

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

МОНЬКА

Наталія Ярославівна

УДК 547.543:547.26.122

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛОВИХ, КАРБО- ТА
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів - 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету “Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор хімічних наук, професор
Лубенець Віра Ільківна,
Національний університет “Львівська політехніка”,
професор кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Шермолевич Юрій Григорович,
Інститут органічної хімії НАН України,
заступник директора;

доктор хімічних наук, професор
Матійчук Василь Степанович,
Львівський Національний університет
імені Івана Франка, професор кафедри органічної хімії.

Захист відбудеться “22” лютого 2016 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів-13, пл.Св. Юра 3/4, ауд. 240).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету “Львівська політехніка” (79013, Львів, вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий “21” січня 2016 р.

**В.о. вченого секретаря спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01**



Гевусь О.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Важливим напрямом розвитку сучасної органічної хімії є розробка методів синтезу сполук з подальшим вивченням шляхів їх можливого практичного застосування в різних галузях промисловості та медицини. Практичне використання знаходять природні та синтетичні похідні сульфуровмісних сполук, зокрема, тіосульфоестери, що відомі як цінні сульфенілюючі реагенти та сполуки з широким спектром та високим індексом біологічної активності і які запропоновані як ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, консерванти фруктів та овочів, інсектициди, радіопротектори, лікарські засоби.

Особливий інтерес викликає конструювання та синтез біологічно активних субстанцій, що містять у своїй структурі фармакофори різної гетероциклічної природи. Сучасна хімія гетероциклічних сполук є найперспективнішою віткою хімічної науки. Гетероциклічні похідні складають близько 70% арсеналу фармзасобів, що використовуються в лікарській практиці. Проте, попри велику кількість препаратів, таких, що здатні проявляти корисні властивості, є повністю безпечними та спричиняють однонаправлений ефект з точним механізмом дії, на сьогодні, практично немає.

Враховуючи високий синтетичний та фармакологічний потенціал похідних тіосульфоокислот вельми актуальним є конструювання систем, які б містили у своєму складі різноманітні поєднання тіосульфонатного фрагменту з гетероциклічними системами (хіназоліни, хіноліни, бензімідазоли, піримідини), оскільки це, ймовірно, призведе до виникнення нової чи модифікації існуючої біологічної активності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка" у рамках держбюджетних тем «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187) та «Розробка основ технологій одержання та застосування нових сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0111U001214).

Мета та завдання досліджень. Метою роботи є розробка препаративних методів синтезу нових алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфоокислот та проміжних продуктів їх одержання, оцінка реакційної здатності та біологічної активності, пошук можливих напрямків практичного застосування синтезованих тіосульфоестерів.

Для досягнення мети передбачалось вирішити наступні завдання:

- розробити нові та адаптувати відомі методи одержання нових алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфоокислот різної будови;
- встановити умови перебігу реакцій гетерилювання солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфоокислот галогенопохідними хіназоліну та хіноліну;
- дослідити шляхи синтезу тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом і особливості перебігу їх взаємодії з нуклеофільними реагентами (амінами, калій гідроксидом);
- встановити умови перебігу реакції нуклеофільного заміщення атомів галогенів солями тіосульфоокислот в галогеновмісних похідних 1,4-бензо- і 1,4-

нафтохінону;

- провести модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти бензохіноновим фрагментом шляхом приєднання вказаних тіосульфоєстерів до бензохінону та з допомогою біотрансформації;
- здійснити віртуальний біологічний скринінг з допомогою комп'ютерної системи PASS і молекулярного докінгу та провести експериментальні дослідження біологічної активності синтезованих тіосульфоєстерів і визначити напрямки їх можливого практичного використання.

Об'єкт дослідження – сульфуровмісні сполуки загальної формули RSO_2SR' з різними замісниками, їх синтез та властивості.

Предмет дослідження – отримання алкілових, карбо- та гетероциклічних тіосульфоєстерів, дослідження їх хімічних властивостей та віртуальний і експериментальний скринінг біологічної активності синтезованих сполук.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), елементний аналіз, спектральні методи (ІЧ, 1H ЯМР спектроскопії, мас-спектрометрія), експериментальний та прогнозований (PASS, молекулярний докінг) скринінг біологічної активності.

Наукова новизна одержаних результатів.

Розроблено нові способи одержання естерів тіосульфоїкислот та адаптовано відомі методи синтезу для отримання невідомих раніше сульфуровмісних сполук.

Вперше одержано натрієві і калієві солі та алкілові естери 4-фталімідометилбензен-, 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензен-, 4-амінометилбензен- і 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл-тіосульфоїкислот та вивчено їх фізико-хімічні властивості.

Здійснено синтез невідомих раніше нітрогеновмісних гетероциклічних та карбоциклічних тіосульфоєстерів нуклеофільним заміщенням атомів галогенів у галогеновмісних похідних хіназоліну, хінолінів, бензо- та нафтохінонів.

Вперше проведено модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти бензохіноновим фрагментом шляхом приєднання вказаних тіосульфоєстерів до бензохінону та з допомогою біотрансформації лакказо каталізованим поєднанням з 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензамідом.

Встановлено, що мультистадійний шлях отримання тіосульфоєстерів, який включає хлорсульфування базових структур з подальшим одержанням відповідних солей тіосульфоїкислот і на їх основі цільових продуктів, не є придатним для досліджуваних піримідинів (2-аміно-6-метилпіримідин-4-ол, 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-амін) і не дозволяє отримати тіосульфоєстери з піримідиновим фрагментом зі сторони сульфонільного сульфуру.

Вперше отримано тіосульфоєстери з піримідиновим фрагментом взаємодією 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з ароматичними та аліфатичними сульфінновими кислотами та алкілюванням солей ароматичних тіосульфоїкислот 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміном.

Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих тіосульфоєстерів та виявлено сполуки з антимікробною, антивірусною, антитромботичною активностями, визначено цитотоксичність і вплив на тирозинові протеїнкінази деяких отриманих тіосульфонатів.

Практичне значення отриманих результатів.

Поданий у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу похідних сульфо- та тіосульфоокислот. Розроблено препаративні методики синтезу 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл-, 4-ациламінометилбензенсульфохлоридів.

Запропоновано зручні і прості препаративні методики одержання тіосульфоестерів з різними фрагментами зі сторони сульфонільного та тіольного сульфуру, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук.

Досліджена взаємодія естерів тіосульфоокислот, похідних піримідину, з різними амінами може бути запропонована як новий метод синтезу сульфенамідів піримідину, що не можуть бути отримані відомим шляхом (з амінів і сульфенілхлоридів піримідину) через нестійкість і неможливість отримання сульфенілхлоридів піримідину.

Виявлені залежності напрямку перебігу реакцій від структури субстратів і реагентів та умов реакцій можуть бути використані для розробки препаративних методик синтезу нових тіосульфосполук на основі нітрогеновмісних гетероциклічних та карбоциклічних систем.

Експериментальним біологічним скринінгом виявлено низку перспективних з точки зору практичного застосування нових біологічно активних сполук, які проявляють антимікробну, антитромботичну, антивірусну активності.

За допомогою прогнозованого скринінгу біологічної активності синтезованих тіосульфонатів за системою PASS і молекулярним докінгом визначено пріоритетні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

Особистий внесок здобувача. Літературний пошук та аналітичний огляд літератури з наукової проблеми, підготовка і здійснення експериментів та оброблення експериментальних результатів виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником д.х.н., проф. В.І. Лубенець та к.х.н., с.н.с. С.В. Василюк.

Дослідження фізико-хімічних та спектральних характеристик деяких синтезованих у дисертаційній роботі сполук проведено сумісно з співробітниками Інституту органічної хімії НАН України. Біотрансформацію тіосульфоестерів проведено сумісно з проф. Ф. Шауером та В. Хан з Інституту мікробіології, Грайфсвальд (Німеччина). Визначення можливостей практичного застосування отриманих сполук здійснено сумісно із співробітниками кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології під керівництвом к.х.н. О.З. Комаровської-Порохнявець та аспірантом Ю.І.Шахом, співробітниками Інституту іммунології та експериментальної терапії Польської академії наук Євою Зачинською та Анною Чарною (Польща), а також співробітниками ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка д.б.н. О.М. Савчуком та к.б.н. Т.І. Галеновою.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на науково-практичних конференціях: «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2009, 2013), XXII українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010), 12th JCF –

Frühjahrssymposium (Göttingen, 2010), Scientific Conference “Chemistry and Chemical Technology”, Organic Chemistry (Kaunas, 2010, 2011), Міжнародній науково-практичній конференції “Новітні досягнення біотехнології” (Київ, 2010), XIII та XV наукових конференціях “Львівські хімічні читання”, (Львів 2011, 2015), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012 р.), V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012», (м.Ніжин, 2012), VII Polish-Ukrainian Conference [“Polymers of Special Application”] (Poland, 2012), International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles snch-2012» (Kharkiv, Ukraine, 2012), Інтернет-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013), I Международной научно-практической конференции «Химия, био- и нанотехнология, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (Щелкино, 2013), IX International Scientific Conference «*daRostim*» (Львів, 2013), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014), Міжнародній науковій конференції «Механізми функціонування фізіологічних систем» (Львів, 2014), Міжнародній конференції «Здобутки науки у 2014 році» (Київ, 2014).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 33 наукові праці: 9 статей, з них 7 статей у фахових наукових виданнях, в тому числі 2 у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз, 2 статті в інших виданнях України та 24 тези доповідей на наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, п’яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 172 сторінках (без списку літератури та додатків), містить 40 таблиць та 12 рисунків. Список використаних джерел нараховує 379 найменувань.

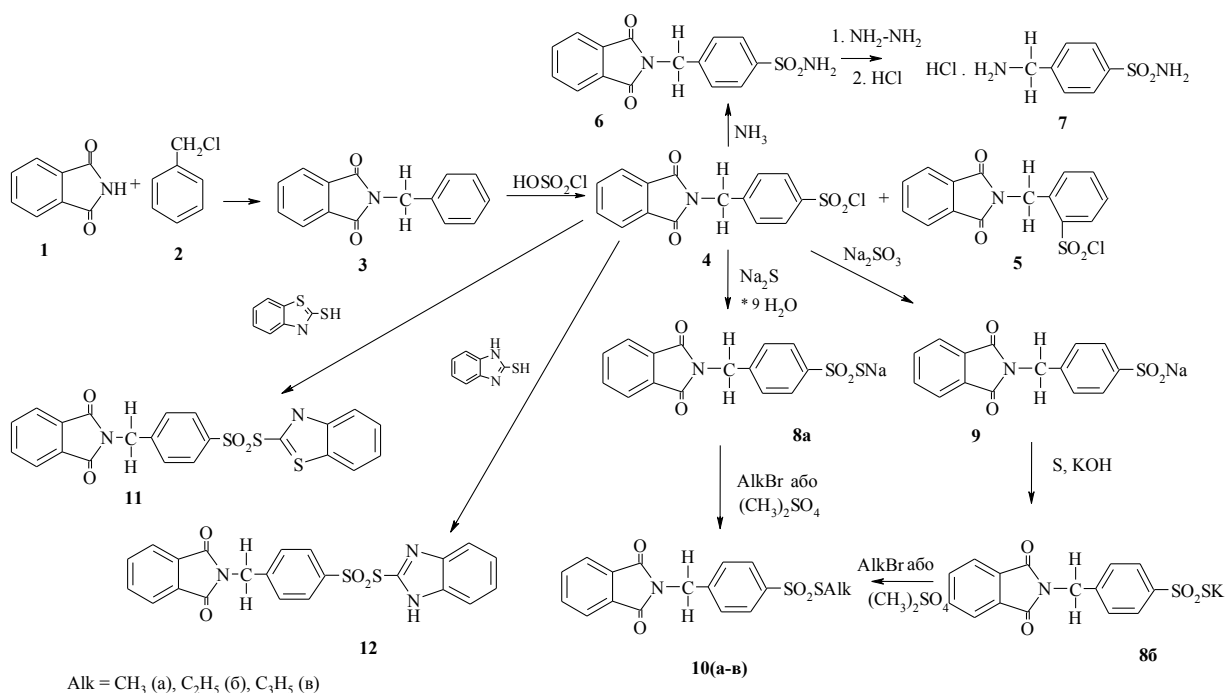
ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В огляді літератури узагальнено і систематизовано літературні відомості про методи синтезу, хімічні властивості та шляхи використання S-естерів тіосульфокислот, а також розглянуто особливості біологічної активності нітрогеновмісних гетероциклів – похідних хіназоліну, хіноліну та піримідину.

Синтез алкілових естерів 4-ациламінометилбензен- та 4-амінометилбензентіосульфокислот

Розділ присвячено синтезу невідомих раніше солей та алкілових естерів 4-фталімідометилбензен-, 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензен- та 4-амінометилбензентіосульфокислот, дослідженню реакції деацилювання натрій 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензентіосульфонату та алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти.

Синтез S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти здійснено нами з бензилфталіміду за наступною схемою перетворень:



В ході досліджень встановлено, що хлорсульфування бензилфталіміду (3) хлорсульфоною кислотою відбувається з утворенням суміші пара- та ортосульфохлоридів, які ми розділяли завдяки їх різній розчинності в тетрахлорметані. В індивідуальному вигляді пара- та ортосульфохлориди виділили у співвідношенні 6:1. Індивідуальність сульфохлоридів (4, 5) підтверджена методом ТШХ та ¹Н ЯМР спектроскопією та для сполуки (4) перетворенням у відомий амід (7).

Окисно-відновною взаємодією з водним розчином натрій сульфіді сульфохлорид (4) перетворено у невідому раніше натрієву сіль 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти (8a). Невідому калієву сіль (86) отримано відновленням сполуки (4) натрій сульфідом у сульфінат (9), з наступною його взаємодією з сіркою у водному розчині калій гідроксиду.

Алкілювання солей (8a,б) проводили в різних розчинниках (водний ацетон, метанол, етанол) алкілбромідами чи диметилсульфатом при кімнатній температурі або при кипінні реакційної маси. З найкращими виходами 56-60% цільові тіосульфоестери (10a-в) одержано у водному ацетоні при кімнатній температурі.

З метою одержання гетероциклічних S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти досліджено сульфонілювання сульфохлоридом (4) 2-меркаптобензімідазолу та 2-меркаптобензотіазолу в різних розчинниках (ацетон, етилацетат, дихлоретан) у присутності піридину чи триетиламіну при кімнатній температурі та еквімолярному співвідношенні реагентів. При цьому цільові тіосульфоестери (11, 12) одержано з низькими виходами в межах 15-20%.

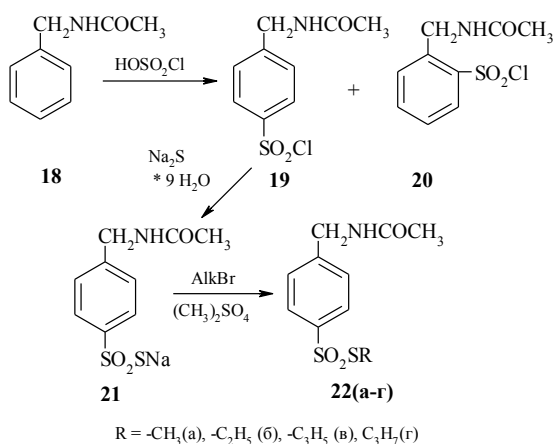
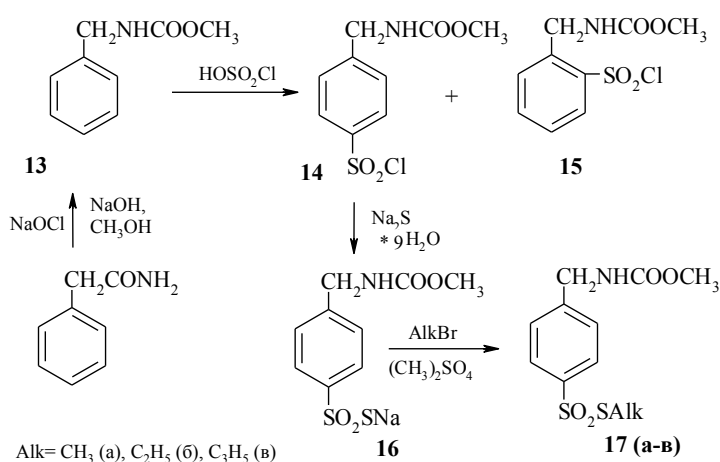
Кращі результати одержано при взаємодії водних розчинів натрієвих солей зазначених тіолів з ацетоновим розчином сульфохлориду (4) при кімнатній температурі. В цьому випадку гетероциклічні тіосульфоестери (11, 12) одержано з виходами 60 та 59 % відповідно.

З метою одержання нових естерів 4-ациламінометилбензентіосульфоїкислот проведено синтез невідомих S-алкілових естерів 4-[(метоксикарбоніл)-аміно]метил}бензен тіосульфоїкислоти. Вихідною сполукою для їх синтезу є комерційно доступний фенілацетамід. В літературі згадується 4-[(метокси-

карбоніл)аміно]метил}бензен сульфохлорид виключно як можливий проміжний продукт у синтезі 4-{[(метоксикарбоніл)аміно]метил}-бензенсульфаміду без його виділення та ідентифікації. З огляду на це, нами досліджено хлорсульфування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти (**13**).

Сульфохлорид (**14**) з 60% виходом отримано при безпосередньому хлорсульфуванні бензилуретилану (**13**) в трьохкратному надлишку хлорсульфонової кислоти при охолодженні (-5 – 0 °С) з подальшим нагріванням до 60-65 °С.

При взаємодії сполуки (**14**) з водним розчином натрій сульфідіду нами вперше отримано натрієву сіль 4-{[(метоксикарбоніл)аміно]метил}бензентіосульфоїкислоти (**16**), алкілуванням якої диметилсульфатом або алкілбромідами у водному ацетоні при кімнатній температурі синтезовано тіосульфоестери (**17а-в**) з виходами 71-81%.



Перспективними антимікробними субстанціями є S-алкілові естери 4-ацетиламінометилбензентіосульфоїкислоти. Ключовою сполукою для їх синтезу є 4-ацетиламінометилбензенсульфохлорид, який був одержаний раніше хлорсульфуванням ацетилбензиламіду хлорсульфоновою кислотою у співвідношенні 1:2,5 спочатку при 0-5 °С та подальшим нагріванням до 40-50 °С з виходом 48 %. Нами удосконалено методику хлорсульфування ацетилбензиламіду (**18**) і запропоновано використовувати

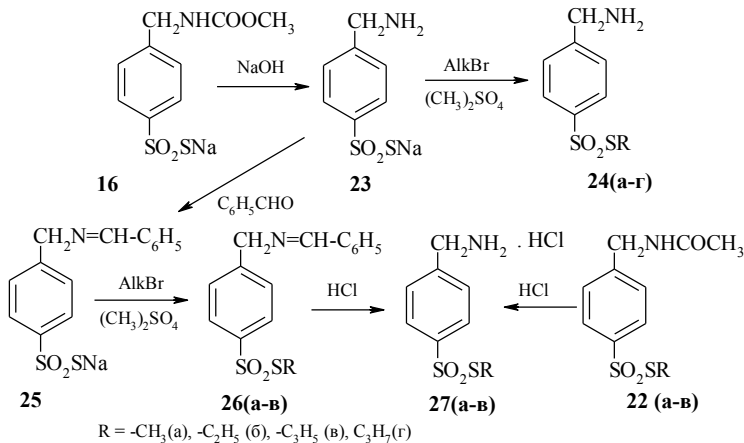
п'ятикратний надлишок хлорсульфонової кислоти, поступово додаючи до неї сполуку (**18**) спочатку при температурі не вище 0-5 °С з подальшим нагріванням реакційної маси до 70-75 °С протягом 4 годин. У вказаних умовах утворюється суміш *o*- та *n*-сульфохлоридів, які були розділені завдяки їх різній розчинності в тетрахлорметані та низькокип'ячій фракції гексану. При цьому *n*-сульфохлорид (**19**) отримано нами з виходом 68%, а сульфохлорид (**20**) – з виходом 18%.

Таким чином, підвищення температури хлорсульфування на 25 °С у порівнянні з відомою методикою та використання тетрахлорметану при розділенні ізомерних сульфохлоридів дозволило підвищити вихід сульфохлориду (**19**) на 20%.

Окисно-відновною взаємодією сульфохлориду (**19**) з водним розчином натрій сульфідіду синтезовано тіосульфонат (**21**), алкілуванням якого у водному ацетоні алкілбромідами, а при одержанні метилового естеру – диметилсульфатом, одержано алкілові тіосульфоестери (**22 а-в**) з виходом 58-67%.

Беручи до уваги те, що деацилювання аміногрупи естерів 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислот веде до різкого підвищення їх протимікробної дії, нами досліджено можливі шляхи синтезу S-алкілових естерів 4-амінометилбензентіосульфоїкислоти. При цьому встановлено умови перебігу реакцій деацилювання натрієвих солей 4-ацетил-

амінометилбензен- та 4-{[(метоксикарбоніл)аміно]метил}бензентіосульфоикислот.



Процес деацильовання проводили в лужному середовищі при різних співвідношеннях натрій гідроксиду та тіосульфонатів і дотримуванні температурного режиму 95-100°C протягом 4 години.

Встановлено, що гідроліз солі (16) у порівнянні з тіосульфонатом (21) відбувається легше (вище вказані умови і тривалість процесу забезпечуть повне перетворення

сполуки (16) у тіосульфонат (23)). Процес варто проводити при співвідношенні луг : тіосульфонат – 2 : 1. При цьому натрієва сіль (23) із охолодженого до 5°C насиченого водного розчину викристалізується з невеликою домішкою натрій карбонату, видалити який з отриманого продукту можна розчиненням тіосульфонату у водно ацетоновій суміші 1:6 за об'ємом при кімнатній тепературі. В зазначених умовах натрій карбонат у вигляді кристалогідрату (Na₂CO₃*10 H₂O) залишається в осаді, а ацетоноводний розчин солі (23) після фільтрування без додаткової очистки (кристалізація із спиртів) може бути використаний для отримання тіосульфоестерів.

Алкілюванням натрієвої солі 4-амінометилбезентіосульфоикислоти (23) диметилсульфатом або алкілбромідами синтезовано тіосульфоестери (24 а-г) з виходами 30-35%. Низькі виходи цільових продуктів ймовірно можна пояснити здатністю утворених тіосульфоестерів вступати у побічні взаємодії з вихідною натрієвою сіллю за аміногрупи.

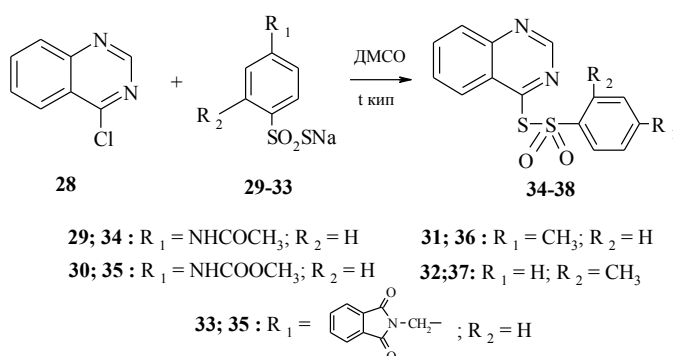
Інший опрацьований шлях синтезу алкілових естерів 4-амінометилбезентіосульфоикислоти полягає в захисті аміногрупи солі (23) конденсацією з бензальдегідом, яку проводили в водноацетоновому середовищі при температурі 45-50°C. Отриману в такий спосіб натрієву сіль (25) після охолодження реакційної маси можна без виділення і, як наслідок, без додаткових механічних втрат продуктів використовувати в реакції алкілювання. Аналогічно, без виділення проміжних тіосульфоестерів (26а-в) з реакційної маси можна здійснити й процес розкладу шифової основи підкисленням концентрованою хлоридною кислотою. При цьому цільові тіосульфоестери (27а-в) отримано у вигляді гідрохлоридів з виходами 68-72%.

Алкілові тіосульфоестери (27а-в) з виходами 50-61% отримані також деацильованням алкілових тіосульфоестерів (22 а-в) хлоридною кислотою.

Синтез нітрогеновмісних гетероциклічних та карбоциклічних S-естерів тіосульфоикислот

Беручи до уваги широкий спектр біологічної активності сполук з гетероатомними фрагментами нами вперше здійснено синтез гетероциклічних та карбоциклічних тіосульфоестерів нуклеофільним заміщенням атомів галогенів у галогеновмісних похідних хіназоліну, хінолінів, бензо- та нафтохінонів солями тіосульфоикислот.

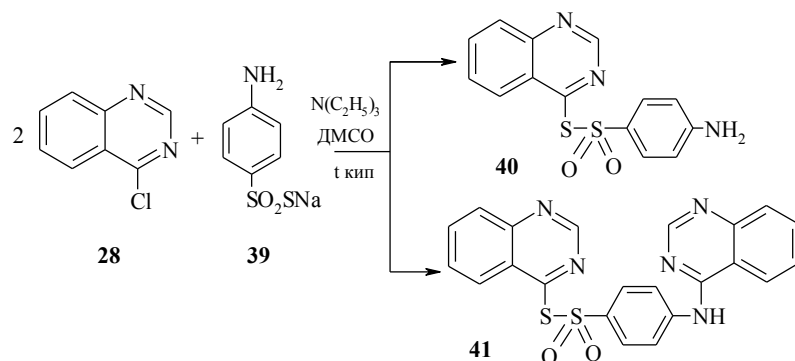
З метою синтезу хіназолінових тіосульфоестерів нами досліджено взаємодію 4-хлорхіназоліну (28) з натрієвими солями заміщених ароматичних тіосульфоикислот (29-33). Спроби гетерилування солей тіосульфоикислот в ацетоні, діоксані, ТГФ при кімнатній температурі та при кип'ятінні були малоефективними. Тому реакцію 4-



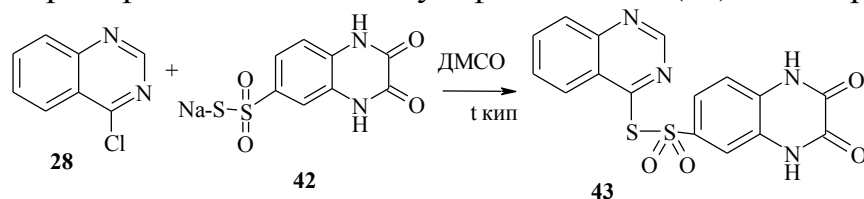
хлорхіназоліну (**28**) з надлишком солей (**29-33**) проводили в ДМСО при кип'ятінні протягом 3 годин. В запропонованих умовах цільові тіосульфоестери (**34-38**) вдалось отримати з виходами 43-58%.

Нами також досліджено взаємодію сполуки (**28**) з біфункціональним нуклеофілом – натрієвою сіллю 4-амінобензентіосульфоїкислоти (**39**).

Встановлено, що взаємодія вказаних реагентів в присутності триетиламіну і співвідношенні 4-хлорхіназолін : тіосульфонат – 2:1 відбувається як за тіосульфонатною, так і за аміногрупою натрієвої солі. Тіосульфоестери (**40**) та (**41**) виділено з виходами 58% та 34% відповідно.



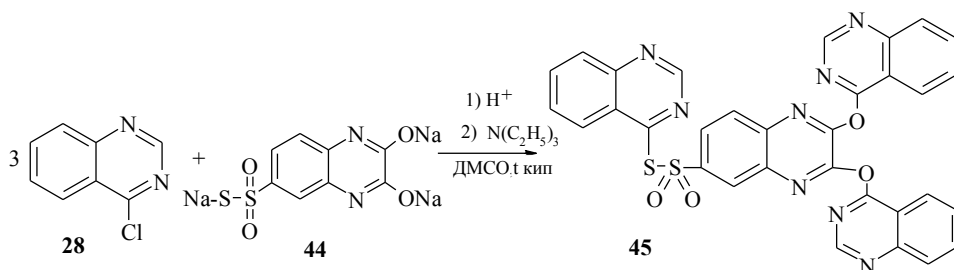
Взаємодію 4-хлорхіназоліну (**28**) з солями гетероциклічних тіосульфоїкислот досліджено на прикладі натрієвої солі 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіналіну-6-тіосульфоїкислоти (**42**).



Гетерилування сполуки (**42**) 4-хлорхіназоліном (**28**) в еквівалентних мольних співвідношеннях реагентів в ДМСО при кип'ятінні відбувається аналогічно

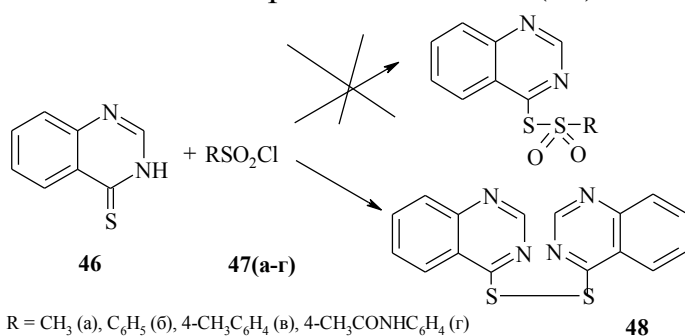
гетерилуванню солей замічених ароматичних тіосульфоїкислот з утворенням тіосульфоестеру (**43**) із виходом 38 %.

Реакцію натрієвої солі 2,3-натрійдіоксохіналіну-6-тіосульфоїкислоти (**44**) проводили в ДМСО з



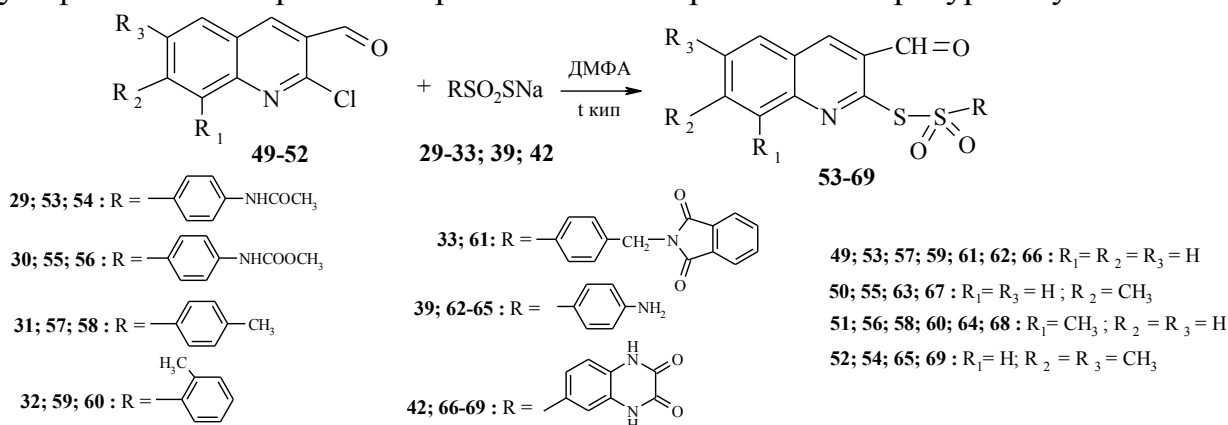
попереднім перетворенням її *in situ* у натрієву сіль 2,3-гідроксихіналіну-6-тіосульфоїкислоти додаванням розрахованої кількості хлоридної кислоти. При співвідношенні реагентів сіль (**44**) : 4-хлорхіназолін (**28**) – 1:3 в присутності триетиламіну та кип'ятінні реакційної маси отримано продукт тризаміщення (**45**) з 43 % виходом.

З метою синтезу S-хіназолін-4-ілових естерів тіосульфоїкислот досліджено також реакцію взаємодії тіохіназолону-4 (**46**) з хлорангідрідами сульфоїкислот (**47 a-g**) в діоксані в присутності третиламіну



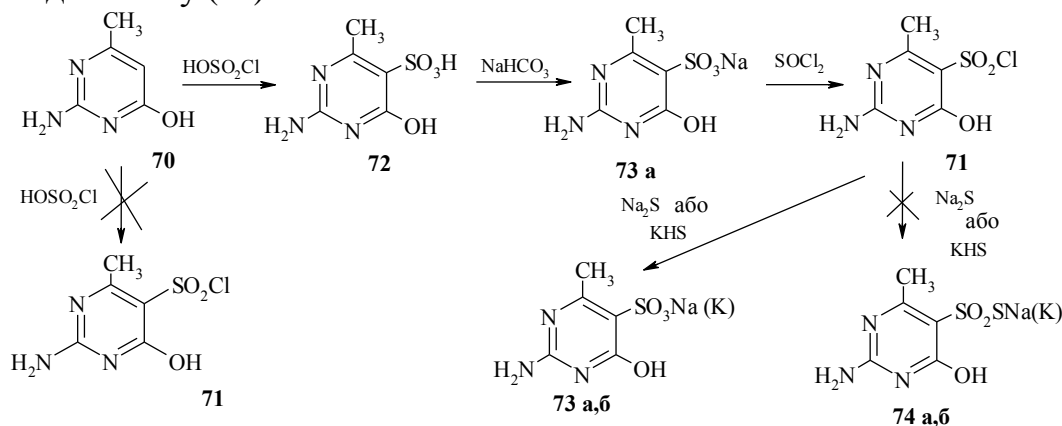
за різних температурних умов і різному порядку додавання реагентів. Здійснені нами дослідження, нажаль, не привели до одержання цільових хіназолінових тіосульфоестерів. Натомість було виділено сполуку яку ідентифіковано, як дисульфід (**48**).

Потенційними біологічно активними сполуками є похідні заміщеного хіноліну, тому доцільним є синтез хінолінзаміщених S-естерів ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот. З цією метою, нами досліджено нуклеофільне заміщення атому галогену в 2-хлорхінолін-3-карбальдегіді та його алкілзаміщених похідних солями тіосульфокислот в апротонних розчинниках за різних температурних умов.



Вище зазначена взаємодія відбувається важко. Цільові тіосульфоестери (**53-69**) отримано лише при тривалому кип'ятінні в ДМФА. Виходи хінолінзаміщених S-естерів коливалися в межах 20-80% залежно від структури як вихідних тіосульфонатів так і 2-хлорхінолін-3-карбальдегідних похідних.

Модифікація будови гетероциклічного піримідинового каркасу тіосульфонатними фрагментами відкриває нові можливості у конструюванні фізіологічно активних молекул з заданим типом дії. Оскільки відомо, що найбільш легко сульфуються похідні піримідину з OH- і NH₂-групами, нами було досліджено хлорсульфування 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу (**70**).



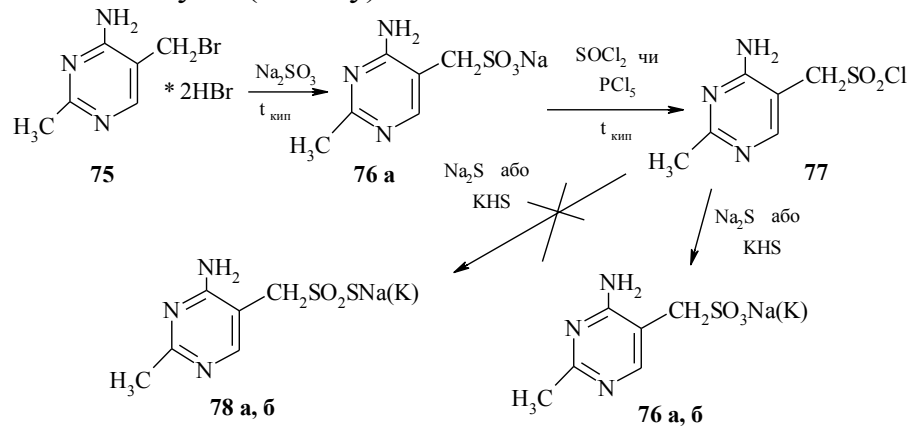
Безпосереднім хлорсульфуванням сполуки (**70**) п'ятикратним надлишком хлорсульфонової кислоти при охолодженні з наступним прогріванням сульфомаси до 110-125°C цільовий сульфохлорид (**71**) одержати не вдалось. Натомість, з 80% виходом було виділено сульфокислоту (**72**), яку спочатку перетворено в натрієву сіль (**73a**) і в подальшому, кип'ятінням з надлишком тіонілхлориду, в цільовий сульфохлорид (**71**).

Спроби одержання натрієвих та калієвих солей 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-тіосульфокислоти (**74a,б**) позитивних результатів не дали, оскільки сульфохлорид (**71**) – малостійка сполука, що швидко піддається гідролізу і при взаємодії

з натрій сульфідом чи калій гідросульфідом перетворюється у натрій або калій сульфонати (**73 а,б**) замість відповідних тіосульфонатів (**74а,б**).

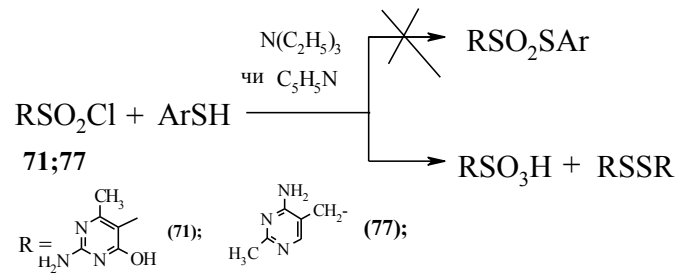
Як ще один вихідний продукт для синтезу хлорангідридів сульфо кислот піримідину було використано дибромідат 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну (**75**) – проміжну сполуку у виробництві вітаміну В₁ (тіаміну).

Після тривалого кип'ятіння насиченого розчину натрій сульфиту і сполуки (**75**) одержано чисту натрієву сіль сульфо кислоти (**76а**), яку дією пентахлориду фосфору чи тіонілхлориду перетворено у відповідний сульфохлорид (**77**).



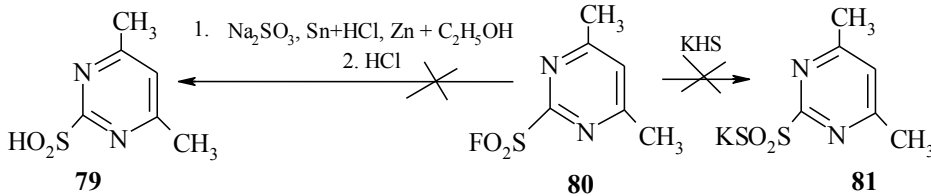
Оскільки останній є нестійкою сполукою, що легко гідролізує, для його одержання доцільніше використовувати як хлоруючий агент, надлишок тіонілхлориду. В такому випадку сполуку (**77**), після відгонки з реакційної маси тіонілхлориду, одержано як осад в суміші з натрій хлоридом (на відміну від рідкого продукту при використанні PCl₅), який без розділення може бути використаний для синтезу відповідного тіосульфонату.

При дослідженні взаємодії сульфохлориду (**77**) з калій гідросульфідом або натрій сульфідом замість очікуваних тіосульфонатів (**76 а,б**) отримано натрій або калій сульфонати (**78 а,б**).



Спроби використати сульфохлориди (**71** та **77**) в реакціях сульфонілювання ароматичних тіолів в присутності третинних амінів (триетиламін, піридин) в сухих розчинниках (дихлорметилени, тетрагідрофурані) також не дали позитивних результатів. З реакційної суміші замість цільових тіосульфоестерів виділено відповідні солі сульфо кислот та дисульфіди.

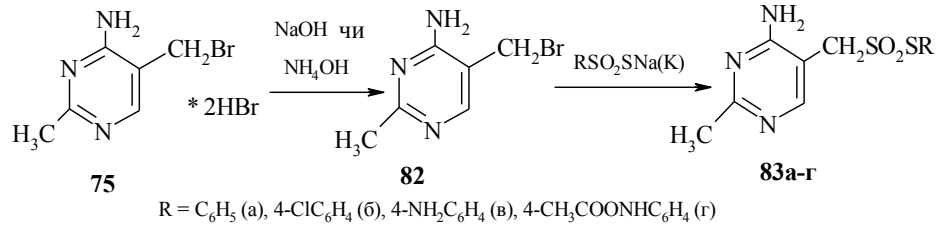
В літературі описані методи одержання естерів тіосульфо кислот з сульфінних кислот і їх солей. Нами проведено спроби одержання 4,6-диметил-піримідин-2-сульфінної кислоти (**79**) з



попередньо синтезованого нами за відомими методиками (конденсація тіосечовини з ацетилацетоном, окиснювальним хлоруванням 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину в присутності біфториду калію) 4,6-диметилпіримідин-2-сульфонілфториду (**80**).

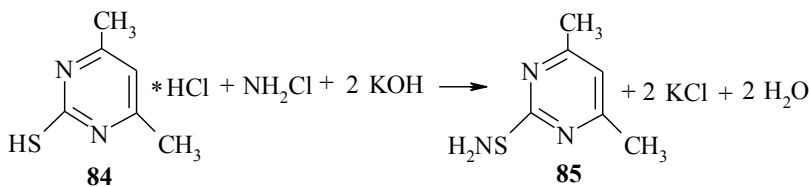
Відновлення сульфофториду (**80**) ні натрій сульфідом у водно-лужному середовищі, ні оловом в кислому середовищі чи цинком в спиртовому середовищі не дало позитивних результатів. Сіль сульфінної кислоти (**79**) виділити не вдалось. Крім того, спроби отримати тіосульфонат (**81**) з сульфофториду (**80**) взаємодією з калій гідросульфідом також були безрезультативними.

Оскільки спроби отримати тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони сульфонільного сульфуру були безуспішними, нами досліджено можливість використання дибромгідрату 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну (**75**) як алкілюючого реагенту для синтезу тіосульфоестерів з зазначеним фрагментом зі сторони тіольного сульфуру. Вихідний продукт (**75**) з метою



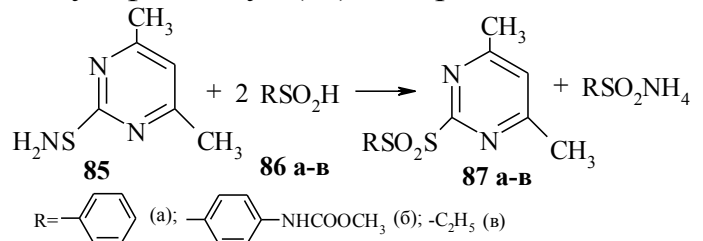
запобігання перебігу побічних реакцій (утворення тіосульфокислот та їх розклад внаслідок низької стійкості) попередньо перетворено в основу (**82**) дією метанольного розчину NaOH при нагріванні чи 13% водного розчину NH₄OH при низькій температурі. Встановлено, що доцільніше використовувати розчин амоніяку, оскільки, виділена з метанольного розчину NaOH основа (**82**) потребує додаткової трудомікої очистки.

Алкілюванням калієвих або натрієвих солей ароматичних тіосульфокислот 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміном (**82**) в ацетоно-водному середовищі при кімнатній температурі одержано цільові тіосульфоестери з виходами 29-57%.

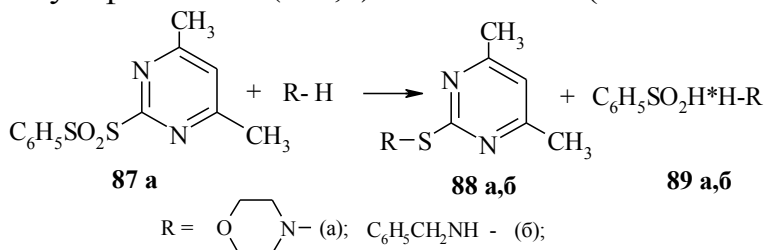


Тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру отримано також взаємодією сульфінних кислот з 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенамідом. Останній з виходом 85% одержано з хлоргідрату 4,6-диметилпіримідин-2-іолу (**84**) дією хлораміну в водно-лужному середовищі.

Взаємодією 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду (**85**) з ароматичними та аліфатичними сульфінними кислотами (**86 а-в**) в спиртово-водному середовищі, при кімнатній температурі отримано 4,6-диметилпіримідин-2-ілові S-естери відповідних тіосульфокислот (**87 а-в**) з виходами 22-76%.

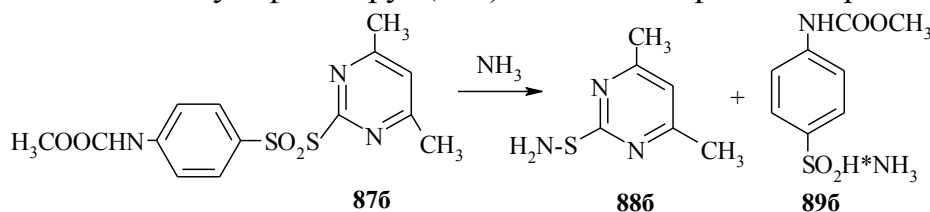


З метою вивчення хімічних властивостей тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом досліджено взаємодію 4,6-диметилпіримідин-2-ілових естерів ароматичних тіосульфокислот (**87а,б**) з амінами (бензиламін, морфолін, амоніак) в середовищі безводних розчинників (діетиловий етер, хлороформ) за кімнатної температури і при молярному співвідношенні реагентів 1:2.



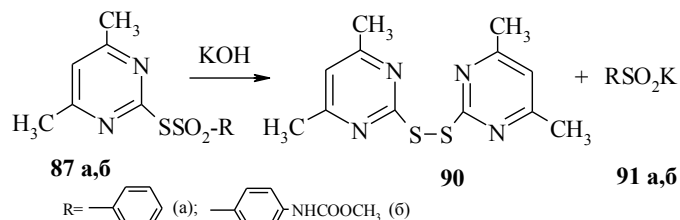
Встановлено, що у вказаних умовах реакція тіосульфоестеру (**87 а**) з бензиламіном і морфоліном відбувається з утворенням солей бензенсульфінної кислоти (**89 а, б**) та амідів 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенової кислоти (**88 а, б**). Варто зазначити, що продуктів взаємодії піримідинового S-естеру (**87 б**) з бензиламіном виділити не вдалося ні при проведенні реакції в аналогічних умовах, ні при нагріванні.

Піримідиновий сульфенамід з тіосульфоестеру (**876**) вдалось отримати при дії газоподібного амоніаку на суспензію сполуки (**876**) в хлороформі при 0-4°C. Амонійна сіль (**896**) ідентифікована перетворенням її в 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензенсульфінову кислоту з температурою плавлення 150-151° (літературна температура плавлення 145-150°), а сульфенамід (**886**) – за температурою плавлення і пробою змішування з відомим сульфенамідом, отриманим зустрічним синтезом (проба їх змішування дисперсії температури плавлення не дала).



Досліджена взаємодія синтезованих 4,6-диметилпіримідин-2-ілових естерів тіосульфоєкислот з різними амінами може бути запропонована до використання як новий метод синтезу сульфенамідів піримідину. Звичний шлях синтезу таких сполук взаємодія сульфенілхлоридів з амінами – в даному випадку не придатна через нестійкість і неможливість отримання більшості сульфенілхлоридів піримідину.

Дія неорганічної основи на піримідинові тіосульфоестери (**87a,b**) вивчалась на прикладі калій гідроксиду. При проведенні реакції в етанолі за кімнатної температури та витримки 20 год як продукти реакції були виділені калієві солі сульфінних кислот (**91 a, б**) та піримідиновий дисульфід (**90**).

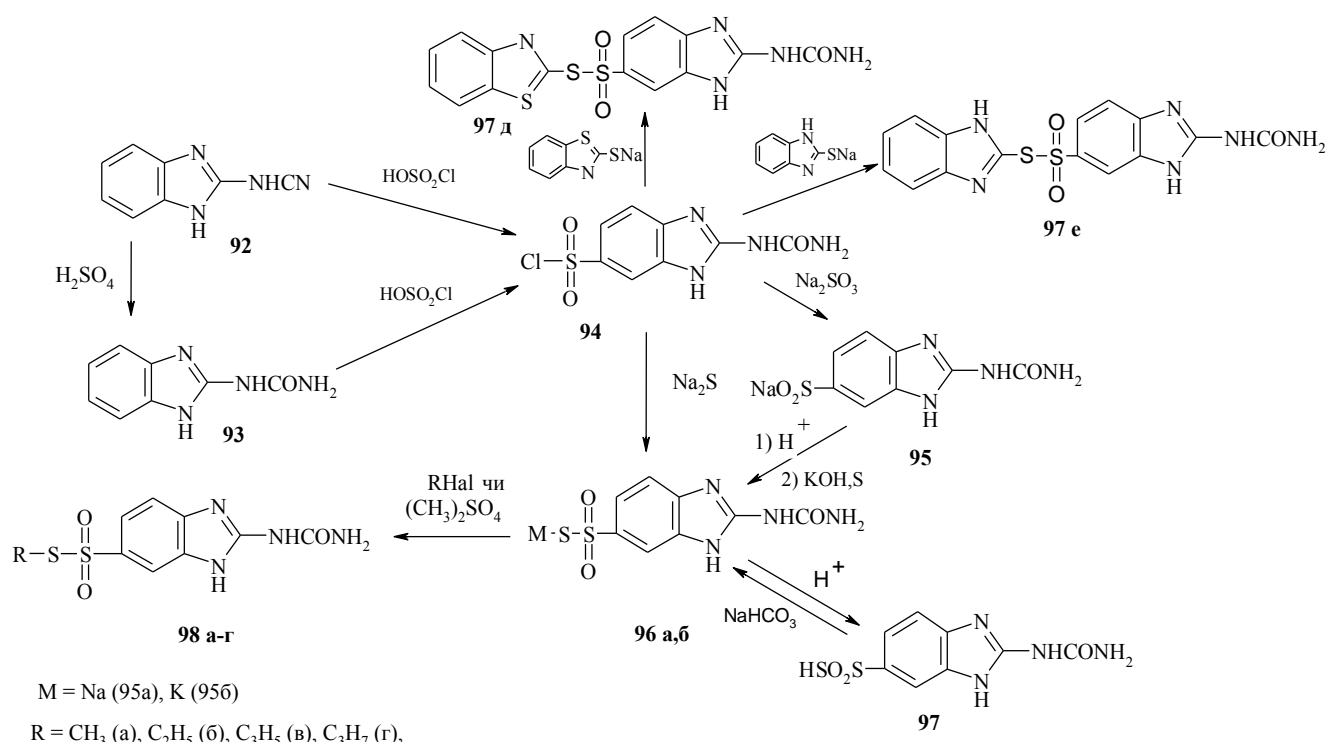


Потенційними біологічно активними сполуками є похідні 1-Н-2-бензімідазолсечовини, тому доцільним є синтез S-алкілових естерів 2-(карбамойламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл- тіосульфоєкислоти. З цією метою, нами досліджено взаємодію 2-ціанамінобензімідазолу (**92**) та 1-Н-2-бензімідазолсечовини (**93**) з хлорсульфоновою кислотою. Для сполуки (**93**) розроблено препаративну методику одержання кислотним гідролізом ціанамінобензімідазолу (**92**).

Процес гідролізу контролювали методом потенціометричного титрування, а також методом ІЧ спектроскопії і елементного аналізу. Зокрема, в ІЧ спектрах проміжних проб продукту гідролізу спостерігалось зменшення інтенсивності смуги поглинання при 2262 cm^{-1} , характерної для $-\text{C}\equiv\text{N}$ зв'язку і поява інтенсивної смуги поглинання при 1720 cm^{-1} , характерної для утворення $-\text{CO}-$ зв'язку карбамідної групи та присутність смуг при 3384(NH), 3348, 3292(NH_2), сечовинного фрагменту.

Будову 1-Н-2-бензімідазолсечовини (**93**) підтверджено також мас-спектрометрією. В області високих мас присутній пік іонів з m/z 176, пік молекулярних іонів 2-карбамойламінобензімідазолу і пік з m/z 202 [$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{NHCONH}_2 + 1,5\text{H}_2\text{O} - \text{H}^+$], що свідчить про гідратну форму сполуки (**93**), яка містить 1,5 моль води. Первинні процеси фрагментації пов'язані з відщепленням фрагменту 2-амінобензімідазолу в формі катіону [$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{NH}_2 + \text{H}^+$] (m/z 133), найінтенсивніший пік (m/z 44) відповідає - [$\text{NH}_3 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$].

При взаємодії 2-ціанамінобензімідазолу (**92**) з хлорсульфоновою кислотою отримано суміш продуктів, основним з яких є сульфохлорид (**94**), а продуктом аналогічної реакції 1-Н-2-бензімідазолсечовини (**93**), попередньо прокаленого для усунення води, є виключно 2-(карбамойламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл-сульфохлорид (**94**).

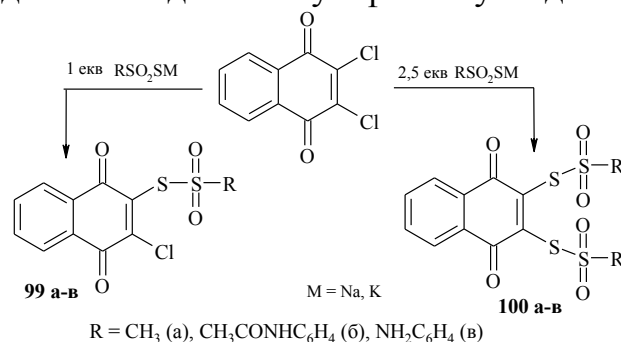


Із сульфохлориду (**94**) взаємодією з насиченим розчином натрій сульфідіду нами вперше отримано натрій 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл-тіосульфат (**96 а**). Цільовий калій тіосульфат (**96 а**) з виходом 80% отримано відновленням сполуки (**94**) натрій сульфідом в лужному середовищі до сульфінату (**95**), подальшим підкисленням до 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл-сульфінової кислоти і кип'ятінням останньої з сіркою в розчині калій гідроксиду.

Підкисленням солей (**96 а,б**) хлоридною або оцтовою кислотами виділено досить стійку 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл-тіосульфоїкислоту (**97**), яка розчинна при нагріванні у воді та кристалізується із водного розчину у вигляді голчатих кристалів.

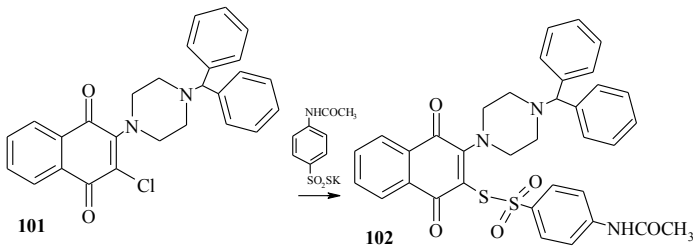
Алкилуванням солей (**96 а,б**) алкілбромідами або диметилсульфатом у водному ацетоні при 20°C синтезовано тіосульфоестери (**98а-г**) з виходами 64-79%.

Гетероциклічні тіосульфоестери (**98 е, є**) з виходами 58 та 62 % відповідно отримано взаємодією відповідних натрій тіолятів та сполуки (**94**) в ацетонводному середовищі спочатку при температурі (-5-0°C) з подальшою витримкою при 20°C протягом 24 год.



З метою вивчення біологічних властивостей нафтохінонових тіосульфоестерів нами опрацьовано нові умови перебігу реакцій нуклеофільного заміщення атомів галогенів у 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні солями тіосульфоїкислот. При поступовому додаванні кристалічних тіосульфатів до розчину хінону в тетрагідрофурани у співвідношенні 1:1 при температурі -15 – (-10) °C нами з виходами 65-70% отримано в основному продукти монозаміщення, при використанні реагентів у співвідношенні тіосульфат : хінон - 2,5 :1 вдалось отримати продукти дизаміщення з виходами 72-83%.

Нами досліджено заміщення атома хлору у 2-(N-дифенілметилпіперазин-1-іл)-3-хлоро)-1,4-нафтохіноні (**101**) калієвою сіллю 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти у

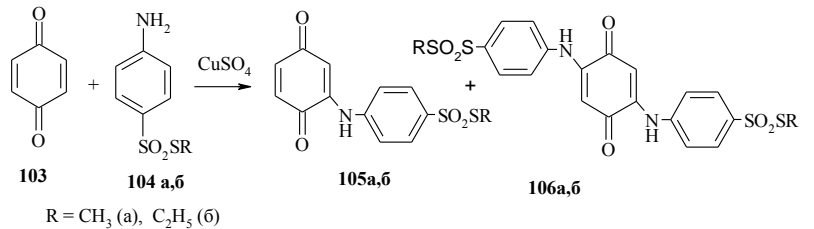


різних розчинниках (діоксан, 2-пропанол, водний ацетон, ДМФА). Найкращий вихід (49 %) продукту заміщення **102** отримано при тривалому кип'ятінні в ДМФА.

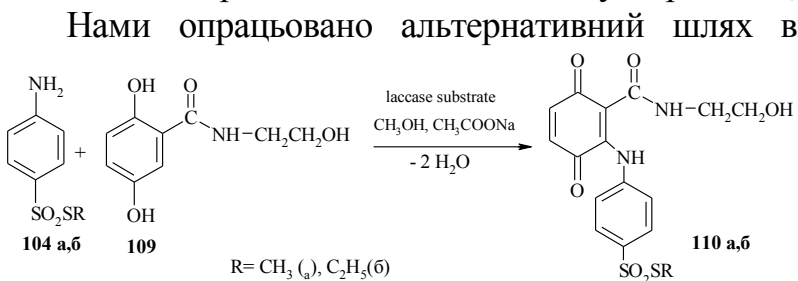
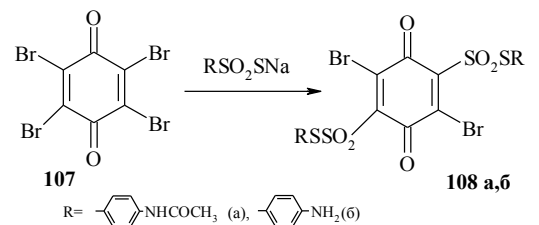
В продовження вивчення модифікації естерів 4-амінобензентіосульфокислоти

хіноновими фрагментами нами досліджено реакції їх приєднання до 1,4-бензохінону.

Кип'ятінням розчину вихідних реагентів у пропан-2-олі в присутності купрум (II) сульфату з виходами 38, 58% отримано продукти моноприєднання (**105 а,б**), та з виходами 22 і 30% отримано та ідентифіковано продукти диприєднання (**106 а,б**).



Тіосульфоестери з бензохіноновим фрагментом отримано також нуклеофільним заміщенням атомів галогенів 2,3,5,6-тетрабромциклогекса-2,5-дієн-1,4-діоні (**107**) на тіосульфонатний фрагмент солями тіосульфокислот. Взаємодію досліджували в метанолі та ацетонітрилі за різного співвідношення реагентів при тривалому кип'ятінні. У досліджуваних умовах реакції виявилися винятково вибірковими і вели лише до утворення 2,5-бісзаміщених продуктів (**108 а,б**).



структуру алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти з допомогою біотрансформації. Модифікацію сполук **104 а,б** 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензамідом, здійснено введенням

їх метанольних розчинів в натрій ацетатний буфер з лакказою, що отримана з *Myceliophthora thermophila*, при перемішуванні реакційної суміші та температурі 23°C в темноті. Цільові продукти **110 а,б** отримано з виходами відповідно 73% та 75%.

Перспективи практичного використання синтезованих тіосульфоестерів.

На основі проведених експериментальних досліджень біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів виявлено сполуки, що проявляють високу бактерицидну дію по відношенню до бактерій *Klebsiella pneumoniae* та *Alcaligenes faecalis*, що є збудниками легеневих захворювань і до грам-негативної бактерії *Pseudomonas aeruginosa*, що здатна викликати нозокоміальні інфекції, лікування яких ускладнюється резистентністю до антибіотиків.

За результатами досліджень атитромботичної дії ряду синтезованих тіосульфоестерів виявлено дві сполуки (**100 а,б**) з високою антиагрегаційною дією у дослідах *in vitro* на ПЗТ (плазма збагачена тромбоцитами) крові кроля з IC₅₀ в межах 1-10 мкМ.

Для деяких синтезованих тіосульфоестерів проведено дослідження антивірусної активності по відношенню до вірусів везикулярного стоматиту (VSV) та людського

герпесу першого і другого типу (HVV-1, 2) і відібрано перспективні кандидати (сполуки **98в**, **83в**) для їх подальших біологічних досліджень.

Дослідження впливу на тирозинові протеїнази 13 синтезованих тіосульфоестерів. П'ять сполук (**11**, **36**, **37**, **98в,г**) мають властивість інгібувати активність мембранних ТПКаз і тому можуть розглядатись як потенційні антиракові агенти.

Вивчено цитотоксичність ряду синтезованих тіосульфоестерів. Варто відзначити, що введення піримідинового циклу у метиловий фрагмент естеру 4-амінобензентіосульфоїкислоти веде до значного зниження токсичності.

Віртуальний біологічний скринінг здійснено з допомогою комп'ютерної програми PASS та молекулярного докінгу. Отримані дані дозволили визначити пріоритетні напрямки подальших біологічних досліджень синтезованих речовин.

Для проведення докінгових досліджень використано програмний пакет Small Molecule Drug Discovery компанії Schrödinger. Докінгові дослідження проводили на білку сімейства PPAR- γ – 1fm6. (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), який відомий як глітазон рецептор, або NR1C3 (ядерний рецептор підродини 1, група C, елемент 3), що є ядерним рецептором типу II, який в організмі людини кодується геном PPAR γ . Стандартним лігандом в дослідженнях використано препарат Троглітазон

З серії досліджуваних сполук найкращий рівень зв'язування з активним сайтом білка PPAR γ проявила сполука (**35**). Порівняльним аналізом зв'язування досліджуваної сполуки з стандартним лігандом, встановлено, що фрагмент хіназоліну імітує гідрофобне утримування 6-гідрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ілового фрагменту молекули Троглітазону в активній зоні білка PPAR γ (1fm6).

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі показано синтетичну та практичну цінність синтезованих алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфоїкислот та проміжних продуктів їх одержання як реагентів для синтезу нових сульфуровмісних речовин, а також створення комбінаторної бібліотеки нових ефективних біологічно активних сполук.

1. Знайдено умови за яких основними продуктами хлорсульфування ациламінометилбензенів є 4- ациламінометилбензенсульфохлориди та розроблено препаративні методики розділення утвореної суміші п- і о-сульфохлоридів. Запропоновано методики синтезу нових солей 4-ациламінометилбензен- та 4-амінометилбензентіосульфоїкислот для отримання на їх основі алкілових та гетероциклічних тіосульфоестерів. Опрацьовано різні шляхи одержання алкілових естерів 4-амінометилбензентіосульфоїкислоти: деацилюванням алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфоїкислоти, деацилюванням натрій 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}-бензентіосульфону, конденсацією його з бензальдегідом, алкілюванням продукту і наступним кислотним гідролізом.
2. Запропоновано підхід до синтезу перспективних нітрогеновмісних гетероциклічних тіосульфоестерів гетерилуванням солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфоїкислот хіназоліновими та хінолінзаміщеними галогеновмісними похідними.
3. Досліджено шляхи одержання естерів тіосульфоїкислот з піримідиновим фрагментом на основі 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну та 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу. Встановлено, що одержання тіосульфоестерів хлорсульфуванням базових структур з подальшим отриманням відповідних солей тіосульфоїкислот і на їх основі

тіосульфоестерів не є придатним для обраних піримідинів.

4. Вперше отримано тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру алкілуванням солей тіосульфоокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном та взаємодією 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з ароматичними та аліфатичними сульфінновими кислотами в спиртово-водному середовищі.
5. Досліджено взаємодію 4,6-диметил-2-піримідинових естерів тіосульфоокислот з нуклеофільними реагентами (амінами, калій гідроксидом). Показано, що в середовищі безводного розчинника (діетиловий етер, хлороформ) за кімнатної температури тіосульфоестери утворюють солі сульфіннових кислот і відповідні похідні сульфенових кислот, а у випадку нестійкості останніх як продукти реакції виділено солі сульфіннових кислот і дисульфіди. Реакції піримідинових тіосульфоестерів з амінами можуть бути запропоновані як новий метод синтезу сульфенамідів піримідину.
6. Розроблено умови синтезу та хлорсульфування 1-Н-2-бензімідазолсечовини. Вперше одержано 2-(карбамоїламіно)-1 Н-бензімідазол-6-ілсульфохлорид, синтезовано на його основі солі лужних металів 2-(карбамоїламіно)-1 Н-бензімідазол-6-іл тіосульфоокислоти та алкілові і гетероциклічні тіосульфоестери.
7. Досліджено нуклеофільне заміщення атомів галогенів солями тіосульфоокислот в галогеновмісних похідних 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінону та синтезовано моно і дизаміщені тіосульфонатні похідні. Проведено модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфоокислоти бензохіноновим фрагментом шляхом приєднання вказаних тіосульфоестерів до бензохінону та з допомогою біотрансформації шляхом їх поєднання з 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензамідом під впливом лаккази з *Myceliophthora thermophile*.
8. Серед синтезованих сполук виявлено ефективні антимикробні субстанції, деякі з яких характеризуються вибірковістю дії, а також речовини з антитромботичною та антивірусною активностями. Вивчення цитотоксичності і впливу на тирозинові протеїнкінази деяких отриманих тіосульфонатів показало перспективність подальших досліджень біологічної дії синтезованих тіосульфоестерів.
9. На основі даних віртуального біологічного скринінгу з допомогою комп'ютерної системи PASS та молекулярного докінгу синтезованих сполук виявлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ ВИКЛАДЕНО У ПУБЛІКАЦІЯХ:

1. **N.Ya.Monka** Reaction of 4-chloroquinazoline with arenesulfonothioic acid salts./ **N.Ya.Monka**, S.V.Vasylyuk, V.I.Lubenets, S.I.Kovalenko, V.P.Novikov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Volume 49, Issue 12. – P. 1857-1858. (*Внесок дисертанта: дослідження умов реакції гетероарилування солей тіосульфоокислот 4-хлорхіназоліном, інтерпретація спектральних даних*).
2. Bolibrukh Kh. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments/ Bolibrukh Kh., **Monka N.**, Polovkovych S., Lubenets V., Novikov V., Khoumeri O., Terme T., Vanelle P., Solovyov O. // Chemical Technology. – 2013. – Vol. 63. – P. 14-20. (*Внесок дисертанта: синтез і дослідження фізико хімічних характеристик солей тіосульфоокислот*).
3. **Монька Н.Я.**, Прогнозований скринінг біологічної активності азотовмісних гетероциклічних естерів аліфатичних тіосульфоокислот / **Монька Н.Я.**, Хоміцький Д.О.,

- Шиян Г.Б., Василюк С.В., Баранович Д.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П. // Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – Львів. - 2010. - № 667. – С.182-187 (*Внесок дисертанта: здійснення прогнозованого скринінгу азотовмісних гетероциклічних тіосульфоестерів за системою PASS і формування первинного варіанту статті*).
4. Баранович Д.Б., Синтез натрієвих солей арилтіосульфокислот та вивчення фізико-хімічних властивостей їх водних розчинів/ Баранович Д.Б., Милянч А.О., **Монька Н.Я.**, Лубенець В.І. // Вісник НУ ”Львівська політехніка”. Хімія технологія речовин та їх застосування. – 2012. - № 726. - С. 81-86. (*Внесок дисертанта: синтез та дослідження фізико-хімічних характеристик солей арилтіосульфокислот*).
 5. Василюк С.В. Синтез карбоксиалкілових естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти / Василюк С.В., Хоміцька Г. М., Шиян Г. Б., **Монька Н.Я.**, Баранович Д.Б., Лубенець В.І. // Вісник НУ ”Львівська політехніка”. Хімія технологія речовин та їх застосування. – 2012. - № 726. - С.87-90. (*Внесок дисертанта: одержання солей 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти та дослідження їх фізико-хімічних характеристик*)
 6. Стадницька Н.Є. Дослідження взаємодії солей тіосульфокислот з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном/ Стадницька Н.Є., Василюк С.В., **Монька Н.Я.**, Хоміцька Г.М., Наконечна А.В. Платонов М.О., Лубенець В.І. // Вісник НУ ”Львівська політехніка”. Хімія технологія речовин та їх застосування. – 2014.- № 787 – С. 264-273. (*Внесок дисертанта: синтез солей тіосульфокислот, дослідження умов їх взаємодії з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном і підготовка статті до друку*)
 7. Василюк С.В. Синтез карбоксиалкілових естерів ароматичних тіосульфокислот та прогнозування їх біологічної активності на основі віртуального скринінгу/ Василюк С.В., Хоміцька Г.М, **Монька Н.Я.**, Шиян Г.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П. // Вісник НУ ”Львівська політехніка” Хімія технологія речовин та їх застосування. – 2013. - № 761. - С. 137-143. (*Внесок дисертанта: синтез сульфохлоридів та солей ароматичних тіосульфокислот, здійснення прогнозованого скринінгу за системою PASS, формування первинного варіанту статті*)
 8. Стадницька Н.Є., Дослідження in vitro тіосульфонатів для захисту агропродукції від фітопатогенів. / Стадницька Н.Є., Швед О.В., Червцова В.Г., **Монька Н.Я.**, Лубенець В.І., Новіков В.П. // Збірник наукових праць ІХ з'їзду УТГіС «Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології».- Т 4.- Київ.- Логос.- 2012.- С. 609-612.
 9. Василюк С.В., Використання прогнозованого фармакологічного скринінгу та DRUG-LIKE характеристик у пошуку нових діючих субстанцій косметичних препаратів серед тіосульфоестерів. / Василюк С.В., Баранович Д.Б., Хоміцька Г.М., Шиян Г.Б., **Монька Н.Я.**, Лубенець В.І., Новіков В.П. // Сб. матеріалів тезисів і статей І Міжнародної научно-практ. конференції «Хімія, біо- і нанотехнологія, екологія і економіка в пищевій і косметическій промисленности». - Щелкино, 10-13июня 2013 г., Украина (Крым), Х.: НТУ «ХПИ», 2013. – С.106-109.
 10. Лубенець В.І., Спектр протимікробної дії естерів ацилтіосульфанилових кислот / Лубенець В.І., Швед О.В., Баранович Д.Б., Василюк С.В., Хоміцька Г.М., Стадницька Н.Є., **Монька Н.Я.**, Новіков В.П. // Матеріали 3-ї наук.-практ. конф. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» - 1-2 жовтня 2009р. – м. Тернопіль: ТДМУ, 2009. -С 11-12
 11. Лубенець В.І. Синтез та біологічна активність естерів 4-N- ациламінометил-

- бензентіосульфокислот / Лубенець В.І., **Монька Н.Я.**, Баранович Д.Б., Василюк С.В., Хоміцька Г.М., Копельців Ю.А., Новіков В.П. // Матеріали 3-ї наук.-практ. конф. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» - 1-2 жовтня 2009р. – м. Тернопіль: ТДМУ, 2009. -С 10-11.
12. Лубенець В.І., Взаємодія солей тіосульфокислот з бром- та хлоранілом / Лубенець В.І., Василюк С.В., **Монька Н. Я.**, Шиян Г.Б., Баранович Д.Б., Стадницька Н. Є., Новіков В.П. // XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей 20-25 вересня 2010р., м. Ужгород: ВАТ «Патент», 2010р. – С. 99.
 13. Лубенець В.І., Синтез S-естерів 2-карбамоїламінобензімідазол-5-тіосульфокислоти/ Лубенець В.І., Хоміцька Г.М., Василюк С.В., Паращин Ж.Д., **Монька Н. Я.**, Рабик М.Б., Новіков В.П // XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей 20-25 вересня 2010р., м. Ужгород: ВАТ «Патент», 2010р. – С. 100.
 14. **Monka N.Ya**, Synthesis of thiosulfonate derivatives of N-benzylphthalimide fragments/ **Monka N.Ya**, Rabyk M.B., Vasylyuk S.V., Lubenets V.I., Novikov V.P. // Scien. Conf. “Chemistry and Chem. Technology”, Org. Chem., 22 April, 2010, Kaunas, Lithuania. P. 10
 15. V.Patsula, Syntesis of heterocyclic esters of 4-phthalimidomethyibenzenthiosulfoacid – perspective biologically active compounds/ V.Patsula, **N. Monka**, S. Vasylyk, V. Lubenets. // Book of abstr. 12th JCF – Frühjahrssympos., March 17th – 20th, 2010 Göttingen. – P. 103.
 16. Монька Н. Я., Синтез тіосульфонатних похідних на основі N- бензилфталеміду / **Монька Н. Я.**, Лубенець В.І., Василюк С.В., Вуйцик Л.Б., Гевусь О.І., Новіков В.П. // XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей 20-25 вересня 2010р., м. Ужгород: ВАТ «Патент», 2010р. – С. 104.
 17. Пристай М.В., Застосування поверхнево активних трегалозоліпідів для створення нових високоефективних біоцидів/ Пристай М.В., Хоміцький Д.О., **Монька Н.Я.**, Карпенко О.В., Лубенець В.І., Новіков В.П // Міжнародна науково-практична конференція “Новітні досягнення біотехнології” 21-22 жовтня 2010, Київ, с.94-95.
 18. Д.Баранович, Фізико-хімічні властивості водних розчинів калієвих солей арилтіосульфокислот/ Д.Баранович, А.Милянч, В.Лубенець, **Н.Монька**, В.Новіков // Зб.тез XIII наук. конф. “Львівські хімічні читання – 2011”, - Львів. - 2011. - с.034
 19. V. Lubenets. Esters of thiosulfonic acids with sulfonamide fragments/ V. Lubenets, S.Vasylyuk, **N. Monka**, D. Baranovych, G. Khomitska, N. Stadnytska, V. Novikov. // Scientific Conf. “Chemistry and Chem. Technology”, Organic Chemistry, 27 April, Kaunas, Lithuania, 2011, P. 106.
 20. V. Lubenets Synthesis of new heterocyclic derivatives of thiosulfonates / V. Lubenets, **N. Monka**, S. Vasylyuk, G. Shiyan, S. Kovalenko, V. Novikov. // Scientific Conf. “Chemistry and Chemical Technology”, Organic Chemistry, 27 April, Kaunas, Lithuania, 2011, P. 107.
 21. Василюк С.В., Синтез та властивості тіосульфонатних похідних хіноксаліну/ Василюк С.В., Хоміцька Г.М., **Монька Н.Я.**, Шиян Г.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П // Матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук» 30-31 жовтня 2012 р. - Тернопіль: Видавництво Укрмедкнига, 2012. – С. 153-154.
 22. **Монька Н.Я.**, Синтез естерів тіосульфокислот з піримідиновими фрагментами/ **Монька Н.Я.**, Василюк С.В., Стадницька Н.Є., Лубенець В.І., Новіков В.П.// V Всеукраїнська наук. Конф. „Домбровські хімічні читання - 2012”, 26-30 вересня 2012. – Ніжин:Видавництво НДУ ім. М. Гоголя, 2012. - С.94
 23. Skorokhoda T., New antifungal nail varnish for onychomycosis treatment / Skorokhoda T., Chervetsova V., Kuzmyn A., **Monka N.**, Khomyak S., Lubenets V., Novikov V // Abstracts of

- VII Polish-Ukrainian Conference [“Polymers of Special Application”], (Radom-Swieta Katarzyna, Poland, September 24–27, 2012), P. 69.
24. **Monka N.Ya.**, Synthesis of quinazoline esters of thiosulfoacids / **Monka N.Ya.**, Vasylyuk S.V., Khomitska G.M., Shiyon G.B., Baranovych D.B., Kovalenko S.I., Lubenets V.I., Novikov V.P. // International conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles cnch-2012», 12 – 16 November, 2012, Kharkiv, Ukraine. . – P.180
 25. **Монька Н.Я.**, Синтез естерів 4-ацетиламінометилбензолтіосульфоокислот/ **Монька Н.Я.**, Хоміцька Г.М., Шиян Г.Б., Баранович Д.Б., Копельців Ю.А., Лубенець В.І., Новіков В.П. // Матеріали доповідей та збірник наук. статей Національної науково-технічної інтернет-конф. з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів». – 23-25 квітня 2013 р., м.Львів. Національний університет «Львівська політехніка» - С. 55.
 26. Стадницька Н.Є., Тіосульфонати – засоби боротьби з бактеріальними захворюваннями агротехнічних рослин / Стадницька Н.Є., **Монька Н.Я.**, Павлюк І.В., Наконечна А.В., Хоміцька Г.М., Червецова В.Г., Швед О.В., Лубенець В.І., Новіков В.П // Сб. тезисов и статей I Междунар. науч.-практ. конф. «Химия, био- и нано-технология, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности». - Щелкино, 10-13 июня 2013 г., Украина, Х.: НТУ «ХПИ», 2013. – С.110-111.
 27. Bolibrukh Kh.. Synthesis and antitumor evaluation of quinoid and quinoxaline derivatives of thiosulfonates / Bolibrukh Kh., **Monka N.**, Polovkovych S., Lubenets V., Novikov V., Stoika R., Koumeri O., Terme T., Vanelle P. // IX International Scient. Conf. *daRostim 2013* «Phytohormones, humic substances and other biologically active compounds for agriculture, human health and environmental protection». 7-10 oct. 2013., Lviv. – P. 16-17.
 28. Болібрux X.. Синтез та протимікробна активність нових тіосульфонатних похідних хінонового та хіноксалинового рядів/ Болібрux X., Кумері О., **Монька Н.**, Комаровська-Порохнявець О., Половкович С., Лубенець В., Терм Т., Ванель П., Новіков В. // Матеріали 5-ої науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 27-28 вересня 2013 р. –Тернопіль, 2013. – С. 4-6.
 29. **Монька Н. Я.** Синтез алкілових та арилових естерів 4,6-діамінопіримідин-2-тіосульфоокислоти/ **Монька Н. Я.**, Наконечна А. В., Василюк С. В., Шиян Г. Б., Лубенець В. І., Новіков В. П. / Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю “Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014” – Запоріжжя – 2014.- С. 162
 30. Г. Хоміцька Протипухлинна активність тіосульфонатів з гетероциклічними та карбоциклічними фрагментами/ Г. Хоміцька, Н. **Монька**, А.Наконечна, Г. Шиян, С. Василюк, Т. Галенова, М. Кузнєцова, О.Савчук, В.Лубенець, В.Новіков // Сучасні досягнення фарм. технології та біотехнології: Матеріали IV наук-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 жовтня 2014 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2014. – С.303-304.
 31. Ніколаєва І. Пошук нових інгібіторів АДФ-залежної агрегації тромбоцитів. / Ніколаєва І., **Монька Н.**, Наконечна А., Галенова Т. // Міжнародна наукова конф., «Механізми функціонування фізіологічних систем», Львів 15-17 жовтня 2014. С.66
 32. **Монька Н.Я.**. Використання прогнозованого фармакологічного скринінгу у пошуку перспективних лікарських субстанцій серед тіосульфоестерів похідних хіназоліну/ **Монька Н.Я.**, Василюк С.В., Шиян Г.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П.// Зб. наук. праць міжнародної конф. «Здобутки науки у 2014 році», Київ, 27 грудня 2014. С.111-114.

33. **Монька Н.Я.** Синтез та біологічна активність 3-формілхінолін-2-ілових естерів тіосульфокислот/ **Монька Н.Я.**, Василюк С.В., Баранович Д.Б., Шиян Г.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П.// Зб. тез XV наук. конф. “Львівські хімічні читання – 2015”, – Львів. – 2015. – С.049

АНОТАЦІЯ

Монька Н. Я. Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет “Львівська політехніка”, Міністерство освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена пошуку шляхів синтезу та розробці препаративних методик одержання нових практично корисних естерів тіосульфокислот похідних 4-фталімідометилбензен-, 4 -{[(метоксикарбоніл)аміно]метил}-бензен-, 4-амінометилбензен-, 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтіосульфокислот алкілуванням солей тіосульфокислот, а також синтезу гетероциклічних та карбоциклічних тіосульфоестерів нуклеофільним заміщенням атомів галогенів галогеновмісних похідних хіназоліну, заміщених хінолінів, бензо- та нафтохінонів солями тіосульфокислот. Опрацьовано шляхи одержання естерів тіосульфокислот з піримідиновим фрагментом на основі 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну та 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу та отримано піримідинові тіосульфоестери алкілуванням солей тіосульфокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном та взаємодією 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з сульфінновими кислотами.

Досліджено модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти бензохіноновим фрагментом шляхом їх приєднання до бензохінону та з допомогою біотрансформації поєднанням 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензаміду і тіосульфоестерів під впливом лаккази з *Myceliophthora thermophile*.

Серед синтезованих сполук виявлено ефективні антимікробні субстанції, а також речовини з антитромботичною та антивірусною активностями. Вивчено цитотоксичність і вплив на тирозинові протеїнкінази деяких отриманих тіосульфонатів.

На основі даних віртуального біологічного скринінгу з допомогою комп'ютерної системи PASS та молекулярного докінгу синтезованих сполук виявлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: сульфохлорид, солі тіосульфокислот, тіосульфоестери, хінолін, хіназолін, бензохінон, нафтохінон, піримідин, бензилфталімід, хлорсульфування, алкілювання, нуклеофільне заміщення.

АННОТАЦИЯ

Монька Н. Я. «Синтез и свойства алкиловых, карбо- и гетероциклических эфиров тиосульфокислот» - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет "Львовская политехника", Львов, 2016.

Диссертация посвящена поиску путей синтеза и разработке препаративных методик получения новых практически полезных эфиров тиосульфокислот производ-

ных 4-фталимидометилбензен-, 4 - {[метоксикарбонил]амино}метил}-бензен-, 4-аминометилбензен-, 2-(карбамоиламино)-1Н-бензимидазол-6-илтиосульфокислот алкилированием солей тиосульфокислот, а также синтезу гетероциклических и карбоциклических тиосульфозэфиров нуклеофильным замещением атомов галогенов галогенсодержащих производных хиназолина, замещенных хинолонам, бензо- и нафтохинонов.

Исследовано пути получения эфиров тиосульфокислот с пиримидиновых фрагментом на основе 5- (бромометил)-2-метилпиримидин-4-амин и 2-амино-6-метилпиримидин-4-ола. Показано, что получение тиосульфозэфиров хлорсульфированием базовых структур с последующим получением соответствующих солей тиосульфокислот и с их использованием, тиосульфозэфиров оказалось не пригодным для избранных пиримидинов.

Впервые получено пиримидиновые тиосульфозефире со стороны тиольной серы алкилированием солей тиосульфокислот 5-бромометил-2-метилпиримидин- 4-амином и взаимодействием 4,6-диметил-2-сульфенамида пиримидина с сульфидными кислотами.

Исследовано взаимодействие 4,6-диметил-2-пиримидиновых эфиров тиосульфокислот с нуклеофильными реагентами. Изученное взаимодействие эфиров тиосульфокислот, производных пиридина, с различными аминами может быть предложено как новый метод получения сульфенамидов пиридина, которые не могут быть получены известным путем (с аминов и сульфенилхлоридов пиридина) из-за неустойчивости и невозможность получения сульфенилхлоридов пиридина.

Впервые получен 2-(карбамоиламино)-1Н-бензимидазол-6-илсульфохлорид и синтезированы на его основе соли щелочных металлов 2-(карбамоиламино)-1Н-бензимидазол-6-илтиосульфокислоты. Выделена неизвестная ранее 2-(карбамоиламино)-1Н-бензимидазол-6-илтиосульфокислота, стабильная в кислой среде при умеренном нагреве. Впервые получено гетероциклические эфиры - (карбамоиламино)-1Н-бензимидазол-6-илтиосульфокислоты.

Исследовано модификацию алкиловых эфиров 4-аминобензентиосульфокислоты бензохиноновым фрагментом путем их присоединения к бензохинону и получены продукты моно- и диприсяединения.

С помощью биотрансформации сочетанием 2,5 дигидрокси-N- (2-гидроксиэтил) - бензамиду и тиосульфозэфиров под влиянием лакказы с *Myceliophthora thermophile* получены тиосульфозефире с бензохиноновым фрагментом.

На основе проведенных экспериментальных исследований биологической активности синтезированных тиосульфозэфиров обнаружены соединения с бактерицидным действием к бактериям *Klebsiella pneumoniae* и *Alcaligenes faecalis* — возбудителям легочных заболеваний и к грам-негативной бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, которая способна вызвать нозокомиальные инфекции, лечение которых усложняется резистентностью к антибиотикам.

По результатам исследований атитромботической активности ряда полученных тиосульфозэфиров обнаружено соединения с высоким антиагрегационным действием.

Осуществлены исследования антивирусной активности синтезированных соединений к вирусам везикулярного стоматита (VSV) и человеческого герпеса первого и второго типа (HVV-1, 2) и отобраны соединения перспективные для их дальнейших биологических исследований.

Исследовано влияния на тирозинпротеинкиназы 13-ти синтезированных тиосульфэфиров. Пять соединений имеют свойство ингибировать активность мембранных ТПКаз.

Изучена цитотоксичность ряда синтезированных тиосульфэфиров и показано, что введение пиримидинового цикла в метиловый фрагмент эфира 4-аминобензентиосульфокислоты ведет к значительному снижению токсичности.

На основе данных виртуального биологического скрининга с помощью компьютерной системы PASS и молекулярного докинга синтезированных соединений выявлены перспективные направления их экспериментальных биологических исследований.

Ключевые слова: *сульфохлорид, соли тиосульфокислот, тиосульфэфиры, хинолин, хиназолин, бензохиноны, нафтохинон, пиримидин, бензилфталимид, хлорсульфирование, алкилирование, нуклеофильное замещение.*

SUMMARY

Monka N.Y "Synthesis and properties of alkyl, carboxylic esters and heterocyclic thiosulfoacids" - Manuscript.

Thesis for the PhD degree by specialty 02.00.03 – organic chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of education and science of Ukraine, Lviv, 2016.

The thesis is devoted for searching ways of synthesis and development of preparative methods of obtaining new practically useful thiosulfoacid esters of 4-phthalimidomethylbenzene-, 4-[[[(methoxycarbonyl)amino]methyl]-benzene-, 4-aminomethylbenzene-, 2-(carbamoylamino)-1H-benzimidazole-6-ylthiosulfoacid derivatives by alkylation of thiosulfoacid salts and also synthesis of heterocyclic and carbocyclic thiosulfoesters by nucleophilic substitution of halogen atoms of halogencontaining derivatives of quinazoline, substituted quinolines, benzo- and naphthoquinones by thiosulfoacid salts. Ways of obtaining of thiosulfoacid esters with pyrimidine moiety from 5-(bromomethyl)-2-methylpyrimidine-4-amine and 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine were processed and pyrimidine thiosulfoesters were obtained by alkylation of thiosulfoacid salts using 5-bromomethyl-2-methylpyrimidine-4-amine and by reacting of 4,6-dimethyl-2-pyrimidine sulfenamide with sulfinic acids.

Modification of alkyl esters of 4-aminobenzenethiosulfoacid was studied using benzoquinoid fragment by addition to benzoquinone and using a biotransformation by combination of 2,5-dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-benzamide and thiosulfoesters under the influence of laccase *Myceliophthora thermophile*.

Among the synthesized compounds there were found effective antimicrobial substances, and also substances with antithrombotic and antiviral activities. Cytotoxicity and the effect on tyrosine kinase of some received thiosulfoesters were studied.

Based on virtual biological screening data using computer system PASS and molecular docking of synthesized compounds were identified promising areas of experimental biological research.

Keywords: *sulfochloride, salts of thiosulfoacids, thiosulfoesters, quinoline, quinazoline, benzoquinone, naphthoquinone, pyrimidine, benzylphthalimide, chlorsulfonation, alkylation, nucleophilic substitution.*