619.
5. A. I. Khodair Glycosylation of 2-thiohydantoin derivatives. Synthesis of some novel S-alkylated and S-glucosylated hydantoins. *Carbohydrate Res.*, **2001**, 331, 4, 445-453.
6. A. Jancsó *et al.* Synthesis and spectroscopic characterization of novel GFP chromophore analogues based on aminoimidazolone derivatives. *Spectrochimica Acta Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy*, **2019**, 218, 161-170.
7. M. C. Albuquerque *et al.* Synthesis and schistosomicidal activity of new substituted thioxo-imidazolidine compounds. *Pharmazie*, **2005**, 60, 1, 13-17.
8. S. A. Kadhém, S. M. Ali, A. J. K. Atia, R. Hendi, R. A. Abdulrazaq Synthesis and study of biological activities of compounds derived from new imidazole derivative. *J. Pharm. Sci. Res.*, 2018, 10, 11, 2818-2824.
9. J.-R. Chérouvrier, F. Carreaux, J. P. Bazureau Microwave-mediated solventless synthesis of new derivatives of marine alkaloid Leucettamine B. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 19, 3581-3584.
10. H. A. Elhady, R. El-Sayed, H. S. Al-nathali Design, synthesis and evaluation of anticancer activity of novel 2-thioxoimidazolidin-4-one derivatives bearing pyrazole, triazole and benzoxazole moieties. *Chem. Central J.*, **2018**, 12, 1, 51.
11. Y. S. Bae *et al.* Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 5-benzylidene-1-methyl-2-thiohydantoins as potent NADPH oxidase (NOX) inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, 24, 18, 4144-4151.

12. Y. Zheng, J. Zhou, S. M. Cooper, C. Opoku-Temeng, A. M. De Brito, H. O. Sintim Structure–activity relationship studies of c-di-AMP synthase inhibitor, bromophenol-thiohydantoin. *Tetrahedron*, 2016, 72, 25, 3554-3558.
13. A. A. El-barbary, Y. L. Aly, A.-F. M. Hashem, A. A. El-shehawy REACTION OF 2-THIOHYDANTOINS WITH SOME DIAZOALKANES AND SOME AMINES. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2000**, 160, 1, 77-91.
14. A. A. Magd El-Din, S. A. Elsharabasy, A. Y. Hassan Reactions of 5-Arylidene-2-thiohydantoin with Halogenated Compounds and Anthranilic Acid. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2006**, 181, 1, 53-67.
15. M. E. Voss *et al.* Both 5-arylidene-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-diones and 3-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[1,5-*a*]indol-1-ones are light-Dependent tumor necrosis factor- α antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, 13, 3, 533-538.
16. F. Wu *et al.* Inhibition of Cancer-Associated Mutant Isocitrate Dehydrogenases by 2-Thiohydantoin Compounds. *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 17, 6899-6908.
17. H. R. Kim *et al.* Benzyldiene-linked thiohydantoin derivatives as inhibitors of tyrosinase and melanogenesis: importance of the β -phenyl- α,β -unsaturated carbonyl functionality. *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5, 9, 1410-1417.
18. R. Raj *et al.* Discovery of highly selective 7-chloroquinoline-thiohydantoin with potent antimalarial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 84, 425-432.
19. D. Erşen, M. Ülger, S. Mangelinckx, M. Gemili, E. Şahin, Y. Nural Synthesis and anti(myco)bacterial activity of novel 5,5-diphenylpyrrolidine *N*-aroylthiourea derivatives and a functionalized hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*c*]imidazole. *Med. Chem. Res.*, **2017**, 26, 9, 2152-2160.
20. M. Zuo *et al.* Design and synthesis of indoline thiohydantoin derivatives based on enzalutamide as antiproliferative agents against prostate cancer. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 125, 1002-1022.
21. Yoshino, H.; Sato, H.; Shiraishi, T.; Tachibana, K.; Emura, T.; Honma, A.; Ishikura, N.; Tsunenari, T.; Watanabe, M.; Nishimoto, A.; et al. Design and Synthesis

- of an Androgen Receptor Pure Antagonist (CH5137291) for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18 (23), 8150–8157.
22. Xiang, F., Zhang, S., Lu, C., Chen, Z., & Yang, G. Novel Synthesis of 3-Substituted 2-Thiohydantoin via Aza-Wittig Reaction on Poly(ethylene Glycol). *Synthetic Commun.*, **2008**, 38 (6), 953–960.
23. Салієва Л.М.; Сливка Н.Ю.; Васькевич Р.І.; Вовк М.В., Синтез похідних 2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу електрофільною циклізацією 3-аліл-2-тіоксоімідазолідин-4-онів. *Укр. хім. журн.*, **2016**, 82 (5-6), 64-68.
24. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K., de Wit R., Mulders P., Chi K.N., Shore N.D., Armstrong A.J., Flaig T.W., Fléchon A., Mainwaring P., Fleming M., Hainsworth J.D., Hirmand M., Selby B., Seely L., de Bono J.S.; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, **2012**, 367 (13), 1187-1197.
25. Волошина О.С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. / О.С. Волошина. – К.: НУХТ, **2013**. – 102 с.
26. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.
27. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, **2009**.

ДОДАТОК А

Правила техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії

Перед початком проведення кожного дослідження слід ознайомитися з його метою, проаналізувати ті хімічні і біохімічні процеси, що відбуватимуться під час експерименту. У хімічній лабораторії необхідно дотримуватися правил поведінки та безпечної роботи. Більшість органічних речовин горючі, багато з них отруйні, мають неприємний запах. Тому починаючи працювати в хімічній лабораторії, необхідно засвоїти правила техніки безпеки. Недотримання цих правил може призвести до травм, нещасних випадків, псування одягу або устаткування.

Правила безпечної роботи з кислотами і лугами

Всі роботи з концентрованими кислотами та лугами слід проводити у витяжній шафі, при необхідності використовувати засоби індивідуального захисту (маска, окуляри, гумові рукавиці).

Розливати кислоти та інші агресивні рідини з великих ємкостей у видаткові склянки слід за допомогою сифона з гумовою грушею, ручним насосом або ногою повітродувкою. Використовувати електричні повітродувки з цією метою не дозволяється.

Переносити або навіть підіймати склянки з агресивними реактивами за шийку посудини не дозволяється.

Для одержання розчинів із концентрованих кислот необхідно лити кислоту у воду, а не навпаки, постійно перемішуючи. Розчинення концентрованої кислоти у воді (особливо сульфатної) супроводжується сильним нагріванням і розбризкуванням рідини, що може призвести до опіків.

Для розбавлення концентрованих кислот, їх змішування, а також для змішування речовин, що супроводжуються виділенням теплоти, потрібно користуватися хімічним тонкостінним скляним або фарфоровим посудом.

Щоб уникнути опіків порожнини рота, а також отруєння, забороняється набирати розчини кислот, лугів та інших агресивних рідин у піпетку ротом. Для

засмоктування цих речовин потрібно користуватися піпетками з різними пастками та гумовою грушею.

Розчиняти луги слід у фарфоровому посуді, повільно додаючи до води невеликі порції лугу при безперервному перемішування. Шматочки лугу можна брати тільки пінцетом або щипцями.

Великі шматки їдких лугів потрібно розколювати на дрібні в спеціально відведеному місці.

Відпрацьовані кислоти і луги слід збирати в спеціально призначений посуд окремо і зливати в каналізацію тільки після нейтралізації.

Розлиті кислоти або луги необхідно негайно засипати піском, нейтралізувати і після цього прибрати.

При опіках концентрованими кислотами уражені ділянки шкіри необхідно промити водою протягом 10 хв, а потім обробити 2 %- ним розчином натрій гідрокарбонату та знову промити водою. При опіках концентрованими лугами обпалену ділянку слід промити великою кількістю води, потім – 1 %- ним розчином ацетатної кислоти. При потраплянні кислот або лугів в очі їх слід відразу промити водою протягом 10-15 хв, потім, у випадку потрапляння кислоти – 2 %-ним розчином натрій гідрокарбонату, при потраплянні лугу – ізотонічним розчином натрій хлориду протягом 30-60 хв. Потім слід звернутися до лікаря.

Правила безпечної роботи з органічними розчинниками

На практичних заняттях в кабінеті хімії використовуються органічні розчинники, які мають значну токсичність і утворюють з повітрям вибухонебезпечні суміші: ацетон, бензин, бензол, етиловий, бутиловий і метиловий спирти тощо.

Під час роботи з органічними розчинниками слід бути особливо обережним, роботу виконувати обов'язково у витяжній шафі.

Перед початком роботи з легкозаймистими розчинниками всі пальники, що є у витяжній шафі, де виконується дослід, треба загасити, а електричні нагрівники — вимкнути.

Нагрівання і перегонку легкозаймистих і горючих органічних розчинників дозволяється виконувати лише на водяній або паровій бані, використовуючи електронагрівники.

Не дозволяється вливати в каналізацію органічні розчинники. Відпрацьовані рідини потрібно збирати у призначену тару, що герметично закривається, і знищувати в місцях, погоджених із органами із санітарного та пожежного нагляду.

Зберігати розчинники слід в товстостінному скляному посуді з притертою пробкою. Зберігати ці рідини в товстостінному посуді не дозволяється.

Правила користування витяжною шафою

Витяжну шафу вмикають не пізніше, ніж за 15 хв до початку роботи. Стулки витяжної шафи під час роботи мають бути максимально закритими з невеликим зазором для тяги. Відкривати їх дозволяється тільки на час використання встановлених у шафі приладів або в разі іншої потреби на висоту, зручну для роботи, але не більше, як половина висоти отвору.

Підняті стулки на час роботи у витяжній шафі закріплюють за допомогою наявних для цього пристроїв.

Якщо витяжна шафа має кілька стулок, то ті, якими не користуються, повинні бути закритими. У разі порушення цього правила знижується ефективність вентиляції.

Щоб запобігти проникненню шкідливих газів і пари з витяжної шафи до приміщення кабінету, вентиляцію треба відрегулювати так, щоб у шафі утворювалося невелике розрідження [25].

Правила роботи зі скляним лабораторним посудом та іншими виробами зі скла

Перед використанням скляного та порцелянового посуду перевіряють його чистоту та цілісність. Забороняється працювати з посудом, що має тріщини, відколи та глибокі подряпини.

Під час збирання скляних приладів застосовувати підвищені зусилля не дозволяється. При з'єднанні окремих частин зі скла необхідно захищати руки тканиною. Щоб полегшити збирання приладів, кінці скляних трубочок змочують водою, вазеліном або гліцерином.

Усі види механічної і термічної обробки скла слід виконувати з використанням захисних окулярів.

Кінці скляних трубок і паличок, що застосовують для розмішування розчинів та іншої мети, мають бути оплавлені.

Для змішування або розбавлення речовин, що супроводжуються виділенням теплоти, а також для нагрівання хімічних речовин слід використовувати фарфоровий або тонкостінний скляний посуд. Пробірки, кругло донні колби, фарфорові чашки можна нагрівати на відкритому вогні, плоскодонні колби і стакани слід нагрівати тільки на металевому розсікачі полум'я.

Посудину з гарячою рідиною не можна закривати притертою пробкою доти, поки вона не охолоне.

Великі хімічні стакани слід піднімати двома руками так, щоб вігнуті краї (бортики) спиралися на вказівний та великий пальці.

Установку або окремі частини її, що перебувають під вакуумом, слід захищати дротяним екраном (сіткою); під час роботи користуватися захисними окулярами.

Роботу з отруйними, вогне- і вибухонебезпечними речовинами, а також роботи, що проводяться під тиском або вакуумом, слід виконувати в приладах і посуді з високоякісного, термостійкого скла.

Нагріваючи рідину в пробірці або колбі, необхідно закріплювати їх так, щоб отвір пробірки або шийка колби були направлені в напрямі від себе і сусідів по роботі; при цьому посуд наповнюють рідиною не більше, ніж на третину об'єму. Протягом усього процесу нагрівання не дозволяється нахилитися над посудиною і заглядати в неї.

При нагріванні хімічних речовин в пробірці або колбі не дозволяється тримати їх руками, треба закріплювати в тримачі для пробірок або в лапці штатива (зажим повинен бути біля отвору пробірки).

Під час миття скляного посуду треба пам'ятати, що скло крихке, легко ламається і тріскається від ударів, різкої зміни температури. Для миття посуду щітками («йоржиками») дозволяється направляти дно посудини тільки від себе або вниз [26].

Правила роботи з отруйними речовинами

Роботу з отруйними речовинами обов'язково потрібно проводити тільки у витяжній шафі, в захисних окулярах і гумових рукавицях, які можна знімати тільки після закінчення роботи [27].

ЗАЯВА-ЗАСВІДЧЕННЯ
АВТОРА КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Я, Мудрак Олег Андрійович, здобувач другого рівня вищої освіти, заявляю: моя письмова робота на тему «СИНТЕЗ ТА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ 3-ЗАМІЩЕНИХ 2-ТІОГІДАНТОЇНІВ», представлена у державну експертну комісію для публічного захисту, виконана самостійно і без порушення норм законодавства України про авторське право й принципів академічної доброчесності. Усі запозичення з друкованих та електронних видань, а також з інших кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти оформлені належним чином з посиланням на джерело.

Я ознайомлений(-а) з чинним положенням «Про систему запобігання та виявлення академічного плагіату в науковій та навчальній діяльності здобувачів вищої освіти, докторантів, науково-педагогічних і наукових працівників Волинського національного університету імені Лесі Українки», згідно з яким виявлення академічного плагіату та/або критично низький рівень оригінальності форми (вираження) твору є підставою для відмови в допуску її до захисту або відмови у присудженні відповідного ступеня вищої освіти автору такої роботи.

Я даю дозвіл на розміщення електронної копії своєї роботи в інституційному репозитарії Волинського національного університету імені Лесі Українки.

16.12.2025

Звіт про перевірку схожості тексту Identific

Назва документа:

Мудрак Олег Андрійович. Синтез та структурна модифікація 3-заміщених 2-тіогідантоїнів.docx

Ким подано:

Сергій Супрунович

Дата перевірки:

2025-12-13 00:50:22

Дата звіту:

2025-12-13 00:59:23

Ким перевірено:

I + U + DB + P + DOI

Кількість сторінок:

14

Кількість слів:

3093

Схожість 10%

Збіг: **50 джерела**

Вилучено: **0 джерела**

Інтернет: **0 джерела**

DOI: **0 джерела**

База даних: **0 джерела**

Перефразовування 3%

Кількість: **29 джерела**

Перефразовано: **375 слова**

Цитування 0%

Цитування: **0**

Всього використано слів: **0**

Включення 0%

Кількість: **0 включення**

Всього використано слів: **0**

Питання 2%

Замінені символи: **0**

Інший сценарій: **55 слова**