

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
“ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

На правах рукопису

Монька Наталія Ярославівна *mm*

УДК 547.543:547.26.122

Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних
естерів тіосульфокислот
02.00.03 – органічна хімія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник
доктор хімічних наук, професор
Лубенець Віра Ільківна

Ідентичність всі примірників дисертації

ЗАСВІДЧУЮ:

В.о. вченого секретаря спеціалізованої

вченої ради



/Гевусь О.І./

ЛЬВІВ - 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ЕСТЕРІВ	
ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ (аналітичний огляд)	11
1.1. Методи синтезу S-естерів тіосульфокислот	12
1.2. Властивості S-естерів тіосульфокислот	22
1.3. Перспективи застосування S-естерів тіосульфокислот як цінних біологічно активних сполук	30
1.4. Біологічна активність гетероциклічних нітрогеновмісних сполук (похідних хіназоліну, хіноліну, піримідину)	32
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4- АЦИЛАМІНОМЕТИЛБЕНЗЕН- ТА 4- АМІНОМЕТИЛБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТ	36
2.1. Синтез S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти	37
2.2. Синтез S-естерів 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензентіосульфокислоти	42
2.3. Синтез S-естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти	46
2.4. Синтез S-естерів 4-амінометилбензентіосульфокислоти	50
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТА КАРБООЦИКЛІЧНИХ S-ЕСТЕРІВ	
ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ	54
3.1. Синтез хіназолінових S-естерів ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот	54
3.2. Синтез хінолінзаміщених S-естерів ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот	63
3.3. Синтез і властивості тіосульфоестерів похідних піримідину	68

3.4.	Синтез алкілових S-естерів 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл тіосульфоїкислоти	84
3.5.	Синтез карбоциклічних тіосульфоестерів з бензо- та нафтохіноновими фрагментами	93
РОЗДІЛ 4. ПЕРСПЕКТИВИ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ СИНТЕЗОВАНИХ ТІОСУЛЬФОЕСТЕРІВ		102
4.1	Тирозинкіназна активність S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфоїкислот	103
4.2.	Цитоксична активність S-алкілових естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфоїкислот	106
4.3.	Антитромботична активність S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфоїкислот	109
4.4.	Антимікробна активність S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфоїкислот	114
4.5.	Антивірусна активність тіосульфоестерів	128
4.6.	Прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих S-естерів тіосульфоїкислот	131
4.6.1.	Прогнозування біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів з допомогою комп'ютерної системи PASS	132
4.6.2	Прогнозування біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів з допомогою молекулярного докінгу	134
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА		144
ВИСНОВКИ		171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		173
ДОДАТКИ		216

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

г	-	грам
мг	-	міліграм
мл	-	мілілітр
л		літр
ДМСО	-	диметилсульфоксид
ДМФА	-	диметилформамід
ІЧ спектр	-	інфра-червоний спектр
ЯМР	-	ядерний магнітний резонанс
год	-	година
ТШХ	-	тонко-шарова хроматографія
Т. топл.	-	температура топлення
см	-	сантиметр
мм		міліметр
хв	-	хвилина
ГМФТА	-	гексаметилфосфортриамід
s	-	синглет
d	-	дублет
t	-	триплет
q	-	квартет
br.s	-	уширений синглет
PASS	-	прогнозування спектру активностей сполук
RL	-	рамноліпід

ВСТУП

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 тіосульфокислот 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 тіосульфокислот різної будови;
- встановити умови перебігу реакцій гетерилування солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот 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 тіосульфокислот в галогеновмісних похідних 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінону;
- провести модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти бензохіноновим фрагментом шляхом приєднання вказаних тіосульфоестерів 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 тіосульфоестерів 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 тіосульфоестерів, 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 тіосульфокислот 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-тіосульфокислот та вивчено їх фізико-хімічні властивості.

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

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

Встановлено, що мультистадійний шлях отримання тіосульфоестерів, який включає хлорсульфування базових структур з подальшим одержанням відповідних солей тіосульфокислот 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 тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони сульфонільного сульфуру.

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

Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів та виявлено сполуки з антимікробною, антивірусною,

антитромботичною активностями, визначено цитотоксичність і вплив на тирозинові протеїнази 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), ХХІІ 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), ХІІІ та ХV наукових конференціях “Львівські хімічні читання”, (Львів 2011, 2015), ІІІ 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 cnch-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), ІХ

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.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ

(аналітичний огляд)

Розвиток сучасної органічної та фармацевтичної хімії в умовах сьогодення зосереджений на пошуку нових лікарських субстанцій із заданими фармакологічними властивостями у зв'язку з підвищеною резистентністю мікроорганізмів та вірусів до вже існуючих лікарських засобів. Модифікація відомих біологічно активних речовин новими фармакологічними фрагментами, синтез нових сполук з потенційною біологічною активністю та подальше їх дослідження з метою практичного застосування в різних галузях медицини, а також промисловості, породжує постійний інтерес вчених до створення нових біоактивних речовин.

Важливе місце в цьому напрямку займає синтез структурних аналогів біологічно активних сполук природнього походження, що дає змогу створити нові ефективні лікарські субстанції різного призначення.

Підвищена зацікавленість до сульфуровмісних сполук, зокрема тіосульфонатів, зумовлена широким комплексом практично корисних властивостей, а саме широким спектром їх біологічної дії [1-5].

Відома їх ефективність як біоцидів для захисту різних матеріалів та виробів з них від біопошкоджень [6-8]. Також варто відмітити цінні хімічні властивості тіосульфокислот і їх похідних, так як вони виступають ефективними сульфенілюючими реагентами для синтезу нових сульфуровмісних похідних [9,10].

Важливим є те, що S-естери тіосульфокислот є структурними аналогами сполук природнього походження, а саме: фітонцидів часнику (*Allium sativum* L.) [11], цибулі (*Allium cepa* L.) [12], різних видів капусти, особливо цвітної [13], глибоководного морського їжака *Echinocardium cordatum* [14].

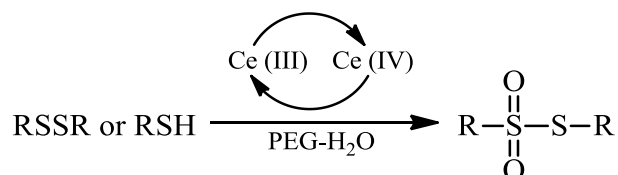
Різноманітність біологічної активності та висока реакційна здатність тіосульфонатів до нуклеофільних реагентів свідчить про високий потенціал цього класу сполук, тому синтез та вивчення властивостей нових представників

тіосульфоестерів, відкриває перспективи для створення нових тіосульфонатних субстанцій.

1.1. Методи синтезу S-естерів тіосульфокислот

Для синтезу естерів тіосульфокислот найчастіше використовують метод окиснення тіолів або дисульфідів, який дозволяє отримати високі виходи цільових продуктів. Наприклад, окисненням тіолів тетрабутиламоній пероксимоносульфатом у присутності манган мезотетрафенілпорфірину і імідазолу досягнуто 92-96% виходів естерів тіосульфокислот [15].

Окиснення тіолів та дисульфідів проводили також солями цезію у поліетиленгліколі (PEG-400). Цей достатньо простий метод надає можливість отримати тіосульфонати з високою хемоселективністю проведення взаємодій [16].

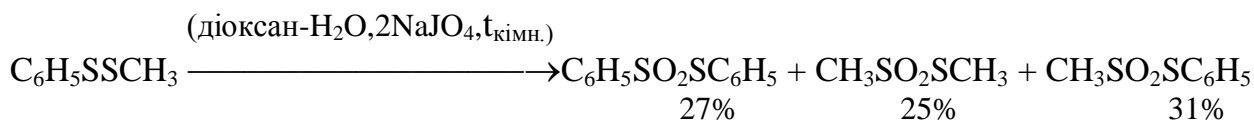


Для окиснення тіолів та дисульфідів як окисники також використовували цинк дихромат тригідрат [17], гідроген пероксид у льодяній оцтовій кислоті [18,19], пероксид бензоїлу, пероксили лужних металів [20,21], пероксикислоти [22-24], сульфурил хлорид, хлор, бром, натрій періодат [25-27], диметилдіоксиран [28], динітрогентетраоксид [15, 29,30], електрохімічне окиснення [31,32].

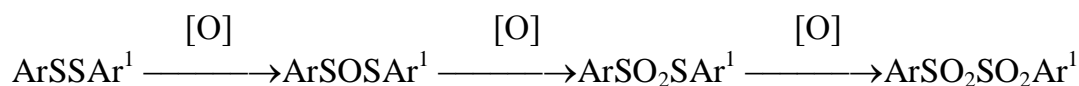
Для окиснення тіофенолу, 4-метилтіофенолу і 4-метокситіофенолу до відповідних тіосульфонатів описано використання нітрату срібла (AgNO_3) в присутності ефіратутрифториду бору ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) і алюмінію дигідрофосфату ($\text{Al}(\text{H}_2\text{PO}_4)_3$) як селективних та ефективних реагентів [1].

Запропоновано метод окиснення тіолів до тіосульфонатів 30% перекисом водню в ацетонітрилі з використанням каталізатора TiCl_4 при кімнатній температурі. Особливістю цього методу одержання є те, що з його допомогою можна окисляти кислоточутливі тіоли, такі як 2-(фуран-2-іл)метан тіол і отримати цільовий тіосульфонат з виходом 92%, при цьому фурильний фрагмент не піддається перетворенням як у випадку умов окисного хлорування [33].

Відомо, що окиснення асиметричних алкіларилових дисульфідів відбувається аналогічно окисненню асиметричних ароматичних дисульфідів [19,34-36] з утворенням суміші трьох тіосульфоестерів [27].

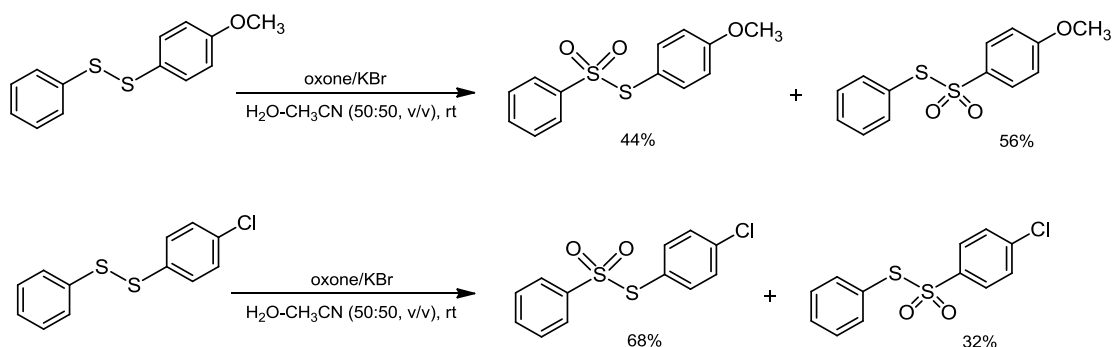


Окиснення асиметричних дисульфідів гідроген пероксидом дозволяє окрім тіосульфоестерів, одержати також естеритіосульфїнової кислоти та дисульфони [37-40].



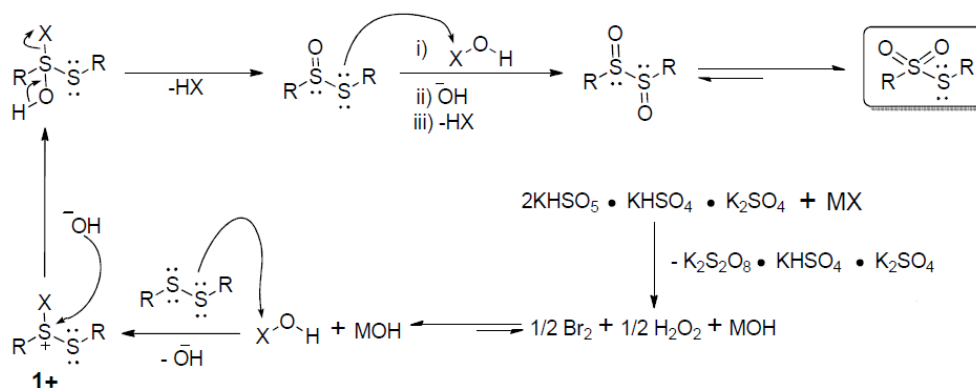
Асиметричні ароматичні дисульфїди окисляються по атому сульфуру, який знаходиться біля незаміщеного або менш заміщеного ядра. При цьому, як побічні продукти частково утворюються також тіосульфоестери з однаковими замісниками біля тіосульфогрупи [34].

Важливим напрямом отримання тіосульфонатів є синтез несиметричних похідних. Для окиснення аліфатичних та ароматичних дисульфідів, що містять електродонорні та електроноакцепторні групи, до відповідних тіосульфонатів описано використання оксону з натрій та калій галогенїдами (MX = KBr, KCl, NaBr та NaCl). Перевагами цієї методики отримання тіосульфонатів є м'які умови реакції, короткий час та уникнення використання токсичних та нестабільних реагентів [41].

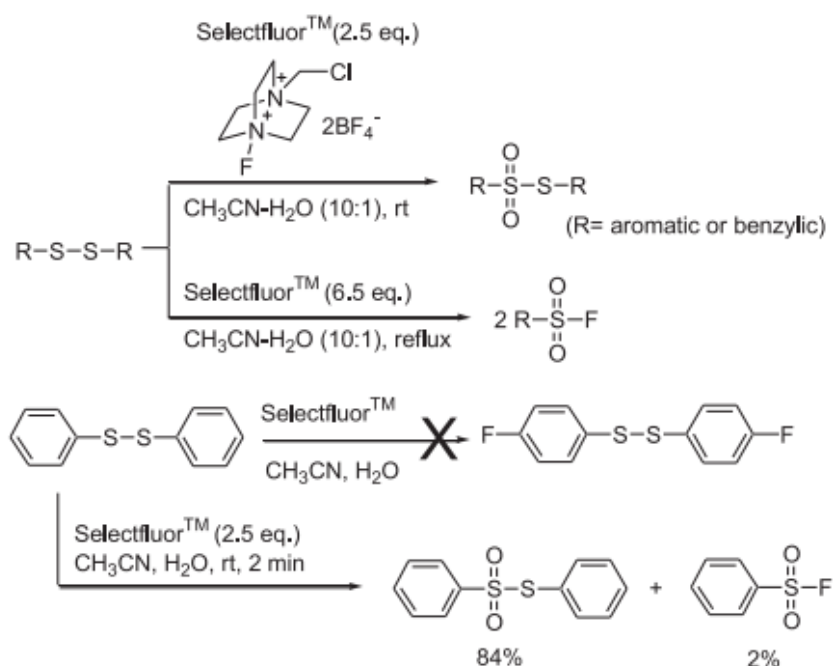


Автори представили можливий механїзм синтезу на основі контрольних експериментів і раніше запропонованого механїзму. Встановлено, що і сіль, і оксон відіграють важливу роль в утворенні тіосульфонатів. Відомо, що окислення галогенїд іона (X^-) оксоном веде до утворення молекулярного галогену (X_2), який

може реагувати або з гідроксильним іоном, або з водою із утворенням НОХ. Зрештою, НОХ буде реагувати з дисульфідом з утворенням катіоноактивного проміжного продукту з зарядом (1^+), що далі вступає в нуклеофільну атаку гідроксильного іона/води з отриманням тіосульфату.



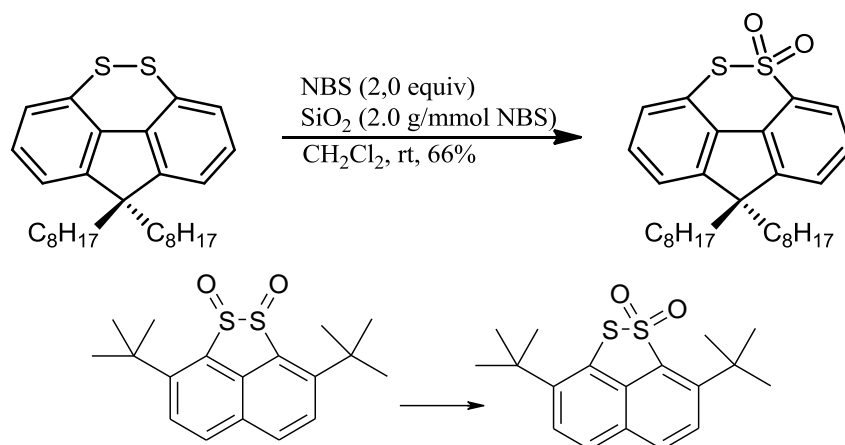
Іншим шляхом одержання тіосульфатів із дисульфідів є використання як окисника SelectfluorTM (1-хлорометил-4-флуоро-1,4-діазоніабіцикло [2.2.2]октан біс(тетрафлуороборат)). При проведенні реакції ароматичних дисульфідів з 2.5 екв. SelectfluorTM в системі розчинників ацетонітрил/вода (10:1) при кімнатній температурі отримано відповідні тіосульфати, а при взаємодії дисульфідів з 6.5 екв. SelectfluorTM при температурі кипіння розчинників виділено сульфонілфлуориди з високими виходами [42].



Варто зазначити, що визначальною в отриманні тіосульфонатів є кількість води у поєднанні з ацетонітрилом. Ні водний метанол, ні водний диметилформамід не дозволили досягти бажаних результатів [42].

Альтернативним окисником, який використовують для синтезу тіосульфонатів, є калійперманганат (KMnO_4), абсорбований на пентагідраті сульфату міді, як універсальний, ефективний і "зелений" окисник. Ініційований перманганатом калію окиснювальний процес належить до «зелених», оскільки діоксид марганцю (MnO_2), побічний продукт, що утворюється при відновленні KMnO_4 , можна легко виділити і згодом повторно використовувати. Реакцію окиснення проводили без розчинника, 15 хвилин з використанням мікрохвильового випромінювання, а для порівняння синтез провели при класичному нагріванні, що дозволило отримати тіосульфоестери з виходами 60-83% [43].

Метод окиснення дисульфідів використовується також для одержання циклічних естерів тіосульфоокислот [37,38, 44-49]. Крім того циклічні тіосульфоестери можна отримати з виходом 92% при нагріванні до 167°C циклічних дисульфоксидів в 1,3,5-триметилбензені та інертній атмосфері [50].

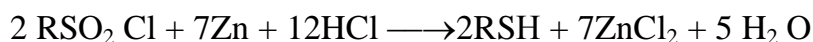
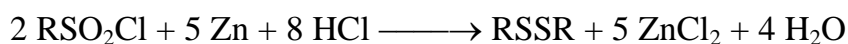
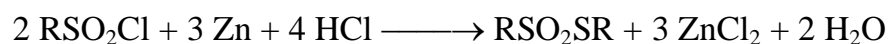


Одним із способів одержання S-естерів тіосульфоокислот є окиснення тіосульфінатів, зокрема асиметричної структури, натрій періодатом [27, 51], пероксикислотами, перекисом водню, киснем [37-39, 52-54], яке відбувається з утворенням суміші тіосульфоестерів різної будови.

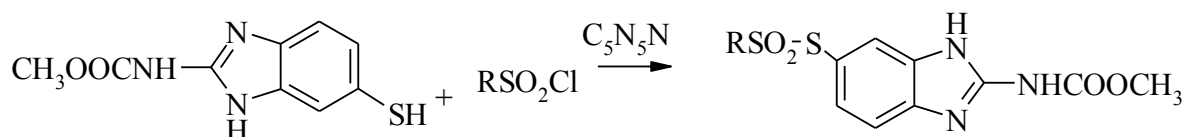


Важливими вихідними синтетичними еквівалентами для синтезу

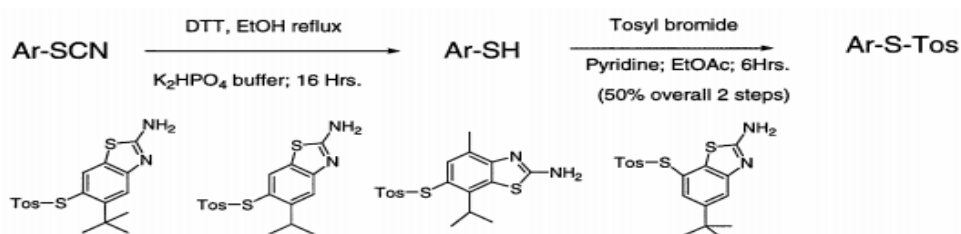
тіосульфоестерів є галогенангідриди сульфокислот, з яких у реакціях відновлення залежно від співвідношення реагентів отримують тіосульфоестери симетричної структури, сульфінати, дисульфіди або, навіть, тіоли:



Відновленням сульфохлоридів різними відновниками (калій йодидом в ацетоні у присутності піридину, магнієм в ізопропанолі, літійалюміній гідридом, цинком в хлоридній кислоті, цинковим порошком в етилацетаті в присутності ацетилхлориду, диметилгідразином) можна отримати тіосульфоестери з однаковими замісниками біля тіосульфогрупи [55-60]. Тіосульфоестери, в тому числі й гетероциклічні, отримують безпосередньою взаємодією галогенангідридів сульфокислот із тіолами (в присутності третинних амінів) та тіолятами лужних металів [55, 61-64].



Тіоціанати можна використати для перетворення у відповідні тіосульфонати у дві стадії, як видно з поданої нижче схеми: (I) перетворення тіоціанату у тіол дією дитіотреїтолом (DTT); (II) трансформація тіолу до відповідного тіосульфонату дією тозил броміду в присутності слабкої основи, до прикладу піридину. Під час другої стадії, хоч аміногрупа амінобензотіазолу не була захищена, утворення сульфонамідів на основі цього аміну не було відмічено [63].

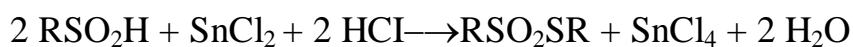


Цінними синтетичними еквівалентами для синтезу тіосульфоестерів є також сульфінкові кислоти та їх похідні. Зокрема, солі сульфінкових кислот можна отримати відновленням сульфохлоридів сульфітом натрію у лужному середовищі або

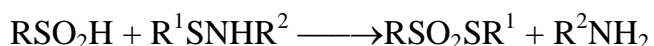
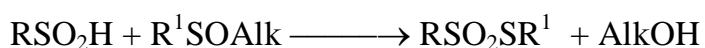
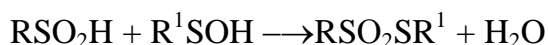
відновленням цинком в спиртовому середовищі. Оскільки сульфїнові кислоти є малостійкими сполуками здатними до диспропорціонування, з них навіть при кімнатній температурі можна отримати S-естери тіосульфокислот з однаковими замісниками біля Сульфуру різних ступенів окиснення [65,66] та побічного продукту відповідної сульфокислоти.



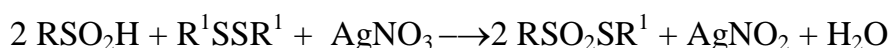
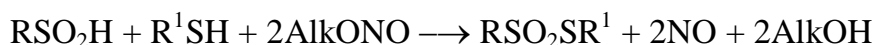
Повне перетворення сульфїнової кислоти у відповідний тіосульфонат відбувається в присутності відновників, таких як гідрохінон і пірокатехін [27,67], ферум (II) хлорид і станум (II) хлорид [68]



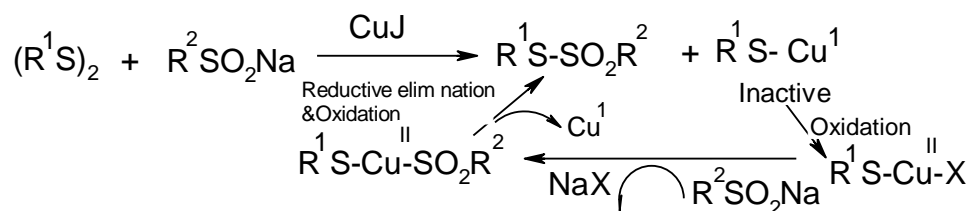
Продуктами взаємодії сульфїнових кислот з сульфєновими кислотами або їх похідних є також естери тіосульфокислот [34].



Естеритіосульфокислот з високими виходами отримують при взаємодії сульфїнових кислот або їх солей з тіолами або дисульфїдами у присутності окисників: алкілнітриту, аргентум нітрату, бром у [69,70], йоду, *bis*-(трифлюороацетокси)йодобензену [34,71-76].

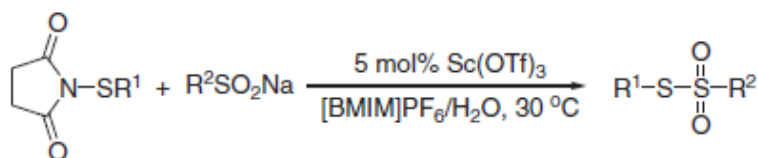


Крім того аліфатичні та ароматичні естери ароматичних та аліфатичних тіосульфокислот з хорошими виходами одержані при каталізованому купрум (I) галогенїдами сульфонїлюванні дисульфїдів сульфїнатом натрію на повітрі додаванням амінів 1,10-фенатролінгїдрату ($\text{Phen} \cdot \text{H}_2\text{O}$) або тетраметиленетилендіамїну (TMEDA). При цьому досягнуто вихід тіосульфонатів до 67-72%. Реакційну здатність мідного каталїзатора покращує амонїй тетраборфторид, вихід тіосульфоестерів підвищено до 83% [73].



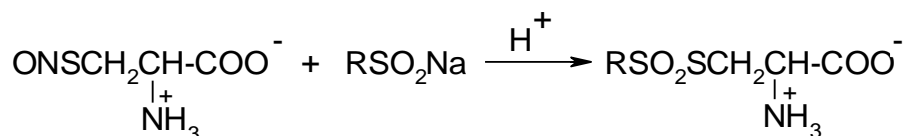
Препаративним методом одержання тіосульфоестерів є електроліз сульфінкових кислот або їх солей з дисульфідами або тіолами в присутності галогеніду металу [77].

Приклад Sc(OTf)₃-каталізованого сульфенілювання сульфінатів натрію з N-(органотіо)сукцинімідами в іонних рідинах і водних системах розчинників представлений китайськими дослідниками [78]. Цікавим є те, що ця система каталізаторів може бути легко відновлена після реакцій і може бути повторно використана без значної втрати каталітичної активності.

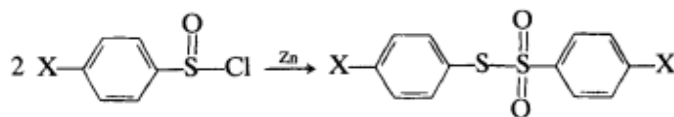


В даній публікації відзначено вплив природи та положення замісників на кінцевий вихід продуктів. Встановлено, що замісники в *пара*-положенні, а також електродонорні групи арилсульфінатів, дозволяють отримати тіосульфонати з вищими виходами, ніж коли замісники знаходяться в *орто*-положенні і використані арилсульфінати з електронодефіцитними групами. Симетричні тіосульфонати з високим виходом (82%) були також одержані за оптимізованою методикою для несиметричних тіосульфонатів.

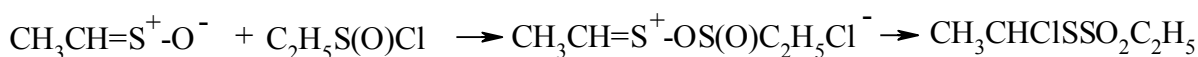
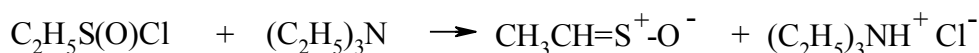
Естери тіосульфокислот з амінокислотними фрагментами одержують з нітросульфідів амінокислотта сульфінатів в кислому середовищі [79-80].



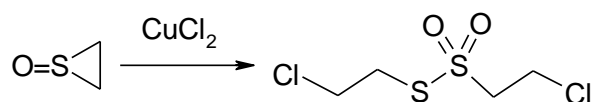
Із аліфатичних та ароматичних сульфініл хлоридів можна отримати симетричні тіосульфонати в бензені в присутності активованого цинку при температурі 6-8°C з високими виходами. Ця реакція є дуже чутлива до впливу розчинника і структурних ефектів замісників [81,82].



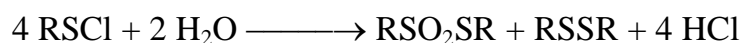
α -Хлоралкілові тіосульфоестери отримують взаємодією алкансульфінілхлоридів із триетиламіном [83].



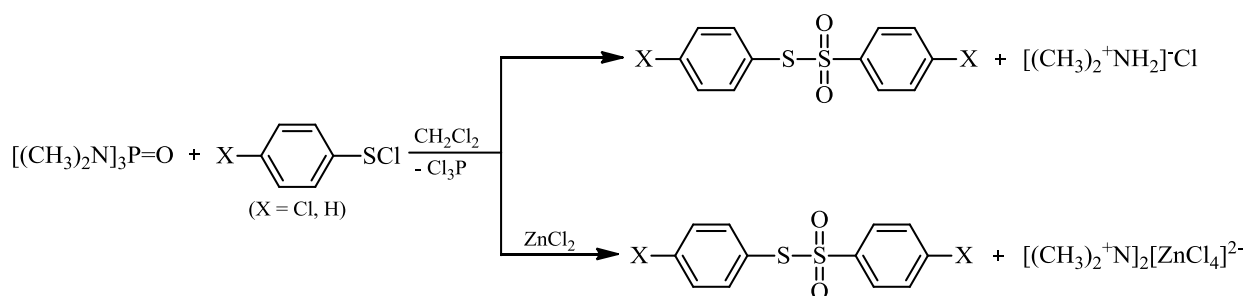
β -Хлоретилловий естер 2-хлоретантіосульфоїкислоти був одержаний із етиленсульфоксиду, при його взаємодії з купрум (II) хлоридом [84].



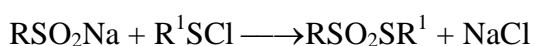
Крім того, тіосульфоестери є продуктами кислотного гідролізу сульфенхлоридів [85].



Встановлено, що гексаметилфосфортриамід (ГМФТА) в системах з аренсульфеніл хлоридами в хлористому метилени сприяє несиметричній окисній димеризації аренсульфенілхлоридів в тіосульфонати. Ця реакція включає перенос двох атомів Оксигену із молекул ГМФТА і димеризацію сульфеніл хлоридів. Така ж реакція відбувається в системі в присутності цинк хлориду в хлористому метилени. Проте, вихід тіосульфонату в цій реакції є нижчим [86].



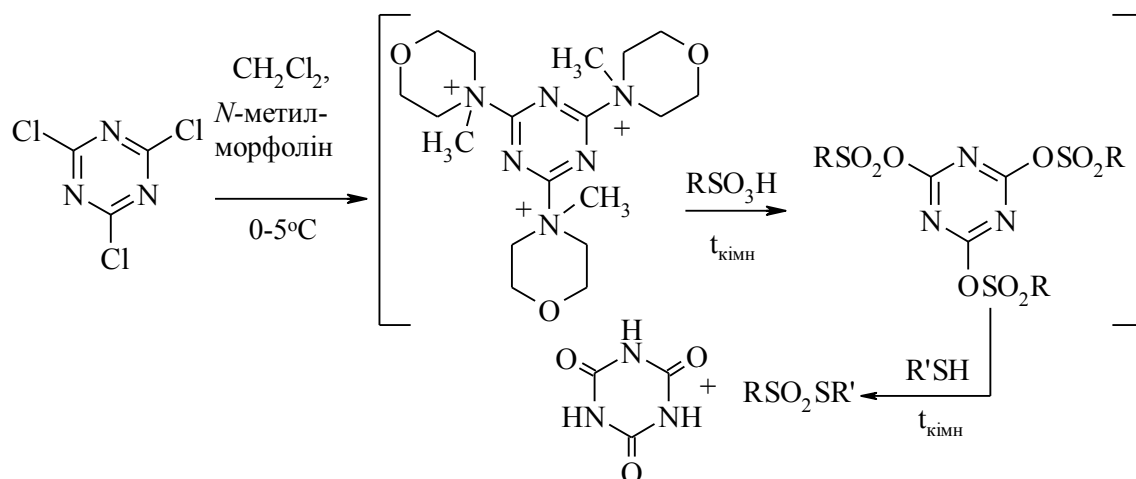
Для одержання деяких тіосульфоестерів, в тому числі ароматичних, морфолінових та трихлорметиллових естерів алкан- і арентіосульфоїкислот було використано взаємодію сульфенгалогенідів з сульфінновими кислотами та їх солями (Ag^+ , Zn^{2+} , Na^+) [85,87,88], або з арил сульфініл гідразином [89].



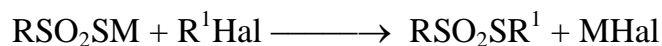
Наведені вище окисно-відновні реакції тіолів, дисульфідів, сульфохлоридів, сульфінілхлоридів, сульфенхлоридів, сульфінювих кислот придатні для одержання тіосульфоестерів симетричної будови. Тіосульфоестери одержанні окисленням несиметричних дисульфідів потребують спеціальної очистки, оскільки утворюється суміш тіосульфоестерів симетричної та несиметричної структур, розділення яких із суміші потребує спеціальних методів [52].

Альтернативним шляхом одержання несиметричних тіосульфонатів є реакції обміну тіосульфоестерів певної структури з сульфенамідами [90].

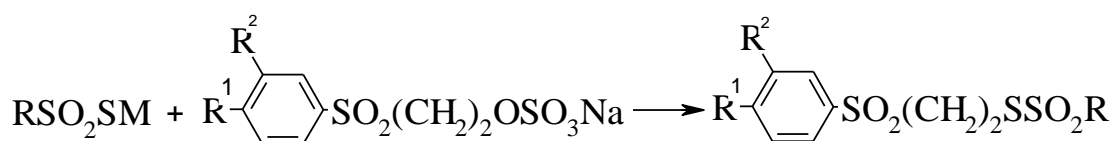
Використання ціанурхлориду дозволяє отримати естери тіосульфоокислот взаємодією сульфокислот з тіолами в присутності N-метилморфоліну [91].



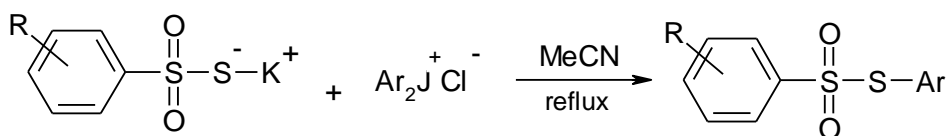
Найбільш поширеним методом синтезу алкілових, алкілфункціоналізованих, алкілароматичних та алкілгетероциклічних естерів тіосульфоокислот різної структури є алкілювання солей лужних металів цих тіосульфоокислот відповідними галогеналкілами, діалкілсульфатами, карбокси- та гідроксиалкілгалогенідами [92] арилалкілгалогенідами [47,93,94], гетерилалкілгалогенідами [95,96], а також галогенопохідними-*мано*- і *D*-глюкозо-піранози [47,97-102] в еквімолярних кількостях у водному ацетоні [61,103-114], ДМСО [95], ацетонітрилі, спирті, диметилформаміді та тетрагідрофурані при кімнатній температурі або при кип'ятінні [104, 108, 110, 115].



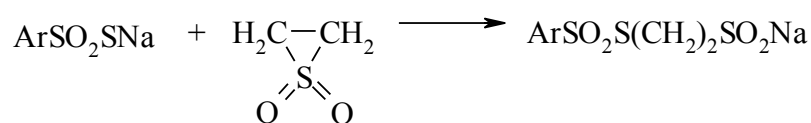
Як алкілюючі агенти для солей тіосульфокислот можуть бути використані натрієві солі 4-амінобензенсульфонілетил- та 4-метокси-3-амінобензен-сульфонілетилсульфокислот [116-118].



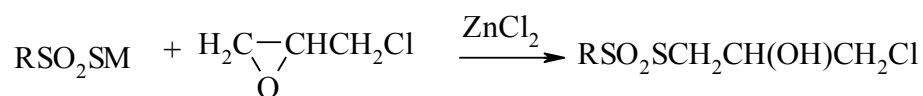
Окрім цього, одержання несиметричних S-арилтіосульфонатів можна здійснити взаємодією калієвих солей тіосульфокислот із диариліодонієвими солями, як з одними з найкращих реагентів для переносу катіону арилу [119].



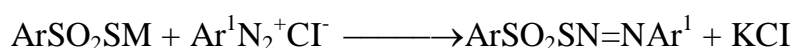
Функціоналізовані тіосульфоестери з високими виходами (78-88%) отримані взаємодією солей тіосульфокислот із 1,1-діокситіацклопропаном у метанолі [120].



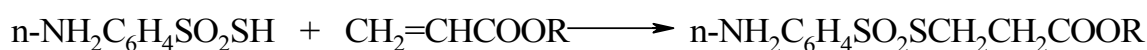
2-Гідроксиетиллові та 2-гідрокси-3-хлорпропілові S-естери тіосульфокислот одержані з достатньо високими виходами 56-84% алкілюванням солей тіосульфокислот окисом етилену, епіхлоргідрином, а також іншими оксиранами в присутності цинк хлориду в середовищі водного етанолу при кімнатній температурі [121].



Арилазоарентіосульфонати [122] є продуктами взаємодії солей арилендіазонію з солями тіосульфокислот.



Функціоналізовані тіосульфоестери є продуктами взаємодії тіосульфокислот з алкіловими естерами акрилової кислоти [123].



2-Піридинові тіосульфоестери одержують при опроміненні N-карбонат-2-

тіопіридину у присутності діоксину сульфуру [124].

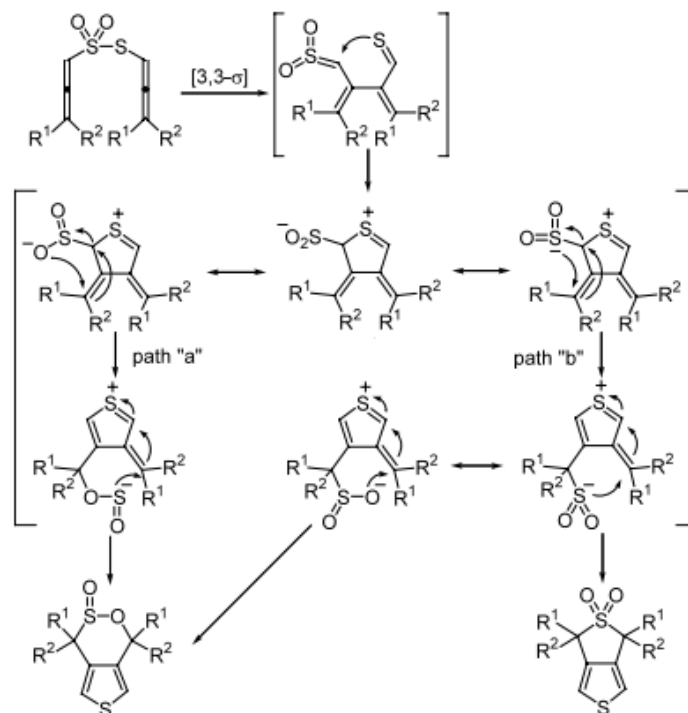
Розглянуті методи одержання естерів тіосульфокислот не завжди дозволяють досягти високих виходів і потребують часто використання мало доступних реагентів. Багато з них придатні лише для отримання окремих представників і не мають цінності як загальні препаративні способи. Тому, розробка препаративних методик синтезу невідомих симетричних та несиметричних тіосульфонатів є все ще актуальним питанням.

1.2. Властивості S-естерів тіосульфокислот

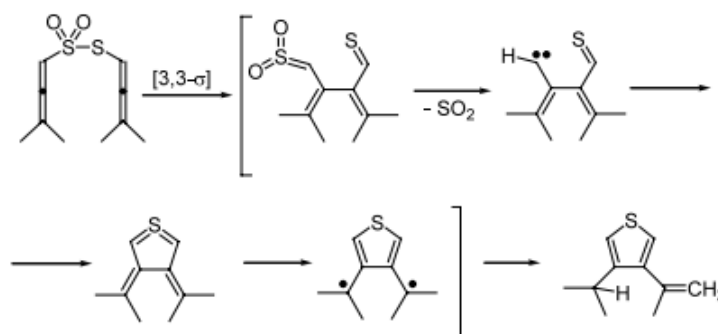
Тіосульфоестери – це сполуки у яких два різних або однакових фрагменти зв'язані тіосульфонатним містком. Їх будова підтверджена різними методами одержання даного класу сульфуровмісних сполук, фізико-хімічними дослідженнями та вивченням хімічних властивостей [125-129]. Вони є цінними реагентами, які можуть використовуватись для одержання сульфуровмісних органічних сполук [130-136].

Проведено детальний аналіз молекулярної та коливальної структури п'яти алкілалкантиосульфонатів. Ці сполуки були досліджені методом ІЧ-Фур'є спектроскопії в рідких розчинах, а отримані спектри порівнювали з коливальними переходами передбаченими квантово-хімічними розрахунками, враховуючи різноманітність молекулярних ротамерів [137].

Синтез та перегрупування *bis*-дизаміщених алленілтіосульфонатів, що були утворені диспропорціюванням відповідних алленсульфінових кислот, досліджувались ізраїльськими науковцями. Встановлено, що при нагріванні, ці сполуки неочікувано перегруповуються у суміш 1Н,3Н-тієно[3,4-d][1,2]оксатиін-3-оксид, 1Н,3Н-тієно[3,4-c]тіофен-2,2-диоксид та 3-алкіл-4-алкенілтіофен. Гіпотетичний механізм реакції, що включає послідовне сигматропне перегрупування і циклізацію, представлено на наступній схемі.



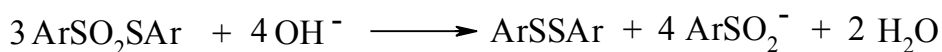
Шляхом вивільнення діоксиду сірки із сульфену утворюється карбен, який вступає в реакції сполучення з тіоальдегідним атомом Сульфуру з утворенням 3-ізопропіл-4-(проп-1-ен-2-іл)тіофену [138].



Оцінка термічної стабільності S-естерів тіосульфокислот проводилась тривалим термолізому полярних розчинниках, який показав, що їх розклад відбувається з гетеролітичним розривом зв'язків -C-SO₂- та -SO₂-S- і з виділенням сульфур (IV) оксиду [139].

Ряд робіт з вивчення властивостей тіосульфоестерів присвячені вивченню їх стабільності при різних рН середовища. Слід відзначити, що в нейтральному та кислому середовищах вони є стабільними [140,141], але гідролізують у лужному середовищі.

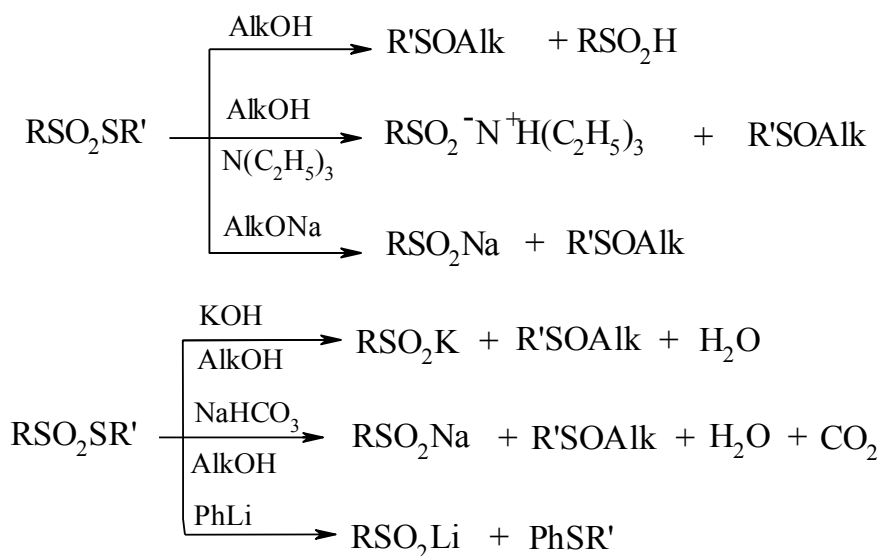
У більшості випадків перетворення естерів тіосульфокислот відносяться до реакцій нуклеофільного заміщення по сульфенільному атому сірки, що проходить з розривом -S-S- зв'язку і утворенням у лужному середовищі спочатку сульфінової та сульфенової кислот [116,142], які є малостійкими сполуками, що здатні вступати до подальших самовільних перетворень. Хоча процес лужного гідролізу є складним і багатостадійним, кінцевими продуктами гідролізу симетричних арилових естерів тіосульфокислот є сульфінова кислота та дисульфід [116, 110, 143].



Швидкість лужного гідролізу тіосульфоестерів, як показують кінетичні дослідження, описується рівнянням першого порядку за кожним реагентом [144] і вона набагато більша для PrSO_2SPr , ніж для PrSOSPr [145].

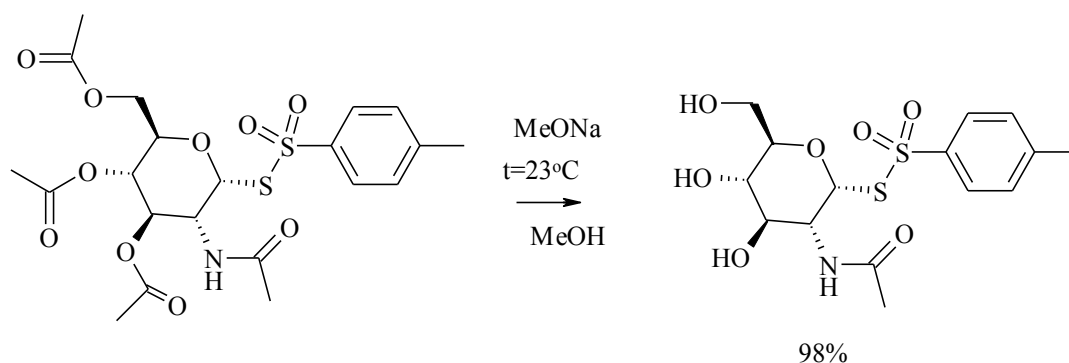
Ступінь перетворення тіосульфоестерів у реакціях із лужними реагентами, а відповідно швидкість гідролізу, залежить як від будови тіольного так і від будови сульфенільного фрагмента тіосульфоестерів [146,147].

Вагомий внесок у вивчення хімічних властивостей тіосульфоестерів зробив Б.Г. Болдирев з співробітниками. Ними досліджено реакції естерів тіосульфокислот із спиртами [148], алкоголями [149], калій гідроксидом або натрій гідрокарбонатом в спиртах [34], а також з алкіл- та феніллітієм [150].

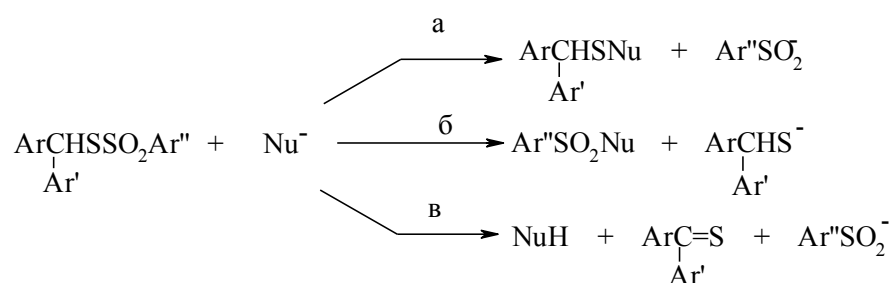


Проте, в літературі є також описані випадки взаємодії тіосульфоестерів з алкоголями натрію за умов, які забезпечують збереження тіоестерної групи і

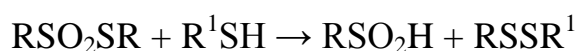
перебіг реакції за іншими функціональними групами наявними в структурі [53].



Тіосульфоестери із об'ємними замісниками біля тіольного сульфуру взаємодіють з нуклеофільними реагентами за наступними можливими шляхами [151].



Тіосульфоестери легко реагують із тіолами з утворенням сульфінових кислот і дисульфідів (реакція Смайльса-Гібсона) [152-158].



Швидкість реакції тіосульфоестерів з тіолами зростає у протонних розчинниках, а також у присутності основ, завдяки утворенню сульфінатів, що забезпечує незворотність процесу [34].

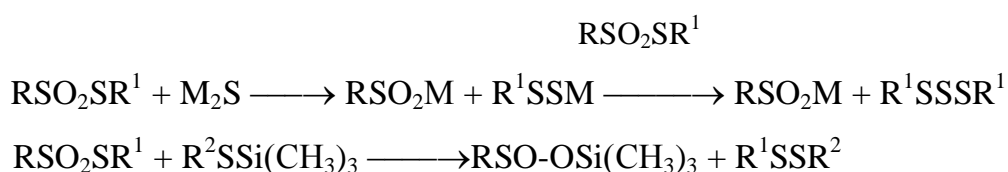
У випадку циклічних тіосульфоестерів реакція Смайльса-Гібсона відбувається із розкриттям циклу і утворенням відповідного дисульфиду [158].

Враховуючи високу селективність реакції тіосульфонатів з тіолами її використовують для визначення титрометричним і хроматографічним методами як тіолів так і тіосульфонатів [159].

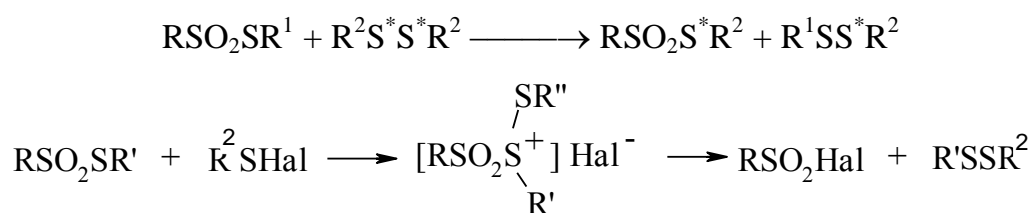
Естери тіосульфоєкислот виступають в ролі тіолспецифічних реагентів, до прикладу, при визначенні позаклітинного домену рецептора ацетилхоліну, що замінили на цистеїн і визначали ступінь модифікації 2-аміноетилметан тіосульфонатом [160,161]. Для підтвердження ролі цистеїну в H_2O_2 -індукованому потенціюванні струму P2X2aR, сім'ї АТФ-залежних каналів двох трансмембранних

доменів, було хімічно модифіковано цистеїнові рецептори за допомогою мембранопроникного метилметантіосульфонату (ММТС), оскільки цей реагент має надзвичайно високу реакційну здатність до тіолових груп і веде до утворення алкілтіосульфонатних цистеїнів в нормальних фізіологічних умовах. Обробка ММТС-ом також усуває викликане ртуттю потенціювання [162].

Тіосульфоестери легко взаємодіють із сульфідами, зокрема з калій або натрій сульфідом при кімнатній температурі, утворюючи симетричні трисульфіди з високими виходами [163], а також з фенілтіотриметилсиланом, утворюючи асиметричні дисульфіди з виходами 71-78% [164,165].



Як метод одержання асиметричних дисульфідів тіосульфоестери використовують для взаємодії з симетричними дисульфідами (метод мічених атомів) та сульфенгалогенідами [166].

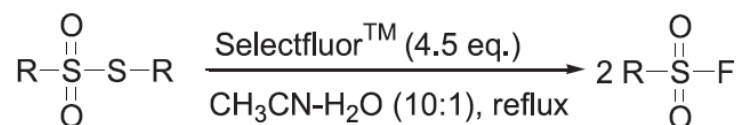


Тіосульфоестери аналогічно до дисульфідів, можуть брати участь у реакціях передачі та обриву макромолекулярних ланцюгів [167].

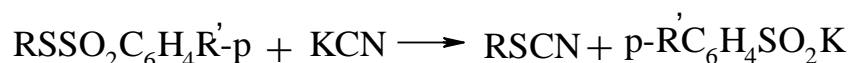
Тіосульфонати використовують для захисту тіольних груп в пептидному лігуванні за тіоестерним методом. Він був використаний в хімічних перетвореннях білка і включений для кількісного відновлення цистеїну в амінокислотному аналізі протеїнів. Цей тіосульфонат може бути введений у вільну $-\text{SH}$ на пептиді простим змішуванням пептиду та натрію тетратіонату ($\text{Na}_2\text{S}_4\text{O}_6$) в розчиннику, який потім можна зняти дією дитіотреїтолом (DTT). Завдяки використанню тіосульфонату можна отримати більший поліпептид уникаючи обмеження до послідовності амінокислот [168].

Тіосульфонати можуть виступати вихідними реагентами для одержання сульфонілфлуоридів. Для цього на відповідний тіосульфонат діють надлишком у 4.5

екв. Selectfluor™ водного ацетонітрилу. Ці реакції є кращими серед існуючих методів для отримання сульфонілфлуоридів завдяки тому, що експериментальна методика є досить простою і не вимагає жорстких безводних умов [42].

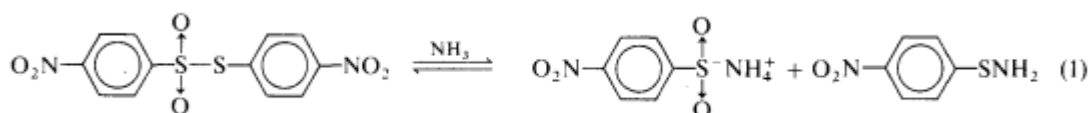


Змішавши та підігрівши відповідну тіосульфонатну похідну з ціанідом калію в твердому стані отримали різні заміщені тіоціанати з хорошими виходами [169].



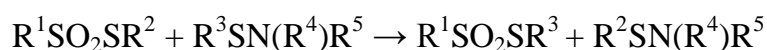
Наукова група Б.Г. Болдирева досліджувала взаємодію тіосульфоестерів з рідким аміаком [170], первинними та вторинними амінами, гідрaziном, гуанідином [170] і сульфенамідами [171].

Ними встановлено, що при дії зрідженого амоніаку на тіосульфоестери залежно від часу, температури, співвідношення реагентів утворюються різні кількості (R-S)₂, R-S-NH₂, RSO₂NH₄, RSR, RSO₂SNH₄, RSH, але первинними продуктами взаємодії є сульфенамід і амонійна сіль сульфінової кислоти [170].



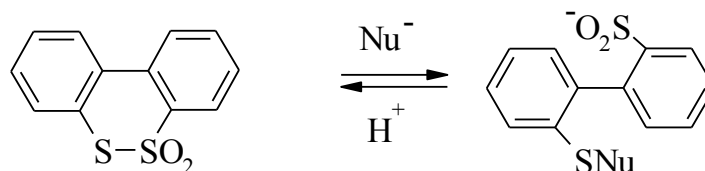
З первинними та вторинними амінами, гідрaziном та гуанідином S-естери тіосульфоокислот реагують аналогічно, при цьому естери алкантіосульфоокислот взаємодіють з амінами значно швидше, ніж їх ароматичні аналоги [171].

Взаємодія тіосульфоестерів з сульфенамідами відбувається лише при високій реакційній здатності вихідних тіосульфоестерів та високій нуклеофільності амідів, яка повинна бути вищою за нуклеофільність кінцевих продуктів [171].

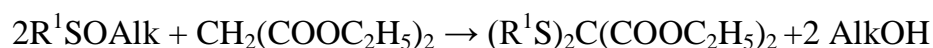
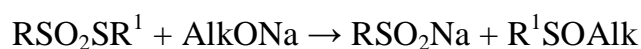


Встановлено, що швидкість нуклеофільного заміщення біля сульфонільного атома сульфуру на декілька порядків нижча за швидкість заміщення біля сульфенільного атома [172], вона залежить від будови тіосульфоестеру і природи нуклеофілу [134,169,173-175].

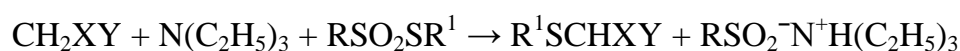
Циклічні тіосульфоестери у водному діоксані реагують з нуклеофілами в 2,5-8 разів повільніше, ніж ациклічні тіосульфоестери. З метокси-, тіолат-, ціанід- чи сульфідіонами вони утворюють продукти заміщення з відкритим кільцем, які при підкисленні кінцевого розчину рециклізуються у циклічні тіосульфонати [175].



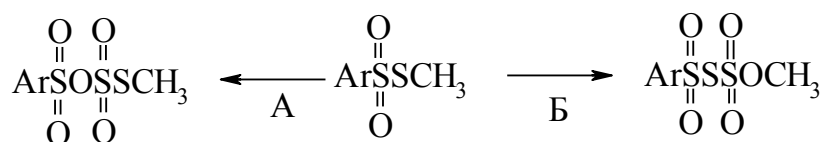
Тіосульфоестери реагують із сполуками, які містять активні метиленові групи [176-178]. В присутності основних реагентів [63] в ДМФА або у спирті [177] вище вказана взаємодія відбувається через проміжну стадію утворення естерів сульфенових кислот. Якщо утворений естер сульфенової кислоти стійкий, то при кімнатній температурі реакція закінчується на першій стадії.



Взаємодія тіосульфоестерів з сполуками, які містять активні метиленові групи у бензені в присутності триетиламіну відбувається через проміжні карбаніони з утворенням тіопохідних метиленових компонентів та сульфінових солей триетиламіну [179].

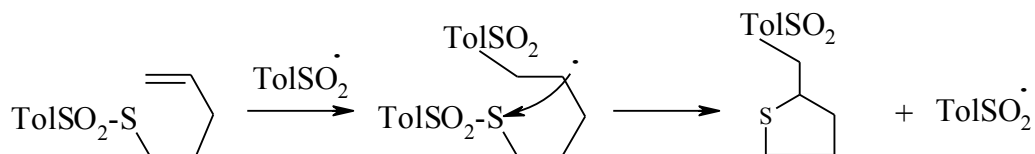


Тіосульфоестери реагують з сульфур (VI) оксидом за двома можливими шляхами. В інертних розчинниках взаємодія відбувається швидко з селективним розривом -S-S- зв'язку (шлях А). У полярних розчинниках зафіксований переважаючий розрив -S-C- зв'язку (шлях Б) [180].

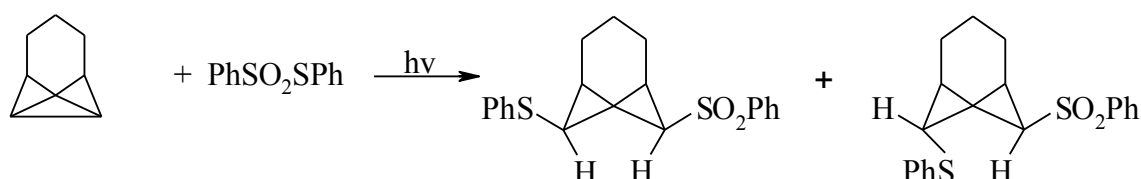


Естери тіосульфоокислот вступають в реакції, які відбуваються за радикальним механізмом [181-183]. Зокрема, при взаємодії 5-пропенового естеру толуентіосульфоокислоти із толуенсульфінновими радикалами утворюються

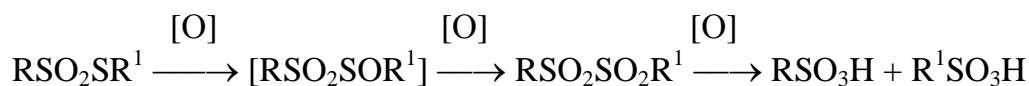
тетрагідротіофенове похідне толуенсульфону [181].



Тіосульфоестери можуть бути використані для ініційованого УФ-світлом сульфонілювання поліциклічних сполук, зокрема трицикло [4.1.0.0^{2,7}]гептану та його похідних [184,185].

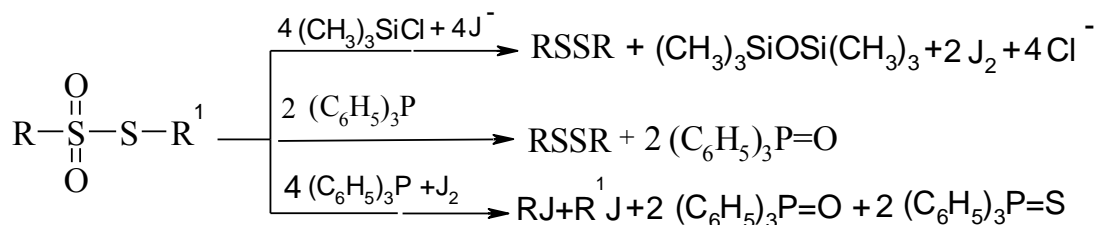


Тіосульфоестери дією різних окисників окисляються до α -дисульфону [27,186], що відбувається через проміжне утворення сульфінілсульфонату [186].



При фотолізі ($\lambda < 320\text{nm}$) S-метилметантіосульфонату в атмосфері кисню в результаті окиснення утворюються сульфатна, метанова та метансульфоокислоти, а при фотолізі тіосульфоестерів в атмосфері азоту відбувається розклад з отриманням дисульфідів, сульфінаної та сульфоокислот [187-188].

Тіосульфоестери відновлюються до дисульфідів йодідами металів у присутності триметилхлоросилану [189], кількісно до дисульфідів трифенілфосфінами [190], а при відновлення трифенілфосфіном у присутності йоду виділені алкілйодиди [191].



Циклічні сульфідів є продуктами електровідновлення каталізованого нікелевим комплексом деяких тіосульфоестерів [192]. 3-Норцефалоспорин також є продуктом відновлення $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{SnH}/\text{CuCl}$ ("купрум гідридом") відповідних тіосульфоестерів [193,194].

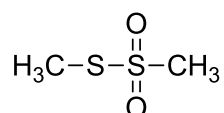
Естери тіосульфокислот з ненасиченими фрагментами в арилсульфонільному фрагменті здатні вступати в реакцією кополімеризації з вініловими мономерами утворюючи біологічно активні полімери [195-197].

Таким чином, проведений огляд наукових праць присвячених вивченню властивостей тіосульфоестерів вказує на високу реакційну здатність тіосульфоестерів до різноманітних реагентів та на їх цінність як сульфенілюючих реагентів, внаслідок більшої їх стабільності і доступності у порівнянні із сульфенілгалогенідами.

1.3. Перспективи застосування S-естерів тіосульфокислот як цінних біологічно активних сполук

Дослідженню біологічних властивостей естерів тіосульфокислот приділяли увагу науковці ще у 60-ті роки минулого століття, описано протипухлинну активність [198]. Також тіосульфонати беруть участь у біологічних процесах організму [199].

Природними джерелами естерів тіосульфокислот є рослини роду *Allium*, зокрема ріпчата цибуля (*Allium cepa* L.) і часник (*Allium sativum* L.), а також цвітна капуста і деякі морські водорості. Так, з цвітної капусти (*Brassicaoleracea*L. var. *botrytis*) було виділено S-метилметантіосульфонат (ММТС),



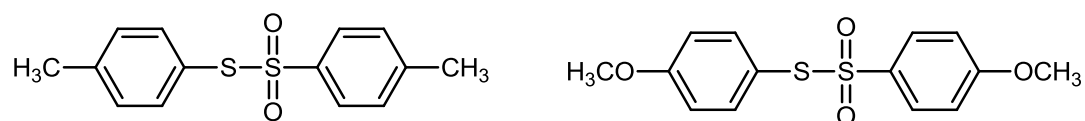
що проявляє антимуtagenну активність [200]. Також його виявлено у гомогенатах родин хрестоцвітих та лілійних, і утворюється він з прекурсору, S-метил-L-цистеїнсульфоксиду, шляхом пошкодження рослинних тканин. Пошкодження може викликати C-S ліаза, що перетворює S-метил-L-цистеїнсульфоксид у S-метилметантіосульфонат. Кількість утвореного ММТС зумовлена величиною рН для C-S ліаз, а не вмістом попередника у гомогенаті тканин [201]. Вплив ММТС на розвиток диетилнітрозамін-залежного та фенобарбітал-залежного гепатокарциногенезу досліджено спочатку на щурах, а потім антиоксидантну активність проти ліпідної пероксидації ММТС підтверджено у тестах на еритроцитах кролів або гепатоцитах щурів. Ці результати дозволяють розглядати ММТС як перспективний хіміопрфілактичний агент при неоплазії печінки [202].

У 1971 р. науковці встановили, що тіосульфати є ефективними антидотами при отруєннях ціанідами. Вони виявили, що прості тіоли каталізують перенос атому Сульфуру з тіосульфату на ціанід через утворення персульфідного інтермедіату. Кінетичний аналіз механізмів реакцій переносу, каналізованих роданазою та тіолом, дозволив провести порівняльну оцінку констант швидкостей розщеплення S-S зв'язку двох схожих аліфатичних тіосульфонатах [199].

Петріковікс та ін. відзначили багато переваг синтетичних органічних тіосульфатів як донорів сірки у порівнянні з неорганічними: висока реакційна здатність та ліпофільність і високий антидотний захист при ціанідних отруєннях застосовуючи їх окремо або в комбінації з нітритом натрію. Незважаючи на те, що резус-вмісні носії клітин з тіосульфатом були ефективні, але є деякі обмеження з системами через обмежені можливості проникнення клітин тіосульфату і гальмування продукту, викликаного накопиченням неорганічного сульфіту. Реакційна здатність *in vitro* донора сірки бутантіосульфату була приблизно втричі вища, ніж неорганічного тіосульфату [203,204].

Відомими є дослідження, у яких солі тіосульфокислот проявили себе як речовини з яскраво вираженими біологічними властивостями, зокрема синтетично одержані тіосульфати показали антибактеріальну активність щодо *Staphylococcus aureus* та протигрибкову – щодо *Candida utilis*. Більше того, синтетичні алкіл тіосульфати мають антиоксидантну дію, а також запобігають агрегації тромбоцитів, що індукована колагеном у щурів [205].

Інша наукова група займалась вивченням інсектицидної активності синтезованих ними тіосульфатних похідних. Встановлено, що *n*-толіл-*n*-толуолтіосульфат та *p*-метоксибензеновий естер-*n*-метоксибензентіосульфокислоти є токсичними для личинок *A. kuehniella* [1].



Дослідження впливу виділеного з часнику, пропілпропантіосульфату, на зростаючих бройлерах показало, що вони модулюють складу кишкової мікробіоти і

підвищують засвоюваність поживних речовин у птиці [206]. Окрім цього, вивчено вплив даного тіосульфонатного похідного на ентеропатогени бройлерів, а саме на підвиди *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens* та *Escherichia coli* [11].

Виявлено, що рослини роду *Allium* мають специфічний тип пігментації, що спостерігається під час обробки часнику та цибулі. Пігментацію роду *Allium* було добре вивчено. Зелене і рожеве забарвлення з'являються в часнику і цибулі, відповідно [207,208]. Зелена пігментація часнику з'являється в результаті комбінації синього (590 нм) і жовтого (440 нм) пігментів [209,210]. Також проведено дослідження того, як цистеїн реагує з тіосульфінатами отриманими з часнику утворюючи синьо-зелений пігмент [211]. Представники роду *Allium*, окрім *Allium giganteum*, беруть участь у загальному механізмі пігментації, що включає в себе ряд ферментативних і неферментативних реакцій. Першою стадією є надзвичайно швидка ферментативна реакція, в той час як другий етап є дуже повільним без ферментативної реакції [212,213]. 1-Пропенілвмісні тіосульфінати досліджували як пігменти ще у 60-і роки минулого століття [214]. Але тільки недавно було запропоновано детальний механізм реакції [215].

Встановлено, що похідні пропан тіосульфонату, які були виділені із часнику, є ефективними *in vivo* проти ентеропатогену бройлерів і покращують гістологічну будову та продуктивні параметри бройлерів [11].

Антимікробні властивості метилових та етилових естерів тіосульфокислот та їх комбінації з рамноліпідними біосурфактантами охарактеризовано з огляду на їх можливість руйнувати нормальні фізіологічні функції живих збудників. Бактерицидні і фунгіцидні активності перелічених естерів та їх поєднання з рамноліпідами продемонстровано на штамах *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Alcaligenes faecalis*, and *Rhizopus nigricans* [4].

1.4. Біологічна активність гетероциклічних нітрогеновмісних сполук (похідних хіназоліну, хіноліну, піримідину)

Хіназоліни, хіноліни, піримідини та їх похідні є важливими нітрогеновмісними гетероциклічними системами, які використовують як структурні фрагменти для

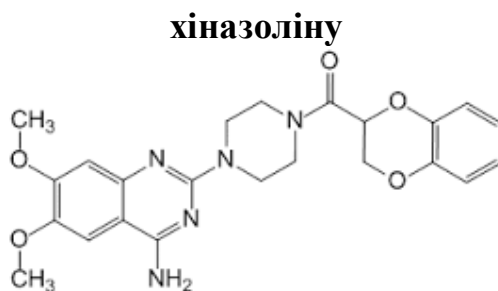
отримання фармакологічно активних сполук. Серед цих похідних відомими є сполуки з антипротозойною [216,217], антибактеріальною та антиоксидантною [218-220] активностями, також деякі похідні проявляють інгібуючу дію на епідермальний фактор росту [221,222], що свідчить про їх вплив на злоякісні пухлини [220,223].

Нітрогеновмісні продукти особливо цінні в синтезі діючих речовин лікарських засобів, що застосовують для лікування та профілактики захворювань різної етіології. Розглянемо детальніше кожен клас сполук для виявлення їх характерних особливостей практичного застосування. Увагу зосереджено на біологічних властивостях цих молекул, як перспективних «будівельних» блоків для створення нових, раніше не досліджених тіосульфатних похідних.

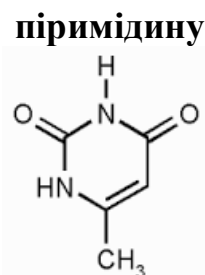
Як приклад, нижче представлено лікарські препарати, що мають у своєму складі хіноліновий, хіназоліновий та піримідиновий фрагменти.



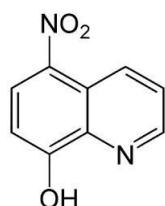
Хінофуцин
(антипротозойний засіб)



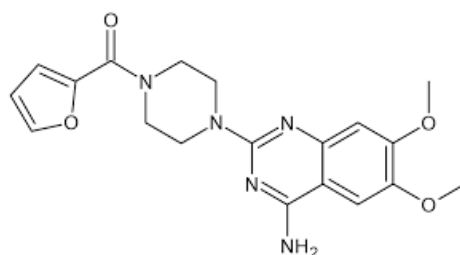
Доксазозин
(антигіпертензивний засіб)



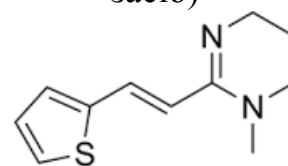
Метилурацил
(протизапальний засіб)



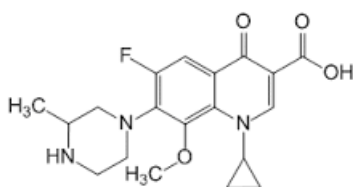
Нітроксолін
(антибактеріальний засіб)



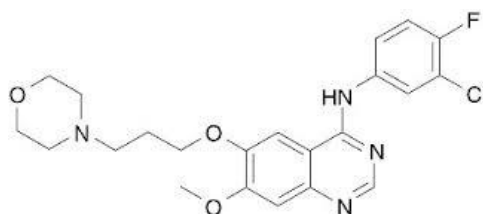
Празозин
(антигіпертензивний засіб)



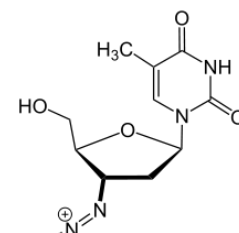
Пірантел
(антигельмінтний засіб)



Гатифлоксацин
(антибактеріальний засіб)



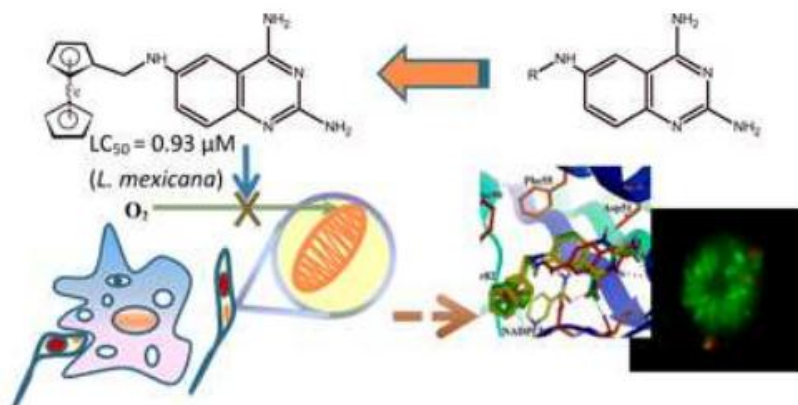
Гефітініб
(протираковий засіб)



Азидотимідин
(антиретровірусний засіб)

В медицині похідні хіназоліну використовують у різних сферах як протималарійні агенти та при лікуванні злоякісних пухлин. Хіназоліндіони проявляють активність щодо лейкемії у мишей, що зростає при димеризації [224]. Встановлено, що похідні камфорої кислоти з хіназолін-4-оновим фрагментом мають гіпоглікемічну активність [225]. Вчені із Запорізького державного медичного університету виявили протипухлинну активність та цитотоксичність похідних хіназоліну та конденсованих їх аналогів [226].

Беручи до уваги антипаразитарні властивості нітрогеновмісних сполук, варто відзначити лейшманіцидну активність хіназолінового похідного. Результати дослідження показали кілька механізмів дії, що є одними із значних переваг цієї молекули, тому що вони можуть знижувати ймовірність розвитку резистентності у паразитів. Цікавим є той факт, що антипаразитарний ефект великою мірою залежить від наявності фероценової групи. Цей фрагмент надає молекулі особливих характеристик, в основному в результаті присутності атому заліза, що легко окислюється [216].



Вивченню існуючих лікарських засобів на основі хіназоліну присвячено ряд публікацій, в яких висвітлено методи синтезу, шляхи їх застосування у різних галузях медицини. Зокрема перспективними є подальші дослідження похідних хіназоліну як протисудомних субстанцій.

Активність цих сполук як протитуберкульозних, антибактеріальних та антифунгіцидних засобів надає можливість пошуку нових ефективніших агентів у порівнянні з існуючими, до яких вже розвинулась резистентність. Похідні хіназоліну проявляють значну противірусну та протипухлинну активності.

Досліджуючи в подальшому продукти взаємодії цього біологічно активного фрагменту з різними сульфовмісними компонентами можна виявити нові сполуки з фармацевтично значущими властивостями.

Сполуки, що містять фрагмент хіноліну, були виділені з рослин у вигляді алкалоїду хініну, що проявляє антибактеріальну, жарознижувачу, протималарійну, обезболюючу та протизапальну активності [227-229]. Хінозол, нітроксолін, ентеросептол є антисептиками при інфекційних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. З катіонами багатьох металів (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} і т. д.) хінозол здатний утворювати нерозчинні координаційні комплекси - хелати, що лежить в основі його застосування в медицині. Можливі шляхи синтезу хінолінів і встановлена, рядом проведених досліджень, їх біологічна дія викладено у оглядовій статті [230].

Піримідин-вмісні біологічно активні сполуки також займають чільне місце у органічній та медичній хімії. Похідні барбітурової кислоти широко використовують як снодійні та протисудомні засоби [231]. Речовини, що містять піримідиновий цикл, широко поширені в природі, оскільки беруть участь у багатьох важливих біологічних процесах, зокрема входять в склад нуклеотидів. Окрім цього, цей цикл є фрагментом деяких вітамінів групи В, а саме B_1 , коферментів та антибіотиків. Вивчення властивостей нових похідних конденсованих нітрогеновмісних сполук з піримідиновим фрагментом є важливим з метою створення на їх основі ефективних протимікробних засобів для профілактики та лікування інфекційних ускладнень [232,233].

Підсумовуючи все вище сказане, можна стверджувати про постійний інтерес до синтезу нових естерів тіосульфокислот, що викликаний високою протимікробною активністю, широким спектром антибактеріальної дії, а також високою реакційною здатністю естерів тіосульфокислот, що зумовлено їх структурною будовою. Можливість змінювати нітрогеновмісні замісники дозволяє одержувати сполуки з різноманітними властивостями, що є цікавими об'єктами для подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-АЦИЛАМІНОМЕТИЛБЕНЗЕН- ТА 4-АМІНОМЕТИЛБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТ

Одним із напрямків пошуку ефективних біологічно активних сполук для створення нових субстанцій лікарських, ветеринарних засобів і пестицидів є цілеспрямований синтез з врахуванням фармакологічних властивостей вже відомих активних речовин.

В цьому аспекті досліджень перспективним є синтез S-естерів 4-ациламіно- та 4-амінометилбензентіосульфокислот, оскільки вони є найближчими структурними аналогами S-естерів 4-ациламіно- та 4-амінобензентіосульфокислот – сполук з вираженою протимікробною активністю та низькою токсичністю [4, 234-236].

Варто зазначити, що деацилювання аміногрупи 4-ациламінобензентіосульфоестерів веде до різкого підвищення їх протимікробної дії. Деякі тіосульфанілати за своїми протимікробними властивостями не поступаються високоактивним S-алкіловим естерам алкантіосульфокислот [237]. Можливо, це можна пояснити здатністю алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти не тільки блокуванням SH- і NH₂-вмісні ферменти, білки, але й, очевидно, проявляти властивості антагоністів *n*-амінобензойної кислоти, аналогічно сульфаніламідам.

Перспективність введення метиленового містка між бензеновим і амінним фрагментами вище згаданих тіосульфоестерів можна простежити за аналогією щодо впливу метиленової групи в антибактеріальному препараті широкого спектру дії — Мафенід (діюча субстанція — 4-амінометилбензенсульфамід) у порівнянні з білим стрептоцидом та іншими відомими сульфаніламідними препаратами.

Зокрема, Мафенід, на відміну від останніх, є ефективний щодо анаеробних бактерій збудників газової гангрені, а це відкриває нові можливості до використання (мафенід ацетат застосовують при лікуванні інфікованих опіків, гнійних ран, пролежнів, трофічних язв) [238].

Додатковим підтвердженням доцільності поєднання в одній структурі метиленамінного та тіосульфонатного фрагментів для пошуку ефективних по відношенню до грамнегативних бактерій субстанцій є нещодавно виявлена здатність етилового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти пригнічувати ріст бактерій роду *Pseudomonas* (в тому числі й гнійних бактерій вказаного роду) - збудників небезпечних хворіб, які часто є резистентними до існуючих антибактеріальних препаратів.

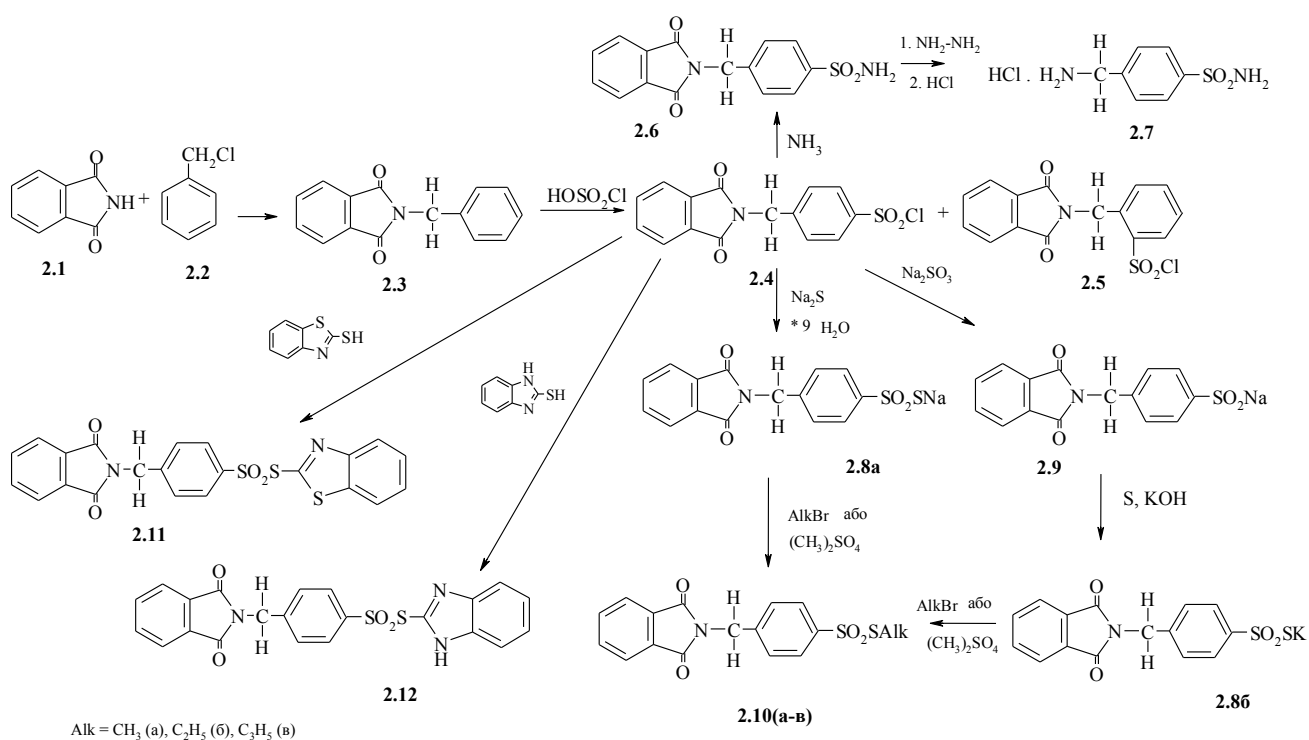
Ацилювання аміногрупи сульфаніламідних препаратів інколи приводить до повної втрати їх антимікробної активності. Проте, в деяких випадках, як наприклад у фталазолі, власне ацилювання аміногрупи забезпечує стабільність субстанції при доставці її до місця призначення [238].

З метою пошуку нових перспективних антимікробних субстанцій, що діють як на грампозитивні так і на грамнегативні бактерії та проведення порівняльних досліджень з встановлення закономірностей «будова-біологічна активність» тіосульфонатів залежно від наявності у їх структурі ациламінно-, ациламінометильного-, амінного- та амінометильного фрагментів, актуальним є синтез невідомих раніше S-естерів 4-ацилметилбензен- і 4-амінометилбензентіосульфокислот.

Беручи до уваги зазначене вище, об'єктами наших досліджень були S-естери 4-фталалідометил-, 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]-, 4-ацетиламінометил-, а також 4-амінометилбензентіосульфокислот.

2.1. Синтез S-естерів 4-фталалідометилбензентіосульфокислоти

Синтез S-естерів 4-фталалідометилбензентіосульфокислоти здійснено з бензилфталалідом за наступною схемою перетворень :



Вихідний фталімід **2.1** одержували за відомою методикою нагріванням фталевого ангідриду з водним розчином аміаку. В свою чергу бензилфталімід **2.3** синтезували взаємодією фталімиду **2.1** з бензилхлоридом **2.2** в присутності безводного калій карбонату при нагріванні до 180°C [239].

Відомості про хлорсульфування бензилфталімиду в літературі є дуже обмеженими [240], а саме проведення реакції відбувалось при температурі 10°C з наступним прогріванням реакційної маси 1 годину при $55\text{-}60^\circ\text{C}$. При розкладі реакційної маси утворюється вязка маса, яку розчиняли в хлороформі, потім з висушеного концентрованого хлороформного розчину висаджували 4-фталімідометилбензенсульфохлорид петролейним етером, подальші дослідження фільтрату не проводились.

З огляду на це, можна передбачити що хлорсульфування бензилфталімиду **2.3**, очевидно, відбувається з утворенням двох ізомерних сульфохлоридів, тому нами проведено подальші дослідження реакції хлорсульфування бензилфталімиду **2.3**. Зокрема, реакцію проводили використовуючи п'ятикратний надлишок хлорсульфонової кислоти спочатку при охолодженні ($0\text{-}5^\circ\text{C}$) та подальшим прогріванням реакційної маси при температурі $65\text{-}70^\circ\text{C}$ протягом двох годин.

Продукт хлорсульфування при розкладі сульфомаси на суміш води з льодом виділено у вигляді липкуватого білого осаду.

В ході досліджень встановлено, що хлорсульфування бензилфталіміду **2.3** хлорсульфоною кислотою відбувається з утворенням суміші *пара*- та *орто*-сульфохлоридів, які було розділено завдяки їх різній розчинності в тетрахлорметані. В індивідуальному вигляді *пара*- та *орто*-сульфохлориди виділено у співвідношенні 6:1. Індивідуальність сульфохлоридів **2.4**, **2.5** підтверджена методом ТШХ та ^1H ЯМР спектроскопією (табл. 2.1, 2.2).

Крім того, синтезований 4-фталімідометилбензенсульфохлорид **2.4** ідентифіковано перетворенням в амід **2.6**, з подальшим його деацилюванням гідразингідратом у відомий гідрохлорид 4-амінометилбензенсульфамід **2.7** з $T_{\text{топл}}$ 256°C [240].

Окисно-відновною взаємодією з водним розчином натрій сульфіді 4-фталімідометилбензенсульфохлорид **2.4** перетворено у невідому раніше натрієву сіль відповідної тіосульфокислоти **2.8 а**.

Невідомий раніше калій 4-фталімідометилбензентіосульфонат **2.8б** отримано відновленням 4-фталімідометилбензенсульфохлориду **2.4** натрій сульфідом в невідомий сульфінат **2.9** з наступною його взаємодією з сіркою у водному розчині калій гідроксиду.

Вперше одержані калій та натрій 4-фталімідометилбензентіосульфонати **2.8а,б** - білі кристалічні речовини, добре розчинні у воді, водному ацетоні, розчинні в горячому метанолі, етанолі, ізопропанолі, не розчинні в інших органічних розчинниках (табл.2.1).

Алкілюванням натрій чи калій 4-фталімідометилбензентіосульфонатів **2.8а,б** в різних розчинниках (водний ацетон, метанол, етанол) етил- і алілбромідами, а при одержанні метилового естеру – диметилсульфатом, при кімнатній температурі чи при кипінні реакційної маси синтезовано алкілові та аліловий естери 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти **2.10а-в**.

Найкращі виходи цільових тіосульфоестерів **2.10а-в** одержано з калій 4-фталімідометилбензентіосульфонату **2.8б** в ацетоно-водному середовищі. При

проведенні взаємодії в спиртах тіосульфоестери **2.10а-в** одержано з нижчими виходами та потребували додаткової очистки, яку проводили перекристалізацією з ізопропанолу.

Тіосульфоестери **2.10 а-в** білі або злегка жовтуваті кристалічні сполуки з специфічним запахом, нерозчинні у воді, розчинні в спиртах, диетиловому етері, ацетоні і інших органічних розчинниках (табл.2.1).

Таблиця 2.1

Характеристики синтезованих сполук **2.4, 2.5, 2.8а,б, 2.10а-в, 2.11, 2.12**

№ спол	Вихід, %	Т _{топл.} , °С (розч. Для крист.)	Знайдено, % Обчислено, %					Брутто-формула
			С	Н	N	S	Cl	
2.4	77%	125-126	<u>52,87</u>	<u>3,12</u>	<u>4,17</u>	<u>9,39</u>	<u>11,48</u>	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₄ S
			53,65	2,98	4,17	9,53	10,58	
2.5	11%	54-55	<u>53,37</u>	<u>2,84</u>	<u>3,98</u>	<u>9,65</u>	<u>10,59</u>	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₄ S
			53,65	2,98	4,17	9,53	10,58	
2.8а	80%	230-232 Ізопропанол	<u>50,45</u>	<u>2,80</u>	<u>3,99</u>	<u>18,24</u>	-	C ₁₅ H ₁₀ NO ₄ S ₂ Na
			50,70	2,82	3,94	18,03		
2.8б	72%	209-211	<u>48,26</u>	<u>2,85</u>	<u>3,55</u>	<u>17,11</u>	-	C ₁₅ H ₁₀ NO ₄ S ₂ K
			48,52	2,69	3,77	17,25		
2.10 а	60%	155-156 хлороформ	<u>51,67</u>	<u>4,10</u>	<u>4,02</u>	<u>16,56</u>	-	C ₁₆ H ₁₃ NO ₄ S ₂
			52,27	4,10	3,89	16,40		
2.10б	58%	86-88	<u>56,52</u>	<u>4,00</u>	<u>3,56</u>	<u>17,50</u>	-	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ S ₂
			56,50	4,15	3,87	17,72		
2.10 в	56%	64-65	<u>57,65</u>	<u>4,50</u>	<u>3,52</u>	<u>16,61</u>	-	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄ S ₂
			57,90	4,53	3,73	17,06		
2.11	60%	132-133	<u>56,02</u>	<u>2,92</u>	<u>6,48</u>	<u>20,15</u>	-	C ₂₂ H ₁₄ N ₂ S ₃ O ₄
			56,65	3,00	6,00	20,60		
2.12	59%	114-116	<u>58,03</u>	<u>3,30</u>	<u>9,08</u>	<u>13,99</u>	-	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ S ₂ O ₄
			58,79	3,34	9,35	14,25		

Таблиця 2.2

Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії сполук **2.4, 2.5, 2.8а,б, 2.10а-в, 2.11, 2.12**

№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання ν, см ⁻¹	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ, м.д.
1	2	3
2.4	3068 (C-H _{ар}); 2864 (CH ₂); 1704 (C=O); 1608, 1584 (C=C _{ар}); 1444 (C-H); 1392, 1376; 1176, 1088 (SO ₂), 864, 720, 668	4,695 (2H, s, CH ₂), 7,382-7,80 (8H, m, Ar)
2.5	3064 (C-H _{ар}); 2858 (CH ₂); 1712 (C=O); 1608, 1594 (C=C _{ар}); 1440(C-H); 1344, 1156, 1088 (SO ₂), 868, 724, 668	4,794 (2H, s, CH ₂), 7,301 (2H, m, Ar), 7,674 (2H, m, Ar), 7,819-7,855 (4H, m, Ar)

Продовження табл. 2.2

1	2	3
2.8a	3072 (C-H _{ар}); 2864 (CH ₂); 1696 (C=O); 1632, 1608, 1584, 1562 (C=C _{ар}); 1440, 1408 (C-H); 1312, 1168, 1128, (SO ₂), 1060, 1000, 668, 628, 554	4,947 (2H, s, CH ₂), 7,683-8,013 (8H, m, Ar)
2.10 a	3080 (C-H _{ар}); 2932 (CH ₂); 2852 (C-H _{алк}) 1704 (C=O); 1648 (C=C _{алкен}); 1616, 1592, 1536 (C=C _{ар}); 1416 (C-H); 1304, 1140 (SO ₂); 912(C-H)	2,534 (3H, s, CH ₃), 4,533 (2H, s, CH ₂), 7,519-7,950 (8H, m, Ar)
2.10б	3076 (C-H _{ар}); 2896 (CH ₂); 2852 (C-H _{алк}) 1708 (C=O); 1608 (C=C _{алкен}); 1628, 1592, 1544 (C=C _{ар}); 1408 (C-H); 1316, 1140 (SO ₂); 908(C-H)	1,36 (3H, t, CH ₃), 3,35 (2H, q, SCH ₂), 4,533 (2H, s, CH ₂), 7,699-7,890 (8H, m, Ar)
2.10в	3076 (C-H _{ар}); 2912 (CH ₂); 2848(C-H _{алк}) 1704 (C=O); 1652 (C=C _{алкен}); 1632, 1604, 1568 (C=C _{ар}); 1392(C-H); 1312, 1136 (SO ₂); 888(CH=CH ₂)	3,585-3,597 (2H, d, SCH ₂), 5,056- 5,172 (2H, m, CH=CH ₂), 5,654-5,706 (1H, m, CH=CH ₂), 4,673 (2H, s, CH ₂), 7,659-7,895 (8H, m, Ar)
2.11	3072 (C-H _{ар}); 2864 (CH ₂); 1718 (C=O); 1628, 1600, 1588, 1562 (C=C _{ар}); 1440, 1408 (C-H); 1332, 1128, (SO ₂), 1628, 1580 (NH);	4,765 (2H, s, CH ₂), 7,197-8,390(12H, m, Ar)
2.12	3076 (C-H _{ар}); 2932 (CH ₂); 1696 (C=O); 1632, 1608, 1584, 1568 (C=C _{ар}); 1416 (C-H); 1306, 1152 (SO ₂), 3328 (NH)	4,852 (2H, s, CH ₂), 7,280- 7,893 (12H, m, Ar), 8,5 (1H, s, NH)

Відомо, що гетероциклічні (1H-імідазоліл-2-, метил-1-імідазоліл-2, 1H-бензімідазоліл-2-, хіноленіл-2-, аміно-5-тіадіазол-1,3,4-іл-2-, тіазоліл-2-, бензоксазоліл-2-) метан-, бензен- та 4-толуентіосульфонати запропоновані як ветеринарні препарати для боротьби з кровопаразитарними інвазіями тварин [241].

Тому доцільним був синтез нових гетероциклічних S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти, який здійснено сульфонілюванням тіолів (2-меркаптобензотіазол, 2-меркаптобензімідазол) синтезованим 4-фталімідометилбензенсульфохлоридом **2.4**.

Взаємодію проводили в різних розчинниках (ацетон, етилацетат, дихлоретан) при кімнатній температурі та еквімолярному співвідношенні реагентів. Для зв'язування хлористого водню використовували піридин і триетиламін. Цільові тіосульфоестери одержано з низькими виходами в межах 15-20%.

Кращі результати одержано при поступовому додаванні водних розчинів натрій тіолятів, попередньо одержаних з 2-меркаптобензімідазолу та 2-

меркаптобензотіазолу, до ацетонового розчину 4-фталімідометилбензенсульфохлориду **2.4** при кімнатній температурі. В цьому випадку гетероциклічні тіосульфоестери **2.11**, **2.12** одержано з виходами 60,9 % та 59,8 % відповідно.

Отже, розроблено препаративну методику хлорсульфування бензилфталіміду і вперше виділено в індивідуальному вигляді *пара*- та *орто*-фталімідометилбензенсульфохлориди у співвідношенні 6:1, досліджено реакції алкілювання вперше одержаних натрій та калій 4-фталімідобензентіосульфوناتів та сульфонілювання гетероциклічних тіолів 4-фталімідометилбензенсульфохлоридом і одержано невідомі алкілові та гетероциклічні S-естери 4-фталімідометилбензентіосульфоокислоти.

2.2. Синтез S-естерів 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензентіосульфоокислоти

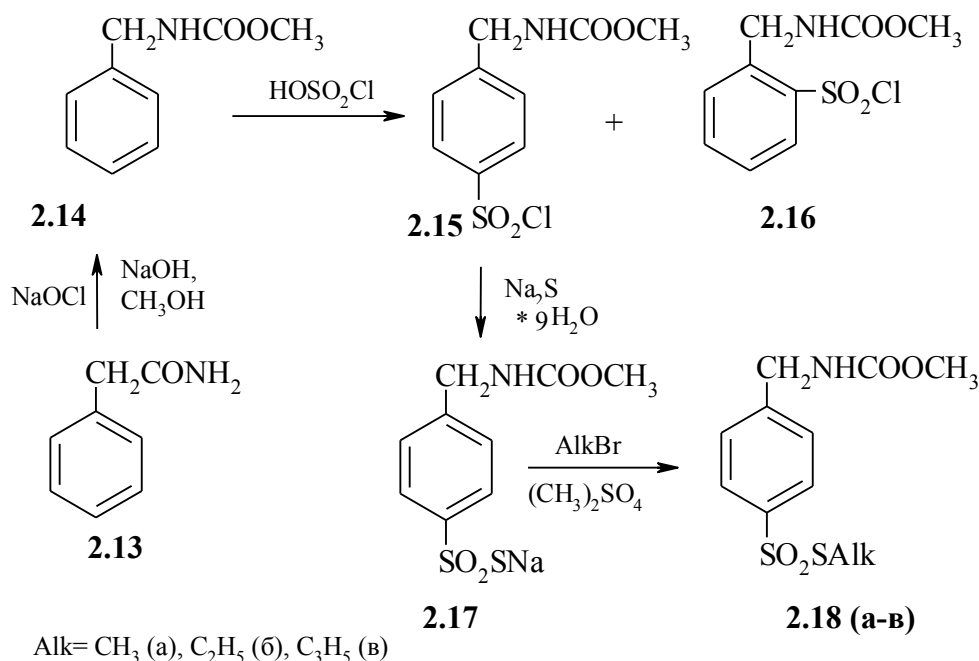
Вихідною сполукою для синтезу S-алкілових естерів 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензентіосульфоокислоти використано метиловий естер бензилкарбамінової кислоти, який можна одержати ацилюванням бензиламіну метиловим естером хлорвугільної кислоти або із фенілацетаміду за реакцією Гофмана.

Оскільки метиловий естер хлорвугільної кислоти є високотоксичною сполукою, то для отримання метилового естеру бензилкарбамінової кислоти нами обрано фенілацетамід **2.13**, який використовується як проміжний продукт в хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Згідно літературних даних, метиловий естер бензилкарбамінової кислоти з сполуки **2.13** можна одержати використовуючи як реагенти бром і розчин метилату натрію в абсолютному метиловому спирті, а також водний розчин натрій гіпохлориту [242].

Нами для одержання метилового естеру бензилкарбамінової кислоти реакцією Гофмана використано водний розчин натрій гіпохлориту, оскільки зазначений реагент є доступніший і дешевший.

В літературі згадується 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензенсульфохлорид виключно як можливий проміжний продукт у синтезі 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензенсульфаміду без його виділення та ідентифікації [243]. З огляду на це, нами досліджено хлорсульфування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти **2.14**.



Взаємодію проводили з використанням трьохкратного надлишку хлорсульфонової кислоти. Спочатку метиловий естер бензилкарбамінової кислоти поступово додавали до охолодженої хлорсульфонової кислоти при $-5 - 0\text{ }^\circ\text{C}$, потім реакційну масу прогрівали до $60 - 65\text{ }^\circ\text{C}$ і витримували при цій температурі 2 години. Продукт хлорсульфування при розкладі сульфомаси на суміш води з льодом виділено у вигляді в'язкого осаду, який при сильному охолодженні не вдалось закристилізувати. Очевидно, аналогічно як і у випадку хлорсульфування бензилфталіміду, в ході реакції утворюється суміш *орто*- та *пара*-сульфохлоридів. З метою їх розділення одержаний в'язкий продукт розчиняли в хлороформі. Хлороформний розчин відмивали від залишків кислот, сушили кальцій хлоридом, концентрували. Концентрат обробляли петролейним етером, при цьому утворювався осад, який ідентифіковано (перетворенням його у відомий 4-амінометилбензенсульфамід) як 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензен-

сульфохлорид **2.15**. Сполука **2.15** - біла кристалічна речовина з $T_{\text{топл}} = 75^{\circ}\text{C}$, отримана з виходом 60%. *Орто*-сульфохлорид **2.16** виділити в кристалічному вигляді з хлороформно-петролейного розчину не вдалося навіть при відгонці розчинників і тривалій витримці у вакуумі.

Отриманий 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензенсульфохлорид **2.15** окисно-відновною взаємодією з водним розчином натрій сульфідіду перетворено у невідому раніше натрієву сіль відповідної тіосульфокислоти **2.17**, що є білою кристалічною високоплавкою речовиною, розчинною у воді і при нагріванні у спиртах.

Алкілуванням тіосульфонату **2.17** диметилсульфатом або алкілбромідами в ацетоно-водному середовищі при кімнатній температурі при різній тривалості реакції, залежно від алкілюючого реагенту синтезовано алкілові естери 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензентіосульфокислоти **2.18а-в**.

Характеристики сульфохлориду **2.15**, натрієвої солі **2.17** та тіосульфоестерів **2.18а-в** подано в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристики синтезованих сполук **2.15**, **2.17** та **2.18а-в**

№ спол	Вихід, %	$T_{\text{топл.}}, ^{\circ}\text{C}$ (розч. для крист.)	Знайдено, % Обчислено, %					Брутто-формула
			C	H	N	S	Cl	
2.15	60%	75-76	$\frac{40,51}{40,98}$	$\frac{3,62}{3,79}$	$\frac{5,24}{5,31}$	$\frac{12,01}{12,14}$	$\frac{14,66}{15,01}$	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$
2.17	87%	225	$\frac{38,06}{38,16}$	$\frac{3,29}{3,53}$	$\frac{4,58}{4,94}$	$\frac{22,53}{22,61}$	-	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$
2.18а	81%	101-102	$\frac{43,58}{43,63}$	$\frac{4,45}{4,72}$	$\frac{4,95}{5,09}$	$\frac{23,15}{23,27}$	-	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$
2.18б	71%	95-96	$\frac{45,36}{45,67}$	$\frac{4,96}{5,19}$	$\frac{4,59}{4,84}$	$\frac{21,95}{22,14}$	-	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$
2.18в	76%	61-62	$\frac{47,54}{47,84}$	$\frac{4,85}{4,98}$	$\frac{4,38}{4,65}$	$\frac{21,05}{21,26}$	-	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$

Дані ІЧ та ^1H ЯМР спектроскопії сполук 2.15, 2.17 та 2.18а-в

№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	^1H ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
2.15	3368 (NH); 2856 (CH_2); 1744 ($\text{C}=\text{O}$); 1632 (NH); 1592, 1560, 1536 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$); 1432 (C-H); 1400, 1364; 1140, 1064 (SO_2); 848, 700, 604.	3.56 (3 H, s, CH_3), 4.24 (2 H, s, CH_2), 7.32 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.68 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.76 (1 H, s, NH)
2.17	3366 (NH); 2858 (CH_2); 1742 ($\text{C}=\text{O}$); 1634 (NH); 1602, 1582, 1560 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$); 1442, 1412 (C-H); 1316, 1162, 1132 (SO_2), 1080, 1064, 848, 700, 604	3.52 (3 H, s, CH_3), 4.35 (2 H, s, CH_2), 7.36 (2 H, d, $J=8.40$ Hz, Ar), 7.66 (2 H, d, $J=8.10$ Hz, Ar) 7.94 (1 H, s, NH),
2.18а	3372 (NH); 2912 (CH_2); 2856 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алк}}$); 2856 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алк}}$); 1746 ($\text{C}=\text{O}$); 1628 (NH); 1616, 1592, 1536 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$); 1416 (C-H); 1304, 1140 (SO_2); 1060, 868, 604 (C-H).	2.26 (3 H, s, CH_3), 3.48 (3 H, s, CH_3), 4.18 (2 H, s, CH_2), 7.32 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.66 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.98 (1 H, s, NH),
2.18б	3380 (NH); 2908 (CH_2); 2850 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алк}}$); 1748 ($\text{C}=\text{O}$); 1632 (NH); 1608, 1596, 1552 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$); 1410 (C-H); 1312, 1132 (SO_2); 1058, 848, 608 (C-H).	1.28 (3 H, t, $J=7.20$ Hz, CH_3), 3.02 (2 H, q, $J=7.20$ Hz, CH_2), 3.52 (3 H, s, CH_3), 4.32 (2 H, s, CH_2), 7.44 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.76 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 8.04 (1 H, s, NH)
2.18в	3376 (NH); 2896 (CH_2); 2848 ($\text{C}-\text{H}_{\text{алк}}$); 1742 ($\text{C}=\text{O}$); 1648 (NH); 1628 ($\text{C}=\text{C}_{\text{алкен}}$); 1604, 1568 ($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$); 1400 (C-H); 1314, 1138 (SO_2); 892 ($\text{CH}=\text{CH}_2$).	1.96 (3 H, s, CH_3), 4.02 (2H, dd, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.28 (2 H, s, CH_2), 5.54-5.32 (2H, dd, $J=7.0$ Hz CH_2), 5.96 (1 H, m, CH), 6.93 (2 H d, $J=14.70$ Hz, Ar) 7.74 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.97 (1 H, s, NH)

В ІЧ спектрах тіосульфоестерів **2.18а-в** спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при $1132-1140 \text{ cm}^{-1}$ та $1304-1314 \text{ cm}^{-1}$, що відповідають симетричним та асиметричним коливанням групи SO_2 . Присутність карбметоксиамінового фрагменту підтверджується піками при $1628-1648 \text{ cm}^{-1}$ і $3372-3380 \text{ cm}^{-1}$ (смуги NH) і $1748-1742 \text{ cm}^{-1}$ (смуги $\text{C}=\text{O}$).

Таким чином, при синтезі невідомих алкілових естерів 4- $\{[(\text{метокси-карбоніл)аміно}] \text{метил}\}$ бензентіосульфокислоти розроблено препаративну методику хлорсульфування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти і вперше виділено та ідентифіковано 4- $\{[(\text{метокси-карбоніл)аміно}] \text{метил}\}$ -бензенсульфохлорид, вперше одержано невідомий натрій 4- $\{[(\text{метокси-карбоніл)аміно}] \text{метил}\}$ бензентіосульфонат та проведено його алкілування диметилсульфатом, етил- та алілбромідами.

2.3 Синтез S-естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти

Оскільки, етиловий естер 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти є перспективною, малотоксичною ($LD_{50} = 2500$) протимікробною субстанцією, яка була дозволена для застосування, як консервант при тривалому зберіганні плодів та овочів доцільним було продовження досліджень з мультистадійного синтезу S-алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти що структурно дещо відрізняються від вказаного вище тіосульфонату на одну метиленову групу.

Вказані тіосульфоестери були отримані раніше з безиламіну рядом перетворень: хлорсульфування ацетилбензиламід у – окисно-відновна взаємодія сульфохлориду з калій гідросульфідом – алкілування калій 4-ацетиламінометилбензентіосульфонату відповідними алкілюючими реагентами [244]. Проте загальний вихід цільових тіосульфоестерів отриманих таким шляхом становив 14,6-18,3%.

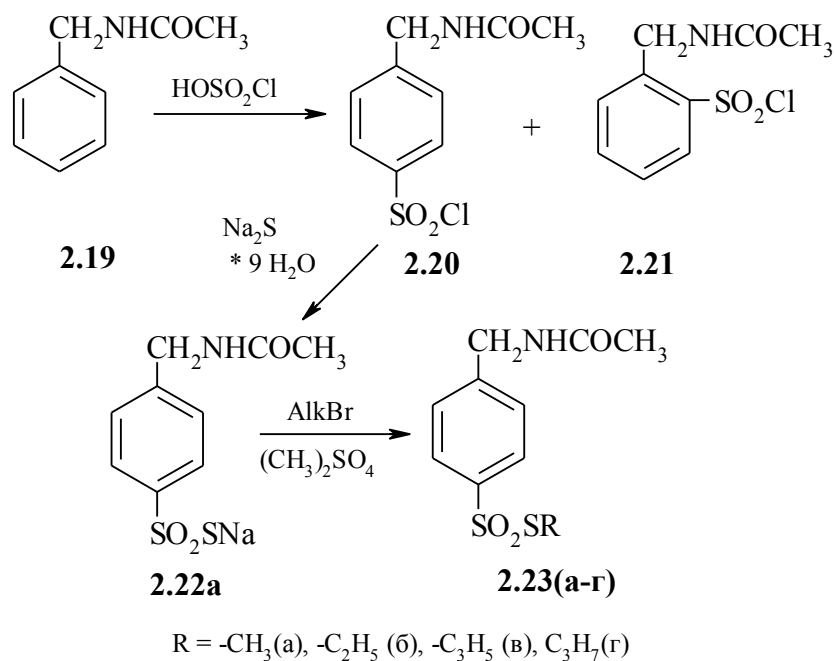
Такий низький вихід можна пояснити недосконалою методикою отримання 4-ацетиламінометилбензенсульфохлориду (хлорсульфування ацетилбензиламід у хлорсульфоновою кислотою у співвідношенні 1 : 2,5 спочатку при 0-5°C та подальшим нагріванням до 40-50 °C; розділення ізомерних сульфохлоридів за рахунок їх різної розчинності в хлороформі та петролейному етері), який був отриманий з виходом 48%.

Крім того, недоліком вказаного способу S-алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти є те, що синтез калій 4-ацетиламінометилбензентіосульфонату передбачає використання свіжоприготованого насиченого розчину калій гідросульфід у, для якого необхідний токсичний газоподібний сірководень.

З огляду на вище викладене, нами продовжено дослідження з розробки препаративної методики хлорсульфування ацетилбензиламід та оптимізації отримання S-алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти.

Вихідний ацетилбензиламід одержували ацилюванням бензиламіну хлорангідридом оцтової кислоти в толуолі в присутності триетиламіну. Одержане ацетильне похідне переганяли у вакуумі з повітряним холодильником.

Реакцію хлорсульфування ацетилбензиламід **2.19**, проводили аналогічно розробленій методиці хлорсульфування бензилфталіміду п'ятикратним надлишком хлорсульфонової кислоти. Спочатку поступово додавали ацетилбензиламід **2.19** до хлорсульфонової кислоти при температурі не вище 0-5°C, потім реакційну масу прогрівали 4 години до 70-75°C.



При розкладі охолодженої реакційної маси після виливання на суміш води з льодом одержано в'язкий продукт, який не вдалося закристалізувати. Встановлено, що аналогічно хлорсульфуванню бензилфталіміду, досліджувана взаємодія у вказаних умовах відбувається також з утворенням суміші *орто*- та *пара*-сульфохлоридів, які були розділені завдяки їх різній розчинності в тетрахлорметані та низькокип'ячій фракції гексану.

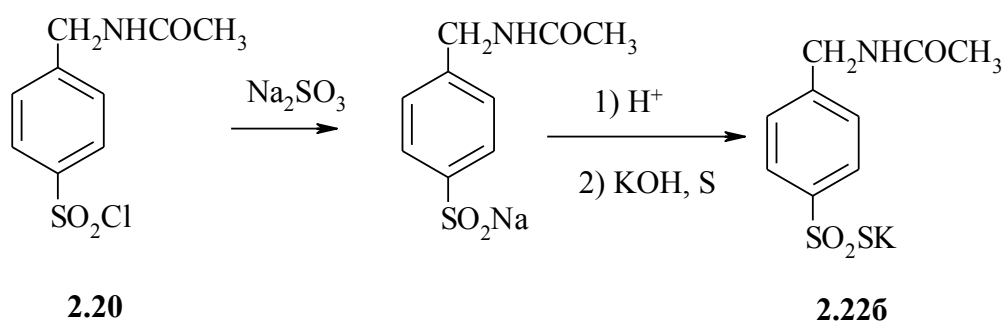
4-Ацетиламінометилбензенсульфохлорид **2.20** з виходом 68% отримано висадженням цього кристалічного продукту низькокип'ячою фракцією гексану з тетрахлорметанового розчину одержаної в'язкої суміші сульфохлоридів.

2-Ацетиламінометилбензенсульфохлорид **2.21** є в'язкою рідиною і був отриманий при відгонці розчинників та витримці у вакуумі з виходом 18%.

Таким чином, підвищення температури хлорсульфування на 25°C у порівнянні з відомою методикою та заміною хлороформу на тетрахлорметан при розділенні ізомерних сульфохлоридів дозволило підвищити вихід сульфохлориду **2.20** на 20%.

Для синтезу алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфоїкислоти сульфохлорид **2.20** перетворено у натрієву сіль 4-ацетиламінометилбензентіосульфоїкислоти **2.22a** окисно-відновною взаємодією з водним розчином натрій сульфідіду з виходом 78%.

Для отримання калій 4-ацетиламінометилбензентіосульфону **2.22б** запропоновано більш екологічнобезпечний спосіб без використання газоподібного гідроген сульфідіду - відновлення 4-ацетиламінометилбензенсульфохлоридіду **2.20** спочатку натрій сульфідітом, з наступною взаємодією, виділеної сульфідінової кислоти, при нагріванні з сіркою у водному розчині калій гідроксидіду.



Алкілуванням натрій або калій 4-ацетиламінометилбензентіосульфону **2.22a** диметилсульфатом, алкіл- та алілбромідідами у водному ацетоні при кімнатній температурі за різного режиму витримки, залежно від алкілюючого реагента отримано тіосульфоестери **2.23a-г** з виходами 58-67% на стадії алкілування. При цьому загальні виходи цільових тіосульфоестерів **2.23a-г** отриманих з ацетилбензиламідіду через сульфохлорид **2.20** та натрієву сіль **2.22a** становили 30-34%, що на 16% вище ніж у описаному раніше способі, а це є суттєво оскільки вихідний ацетилбензиламід є недешевою сполукою.

Характеристики сульфохлоридіду **2.20**, натрієвої та калієвої солі **2.22a,б** та тіосульфоестерів **2.23a-г** подано в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Фізико-хімічні характеристики сполук 2.20, 2.22 а,б та 2.23 а-г

№ спол	Вихід, %	T _{топл.} , °C (розч. для крист.)	Знайдено, % Обчислено, %					Брутто-формула
			C	H	N	S	Cl	
2.20	68%	105	<u>43,29</u> 43,63	<u>4,28</u> 4,04	<u>5,29</u> 5,43	<u>12,65</u> 12,92	<u>13,91</u> 14,34	C ₉ H ₁₀ ClNO ₃ S
2.22 а	78%	238	<u>40,36</u> 40,44	<u>3,62</u> 3,74	<u>4,96</u> 5,24	<u>23,84</u> 23,97	-	C ₉ H ₁₀ NO ₃ S ₂ Na
2.22 б	82%	180-182	<u>38,86</u> 39,14	<u>3,72</u> 3,53	<u>4,76</u> 4,95	<u>22,82</u> 22,61	-	C ₉ H ₁₀ NO ₃ S ₂ K
2.23 а	67%	160-161 (етанол)	<u>45,89</u> 46,33	<u>5,18</u> 5,01	<u>5,29</u> 5,40	<u>24,39</u> 24,71	-	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ S ₂
2.23 б	58,2%	74-76 (етанол)	<u>48,66</u> 48,35	<u>5,58</u> 5,49	<u>4,96</u> 5,13	<u>23,15</u> 23,45	-	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃ S ₂
2.23 в	62,4%	46-47 (етанол)	<u>50,28</u> 50,52	<u>5,45</u> 5,26	<u>4,79</u> 4,91	<u>22,19</u> 22,31	-	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ S ₂
2.23г	57,9%	Масляниста рідина	<u>49,85</u> 50,15	<u>6,23</u> 5,96	<u>4,65</u> 4,87	<u>22,15</u> 22,30	-	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ S ₂

Таблиця 2.6

Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії сполук 2.20, 2.22 а,б та 2.23 а-г

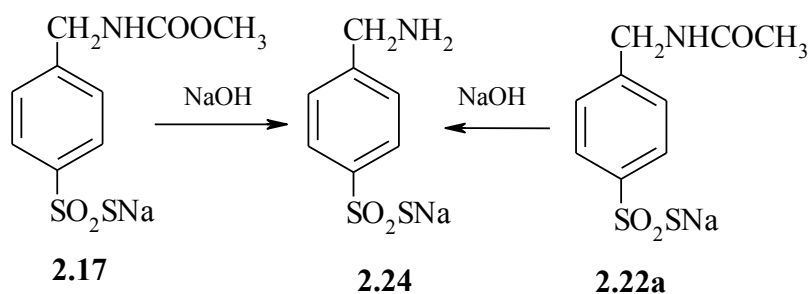
№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання, см ⁻¹	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ, м.д.
2.20	3232 (NH); 2876 (CH ₂); 1684 (C=O); 1640 (NH); 1602, 1580, 1566 (C=C _{ар}); 1434 (C-H); 1410, 1376; 1172, 1032 (SO ₂).	1.88 (3 H, s, CH ₃), 4.23 (2 H, s, CH ₂), 7.21 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 7.56 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 8.44 (1 H, s, NH)
2.22а	3236 (NH); 2858 (CH ₂); 1682 (C=O); 1644 (NH); 1602, 1582, 1560 (C=C _{ар}); 1432, 1412 (C-H); 1346, 1162, 1132 (SO ₂).	1.87 (3 H, s, CH ₃), 4.24 (2 H, d, CH ₂), 7.19 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 7.41 (2 H, d, Ar), 8.45 (1 H, s, NH)
2.23а	3248 (NH); 2932 (CH ₂); 2852 (C-H _{алк}); 1688 (C=O); 1648 (NH); 1606, 1592, 1536 (C=C _{ар}); 1306, 1144 (SO ₂).	1.86 (3 H, s, CH ₃), 3.16 (3 H, s, CH ₃), 4.28 (2 H, s, CH ₂), 7.28 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 7.44 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 8.46 (1 H, s, NH)
2.23 б	3252 (NH); 2896 (CH ₂); 2848 (C-H _{алк}); 1688 (C=O); 1628(NH); 1608, 1592, 1544 (C=C _{ар}); 1316, 1140 (SO ₂).	1.22 (3 H, t, J=7.20 Hz, CH ₃), 1.82 (3 H, s, CH ₃), 2.98 (2 H, q, J=7.20 Hz, CH ₂), 4.34 (2 H, s, CH ₂), 7.16 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 7.62 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 8.43 (1 H, s, NH)
2.23 в	3250 (NH); 2912 (CH ₂); 2848(C-H _{алк}); 1686 (C=O); 1642(NH); 1632 (C=C _{алкен}); 1604, 1568 (C=C _{ар}); 1392 (C-H); 1312, 1136 (SO ₂); 888(CH=CH ₂)	1.86 (3 H, s, CH ₃), 3.88 (2H, dd, -CH ₂ S-), 4.28 (2 H, s, CH ₂), 5.14 – 5.26 (2H, dd, J=7,0 Hz CH ₂), 5.88 (1 H, m, CH), 7.08 (2 H d, J=14.70 Hz, Ar), 7.76 (2 H, d, J=7.80 Hz, Ar), 8.46 (1 H, s, NH)
2.23 г	3246 (NH); 2898 (CH ₂); 2846(C-H _{алк}); 1684 (C=O); 1642 (NH); 1604, 1568 (C=C _{ар}); 1392 (C-H); 1318, 1142 (SO ₂);	-

Отже, розроблено препаративну методику хлорсульфування ацетилбензиламідів, що дозволила покращити на 20 % вихід 4-ацетиламінометилбензенсульфохлориду, розроблено препаративні методики отримання натрій та калій 4-ацетиламінометилбензентіосульфонатів та оптимізовано отримання S-алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти за рахунок підвищення виходів проміжних продуктів та використання більш екологічно безпечних реагентів, що в кінцевому результаті дозволить створити сприятливі санітарно-гігієнічні умови праці та здешевити технологічний процес.

2.4. Синтез S-естерів 4-амінометилбензентіосульфокислоти

Беручи до уваги те, що деацилювання аміногрупи естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот веде до різкого підвищення їх протимікробної дії, нами досліджено можливі шляхи синтезу S-алкілових естерів 4-амінометилбензентіосульфокислоти.

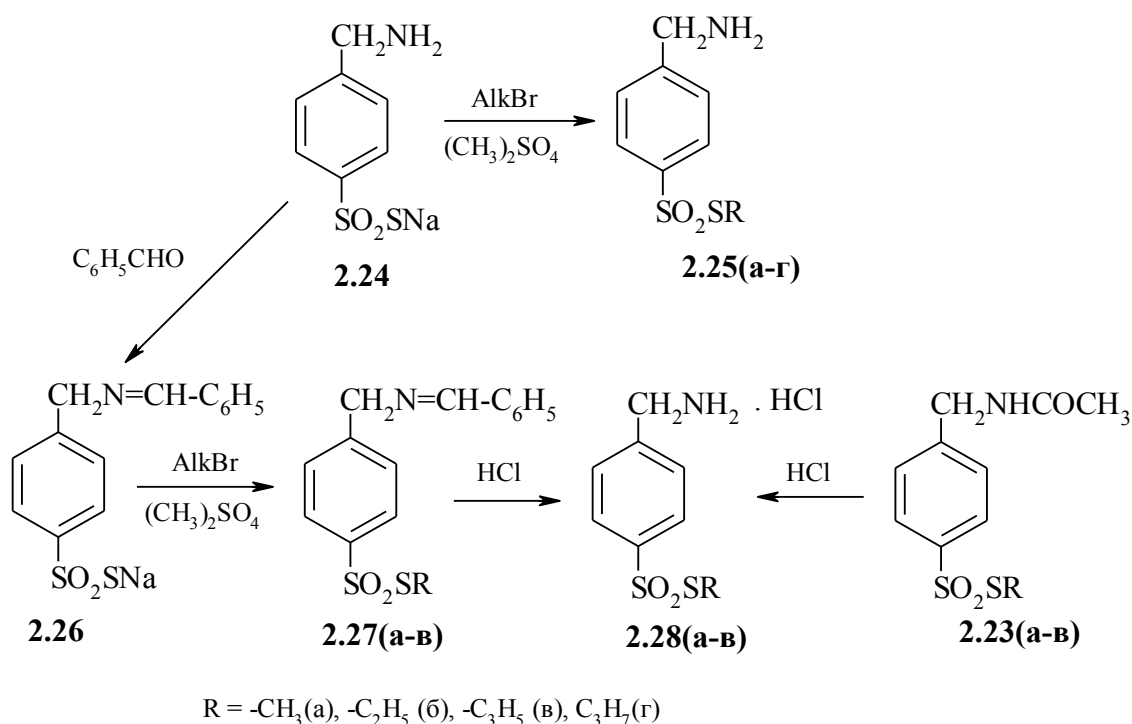
При цьому встановлено умови перебігу реакцій деацилювання натрієвих солей 4-ацетиламінометилбензен- **2.22a** та 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}-бензентіосульфокислот **2.17**.



Процес деацилювання проводили в лужному середовищі при різних співвідношеннях натрій гідроксиду та тіосульфонатів **2.17** чи **2.22a** та дотримувани температурного режиму 95-100°C протягом 4 години.

При цьому встановлено, що гідроліз солі **2.17** у порівнянні з тіосульфонатом **2.22a** відбувається легше (вище вказані умови і тривалість процесу забезпечуть повне перетворення сполуки **2.17** у тіосульфонат **2.24**).

Крім того встановлено, що процес варто проводити при співвідношенні луг : тіосульфат **2.17** – 2:1. При цьому натрієва сіль **2.24** із охолодженого до 5°C насиченого водного розчину викристалізовується з невеликою домішкою натрій карбонату, видалити який з отриманого продукту можна розчиненням тіосульфату у водно ацетоновій суміші 1:6 за об'ємом при кімнатній температурі. В зазначених умовах натрій карбонат у вигляді кристалогідрату ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$) залишається в осаді, а ацетоноводний розчин тіосульфату **2.24** після фільтрування без додаткової очистки (кристалізація із спиртів) може бути використаний для отримання тіосульфоестерів.



Алкілуванням натрієвої солі 4-амінометилбезентіосульфоїкислоти **2.24** диметилсульфатом або алкілбромідами синтезовано алкілові тіосульфоестери **2.25 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 гідрогенхлоридів алкілових естерів 4-амінометилбезентіосульфоїкислоти полягає в захисті аміногрупи солі **2.24** конденсацією з бензальдегідом, яку проводили в водноацетоновому середовищі при

температурі 45-50 °С. Отриману в такий спосіб проміжну натрієву сіль **2.26** після охолодження реакційної маси можна без виділення і, як наслідок, без додаткових механічних втрат продуктів використовувати в реакції алкілування відповідними алкілюючими реагентами. Аналогічно, без виділення проміжних тіосульфоестерів **2.27а-в** з реакційної маси можна здійснити й процес розкладу шифової основи підкисленням концентрованою хлоридною кислотою.

Після відгонки ацетону у вакуумі і додакового відмивання як побічних продуктів проведених синтезів так і непрореагованих вихідних реагентів хлористим метиленом цільові тіосульфоестери отримано у вигляді гідрохлоридів **2.28 а-в** з виходами 68-72%.

Гідрогенхлориди алкілових естерів 4-амінометилбезентіосульфоїкислоти **2.28 а-в** з виходами 50-61% отримані також деацильованням алкілових тіосульфоестерів **2.23 а-в** хлоридною кислотою.

Таблиця 2.7

Характеристики синтезованих сполук **2.24** та **2.28а-в**

№ спол	Вихід, %	T _{топл.} , °С (розч. для крист.)	Знайдено, % Обчислено, %					Брутто-формула
			С	Н	Н	S	Cl	
2.24	85%	198	<u>37,21</u>	<u>3,41</u>	<u>6,05</u>	<u>28,31</u>	-	C ₇ H ₈ NO ₂ S ₂ Na
			37,33	3,55	6,22	28,44		
2.28а	70%	142-143	<u>37,66</u>	<u>4,68</u>	<u>5,30</u>	<u>25,16</u>	-	C ₈ H ₁₂ ClNO ₂ S ₂
			37,86	4,76	5,51	25,25		
2.28б	68%	134	<u>40,28</u>	<u>5,33</u>	<u>5,32</u>	<u>23,82</u>	-	C ₉ H ₁₄ ClNO ₂ S ₂
			40,36	5,26	5,23	23,93		
2.28в	71%	126-127	<u>43,00</u>	<u>4,97</u>	<u>5,10</u>	<u>22,91</u>	-	C ₁₀ H ₁₄ ClNO ₂ S ₂
			42,93	5,00	5,00	22,89		

Таблиця 2.8.

Дані ІЧ та ^1H ЯМР спектроскопії сполук 2.24 та 2.28а-в

№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	^1H ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
2.24	3448, 3368 (NH_2); 2886(CH_2); 1656 (NH); 1602, 1592, 1568($\text{C}=\text{C}_{\text{ар}}$); 1368, 1142(SO_2).	-
2.28а	2898 (CH_2); 2780-2402 ($\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$) 1636 (NH); 1602, 1588, 1572 (Ar); 1328, 1132 (SO_2).	2.56 (3 H, s, CH_3), 4.12 (2 H, s, CH_2), 6.68 (2 H, d, $J=7.92$ Hz, Ar), 7.76 (2 H, d, $J=8.10$ Hz, Ar), 7.96 (3 H, br.s, N^+H_3)
2.28б	2898 (CH_2); 2788-2432 ($\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$); 1624 (NH); 1593, 1502 (Ar); 1304, 1132 (SO_2);	1.22 (3 H, t, $J=7.20$ Hz, CH_3), 2.90 (2 H, q, $J=7.20$ Hz, CH_2), 4.18 (2 H, s, CH_2), 7.12 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar) 7.78 (2 H, d, $J=8.10$ Hz, Ar), 8.02 (3 H, br.s, N^+H_3)
2.28в	2898 (CH_2); 2788-2432($\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$), 1628 (NH); 1600, 1596, 1586 (Ar); 1292, 1128, (SO_2);	4.08 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4.16 (2 H, s, CH_2), 5.12-5.32 (2H, dd, $J=7.0$ Hz CH_2), 5.68 (1 H, m, CH), 7.28 (2 H d, $J=12.6$ Hz, Ar), 7.86 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 8.05 (3 H, br.s, N^+H_3)

Таким чином, розроблено методику деацилювання натрієвої солі 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензентіосульфокислоти та вперше отримано натрій 4-амінометилбензентіосульфонат, на основі якого одержано алкілові естери 4-амінометилбензентіосульфокислоти двома альтернативними шляхами: прямим алкілюванням вказаної солі (низькі виходи 30-35%) та через проміжне утворення натрій 4-бензиліденамінометилбензентіосульфонату і відповідних тіосульфоестерів (вихід 68-72%). Розроблено методики деацилювання алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ТА КАРБОЦИКЛІЧНИХ S-ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ

Гетероциклічні сполуки проявляють широкий спектр біологічної дії. Вони широко поширені в природі і відіграють важливу роль в таких ключових процесах життєдіяльності як дихання, фотосинтез, робота ферментативного апарату та передача спадкових ознак. Нітрогеновмісні гетероциклічні системи, що зустрічаються як в природних речовинах, так і лікарських препаратах відіграють вагомую роль, як потенційні донори *NO*.

3.1. Синтез хіназолінових S-естерів ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот

Інтерес до хімії хіназолінів, що є бензоконденсованими піримідинами, обумовлений високою біологічною активністю природних сполук цього ряду та їх синтетичних аналогів. В медичну практику введено ряд похідних хіназоліну як: антигіпертензивні препарати (празосин, тримазосин, афлузосин, кетансерин), діуретики (фенквізон, хінетазон), гіпнотики та седативи (метаквалон, меклоквалон), мускульний релаксант (афлоквалон), анальгетик й протизапальний засіб (проквазон) і інші.

Значна кількість описаних сучасних досліджень похідних хіназолінів присвячена їх різнобічній біологічній активності, зокрема серед похідних хіназоліну знайдено біологічно активні речовини, які проявляють антимікробну [245,246], фунгіцидну, протималярійну [247,248], протиракову [249-252], протизапальну, анальгетичну, снодійну, гіпотензивну, ранозагоюючу, адреноблокуючу, кардіопротекторну, антигіпоксичну [253], протисудомну [254], протиішемичну та інші види біологічної активності [255].

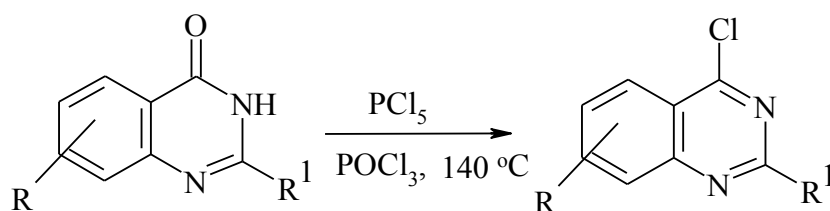
Відомо, що основність хіназоліну (pK_a 3,5) є вища за основність самого піримідину (pK_a 1,2), електронна густина на атомах нітрогену 1,3-хіназоліну

практично рівномірна [255]. Виходячи з цього можна чекати, що 4- хлорхіназоліни - високо реакційні сполуки, які легко вступають в реакції нуклеофільного заміщення і можуть бути використані як вихідні продукти для синтезу різноманітних біологічно активних сполук.

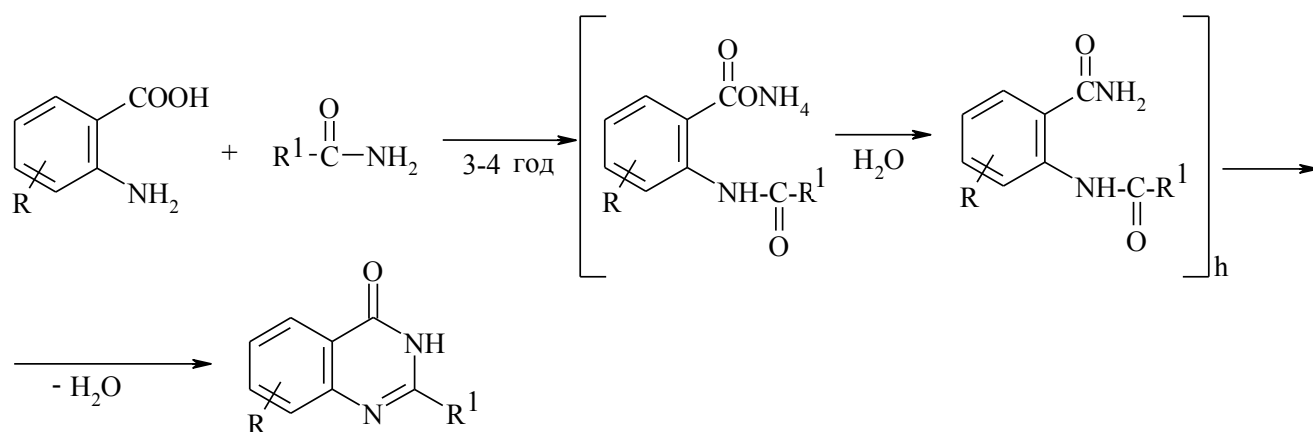
Перспективними в плані практичного використання можуть стати 4-хіназолінтіосульфонатні похідні, оскільки вони матимуть реакційноздатну тіосульфонатну групу, що дозволить з її допомогою вводити тіохіназоліновий фрагмент у різні нуклеофільні структури та динамічно модифікувати їх будову.

Для введення 4-хіназолінового фрагменту в тіосульфонатні структури як об'єкти дослідження вибрано 4-хлор- та 4-тіохіназоліни.

Відомо, що 4-хлорхіназолін та його похідні отримують з відповідних хіназолонів-4 взаємодією з фосфорил хлоридом та пентахлоридом фосфору .



В свою чергу загальним методом синтезу хіназолону-4 та його похідних є метод Німентовського, який полягає у нагріванні о-амінобензойної кислоти з надлишками амідів алкіл-(арил)карбонових кислот до температури 120°C [256]. Нагріванням антранілової кислоти, її алкіл-, алкокси-, галоген-, нітро- і трифторметилзаміщених з амідами синтезовано хіназолон-4 та його похідні. Більш детальне вивчення реакції Німентовського показало [257], що на першій стадії утворюється амонієва сіль ацильного похідного антранілової кислоти. В подальшому, під впливом високої температури, утворюється амід ацилантранілової кислоти, який втрачає воду і перетворюється у відповідний хіназолон-4.

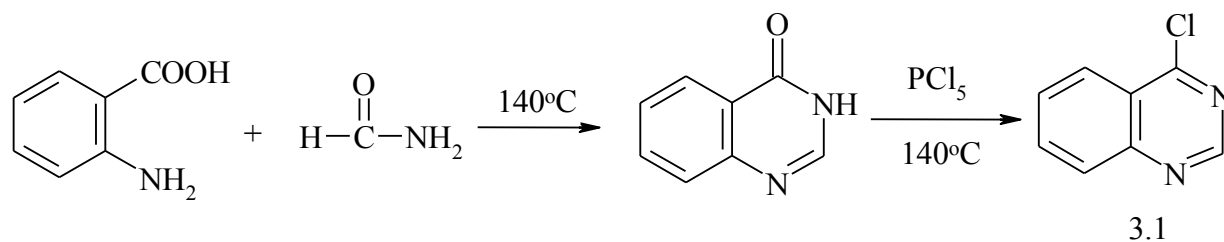


4-Хлорхіназолін легко взаємодіє з нуклеофільними реагентами, а саме о-, м-, п-амінобензойними, п-аміносаліциловою, п-амінометилбензойною, N-метил-(феніл-)антраніловою кислотами. Реакція легко проходить у більшості розчинників, зокрема у воді, спиртах, ацетоні, діоксані, ДМФА, водних розчинах лугів [255].

У випадку взаємодії 4-хлорхіназоліну з N-метил- та N-фенілантраніловою кислотою в середовищі диметилформаміду, час проведення реакції подовжується, що можна пояснити просторовими перешкодами і менш вираженими нуклеофільними властивостями аміногрупи у випадку N-фенілантранілової кислоти [255].

Оскільки на даний час, невідомими були тіосульфатні похідні хіназоліну, а відомо, що 4-хлорхіназолін легко взаємодіє з нуклеофільними реагентами, з метою створення комбінаторних бібліотек, зокрема сульфуровмісних похідних хіноксаліну, вперше було здійснено синтез 4-хіназолінових естерів тіосульфокислот (**34-44**).

Ключовими сполуками використаними для синтезу вище згаданих тіосульфоестерів були натрієві солі тіосульфокислот та 4-хлорхіназолін **3.1**. Останній одержано за відомою методикою рядом наступних перетворень:



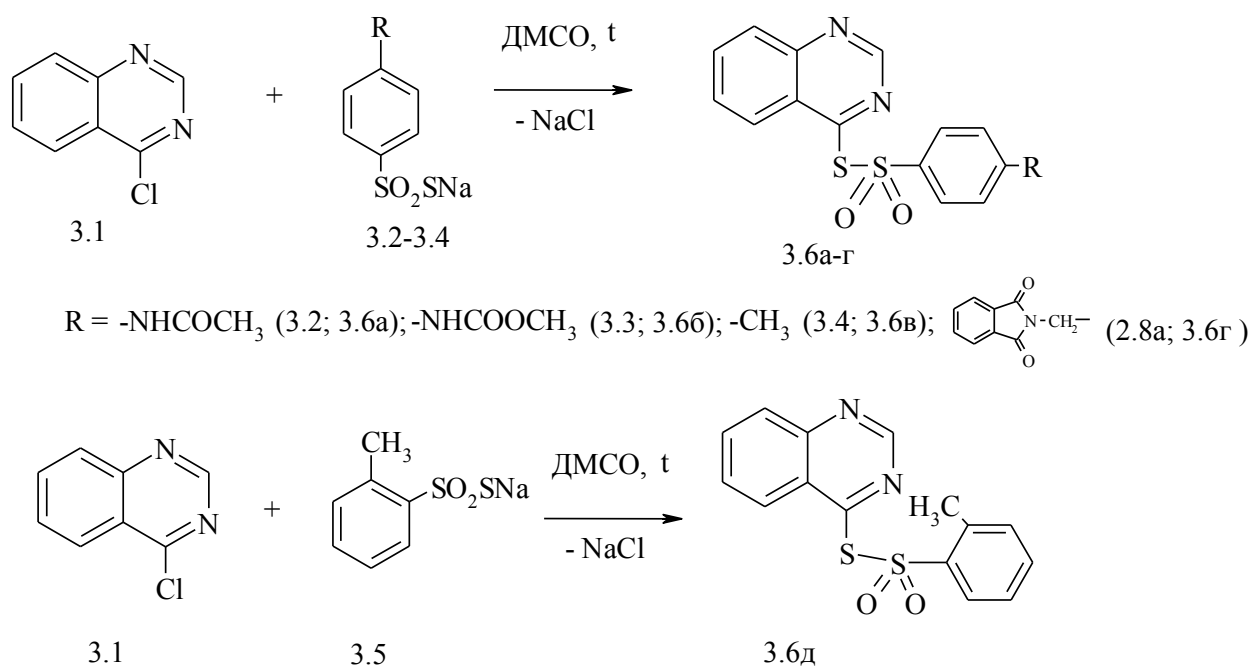
3.1

Взаємодію натрієвих солей 4- та 2-заміщених бензентіосульфокислот **2.8a**, **3.2-3.5** з 4-хлорхіназоліном **3.1** проводили в різних розчинниках.

Необхідно відзначити, що при використанні таких розчинників як вода та спирти крім основних продуктів реакції утворюють також продукти нуклеофільного заміщення з розчинниками, а саме хіназолон-4 та 4-алкоксихіназолони [258], тому для запобігання можливої взаємодії 4-хлорхіназоліну з полярними органічними розчинниками гетерилування солей тіосульфокислот проводили у неполярних розчинниках: ацетоні, діоксані, ТГФ при кімнатній температурі та при кип'ятінні.

Ці досліди теж виявилися малоефективними, очевидно, внаслідок того, що реакція відбувалася у гетерогенній системі (солі тіосульфокислот погано розчинні у вказаних розчинниках).

В подальшому як розчинник було використано ДМСО, в якому і використані нами солі тіосульфокислот **2.8a**, **3.2-3.5**, і 4-хлорхіназолін **3.1** є добре розчинними.



Для проведення взаємодії використовували невеликий надлишок натрієвих солей тіосульфокислот **2.8a**, **3.2-3.5**, при цьому поступово додавали їх до розчину 4-хлорхіназоліну в ДМСО при кімнатній температурі з подальшим кипінням реакційної маси протягом 3 годин.

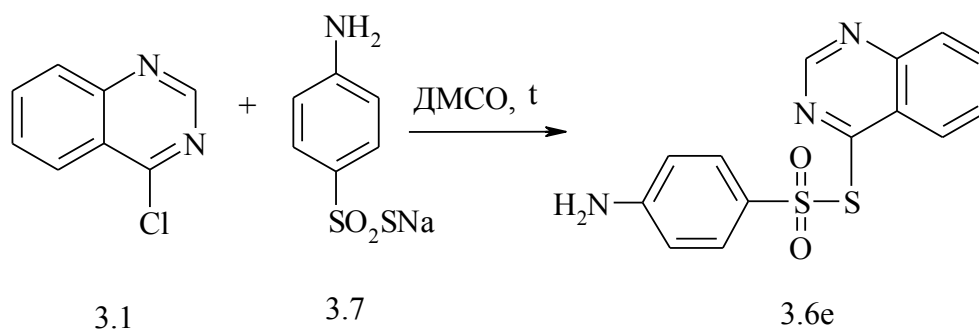
Утворення цільових продуктів контролювали з допомогою ТШХ. Цільові сполуки **3.6a-д** виділяли висадженням їх з реакційної маси льодяною водою.

Відсутність у них домішки вихідного 4-хлорхіназоліну **3.1** перевіряли якісною пробою Бельштейна на наявність хлору.

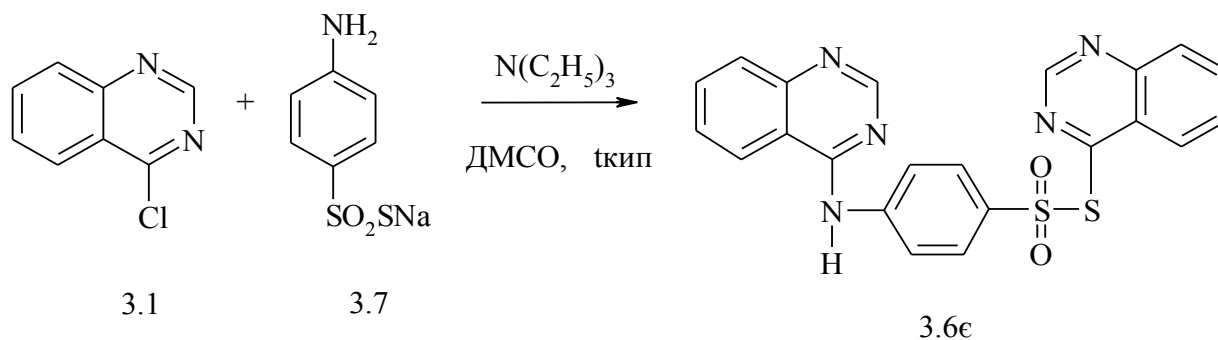
Будова та індивідуальність вперше синтезованих S-естерів тіосульфокислот **3.6a-d**, що є високоплавкими кристалічними сполуками, підтвердженні даними ІЧ, ^1H ЯМР спектроскопії (табл. 3.2), елементним аналізом (табл. 3.1.) та методом ТШХ.

Взаємодія біфункціональної натрієвої солі 4-амінобензентіосульфокислоти **3.7** з 4-хлорхіназоліном **3.1** може відбуватися або лише за тіосульфонатним фрагментом, або за двома нуклеофільними центрами - тіосульфонатною і аміно групами. Напрямок взаємодії можна спрямувати умовами проведення реакції.

У випадку використання еквівалентного мольного співвідношення тіосульфонату **3.7** і 4-хлорхіназоліну **3.1** та нагрівання реакційної суміші в ДМСО до 85°C з реакційної маси висадженням льодяною водою виділено продукт монозаміщення **3.6e** з виходом 58,3%.

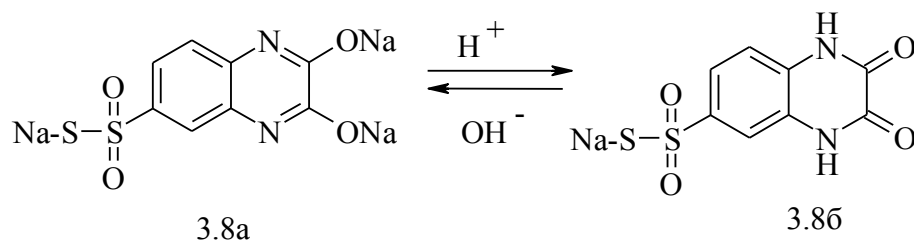


При проведенні зазначеної взаємодії за співвідношення реагентів натрієва сіль 4-амінобензентіосульфокислоти **3.7** : 4-хлорхіназоліном **3.1-1:2** в ДМСО у присутності триетиламіну і кип'ятінні відбувається дизаміщення з утворенням S-хіназолін-4-ілового естеру 4-(хіназолін-4-іламіно)-бензентіосульфокислоти **3.6e**. Цю високотопку кристалічну сполуку **3.6e** жовтого кольору отримано з виходом 34,4% висадженням льодом з реакційної маси.



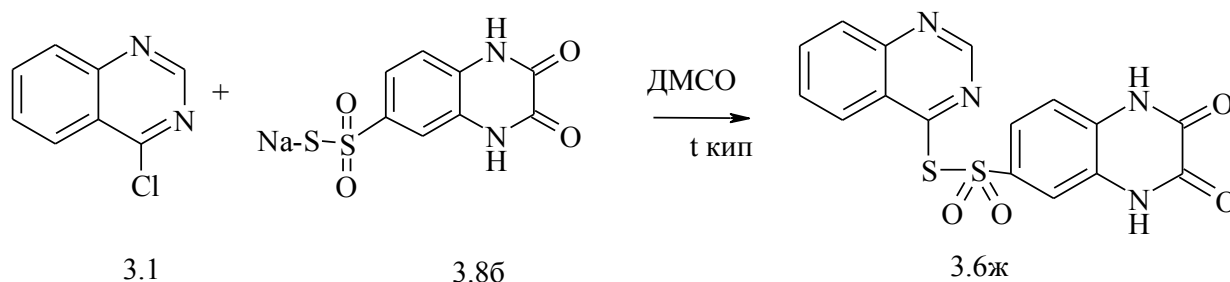
Важливими структурами для створення нових лікарських субстанцій є хіноксаліони, оскільки проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, відомими є їх антидіабетичні, протипухлинні і противірусні ефекти, в тому числі і їх дія проти ретровірусів таких як ВІЛ [259-260].

Відомо, що при одержанні солей лужних металів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти завдяки лактим-лактаміній таутомерії можна виділити солі двох видів **3.8 а,б**, які можуть бути взаємно перетворені одна в одну [261].

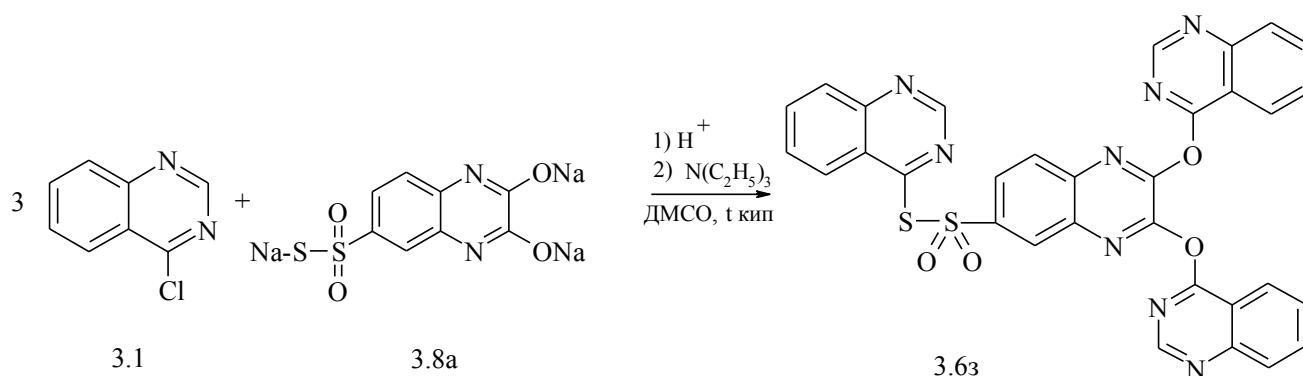


Для синтезу 4-хіназолінових естерів похідних хіноксалінової тіосульфоїкислоти нами були відтворені описані методики синтезу тіосульфонатів **3.8 а,б** та проведено їх взаємодію з різним мольним співвідношенням 4-хлорхіназоліну **3.1**.

У випадку взаємодії тіосульфонату **3.8 б** з 4-хлорхіназоліном **3.1** в еквівалентних мольних співвідношеннях реагентів в ДМСО при кип'ятінні з виходом 38% одержано S-хіназолін-4-іловий естер 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти **3.6ж**.



Гетерилування натрієвої солі 2,3-натрійдиоксохіноксалін-6-тіосульфоїкислоти **3.8 а** проводили в ДМСО з попереднім перетворенням її *in situ* у натрієву сіль 2,3-гідроксихіноксалін-6-тіосульфоїкислоти додаванням розрахованої кількості хлоридної кислоти. При співвідношенні реагентів тіосульфونات **3.8 а** : 4-хлорхіназолін – 1:3 в присутності триетиламіну та кип'ятінні реакційної маси протягом 5 діб отримано продукт тризаміщення - S-хінозалін-4-іловий естер 2,3-біс(хіназолін-4-ілокси)-хіноксалін-6-тіосульфоїкислоти **3.6з** з 43,4 % виходом.



Будова та індивідуальність тіосульфоестерів **3.6 а-з** підтверджена даними ІЧ, ^1H ЯМР спектроскопії, елементним аналізом та методом ТШХ (табл.3.1, 3.2).

Таблиця 3.1

Характеристики синтезованих сполук 3.6 а-з

№ спол	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, % Обчислено, %				Брутто-формула	R _f
			С	Н	Н	С		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.6а	57%	257-259	$\frac{53,32}{53,46}$	$\frac{3,54}{3,64}$	$\frac{11,53}{11,69}$	$\frac{17,69}{17,84}$	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	0,69
3.6б	50%	261-262	$\frac{51,06}{51,19}$	$\frac{3,25}{3,49}$	$\frac{11,05}{11,19}$	$\frac{17,24}{17,08}$	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂	0,89
3.6в	57%	165-169	$\frac{56,75}{56,94}$	$\frac{3,69}{3,82}$	$\frac{8,72}{8,85}$	$\frac{20,10}{20,26}$	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₂	0,76
3.6г	48%	226-229	$\frac{59,61}{59,86}$	$\frac{3,34}{3,28}$	$\frac{8,89}{9,10}$	$\frac{13,71}{13,89}$	C ₂₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S ₂	0,72

Продовження табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.6д	43%	268-271	$\frac{56,75}{56,94}$	$\frac{3,78}{3,82}$	$\frac{8,72}{8,85}$	$\frac{20,10}{20,26}$	$C_{15}H_{12}N_2O_2S_2$	0,74
3.6е	58%	220-222	$\frac{51,03}{51,13}$	$\frac{3,58}{3,63}$	$\frac{13,42}{13,76}$	$\frac{17,04}{21,00}$	$C_{13}H_{11}N_3O_2S_2$	0,81
3.6є	34%	205-209	$\frac{59,24}{59,32}$	$\frac{3,28}{3,37}$	$\frac{15,52}{15,73}$	$\frac{15,54}{14,38}$	$C_{22}H_{15}N_5O_2S_2$	0,52
3.6ж	38%	259-262	$\frac{49,52}{49,73}$	$\frac{2,54}{2,60}$	$\frac{14,36}{14,49}$	$\frac{15,95}{16,59}$	$C_{16}H_{10}N_4O_4S_2$	0,78
3.6з	43%	285-287	$\frac{57,54}{57,83}$	$\frac{2,81}{2,86}$	$\frac{16,75}{16,86}$	$\frac{10,79}{9,97}$	$C_{32}H_{18}N_8O_4S_2$	0,71

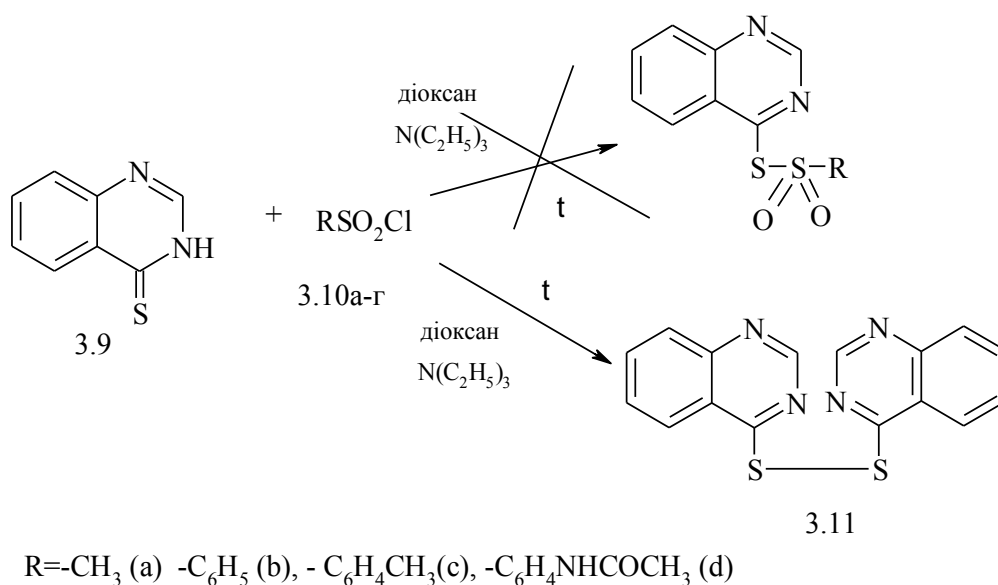
Таблиця 3.2

Дані ІЧ та 1H ЯМР спектроскопії синтезованих сполук 3.6 а-з

№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	1H ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
3.6а	3312(NH); 2888 (CH ₃); 1688(CO); 1648, 1620, 1560, 1544 (Ar); 1168, 1380 (SO ₂).	2.06 (3H, s, CH ₃); 7.71 (2H, d, J=8, H-3 _{Ph} , 5 _{Ph}); 7.74 (2H, d, J=8, H-2 _{Ph} , 6 _{Ph}); 7.86 (1H, t, J=7.6, H-6); 7.91 (1H, d, J=7.8, H-8); 8.14 (1H, t, J=7.6, H-7); 8.75 (1H, d, J=7.8, H-5); 8.99 (1H, s, H-2); 11.48 (1H, s, NH).
3.6б	3356(NH); 2864 (OCH ₃); 1672(CO); 1632, 1616, 1584, 1540, 1496 (Ar); 1366, 1108 (SO ₂).	3.43 (3H, s, CH ₃); 7.75 (2H, d, J=8, H-3 _{Ph} , 5 _{Ph}); 7.82 (2H, d, J=8, H-2 _{Ph} , 6 _{Ph}); 7.86 (1H, t, J=7.8, H-6); 7.96 (1H, d, J=8, H-8); 8.08 (1H, t, J=7.8, H-7); 8.70 (1H, d, J=8, H-5); 8.91 (1H, s, H-2); 10.31 (1H, s, NH).
3.6в	1616, 1560, 1540, 1496 (Ar); 1342, 1112 (SO ₂).	2.34 (3H, s, CH ₃), 7.64 (2H, d, J=8, H-3 _{Ph} , 5 _{Ph}); 7.75 (2H, d, J=8, H-2 _{Ph} , 6 _{Ph}); 7.88 (1H, t, J=7.8, H-6); 7.92 (1H, d, J=8, H-8); 8.18 (1H, t, J=7.8, H-7); 8.60 (1H, d, J=8, H-5); 9.20 (1H, s, H-2).
3.6г	3004(NH); 1684(CO); , 1624, 1600, 1560 (Ar); 1460 (CH ₂ -N); 1340, 1200 (SO ₂).	4.50 (2H, s, CH ₂), 7.54 (2H, d, J=8.2, H-3 _{Ph} , 5 _{Ph}); 7.61 (2H, d, J=8.2, H-2 _{Ph} , 6 _{Ph}); 7.74 (4H, m, H-4", 5", 6", 7"); 7.89 (1H, t, J=7.8, H-6); 8.10 (1H, d, J=8, H-8); 8.18 (1H, t, J=7.8, H-7); 8.57 (1H, d, J=8, H-5); 9.18 (1H, s, H-2).
3.6д	1618, 1604, 1556, 1532, 1496 (Ar); 1342, 1112 (SO ₂).	2.38 (3H, s, CH ₃), 7.45 - 7.60 (3 H, m, CH), 7.65 - 7.75 (3 H, m, CH), 7.88 (1 H, d, J=7.50 Hz, CH), 8.16 (1 H, d, J=8.10 Hz.), 8.96 (1H, s, H-2),
3.6е	3504, 3536 (NH ₂); 1616 1560, 1540, 1496, 1432 (Ar); 1376, 1144 (SO ₂).	6.68 (2H, s, NH ₂), 7.66 (2H, d, J=8, H-3 _{Ph} , 5 _{Ph}); 7.75 (2H, d, J=8, H-2 _{Ph} , 6 _{Ph}); 7.84 (1H, t, J=7.8, H-6); 7.94 (1H, d, J=7.6, H-8); 8.16 (1H, t, J=7.6, H-7); 8.72 (1H, d, J=7.8, H-5); 8.92 (1H, s, H-2);
3.6є	3368 (NH); 1616, 1564, 1532(Ar); 1380, 1168 (SO ₂)	7.47 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 - 7.82 (m, 2 H) 7.87 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 7.98 - 8.12 (m, 5 H) 8.20 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.85 (s, 1 H)
3.6ж	3192 (NH); 1696 (CO); 1628; 1608, 1554, 1542 (Ar); 1320, 1136, (SO ₂);	7.47 - 7.62 (m, 2 H) 7.72 (d, J=6.90 Hz, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 1 H) 7.84 - 7.92 (m, 3 H) 8.02 (s, 1 H) 8.20 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.98 (s, 1 H)
3.6з	1602, 1584, 1556 (Ar); 1316 _{γs} , 1148 _{γs} (SO ₂);	7.44 - 7.62 (m, 6 H) 7.72 (d, J=6.90 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=7.50 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.16 - 8.31 (m, 3 H) 8.42 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 9.23 (s, 2 H)

ІЧ спектри одержаних сполук містять інтенсивні смуги поглинання характерні для SO_2 групи тиосульфатного фрагменту при $1108\text{-}1200\text{ см}^{-1}$ і при $1340\text{-}1380\text{ см}^{-1}$. За рахунок впливу хіназолінового ядра відбувається зміщення смуг поглинання SO_2 групи в більш високочастотну область, а смуга поглинання C-Cl , що характерна для 4-хлорхіназоліну в області 780 см^{-1} в цільових тиосульфоестерах відсутня.

З метою синтезу S-хіназолін-4-ілових естерів тиосульфоокислот досліджено також реакцію взаємодії тиохіназолону-4 з хлорангідрідами сульфоокислот (метил-, бензен-, 4-метилбензен-, 4-ацетиламінобензенсульфохлорідами) в діоксані в присутності третиламіну за різних температурних умов і різному порядку додавання реагентів.



Здійснені нами дослідження, на жаль, не привели до одержання цільових хіназолінових естерів тиосульфоокислот. У всіх випадках при виділенні продукту реакції (осадження з діоксанового розчину водою) був отриманий вязкий продукт, який можна ідентифікувати як дисульфід **3.11**.

Такий результат, очевидно, можна пояснити взаємодією цільових хіназолінових естерів тиосульфоокислот з вихідною сполукою **3.9**.

Таким чином, встановлено, що на даному етапі досліджень, як спосіб одержання S-хіназолін-4-ілових естерів тиосульфоокислот можна запропонувати нуклеофільне заміщення галогену у 4-хлорхіназоліні солями різних тиосульфоокислот. Досліджено гетерилування ди- та трифункціональних солей

тіосульфокислот з 4-хлорхіназоліном та встановлено умови передігу реакцій заміщення за одним чи усіма реакційними центрами вихідних солей тіосульфокислот. Показано, що взаємодія тіохінізолону-4 з хлорангідрідами сульфокислот в досліджених умовах не веде до утворення хіназолінових естерів тіосульфокислот, а у всіх випадках продуктом реакції є хіназолін-4-дисульфід.

3.2. Синтез хінолінзаміщених S-естерів ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот

Хінолін і його похідні є важливим класом гетероциклічних сполук. Вони завжди привертати увагу як синтетичні реагенти та біологічні об'єкти через їх різноманітні хімічні і біологічні властивості [262]. Сполуки хіноліну, зокрема 8-гідроксихінолін ($LD_{50}=100-1200$ мг/кг), хінозол (сульфат 8-гідроксихіноліну), 8-оксихінолят міді, використовуються в сільському господарстві як пестициди, а також рекомендовані для захисту деяких неметалічних матеріалів від руйнування мікроорганізмами [263].

Похідні хіноліну є перспективними субстанціями і для медицини. Зокрема, деякі похідні проявляють протималярійну дію, наприклад хінін, хлорохін, гідроксихлорохін, хіноцид, мефлохін був використаний для лікування малярії [238,264,265].

Серед похідних хіноліну знайдено сполуки, які проявляють бактерицидну [266], антипротозойну [238], амебоцидні, протизапальну [267,268] активності.

Значну увагу привертає до себе протипухлинна активність деяких похідних хіноліну [269], Так, дінеміцин А і Streptonigrin використовуються як протипухлинні антибіотики [270,271], в тому числі й для лікування злоякісних пухлин, включаючи лімфоми, меланоми, рак молочної залози, тощо [272]. На додаток до антипухлинної дії стрептонігрин проявляє широкий спектр антибактеріальної активності [273], а також проявляє противірусну активність *in vitro* та *in vivo* [274].

Цікавими в хімічному і прикладному аспектах є поєднання в одній структурі тіосульфонатної групи та хінолінового фрагменту. Зокрема, 2-хіноліновий естер 8-хінолінтіосульфокислоти, синтезований реакцією сульфонілювання 2-

меркаптохіноліну відповідним сульфохлоридом, проявляє протикровопаразитарну дію [275]. Серед тіосульфоестерів з хіноліновим фрагментом синтезованих на кафедрі технології біологічно активних сполук фармацевції та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» виявлені речовини, які мають чітко виражену: бактерицидну активність – S-метил- і S-етил-8-хінолінтіосульфонати; фунгіцидну активність – S-етил-8-хінолінтіосульфонат (стосовно дріжджоподібних грибів); рістстимулюючу активність - S-етил-8-хінолінтіосульфонат [276].

В продовження досліджень з синтезу і вивчення властивостей тіосульфоестерів з хіноліновим фрагментом нами досліджено взаємодію солей тіосульфоєкислот з 2-хлорхінолін-3-карбальдегідом та його похідними, оскільки останні займають важливе місце серед хінолінів і є ключовими проміжними продуктами для синтезу нових гетероциклічних систем та введення нових функціональних груп у відомі структури.

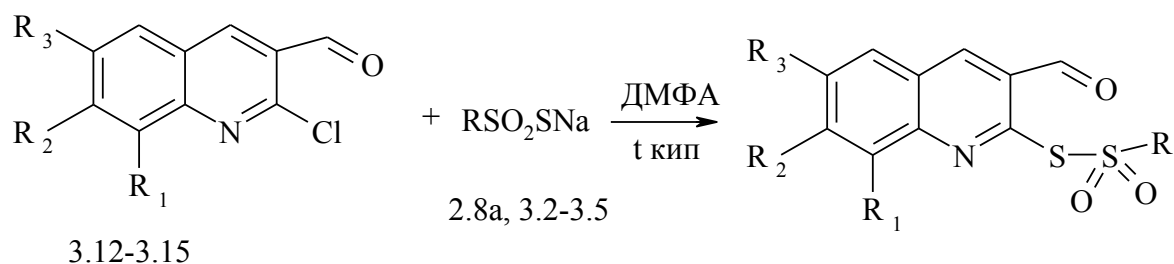
2-Хлорхінолін-3-карбальдегід має високу реакційну здатність через наявність двох активних фрагментів хлору та альдегідної групи [277].

Щодо біологічної активності, то 2-хлорхінолін-3-карбальдегід може виступати, як нуклеозидний інгібітор зворотньої транскриптази людини з ВІЛ-1 [278]. Крім того, 2-хлорхінолін-3-карбальдегід і його 6-метил-, 8-метил-, 8-етил-, 6-метокси-, 7-метокси-, 8-метокси-, 8-етокси- похідні проявляють антбактеріальну дію по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій на рівні стрептоміцину, а в деяких випадках вище ніж стрептоміцин [279].

В літературі також показано перспективність похідних 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду як потенційних антиоксидантів [280].

Нуклеофільне заміщення атому галогену в 2-хлорхінолін-3-карбальдегіді та його алкілзаміщених похідних солями тіосульфоєкислот досліджено в апротонних розчинниках за різних температурних умов.

Цільові тіосульфоестери **3.16 а, в-є; 3.17 б, е, є; 3.18 б-г, е, є; 3.19 а, е, є** отримано з виходами в межах 20-80% залежно від структури вихідних сполук лише при тривалому кип'ятінні в ДМФА.

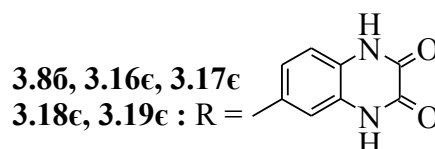
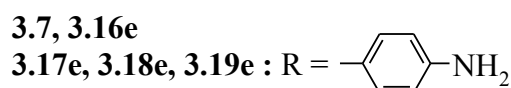
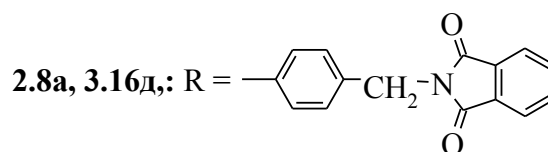
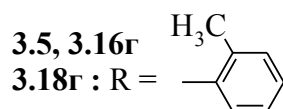
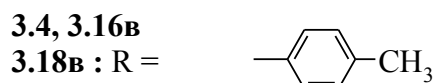
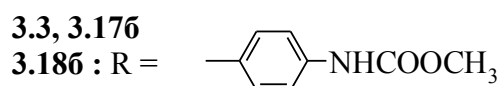
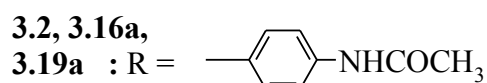


3.12, 3.16 а, в-є : $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

3.13, 3.17 б, е, є : $R_1 = R_3 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$

3.14, 3.18 б-г, е, є : $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = R_3 = \text{H}$

3.15, 3.19 а, е, є : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$



Будова та індивідуальність вперше синтезованих тіосульфоестерів з хіноліновим фрагментом **3.16 а, в-є; 3.17 б, е, є; 3.18 б-г, е, є; 3.19 а, е, є** підтверженні даними ІЧ, ^1H ЯМР спектроскопії (табл. 3.4), елементним аналізом (табл.3.3.) та методом ТШХ.

Таблиця 3.3

**Характеристики синтезованих сполук 3.16 а, в-є; 3.17 б, е, є;
3.18 б-г, е, є; 3.19 а,е, є**

№ спол	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, % Обчислено, %				Брутто-формула	R _f
			C	H	N	S		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.16а	28%	210-214	<u>57.02</u> 55.95	<u>3.56</u> 3,63	<u>6.95</u> 7,25	<u>16.33</u> 16,58	C ₁₈ H ₁₂ O ₃ N ₂ S ₂	0,90
3.16в	33%	115-118	<u>59.93</u> 59,48	<u>3.97</u> 3,79	<u>3.94</u> 4,08	<u>18.12</u> 18,66	C ₁₇ H ₁₃ O ₃ NS ₂	0,83
3.16г	36%	160-162	<u>59.15</u> 59,48	<u>4.02</u> 3,79	<u>4.24</u> 4,08	<u>18.27</u> 18,66	C ₁₇ H ₁₃ O ₃ NS ₂	0,72
3.16д	34%	120-124	<u>60.94</u> 61,48	<u>3.40</u> 3,28	<u>5.57</u> 5,73	<u>12.84</u> 13,11	C ₂₅ H ₁₆ O ₅ N ₂ S ₂	0,85

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.16e	35%	110-111	<u>57.50</u> 58,18	<u>3.91</u> 3,61	<u>8.15</u> 8.43	<u>17,99</u> 19.28	C ₁₆ H ₁₂ O ₃ N ₂ S ₂	0,90
3.16e	41%	223-225	<u>51.98</u> 52,29	<u>2.85</u> 2,66	<u>9.97</u> 10,16	<u>14,92</u> 15.49	C ₁₈ H ₁₁ O ₅ N ₃ S ₂	0,72
3.17б	30%	160-164	<u>54.32</u> 54,79	<u>3.57</u> 3,85	<u>6.21</u> 6,73	<u>15,12</u> 15,39	C ₁₉ H ₁₆ O ₅ N ₂ S ₂	0,85
3.17e	25%	138-142	<u>56.52</u> 56.98	<u>4.26</u> 3,91	<u>7.56</u> 7.82	<u>17,21</u> 17.88	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ N ₂ S ₂	0,83
3.17e	21%	245-249	<u>53.96</u> 53,39	<u>3.27</u> 3.06	<u>8.92</u> 9.83	<u>14,71</u> 14.99	C ₁₉ H ₁₃ O ₅ N ₃ S ₂	0,88
3.18б	53%	79-80	<u>54.27</u> 54.79	<u>4.06</u> 3.85	<u>6.56</u> 6.73	<u>14,81</u> 15.39	C ₁₉ H ₁₆ O ₅ N ₂ S ₂	0,80
3.18в	46 %	154-157	<u>59.52</u> 60.05	<u>3.89</u> 4.20	<u>3.61</u> 3.92	<u>17,67</u> 17.92	C ₁₈ H ₁₅ O ₃ NS ₂	0,82
3.18г	43%	113-115	<u>59.73</u> 60.05	<u>4.34</u> 4.09	<u>3.73</u> 3.92	<u>17,59</u> 17.92	C ₁₈ H ₁₅ O ₃ NS ₂	0,74
3.18e	59%	100-103	<u>56.54</u> 56.98	<u>4.15</u> 3.91	<u>7.35</u> 7.82	<u>17,65</u> 17.88	C ₁₇ H ₁₄ O ₃ N ₂ S ₂	0,87
3.18e	54%	122-125	<u>53.25</u> 53.39	<u>3.28</u> 3.06	<u>9.45</u> 9.83	<u>15,21</u> 14.99	C ₁₉ H ₁₃ O ₅ N ₃ S ₂	0,86
3.19a	80%	125-128	<u>57.52</u> 57.73	<u>4.25</u> 4.36	<u>6.51</u> 6.73	<u>14,80</u> 15.39	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ N ₂ S ₂	0,82
3.19e	49%	138-142	<u>57.56</u> 56.98	<u>4.02</u> 4.31	<u>7.05</u> 7.48	<u>16,86</u> 17.12	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ N ₂ S ₂	0,89
3.19e	50%	184-187	<u>53.65</u> 54.17	<u>3.25</u> 3.41	<u>9.24</u> 9.48	<u>13,96</u> 14.46	C ₂₀ H ₁₅ O ₅ N ₃ S ₂	0,90

Таблиця 3.4

**Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії
сполук 3.16 а, в-с; 3.17 б, е, є; 3.18 б-г, е, є; 3.19 а,е, є**

№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання ν , см ⁻¹	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
1	2	3
3.16а	3432 (NH); 3020 (CH _{Ar}), 1692 (CO); 1684 (CO); 1612, 1572, 1556, 1484 (Ar); 1324, 1124 (SO ₂); 1040, 892, 764, 700	2,12 (3H, s, COCH ₃), 6.42 (1H, s, NH), 7,40 -7,88 (4H, m, CH), 8,00-8,02 (1 H, d, $J=7,8$ Hz, CH), 8,08-8,10 (1 H, d, $J=8$ Hz, CH), 8,34-8,36 (2H, m, CH) 8,74 (1H, s, CH), 10,40 (1H, s, CHO)
3.16в	3020 (CH _{Ar}), 1688 (CO); 1612, 1588, 1548 (Ar); 1324, 1148 (SO ₂); 1040, 772	2,32 (3H, s, CH ₃), 7,26 -7,90 (4H, m, CH), 7,96-7,98 (1 H, d, $J= 7,8$ Hz, CH), 8,02-8,04 (1 H, d, $J=7,8$ Hz, CH), 8,38-8,40 (2H, m, CH), 8,90 (1H, s, CH), 10,36 (1H, s, CHO)
3.16г	3016 (CH _{Ar}), 2856 (CH ₃); 1688 (CO); 1616, 1580, 1552 (Ar); 1328, 1152 (SO ₂); 1048,760	2,65 (3H, s, CH ₃), 7,38 -7,94 (4H, m, CH), 7,98-8,00 (1 H, d, $J= 8$ Hz, CH), 8,04-8,06 (1 H, d, $J=8$ Hz, CH), 8,46-8,48 (2H, m, CH), 8,98 (1H, s, CH), 10,32 (1H, s, CHO)

Продовження табл. 3.4

1	2	3
3.16д	3072, 3060 (CH _{ap}); 2864 (CH ₂); 1704, 1696, 1684 (CO); 1632, 1612, 1580, 1562; 1440, 1404 (CH); 1316, 1164, 1124 (SO ₂), 1064, 996, 784, 664, 632.	4.84 (2 H, s) 7.25 (2 H, m, <i>J</i> =8.40 Hz) 7.41 - 7.51 (3 H, m) 7.59 (1 H, d, <i>J</i> =7.80 Hz) 7.72 - 7.85 (4 H, m) 8.00 (2 H, m, <i>J</i> =8.40 Hz) 8.66 (1H, s, CH), 10.28 (1H, s, CHO)
3.16e	3440, 3400 (NH ₂); 3024(CH _{Ar}), 1688 (CO); 1576, 1552, 1488 (Ar); 1328, 1120 (SO ₂); 1048, 896, 760, 704, 648	6.62 (2 H, d, <i>J</i> =9.00 Hz, NH ₂) 7,26 -7.48 (4 H, m, CH), 7,76-7,78 (1 H, d, <i>J</i> = 7,66 Hz, CH), 7,98-8,00 (1 H, d, <i>J</i> =7,8 Hz, CH), 8.44-8.46 (2H, m, CH), 8.94 (1H, s, CH), 10.36 (1H, s, CHO)
3.16e	3256, 3248 (NH); 3056 (CH _{Ar}), 1700, 1692, 1688 (CO); 1612, 1608, 1580, 1492 (Ar); 1368, 1136 (SO ₂); 1056, 764.	7.26-7.87 (5H, m, CH), 7,96-7,98 (1 H, d, <i>J</i> =7.20 Hz), 8.00-8,02 (1 H, d, <i>J</i> =7.80 Hz) 8,60 (1H, s, CH), 10,40 (1H, s, CHO), 12,1 (1H, s NHCO), 12,25 (1H, s NHCO)
3.17б	3412 (NH); 2864 (CH ₃); 1732, 1688 (CO); 1592, 1528 (Ar); 1320, 1128 (SO ₂); 1096, 1048, 896, 808, 768, 616.	2.77 (3H, s, CH ₃), 3.72 (3H, s, CH ₃), 7,2 (1 H, d, <i>J</i> =7.80 Hz CH) 7.4 (1H, s, CH), 7.7 (1 H, d, <i>J</i> =7.80 Hz), 7.92-7.98 (2H, d, <i>J</i> =8, CH); 8,3 (2H, d, <i>J</i> =8, CH); 8.88 (1H, s, CH), 10.14 (1H, s, NH), 10.65 (1H, s, CHO)
3.17e	3440, 3384 (NH ₂); 3032, 3064 (CH _{Ar}); 2928, 2856 (CH ₃); 1664 (CO); 1608, 1548, 1496 (Ar); 1328, 1148, (SO ₂); 904, 788, 712, 640,580.	2.42 (3H, s, CH ₃), 6.60 (2 H, d, <i>J</i> =8.96 Hz NH ₂) 7,2 (1 H, d, <i>J</i> =7.80 Hz CH) 7.4 (1H, s, CH), 7.54 (2H, d, <i>J</i> =8.2, CH); 7.62 (2H, d, <i>J</i> =8.2, CH); 7.74 (1 H, d, <i>J</i> =8,4 Hz CH), 8.51 (1H, s, CH), 10.45 (1H, s, CHO)
3.17e	3264, 3200 (NH); 3056 (CH _{Ar}); 2848 (CH ₃), 1720, 1684 (CO); 1648, 1596, 1488 (Ar); 1312, 1152 (SO ₂); 1064, 864, 812, 768, 728,640, 600, 488	2.46 (3 H, s) 7.4 (1 H, d, <i>J</i> =8,0 Hz CH) 7.64-8.14 (5H, m, CH), 8.96 (1H, s, CH), 10.33 (1H, s, CHO), 12,05 (1H, s NHCO), 12,26 (1H, s NHCO)
3.18б	3408 (NH); 2832 (CH ₃), 1728, 1664, 1628 (CO); 1600, 1532, 1460 (Ar); 1348, 1124 (SO ₂); 1094, 1052, 886, 804, 762,614.	2.30 (3H, s, CH ₃), 2.64 (3H, s, CH ₃), 7.40-8.02 (7H, m, CH), 8.85 (1H, s, CH), 10.17 (1H, s, NH), 10.35 (1H, s, CHO)
3.18в	3028 (CHAr), 2860 (CH ₃); 1682 (CO); 1616, 1588, 1560 (Ar); 1492, 1444; 1324, 1146 (SO ₂); 1024, 828.	2.39 (3H, s, CH ₃), 2.51 (3H, s, CH ₃), 7.18-8.00 (7H, m, CH), 8.56 (1H, s, CH), 10.40 (1H, s, CHO)
3.18г	3024 (CHAr), 2864 (CH ₃); 1652 (CO); 1602, 1580, 1550 (Ar); 1498, 1450; 1338, 1164 (SO ₂); 1054, 780.	2.54 (3H, s, CH ₃), 2.65 (3H, s, CH ₃), 7.18-7.82 (7H, m, CH), 8.58 (1H, s, CH), 10,36 (1H, s, CHO)
3.18e	3436, 3380 (NH ₂); 3060, 3036, (CHAr); 2924, 2860(CH ₃), 1668 (CO); 1604, 1544, 1492 (Ar); 1324, 1144, (SO ₂); 900, 802, 708, 644,576.	2.48 (3H, s, CH ₃), 6.58 (2 H, d, <i>J</i> =8.90 Hz) 7.18-7.24-7.80 (7 H, m CH), 8,56 (1H, s, CH), 10,42 (1H, s, CHO)
3.18e	3268, 3208 (NH); 3056 (CHAr); 2856 (CH ₃), 1716, 1688 (CO); 1652, 1584, 1464 (Ar); 1316, 1160, (SO ₂); 1068, 860, 808, 764, 644, 600, 492.	2.52 (3H, s, CH ₃), 7.24-7.96 (6H, m, CH), 8.74 (1H, s, CH), 10,36 (1H, s, CHO), 12.1 (1H, s NHCO), 12.22 (1H, s NHCO)

1	2	3
3.19a	3416 (NH); 3072, 3008 (CHAr); 2816 (CH ₃), 1692, 1682 (CO); 1616, 1636, 1576, 1560, 1544 (Ar); 1346, 1184 (SO ₂); 1048, 908, 796, 700.	2.48 (3H, s, CH ₃), 2.54 (3H, s, CH ₃), 3.43 (3H, s, CH ₃), 6.62 (1H, s, NH), 7.35-8.2 (6H, m, CH), 8.96 (1H, s, CH), 10.38 (1H, s, CHO)
3.19e	3448, 3396 (NH ₂); 3064, 3032 (CHAr); 2916, 2840 (CH ₃), 1676 (CO); 1608, 1548, 1496 (Ar); 1328, 1140, (SO ₂); 908, 804, 712, 648, 572.	2.38 (3H, s, CH ₃), 2.44 (3H, s, CH ₃), 6.2 (2 H, d, J=9.00 Hz NH ₂) 7.36-7.86 (6 H, m, CH), 8.66 (1H, s, CH), 10.28 (1H, s, CHO)
3.19e	3268, 3208 (NH); 3016 (CHAr); 2848 (CH ₃), 1704, 1688 (CO); 1624, 1584, 1544 (Ar); 1320, 1152 (SO ₂); 1236, 1056, 796, 644, 604, 520.	2.36 (3H, s, CH ₃), 2.48 (3H, s, CH ₃), 7.25-7.81 (5 H, m CH) 8.77 (1H, s, CH), 10.36 (1H, s, CHO), 12.1 c (1H, s NHCO), 12.28 (1H, s NHCO)

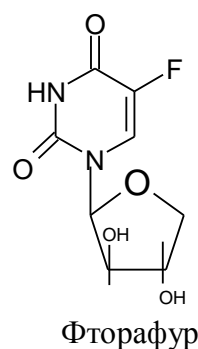
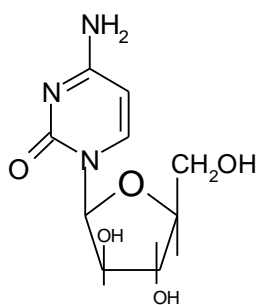
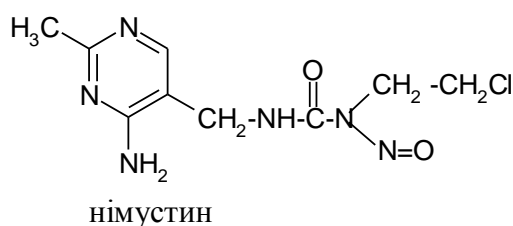
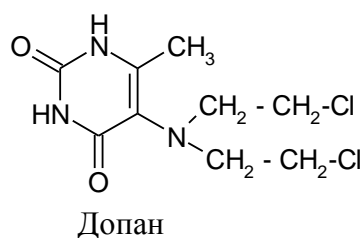
В ¹H ЯМР спектрах усіх синтезованих тіосульфоестерів **3.16 а, в-є; 3.17 б, е, є; 3.18 б-г, е, є; 3.19 а,е, є** сигнали протону альдегідної групи були виражені синглетом при 10,28-10,65 м.ч. Присутність хінолінового циклу, зазвичай підтверджено наявністю сигналів в діапазоні від 7.18 до 8.98 м.ч.

Отже, досліджено нуклеофільне заміщення атому галогену в 2-хлорхінолін-3-карбальдегіді та його алкілзаміщених похідних солями тіосульфоокислот та синтезовано ряд невідомих досі тіосульфоестерів з хіноліновим фрагментом.

3.3. Синтез і властивості тіосульфоестерів похідних піримідину

Пильну увагу дослідників, які працюють у галузі медичної хімії привертають до себе похідні піримідину. Однак, незважаючи на багату історію пошуку потенційних біологічно активних агентів серед речовин, що містять зазначений гетероциклічний фрагмент, їх потенціал все ще залишається не вичерпаним. Підтвердженням цього є велика кількість піримідинвмісних лікарських засобів з різноплановою дією, зокрема, снодійною (барбітурати), противірусною (ідоксуридин, тенофовір, пецикловір), антиметаболітною (ралтітрексел), сечогінною (триамтерен), тощо [281]. Серед похідних піримідину є вітаміни, судинорозширюючі, антидіабетичні, антибактеріальні, протималярійні субстанції [282].

Похідні піримідину також впроваджено в медичну практику лікування онкологічних захворювань, як діючі субстанції препаратів допан, німустин, фторурацил, цитарабін, фторафур.

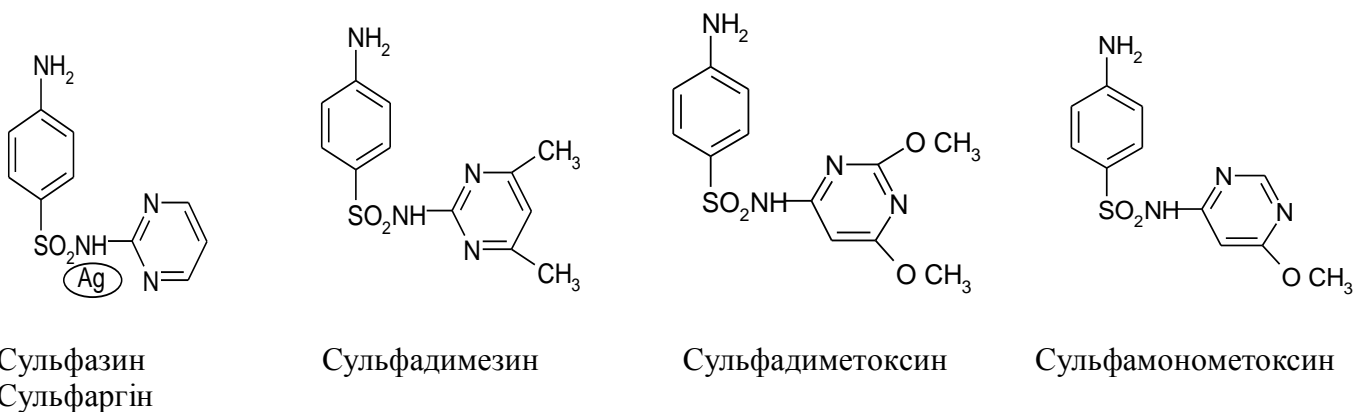


Гетероциклічна система піримідину являє собою структурну основу багатьох природних фізіологічно-активних речовин, що є фундаментальними для життєдіяльності клітин (пуринові алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ДНК, РНК та ін.).

Особливе місце як біологічно активні субстанції займають сульфуровмісні похідні піримідину (сульфіди, солі сульфокислот, сульфонаміди, сульфенаміди, дисульфіди). Серед них знайденні регулятори росту рослин [263,283], гербіциди, інсектициди і акарициди, фунгіциди і бактерициди [284-286], антидоти гербіцидів і інші. Крім того похідні піримідину служать проміжними сполуками для синтезу багатьох активних фосforoорганічних інсектицидів та похідних карбамінової кислоти і сечовини.

Деякі сульфуровмісні піримідинові похідні є діючими субстанціями медичних препаратів. Зокрема, 2-тіопіримідиновим фрагмент містить діюча субстанція антиагреганту тікагрелор (Brilinta®). [281,287]

Піримідиновий цикл входить в склад цілого ряду сульфаніламідних препаратів, зокрема: сульфазин, сульфаргін, сульфадимезин, сульфадиметоксин.



Сульфазин
Сульфаргін

Сульфадимезин

Сульфадиметоксин

Сульфамонетоксин

Серед сульфуровмісних піримідинових похідних знайдено субстанції з протимікробною, протипухлинною, протитуберкульозною, протираковою та противірусною, а також іншими видами біологічної дії [288,289].

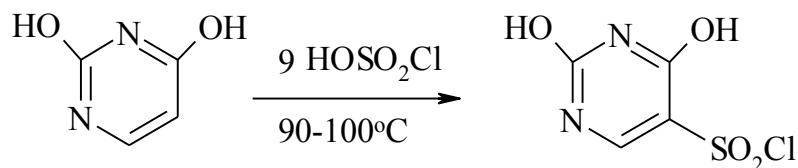
Беручи до уваги широкий спектр біологічної дії естерів тіосульфокислот, доцільним є модифікація будови гетероциклічного піримідинового каркасу тіосульфонатними фрагментами, що відкриє нові можливості у конструюванні фізіологічно активних молекул з заданим типом дії.

Отримання естерів тіосульфокислот з піримідиновим фрагментом утруднюється відсутністю даних про синтез хлорангідридів сульфокислот піримідину – ключової вихідної сировини для синтезу тіосульфоестерів.

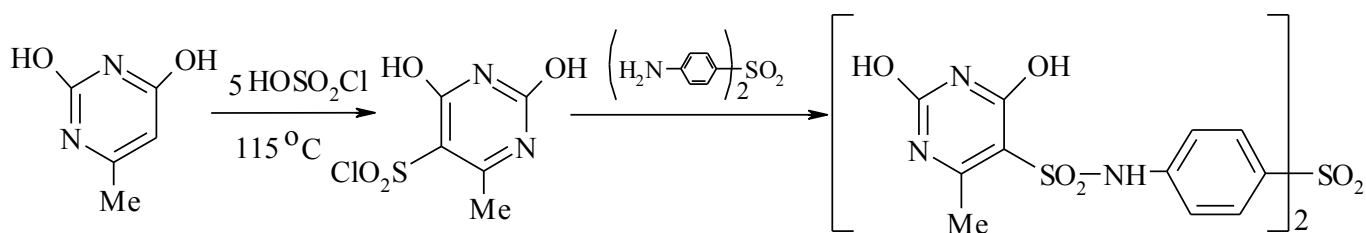
Наявність двох атомів нітрогену в ароматичному циклі позбавляє його реактивності в С-електрофільних реакціях, і унеможливорює сульфування чи нітрування піримідину та й його алкілпохідних. При наявності активуючих замісників ці реакції зазвичай відбуваються в положенні 5, але при цьому підвищуються можливості нуклеофільних взаємодій, зокрема *inco*-заміщення (приєднання-заміщення) гетероатомних замісників у циклі, яке легко перебігає в α - і γ -положеннях, щодо атомів нітрогену в гетероядрі [282].

В літературі описано отримання сульфопохідних з піримідинів із електронно-донорними замісниками в 2-, 4- або 6-положеннях, які достатньо активують π -дефіцитну систему (*мета*-положення до дезактивуєючих гетероатомів нітрогену) [290]. Зокрема, при нагріванні урацилу (2,4-дигідроксипіримідин) з надлишком

хлорсульфонової кислоти (дев'ять еквівалентів) до 90-100°C одержано 5-сульфонілхлорид [291].



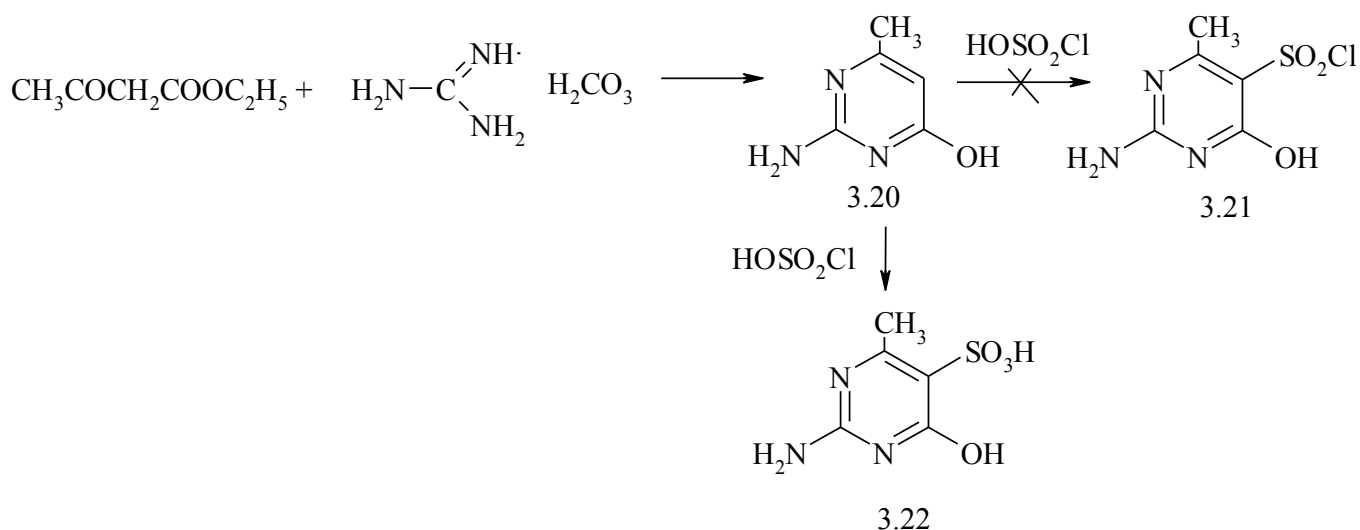
Також є дані про одержання сульфокислот похідних піридину, які могли б бути використані для одержання хлорангідридів з цих сульфокислот, а саме: 6-метилурацил хлорсульфується надлишком хлорсульфонової кислоти (п'ять еквівалентів) при температурі 115 °C і дає відповідний 5-сульфонілхлорид [292]. Отриманим сульфохлоридом вподальшому сульфонілювали 4,4'-діамінодифенілсульфон і отримували дисульфонамідосульфон ефективну субстанцію для лікування ревматоїдного артрити [293].



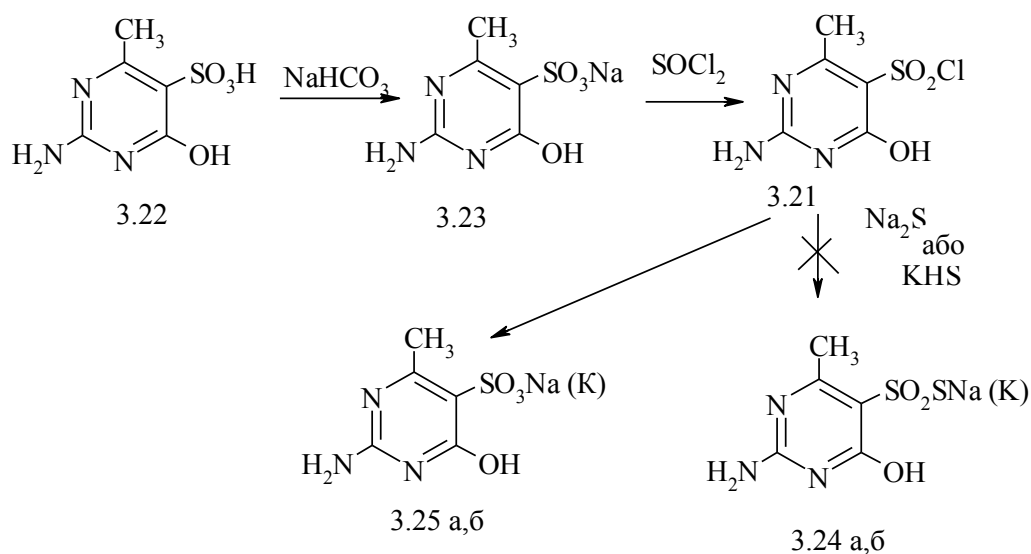
Сульфонілхлорид з 6-аміно-1,3-диметилурацилу було отримано також при взаємодії з хлорсульфоновою кислотою (100°C, 2 години). Відомо також інші сульфовані похідних піримідину в 5-положення при нагріванні до температури 100-110°C з хлорсульфоновою кислотою [294-296]

Оскільки відомо, що найбільш легко сульфуються похідні піримідину з OH- і NH₂-групами, нами було досліджено хлорсульфування попередньо одержаного за відомою методикою 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу **3.20**.

Хлорсульфування сполуки **3.20** проводили п'ятикратним надлишком хлорсульфонової кислоти спочатку при температурі 0-5 °C з наступним прогріванням реакційної маси до 110-125°C.



Проте, за зазначених вище умов безпосередньо отримати цільовий сульфохлорид **3.21**, не вдалося. Натомість, з 80% виходом одержано сульфокислоту **3.22**, яку в подальшому було використано для тримання цільового сульфохлориду **3.21**. При цьому 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфокислота **3.22** попередньо перетворено у відповідну натрієву сіль **3.23**, кип'ятіння якої з надлишком тіонілхлориду вело до утворення сульфохлориду **3.21**.



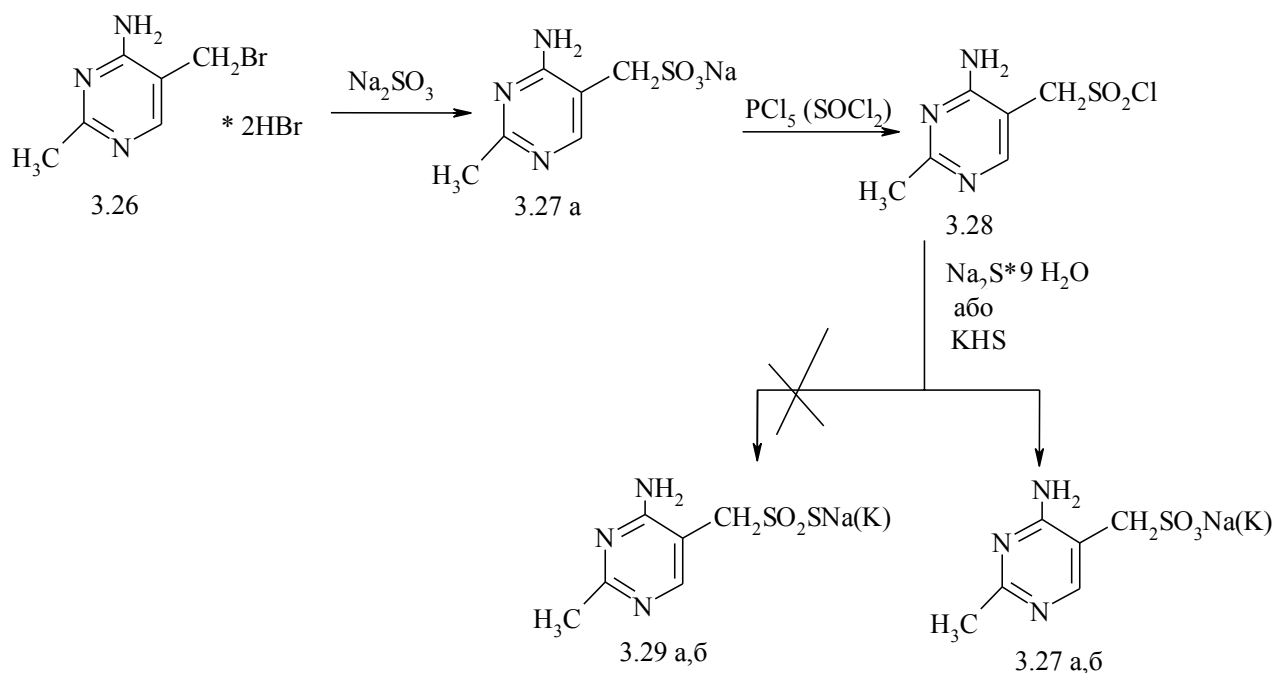
Сульфохлорид **3.21** після відгонки з реакційної маси надлишку тіонілхлориду отримано в суміші з натрій хлоридом і без відділення останнього використано для отримання відповідного тіосульфату.

Спроби одержання натрієвої та калієвої солей 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-тіосульфокислоти **3.24а,б** позитивних результатів не дали, оскільки сульфохлорид **3.21** малостійка сполука, що швидко піддається гідролізу і при

взаємодії з натрій сульфідом чи калій гідросульфідом веде до утворення замість відповідних тіосульфонатів **3.24а,б** до натрій або калій сульфонатів **3.25а,б**.

Як ще один вихідний продукт для синтезу естерів тіосульфокислот похідних піримідину в нашій роботі використано дибромгідрат 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну, що є проміжним продуктом при виробництві вітаміну В₁(тіаміну). Додатковим аргументом при виборі вище згаданої сполуки як вихідної сировини стало те, що цей піримідиновий фрагмент входить в структуру протипухлинного препарату німустин.

Заміна бромю на сульфогрупу в дибромгідраті 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну **3.26** проведено при тривалому кип'ятінні останнього з насиченим розчином натрій сульфїту.



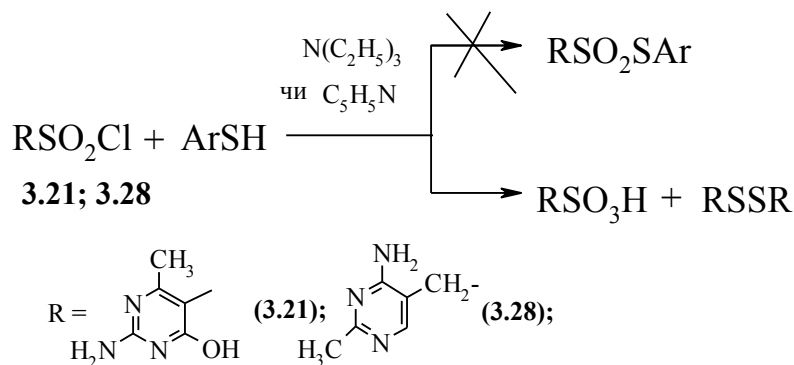
Для одержання відповідного сульфохлориду **3.28** з натрій сульфонату **3.27а** використовували пентахлорид фосфору або тїонїлхлорид.

Оскільки хлорангїдрид **3.28** є нестійкою сполукою, що легко гїдролїзує, для його одержання доцїльнїше використовувати як хлоруючий агент, надлишок тїонїлхлориду. В такому випадку сульфохлорид **3.28**, пїсля вїдгонки з реакційної маси тїонїлхлориду, одержано як осад в сумїші з натрій хлоридом (на вїдмїну вїд рїдкого продукту при використаннї PCl_5) і без роздїлення може бути використаний для синтезу вїдповідного тіосульфонату.

При дослідженні окисно-відновної взаємодії сульфохлориду **3.28** з калій гідросульфідом або натрій сульфідом встановлено, що аналогічно 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфохлориду **3.21**, замість очікуваних тіосульфонатів **3.29 а,б** отримано натрій або калій сульфонати **3.27 а,б**.

Таким чином, цей шлях синтезу ефірів тіосульфокислот, похідних піримідину, не дав позитивних результатів, оскільки досліджені сульфохлориди є мало стійкими сполуками при кімнатній температурі.

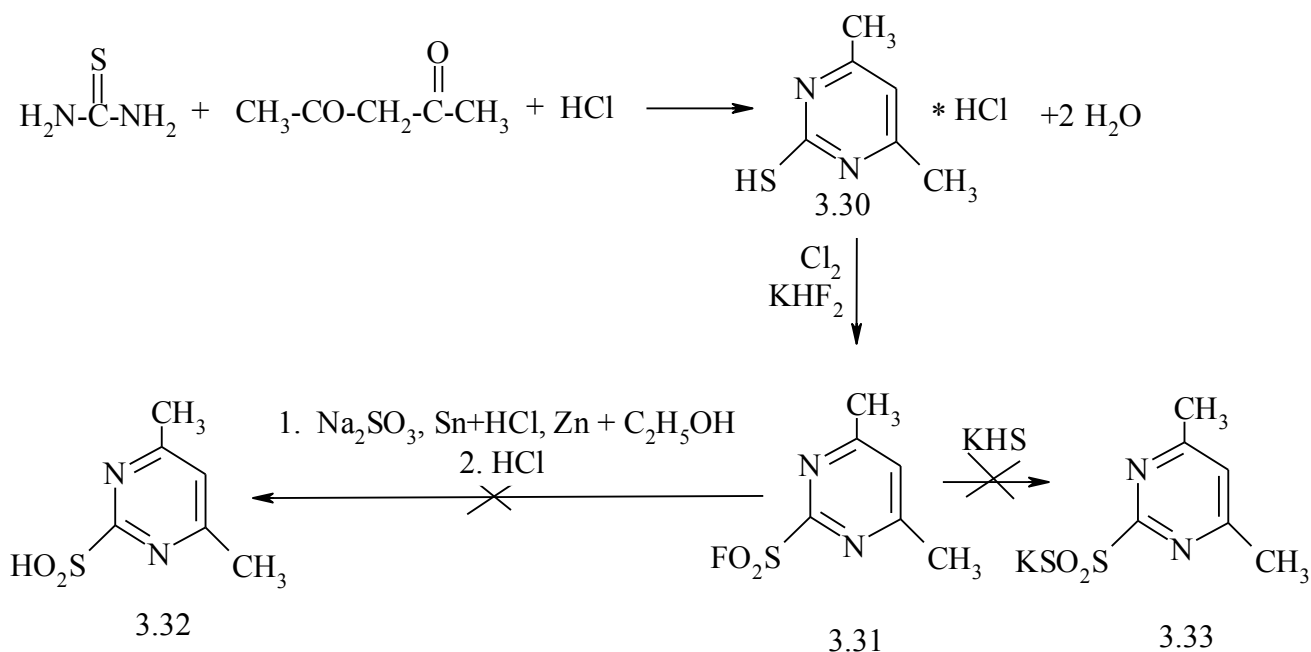
Альтернативним способом отримання тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом на основі 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфохлориду **3.21** та (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфохлориду **3.28** є сульфонування ароматичних тіолів вказаними сульфохлоридами.



Однак, спроби отримати цільові тіосульфоестери зазначеним способом при проведенні реакцій в присутності третинних амінів (триетиламін, піридин) в сухих розчинниках (дихлорметилени, тетрагідрофурані) за різних температурних режимів, також не дали позитивних результатів.

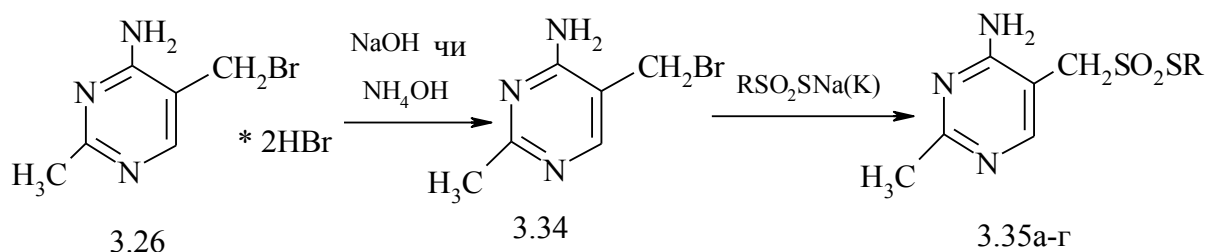
У всіх випадках з реакційної суміші виділено лише солі сульфокислот та дисульфіди.

В літературі описані методи одержання естерів тіосульфокислот з сульфінкових кислот і їх солей. Нами проведено спроби одержання 4,6-диметилпіримідин-2-сульфінової кислоти **3.32** з попередньо синтезованого нами за відомими методиками (конденсація тіосечовини з ацетилацетоном, окиснювальним хлоруванням 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину в присутності калій біфториду) 4,6-диметилпіримідин-2-сульфонілфториду **3.31**.



Однак, відновлення сульфофториду **3.31** ні натрій сульфідом у водно-лужному середовищі, ні оловом в кислому середовищі чи цинком в спиртовому середовищі не дало позитивних результатів. Сіль сульфінної кислоти **3.32** виділити не вдалось. Крім того, спроби отримати тіосульфонат **3.33** з сульфофториду **3.31** 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 **3.26** як алкілюючого реагенту для синтезу тіосульфоестерів з зазначеним фрагментом зі сторони тіольного сульфуру.



R = C₆H₅ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-NH₂C₆H₄ (в), 4-CH₃COONHC₆H₄ (г)

Вихідний продукт **3.26** з метою запобігання перебігу побічних реакцій (утворення тіосульфокислот та їх розклад внаслідок низької стійкості) попередньо перетворено в основу **3.34** дією метанольного розчину NaOH при нагріванні або 13% водного розчину NH₄OH при низькій температурі.

Встановлено, що доцільніше використовувати розчин амоніяку, оскільки, виділена з метанольного розчину NaOH основа **3.34** потребує додаткової трудомісткої очистки.

При взаємодії 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну з калієвими або натрієвими солями різних тіосульфокислот в ацетано-водному середовищі при кімнатній температурі протягом 7-10 діб було одержано тіосульфоестери **3.35а-г** з виходами 29-57%.

Одержані сполуки є твердими кристалічними речовинами, розчинні в ацетоні, спирті і частково у воді. (табл. 3.5)

Будова та індивідуальність вперше синтезованих тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом **3.35 а-г** підтвердженні даними ІЧ, ¹H ЯМР спектроскопії (табл. 3.6), елементним аналізом (табл. 3.5.) та методом ТШХ.

Таблиця 3.5

Фізико-хімічні характеристики сполук 3.35 а-г

№ спол	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, % Обчислено, %				Брутто-формула
			С	Н	N	S	
1	2	3	4	5	6	7	8
3.35 а	28%	163-164 (етанол)	<u>48,26</u> 48,46	<u>4,28</u> 4,38	<u>14,10</u> 14,13	<u>21,81</u> 21,87	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂
3.35б	52%	110,112 (етанол)	<u>43,00</u> 43,08	<u>4,20</u> 4,22	<u>12,61</u> 12,64	<u>19,07</u> 19,39	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S ₂
3.35в	56%	202-203 (етанол)	<u>46,74</u> 46,68	<u>4,30</u> 4,32	<u>18,03</u> 18,10	<u>20,09</u> 20,41	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂
3.35г	30%	172-173 (етанол)	<u>45,74</u> 45,65	<u>4,20</u> 4,34	<u>15,24</u> 15,21	<u>17,12</u> 17,39	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ S ₂

Дані ІЧ та ^1H ЯМР спектроскопії сполук 3.35а-г

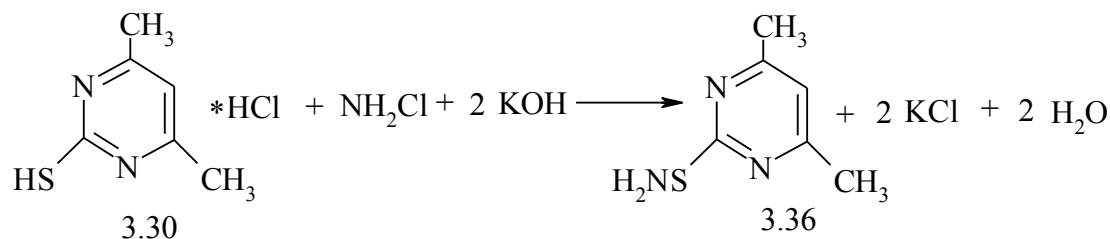
№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	^1H ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
1	2	3
3.35 а	3446, 3398 (NH_2), 1600, 1596 (Ar); 1582, 1488, 1464, (піримід. цикл); 1326 $_{\text{gas}}$, 1124 $_{\text{ys}}$, (SO_2);	2,32 (3H, s, CH_3), 4,26 (2H, s, S- CH_2), 6,40 (2H, br.s NH_2), 7,54-8,06 (м. 5H, 5Ar-H), 8,92 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$)
3.35б	3466, 3380 (NH_2), 1606, 1598 (Ar); 1586, 1482, 1460, (піримід. цикл); 1332 $_{\text{gas}}$, 1144 $_{\text{ys}}$, (SO_2);	2.36 (3H, s, CH_3), 4.34 (2H, s, S- CH_2), 6.36 (2H, s, NH_2), 7,38–8,0 (4 H, m, 4Ar-H), 8.90 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$)
3.35в	3536, 3502, 3466, 3380 (NH_2), 1600, 1596 (Ar); 1586, 1482, 1460, (піримід. цикл); 1332 $_{\text{gas}}$, 1144 $_{\text{ys}}$, (SO_2);	2.48 (3 H, s, CH_3), 4.38 (2 H, s, S- CH_2), 6,46 (2H, s, NH_2), 6,48 (2H, s, 2 NH_2), 7,4–8,1 (4 H, m, 4Ar-H), 8.94 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$)
3.35г	3440, 3400 (NH_2), 3326 (NH); 1632, (C=O); 1602 (Ar); 1580, 1540, 1452, (піримід. цикл); 1340 $_{\text{gas}}$, 1112 $_{\text{ys}}$ (SO_2);	2.32 (3H, s, CH_3), 2.64 (3H, s, CH_3), 4.24 (2 H, s, S- CH_2), 6.62 (2H, s, 2 NH_2), 7.76 (2H, д, J=8, CH); 7.92 (2H, д, J=8, CH); 8.11 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$) 10.08 (1H, c, NH)

Тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру отримано також взаємодією сульфінкових кислот з 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенамідом.

З цією метою нами було досліджено два шляхи отримання 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду, як безпосередньо з вільної основи 4,6-диметилпіримідин-2-тіолу так і з її хлоргідрату.

При отриманні 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду безпосередньо з вільної основи 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину, хлоргідрат останнього попередньо обробляли розбавленим (13%) розчином амоніаку. Цільовий сульфаніламід **3.36** одержано з виходом 46,1% у перерахунку на вихідний хлоргідрат 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину. Низький вихід 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду, очевидно, можна пояснити значними втратами на стадії отримання вільної основи 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину, оскільки остання частково розчинна в воді.

З огляду на це сульфеніламід **3.36** більш доцільно отримувати безпосередньо з хлоргідрату меркаптопіримідину **3.30** дією на нього хлораміну в водно-лужному середовищі.

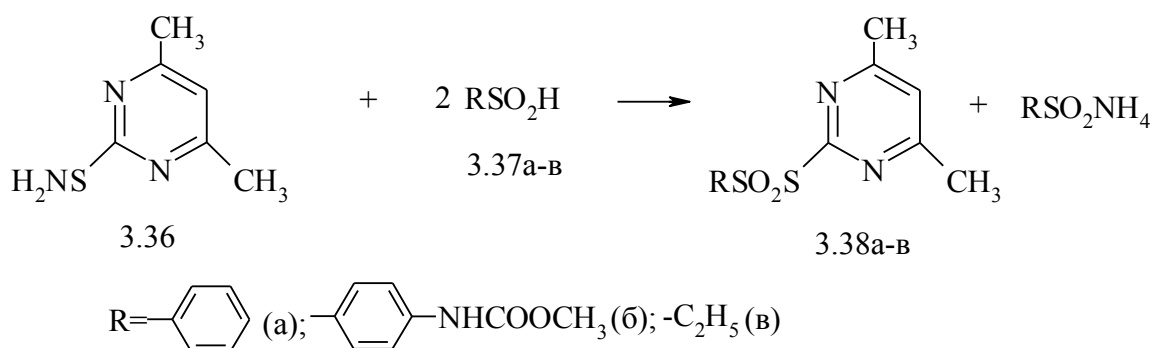


При такому способі синтезу вихід цільового продукту **3.37** вищий (84.93%) і значно скорочується час проведення процесу.

Сульфінкові кислоти **3.37 (а-в)** попередньо синтезовано відновленням відповідних сульфохлоридів сульфідом натрію в лужному середовищі або цинком в спиртовому середовищі залежно від структури сульфінкової кислоти.

Взаємодію 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду **3.36** з ароматичними та аліфатичними сульфінковими кислотами **3.37(а-в)** досліджено в різних розчинниках за різних температурних умов.

Встановлено, що реакцію доцільно проводити у спиртово-водному середовищі, при кімнатній температурі. При цьому цільові 4,6-диметилпіримідин-2-ілові S-естери відповідних тіосульфокислот **3.38 (а-в)** отримано з виходом 22-76%.



Фізико-хімічні характеристики сполук **3.38а-в** подано в таблиці 3.7.

Характеристики синтезованих сполук 3.38 (а-в)

№ сп	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Знайдено,% Обчислено,%				Брутто- формула
			C	H	N	S	
3.38 а	76%	114- 115	<u>51,03</u> 51,43	<u>4,25</u> 4,29	<u>9,88</u> 10,00	<u>22,69</u> 22,86	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ S ₂ O ₂
3.38б	41%	182- 183	<u>47,13</u> 47,59	<u>4,21</u> 4,25	<u>11,78</u> 11,90	<u>18,01</u> 18,13	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ S ₂ O ₄
3.38в	21%	63-64	<u>41,02</u> 41,38	<u>5,12</u> 5,17	<u>12,48</u> 12,07	<u>27,42</u> 27,59	C ₈ H ₁₂ N ₂ S ₂ O ₂

Будова та індивідуальність вперше синтезованих тіосульфоестерів **3.38 а-в** підтверженні даними ІЧ, ¹H ЯМР спектроскопії (табл. 3.8), елементним аналізом (табл.3.7.) та методом ТІХ.

Таблиця 3.8

Дані ІЧ та ¹H ЯМР спектроскопії сполук 3.38 а-в

№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання ν , см ⁻¹	¹ H ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
1	2	3
3.38а	1588, 1522-1482 1460, (піримід. цикл); 1580 (Ar); 1320 _{γ_{as}} , 1135 _{γ_s} , (SO ₂);	2.54 (6H, s, CH ₃), 7.13 (1 H, s, CH-Het) 7.70 - 7.84 (3 H, m, CH-Ar) 8.04 (2 H, d, J=6.60 Hz, CH-Ar)
3.38б	3338 (NH); 1670, 1626, (C=O); 1588 (Ar); 1586, 1544, 1458, (піримід. цикл); 1315 _{γ_{as}} , 1132 _{γ_s} (SO ₂);	2.52 (6 H, s, CH ₃), 3.28 (3 H, s, CH ₃), 7.08 (1 H, s, CH-Het) 7.36 (2 H, d, J=9.60 Hz, CH-Ar) 8.19 (2 H, d, J=9.60 Hz, CH-Ar), 9.98 (1H, c, NH)
3.38в	1590, 1582, 1518, 1512, 1452 (піримід. цикл); 1312 _{γ_{as}} 1145 _{γ_s} , (SO ₂);	1.34 (3 H, t, J=7.53 Hz, CH ₃) 2.36 (6H, s, CH ₃), 3.86 (2 H, q, J=7.70 Hz, CH ₂), 7.17 (1 H, s, CH-Het)

В ІЧ спектрі 4,6-диметилпіримідин-2-S-естеру етантіосульфоїкислоти **3.38 в** проявляються інтенсивні смуги поглинання при 1145_{γ_s} і 1312_{γ_{as}} см⁻¹ характерні для симетричних і асиметричних валентних коливань SO₂ групи. Крім цього і ІЧ спектрі проявляються менш інтенсивні смуги поглинання при 1452, 1518, 1512 і 1582,1590 см⁻¹, які характерні для валентних коливань піримідинового циклу [297].

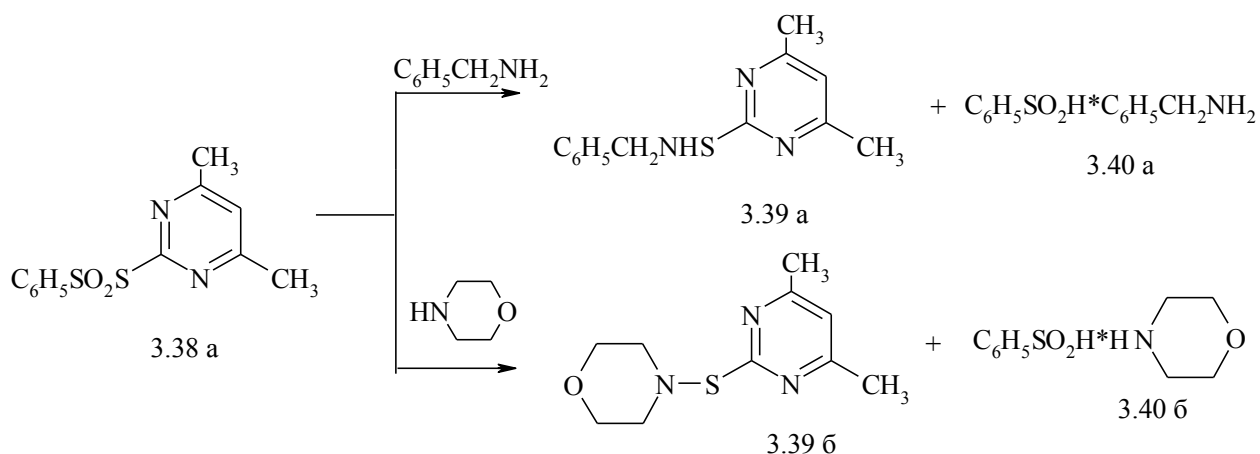
В ІЧ спектрах таких піримідинових естерів бензен- і карбметоксиамінобензентіосульфоїкислоти **3.38а,б** присутні смуги поглинання

зумовлені валентними коливаннями піримідинового ядра при 1460, 1482-1522, 1588 cm^{-1} для сполуки **3.38 а** і відповідно для сполуки **3.38б** смуги - 1458, 1544, 1586 cm^{-1} . Поглинання групи SO_2 в цих сполуках проявляється достатньо інтенсивними смугами симетричних валентних коливань 1135 cm^{-1} для **3.38а** і 1132 cm^{-1} для **3.38б**, асиметричні валентні коливання виражені менш чітко при 1320 cm^{-1} у естері бензентіосульфокислоти і 1315 cm^{-1} 4-карбметоксиамінобензен-тіосульфокислоти. Крім того, в сполуках 3.38а,б присутні смуги відповідно при 1580 і 1588 cm^{-1} характерні для ароматики. В ІЧ спектрі тіоестеру **3.38б** присутні смуги 1670 cm^{-1} характерні для $\text{C}=\text{O}$ і 1626, 3338 cm^{-1} характерні для NH -групи.

Беручи до уваги значний хімічний потенціал естерів тіосульфокислот нами досліджено деякі хімічні властивості тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом. Особливе місце серед реакцій характерних для вище згаданих сполук займають реакції нуклеофільного заміщення. Естери тіосульфокислот легко взаємодіють з такими нуклеофільними агентами, як тіоли, металоорганічні сполуки, аміни, луги. Ця здатність естерів тіосульфокислот зумовлена наявністю часткового позитивного заряду на атомі двовалентного сульфуру.

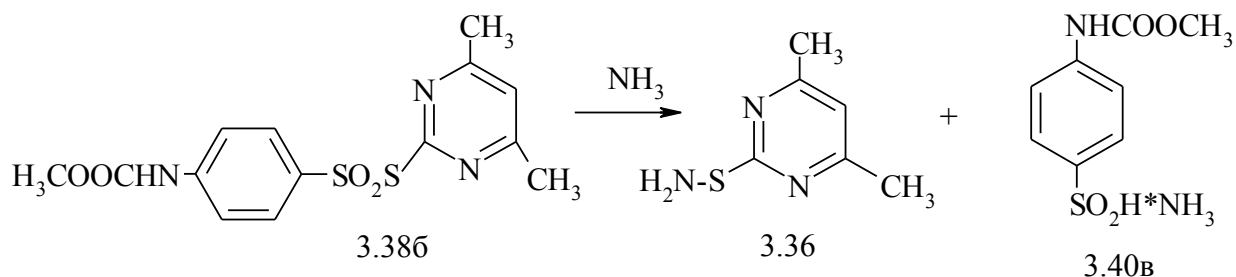
Взаємодію 4,6-диметилпіримідин-2-ілових естерів ароматичних тіосульфокислот з амінами (бензиламін, морфолін, амоніак) досліджено в середовищі безводних розчинників (діетиловий етер, хлороформ) за кімнатної температури і при молярному співвідношенню реагентів 1:2.

У вказаних умовах 4,6-диметилпіримідин-2-іловий естер бензентіосульфокислоти **3.38 а** з бензиламіном і морфоліном утворював відповідно бензиламінну **3.40 а** і морфолінову **3.40б** солі бензенсульфінової кислоти та бензиламід **3.39 а** і морфолінамід **3.39 б** 4,6-диметилпіримідин-2-ілсульфенової кислоти.



При дослідженні взаємодії S-(4,6-диметилпіримідин-2-ілового) естеру 4-карбметоксиамінобензентіосульфоїкислоти **3.38 б** з бензиламіном встановлено, що в аналогічних умовах, а також і при нагріванні вказаний тіосульфоестер не реагує з бензиламіном.

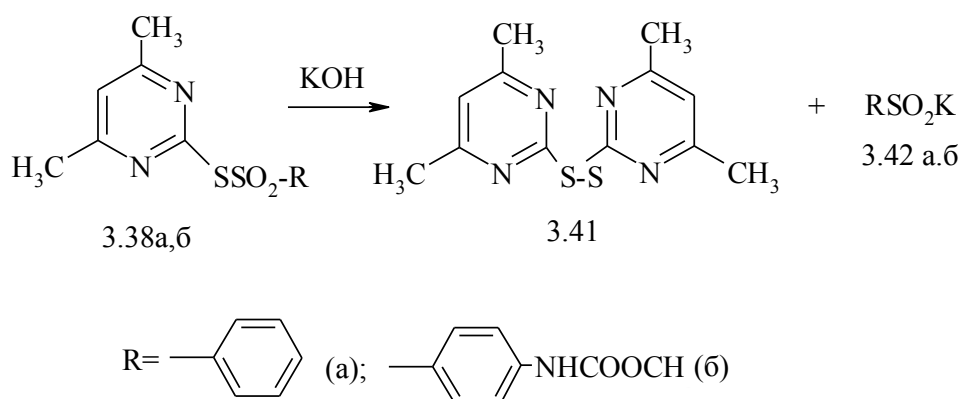
Дією газоподібного аміаку на суспензію S-(4,6-диметилпіримідин-2-ілового) естеру 4-карбметоксиамінобензентіосульфоїкислоти **3.38 б** в хлороформі при температурі 0-4°C було отримано амонійну сіль 4-карбметоксиамінобензенсульфінової кислоти **3.40 в** і 4,6-метилпіримідин-2-ілсульфенамід **3.36**.



Амонійна сіль **3.40 в** ідентифікована перетворенням її в 4-карбметоксиамінобензенсульфінову кислоту з температурою плавлення 150-151°C (літературна температура плавлення 145-150°C), а сульфенамід **3.36** – за температурою плавлення і пробою змішування з відомим сульфенамідом, отриманим зустрічним синтезом (проба їх змішування дисперсії температури плавлення не дала).

Аналізуючи отримані результати можна зробити висновок, що взаємодія синтезованих 4,6-диметилпіримідин-2-ілових естерів тиосульфоокислот з різними амінами є цікавою не лише в плані вивчення властивостей тиосульфоестерів, а також як взаємодія з вагомим практичним значенням, оскільки може бути запропонована до використання як новий методу синтезу сульфенамідів піримідину. Звичайний шлях синтезу таких сполук — взаємодія сульфенілхлоридів з амінами — в даному випадку не придатна через нестійкість і неможливість отримання більшості сульфенілхлоридів піримідину.

Нами також досліджено взаємодію 4,6-диметилпіримідин-2-ілових тиосульфоестерів **3.38a,б** з калій гідроксидом.

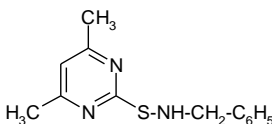
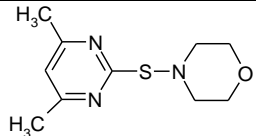
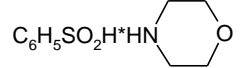
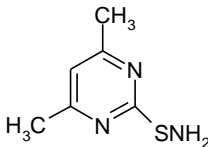
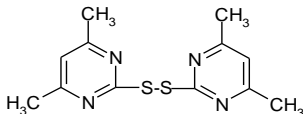
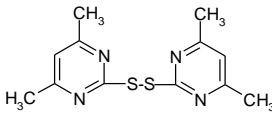


При проведенні взаємодії в етанолі за кімнатної температури та витримки 20 год як продукти реакції були виділені калієві солі відповідних сульфінкових кислот **3.42 a,б** та піримідиновий дисульфід **3.41**.

Результати досліджень подано в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

**Взаємодія 4,6-диметилпіримідин -2-ілових тіосульфоестерів
з нуклеофільними реагентами**

Тіосульфоестер	Нуклеофільний агент	Розчинник температура	Продукти реакції	Вихід, %	T _{пл} , розчинник для кристалізації
3.38 а	бензиламін	Діетиловий естер, абс. 20°C	$C_6H_5CH_2NH_2 \cdot C_6H_5SO_2H$ 	41 42	160-162 Етанол 51-52
3.38а	морфолін	Хлороформ 20°C	 $C_6H_5SO_2H \cdot HN$ 	28 68	96-97 етанол Спиртово ефірна суміш
3.38б	Газоподібний амоніак	Хлороформ 0-4°C	$n-CH_3COONHC_6H_4SO_2NH_4$ 	64 96	150-151 Етанол 99
3.38а	КОН	Етанол 20°C	$C_6H_5SO_2K$ 	33 26	– 160 етанол
3.38б	КОН	Етанол 20°C	$n-CH_3COONHC_6H_5SO_2K$ 	25 73	– 160 етанол

Таким чином, при дослідженні шляхів синтезу тіосульфоестерів з піримідиновим фрагментом встановлено, що найпоширеніший шлях – хлорсульфування базових структур з подальшим одержанням відповідних солей тіосульфокислот і на їх основі тіосульфоестерів не є придатним для вихідних

піримідинів, що були об'єктами досліджень (2-аміно-6-метилпіримідин-4ол, 5-бромометил-2-метилпіримідин -4-амін) і не дозволяє отримати тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони сульфонільного сульфуру. Показано, що тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру, можна отримати алкілуванням солей тіосульфокислот 5-бромометил-2-метилпіримідин-4-аміном та взаємодією 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з ароматичними та аліфатичними сульфінновими кислотами в спиртово-водному середовищі.

Досліджено взаємодію 4,6-диметил-2-піримідинових естерів тіосульфокислот з нуклеофільними реагентами, а саме амінами та калій гідроксидом.

3.4 Синтез алкілових S-естерів 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-іл тіосульфокислоти

На сьогодні медики все частіше зустрічаються з проблемою резистентності вірусів і мікроорганізмів до лікарських препаратів, що роками використовувались в медичній практиці. Тому пошук нових активних субстанцій і розробка на їх основі дієвих антимікробних і антивірусних лікарських засобів є важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії.

Перспективною структурою для конструювання лікарських субстанцій є похідні бензімідазолу. Недавні дослідження показали, що бензімідазоли, загалом, мають велике значення в терапії [298-301]. Серед них знайдено сполуки з протизапальними і знеболюючими [302-309], антивірусними [310-313], антигельмінтними [314,315] властивостями. Заміщені бензімідазоли є перспективними антимікробними [316-322] та противиразковими [323] субстанціями. Відомі похідні бензімідазолу з DNA binding і антидіабетичними [324-326], антигістамінними та антиоксидантними [327] активностями. Високим є потенціал бензімідазольних похідних як протипухлинних та протиракових агентів [328-331]. Крім вище зазначених активностей бензімідазоли проявляють цілу низку цінних інгібіторних властивостей [332-336].

Цікавими з точки зору практичного можливого використання є тіосульфонатні похідні бензімідазолу. Зокрема, у попередніх дослідженнях проведених на кафедрі Технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» синтезовано тіосульфонатні похідні бензімідазолу [337] серед яких виявлені біологічно активні речовини з протипухлинною, антибактеріальною, протигрибковою та антигельмінтною діями [338].

Найперспективнішими об'єктами вище згаданих досліджень виявились алкілові естери 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-тіосульфоїкислоти одержані із 2-ціанамінобензімідазолу [339], проте як цільові тіосульфоестери та і проміжні продукти їх синтезу були отримані з низькими виходами, що здебільшого не перевищували 35-50%. З огляду на це доцільними були подальші дослідження з розроблення препаративних методик одержання ключових сполуки у синтезі тіосульфоестерів з бензімідазольним фрагментом - 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-сульфохлориду та солей лужних металів 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-тіосульфоїкислоти.

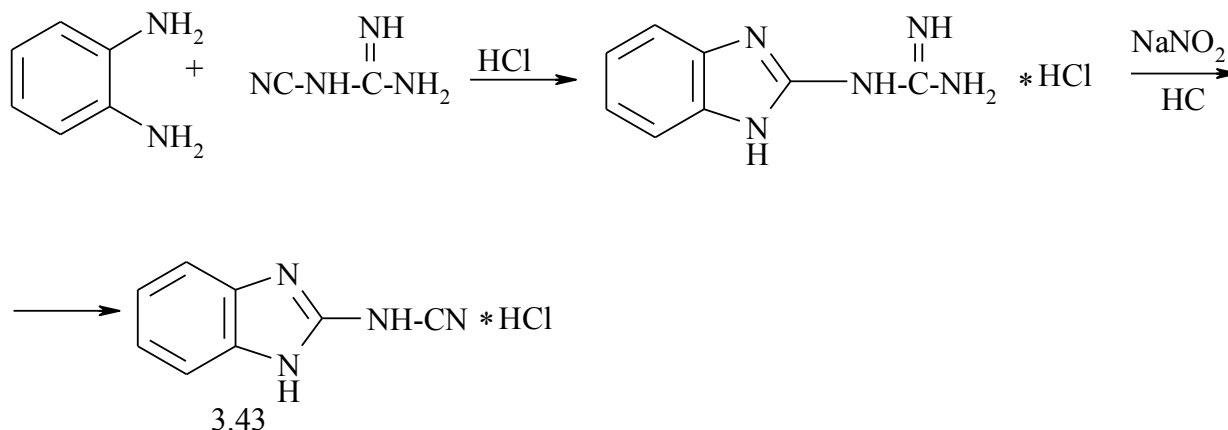
Відомо, що перші спроби отримання сульфохлоридів на основі бензімідазольних похідних безпосередньою дією на хлорсульфонової кислоти були безуспішними. З реакційної суміші виділено лише сульфоїкислоти, які не вдалося перевести в сульфохлориди звичними відомими методами (взаємодією з SOCl_2 , POCl_3 , PCl_5) [340].

В пізніших дослідженнях, показано, що під дією хлорсульфонової кислоти в сульфохлориди перетворюються лише похідні бензімідазолу, що мають електрофільний замісник (феніл-, 4-нітрофеніл-) в 2-гому положенні. При цьому заміщення на $-\text{SO}_2\text{Cl}$ відбувається за 5-м положенням [341,342], оскільки максимум густини π -електронів у бензімідазолі сконцентрований у 5-положенні [292].

Дією хлорсульфонової кислоти також були отримані сульфохлориди з бензімідазол-2-іл алкілкарбаматів (alkyl radicals $\text{C}_1\text{-C}_4$) [341,342].

Нами досліджено можливість отримання сульфохлоридів похідних бенхімідазолу безпосередньою дією хлорсульфонової кислоти на прикладі двох сполук - 2-ціанамінобензімідазу та 1-Н-2-бензімідазолсечовини.

2-Ціанамінобензімідазол **3.43** було синтезовано з о-фенілендіаміну конденсацією з диціандіамідом з наступним нітрузуванням утвореного 2-гуанідинбензімідазолу нітритом натрію згідно наступних перетворень [343].



Встановлено, що при взаємодії 2-ціанамінобензімідазу **3.43** з п'ятикратним надлишком хлорсульфонової кислоти (спочатку 0-5⁰С, потім нагрівання протягом 2 годин при 40-50⁰С) отримано суміш продуктів, 2-ціанаміно- та 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-сульфохлоридів, які важко розділити.

З огляду на це як вихідну сполуку для отримання цільового сульфохлориду нами використано 1-Н-2-бензімідазолсечовину, для одержання якої розроблено методику гідролізу 2-ціанамінобензімідазолу **3.43** сульфатною кислотою.

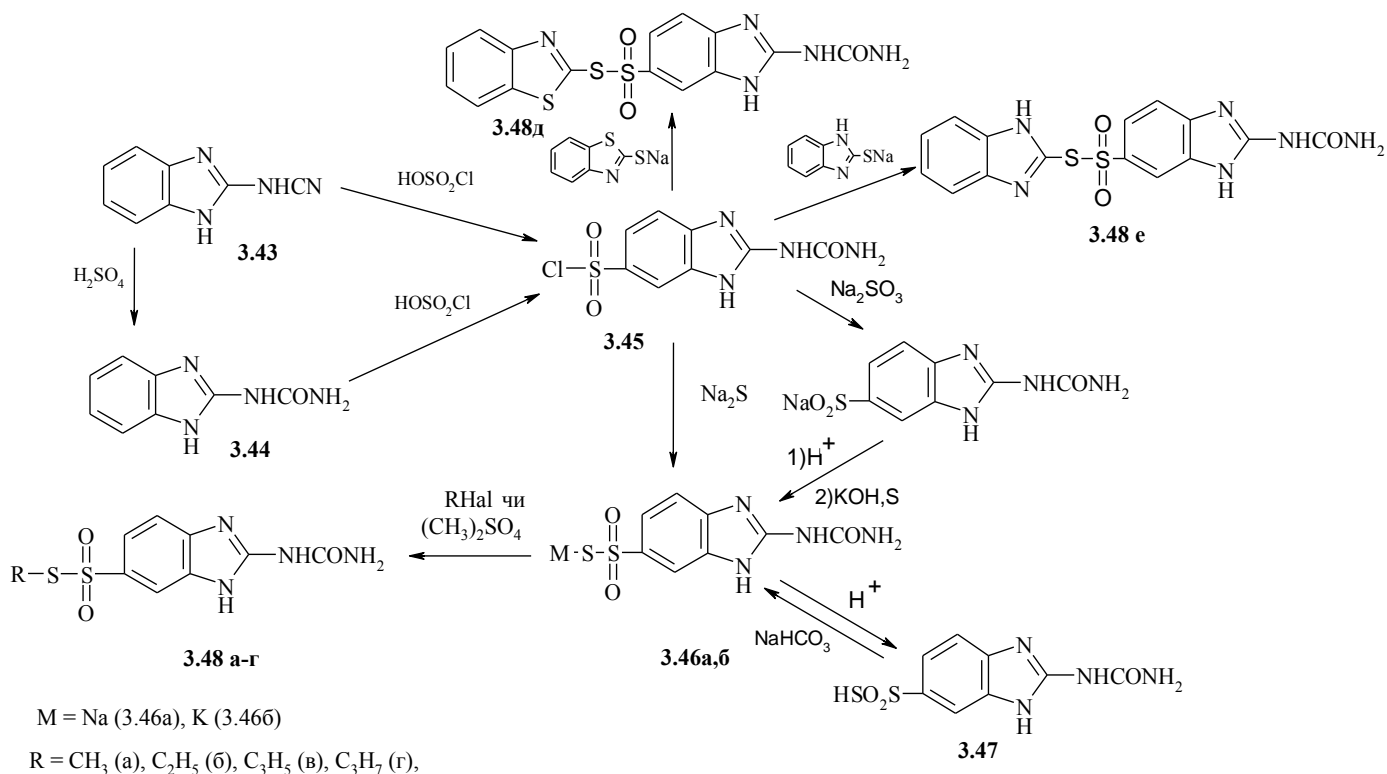
Процес гідролізу 2-ціанамінобензімідазолу **3.43** контролювали методом потенціометричного титрування, який дозволяє визначити по зміні концентрації витрати кислоти в процесі гідролізу, а також методом ІЧ спектроскопії і елементного аналізу визначали структуру продукту гідролізу.

Зокрема, в ІЧ спектрах проміжних проб продукту гідролізу спостерігалось зменшення інтенсивності смуги поглинання при 2262 см⁻¹, характерної для -С≡N зв'язку і поява інтенсивної смуги поглинання при 1720 см⁻¹, характерної для утворення -СО- зв'язку карбамідної групи та присутність смуг при 3384(NH), 3348, 3292(NH₂), сечовинного фрагменту.

Будову одержаної 1-Н-2-бензімідазолсечовини **3.44** підтверджено також мас-спектрометриєю. В області високих мас присутній пік іонів з m/z 176, пік молекулярних іонів 1-Н-2-бензімідазолсечовини і пік з m/z 202 [$C_7H_5N_2NHCONH_2 + 1,5H_2O - H^+$], що свідчить про гідратну форму сполуки, яка містить 1,5 моль води. Первинні процеси фрагментації пов'язані з відщепленням фрагменту 2-амінобензімідазолу в формі катіону [$C_7H_5N_2NH_2 + H^+$] (m/z 133), найінтенсивніший пік (m/z 44) відповідає продукту [CO_2] та [$NH_3 \cdot 1,5H_2O$].

Хлорсульфуванням 1-Н-2-бензімідазолсечовини **3.44**, попередньо прокаленого для усунення кристалізаційної води, трьохкратним надлишком хлорсульфонової кислоти спочатку при охолодженні (0-5°C) та подальшому нагріванні до 60-70°C отримано гідрохлорид 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілсульфохлориду з виходом 82%, який перетворювали в 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілсульфохлорид **3.45** дією розчину натрій гідрогенкарбонату при температурі 0-5°C.

В 1H ЯМР спектрі гідрохлориду 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілсульфохлориду присутні сигнали уширеного мультиплету при 7,3-8,11 м.ч., що очевидно належать чотирьом протонам гетероциклу та одному протону HCl. Синглет при 11,88 м.ч. підтверджує наявність групи NHCO, а сигнали протонів NH₂ групи карбамоїламідного фрагменту відображаються у вигляді уширеного синглету при 5,31 м.ч.



Із сульфохлориду **3.45** реакцією з насиченим розчином натрій сульфід у отримано натрій 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілтїосульфат **3.46a**. Оскільки одержання калій 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілтїосульфату **3.46б**, потребує спеціального приготування насиченого розчину калій гідросульфід розроблено препаративну методику одержання калій тіосульфату **3.46 б** ланцюжком наступних перетворень натрій сульфінат - сульфїнова кислота - тіосульфат. Відновленням сульфохлориду **3.45** натрій сульфїтом в лужному середовищі з подальшим підкисленням одержано 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілтсульфїнову кислоту, яку кип'ятінням з сіркою в розчині калій гідроксиду переведено в цільовий калій тіосульфат **3.46 б** з виходом 80%.

Відомості про тіосульфокислоти обмежені внаслідок їх малої стабільності. У вільному стані виділено тільки декілька представників цього класу сполук. Болдирєв Б.Г. і його співробітники вивчали будову тіометанїлової та вперше виділених ними тіосульфанїлової і β -піридинтіосульфокислот методом ІЧ спектроскопії [344]. Ними встановлено, що аміноарентїосульфокислоти у кристалїчному стані мають будову внутрішньомолекулярних або міжмолекулярних

солей, що обумовлює їх стабільність на відміну від інших тіосульфокислот. Наявність надлишкової електронної густини на атомах тіольного сульфуру кислотних груп аміноарентіосульфокислот, сприяє зміцненню зв'язку –S-S- чим стабілізує молекули цих кислот.

Крім того, в пізніших дослідженнях здійснених послідовниками вище згаданої наукової школи в Національному університеті «Львівська політехніка», показано що наявність в структурі тіосульфокислот гетероциклічного, зокрема нітрогеновмісного, фрагменту сприяє підвищенню їх стійкості [345-347].

Нами підкисленням тіосульфонатів **3.46а,б** хлоридною або оцтовою кислотами нами виділено досить стійку 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтіосульфокислоту **3.47**, яка розчинна при нагріванні у воді та кристалізується із водного розчину у вигляді голчатих кристалів. Будова кислоти **3.47** підтверджена даними елементного аналізу, ІЧ спектроскопії та перетворенням її в тіосульфонат **3.46а** дією натрій гідрокарбонату.

Температурні межі стійкості 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти встановлено методом термогравіметричного (ТГА) і диференціально-термічного (ДТА) аналізів в динамічному режимі. В результаті досліджень встановлено, що дана кислота розкладається при нагріванні вище 190°C. При тривалому нагріванні її водного розчину при рН=1 вище 90°C 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл-тіосульфокислота розкладається з виділенням сульфуру.

Характеристики отриманих тіосульфонатів **3.46а,б** що є безбарвними високоплавкими сполуками, розчинними у воді і у нижчих спиртах, та кислоти **3.47** наведені у таблиці 3.10.

Алкілюванням солей **3.46а,б** алкілбромідами, а у випадку одержання метилового естеру **3.48а** диметилсульфатом проводили в апротонних полярних розчинниках (ацетоні, діоксані, тетрагідрофурані) при кімнатній температурі та нагріванні. Найкращі виходи S-алкіл-2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол-6-ілтіосульфонатів **3.48 а-г** були одержані при проведенні реакції алкілювання в діоксані при кімнатній температурі, цільові сполуки одержані з 64-79% виходами.

Одним із відомих способів отримання гетероциклічних та ароматичних тіосульфоестерів є сульфонування відповідних тіолів. Цей метод є порівняно простим у виконанні, однак для запобігання перебігу конкуруючої реакції взаємодії утворених тіосульфонатів з вихідними тіолами потребує дотримання певного порядку введення реагентів та надлишку сульфохлориду.

Взаємодію 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-іл-сульфохлориду **3.45** з тіолами проведено на прикладі 2-меркаптобензімідазолу та 2-меркаптобензотіазолу. Реакцію проводили протягом 48 год в апротонних розчинниках (дихлорметан, ацетон) у присутності піридину або триетиламіну при $-5-0^{\circ}\text{C}$ та при нагріванні до 50°C і мольному співвідношенню тіол : сульфохлорид - 1:1,5. При цьому цільові тіосульфоестери **3.48 д,е** одержано з низькими виходами в межах 15-20%.

Кращі результати одержано у випадку взаємодії водних розчинів відповідних натрій тіолятів та ацетонового розчину сульфохлориду **3.45** спочатку при низькій температурі $-5-0^{\circ}\text{C}$ кілька годин а потім реакційну масу витримували при кімнатній температурі 24 год. В цьому випадку гетероциклічні тіосульфоестери **3.48 д,е** одержано з виходами 58 та 62 % відповідно.

Всі отримані тіосульфоестери - кристалічні речовини з високими температурами плавлення, погано розчинні в неполярних органічних розчинниках. Перекристалізацію алкілових тіосульфоестерів **3.48 а-г** проводили зі спиртів (етанолу, метанолу), в деяких випадках із водних спиртів, а гетероциклічні тіосульфоестери **3.48 д,е** очищали методом переосадження (розчиненням у 5% розчині хлоридної кислоти і подальшим висадженням натрій гідрогенкарбонатом).

Індивідуальність сполук **3.48 а-д** підтверджена методом ТШХ, даними елементного аналізу (табл 3.10), ІЧ та ПМР спектроскопії (табл 3.11).

В усіх ІЧ спектрах естерів 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтіосульфоїкислоти **3.48 а-д** присутні коливання первинної амідної групи при $3306-3428\text{ см}^{-1}$, а також смуги поглинання при $1724-1730\text{ см}^{-1}$ -C=O карбамідної групи. Поглинання при $1626-1676\text{ см}^{-1}$ можна віднести до коливання групи -NH.

Таблиця 3.10.

**Константи, виходи та дані елементного аналізу
тіосульфонатів 3.48 а-д та проміжних сполук для їх синтезу**

№ спол	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, % Обчислено, %				Брутто-формула
			С	Н	N	S	
1	2	3	4	5	6	7	8
3.45	82%	>300	<u>30.67</u> 30.97	<u>2.38</u> 2.26	<u>17.83</u> 18.06	<u>10.59</u> 10.32	C ₈ H ₇ Cl ₂ N ₄ O ₃ S*
3.46a	52%	>310	<u>32.61</u> 32.65	<u>2.33</u> 2.38	<u>18.99</u> 19.05	<u>21.65</u> 21.77	C ₈ H ₇ NaN ₄ O ₃ S ₂
3.46б	80%	293-295 ізопропанол	<u>30.67</u> 30.96	<u>2.10</u> 2.26	<u>18.23</u> 18.06	<u>21.00</u> 20.64	C ₈ H ₇ KN ₄ O ₃ S ₂
3.47	85%	190 з розкладом	-	-	<u>20.21</u> 20.59	<u>23.32</u> 23.53	C ₈ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂
3.48a	79%	165, водний метанол	<u>36.92</u> 37.76	<u>3.12</u> 3.49	<u>19.00</u> 19.58	<u>21.52</u> 22.38	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₃ S ₂
3.48б	67%	190-192, метанол	<u>39.85</u> 40.00	<u>4.08</u> 4.00	<u>17.92</u> 18.67	<u>20.93</u> 21.34	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂
3.48в	70%	172, метанол	<u>41.75</u> 42.30	<u>4.01</u> 3.85	<u>17.30</u> 17.95	<u>20.52</u> 20.51	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂
3.48г	64%	178, метанол	<u>41.93</u> 42.03	<u>4.23</u> 4.45	<u>17.50</u> 17.83	<u>23.15</u> 23.38	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂
3.48д	58%	228	<u>44.41</u> 44.44	<u>2.58</u> 2.71	<u>17.23</u> 17.28	<u>23.63</u> 23.70	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃ S ₃
3.48e	62%	242	<u>46.25</u> 46.39	<u>2.97</u> 3.09	<u>21.58</u> 21.64	<u>16.23</u> 16.49	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ O ₃ S ₂

Примітка *Cl $\frac{22.63}{22.90}$

Таблиця 3.11

**Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії сполук 3.48 а-д та
проміжних сполук для їх синтезу**

№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання ν , см ⁻¹	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
1	2	3
3.45*	3398, 3304 (NH ₂); 1732 (CO); 1632 (NH), 1608, 1596, 1584, (Ar); 1336 _{γ_{as}} , 1164 _{γ_s} , (SO ₂);	7,3-8,11 (5H, br.m, Het*HCl), 11.88 (1 H, s, NHCO), 5.31 (2H, br. s. NH ₂)
3.46a	3400, 3312 (NH ₂); 1678 (CO); 1632 (NH), 1612, 1564, 1536, (Ar); 1332 _{γ_{as}} , 1156 _{γ_s} , (SO ₂);	7,53-7,96 (4H, br.m, Het), 3,37 (2H, br. s. NH ₂), 11.16 (1H, s, NHCO),
3.47	1728 (CO); 1640, 1624 (NH), 1608, 1596, (Ar); 1340 _{γ_{as}} , 1196 _{γ_s} , (SO ₂);	1,64 (1H, s, SH), 7,34 (2H, br. s. NH ₂), 7,79-8,22 (4 H, br.m. Het.), 11,52 (1H, s, NHCO),

1	2	3
3.48a	3428, 3320 (NH ₂); 1728 (CO); 1636 (NH), 1608, 1596, 1584, (Ar); 1336 _{γas} , 1136 _{γs} , (SO ₂);	2.79 (3H, s., CH ₃), 3.65 (2 H, s. NH ₂), 7.96-8,25 (3 H, m.,Het), 10,46 (1H, s. NH _{het.}), 11,71 (1H, br. s. NHCO)
3.48б	3418, 3310 (NH ₂); 1726 (CO); 1632 (NH), 1608, 1588 (Ar); 1328 _{γas} , 1138 _{γs} (SO ₂);	1.43 (3H, t, CH ₃), 3.26 (2H, q, CH ₂ $J^2=2.83$ Hz), 6.98 (2 H, br. s. NH ₂), 7,88 (3 H, m.,Het), 10.49 (1H, br. s. NH _{het}) 12.43 (1H, s. NHCO)
3.48в	3410, 3306 (NH ₂); 1728 (CO); 1626 (NH), 1602, 1594, 1586, (Ar); 1316 _{γas} , 1134 _{γs} (SO ₂);	4.00 (2H, dd, -CH ₂ S-), 5.51-5.31 (2H, dd, CH ₂ $J=0.7$ Hz), 5.96 (1 H, m, CH), 7.02 (2H, br. s. NH ₂), 7,89- 8,21 (3H, br.m. Het.), 10.52 (1H, s. NH _{het.}), 12.47 (1H, br. s. NHCO)
3.48г	3412, 3318 (NH ₂); 1724 (CO); 1628 (NH), 1608, 1600 (Ar); 1326 _{γas} , 1140 _{γs} , (SO ₂);	-
3.48д	3428, 3320 (NH ₂); 1730 (CO); 1626 (NH), 1604, 1594(Ar); 1326 _{γas} , 1112 _{γs} , (SO ₂);	-
3.48е	3408, 3318 (NH ₂); 1728 (CO); 1676, 1646 (NH), 1604, 1594 (Ar); 1336 _{γas} , 1124 _{γs} , (SO ₂);	-

Примітка * ¹H ЯМР спектр гідрохлориду сполуки 3.45

В ¹H ЯМР спектрах усіх синтезованих естерів 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілітіосульфокислоти **3.48а-д** присутній уширений мультиплет в межах 7,88 – 8,25 м.ч., що відповідає трьом протонам ароматичного кільця бензімідазольного циклу. Синглети в межах 10,46-10,52 м.ч. відповідають протонам NH групи імідазольного циклу тіосульфоестерів **3.48а-д**, а сигнали, що спостерігаються при 11,71-12,47 м.ч. та 3,65-7,02 м.ч., підтверджують присутність в синтезованих тіосульфоестерах протонів відповідно NH та NH₂ груп карбамоїламінічного фрагменту.

Крім того, в ¹H ЯМР спектрі сполуки **3.48а** присутній сигнал трьох протонів метильної групи, що відображається синглетом при 2.79 м.ч. Наявність в тіосульфоестері **3.48 б** етильної групи підтверджена присутністю в її ¹H ЯМР спектрі сигналів трьох протонів метильної групи виражених триплетом при 1.43 м.ч. та сигналом двох протонів метиленові групи – при 3.26 м.ч.

У спектрі сполуки **3.48в** окрім сигналів характерних для всього ряду синтезованих бензімідазольних тіосульфоестерів присутні сигнал протонів метиленової групи зв'язаної з сульфідним фрагментом, що відображається дублетом дублетів при 4.00 м.ч., сигнали двох протонів метиленової групи вінільного фрагменту, виражені дублетом дублетів в діапазоні 5.51-5.31 м.ч., а також сигнал протону СН групи мультиплетом при 5.96 м.ч.

Отже, розроблено препаративні методики синтезу та хлорсульфування 1-Н-2-бензімідазолсечовини. Вперше з виходом 82% одержано 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілсульфохлорид та синтезовано на його основі солі лужних металів 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтїосульфоокислоти. Одержано невідому раніше 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтїосульфоокислоту стабільну у кислому середовищі при помірному нагріванні. Вперше отримано алкілові та гетероциклічні естери 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтїосульфоокислоти.

3.5. Синтез карбоциклічних тіосульфоестерів з бензо- та нафтохіноновими фрагментами

Серед похідних бензо- та нафтохінонів зустрічається ряд сполук, що проявляють високу протимікробну активність і широкий спектр біологічної дії. Так, деякі етиленімінопохіднібензохінону ("Байер Е-39", Байер А-139") знайшли застосування як протипухлинні речовини, 5-оксинафтохінон ("Юглон") і його похідні запропоновані як протитуберкульозні субстанції [348]. Практичне застосування, як фунгіцид і альгіцид знайшов 2,3-дихлор-1,4-нафтохінон ("Фігон") [263].

Перспективним для одержання нових біологічно активних сполук може бути синтез тіосульфонатних похідних 1,4-нафтохінону та 1,4-бензохінону .

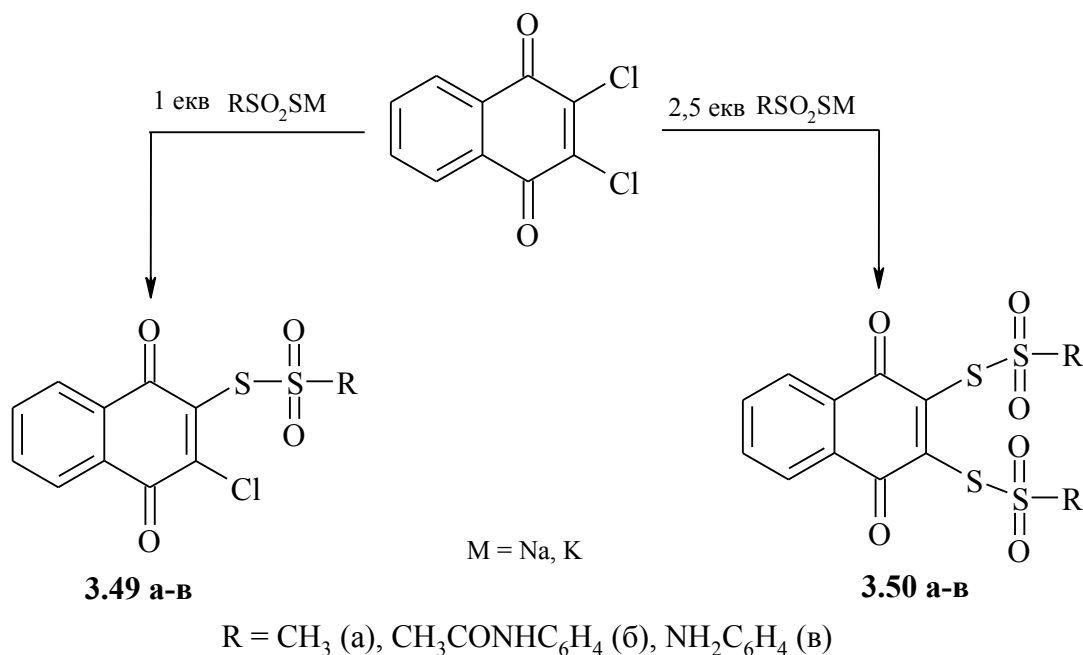
Спроби синтезу нафтохінонових естерів тіосульфоокислот реакцією заміщення атомів хлору в 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноні на тіосульфонатні фрагменти дією солей лужних металів тіосульфоокислот проводились раніше іншими авторами, але вони закінчувалися невдачею [349]. Незалежно від природи тіосульфоокислоти як кінцевий продукт реакції у всіх випадках був виділений осад дибенз[*b,i*]тіантрен-

5,7,12,14-тетраону, будову якого автори підтвердили взаємодією 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону з сульфідом натрію [350]. З огляду на це 2-амінофункціоналізовані 1,4-нафтохінон-3-ілові естери тіосульфокислот були одержані із 2-ацетиламіно-3-хлорнафтохінону, що має рухомий атом хлору, дією калієвих солей тіосульфокислот при кімнатній температурі. Таким чином, були синтезовані 2-ацетиламіно-1,4-нафтохінон-3-ілові естери метан-, етан-, пропантіосульфокислот. Взаємодія етилового естеру 2-N-ацетилгліцино-3-хлор-1,4-нафтохінону з цими ж солями тіосульфокислот відбувалась з утворенням смолистих речовин, з яких цільові сполуки виділити не вдалось. Проте, метиловий естер 2-N-ацетилфенілаланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону легко утворював з калієвими солями вказаних вище тіосульфокислот у відповідні 1,4-нафтохінонові тіосульфоестери [349]. Аналогічно, з утворенням тіосульфоестерів, реагує з калієвими солями метан- і бензентіосульфокислот метиловий естер 2-N-ацетиллейцино-3-хлор-1,4-нафтохінону [351]. Раніше було показано, що при взаємодії етоксидитіокарбамату калію в ацетоно-спиртовому середовищі в присутності органічних основ з 2,3-дихлор-1,4-нафтохіноном відбувається заміщення обох атомів хлору з утворенням 2-алкокси-3-етокситіокарбонілтіо-1,4-нафтохінону [352].

Взаємодія 2,3-дихлорнафтохінону з солями тіосульфокислот досліджувалась науковцями Національного університету «Львівська політехніка» раніше. Їм вдалося підібрати такі умови проведення зазначеної взаємодії, які б дозволили отримувати тіосульфоестери з нафтохіноновим фрагментом і запобігати перебігу конкуруючої реакції солей тіосульфокислот з утвореними тіосульфоестерами, що веде до утворення дибенз[*b,i*]тіантрен-5,7,12,14-тетраону [353]. Зокрема, для отримання в основному продуктів реакції монозаміщення вони запропонували додавати кристалічні солі тіосульфокислот до ацетоноводного розчину 2,3-дихлорнафтохінону поступово (контролюючи методом ТШХ витрату тіосульфонату) при низькій температурі у співвідношенні сіль: хінон – 1:1, а для отримання в переважаючих кількостях продуктів реакції дизаміщення у співвідношенні – 2:1. При цьому цільові тіосульфоестери з нафтохіноновим

фрагментом були отримані з помірними виходами (45-55% продукти монозаміщення, 38-69% продукти дизаміщення).

З метою вивчення біологічних властивостей нафтохінонових тіосульфоетерів нами опрацьовано нові умови перебігу реакцій і запропоновано як розчинник використання тетрагідрофурану, що покращить розчинність вихідних реагентів.

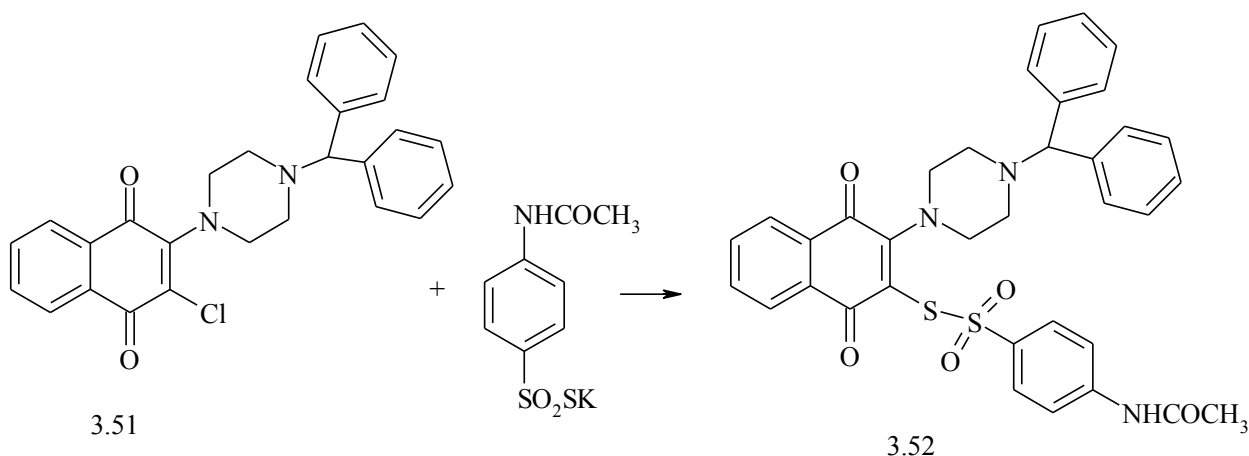


При поступовому додаванні кристалічних солей тіосульфоокислот (контролюючи методом ТШХ витрату солі) до розчину 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону у співвідношенні 1:1 при температурі -15 – (-10) °С нами отримано продукти монозаміщення з виходами 65-70%, при використанні реагентів у співвідношенні тіосульфонат : нафтохінон -2,5 :1 вдалось отримати продукти дизаміщення з виходами 72-83%.

Будова та індивідуальність сполук **3.49а-в**, **3.50а-в** підтверджена даними ТШХ, ¹Н ЯМР та ІЧ спектроскопій (табл. 3.13), а також результатами елементного аналізу(табл. 3.12).

Беручи до уваги високий фізіологічний потенціал похідних бензгідрилпіперазинів (відомими є антигістамінні, антимигренові препарати та стимулятори дихання [238]) нами досліджено заміщення атома хлору у 2-дифенілметилпіперазин-3-хлор-1,4нафтохіноні **3.51** калієвою сіллю 4-

ацетиламінобензентіосульфокислоти проводили у різних розчинниках (діоксан, 2-пропанол, водний ацетон, ДМФА).



Найкращий вихід (49,5%) продукту заміщення **3.52** отримано тільки при тривалому кип'ятінні в ДМФА. Характеристики сполуки **3.52** подано в таблицях 3.12, 3.13.

Таблиця 3.12

Константи, виходи та дані елементного аналізу сполук 3.49а-в, 3.50а-в

№ сполуки	Вихід, %	Т пл., °С	Знайдено					Брутто Формула
			Розраховано, %					
1	2	3	С	Н	Cl	N	S	9
3.49а	32	174-176	<u>43.45</u>	<u>2.63</u>	<u>11.52</u>	-	<u>20.98</u>	C ₁₁ H ₇ ClO ₄ S ₂
			43.64	2.31	11.73		21.16	
3.49б	49	170розкл	<u>52.85</u>	<u>3.29</u>	<u>8.63</u>	<u>3.04</u>	<u>14.92</u>	C ₁₈ H ₁₃ ClNO ₅ S ₂
			51.13	3.10	8.38	3.31	15.16	
3.49в	70	181-183	<u>50.27</u>	<u>2.88</u>	<u>9.37</u>	<u>3.79</u>	<u>16.59</u>	C ₁₆ H ₁₀ ClNO ₄ S ₂
			50.60	2.65	9.33	6.69	16.88	
3.50а	58.0	174-176	<u>37.66</u>	<u>2.83</u>	-	-	<u>33.57</u>	C ₁₂ H ₁₀ O ₆ S ₄
			38.09	2.65			33.86	
3.50б	75	183-185	<u>50.18</u>	<u>3.69</u>	-	<u>4.33</u>	<u>20.64</u>	C ₂₆ H ₂₀ N ₂ O ₈ S ₄
			50.65	3.25		4.55	20.79	
3.50в	69	190-192	<u>49.37</u>	<u>3.28</u>	-	<u>5.37</u>	<u>23.82</u>	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₆ S ₄
			49.61	3.01		5.26	24.06	
3.52	49	187-188	<u>64.69</u>	<u>4.90</u>	-	<u>6.96</u>	<u>10.21</u>	C ₃₄ H ₃₁ N ₃ O ₅ S ₂
			64.96	4.96		6.72	10.24	
3.55а	38	130-131	<u>51.96</u>	<u>3.29</u>	-	<u>4.48</u>	<u>20.69</u>	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄ S ₂
			52.01	3.55		4.53	20.71	
3.55б	58	143-144	<u>50.45</u>	<u>4.00</u>	-	<u>4.29</u>	<u>19.75</u>	C ₁₄ H ₁₃ NO ₄ S ₂
			50.48	4.02		4.33	19.81	
3.56а	22	170-171	<u>46.97</u>	<u>3.49</u>	-	<u>5.41</u>	<u>24.98</u>	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆ S ₄
			47.05	3.52		5.49	25.09	

Продовження таблиці 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.566	30	184-185	<u>48.97</u> 49.07	<u>4.05</u> 4.07	-	<u>5.17</u> 5.20	<u>23.81</u> 23.79	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₆ S ₄
3.58a	62	101-102	<u>36.35</u> 36.46	<u>2.23</u> 2.20	-	<u>3.79</u> 3.86	<u>17.65</u> 17.67	C ₂₂ H ₁₆ Br ₂ N ₂ O ₈ S ₄
3.586	58	141-142	<u>33.78</u> 33.75	<u>1.85</u> 1.87	-	<u>4.29</u> 4.37	<u>19.95</u> 20.00	C ₁₈ H ₁₂ Br ₂ N ₂ O ₆ S ₄
3.60a	73	193-194	<u>48.45</u> 48.48	<u>4.00</u> 4.04	-	<u>6.98</u> 7.07	<u>16.12</u> 16.16	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₆ S ₂
3.606	75	207-208	<u>49.50</u> 49.75	<u>4.27</u> 4.30	-	<u>6.85</u> 6.82	<u>15.57</u> 15.60	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆ S ₂

Таблиця 3.13

Дані ІЧ та ¹H ЯМР спектроскопій сполук 3.49а-в, 3.50а-в

№ сп	ІЧ спектр, γ, см ⁻¹	Спектр ПМР, δ, м.д.
1	2	3
3.49a	1680 (C=O), 1650 (C=O), 1600, 1588, 1560 (C=C _{ар}), 1320 _{γ_{ас}} , 1136 _{γ_с} (SO ₂),	3,21 (3H, m, CH ₃), 7,55-8,10 (4H, m, Ar-H)
3.496	1667 (C=O), 1662 (C=O), 1608 1598, 1564, (C=C _{ар}), 3265 (NH), 1660, 1546, 1320 (NH), 1318 _{γ_{ас}} , 1128 _{γ_с} (SO ₂)	2.14 (3H, s, COCH ₃), 7,38-8,08 (8H, m, Ar-H) 10.08 (1H, s, NH),
3.49в	3448, 3332 (NH ₂), 1684 (C=O), 1642 (C=O), 1612, 1582, 15240 (C=C _{ар}), 1308 _{γ_{ас}} , 1126 _{γ_с} (SO ₂)	6.74 (2H, s NH ₂), 7,36-8,02 (8H, m, Ar-H)
3.50a	1680 (C=O); 1608, 1574, 1572, 1560, (C=C _{ар}); 1336 _{γ_с} , 1136 _{γ_с} (SO ₂)	8.1-8.08 м (2H), 7.92-7.89 м (2H), 1.12 т (3H, CH ₃), 1.32-1.37 м (2H, CH ₂ CH ₃), 2.63-2.56 κ (2H, SCH ₂)
3.506	3265 (NH); 1680, 1632, (C=O); 1584, 1560, 1536, (C=C _{ар}); 1336 _{γ_{ас}} , 1112 _{γ_с} (SO ₂);	2.05 (6H, s., CH ₃), 7,54-8,06 (12H, m, Ar-H) 10.07, 10,36 (2H, s, NH)
3.50в	3368, 3304 (NH ₂); 1680 (CO); 1632 (NH), 1588, 1576, 1560, (C=C _{ар}); 1324 _{γ_{ас}} , 1148 _{γ_с} (SO ₂);	5,82 (4H, br. s NH ₂), 7,52-8,08 (12H, m, Ar-H)
3.52	3342(NH); 1704, 1676, (C=O); 1664 (CONH); 1592, 1564, 1536 (C=C _{ар}); 1324 _{γ_с} , 1168 _{γ_с} (SO ₂)	0,93 м (3H, s, CH ₃), 1,29-1,71 (8H, m, 4CH ₂ піперазин), 2,63 (1H, bs, NH), 4,29 (1H, s, CH), 7,29-7,56 (14H, m, Ar-H), 7,73-8,06 (4H, m, CH _{хінон})
3.55a	3342, 1624, (NH); 1680, 1668 (CO); 1606, 1588, 1562 (C=C _{ар}); 1318 _{γ_{ас}} , 1128 _{γ_с} (SO ₂)	2,26 (3H, s, CH ₃), 6,14 (1H, s, CH _{хінон}), 6,98-7,36 (2H, m, CH _{хінон}), 7,59 -7,88 (4H, dd, Ar-H), 8,52 (1H, bs, NH)
3.556	3383, 1632, (NH); 1680, 1668 (CO); 1602, 1582, 1564 (C=C _{ар}); 1316 _{γ_{ас}} , 1124 _{γ_с} (SO ₂)	1,26 (3H, t, J=2,88, CH ₃), 3,01 (2H, m, SCH ₂), 6,23 (1H, s, CH _{хінон}), 7,05-7,42 (2H, m, CH _{хінон}), 7,61-7,91 (4H, dd, Ar-H), 8,48 (1H, bs, NH),

Продовження табл. 3.13

1	2	3
3.56a	3342, 1626, (NH); 1688, 1668 (CO);1604, 1588, 1560(C=C _{ap}); 1320 _{γ_{as}} ,1126 _{γ_s} (SO ₂)	2,38 (6H s, CH ₃), 6,08, 6,16 (2H,2s,CHхінон), 7,36 -7,94(8H,m, Ar-H) 7,58 (2H,bs,NH),
3.56б	3348, 1632 (NH); 1684, (CO);1600, 1586, 1572(C=C _{ap}); 1312 _{γ_{as}} ,1124 _{γ_s} (SO ₂)	1,32 (6H,t, J=2,88, CH ₃), 2,97 (4H,m, SCH ₂), 6,11, 6,19(2H,2s,CHхінон), 7,41-8,05(8H,m, Ar-H) 7,61 (2H,bs,NH),
3.58a	3336, 1634 (NH); 1684, 1648 (CO);1602, 1588, 1576(C=C _{ap}); 1332 _{γ_{as}} ,1144 _{γ_s} (SO ₂)	2,23 (6H s, CH ₃), 7,38 -8,18 (8H,m, Ar-H), 8,46 (2H, s, NH),
3.58б	3366, 3334 (NH ₂); 1682 (CO);1600, 1588, 1572(C=C _{ap}); 1336 _{γ_{as}} ,1134 _{γ_s} (SO ₂)	6,32 (4H, s, NH ₂), 6,86 -7,84 (8H,m, Ar-H),
3.60a	3520 (OH), 3338, 1632 (NH); 1684, 1646 (CO);1606, 1588, 1574 (C=C _{ap}); 1322 _{γ_{as}} ,1132 _{γ_s} (SO ₂)	2,37 (3H, s, CH ₃), 3,30 (2H,m, CH ₂), 3,52 (2H,q, CH ₂), 5,98 (3 H,bs, 2N,. OH), 7,08 (1H,d,CHхінон), 7,26 (1H,d,CHхінон), 7,46 -8,01(4H,m, Ar-H)
3.60б	3542 (OH), 3332, 1642 (NH); 1688, 1642 (CO);1600, 1596, 1584 (C=C _{ap}); 1312 _{γ_{as}} ,1130 _{γ_s} (SO ₂)	1,27 (3H,t, CH ₃), 2,98 (2H,m, SCH ₂), 3,34 (2H,m, CH ₂), 3,54 (2H,q, CH ₂), 5,96 (3 H,bs, 2N,. OH), 7,08 (1H,d,CHхінон), 7,24 (1H,d,CHхінон), 7,44 -8,05(4H,m, Ar-H)

Відомо, що алкілові естери 4-амінобензентіосульфокислоти є субстанціями з широким спектром протимікробної дії і містять у своїй структурі вільну аміногрупу, яка може вступати в реакції приєднання з хінонами [353].

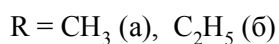
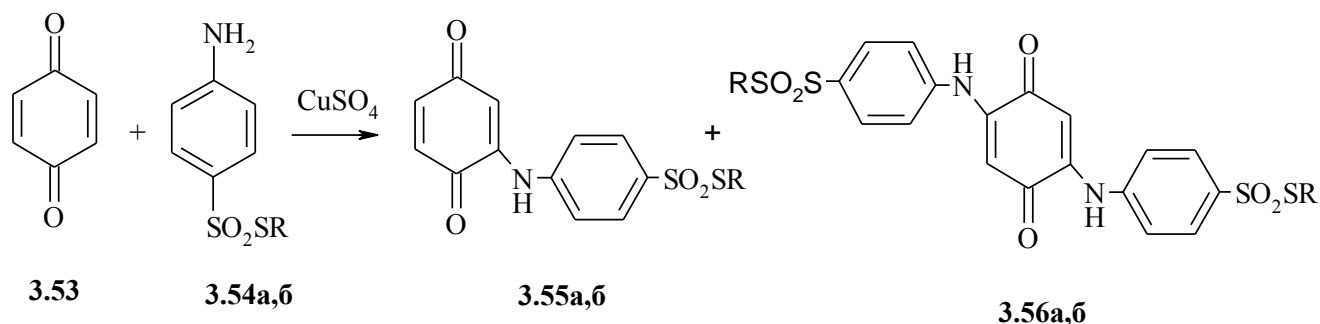
В продовження вивчення модифікації алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти хіноновими фрагментами нами досліджено реакції їх приєднання до 1,4-бензохінону.

Приєднання етилового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти до 1,4-бензохінону вже досліджувалось раніше [353]. Реакція відбувалась в метанолі при кип'ятінні протягом 5 годин. При цьому в осад випадала сполука, яку автори ідентифікували як S-етил-4-[(3,6-діоксоциклогекса-1,4-дієн-1-іл)міно]бензентіосульфонату **3.55 б**. Проте автори не досліджували склад отриманого при цьому фільтрату.

Нами досліджено вище згадану взаємодію у пропан-2-олі в присутності купрум (II) сульфату. Після 5-ти годинного кип'ятіння з виходом 58,6% теж отримано тіосульфоестер **3.55б**, а з фільтрату після його попереднього хроматографічного

очищення та відгонки розчинника з виходом 30,8% отримано та ідентифіковано продукт диприєднання **3.56б**.

Аналогічно було здійснено взаємодію метилового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти **3.54а** з бензохіноном **3.53**.

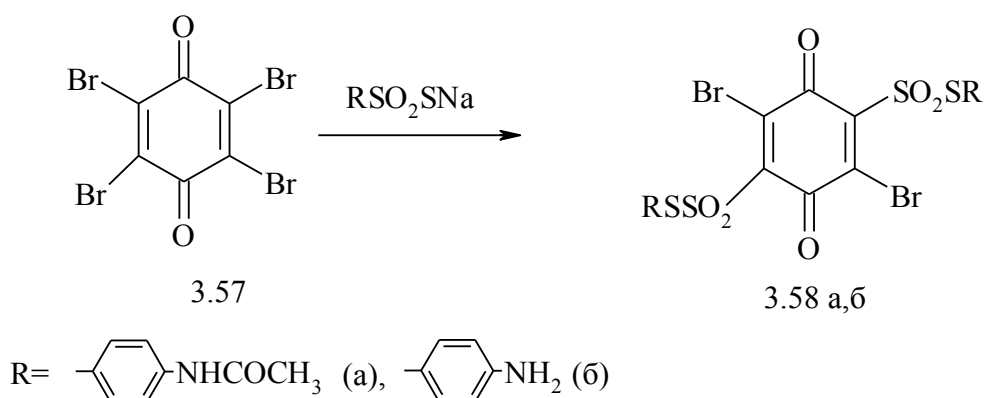


Характеристики отриманих тіосульфоестерів **3.55а,б**, **3.56а,б** подано в таблицях 3.12, 3.13.

Тіосульфоестери з бензохіноновим фрагментом отримані нами також нуклеофільним заміщенням атомів галогенів 2,3,5,6-тетрабромциклогекса-2,5-дієн-1,4-діоні (броманіл) на тіосульфонатний фрагмент солями ароматичних тіосульфокислот.

Взаємодію броманілу з тіосульфонатами досліджували в метанолі та ацетонітрилі за різного співвідношення реагентів при тривалому кип'ятінні.

Контроль за реакцією вели з допомогою ТШХ.



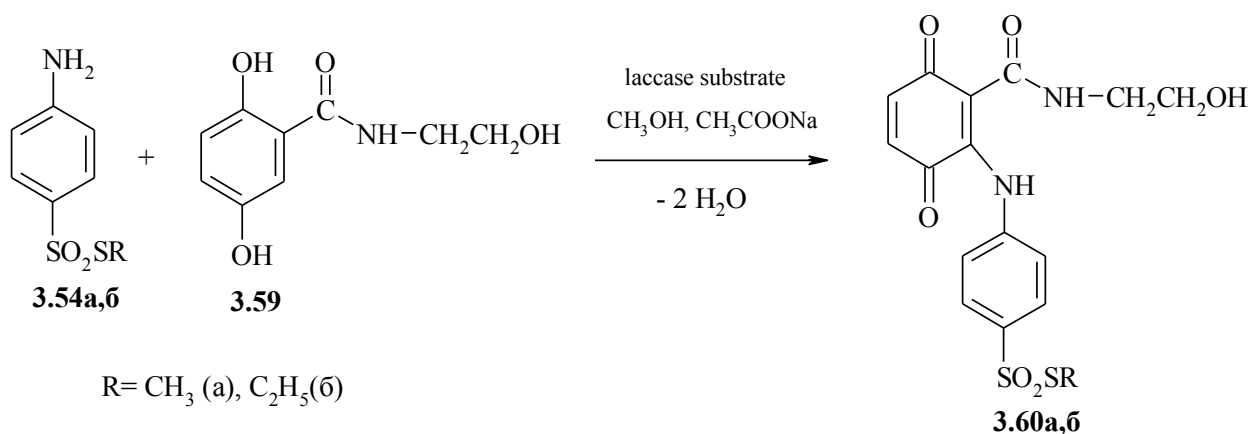
У досліджуваних умовах реакції виявилися винятково вибірковыми і вели лише до утворення 2,5-бісзаміщених тіосульфонатними фрагментами 3,6-дибром-1,4-бензохінонів **3.58a,б**, характеристики яких подано в таблицях 3.12, 3.13

Крім того, нами опрацьовано альтернативних шлях введення хінонового фрагменту в структуру алкілових естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти з допомогою біотрансформації.

Лакказо каталізоване поєднання речовин, що містять первинні аміногрупи з дигідроксильованими ароматичними сполуками є ефективним методом їх модифікації [354], який використовується у синтезі нових пеніцилінів [355], цефалоспоринів [356], а також для модифікації вільних амінокислот.

Для отримання бензохінонових похідних алкілових естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти **3.54a,б** нами використано лакказу отриману з *Myceliophthora thermophila*. Її активність попередньо визначалася спектрофотометрично при 420нм з АВТС [2,2'-азинобіс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонова кислоти)] в якості субстрату за допомогою відомого методу [357]. Одна одиниця становила 1 мкмоль/(мл • хв).

Модифікацію тіосульфоестерів **3.54a,б** 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензамідом, який є пара-дигідроксильованим лакказним субстратом, здійснено введенням їх метанольних розчинів в натрій ацетатний буфер з лакказою при перемішуванні реакційної суміші (200 об/хв) та температурі 23°C в темноті. Як контроль суміш тіосульфоестеру і сполуки **3.59** в метанолі вводили в натрій ацетатний буфер без лаккази.



Цільові продукти **3.60 а,б** виділяли розділенням реакційної суміші на колонці з силікагелем, сушили ліофілізацією. Виходи тіосульфоестерів **3.60 а,б** відповідно 73% та 75%.

Характеристики отриманих з допомогою біотрансформації тіосульфоестерів з бензохіноновим фрагментом **3.60а,б** подано в таблицях 3.12, 3.13.

Таким чином, досліджено нуклеофільне заміщення атомів галогенів солями тіосульфокислот в галогеновмісних похідних 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінону та синтезовано моно та дизаміщені тіосульфонатні похідні. Проведено модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти бензохіноновим фрагментом шляхом приєднання вказаних тіосульфоестерів до бензохінону та з допомогою біотрансформації лакказо каталізованим поєднанням з 2,5-дигідрокси-N-(2-гідроксиетил)-бензамідом.

РОЗДІЛ 4

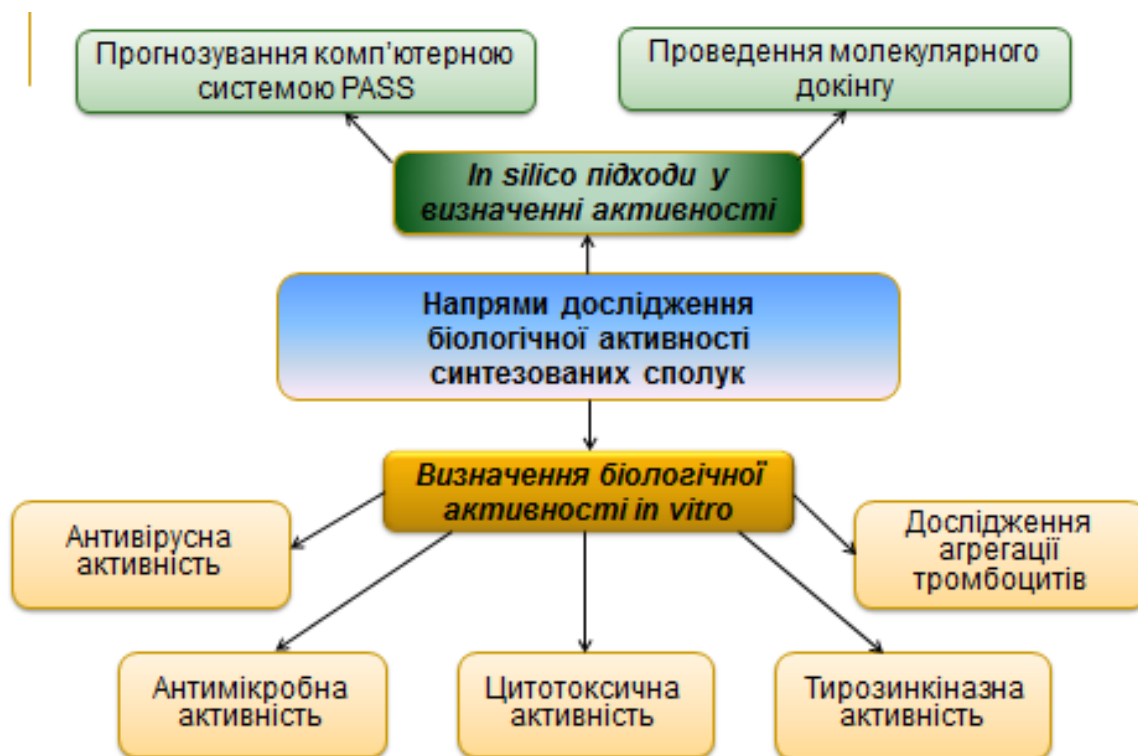
ПЕРСПЕКТИВИ ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ СИНТЕЗОВАНИХ ТІОСУЛЬФОЕСТЕРІВ

Відомо, що сульфуровмісні органічні сполуки, зокрема тіосульфоїкислоти та їх похідні, є потенційними біологічно активними сполуками широкого спектру дії, яка базується на їх здатності брати участь у азотистому обміні, у синтезі необхідних для нормальної життєдіяльності організму білків, ферментів, гормонів, тощо. Біологічна активність тіосульфоестерів є результатом блокування нормального метаболізму мікроорганізмів (ферментативної активності, порушення дихання та клітинного ділення мікроорганізмів, гальмування біосинтезу нуклеїнових кислот та білка), зокрема блокування нуклеофільних фрагментів клітин мікроорганізмів [358], яке можливе внаслідок сульфенілюючої здатності тіосульфоестерів.

Реакційна здатність у біохімічних процесах, і як наслідок індекс їх біологічної активності тіосульфоестерів, залежать як від природи замісників сульфонільного та тіольного фрагментів, так і від електронних ефектів та положення введених в ці фрагменти функціональних груп [358]. Введення замісників в *пара*-положення бензентіосульфоїкислоти внаслідок перерозподілу електронної густини у тіосульфогрупі змінює реакційну здатність та антимікробну активність тіосульфоестерів, зокрема при введенні у *пара*-положення арилсульфонільного фрагменту метоксигрупи індекс біологічної дії зростає та є сталим при введенні в *пара*-положення атома хлору [358], тоді як введення в це положення вільної аміногрупи значно збільшує індекс біологічної дії порівнянно із дією аналогічного естеру 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти, але частково підвищує його ЛД₅₀.

Таким чином, взаємозв'язк будови та біологічної дії тіосульфоестерів можна використовувати для цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних субстанцій з комплексом заданих властивостей.

Тому, для визначення напрямів практичного застосування синтезованих похідних тіосульфоїкислот проведено дослідження їх біологічної активності.



Результати біологічного скринінгу будуть основою пропозицій щодо практичного застосування синтезованих тіосульфоестерів.

4.1. Тирозинкіназна активність S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфоєкислот

Регуляція процесів проліферації (росту та диференціації) клітин на молекулярному рівні відбувається за рахунок посттрансляційних модифікацій білків, зокрема шляхом фосфорилування [359]. Тирозинові протеїнкінази (ТПКаз) каталізують перенесення γ -фосфату з молекули АТФ на гідроксильну групу амінокислоти тирозину в складі білка-субстрату [360]. Відомо, що саме процес тирозинового фосфорилування є основним у забезпеченні міжклітинного контакту, реалізації мітогенних сигналів та регуляції низки важливих метаболічних змін у клітині [361]. Чисельними дослідженнями доведено, що активація ТПКаз є загальним механізмом розвитку та росту пухлин, стимуляції ангіогенезу та метастазування [362]. Тому ТПКаз розглядають як важливі мішені для дії інгібіторів в умовах терапії онкологічних захворювань, які спричинені надмірною активністю даних ферментів.

Пошук нових сполук, які впливають на активність тирозинових протеїназ є однією з актуальних проблем сьогодення, оскільки інгібітори ТПКаз широко застосовуються у лікуванні різного роду пухлин [363], а смертність від злоякісних пухлинних новоутворень займає друге місце серед причин смертності працездатного населення після серцево-судинних захворювань [364].

З метою пошуку нових сполук-ефекторів ТПКазної активності досліджено вплив деяких синтезованих S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфокислот на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїназ у експериментах *in vitro*¹.

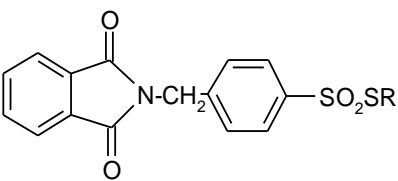
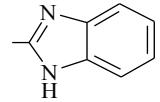
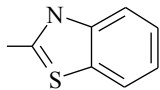
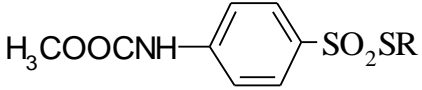
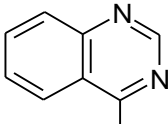
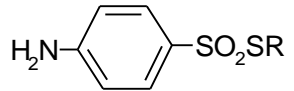
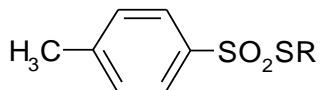
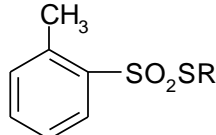
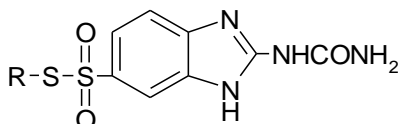
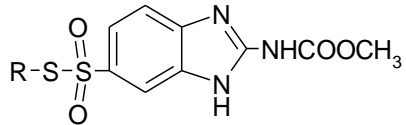
Об'єктом дослідження використані солубілізовані 1% неіонним детергентом Тритон Х-100 білки фракції плазматичних мембран, яку отримували з клітин м'язової тканини здорових нелінійних щурів (230-250 г) методом диференційного центрифугування [365]. Інкубаційне середовище для визначення ТПКазної активності, яке містило 50 мМ НЕРЕС, рН 7,4, 20 мМ MgCl₂, 0,1 мМ MnCl₂, 0,2 мМ Na₃VO₄, 35 нМ АТФ, вносили у лунки 96-лункового мікропланшету, попередньо покритого ТПКазним субстратом poly(Glu,Tyr) (Sigma, США). Для розчинення досліджуваних сполук використовували фіксовану, рівну 2%, концентрацію ДМСО. Кінцеві концентрації сполук у середовищі інкубації складала 100 мкМ. Реакцію фосфорилювання ініціювали додаванням до середовища інкубації 20 мкл білкового матеріалу солубілізованої мембранної фракції (вміст білка в пробі складав 20 мкг), інкубацію проводили 45 хв при 37°C. Подальші етапи аналізу здійснювали згідно класичного протоколу для імуноферментного аналізу [366], використовуючи для детекції фосфотирозинових залишків відповідні комерційні моноклональні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma, США) та субстрат — *o*-фенілендіамін (Sigma, США). Вимірювання проводили на мікропланшеточному спектрофотометрі "Synergy" (BioTek, США) при довжині хвилі — 492 нм. Інтенсивність кольорової реакції прямопропорційна вмісту фосфотирозинових залишків, що у свою чергу відповідає активності тирозинових протеїназ у пробах.

¹ Дослідження проведені на базі Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Експериментальні дані, що відображають рівень ТПКазної активності за умов дії тіосульфонатів поредставлені у % порівняно їх із рівнем базальної ТПКазної активності за умов дії лише ДМСО (100% рівень активності), при цьому коливання середнього показника базальної ТПКазної активності за умов дії 2% ДМСО складає $\pm 5\%$, що вказує на відсутність ефекту з боку самого розчинника. Результати проведених досліджень тіосульфосполук предствалені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Ефект на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ

№ сп.	Сполука	R	% vs control (+DMSO) M \pm m (n=6)	Ефект на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ
2.10a		-CH ₃	74 \pm 13	Ефект відсутній
2.10b		-C ₂ H ₅	85 \pm 16	Ефект відсутній
2.12			74 \pm 13	Ефект відсутній
2.11		55 \pm 10*	↓45%	
3.6б			104 \pm 7	Ефект відсутній
3.6e			79 \pm 14	Ефект відсутній
3.6в			46 \pm 8*	↓54%
3.6д			42 \pm 7*	↓58%
3.48a		-CH ₃	112 \pm 8	Ефект відсутній
3.48б		-C ₂ H ₅	67 \pm 12	Ефект відсутній
3.48в		-CH ₂ CH=CH ₂	48 \pm 8*	↓52%
3.48г		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	63 \pm 11*	↓37%
А		-CH ₃	76 \pm 14	Ефект відсутній
Б		-C ₂ H ₅	58 \pm 10*	↓42%
В		-CH ₂ CH=CH ₂	62 \pm 11*	↓38%

ПРИМІТКА:

* статистично значущі результати ($p < 0,05$) порівняно з базальною ТПКазною активністю

Експериментальними дослідженнями встановлено, що серед S-естерів 4-фталаїдометилбензентіосульфокислоти лише бензтіазольний S-естер проявляє інгібуючий ефект 45%. Серед досліджених S-хіназолін-4-ілових естерів тіосульфокислот **3.6 б, в, д, е** однозначними інгібіторами ТПКазної активності є тільки S-естери 2-метил- та 4-метилбензентіосульфокислот **3.6 в, д** (табл.4.1), які показали найкращий інгібуючий ефект — зниження базальної ТПКазної активності білків мембранної фракції понад 50%. Рівень інгібування за умов дії чотирьох інших сполук серед естерів 2-заміщених бензімідазол-5-тіосульфокислот коливався від 37% до 52%.

Отримано цікаві результати дослідження впливу S-метилового естеру 2-[(метоксикарбоніл)аміно]бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти на активність мембранних ТПКаз, для якого не було показано інгібуючого ефекту, тоді як у попередніх дослідженнях проведених в Національному антираковому інституті (NCI USA), було встановлено, що дана сполука за концентрації 0,4 М пригнічує проліферацію ракових клітин SF-268 і NCI-H460 на 97% і 87% відповідно і крім того цей естер був відібраний для досліджень на 60 ракових лініях [367]. Виходячи з цього, можна припустити, що дана субстанція має інший механізм протипухлинної дії.

Отже із досліджених 15 сполук тіосульфонатної структури 7 сполук мають властивість інгібувати активність мембранних ТПКаз і тому можуть розглядатись як потенційні антиракові агенти. Такі результати можуть мати наукову та практичну цінність, адже сьогодні пошук нових високоселективних препаратів на основі інгібіторів ТПКаз є актуальним напрямом, зокрема, у пошуку нових протипухлинних субстанцій.

4.2. Цитоксична активність S-алкілових естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфокислот

Здійснено дослідження щодо встановлення цитотоксичних концентрацій речовин². Отримані результати будуть складати основу для інтенсифікації

² Дослідження проведені на базі Інституту імунології та експериментальної терапії Польської академії наук (Польща)

експериментальних досліджень інших видів біологічної активності шляхом визначення меж досліджень з врахуванням отриманих даних цитотоксичності.

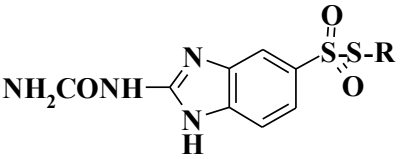
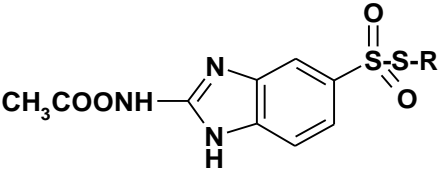
Дослідження цитотоксичних концентрацій синтезованих естерів тіосульфокислот **3.48a-в** проведено по відношенню до клітинних ліній людини *A 549* (ATCC CCL 185) та мишей *L 929* (ATCC-1). Референс-сполуками використано аналогічний ряд естерів 2-[(метоксикарбоніл)аміно]бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти (**A, B, B**).

Встановлено, що аналогічні S-алкілові естери 2-(карбамоїлміно)-1H-бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти **3.48a-в** є менш токсичними по відношенню до досліджуваних клітинних ліній (табл 4.2) порівняно з референс-сполуками **A.1-3**, серед яких метиловий естер 2-[(метоксикарбоніл)аміно]бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти **A.1** за результатами досліджень Національного антиракового інституту (NCI USA) був відібраний як перспективний цитотоксичний препарат [367].

Заміна метоксикарбоніламіноного фрагменту в етиловому та аліловому естерах **3.48a-в** на карбамоїламіній в тричі збільшує цитотоксичні концентрації, що свідчить про відповідне зниження токсичності синтезованих алілових естерів 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтіосульфокислоти **3.48a-в** (табл 4.2).

Таблиця 4.2

Ефект на цитотоксичність S-алкілових естерів 2-карбамоїлмінобензімідазол-5-тіосульфокислоти 3.48a-в по відношенню до клітинних ліній *A 549* та *L 929*

№	Сполука	R	Клітинні лінії людини <i>A 549</i> , мкг/ мл	Клітинні лінії мишей <i>L 929</i> , мкг/ мл
3.48a		-CH ₃	31,2	31,2
3.48б		-C ₂ H ₅	31,2	62,5
3.48в		-CH ₂ CH=CH ₂	62,5	31,2
A.1		-CH ₃	13,0	11,7
A.2		-C ₂ H ₅	106,7	132,8
A.3		-CH ₂ CH=CH ₂	229,1	187,5

Референс-сполука

Для встановлення впливу функціональних груп сульфонільного та тіольного фрагментів проведено дослідження цитотоксичності синтезованих естерів на клітинній лінії мишей *L 929*.

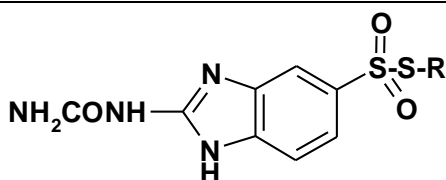
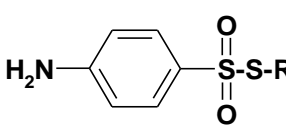
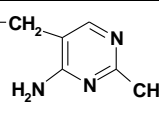
Результати токсичних концентрацій (табл 4.3) ілюструють прямопропорційну залежність між зменшенням токсичності і збільшенням довжини вуглецевого ланцюга алкілових естерів 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтіосульфоїкислоти **3.48a-в**.

Встановлено, що введення піримідинового циклу у метиловий фрагмент тіольної складової естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти призводить до значного зниження токсичності.

Дані цитотоксичності ряду метилового, етилового, алілового естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти **Б.1-3** свідчать про неможливість кореляції структури сполук та даних цитотоксичності (табл 4.3).

Таблиця 4.3

Результати визначення токсичних концентрацій на клітинній лінії мишей *L929*

№	Сполука	R	Концентрації препарату, мкг/мл							
			1000	500	250	125	62,5	31,2	15,6	7,8
3.48a		-CH ₃	t	t	t	n	n	n	n	n
3.48б		-C ₂ H ₅	t	t	n	n	n	n	n	n
3.48в		-CH ₂ CH=CH ₂	t	n	n	n	n	n	n	n
3.35в			t	n	n	n	n	n	n	n
Б.1		-CH ₃	t	t	t	t	n	n	n	n
Б.2		-C ₂ H ₅	t	t	t	t	t	n	n	n
Б.3		-CH ₂ CH=CH ₂	t	t	t	t	n	n	n	n
Control <i>L929</i>			n	n	n	n	n	n	n	n

ПРИМІТКА: *t* — токсичні концентрації;
n — не токсичні концентрації;
 тривалість досліджень 72 год

Перспективними протипухлинними субстанціями за даними досліджень цитотоксичності на клітинних лініях людини *A 549* та мишей *L 929* є метиловий естер 2-[(метоксикарбоніл)аміно]бензімідазол-6-ілтіосульфоїкислоти **А.1**, діюча концентрація якого становить відповідно 13,0 та 11,7 мг/мл.

Заміна метоксикарбоніламінового фрагменту на карбамоїламіний втричі

збільшує цитотоксичні концентрації, що свідчить про зниження токсичності синтезованих алкілових естерів 2-(карбамоїлміно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфокислоти **3.48a-в**.

4.3. Антитромботична активність S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфокислот

В межах досліджень спектру біологічної активності тіосульфонатів здійснено оцінювання антитромботичної активності деяких S-естерів тіосульфокислот³.

Для досліджень кров відбирали з вушної артерії кроля у поліетиленову пробірку, стабілізували 3,8% розчином натрій цитрату у співвідношенні 9:1. Плазму, збагачену тромбоцитами (ПЗТ), отримували центрифугуванням стабілізованої крові при 300 g протягом 10 хв при 20°C. Плазму крові, «бідну» на тромбоцити (ПБТ), отримували подальшим центрифугуванням ПЗТ при 1500 g протягом 30 хв при 20°C.

Агрегацію тромбоцитів досліджували перші 3 год після забору крові на фотооптичному агрегометрі АТ-02 (Медтех, РФ). Перед дослідженням визначали кількість тромбоцитів у ПЗТ і за необхідності розводили ПБТ до 230-250 тис.клітин/мкл. Роботу на агрегометрі виконували відповідно до ключових рекомендацій фірми виробника.


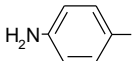
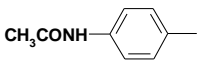
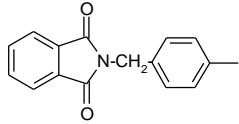
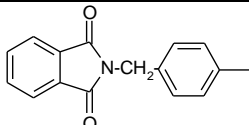
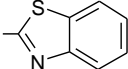
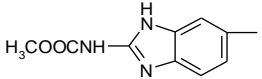
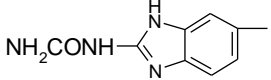
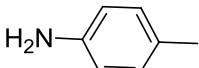
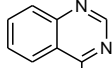
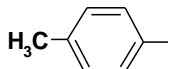
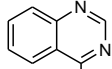
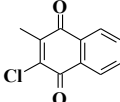
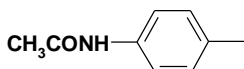
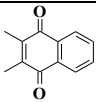
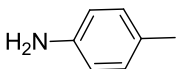
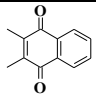
Первинний скринінг на антиагрегаційну активність похідних тіосульфонатів проводили у дослідях *in vitro*: ПЗТ інкубували з досліджуваними сполуками (кінцева концентрація 50 мкМ) у кюветі агрегометра протягом 2 хв при 37°C при постійному перемішуванні. Як контроль використано ПЗТ, інкубовану з 1% ДМСО; як індуктор агрегації — АДФ (Ренам, РФ) у кінцевій концентрації 5×10^{-6} М.

У експерименті спостерігали за рівнем спонтанної агрегації, викликаній введенням досліджуваних речовин в плазму, оцінювали ступінь агрегації (максимальний рівень світлопропускання ПЗТ після внесення індуктора) та розраховували рівень інгібування АДФ-залежної агрегації під дією похідних тіосульфокислот відносно контролю, який, для зручності інтерпретації результатів, приймали за 100%.

³ Дослідження проведені на базі Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Таблиця 4.4

Антитромботична активність естерів та діестерів тіосульфокислот

№ сполуки	Структура похідних загальної формули $R^1SO_2SR^2$		Рівень інгібування (%) відносно контролю
	R1	R2	
Г.1		-CH ₃	25±3*
Б.1		-CH ₃	35±4
Б.2		-C ₂ H ₅	8±2
Б.3		-CH ₂ CH=CH ₂	ефект відсутній
3.7		-Na	ефект відсутній
В.1		-CH ₃	15±2
В.2		-C ₂ H ₅	ефект відсутній
В.3		-C ₄ H ₉	ефект відсутній
3.2		-Na	ефект відсутній
2.10a		-CH ₃	ефект відсутній
2.11			ефект відсутній
А.1		-CH ₃	ефект відсутній
3.48a		-CH ₃	ефект відсутній
3.6e			ефект відсутній
3.6в			ефект відсутній
3.49a	-CH ₃		100%
№ сполуки	Структура похідних загальної формули $R^1SO_2SR^2$		Рівень інгібування (%) відносно контролю
	R1	R2	
3.50б			100%
3.50в			ефект відсутній

ПРИМІТКА:

* — $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Для тіосульфопохідних, які у концентрації 50 мкМ знижували ступінь АДФ-залежної агрегації більше ніж на 50% визначали величину IC_{50} . Для цього ПЗТ протягом 2 хв інкубували з досліджуваними сполуками у діапазоні концентрацій 1-100 мкМ з наступним внесенням одного з індукторів: АДФ (5×10^{-6} М) або колагену (2 мг/мл). Величину IC_{50} визначали як концентрацію, в якій сполука інгібує агрегацію тромбоцитів на 50%.

Визначення впливу досліджуваних тіосульфопохідних на агрегацію тромбоцитів проводили на трьох пробах ПЗТ різних кролів для кожної сполуки, при цьому дослід для кожної проби ПЗТ повторювали тричі. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми Statistica 7. Зміни показників вважали достовірними при $p < 0,05$.

У медицині, ґрунтуючись на здатності АДФ як одного з основних фізіологічних індукторів викликати агрегацію тромбоцитів, створено ряд препаратів (тиклопідин, клопідогрель, та ін.), які здатні інгібувати АДФ-рецептори чим знижують ризик розвитку тромбозів [368]. Відомо, що деякі сульфуровмісні органічні сполуки є ефективними інгібіторами агрегації тромбоцитів [369].

Тому, для виявлення потенційних антитромботичних агентів серед досліджуваних тіосульфонатних похідних нами було вивчено їх вплив на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів.

Ступінь агрегації у контрольній ПЗТ, за умов її 2-ох хвилинної інкубації з 1% ДМСО, у відповідь на внесення 5×10^{-6} М АДФ складав $44 \pm 2\%$. Сама ж агрегатограма за таких умов мала вигляд однофазної оборотної кривої.

Результати досліджень щодо антиагрегаційної активності похідних ілюструють, що ряд досліджуваних сполук виявляють здатність інгібувати АДФ-залежну агрегацію. Необхідно відмітити, що всі синтезовані тіосульфонатні похідні у досліджуваній концентрації не викликали спонтанної агрегації тромбоцитів.

Результати досліджень показали, що інгібування АДФ-залежної агрегації тромбоцитів на 25 % відмічено дією S-метилового естеру з ароматичним-бензеновим сульфонільним фрагментом **Г.1** (табл. 4.4), тоді як введення

аміногрупи в *para*-положення метилового S-естеру бензентіосульфокислоти **Б.1** (табл. 4.4) призводило до посилення антиагрегаційного потенціалу.

Однак, зміна структури тіольногофрагменту S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти **Б.1-3**, а саме подовження вуглецевого ланцюга (етилловий чи аліловий S-естери) або дослідження солі — натрій 4-амінобензентіосульфону **3.2**, призводила до втрати сполуками здатності інгібувати АДФ-залежну агрегацію. Встановлено, що ацилювання аміногрупи знижує антиагрегаційну активність. Так, зазначена активність метилового S-естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти вдвічі нижча порівняно з аналогічним естером 4-амінобензентіосульфокислоти **Б.1**, а інші ацильовані аналоги **В.1**, **В.2** та **3.7** взагалі втрачають здатність інгібувати агрегацію тромбоцитів (табл. 4.4).

Для досліджуваних естерів 4-фталімідометилбензен-, 2-[(метоксикарбоніл)-аміно]бензімідазол-6-іл та 2-(карбамоїаміно)-1H-бензімідазол-6-ілтіосульфокислот, а також для хіназолінових естерів 4-аміно- і 4-метилбензентіосульфокислот здатність інгібувати АДФ-залежну агрегацію невиявлено (табл. 4.4).

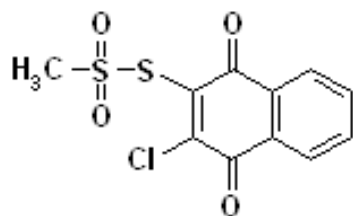
Одним із напрямів пошуку сполук з антиагрегаційними властивостями було дослідження дії речовин, що містять 1,4-нафтохіноновий фрагмент.

Високу антитромбоцитарну активність зафіксовано для S-(3-хлор-1,4-діоксо-1,4-дигідронафтален)-2-ілового естеру метантіосульфокислоти **3.49a** та S,S'-(1,4-нафтохінон-2,3-диіл)біс-4-ацетиламінобензентіосульфону **3.50b** (табл. 4.4). Цікаво зазначити, що заміна 4-ацетиламінобензенового фрагменту на 4-амінобензеновий фрагмент (сполука **3.50в**) призвела до втрати антиагрегаційного ефекту (табл. 4.4).

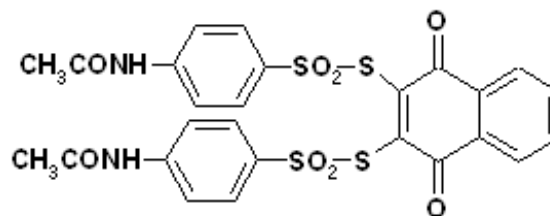
Отже, у результаті проведеного тест-скрінінгу щодо виявлення антиагрегаційного ефекту низькомолекулярних сполук небілкової природи — похідних тіосульфокислот, виділено дві структури тіосульфонатів **3.49a** та **3.50b**, які в концентрації 50 мкМ інгібували АДФ-залежну агрегацію на 100%.

Результати досліджень ілюструють можливість розгляду тіосульфопохідних у контексті перспективних антитромбоцитарних агентів, тому подальше вивчення їх

антиагрегаційного потенціалу здійснено як дослідження інгібуючого ефекту на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів за умов різної концентрації тіосульфоестерів **3.49a** та **3.50б** в середовищі інкубації (рис. 4.1. (а)).

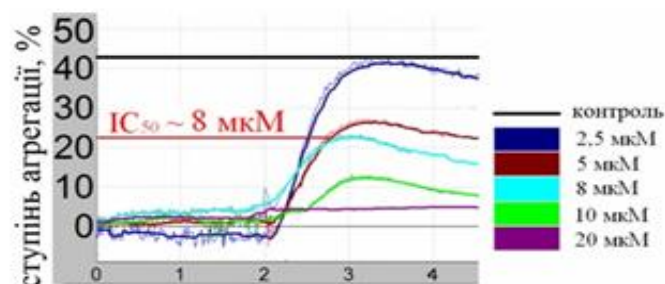
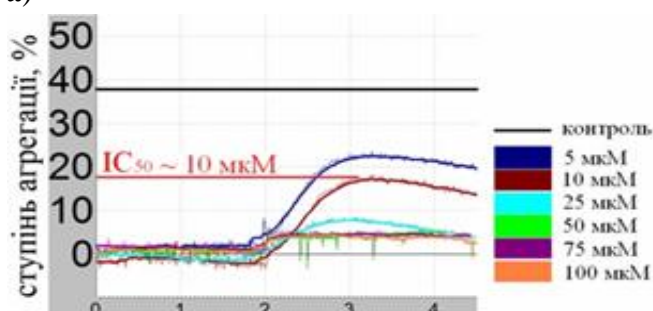


(3.49a)



(3.50б)

а)



б)

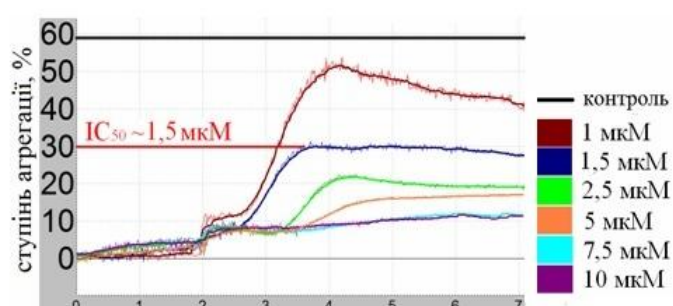
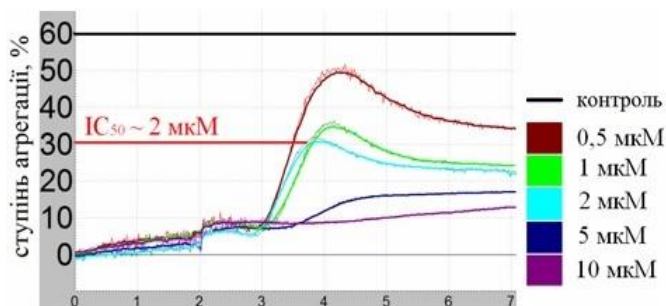


Рис. 4.1 Типові агрегатограми, що відображають вплив тіосульфатних похідних 1,4-нафтохінону на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів (а) та колаген-залежну агрегацію тромбоцитів (б) за умов їх різної концентрації в середовищі інкубації.

Досліджувані тіосульфоестери **3.49a** та **3.50б** вже за концентрації 30 мкМ повністю інгібували АДФ-залежну агрегацію. Інгібуючий ефект втрачався лише із наближенням до наномолярних концентрацій. Значення IC_{50} для даних сполук становили 10 та 8 мкМ, відповідно.

Крім того, досліджено вплив сполук **3.49a** та **3.50b** на колаген-залежну агрегацію тромбоцитів, яка може бути моделлю оцінки процесу секреції біологічно активних сполук із їх гранул. Агрегатограма, що відображає відповідь тромбоцитів контрольної ПЗТ на дію колагену, має характерний 60-секундний лаг-період, протягом якого відбувається активація тромбоцитів і запускається реакція вивільнення біологічно активних сполук із гранул. Агрегація тромбоцитів у цьому випадку є вторинною і розпочинається з другої фази — секреції. Максимальний ступінь агрегації у контрольній ПЗТ, за умов її 2-ох хвилинної інкубації з 1% ДМСО, у відповідь на внесення колагену, складав $64 \pm 3\%$.

Отримані результати поілюстрували, що агрегація тромбоцитів, індукована колагеном, також виявилася чутливою до дії досліджуваних сполук (рис. 4.1 (б)).

Інгібуючий ефект тіосульфоестерів **3.49a** та **3.50b** проявлявся вже в концентрацій 0,5-1 мкМ та поступово посилювався з підвищенням їх концентрацій, сягаючи максимуму при 7,5 мкМ. Значення IC_{50} знаходилися в межах 1,5-2 мкМ. Згідно отриманих даних, тривалість лаг-періоду колаген-індукованої агрегації зростала пропорційно до підвищення концентрації досліджуваних сполук, що може вказувати на пригнічення процесу активації тромбоцитів.

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про перспективність пошуку потенційних антитромботичних агентів серед похідних тіосульфоокислот (вдалось виявити дві сполуки з високою антиагрегаційною активністю у досліджах *in vitro* на ПЗТ крові кроля з IC_{50} в межах 1-10 мкМ). На основі аналізу залежності «структура-активність» встановлено потенційно активні хімічні фрагменти в структурі похідних тіосульфоокислот, необхідні для реалізації антиагрегаційного ефекту. Отримані дані можуть бути основою цілеспрямованого синтезу нових сполук, з метою створення більш ефективних антитромбоцитарних засобів.

4.4. Антимікробна активність S-алкілових та гетероциклічних естерів арилзаміщених та гетероциклічних тіосульфоокислот

За даними ВООЗ однією із широкомасштабних проблем є бактеріальні та грибкові інфекції, які розвиваються на фоні інших захворювань. Для ефективної

терапії інфекційних захворювань необхідно водночас проводити цільову терапію і використовувати антисептики та дезінфектанти. Ефективність такого підходу базується на результатах вивчення чутливості мікроорганізмів до дії дезінфектантів різної хімічної будови, а також процесів розвитку резистентності мікроорганізмів [370].

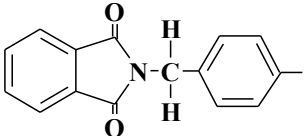
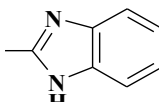
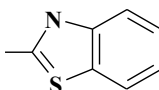
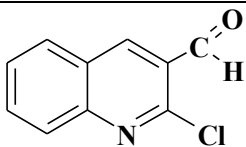
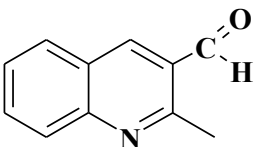
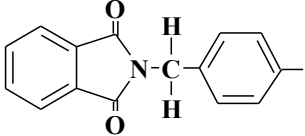
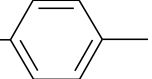
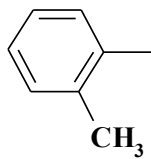
Дослідження фунгібактерицидної активності⁴ проводили методом дифузії речовини в агар з використанням паперових дисків як способу внесення досліджуваної речовини [371]. Як тест-мікроорганізми використано бактерії — *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, та гриби — *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus niger*, *Candida tenuis*, із мікробним навантаженням 1 млн.клітин/мл середовища. Як агарезоване поживне середовище використано м'ясо-пептонний агар (МПА) для бактеріальних культур та сусло-агар (СА) для грибів.

Фунгібактерицидна дія досліджуваних сполук внаслідок дифузії фунгібактерициду в агаризоване поживне середовище проявляється як зона інгібування росту тест-мікрорганізму навколо диску, яку оцінюють за стандартною шкалою інгібування росту мікроорганізмів. Як референс-сполуки обрано або відомі біологічно активні тіосульфоестери (наприклад, використано етиловий S-естер 4-амінобензен-тіосульфоєкислоти, висока антимікробна активність якого є відома [372]) або сполуки, що містять в своїх структурах аналогічні з досліджуваними тіосульфоестерами фармакофорні фрагменти. Результати досліджень фунгібактерицидної дії подано в таблиці 4.5.

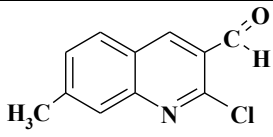
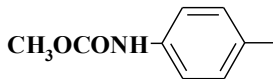
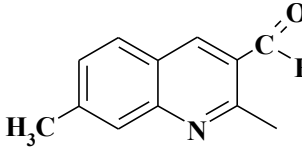
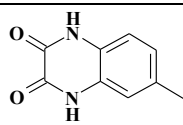
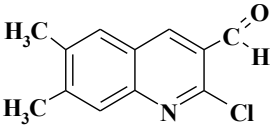
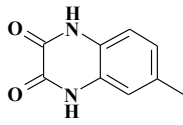
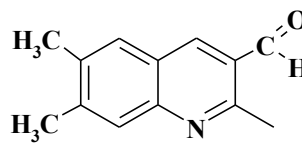
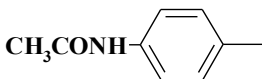
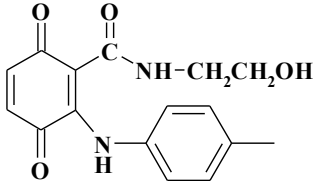
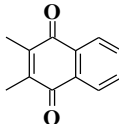
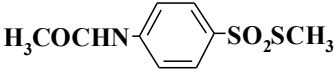
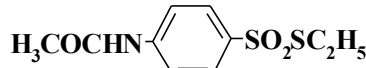
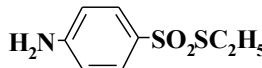
⁴ Дослідження фунгібактерицидної активності синтезованих тіосульфоестерів проведено на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка”.

Таблиця 4.5

Фунгібактерицидна активність S-естерів тіосульфокислоти

№	Тіосмульфоестери $R^1-SO_2-S-R^2$		Концентрація %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
	R^1	R^2		Тест-культури бактерій			Тест- культури грибів	
				<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium luteum</i>	<i>Candida tenuis</i>	<i>Aspergillus niger</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.12			0,5	0	0	0	0	0
			0,1	0	0	0	0	0
2.11			0,5	0	10,0	0	0	0
			0,1	0	7,0	0	0	0
2.10a		-CH ₃	0,5	18,0	14,0	14,0	18,0	25,0
			0,1	0	7,4	0	6,0	0
	 Референс-сполука		40	12	14	—	—	—
3.16е		0,5	0	11,0	13,0	18,0	0	
		0,1	0	0	6,0	15,0	0	
3.16д			0,5	0	16,0	0	0	13,4
			0,1	0	14,0	0	0	9,0
3.16а		CH ₃ CONH- 	0,5	0	0	0	0	6,0
			0,1	0	0	0	0	0
3.16г		0,5	0	0	0	0	0	
		0,1	0	0	0	0	0	

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	 <i>Референс-сполука</i>		40	12	13	—	—	—
3.17б			0,5	0	0	0	10,0	7,0
			0,1	0	0	0	6,0	0
3.17є			0,5	0	0	0	0	0
			0,1	0	0	0	0	0
	 <i>Референс-сполука</i>		40	15	10	—	—	—
3.19є			0,5	0	0	0	0	0
			0,1	0	0	0	0	0
3.19а			0,5	0	0	0	0	6,0
			0,1	0	0	0	0	0
3.60б		-C ₂ H ₅	0,5	9,7	15,0	18,0	-	18,4
			0,1	6,7	0	11,4	-	10,4
3.50а	-CH ₃		0,5	10,0	0	8,0	0	14,0
			0,1	0	0	0	0	12,0
	 <i>Референс-сполука</i>		0,1	14,0	16,0	16,0	8,0	10,0
	 <i>Референс-сполука</i>		0,1	12,0	13,0	18,0	16,0	17,0
	 <i>Референс-сполука</i>		0,5	17,4	21,0	27,4	45,7	32,0
			0,1	12,7	15,0	13,7	28,0	25,0
	Флуконазол (еталон порівняння)		0,5	0	0	0	28	10
			0,1	0	0	0	8	0
	Стрептоміцин (еталон порівняння)		40	15	18	—	—	—
	Ампіцилін (еталон порівняння)		0,5	33,7	38,7	29,0	—	—
			0,1	30,0	34,7	28,7	—	—
	Цефотаксим (еталон порівняння)		0,5	40,0	42,0	50,0	—	—
			0,1	32,0	40,0	30,0	—	—
	Ністатин (еталон порівняння)		0,1	—	—	—	24,0	25,0

ПРИМІТКА: — дослідження не проводили, 0 — відсутня дія на тест-культуру

За результатами експериментальних досліджень антимікробної активності (табл. 4.5) S-метилового **2.10a**, S-бензімідазольного **2.12** та S-бензотіазольного **2.11** естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти встановлено, що досліджувані тест-культури бактерій та грибів не чутливі до дії бензімідазольного тіосульфоестеру **2.12**. Проте, бензотіазольний естер **2.11** проявляє вибіркову антибактеріальну дію на *S.aureus*. Метиловий естер **2.10a** проявляє антимікробну дію на всі штами досліджуваних мікроорганізмів, достатньо чутливим він є по відношенню до культур грибів *Aspergillus niger* та *Candida tenuis* та бактерії *Escherichia coli*, про що свідчать середні та високі значення активності по відношенню до тест-культур мікроорганізмів.

Встановлено, що метиловий естер 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти порівняно із гетероциклічними естерами 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти проявляє ширший спектр антимікробної дії, що характерно для алкілових естерів інших тіосульфоїкислот.

Диско-дифузійним методом⁵ досліджено на 10 референтних штаммах тест-мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Staphylococcus epidermidis* 191, *Corynebacterium xerosis* NCTC 12078, *Klebsiella pneumoniae* 43, *Bacillus licheniformis* C, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATC 27853 (F-51), *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus lysodeikticus* AC 634, *Candida albicans* ATCC 885-653 сполуку **2.28 б** та етиловий естер 4-амінобензентіосульфоїкислоти (табл. 4.6). Для приготування вихідного розчину з концентрацією 0,1 г/мл досліджуваних сполук використовували діметилсульфоксид, оскільки у фізіологічному розчині утворювався осад. Подальші розведення проводили фізіологічним розчином. Відповідні розведення досліджуваних речовин вносили на стерильні диски по 20 мкл (0,02 мл). Культивування референтних штамів здійснювали при 37°C 24 год на м'ясо-пептонному агарі. Антимікробну дію оцінювали за стандартною шкалою інгібування росту штамів мікроорганізмів в міліметрах.

⁵ Дослідження виконано сумісно з Струбіцьким І.В.

Результати досліджень ілюструють активність досліджуваних естерів по відношенню до всіх штамів мікроорганізмів (табл. 4.6), при чому активність тіосульфоестеру **2.28 б** значно перевищує аналогічну дію етилового естеру 4-амінобензентіосульфоїкислоти у однакових концентраціях.

На сьогодні одним із найпоширеніших захворювань внутрішніх органів є пневмонія, на частку якої припадає не менше 10% усіх госпіталізацій, зокрема в Україні реєструється до 800 тис. пневмоній. З огляду на це, актуальним є пошук нових субстанцій, на основі яких можуть бути розроблені ефективні лікарські засоби для її терапії. У ряді досліджуваних штамів мікроорганізмів (табл. 4.6) є інфекційні збудники різних видів пневмоній, зокрема нозокоміальної пневмонії (грамнегативні мікроорганізми *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* [374], грампозитивні мікроорганізми *Staphylococcus aureus*) та пневмонії при імунодефіциті (*Staphylococcus aureus*). Крім того, серед них є збудники гематогенного розповсюдження інфекції з позалегеневого вогнища. Зокрема, при інфекційному ендокардиті у “ін’єкційних” наркоманів найчастіше таким збудником виступає *Staphylococcus aureus*, а у хірургічній практиці при абдомінальних операціях — *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* [373]. Експериментально становлено, що тіосульфоестер **2.28 б** є ефективним до збудника пневмонії *Klebsiella pneumoniae* у дуже малих концентраціях при розведенні 1:512, тоді як сполука **Б.2** активна лише у розведенні 1:64.

Виявлена активність тіосульфоестерів **2.28 б** та **Б.2** по відношенню до вищезаданих збудників пневмонії (табл. 4.6) є цікавою для їх подальших біологічних досліджень у контексті розроблення ефективних лікарських засобів для терапії пневмоній.

Оскільки сполуки з 1,4-нафтохіноновим фрагментом у своїй структурі продемонстрували значний потенціал у пошуках нових антимікробних субстанцій [348] в ході роботи були визначені мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) і мінімальні бактерицидні концентрації (MBC) синтезованих тіосульфоестерів з нафтохіноновим фрагментом **3.50 б,в**.⁶

Зазначені тіосульфоестери є нерозчинними у воді речовинами, що може бути

⁶ Дослідження проведені на базі Відділення мікробної біохімії, Інституту мікробіології Стефана Ангеловф Академії наук Болгарії (Болгарія)

перепоною у розкритті всього потенціалу досліджуваних сполук як антимікробних субстанцій. Як один із шляхів, що може дозволити обійти зазначені труднощі, є новий підхід — розроблення комбінованих антибактеріальних препаратів із застосуванням поверхнево-активних речовин мікробного походження (біосурфактантів), що характеризуються низькою токсичністю і високою здатністю до біологічного розкладання [4].

У цьому контексті досліджень значну увагу привертають до себе трегалоліпиди (TL), оскільки вони виявили здатність знижувати поверхневий натяг і збільшувати псевдорозчинність гідрофобних сполук, і цим самим сприяти перетворенню останніх у потенційні кандидати для практичного застосування.

Завдяки низьким параметрам міжфазної напруги і критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) цікавими у даних дослідженнях є і рамноліпидні біосурфактанти (RL) [4].

З огляду на вище викладене, визначення МІС та МВС сполук **3.50 б,в** проводились як за відсутності так і у присутності біосурфактантів TL та RL (рис. 4.2, 4.3) щодо типових тестових мікроорганізмів різних таксономічних груп, зокрема тих, що небезпечні для здоров'я людей, сільськогосподарських, виробничих процесів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Alcaligenes faecalis* та *Escherichia coli*.

Результати проведених досліджень свідчать, що тіосульфоестер **3.50б** є більш активний по відношенню до досліджуваних мікроорганізмів ніж сполука **3.50в**.

При цьому антимікробну активність сполуки **3.50б** (рис 4.2) виявлено при відносно низьких концентраціях: МІС для *P. aeruginosa* становила $30 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$, для *B. subtilis* – $10 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ і для *A. faecalis* - $5 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$. МІС для *E. coli* була вище $80 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Додавання RL привело до збільшення антибактеріальної активності тіосульфоестеру **3.50б**, але тільки по відношенню до *P. aeruginosa* і *B. subtilis*. Мінімальні інгібувальні концентрації знизилися до $10 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ і $2 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$, відповідно (рис.4.2). Поєднання **3.50б** з TL не вплинуло на активність. Лише проти *E. coli* при додаванні TL збільшувався ефект **3.50б** (значне зниження МІС) (рис 4.2).

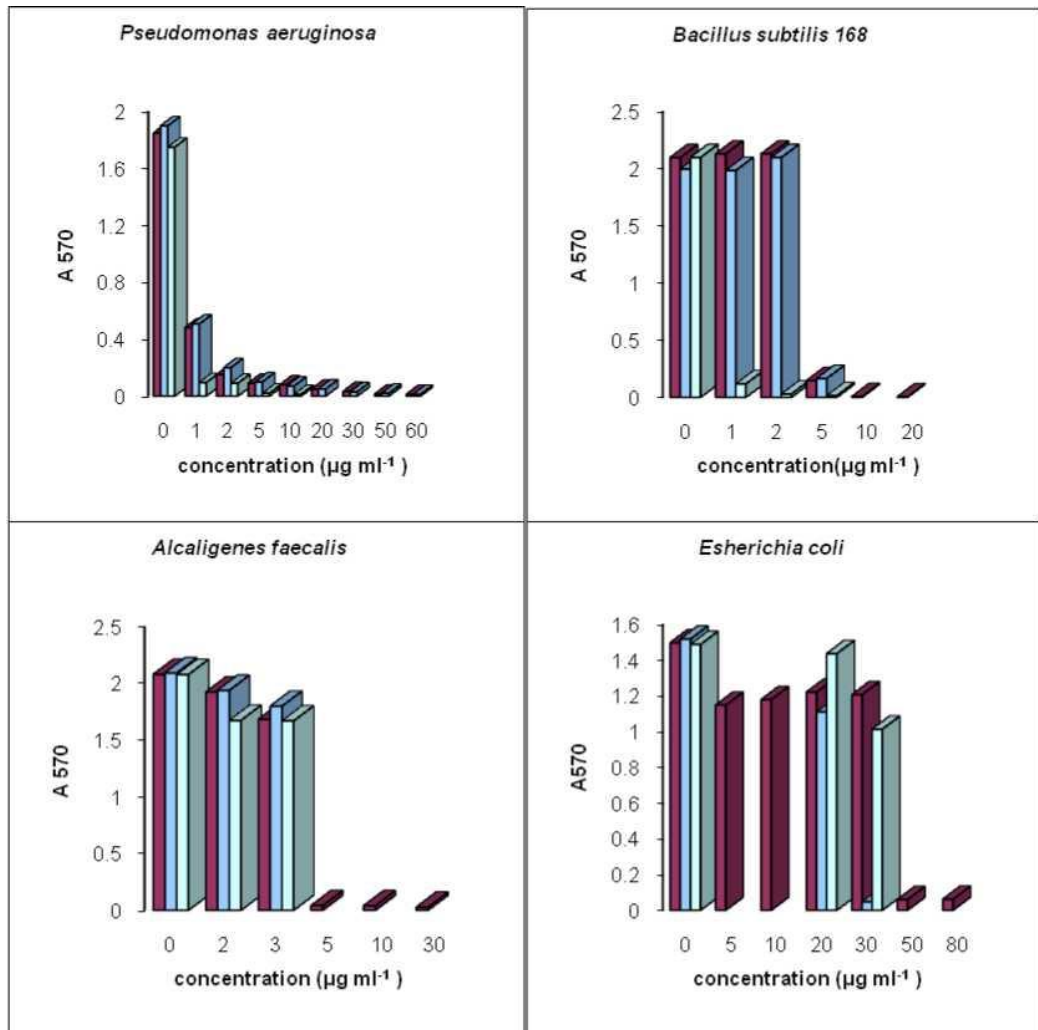


Рис. 4.2. Вплив сполуки 3.50б- ■ та її комплекси з TL- ■ RL- ■ на ріст *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *A. faecalis* і *E. coli*.

Бактерицидна активність сполуки 3.50в проілюстрована рисунком 4.3. У випадку її самостійної дії МІС були 70 мкг*мл⁻¹ і 80 мкг*мл⁻¹ для *P. aeruginosa* і *B. subtilis.*, відповідно. У той час як по відношенню до *A. faecali*, бактерії, що може привести до порушень у деяких технологічних процесах і є нечутливою до більшості антимікробних субстанцій, інгібування росту було зареєстровано в концентрації 10 мкг*мл⁻¹. Бактерія *E. coli* була стійкою до сполуки 3.50в у всіх протестованих концентраціях. Крім того, додавання тіосульфоестеру 3.50в у концентрації 10 мкг*мл⁻¹ навіть стимулювало ріст бактерій. Деякий ефект спостерігався в концентраціях від 20 до 80 мкг*мл⁻¹, але при 100 і 120 мкг*мл⁻¹, значення були близькі до контролю (рис.4.3).

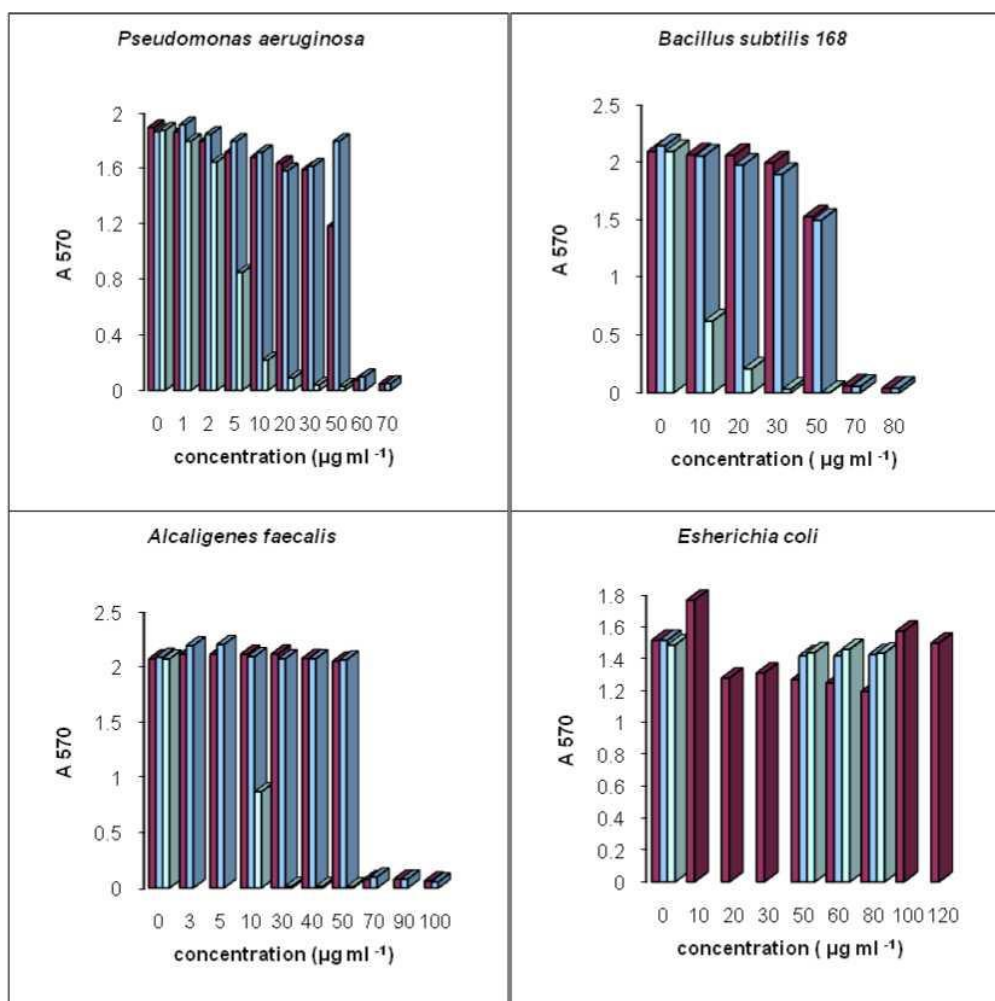


Рис. 4.3. Вплив сполуки **3.50в** та її комплекси з TL- та RL- на ріст *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *A. faecalis* і *E. coli*.

Результати, отримані для композиції **3.50в** і RL (рис.4.3) підтвердили припущення про підвищення її антибактеріальної активності порівняно з самим **3.50в**, але тільки щодо *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *A. faecalis*. Наприклад, для *A. faecalis* повне пригнічення росту не спостерігалось у присутності **3.50в**, а МІС композиції **3.50в** і RL становила 30 мкг*мл⁻¹. Культура *E. coli* виявилася стійкою до композиції **3.50в** і RL (рис.4.3).

Таким чином було встановлено, що досліджені похідні нафтохінонів мають добре виражений антибактеріальний ефект по відношенню до *P. aeruginosa* і *B. subtilis*, *A. faecalis*. Комбіноване застосування в синтетичних нафтохінонах **3.50 а,б** і біогенного рамноліпідного біокомплексу RL сприяло збільшенню антимікробної активності, тобто ці комбінації є синергетично активними по відношенню до досліджених бактеріальних штамів. Отже, у присутності рамноліпідного

біосурфактанту значно збільшився терапевтичний потенціал синтетичних похідних нафтохінонів, а реалізація такого підходу із застосуванням біосурфактантів має перспективи для застосування в біомедицині для нової антимікробної терапії.

Антимікробну активність низки тіосульфоестерів (табл. 4.7) визначали методом серійних розведень⁷ досліджуваної речовини у поживному середовищі (МПБ — м'ясо-пептонний бульйон — для бактерій; неохмелене пивне сусло — для грибів). У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій (10^6 клітин/мл) або грибів (10^5 клітин/мл). Витримку засіяних пробірок здійснювали при відповідних температурі та часі інкубації (37°C — для бактерій; 30°C — для грибів, протягом 24-72 год). Результати оцінювали за наявністю або відсутністю росту мікроорганізмів за ступенем мікробної мутності поживного середовища. У досліді використано тест-культури бактерій (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*) та грибів (*Candida tenuis*, *Aspergillus niger*) (табл. 4.7).

Структури з бензімідазольним циклом є біологічно активними сполуками різного спрямування, які використовуються у багатьох галузях сільського господарства, промисловості, ветеринарії та медицини [367]. Похідні бензімідазолу — ефективні сполуки з антигельмінтною, місцевоанестезуючою та інгібуючою діями по відношенню до мікроорганізмів та вірусу грипу В (штам Лі) [337, 367]. Крім цього похідні бензімідазолу є цікавими біологічними об'єктами дослідження, оскільки є структурними аналогами аденіну та гуанідину. Відомо, що дезактивація похідних бензімідазолу спостерігається при заміщенні атома гідрогену біля атома нітрогену. Очевидно, група -NH- імідазольного фрагменту бере участь в утворенні зв'язку з ферментними системами.

Для визначення можливих шляхів застосування досліджено антимікробну активність похідних бензімідазолу (табл. 4.7). Дослідження проводились на S-алкілових естерах 2-(карбомоїлміно) -1H-бензімідазол-6-іл-тіосульфоїкислоти **3.48a-в**, результати яких порівняні з даними референс-сполук — аналогічними естерами 2-[(метоксикарбоніл)аміно]бензімідазол-6-ілтіосульфоїкислоти [339].

⁷ Дослідження антимікробної активності проведено на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії і хімічних технологій Національного університету “Львівська політехніка”.

Продовження табл. 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.17б			+	+	+	+	+	+	250,0	500,0	500,0	+
3.17є			+	+	+	+	+	+	+	+	250,0	+
3.19а			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3.19є			+	+	+	+	+	+	+	+	125,0	+
3.60б		-C ₂ H ₅	31,2	250	62,5	250	1,9	31,2	—	—	31,2	62,5
3.50а	-CH ₃		62,5	250,0	31,5	62,5	15,6	31,2	+	+	3,9	31,2
етиловий естер 4-амінобензентіосульфокислоти (референс-сполука)			31,2	62,5	15,6	62,5	0,9	1,9	1,9	3,9	0,9	7,8
ампіцилін (еталон порівняння)			0,78	1,56	1,56	1,56	0,78	1,56	—	—	—	—
цефотаксим (еталон порівняння)			3,12	6,25	3,12	6,25	1,56	3,12	—	—	—	—
флуконазол (еталон порівняння)			+	+	+	+	+	+	3,9	31,2	250,0	*

ПРИМІТКА: «+» — в досліджуваних концентраціях (0,9 - 500 мкг/мл) біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму).

«*» — в досліджуваних концентраціях (0,9 - 500 мкг/мл) показники біоцидного ефекту не встановлено

«—» — дослідження не проводили

Результати досліджень антимікробної дії тіосульфоестерів похідних бензімідазолу свідчать, що заміна $-\text{NHCOOCH}_3$ групи на групу $-\text{NHCONH}_2$ в бензімідазольному циклі дещо зменшує протимікробну активність алкілових естерів. Встановлено, що серед алілових естерів при аналогічній активності до інших тест-культур, по відношенні до *E. coli* вдвічі активніший виявився естер 2-(карбомоїлміно)-1H-бензімідазол-6-ілтіосульфоїкислоти.

Визначені показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК), мінімальної бактериостатичної концентрації (МБсК) та мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) і мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) ряду синтезованих тіосульфоестерів **2.10а**, **2.11**, **3.16 а,г,д,є**, **3.17б,є**, **3.19 а,є**, **3.48 а-в**, **3.50а** та **3.60б** (табл. 4.7), свідчать про перспективність подальших досліджень похідних бензімідазолу **3.48 а-в** та тіосульфоестерів з хіноновим фрагментом **3.50а** та **3.60б**, оскільки значення вищенаведених показників для цих сполук були найнижчими серед досліджуваних тіосульфоестерів.

В ході роботи здійснено дослідження антимікробної активності S-естерів 4-N-ацетиламінометилбензентіосульфоїкислоти **2.23а-г** та гідрохлоридів S-естерів 4-амінометилбензентіосульфоїкислоти **2.28а,б** по відношенню до ряду тест-культур патогенних бактерій та грибів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Антимікробна активність тіосульфоестерів 2.23а-г 2.28а,б, (мкг/мл)

№	$\text{R}^1\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{SR}^2$		Бактерії							Гриби			
	R^1	R^2	<i>Staphylococcus aureus</i> 209	<i>Pseudomonas auruginosa</i>	<i>Bacillus coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Mycobacterium B₅</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Verticillium dahliae</i>	<i>Trichophyton gypsum</i>	<i>Microsporium lanosum</i>
2.23а	$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2-$	$-\text{CH}_3$	100	100	—	100	100	100	100	100	40	20	—
2.23б		$-\text{C}_2\text{H}_5$	40	400	100	20	20	—	4	40	40	10	—
2.23в		$-\text{C}_3\text{H}_5$	40	100	100	20	10	—	—	10	10	10	—
2.23г		$-\text{C}_3\text{H}_7$	20	100	200	40	20	200	200	10	20	4	10
2.28а	$\text{HCl} * \text{NH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_3$	100	40	100	100	100	—	—	100	100	40	—
2.28б		$-\text{C}_2\text{H}_5$	40	100	200	0	20	—	—	20	10	20	—

ПРИМІТКА:

— відсутній вплив препарату у всіх досліджуваних концентраціях, спостерігався активний ріст тест-культури

Встановлено, що всі досліджені речовини є сполуками з вираженою антибактеріальною та протигрибковою діями.

Експериментальні дослідження протимікробної активності S-естерів 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти **2.23a-г** ілюструють прямопропорційну залежність між довжиною алкілтіольного фрагменту та ефективністю досліджуваної субстанції (табл. 4.8), а саме дані досліджень вказують, що збільшення довжини алкільної тіольної складової у всіх досліджених сполуках призводить до підвищення активності проти бактерій *Staphylococcus aureus* 209, *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium B₅* і грибів *Candida albicans*, *Verticillium dahlia*, *Trichophyton gypseum*.

4.5. Антивірусна активність тіосульфоестерів

На сьогодні однією з головних проблем людства є вірусні хвороби. Питома вага вірусних інфекцій в інфекційній патології людини зростає зі зниженням та ліквідацією бактеріальних і грибкових інфекцій. Не дивлячись на успіхи профілактики та майже повну ліквідацію багатьох небезпечних інфекцій, таких як чорна віспа та поліомієліт, віруси залишаються причиною широко розповсюджених хвороб (герпетичні, ентеровірусні інфекції, грип та інші ГРВІ), що приводять до тимчасової втрати працездатності та іноді порушують нормальний ритм життя цілих міст або навіть країн [375].

Крім того, в умовах сучасного інтенсивного рослинництва і землеробства одним з найбільш важливих факторів, що обмежують врожайність рослин, є вірусні хвороби. Викликаючи масові епідемії, особливо в районах з теплим та помірним кліматом, віруси як хвороботворні агенти по шкодочинності часто виходять на перше місце, випереджуючи інші патогени [375].

Проте, не дивлячись на багаторічний інтенсивний пошук антивірусних препаратів, сьогоднішній арсенал ефективних антивірусних засобів залишається мізерним. На це є багато причин і головна з них полягає в тому, що віруси є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, тому їх реплікація тісно пов'язана з функціонуванням клітин, в яких вони паразитують. Інша причина полягає в тому, що препарат фактично повинен проявляти стовідсоткову антивірусну активність,

оскільки на фоні уникання вірусів від дії антивірусного препарату відбувається селекція резистентних штамів, що зводить до нуля ефективність терапії [375].

Однак, не зважаючи на сказане вище, хіміотерапія та хіміопрофілактика є не тільки альтернативними, а часто і єдино можливими засобами ефективної боротьби з вірусними інфекціями. Саме тому наукові установи провідних країн світу активно розробляють питання, пов'язані з дослідженням наявних препаратів та конструюванням нових антивірусних сполук [375].

З огляду перспективності пошуку нових антивірусних субстанцій нами була досліджена *in vitro* антивірусна активність ряду синтезованих тіосульфоестерів по відношенню до вірусів простого герпесу 1 і 2 типів (HSV—1 або HHV—2) та вірусу везикулярного стоматиту (VSV)⁸.

Вірус простого герпесу типу 1 і 2 типу (HSV-1, -2) відноситься до сім'ї *Herpesviridae*. HSV інфекції були відомі з давніх часів і є одними з найбільш поширених захворювань у людей. Хоча ці інфекції часто є субклінічними, вони все ж можуть призвести до легких або важких захворювань, особливо у пацієнтів з імунодефіцитом.

Вірус везикулярного стоматиту (VSV) був обраний для досліджень завдяки тому, що він може слугувати як індикаторний вірус для виявлення вродженого противірусного імунітету, оскільки він не викликає природну інфекцію в людській популяції в Європі та здатний до реплікації в різних клітинах людини і тварин [376].

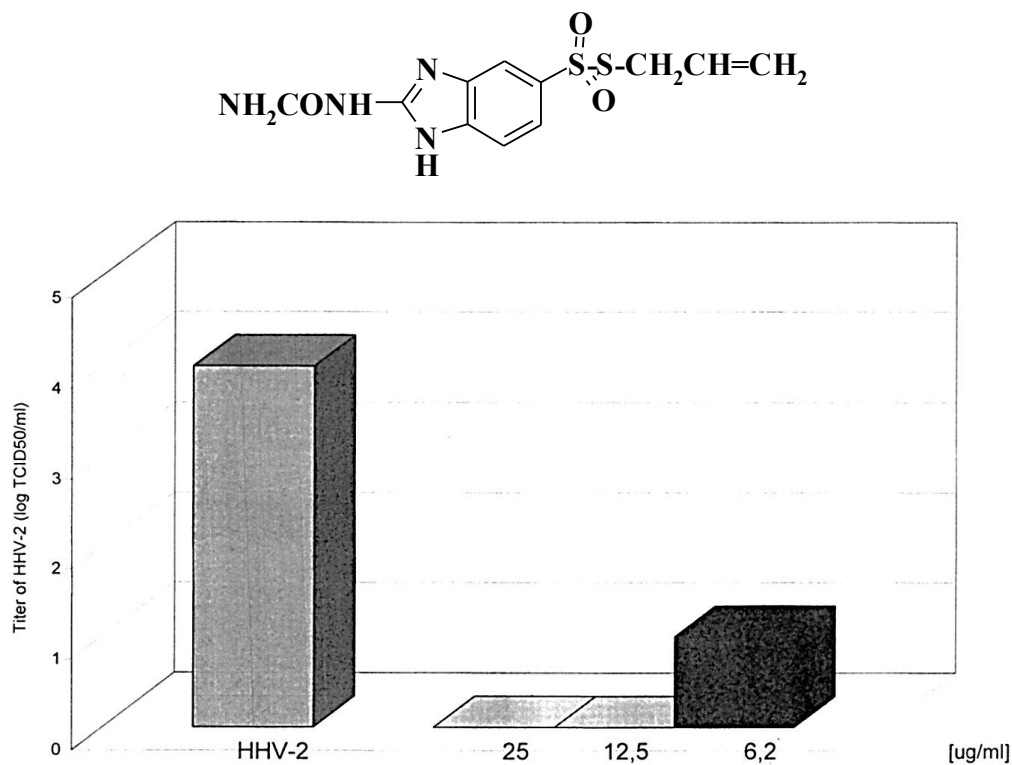
Вірус простого герпесу типу 1 і 2 типу (HSV-1, -2), штам Макінтайр, розмножували і титрували в клітинній лінії людини A₅₄₉, а вірус везикулярного стоматиту VSV (*Rhabdoviridae*), штам Індіана, в клітинній лінії мишей L₉₂₉.

Досліджувані тіосульфоестери в різних концентраціях (не токсичний для клітин) інкубували з обраними для досліджень вірусами. Через 2 год інкубації при кімнатній температурі, титр вірусу був виміряний в клітинній лінії людини A₅₄₉ або клітинній лінії миші L₉₂₉.

Серед досліджуваних нами тіосульфоестерів яскраво виражена активність по

⁸ Дослідження проведені на базі Інституту іммунології та експериментальної терапії Польської академії наук (Польща)

відношенню до вірусу герпесу другого типу (HHV-2) спостерігалась для алілового естеру 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфокислоти **3.48в** (рис. 4.4).



*Рис. 4.4. Антивірусна in vitro активність алілового естеру 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфокислоти **3.48в** по відношенню до вірусу герпесу другого типу (HHV-2)*

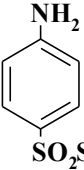
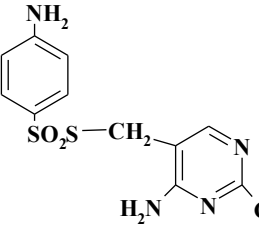
Дієвими по відношенню до вірусу везикулярного стоматиту (VSV) серед досліджуваних тіосульфоестерів виявилися піридинметиловий **3.35в** та метиловий S-естери 4-амінобензентіосульфокислоти. Результати досліджень наведені в таблиці табл. 4.9.

Для обох тіосульфоестерів простежується залежність антивірусної активності від дози в якій їх додавали до вірус-інфікованих клітин мишей.

Варто зазначити, що для забезпечення аналогічного антивірусного ефекту тіосульфоестер з піримідиновим циклом у метиловому фрагменті тіольної складової **3.35в** необхідно було додавати до вірус-інфікованих клітин у значно вищих дозах у порівнянні з метиловим S-естером 4-амінобензентіосульфокислоти (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Антивірусна активність тіосульфоестерів по відношенні до вірусу
везикулярного стоматиту (VSV)**

Титр VSV log TCID ₅₀ /мл		10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹	10 ⁻¹⁰	
VSV	МГ/МЛ	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	0	10 ⁻¹⁰
 SO₂SCH₃	62,5	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	10 ⁻²
	31,2	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	10 ⁻²
	15,6	+++	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	10 ⁻⁴
 3.35b	500	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	10 ⁻²	
	250	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	0	10 ⁻³
	125	+++	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	0	10 ⁻⁴

ПРИМІТКА:

«+++» — наявність вірусу в інфікованих клітинах
0 — відсутність вірусу в інфікованих клітинах

Такі отримані результати антивірусної активності піридинметилового **3.35b** та метилового S-естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти добре корелюються з результатами дослідження цитотоксичності вказаних сполук (табл. 4.3) (тіосульфоестер **3.35b** виявився менш токсичним).

Проведені дослідження вказали на перспективність пошуку ефективних антивірусних субстанцій серед естерів тіосульфоїкислот і можуть слугувати відправною точкою для подальших досліджень механізмів їх противірусної дії і для встановлення активності по відношенню до інших патогенних вірусів.

4.6. Прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих S-естерів тіосульфоїкислот

Згідно з даними опублікованими протягом останнього десятиріччя у фармацевтичних та фармакологічних літературних джерелах міжнародні фармацевтичні корпорації для розробки, дослідження, проведення доклінічних та клінічних випробувань, реєстрації та як остаточної цілі — виведення на ринок

нового оригінального препарату затрачають 1 млрд доларів США та близько 10 років. Проте на сьогодні, керівники деяких фармацевтичних корпорацій стверджують, що ці цифри є явно занижені і для виведення на ринок нового конкурентоздатного фармацевтичного препарату необхідно щонайменше до 15 років та до 10 млрд доларів США. Тому, для інтенсифікації роботи доцільно використовувати нові сучасні підходи щодо організації досліджень, зокрема методи хемоінформатики (PASS, Molecular Docking, QSAR).

4.6.1. Прогнозування біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів з допомогою комп'ютерної системи PASS

У дослідженнях біологічної активності речовин особливо перспективним напрямом є підвищення фізіологічної дії лікарських засобів. Тому дані повного спектру біологічної дії відомих і вперше синтезованих потенційних біологічно активних сполук, виявлення певних видів біологічної активності речовин та встановлення взаємозв'язку між структурою та біологічною дією може стати основою для практичного їх використання, зокрема як лікарських субстанцій. Сьогодні біологічно активні речовини можуть знайти своє використання у створенні ветеринарних препаратів, засобів захисту рослин, харчових добавок, консервантів та біоцидних препаратів, парфумерних і косметичних засобів. Крім того, у деяких випадках біологічна активність речовини є причиною небажаних токсичних ефектів, зокрема канцерогенна та мутагенна дії, які перешкоджають виробництву і використанню цих речовин. Розширений скринінг біологічної активності може визначити напрями подальших експериментальних досліджень синтезованих сполук без вагомих часових та фінансових затрат.

Для прогнозування подальших напрямів експериментальних досліджень біологічної активності сполук використано комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), принцип роботи якої базується на аналізі залежності «структура-активність» для речовин з навчальної вибірки, яка містить більше 35000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фізіологічно активні сполуки), дані про які постійно

поповнюються новими результатами біологічної активності сполук опублікованими у науково-технічній літературі та числених базах даних, а також інформацією з неопублікованих документів [377].

Біологічна активність у системі PASS описується по принципу наявності/відсутності, що пояснюється в тому числі й необхідністю використання інформації з різних джерел при формуванні навчальної вибірки [377]. Середня точність прогнозу програми PASS складає близько 85%, що є достатнім для використання отриманих даних для прогнозу спектру біологічної активності нових речовин (очікувана середня точність прогнозу при випадковому вгадуванні однієї з 500 видів активності складає лише близько 0,2%) [378]. Результати прогнозу надають інформацію щодо переліку ймовірних видів активності та розрахунковими оцінками ймовірності наявності (P_a) і відсутності (P_i) кожної із активностей. Числові значення ймовірностей P_a і P_i є в межах від 0 до 1, а їх сума, як правило, не рівна одиниці, оскільки ймовірності наявності та відсутності певного виду фізіологічної активності розраховуються незалежно.

Для інтенсифікації експериментальних біологічних досліджень синтезованих сполук тіосульфатної структури та пришвидшення їх можливого практичного використання як біологічно активних субстанцій проведено прогноз біологічної активності за структурною формулою з допомогою комп'ютерної програми PASS⁹. Результати скринінгу наведено у Додатку Б. Узагальнені результати фармакологічного скринінгу тіосульфоестерів отримані з використанням програми PASS щодо сполук-лідерів та сполук-кандидатів, виділених на основі даних прогнозованої активності, представлені в таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Загальні результати фармакологічного скринінгу тіосульфоестерів
за програмою PASS

Загальна кількість протестованих сполук	Загальна кількість видів активності	Сполуки-кандидати				Сполуки-лідери $P_a > 90\%$
		$P_a > 50\%$	$P_a > 60\%$	$P_a > 70\%$	$P_a > 80\%$	
70	60	64	57	38	27	4

⁹ <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>.

Таким чином, з використанням програми PASS проведено віртуальний скринінг біологічної активності 70-ти синтезованих тіосульфоестерів та підтверджено доцільність подальших експериментальних досліджень для щонайменше 38 тіосульфоестерів, оскільки ймовірність прояву деяких видів фізіологічної активності для них становила $P_a > 70\%$.

На основі скринінгу виділено 4 сполуки-лідери **3.35a-в** та **3.50a**, для яких ймовірність прояву певних видів фізіологічної активності (інгібітор бензоат КоА лігази для **3.35a-в** та хемопротекторна дія для **3.50a**) визначена з використанням комп'ютерної програми PASS була $> 90\%$.

Крім того, аналізуючи результати скринінгу біологічної активності синтезованих сполук за програмою PASS виявлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень, серед яких виявлення антиаритмічної, антивірусної, антисеборейної, аналептичної, протизапальної та протипухлинної активностей, а також встановлення можливості їх застосування для лікування слизової оболонки, запалення кишечника та анкілозуючого спондилоартриту.

4.6.2. Прогнозування біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів з допомогою молекулярного докінгу

Сьогодні розробка нових лікарських препаратів є надзвичайно важливою та необхідною для того, щоб скоротити затрати часу та фінансових ресурсів з метою досягнення основного результату — здоров'я людей. Створення нових лікарських засобів здійснюється синтезом нових лікарських речовин та вибору серед них найбільш ефективних. Це вимагає синтезу з багатотисячних комбінаторних бібліотек до 600 сполук, які є потенційними лікарськими речовинами, і як результат створення виходячи з цього обсягу досліджень 10-12 готових лікарських препаратів, після проведення усіх випробувань яких лише один з них може стати новим оригінальним лікарським засобом. Вищенаведене вказує на те, що робота по створенню нових лікарських засобів є трудомістким процесом і для досягнення максимально ефективних результатів в короткий час вимагає об'єднаної та

скоординованої роботи багатьох різнопрофільних лабораторій. *In silico* методи дають можливість вдосконалити пошук та розробку нових лікарських препаратів. За приблизними оцінками використання технології *in silico* (хемоінформатики) скорочує розробку нових фармпрепаратів на декілька років та фінансові витрати та інші ресурси, у розмірі близько 0,5 млрд доларів США. Такі методи є корисними і їх інтегрування в сучасний процес виготовлення ліків надзвичайно необхідне.

Одним з найбільш інформативних методів обчислювальної хімії є молекулярний докінг [379], оскільки база даних білкових структур нещодавно досягла 100 тисяч структур з 500 тисяч можливих в людському організмі, то використання докінгу для визначення рівня зв'язування ліганда з рецептором стає все більш достовірним. Докінг є останнім етапом в шляху лікарської сполуки в організмі, не враховує її адсорбції, метаболізму, виведення та токсичності. Проте цей останній етап є визначальним, оскільки фізіологічну реакцію викликає саме зв'язування ліганда з рецептором.

Для проведення докінгових досліджень використано програмний пакет Small Molecule Drug Discovery компанії Schrödinger. Докінг проведений в програмі Glide¹⁰. Білкові мішені отримані з RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

Процес підготовки білкової мішені здійснено за допомогою Protein Preparation Wizard¹¹. Структура білка була оптимізована програмою Prime шляхом встановлення порядку зв'язків; додавання воднів до атомів, де вони відсутні; оптимізації бокових ланцюгів, використовуючи процес уточнення структури; заповнення відсутніх петель з SEQRES записів PDB файлу; видалення молекул води на відстані більшій за 5 Å, які не утворюють водневих зв'язків. Останнім етапом підготовки рецептора є удосконалення його структури. Встановлення водневих зв'язків проводилось шляхом стандартного просторового розміщення молекул води;

¹⁰ Glide, version 6.2, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.

¹¹ Protein Preparation Wizard 2014-1; Epik version 2.4, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014; Impact version 5.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014; Prime version 3.2, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.

оптимізацію проводили, використовуючи PROPKA при $pH=7,0$. Мінімізація структури білка проводилась, використовуючи в якості силового поля OPLS2005.

Перевірка кінцевої структури білка аналізом звіту інформації щодо рецептора, а також діаграми Рамахандрана, яка візуалізує двогранні кути амінокислот поліпептидного ланцюга в білках. Розподіл кутів між амінокислотними залишками основного пептидного скелету так, що основна їх кількість знаходиться в червоній зоні діаграми є аналогічними до знайдених в правильно згорнутих білках.

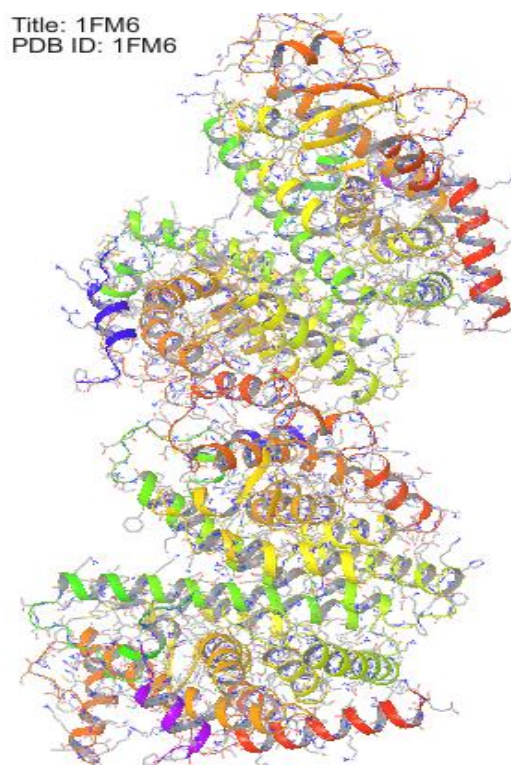


Рис. 4.5. Структура білка 1fm6 отримана з RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

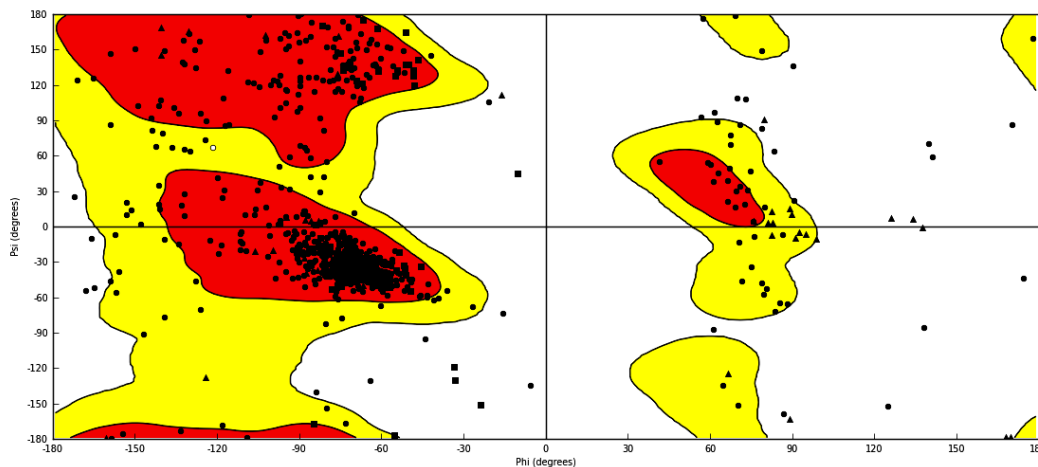


Рис. 4.6. Діаграма Рамахандрана білка 1fmb

Встановлення активних зон білкового рецептора проводили за допомогою програми SiteMap¹². Шляхом аналізу білка відбувалось визначення в мішені сайту зв'язування. Результати аналізу подано у вигляді поверхневих зон, які показують гідрофобні та гідрофільні частини, зони донорів та акцепторів водневих зв'язків.

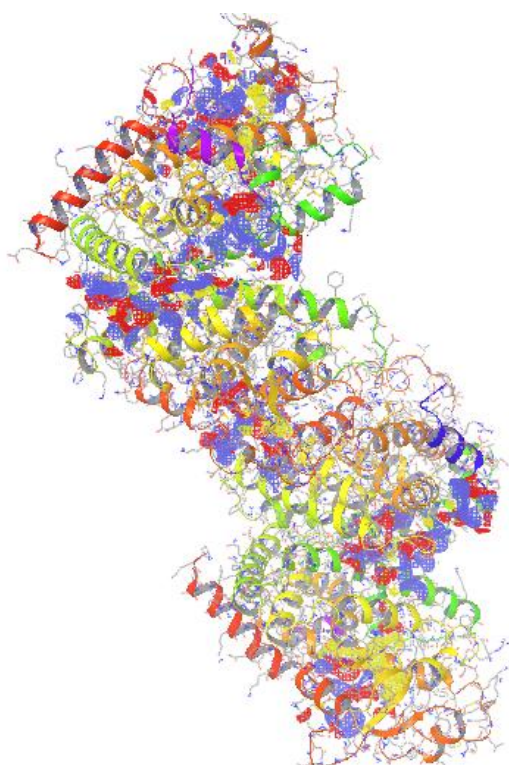


Рис. 4.7. Области зв'язування білка 1fmb.

¹² SiteMap, version 3.0, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.

Серія лігандів підготовлена, використовуючи програму LigPrep¹³. В обрахунках використано силове поле OPLS2005. Можливі іонізовані стани генерувались при рН мішені $7,0 \pm 2,0$, використовуючи програму EpiK. Генерацію стереоізомерів проводили з обмеженням до 32 на 1 ліганд.

Створення області зв'язування ліганда з рецептором проводили з використанням підпрограми Receptor Grid Generation.

Докінгові дослідження проводили на білку сімейства PPAR- γ – 1fmb. (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), який відомий як глітазон рецептор, або NR1C3 (ядерний рецептор підродина 1, група C, елемент 3), що є ядерним рецептором типу II, який в організмі людини кодується геном PPARG .

Дві ізоформи PPARG виявлені в людському організмі і в мишей: PPAR- γ 1 (знайдено практично у всіх тканинах, крім м'язів) і PPAR- γ 2 (найчастіше в жировій тканині і кишечнику).

PPARG регулює накопичення жирних кислот і метаболізм глюкози. Гени активовані PPARG стимулюють поглинання ліпідів і адипогенез жировими клітинами. PPARG «нокаутні миші» не в змозі утворювати жирову тканину при годуванні високим вмістом жирів.

Цей ген кодує активатори проліферації пероксисом рецептора (PPAR) підродина ядерних рецепторів. PPARs утворюють гетеродимери з ретиноїдів X (RXR, рецептори), а гетеродимери в свою чергу регулюють транскрипцію різних генів. Відомі три підтипи рецепторів PPARs: PPAR-альфа, PPAR-дельта і PPAR-гамма. Білок, який кодується цим геном є PPAR-гамма і є регулятором диференціації адипоцитів.

PPAR-гамма бере участь у патології численних захворювань, зокрема ожиріння, діабету, атеросклерозу та раку. PPAR-гамма агоністи використані в лікуванні гіперліпідемії і гіперглікемії. PPAR-гамма зменшує запальну реакцію багатьох серцево-судинних клітин, зокрема ендотеліальних клітин. PPAR-гамма

¹³ LigPrep, version 2.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.

активує ген PON1, збільшуючи синтез і вивільнення параоксонази 1 з печінки, зменшуючи атеросклероз.

Багато інсулін-чутливих препаратів (тіазолідиндіони) використовуються при лікуванні діабету цільової PPAR γ як засоби для зниження рівня глюкози в сироватці крові без збільшення секреції інсуліну підшлунковою залозою. Сьогодні різні класи сполук, які активують PPAR-гамма слабше ніж тіазолідиндіони (так звані "часткові агоністи PPAR-гамма"), оскільки є ймовірність, що такі речовини будуть ефективними гіпоглікемічними засобами з меншою кількістю побічних ефектів.

Стандартним лігандом в дослідженнях використано препарат Троглітазон, оскільки молекула стандартного ліганду — препарат Троглітазон — утримується в активному сайті білка PPAR γ (код PDB — 1fm6) внаслідок утворення водневого зв'язку між атомом Оксигену карбонільної групи тіазолідинового фрагменту з атомом Гідрогену амінокислотного залишку TYR 327 бокового ланцюга білка. Частина молекули, в яку входить метоксибензольний та тіазолідиндіоний фрагменти, утримується між гідрофобними амінокислотними залишками ILE 326, PHE 363, PHE 282, TYR 473, CYS 285, LEU 333 та LEU 469, а також полярними залишками GLN 286, HIE 323, SER 289 та позитивно зарядженими залишками LYS 367 і ARG 288. Протилежна сторона молекули Троглітазону з гідрокситетраметилхромановим фрагментом утримується гідрофобними амінокислотними залишками LEU 330, ILE 341, MET 348, LEU 353, ILE 281, VAL 339, LEU 333, полярним залишком SER 342 та залишком GLY 284. Згідно з підсумковою скоринговою функцією GlideScore зв'язування препарату Троглітазону з активним сайтом білка 1fm6 становить - 9,7 ккал/моль, що відповідає високому рівню зв'язування.

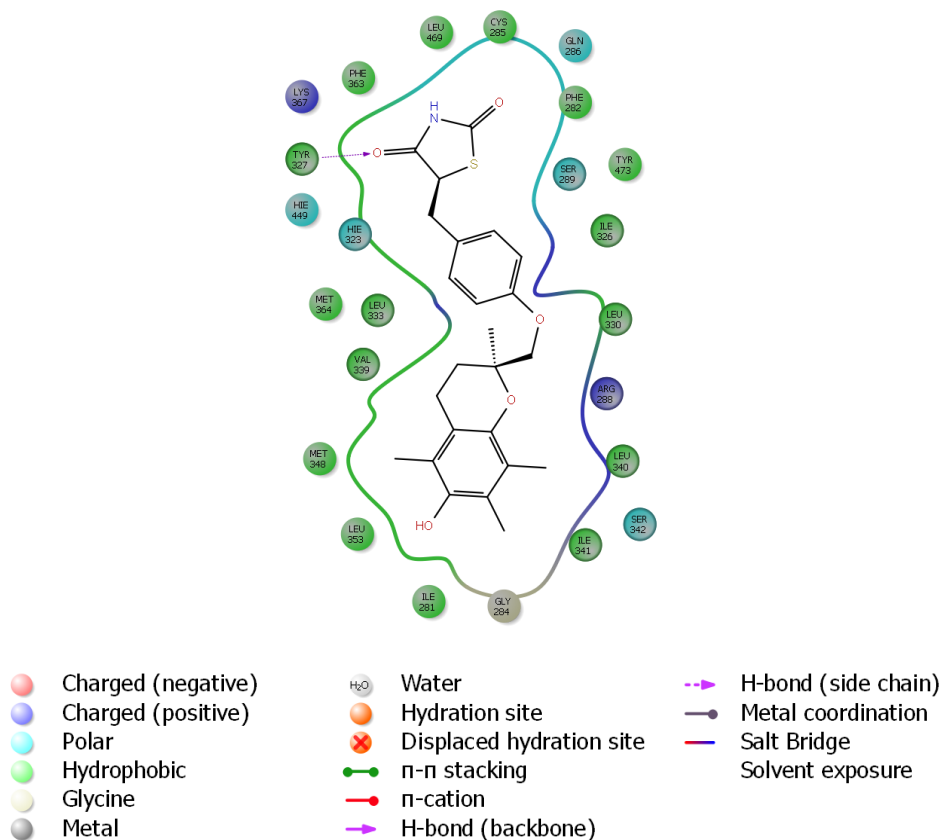


Рис. 4.8. Стандартний ліганд Троглітазон в області зв'язування білка 1fmb.

З серії досліджуваних сполук найкращий рівень зв'язування з активним сайтом білка PPAR γ проявила сполука S-хіназолін-4-іл 4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл)метил)бензенсульфонотіоат **3.6г**, що становить згідно з GScore -9,7 ккал/моль і відповідає високому рівню зв'язування, тобто на одному рівні зі стандартним лігандом. Такий рівень зв'язування можна пояснити утриманням діксоізоіндольної частини молекули в гідрофобній зоні залишків ILE 326, LEU 469, LEU 465, LEU 453, TYR 473, PHE 282, MET 364, LEU 330, LEU 340 та позитивно зарядженим амінокислотним залишком ARG 288. Фрагмент хіназоліну втримується в активному сайті за рахунок гідрофобних залишків MET 348, ILE 281, LEU 255, ILE 341, полярного амінокислотного залишку SER 342 та позитивно зарядженого залишку ARG 288.

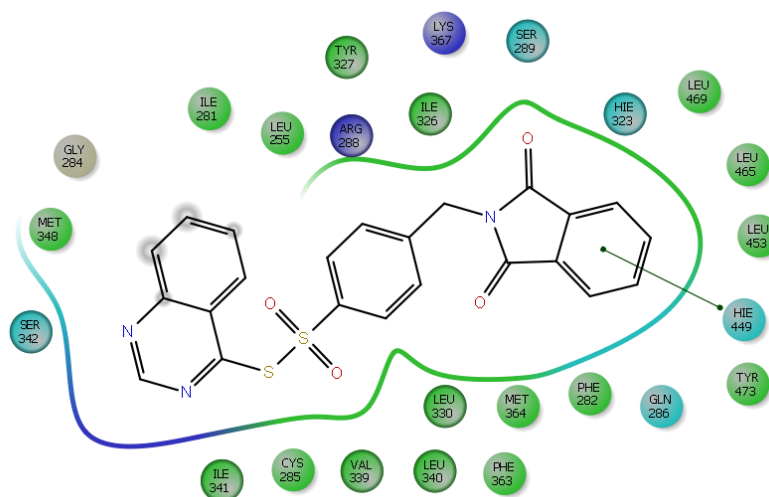


Рис. 4.9. Сполука-хіт S-хіназолін-4-іл 4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл)метил)бензенсульфонотіоат в області зв'язування білка 1fmb.

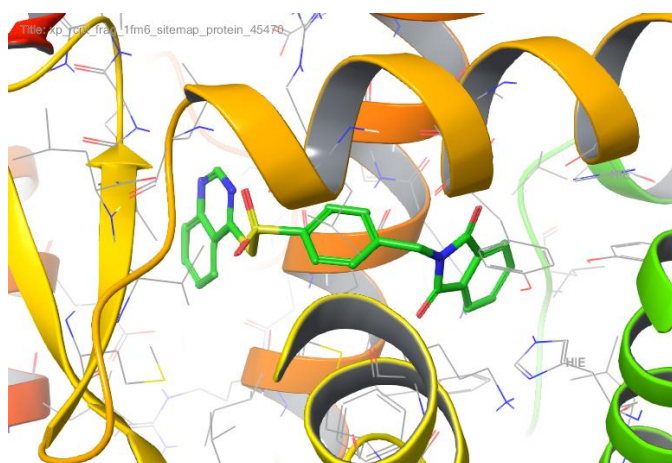


Рис. 4.10. Візуалізація утримування сполуки-хіта S-хіназолін-4-іл 4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл)метил)бензенсульфонотіоат в активній зоні білка 1fmb.

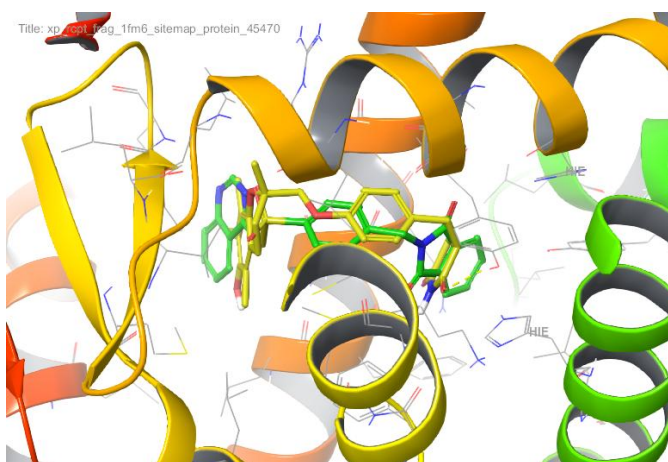


Рис. 4.11. 7. Візуалізація утримування сполуки-хіта *S*-хіназолін-4-іл 4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл)метил)бензенсульфонутоіат в накладанні зі стандартним лігандом в активній зоні білка 1fm6.

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).

Таблиця 4.11

Результати підсумовуючої функції Gscore проведених докінгових досліджень

Name	Gscore	DockStore	LipophilicEv	PhobEnHB	Hbond	Electro	Sitemap	LowMW	Penalties	ExposPenal	RotPenal	EpikStatePe	Similarity	Activity
troglitazone	-9,7	-9,7	-7,6	-0,8	-0,7	-0,1	-0,7	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,5	-9,7
3.6г	-9,7	-9,7	-8,1	-0,9	0,0	0,1	-0,9	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	1,0	-9,7
troglitazone	-9,4	-9,4	-7,6	-0,7	-0,4	-0,1	-0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,7	-9,4
2.11	-8,7	-8,7	-7,4	-0,4	0,0	-0,0	-1,1	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,5	-8,7
2.12	-8,7	-8,7	-7,2	-0,3	0,0	-0,0	-1,4	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,4	-8,7
troglitazone	-8,7	-8,7	-6,3	-0,5	-0,9	-0,3	-0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	-8,7
troglitazone	-8,5	-8,5	-6,5	-0,3	-0,7	-0,5	-0,8	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	-8,5
2.10в	-8,4	-8,4	-6,9	-0,8	0,0	0,0	-1,0	-0,2	0,0	0,0	0,4	0,0	0,4	-8,4
2.10а	-7,4	-7,4	-5,9	-0,3	0,0	0,0	-1,0	-0,3	0,0	0,0	0,2	0,0	0,2	-7,4
3.6в	-6,7	-6,7	-5,4	-0,6	0,0	-0,4	-0,5	-0,5	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	-6,7
3.6е	-6,2	-6,2	-4,1	-0,7	-0,6	0,0	-0,2	-0,4	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	-6,2
3.6д	-5,6	-6,2	-4,1	-0,6	0,0	0,0	-0,7	-0,5	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	-5,6
3.6б	-5,5	-6,2	-4,3	-0,1	-0,2	-0,1	-0,8	-0,2	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	-5,5

Таким чином, результати проведеного скринінгу біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів **3.6 б,в,г,д**, **2.11**, **2.12**, **2.10а,в**, з використанням молекулярного докінгу свідчать про високу доцільність пошуку серед досліджуваних тіосульфоестерів нових антидіабетичних препаратів.

Найперспективнішою в даному плані досліджень може бути сполука-хіт - S-хіназолін-4-іл-4-((1,3-діксоізоіндолін-2-іл)метил)бензенсульфонотіоат.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектральні дослідження сполук проведені за допомогою наступних приладів:

— ІЧ спектри — спектрофотометр “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr або в плівках);

— спектри ^1H ЯМР — спектрометр “Bruker Avance DRX-500”, (хімічні зсуви ^1H виражені в δ - шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням);

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

При визначенні температури топлення поправка на виступаючий стовпчик ртуті не враховувалась.

Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТШХ на пластинках “Silufol UV 254”.

5.1. Синтез S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти

5.1.1. 4-Фталімідометилбензенсульфохлорид **2.4**, 2-фталімідометилбензенсульфохлорид **2.5**

До 28 мл (0,4 моль) хлорсульфонової кислоти при температурі $-5\div 0^\circ\text{C}$ та інтенсивному перемішуванні додавали 10 г (0,04 моль) бензилфталіміду. Після годинної витримки при температурі $0\div 5^\circ\text{C}$ сульфомасу нагрівали до $65\div 70^\circ\text{C}$ та витримували 2 год. Охолоджену реакційну масу виливали на лід. Осад суміші ізомерних сульфохлоридів відфільтрували, промивали льодяною водою. *o*-Ізомер **2.5** вимивали тетрачлоретаном. Осад *para*-ізомеру сушили на повітрі. Вихід **2.4** з $T_{\text{топл}} = 125-126^\circ\text{C}$, 10,28 г (77 %). Для виділення *ortho*-ізомеру розчинник видаляли у вакуумі, продукт сушили в вакуум-ексікаторі. Вихід *ortho*-сульфохлориду **2.5** з $T_{\text{топл}} = 54-55^\circ\text{C}$ становить 1,51 г (11%).

5.1.2 Натрієва сіль 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 2.8 а

До 11,5 г (0,048 моль) розчину $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл води при температурі $-5\div 0^\circ\text{C}$ та інтенсивному перемішуванні додавали 10,0 г (0,029 моль) сульфохлориду **2.4**. Після годинної витримки при температурі $-5\div 0^\circ\text{C}$, реакційну масу нагрівали до $60-70^\circ\text{C}$ та витримували 1 год (рН 9-10) до розчинення утвореного сульфуру. Після 10хв витримки з 1г активованого вугілля гарячу реакційну масу фільтрували. Фільтрат випарювали до 2/3 вихідного об'єму, охолоджували до випадання осаду. Осад, що випав, відфільтрували, промивали ізопропанолом, сушили. Вихід кристалічного продукту білого кольору 8,59г (80%).

5.1.3 Калієва сіль 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 2.8б

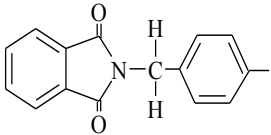
Суміш 10г (0,02моль) сульфохлориду (**2.4**), 7,5 г (0,04 моль) $\text{Na}_2\text{SO}_3\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ та 100г подрібненого льоду при інтенсивному перемішуванні витримували до розчинення сульфохлориду при рН середовища 10-11 (регулювали додаванням до реакційної маси розчину натрій гідроксиду). Реакційну масу фільтрували. 4-Фталімідобензенсульфінову кислоту виділяли повільним осадженням концентрованою хлоридною кислотою. Осад цільової кислоти відфільтровували, розчиняли в 20мл 30% розчину калій гідроксиду, додавали 0,95г (0,02моль) подрібненого сульфуру, суспензію реакційної маси нагрівали при температурі кипіння водяної бані до майже повного розчинення сульфуру. Реакційну масу фільтрували. Воду відганяли у вакуумі, осад, який випав, відфільтровували, очищали перекристалізацією з води. Вихід 8,01 г (72%).

5.1.4 Загальна методика синтезу алкілових S-естерів 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 2.10а-в .

До розчину 0,005 моль тіосульфонату **2.8б** в водному ацетоні (співвідношення ацетон:вода – 15:1) при 20°C додавали 0,005 моль алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при температурі 20°C певний час, який корелювався із реакційною здатністю алкілюючого реагенту. Ацетон удаляли потоком повітря, осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили.

Таблиця 5.1

Синтез алкілових S-естерів 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 2.10а-в

№ спол	Вихідні речовини		Ацетон-вода, мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	RSO ₂ SK г (моль)	алкілюючий реагент г (моль)				
2.10а	 2.0г (0,005моль)	(CH ₃) ₂ SO ₄ 0,67г (0,005моль)	15:1	20	0,5	60,1
2.10б		C ₂ H ₅ Br 0,58г (0,005моль)	15:1	20	10	58,3
2.10в		C ₃ H ₅ Br 0,68 (0,005моль)	15:1	20	2	56,1

5.1.5 Бензімідазольний S-естер 4-фталімідометилбензен-тіосульфокислоти 2.12

До розчину 2 г (0,0059 моль) сульфохлориду **2.4** в 50 мл ацетону поступово додавали при температурі 5÷10°C розчин 0,88г (0,0059 моль) натрієвої солі 2-меркаптобензімідазолу в 0,24г (0,0059 моль) NaOH і 10 мл води. Реакційну масу при температурі 20°C витримували 2 год. Осад відфільтровували, промивали водою.

Вихід кристалічного продукту білого кольору **2.12** 1,59 г (59 %).

5.1.6 Бензотіазольний S-естер 4-фталімідометилбензен-тіосульфокислоти 2.11

Аналогічно попередній методиці 5.1.5 з 2 г (0,0059 моль) сполуки **2.4** в 50 мл ацетону та 0,99 г (0,0059) натрієвої солі 2-меркаптобензотіазолу в розчині 0,24г (0,0059 моль) NaOH і 10 мл води отримали кристалічний продукт **2.11** з виходом 1,68г (60 %).

5.1.7. 4-Фталімідометилбензенсульфоніламід 2.6

До 0,47 г (0,119 моль) 25% аміачної води при перемішуванні та охолодженні протягом 2-3 год додають 10 г (0,028 моль) сульфохлориду **2.4**, з подальшим нагріванням протягом 1 год. реакційної маси до 60°C і витримці при цій температурі і рН 9,5 протягом 3 год. Реакційну масу охолоджують до 30÷35°C, фільтрують і промивають водою. Вихід 5,28 г 60%.

5.1.8 Гідразиноліз 4-фталімідометилбензенсульфаміду 2.7

Гідразиноліз проводили в етанолі кип'ятінням реакційної маси. При охолодженні суміші утворювався желатиноподібний осад, який відділяли і додатково обробляли надлишком хлоридної кислоти. Утворений при цьому фталілгідрозид відфільтровували і промивали водою. Фільтрат та попередній спиртовий розчин об'єднували, підкисляли хлоридною кислотою та одержували гідрохлорид 4-амінометилбензенсульфаміду.

5.2.1 Метилловий естер бензилкарбамінової кислоти 2.14

Через 25% водний розчин натрій гідроксиду (11,2 г (2,8 моль) натрій гідроксиду у 33,6 мл води) при температурі $-5\div 0^{\circ}\text{C}$ пропускали 7,8 г (0,11 моль) хлору. Отриманий розчин натрій гіпохлориту додавали при 20°C по краплях протягом 30 хв до суспензії 13,4 г (0,1 моль) фенілацетаміду **2.13** в 145 мл метилового спирту. Після 2 год витримки реакційної маси при температурі 20°C , відганяли 90 мл метилового спирту у вакуумі (залишковий тиск 100-200 мм) при температурі бані не вище 65°C . До кубового залишку при перемішуванні додавали 100 мл води, охолоджували до $5\div 10^{\circ}\text{C}$, витримували при цій температурі 4 год. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили у вакуум-ексікаторі до сталої маси. Вихід бензилуретілану **2.14** з $T_{\text{топл}}$ $62-64^{\circ}\text{C}$ становить 16 г (98%).

5.2.2. 4-*[(метоксикарбоніл)аміно]метил* бензенсульфохлорид 2.15

До 53 мл (93,2 г, 0,8 моль) хлорсульфонової кислоти при перемішуванні і температурі -5°C додавали порційно 16,4 г (0,1 моль) бензилуретілану **2.14**. Реакційну масу після витримки при перемішуванні та температурі $0\div 5^{\circ}\text{C}$ протягом 20-30 хв, поступово нагрівали до $60\div 65^{\circ}\text{C}$ та витримували при цій температурі 2 год. Отриману сульфому масу охолоджували до 20°C і додавали по краплях до суміші 200 мл води та 200 г льоду. Одержаний в'язкий продукт розчиняли хлороформі. Хлороформний розчин відмивали від залишків кислот, сушили кальцій хлоридом. Осушений хлороформний розчин ізомерних сульфохлоридів концентрували (відганяли половину розчинника). З отриманого розчину сульфохлоридів

петролейним етером висаджували *para*-ізомерий сульфохлорид (**2.15**). Вихід **2.15** з $T_{\text{топл}} = 75^{\circ}\text{C}$ становить 15,81 г (60 %).

5.2.3. Натрієва сіль 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензенсульфо-кислоти **2.17**

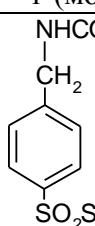
До 12,44 г (0,04 моль) розчину $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 15 мл води при температурі $5\div 0^{\circ}\text{C}$ та інтенсивному перемішуванні додавали 10,0 г (0,04 моль) сульфохлориду **2.15**. Після 1 год витримки при охолодженні реакційну масу нагрівали до 60°C та витримували 1 год, контролюючи рН середовища (рН 9-10). Додавали 3 г активованого вугілля, витримували при нагріванні 15 хв, після чого фільтрували. Фільтрат упарювали до $2/3$ вихідного об'єму, охолоджували. Осад, що випав, відфільтровували, промивали ізопропанолом. Вихід кристалічного продукту білого кольору 10,63г (87%).

5.2.4. Загальна методика синтезу алкілових *S*-естерів 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}бензенсульфо-кислоти (**2.18 а-в**).

До розчину 0,007 моль тіосульфонату **2.17** у водному ацетоні при температурі 20°C додавали 0,007 моль алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при температурі 20°C . Тривалість витримки залежить від реакційної здатності алкілюючого реагенту. Ацетон удаляли потоком повітря, осад, що випав відфільтровували, промивали водою, сушили.

Таблиця 5.2

Синтез тіосульфоестерів **2.18 а-в**

№ Спол	Вихідні речовини		Ацетон-вода, мл	Т, $^{\circ}\text{C}$	Час, год.	Вихід, г (%)
	Тіосульфонат г (моль)	алкілюючий реагент г (моль)				
2.18а		$(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 0,89 (0,007)	10:1	20	0,5	1,59 г (82)
2,18б		$\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ 0,77 (0,007)	10:2	20	10	1,45 г (71)
2.18в		$\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$ 0,85 (0,007)	10:2	20	2	1,61 г (76)

5.3.1. 4-ацетиламінометилбензен- і 2-N-ацетиламінометилбензенсульфохлорид 2.20, 2.21

До 108 г (0,68моль) хлорсульфонової кислоти при $0\div 5^{\circ}\text{C}$ і перемішуванні додавали 20 г (0,13моль) ацетилбензиламід. Витримували при $-5\div 0^{\circ}\text{C}$, потім при $70\div 75^{\circ}\text{C}$ протягом 4год. Охолоджену до 20°C сульфомасу при перемішуванні поступово виливали на суміш води з льодом. Отримали в'язку масу ізомерних сульфохлоридів, яку розчиняли в тетрахлорметані, промивали льодяною водою до нейтральної реакції по Конго, розчин сульфохлоридів в тетрахлорметані сушили хлористим кальцієм. З осушеного розчину розчинник наполовину удаляли у вакуумі. З залишку петролейний етером висажували осад *пара*-ізомеру, який відфільтровували, сушили у вакуум-ексікаторі над хлористим кальцієм. Вихід 4-ацетиламінометилбензенсульфохлориду **2.20** з $T_{\text{топл}} 105^{\circ}\text{C}$ становить 21,88 г (68%).

Після видалення розчинників з фільтрату у вакуумі *орта*-ізомер осушували у вакуумі тривалий час при $1\cdot 10^{-5}\text{Hg}$ мм. Вихід в'язкої рідини 2-ацетиламінометилбензенсульфохлориду **2.21** 5,79 г (18%).

5.3.2. Натрієва сіль 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти 2.22a

До розчину 12г (0,05 моль) девятиводного натрій сульфід у 15 мл води при $0\div 5^{\circ}\text{C}$ порційно додавали 12г (0,05моль) 4-ацетиламінометилбензенсульфохлориду **2.20** підтримуючи $\text{pH}=10-11$. Реакційну масу при $0\div 5^{\circ}\text{C}$ витримували при перемішуванні 30 хв, з подальшою витримкою при $60\div 70^{\circ}\text{C}$ до повного розчинення сульфур. Гарячу реакційну масу відфільтровували з активованим вугіллям, фільтрат охолоджували до 0°C , осад, що випав відфільтровували, сушили. Вихід солі **2.22a** з $T_{\text{топл}} 238^{\circ}\text{C}$ становить 10,09 г (78%).

5.3.3. Калієва сіль 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти 2.22б

Суміш 10г (0,037моль) сульфохлориду **2.20**, 4,78 г (0,037 моль) Na_2SO_3 та 100г подрібненого льоду інтенсивно перемішували до повного розчинення сульфохлориду, контролюючи температуру 0°C та pH середовища ($\text{pH}=10-11$) додаванням розчину натрій гідроксиду. Розчин фільтрували. Сульфїнову кислоту

осаджували повільним додаванням концентрованої хлоридної кислоти. Осад цільової кислоти відфільтровували, розчиняли в 20 мл 30% розчину калій гідрооксиду, додавали 1,21 г (0,037 моль) подрібненої сірки, нагрівали при температурі кипіння водяній бані до повного розчинення сірки. Гарячу реакційну масу фільтрували. Воду відганяли у вакуумі, осад, який випав, фільтрували, сушили. Вихід калій тіосульфату з $T_{\text{топл}} = 180-182^{\circ}\text{C}$ становить 9 г (58%).

5.3.4 Метилловий естер 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти 2.23а

До розчину 4,5 г (0,016 моль) натрієвої солі 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти **2.22а** в суміші 40 мл ацетону та 4 мл води при перемішуванні додавали 2,12 г (0,016 моль) диметилсульфату. Реакційну масу витримували при 20°C та перемішуванні 50 хв. Ацетон удаляли потоком повітря, осад, що випав відфільтровували, промивали водою, перекристалізовували з етанолу. Вихід метилового естеру 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти **2.23а** з $T_{\text{топл}} = 160-161^{\circ}\text{C}$ становить 2,92 г (67%).

5.3.5. Етиловий естер 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти 2.23б

До розчину 5,0 г (0,018 моль) натрієвої солі 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти **2.22а** в суміші 50 мл ацетону та 5 мл води при перемішуванні додавали етилбромід 2,24 г (0,020 моль). Реакційну масу витримували при 20°C та перемішуванні 24 год. Ацетон удаляли потоком повітря, осад, що випав відфільтровували, промивали водою до зникнення бром-іонів (проба з нітратом срібла). Вихід етилового естеру 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти **2.23б** з $T_{\text{топл}} = 74-76^{\circ}\text{C}$ становить 2,96 г (58%).

5.3.6 Аліловий естер 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти 2.23

До розчину 5,0 г (0,018 моль) натрієвої солі 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти в суміші 50 мл ацетону та 5 мл води при перемішуванні

додавали 2,26 г (0,018 моль) алілброміду. Реакційну масу витримували при 20°C та перемішуванні 50 хв. Ацетон удаляли потоком повітря, осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Вихід алілового естеру 4-ацетиламінометилбензентіосульфокислоти **2.23в** з $T_{\text{топл}}$ 46-47°C становить 3,30г (62%).

5.4.1 Синтез натрієвої солі 4-амінометилбензентіосульфокислоти

Деацилювання натрієвої солі 4-{{(метоксикарбоніл)аміно]метил}-бензенсульфокислоти проводять з додаванням до розчину натрій гідроксиду (2,82г(0,070моль)) в 20мл води 10,0г (0,035моль) вологої цієї солі, нагрівають реакційну масу до 95÷100°C і витримують 4 год. До охолодженого (70°C) розчину додають 1,0г активованого вугілля та витримують 30 хв. і відфільтровують вугілля. Фільтрат охолоджують до 10°C, витримують протягом 5-6 год. і відфільтровують натрієву сіль 4-амінометилбензентіосульфокислоти з невеликою домішкою натрій карбонату. Очистку проводили кристалізацією з водно ацетонової суміші 1:6 за об'ємом при кімнатній температурі.

5.4.2. Метилловий естер 4-амінометилбензентіосульфокислоти 2.25а

До розчину 0,5г (0,002 моль) тіосульфонату **2.24** в водному ацетоні (співвідношення ацетон:вода 10:1) при 20°C додавали 0,28 г (0,002 моль) диметил сульфату. Реакційну масу витримували при температурі 20°C протягом 30хв. Ацетон удаляли потоком повітря, осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили. Цільовий тіосульфоестер **2.25а** з $T_{\text{топ}} = 81-82^\circ\text{C}$ отримали з виходом 0.16 г (35%)

Обчислено: С 44.23 ; N 6.45; H 5.06 ; S 29.49

Знайдено: С 44.12 ; N 6.35; H 4.98 ; S 29.36

5.4.3. Етиловий естер 4-амінометилбензентіосульфокислоти 2.25б

Аналогічно методиці 5.4.2. з 0,5г (0,002 моль) тіосульфонату 2.24 в водному ацетоні та 0,24 г (0,002 моль) брометану одержано етиловий тіосульфоестер 2.25б – з $T_{\text{топ}} = 96^{\circ}\text{C}$ 0,15 г (30%);

Обчислено: С 46.75 ; N 6.06 ; H 5.62 ; S 27.70

Знайдено: С 46.69; N 6.00; H 5.59; S 27.63

5.4.4. Аліловий естер 4-амінометилбензентіосульфокислоти 2.25в

Аналогічно методиці 5.4.2. з 0,5г (0,002 моль) тіосульфонату 2.24 в водному ацетоні та 0,26 г (0,002 моль) бромистого алілу одержано аліловий тіосульфоестер 2.25в – з $T_{\text{топ}} = 115-116^{\circ}\text{C}$ 0,17 г (32%);

Обчислено: С 49.38; N 5.76; H 5.34; S 26.33

Знайдено: С 49.34; N 5.80; H 5.29; S 26.27

5.4.5. Пропіловий естер 4-амінометилбензентіосульфокислоти 2.25г

Аналогічно методиці 5.4.2. з 0,5г (0,002 моль) тіосульфонату 2.24 в водному ацетоні та 0,22 г (0,002 моль) бромистого пропілу одержано пропіловий тіосульфоестер 2.25г – з $T_{\text{топ}} = 125-126^{\circ}\text{C}$ 0,16 г (31%);

Обчислено: С 48.97; N 5.71; H 6.12; S 26.12

Знайдено: С 48.94; N 5.67; H 6.09; S 26.08

5.4.6. Бензиліденметилбензентіосульфонат натрію 2.26.

До розчину 1 г (0,0044 моль) 4-амінометилбензентіосульфонату натрію в суміші 10 мл ацетону та 7 мл води при температурі 20°C прикрапували 0,23 г (0,0022 моль) бензальдегіду. Реакційну масу після нагріву до $45\div 50^{\circ}\text{C}$ витримували протягом 24 год. Отриману проміжну натрієву сіль 2.26 без виділення використовували в реакції алкілювання.

5.4.7. Загальна методика синтезу тіосульфоестерів 2.28а-в

До розчину 0,006 моль натрієвої солі **2.26** у водному ацетоні при температурі 20°C додавали 0,006 моль алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при кімнатній температурі (час витримки залежить від реакційної здатності алкілюючого реагенту) з наступним додаванням 0,012 моль гідрохлоридної кислоти (для розкладу шифової основи). Після відгонки ацетону у вакуумі і додаткового промивання хлористим метиленом цільові тіосульфоестери отримано у вигляді гідрохлоридів.

Таблиця 5.3

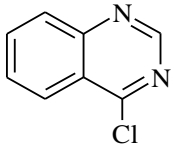
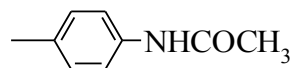

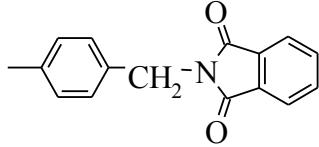
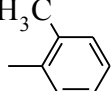
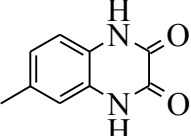
Синтез тіосульфоестерів 2.28а-в

№ спол	Вихідні речовини			Ацетон -вода, Мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	RSO ₂ SNa, г (моль)	алкілюючий реагент, г (моль)	HCl, г (моль)				
2.28а		(CH ₃) ₂ SO ₄ 0,8 г (0,006 моль)	0,46 г (0,012 моль)	10:1	23	0,5	1,18г (70)
2.28б		C ₂ H ₅ Br 0,69 г (0,006 моль)	0,46 г (0,012 моль)	10:1	25	10	1,06г (68)
2.28в		C ₃ H ₅ Br 0,76 г (0,006 моль)	0,46 г (0,012 моль)	10:1	20	2	1,34г (72)

5.5.1 Загальна методика синтезу тіосульфоестерів 3.6а-д, ж.

До розчину 0,5г (0,003 моль) 4-хлорхіназоліну **3.1** в 20 мл диметилсульфоксиду додавали 0,0045 моль відповідної натрієвої солі бензентіосульфої кислоти **3.2-3.5, 3.8б** при температурі 20°C. Витримували протягом 3 год при температурі кипіння реакційної маси (180°C). Цільові сполуки виділяли висадженням з реакційної маси льодяною водою. Випавший осад відфільтровували, сушили.

Синтез тіосульфоестерів 3.6а-д, ж.

№ спол	Вихідні речовини		ДМСО Мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	г (моль)	RSO ₂ SNa, г (моль)				
3.6а	 0,5 г (0,003 моль)	 1,14 г (0,0045 моль)	20	180	3	0,62г (57)
3.6б		 1,21г (0,0045 моль)	20	180	3	0,54г (50)
3.6в		0,94г (0,0045 моль)	20	180	3	0,54г (57)
3.6г		 1,62г (0,0045 моль)	20	180	3	0,67г (48)
3.6д		 0,94г (0,0045 моль)	20	180	3	0,41г (43)
3.6ж		 1,27г (0,0045 моль)	20	180	3	0,44г (38)

5.5.2. S- Хінозалін-4-іловий естер 4-амінобензентіосульфоїкислоти 3.6е

При температурі 20°C до розчину 0,5г (0,003 моль) 4-хлорхіназоліну **3.1** в 20 мл диметилсульфоксиду поступово додавали 0,9 г (0,0045 моль) натрієвої солі бензентіосульфоїкислоти **3.7**. Реакційну масу витримували 3 год при нагріванні до 85°C. Осад цільового тіосульфоестеру **3.6е** отримали висадженням з реакційної маси льодяною водою. Випавший осад відфільтровували, сушили. Вихід тіосульфоестеру **3.6е** 0,53 г (58%).

5.5.3. *S*-хінозалін-4-іловий естер 4-(Хіназолін-4-іламіно)-бензентіосульфокислоти **3.6є**

До розчину 1,0 г (0,006 моль) 4-хлорхіназоліну **3.1** в 20 мл диметилсульфоксиду при температурі 20°C поетапно додавали 0,64 г (0,003 моль) натрієвої солі 4-амінобензентіосульфокислоти **3.7** та прикрапували 0,41 мл (0,3 г, 0,003 моль) триетиламіну. Реакційну масу нагрівали до температури кип'ятіння, витримували 3 год.

Цільовий тіосульфоестер **3.6є** виділяди виливанням реакційної маси на лід. Випавший осад відфільтровували, сушили. Отримали осад жовтого забарвлення. Вихід тіосульфоестеру **3.6є** з $T_{\text{топл.}} 205-209^{\circ}\text{C}$ становив 0,45 г (34%).

5.5.4. *S*-хінозалін-4-іловий естер 2,3-біс(хіназолін-4-ілокси)-хіноксалін-6-тіосульфокислоти **3.6з**

До розчину 0,56 г (0,002 моль) натрієвої солі **3.8а** додавали (0,004 моль) хлоридної кислоти поступово додавали 1,0 г (0,006 моль) 4-хлорхіназоліну **3.1** в 20 мл диметилсульфоксиді при температурі 20°C та прикрапували 0,55 мл (0,40 г, 0,004 моль) триетиламіну. Реакційну масу нагрівали до температури кипіння, витримували 5 діб. Хід реакції контролювали по ТШХ. Реакційну масу охолоджували, виливали на лід, осад **3.6з**, який випадав, відфільтровували, сушили на повітрі. Вихід естеру **3.6з** з $T_{\text{топл.}}=285-287^{\circ}\text{C}$ становить 1,68 г (43%).

5.6.1. 2-хлорхінолін-3-карбальдегід 3.12. Проміжна сполука отримана за відомою методикою [277].

62,7 мл (0,675 моль) POCl_3 охолоджували до 0°C та при інтенсивному перемішуванні в атмосфері аргону протягом 30 хв, підтримуючи температуру в межах 0÷5°C, додавали по краплях 18,5 мл (0,2390 моль) ДМФА. Реакційну масу після 30 хв витримки при 0°C охолоджували. До охолодженої маси однією порцією додавали 13 г (0,0960 моль) ацетаніліду (після 20 хв витримки температура піднімалась до 45÷50°C). Протягом 25 хв та обережно температуру підіймали до 75°C, цій температурі витримували 16 год. Потім охолоджену до 50°C суміш при

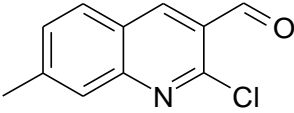

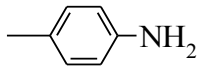
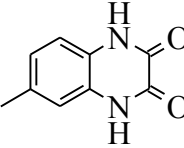
інтенсивному перемішуванні виливали на 1 кг колотого льоду, потім при інтенсивному перемішуванні додавали розчин 90 г (0,2250 моль) NaOH у 200 мл води. Через 2 год випавший осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі. Перекристаллювали з етилового спирту. Вихід 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду з $T_{\text{топл}}=148\text{ }^{\circ}\text{C}$ становить 11,2 г (61%).

5.6.2. Загальна методика синтезу хінолінзаміщених S-естерів ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот 3.16 а, в-є; 3.17б,е,є; 3.18 б-г,е,є; 3.19 а,е,є

До розчину 0,5г (0,002 моль) 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду, в диметилсульфаміді 20 мл, при температурі 20°C поступово додавали еквівалентну кількість натрієвої солі відповідної тіосульфокислоти. Реакційну масу нагрівали до температури кипіння, витримували протягом 3 діб. З охолодженої реакційної маси, висадженням виливанням на лід, отримували кристалічні сполуки (3.16 а, в-є; 3.17б,е,є; 3.18 б-г,е,є; 3.19 а,е,є) жовто-оранжевого забарвлення з виходами 20-80%.

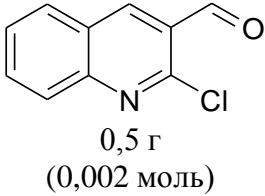
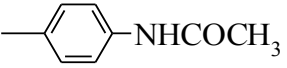
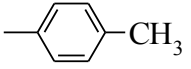
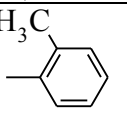
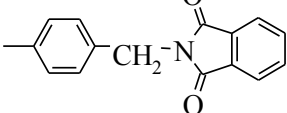
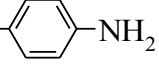
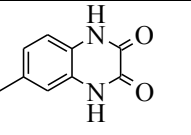
Таблиця 5.5

Синтез тіосульфоестерів 3.17 б, е, є

№ спол	Вихідні речовини		ДМФА, Мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	Альдегід г (моль)	RSO ₂ SNa, г (моль)				
3.17б	 0,5 г (0,002 моль)	 0,65г (0,002моль)	20	150	65	0,30г (30)
3.17е		 0,51г (0,002моль)	20	150	65	0,21г (25)
3.17є		 0,68г (0,002моль)	20	150	71	0,21г (21)

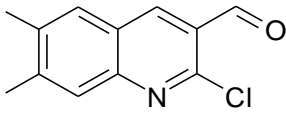
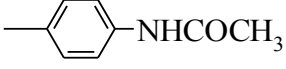
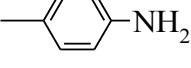
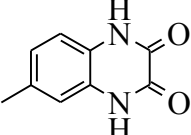
Таблиця 5.6

Синтез тіосульфоестерів 3.16 а, в, г, д-є

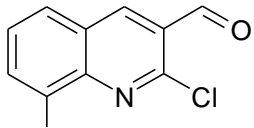

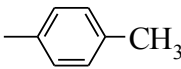
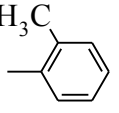
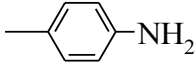
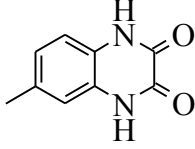
№ спол	Вихідні речовини		ДМФА, Мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	Альдегід г (моль)	RSO ₂ SNa, г (моль)				
3.16а	 0,5 г (0,002 моль)	 0,66г (0,002моль)	20	150	65	0,27г (28)
3.16в		 0,54г (0,002моль)	20	150	65	0,29г (33)
3.16г		 0,54г (0,002моль)	20	150	65	0,32г (36)
3.16д		 0,92г (0,002моль)	20	150	70	0,43г (34)
3.16е		 0,55г (0,002моль)	20	150	68	0,31г (35)
3.16є		 0,73г (0,002моль)	20	150	72	0,44г (41)

Таблиця 5.7

Синтез тіосульфоестерів 3.19 а, е, є

№ спол	Вихідні речовини		ДМФА, Мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	Альдегід г (моль)	RSO ₂ SNa, г (моль)				
3.19а	 0,5г (0,002моль)	 0,57г (0,002моль)	20	150	65	0,75г (80)
3.19е		 0,48г (0,002моль)	20	150	69	0,41г (49)
3.19є		 0,64г (0,002моль)	20	150	72	0,50г (50)

Синтез тіосульфоестерів 3.18 б, в, е, є

№ спол	Вихідні речовини		ДМФА, Мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, г (%)
	Альдегід г (моль)	RSO ₂ SNa, г (моль)				
3.18б	 0,5 г (0,002 моль)	 0,65г (0,002моль)	20	150	65	0,53г (53)
3.18в		 0,51г (0,002моль)	20	150	65	0,39г (46)
3.18г		 0,51г (0,002моль)	20	150	65	0,36г (43)
3.18е		 0,51г (0,002моль)	20	150	68	0,51г (59)
3.18є		 0,68г (0,002моль)	20	150	72	0,55г (54)

5.7.1. 2-аміно-6-метилпіримідин-4-ол 3.20 Проміжна сполука отримана за відомою методикою [263].

8 г (0,16 моль) Гуанідин карбонату та 12 г (0,10 моль) етилового естеру ацетооцтової кислоти нагрівали в 25 мл етилового спирту 4 год при температурі кипіння водяної бані. Випавший осад відфільтровували, почергово промивали спиртом і водою, перекристалізували з води. Вихід 8,9 г (44 %). $T_{\text{топл}}$ 299° відповідає літературним даним.

5.7.2. 2-аміно-4-гідрокси-6-метилпіримідин-5-сульфо кислота 3.22

4г (0,032моль) 2-аміно-6-метилпіримідин-4-олу, додавали невеликими порціями при інтенсивному перемішуванні до 10 мл хлорсульфонової кислоти при температурі 0÷5 °С, потім реакційну масу нагрівали 2 год при 120÷125°С з подальшим охолодженням та виливанням на 150 г льоду. Випадавший білий осад сульфокислоти відфільтровували, промивали водою. Отримували 2-аміно-4-

гідрокси-6-метилпіримідин 5-сульфоїкислоту **3.22**, яка не плавиться до 300°C, з виходом 5,1г (80%).

5.7.3. Натрієва сіль (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфоїкислоти
3.27a

До розчину 7,0 г (0,089моль) кристалічного сульфату натрію в 25 мл води додавали 3,7 г (0,010 моль) дибромгідрату 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну. Реакційну суміш кип'ятили протягом 25-30 год. Фільтрат, отриманий після очисної фільтрації з активованим вугіллям, підкисляли концентрованою соляною кислотою. Випавший осад відфільтровували, сушили. Отримали осад, який не плавиться до 300°C, з виходом 1,8 г (88%).

5.7.4. Хлорангідрид (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфоїкислоти
3.28

5 г (0,02моль) Натрієвої солі (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфоїкислоти і 1,6 мл (2,64 г, 0,02моль) хлористого тіонілу нагрівали протягом 6 год при температурі кипіння водяної бані. Реакційну масу охолоджували, осад хлорангідриду відфільтровували, промивали етером. Отримано суміш хлорангідриду з натрієм хлоридом, яку безпосередньо використовувався для подальшої взаємодії з гідросульфідом калію.

5.7.5. Калієва сіль (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфоїкислоти
3.27б

11,7г (0,05 моль) хлорангідрид (4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-метансульфоїкислоти додавали до розчину 3,85г (0,05 моль) калій гідросульфіду в 25мл води при 0÷5°C. Відбувалося нагрівання реакційної маси і випадання жовтого осаду. Після витримки 0,5 год при температурі 20°C до реакційної маси та додавання активованого вугілля температуру піднімали до 60÷70°. Гарячу суспензію реакційної маси фільтрували, фільтрат охолоджували. Осад, що випав, відфільтровували, сушили. Вихід 8 г (58%).

5.7.6. Хлоргидрат 4,6-Диметил-2-меркаптопіримідину 3.30

Суміш 76 г (1,00 моль) подрібненої тіосечовини, 120 г (1,20 моль) ацетилацетону і 1000 мл концентрованої соляної кислоти після нагріву при температурі кипіння водяної бані протягом 2 год витримували 12 год при 20°C. Осад світло-жовтих, шовковистих кристалів хлоргидрату 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину фільтрували, промивали невеликою кількістю холодного метанолу, сушили на повітрі (з фільтрату можна виділити додаткову кількість хлоргидрату). Вихід хлоргидрату 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину становить 120 г (68,3%).

5.7.7. 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-амін 3.34

100 г (0,49 моль) дибромгидрату 5-(бромометил)-2-метилпіримідин-4-аміну розчиняли в 200 мл води, обробляли активованим вугіллям, фільтрували. При 0°C до отриманого розчину поступово додавали 13% розчин амоніяку до середовища реакційної маси рівного рН=6-7. Загустівшу реакційну масу після досягання необхідного рН фільтрували.

Вихід вільної основи з $T_{\text{топл}} 206-208^{\circ}$ становить 30 г (55,5%).

5.7.8. 4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метиловий естер 4-амінобензентіосульфокислоти 3.35 в

До водно-ацетонового розчину 11,35 г (0,049 моль) калій 4-амінобензентіосульфонату додавали розчин 10,1 г (0,049 моль) бромамінопіримідину в водому ацетоні і витримували при кімнатній температурі протягом 7 діб. Після закінчення витримки ацетон з реакційної маси видаляли потоком повітря і випавший осад відфільтровували.

Очистку отриманого естеру проводили кристалізацією з 90% етанолу.

Вихід 2-аміно-4-метил-5-метилпіримідинового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти з $T_{\text{топл}} 172-173^{\circ}\text{C}$ 8,7 г (56%).

5.7.9. 4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метилові естери бензен-, 4-хлорбензен-, 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензен 3.35а, 3.35б, 3.35г.

За аналогічними методиками отримані 2-аміно-4-метил-5-метилпіримідинові естери бензен-, 4-хлорбензен-, 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензен 3.35а, 3.35б, 3.35г. тіосульфокислот. Вихід цих продуктів, їх фізико-хімічні характеристики та дані елементного аналізу представлені в таблиці 3.5.

5.7.10. 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенамід 3.36

При температурі $-3\div-4^{\circ}\text{C}$ до 240 мл охолодженого 5% розчину амоніаку малими кількостями при постійному перемішуванні додавали 80 мл охолоджений ($-3\div-4^{\circ}\text{C}$) розчин натрій гіпохлориту. Отриманий розчин хлораміну швидко приливали до розчину 8,4г (0,06 моль) хлоргідрату 4,6-диметил-2-меркаптопіримідину в 60 мл 2 N розчині калій гідроксиду. Після годинної витримки при кімнатній температурі осад, що випав відфільтровували і промивали на фільтрі льодяною водою.

Вихід 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину з $T_{\text{топл}} = 100^{\circ}$ становить 6,2 г (84 %).

5.7.11. 4,6-диметилпіримідин-2-іловий S-естер бензентіосульфокислоти 3.38а

До розчину 23,8 г (0,16 моль) бензенсульфінової кислоти 3.37а в 51 мл етанолу та 19,5 мл води додавали розчин 12,9 г (0,08 моль) 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду в 140 мл етанолу і 86,5 мл води. Після годинної витримки при температурі 20°C випавший осад відфільтровували, промивали декілька раз водою і 30% етанолом, прекристалізували із етанолу. Вихід тіосульфоестеру 3.38а з $T_{\text{топл}} = 114-115^{\circ}\text{C}$ становить 17,8 г (76,39%).

5.7.12. 4,6-диметилпіримідин-2-іловий S-естер 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензентіосульфокислоти 3.38б.

До розчину 17,5 г (0,08 моль) 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензенсульфінової кислоти 3.7б в 110 мл етанолу і 67 мл води додавали розчин 6,2 г (0,04 моль) 4,6-диметилпіримідин-2-іл сульфенаміду 3.36 в 55 мл етанолу і 16 мл води.

Після годинної витримки при температурі 20°C випавший осад відфільтровували, промивали декілька раз водою, прекристалізували із етанолу. Вихід тіосульфоестеру **3.38б** з $T_{\text{топл}}=182^{\circ}\text{C}$ становить 5,8 г (41,08%).

5.7.13. 4,6-диметилпіримідин-2-іловий S-естер етантіосульфоїкислоти 3.38в.

Розчин 4,6 г (0,048 моль) натрієвої солі етансульфінової кислоти в 20 мл етанолу і 10 мл води підкисляли концентрованою соляною кислотою до рН=2. До отриманого розчину додавали розчин 3,08 г (0,022 моль) 4,6-диметилпіримідин-2-ілсульфенаміду **3.37в** в 30 мл етанолу і 10 мл води. Після годинної витримки при температурі 20°C розчин охолоджували, водою висаджували осад естеру **3.38в**, який відфільтровували. Очистку проводили перекристалізацією із водного етанолу (1:1). Вихід продукту **3.38в** з $T_{\text{топл}}=63-65^{\circ}\text{C}$ становить 1 г (21,5%).

5.7.14. Взаємодія 4,6-диметилпіримідин-2-ілового S-естеру бензентіосульфоїкислоти 3.38а з бензиламіном.

До суспензії 5 г (0,018 моль) піримідинового естеру **3.38а** в 70 мл абсолютному етері додавали 4,18 г (0,039 моль) бензиламіну. Закінчення реакції визначали за повною розчинністю у воді проби осаду з реакційної маси. Після 7-годинної витримки при температурі 20°C відфільтровували осад бензиламінової солі бензенсульфінової кислоти **3.40а**. З фільтрату етер видаляли потоком сухого повітря, а отриманий бензиламід 4,6-диметилпіримідин-2-ілсульфенової кислоти **3.39а** очищали перекристалізацією з етанолу. Вихід сульфенаміду **3.39а** з $T_{\text{топл}}=51-52^{\circ}\text{C}$ становить 1,9 г (42,60%).

Очистку солі **3.40а** проводили перекристалізацією з етанолу. Вихід солі **3.40а** з $T_{\text{топл}}=160-162^{\circ}$ становить 1,8 г (41,14%).

5.7.15. Взаємодія 4,6-диметилпіримідин-2-ілового S-естеру бензентіосульфоїкислоти 3.38а з морфоліном.

До розчину 3,9 г (0,014 моль) піримідинового естеру **3.38а** в 30 мл абсолютного хлороформу додавали 2,5 г (0,028 моль) свіжоперегнаного морфоліну.

Після 48-годинної витримки хлороформ відганяли у вакуумі, залишок обробляли водою. Нерозчинний морфолінамід 4,6-диметилпіримідин-2-ілсульфенової кислоти **3.39 б** відфільтровували, очищали перекристалізацією з етанолу. Вихід сульфенаміду **3.39 б** з $T_{\text{топл}} = 96-97^{\circ}$ становить 0,9 г (28,2%).

З водного розчину у вакуумі відганялася вода. Вихід бензенсульфінової солі морфоліну **3.40 б** становить 104г (68,4%). Виділена сіль морфоліну **3.40 б** є в'язкою сироподібною рідиною, яка не кристалізується при температурі -5°C . Очистка її проводилася шляхом переосадження з спиртово-етерної суміші.

5.7.16. Взаємодія 4,6-диметилпіримідин-2-ілового S-естеру 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензентіосульфокислоти 3.38б з газоподібним аміаком.

Через суспензію 4 г (0,012моль) естеру **3.38б** в 80 мл абсолютного хлороформу при температурі $0\div 4^{\circ}$ пропускали газоподібний аміак протягом 1 год. Закінчення реакції визначали за повною розчинністю у воді проби осаду з реакційної маси. Після 1-годинної витримки амонійну сіль 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензенсульфінової кислоти **3.40в** відфільтровували, промивали хлороформом, перекристалізовували з етанолу.

Вихід тіосульфоестеру **3.40** становить 1,7г (64,4%), $T_{\text{топл}}=150^{\circ}\text{C}$.

З фільтрату хлороформ відганяли у вакуумі, залишок промивали водою і холодним етанолом. Вихід 4,6-диметил-2-сульфенаміду піримідину **3.36** 1,7 г (96,52%), $T_{\text{топл}}=99-100^{\circ}$. Проба змішування отриманого сульфенаміду з продуктом, що отриманий зустрічним синтезом за відомою методикою, дисперсії температури плавлення не дала.

5.7.17. Взаємодія 4,6-диметилпіримідин-2-ілового S-естеру бензентіосульфокислоти 3.38а з розчином КОН в етиловому спирті

До суспензії 5 г (0,018 моль) естеру **3.38а** в 100 мл етанолу додавали розчин калію гідроксиду (1 г КОН в 20мл етанолу). Після витримки 20год при температурі 20°C з реакційної маси розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли водою, нерозчинний осад перекристалізували двічі з етанолу.

Вихід дисульфідіду **3.41** становить 1,3 г (26,2%), $T_{\text{топл}} = 157-160^{\circ}$.

Водний розчин упарювали досуха, отримували бензенсульфінат калію **3.42a** після очистки перекристалізацією з етанолу з виходом 1 г (33,3%). Бензенсульфінат калію **3.42a** ідентифікований переведенням у бензенсульфінову кислоту, температура топлення якої відповідала літературним даним ($T_{\text{топл}} = 84-85^{\circ}$).

5.7.18. Взаємодія 4,6-диметилпіримідин-2-ілового S-естеру 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензентіосульфокислоти 3.38б з розчином КОН в етиловому спирті

До суспензії 5 г (0,015 моль) S-естеру **3.38б** в 90 мл етанолі додавали розчин калій гідроксиду (0,83 г КОН в 20 мл того ж спирту). Після витримки 20 год при температурі 20°C з реакційної маси розчинник удаляли у вакуумі, а залишок двічі обробляли невеликою кількістю води, нерозчинний осад перекристалізували з етанолу.

Вихід дисульфідіду **3.41** становить 2,9 г (73,6%), $T_{\text{топл}} = 160^{\circ}$. літ. $T_{\text{топл}} = 155^{\circ}$
проба змішування з відомим дисульфідом $T_{\text{топл}} = 157-160^{\circ}$.

Водний розчин упарювали досуха, отримували калієву сіль 4-метоксикарбоніламінобензенсульфінової кислоти **3.42б** з виходом 0,9 г (25,14%). Сіль ідентифіковано її переведенням у 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензенсульфінову кислоту, яку виділяли обробкою соляною кислотою. $T_{\text{топл}} = 150-155^{\circ}\text{C}$. літ. $T_{\text{топл}} = 145-150^{\circ}$. Проба змішування отриманої 4-[(метоксикарбоніл)аміно]бензенсульфінової кислоти з продуктом, що отриманий за відомою методикою, дисперсії температури плавлення не дала.

5.8.1. 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазол 3.44

До 200 мл 5% розчину сульфатної кислоти при температурі 20°C додавали 15,8 г (0,1000 моль) 2-ціаноамінобензімідазолу **3.43**, нагрівали 3 год. Реакційну масу фільтрували, до фільтрату додавали натрій гідрокарбонат до показника рН середовища рівного 7. Випавший осад 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазолу

відфільтровували, промивали льодяною водою. Продукт очищали перекристалізацією із води. Вихід продукту 14,6 г (83%) з Т.пл. 333 ° С.

5.8.2. Гідрохлорид 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол- 6- ілсульфохлориду

До 44 мл (76,9 г; 0,6600 моль) хлорсульфонової кислоти при перемішуванні температурі -5°C порційно додавали 19,6 г (0,1100 моль) 2-(карбамоїламіно)-1-Н-бензімідазолу. Реакційну масу втримували спочатку при 0÷5°C протягом 1 год потім при температурі 60÷70°C 1 год. Охолоджену до 20°C сульфомасу по краплях виливали у суміш води з льодом з швидкістю, яка забезпечувала температуру розкладу сульфомаси не вище 10°C. Осад, що випав відфільтровували, промивали льодяною водою до рН =4,5, сушили у вакуум-ексикаторі над кальцій хлоридом. Вихід гідрохлориду 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол- 6- ілсульфохлориду 28,0 г (82%).

5.8.3. 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол- 6-ілсульфохлорид 3.45

1,0 г (0,002 моль) гідрохлориду 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілсульфохлориду розтирали з 15 мл холодного 20% розчину Na₂CO₃. Залишок відфільтровували, промивали льодяною водою і сушили в вакуум-ексикаторі над CaCl₂. Вихід 0,73г (82%). Безколірні голки (з бензолу) з Т_{топ} 265°C

5.8.4. Натрій 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол-6-ілтїосульфонат 3.46а

До 72 г (0,3000 моль) технічного Na₂S*9H₂O в 80 мл води при температурі – 5÷0°C та інтенсивному перемішуванні додавали 54,9 г (0,2000 моль) гідрохлорид 2-(карбамоїламіно)-1Н-бензімідазол- 6- ілсульфохлориду. Після 1 год витримки при – 5÷0°C реакційну масу нагрівали до 60°C та витримували 1 год (контроль реакції проводили за рН=9-10). Додавали 5г активованого вугілля, витримували при нагріванні до 60°C 5 хв, після проводили гаряче фільтрування. Фільтрат випарювали до 2/3 вихідного об'єму, охолоджували, осад, який випав, відфільтровували. Вихід 29,3г (52%).

5.8.5. *Калій 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонат 3.46б*

Суміш 23,9 г (0,0770 моль) гідрохлориду 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфохлориду, 46 г (0,1600 моль) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ та 100г подрібненого льоду інтенсивно перемішували до розчинення сульфохлориду, контролюючи рН середовища (рН=10-11) додаванням розчину натрій гідроксиду. Розчин фільтрували, з фільтрату концентрованою хлоридною кислотою повільно осаджували відповідну сульфїнову кислоту. Осад кислоти відфільтровували, розчиняли в 20мл 30% розчину калій гідроксиду, додавали 2,27г (0,0700 моль) подрібненого сульфуру, нагрівали до температури киплячої водяної бані до повного розчинення сульфуру. Гарячу реакційну масу фільтрували. З фільтрату відганяли в вакуумі воду, випавший осад відфільтровували, очищали перекристалізацією з води. Вихід 19,1г (80%).

5.8.6. *S-Метил-2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонат 3.48а*

До суспензії 9 г (0,0290 моль) калію 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонату в 80 мл діоксану додавали 3,5 мл (0,0370 моль) диметилсульфату, контролюючи рН реакційної маси (рН=7). Реакційну масу витримували 1год при 20°C. Випавший осад відфільтрували, промивали водою. З фільтрату наполовину відганяли розчинник, додаткову кількість цільового продукта висаджували льодяною водою. Отримані осади об'єднували, перекристалізовували з водного метанолу. Вихід естеру 6,55 г (79,0%). $R_f = 0.54$

5.8.7. *S-Етил-2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонат 3.48б*

До суспензії 12 г (0,0380 моль) калію 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонату в 80 мл діоксану додавали 3,0 мл (0,0390 моль) етилбромїду. Реакційну масу витримували 72 год при температурі 20°C. Випавший осад відфільтрували, промивали водою. З фільтрату наполовину відганяли розчинник, додаткову кількість цільового продукта висаджували льодяною водою. Отримані осади об'єднували, перекристалізовували з метанолу. Вихід естеру **3.48б** 7,6 г (67%). $R_f = 0.56$

5.8.8. S-Аліл- 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонат 3.48в

До суспензії 13 г (0,0410 моль) калію 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-5-тіосульфонату в 80 мл діоксану додавали 3,6 мл (0,0401 моль) алїлбромїду. Реакційну масу витримували 2 год при температурі 20°C. Випавший осад відфільтрували, промивали водою. З фільтрату наполовину відганяли розчинник, додаткову кількість цільового продукта висаджували льодяною водою. Отримані осад об'єднували, перекристалізовували з метанолу. Вихід естеру **3.48в** 8,9 г (70%).
R_f = 0.48

5.8.9. S-пропіл- 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6 -ілтїосульфонат 3.48г

До суспензії 10 г (0,0320 моль) калію 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонату в 80 мл діоксану при перемішуванні додавали 3,96 мл (0,0320 моль) пропілбромїду. Реакційну масу витримували 7діб при температурі 20°C. Випавший осад відфільтрували, промивали водою. З фільтрату наполовину відганяли розчинник, додаткову кількість цільового продукта висаджували льодяною водою. Отримані осад об'єднували, перекристалізовували з метанолу. Вихід естеру **3.48г** 6,4 г (64%).

5.8.10. S-Бензімідазол-2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-ілтїосульфонат 3.48е

До розчину 2,47 г (0,0090 моль) 2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6-сульфохлориду в 50 мл ацетону при температурі 5÷10°C поступово додавали розчин натрієвої солі 2-меркаптобензімідазолу попередньо приготованої із 1,09 г (0,007 моль) 2-меркаптобензімідазолу, 0,29г (0,007 моль) NaOH і 10 мл води. Реакційну масу витримували в цих умовах протягом 2 год. Осад відфільтровували, промивали водою. Одержано білий кристалічний продукт (**3.48е**) з виходом 1,68 г (62 %).

5.8.11. S-Бензотїазол-2-(карбамоїламіно)-1H-бензімідазол-6 -ілтїосульфонат 3.48д

Аналогічно попередній методиці з 2,47 г (0,0090 моль) сульфохлориду **3.45** в

50 мл ацетону, 1,2 г (0,006 моль) 2-меркаптобензотіазолу, 0,28 г (0,0072 моль) NaOH і 10 мл води при температурі 5-10°C отримали 1,4г (58%) білого кристалічного продукту **3.48d**.

5.9.1. *S,S'*-(1,4-нафтохінон-2,3-диіл)біс-4-ацетиламінобензентіосульфонат 3.50б

До тетрагідрофуранового розчину 0,56г (0,0025 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону охолодженого до -10°C при інтенсивному перемішуванні повільно додавали 1.58г (0,0063 моль) сухої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Реакційна маса набувала темно оранжевого кольору, її перемішували при вказаній температурі 1год. Утворений при цьому кристалічний осад червоно-фіолетового кольору відфільтровували. З фільтрату при охолодженні розчинник відганяли у вакуумі, отриманий осад продукту дизаміщення, який очищали перекристалізацією з етанолу. Вихід цільового продукту дизаміщення **3.50б** 1,15г (75%) з $T_{\text{топ.}} = 183-185^{\circ}\text{C}$.

5.9.2. *S,S'*-(1,4-нафтохінон-2,3-диіл)біс-4-амінобензентіосульфонат 3.50в

Аналогічно попередній методиці з тетрарідрофуранового розчинну 0,56г (0,0025 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону і 1.31г (0,0063 моль) сухого натрій 4-амінобензентіосульфонату отримано 0,91г (69%) осад продукту дизаміщення **3.50в**, який очищали перекристалізацією з етанолу з $T_{\text{топ.}} = 190-192^{\circ}\text{C}$.

5.8.9.3. *S,S'*-(1,4-нафтохінон-2,3-диіл)біс-4-метантіосульфонат 3.50а

Аналогічно методиці **5.8.1.а** з тетрагідрофуранового розчинну 0,56г (0,0025 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохінону і 0,83г (0,0062моль) натрій 4-метантіосульфонату отримали осад продукту дизаміщення **3.50а**, який очищали перекристалізацією з метанолу. Вихід продукту **3.50а** з $T_{\text{топ.}} = 174-176^{\circ}\text{C}$, 0,54г (58%).

5.9.4. S-[2-(N-дифенілметилпіперазин-1-іл)-1,4-нафтохінон-3-іл-4-ацетиламіно]бензентіосульфонат.

До розчину 1,5 г (0,003моль) 2-(N-дифенілметилпіперазин-1-іл)-3-хлоро-1,4нафтохінону в 20 мл ДМФА додавали 0,93г (0,002моль) калієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфоїкислоти. Реакційну масу кип'ятили протягом 3 діб. Вихід продукту заміщення **3.52** 1.06г (49 %).

5.9.5. Етиловий S-естер 4-[2-(1,4-бензохінон)-аміно]бензентіосульфоїкислоти (3.55 б).

До розчину 1,52 г (0,007 моль) етилового S-естеру 4-амінобензентіосульфоїкислоти в 15 мл ізопропанолу додавали кілька кристалів купрум (II) сульфату і розчин 0,76 г (0,007 моль) бензохінону в 10 мл ізопропанолі. Реакційну масу кип'ятили протягом 5 годин. Осад, що утворився відфільтровували. Вихід продукту моно заміщення **3.55б** 1,31г (58 %). Фільтрат, очищали колонковою хроматографією, із очищеного розчину, розчинник удаляли в вакуум-випарювачі. Отримано 0,93 г (30%) сполуки **3.56б**, яка була ідентифікована, як продукт диприєднання.

5.9.6. Метилловий S-естер 4-[2-(1,4-бензохінон)-аміно]бензентіосульфоїкислоти (3.55 а)

Аналогічно методиці 5.8.2. до ізопропанольного розчину розчинну 1,5г (моль) метилового S-естеру 4-амінобензентіосульфоїкислоти та 0,79 г (0,007 моль) бензохінону отримали осад продукту монозаміщення **3.55а** 1,42г (38%) та диприєднання **3.56а** 0,87 г (22%).

5.9.7. Взаємодія броманілу з натрієвою сіллю 4-амінобензентіосульфоїкислоти.

До розчину 0,5 г (0,001моль) броманілу в 60 мл ацетонітрилу поступово при 20°C додавали 0,99г (0,004моль) натрієвої солі 4-аміно- бензентіосульфоїкислоти **3.7**. Реакційну масу нагрівали до температури кипіння розчинника та витримували 3

доби. З гарячої реакційної маси відфільтровували осад, що випадав, охолоджували, з подальшим виділенням продукту. Хід реакції контролювали за ТШХ. Вихід продукту **3.58б** 0,43г (58%).

5.9.7. Взаємодія броманілу з натрієвою сіллю 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти.

До розчину 0,5 г (0,001моль) броманілу в 60 мл ацетонітрилу поступово при кімнатній температурі додавали 1,19 г (0,004 моль) натрієвої солі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Реакційну масу нагріваємо до кипіння розчинника та витримуємо протягом 3 діб. З гарячої реакційної маси відфільтровуємо осад, що випав і охолоджуємо, з подальшим виділенням цільового продукту. Хід реакції контролюємо за ТШХ. Вихід продукту **3.58а** 0,52г (62%).

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі показано синтетичну та практичну цінність синтезованих алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот 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 *n*- і *o*-сульфохлоридів. Запропоновано методики синтезу нових солей 4-ациламінометилбензен- та 4-амінометилбензентіосульфокислот для отримання на їх основі алкілових та гетероциклічних тіосульфоестерів. Опрацьовано різні шляхи одержання алкілових естерів 4-амінометилбензентіосульфокислоти: деацилюванням алкілових естерів 4-ацетиламінометилбензен-тіосульфокислоти, деацилюванням натрій 4-{{(метоксикарбоніл)аміно]метил}-бензентіосульфонату, конденсацією його з бензальдегідом, алкілюванням продукту і наступним кислотним гідролізом.
2. Запропоновано підхід до синтезу перспективних нітрогеновмісних гетероциклічних тіосульфоестерів гетерилуванням солей ароматичних та гетероциклічних тіосульфокислот хіназоліновими та хінолінзаміщеними галогеновмісними похідними.
3. Досліджено шляхи одержання естерів тіосульфокислот 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 тіосульфокислот і на їх основі тіосульфоестерів не є придатним для обраних піримідинів.
4. Вперше отримано тіосульфоестери з піримідиновим фрагментом зі сторони тіольного сульфуру алкілюванням солей тіосульфокислот 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 тіосульфокислот 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 тіосульфокислоти та алкілові і гетероциклічні тіосульфоестери.
7. Досліджено нуклеофільне заміщення атомів галогенів солями тіосульфокислот в галогеновмісних похідних 1,4-бензо- і 1,4-нафтохінону та синтезовано моно і дизаміщені тіосульфонатні похідні. Проведено модифікацію алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти 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 антимікробні 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. E. Santos. Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera Pyralidae)./ E. Santos, F. Gonçalves, P.Prado, D. Sasaki, D. Lima, M.Macedo. // Int. J. Mol. Sci. . – 2012. – Vol. 13. – P. 15241-15251.
2. Hyeon Jin Kim. Electrochemically active cyclic disulfide-ended organic silane linkage for preparation of multi-biofunctional electrode surfaces ./Hyeon Jin Kim, Seung-Ryong Kwon, Kyuwon Kim // Electrochemistry Communications. - 2012. - Vol. 20 . – P. 52–55.
3. Y. K. Nakamura. S-Methyl Methanethiosulfonate, Bio-antimutagen in Homogenates of *Cruciferae* and *Liliaceae* Vegetables./Y. K. Nakamura, T. Matsuo, K. Shimoi, Y. Nakamura, and I. Tomita. // *Biosci. Biotech. Biochem.* - 1996.- 60 (9). 1439-1443.
4. Sotirova A. The importance of rhamnolipid-biosurfactant-induced changes in bacterial membrane lipids of *Bacillus subtilis* for the antimicrobial activity of thiosulfonates./ Sotirova A, Avramova T, Stoitsova S, Lazarkevich I, Lubenets V, Karpenko E, Galabova D. // *Curr. Microbiol.* 2012.- №65(5):534-541
5. Mochizuki E. Sulfur Components of Garlic and Garlic Preparations and their Biological Activities /E. Mochizuki, H. Nakazawa // *Foods & Food Ingredients Journal of Japan.* – 1995. – No.164. – P. 36-45.
6. Патент на винахід 77586. Україна. МПК7 А 01 N 29/08, 31/14, 33/06, 33/08, С07С 381/04. Застосування S-етил-4-амінобензентіосульфонату як біоциду для захисту нафтопродуктів, металів та обладнання / Швед О.В., Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Новіков В.П., Яріш М.Є. // № а 2005 04194 заяв. 04.05.2005; опублік. 15.12.2006. - Бюл. № 12.
7. Патент на винахід UA 67037 А. Україна. МПК 7 С07С381/00, С07С381/04. β-Гідроксилалкілові S-естеритіосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючий реагент солей тіосульфокислот / Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Новіков В.П. // № 2003054926; Заявл. 29.05.2003; Опубл. 15.06.2004.- Бюл. № 6.

8. Сопрунюк Н.Г. ЗАЩИТНЫЕ свойства тиолсульфонатов / Сопрунюк Н.Г., Яницкая Л.В., Лубенец В.И., Швед О.В. // Защита металлов. – 1996. – Т. 32, № 5. – С. 534-536
9. B. Reeves. Selective trapping of SNO-BSA and GSNO by benzenesulfinic acid sodium salt: mechanistic study of thiosulfonate formation and feasibility as a protein S-nitrosothiol detection strategy/ B. Reeves, J. Hilmer, L. Mellmann, M. Hartzheim, K. Poffenberger, K. Johnson, N. Joshi, D. Singel, P. Grieco.// Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54. – P.5707–5710
10. Trost B. M. Alpha-Sulphenylated Carbonyl Compounds in Organic Synthesis.// Trost B. M./ Chem. Rev.- 1978. - №78.- P. 363.
11. M. J. Peinado. Garlic derivative propyl propane thiosulfonate is effective against broiler enteropathogens in vivo./M. J. Peinado , R. Ruiz , A. Echavarri , and L. A. Rubio.// Poultry Science.- 2012.- Vol. 91.- P. 2148–2157
12. E. Block. Allium chemistry, structure, synthesis, natural occurrence in onion (allium, cepa), and reactions of 2,3-dimethyl-5,6-dithiabicyclo[2.1.1]hexene S-oxidens / E. Block, M. Thiruvazhi, P. Toscano [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1996. – Vol. 118. – P. 2790-2798.
13. Y. Nakamura. S-methyl methanethiosulfonate, a new antimutagenic compound isolated from Brassica oleracea L. var. Botrytis./ Y. Nakamura. T. Matsuo. K. Shimoi. Y. Nakamura. and I. Tomita. // BioI. Pharm. Bull. -1993.- Vol. 16. –P. 207-209
14. T. Noboru. Isolation and structures of hedathiosulfoniscasids A end B, novel thiosulfonic acids from the deep-sea urchin *Echinocardiumcordatum*/ Takada Noboru, Watanabe Nasami, SuenagaKijotake [et al.] // Tetrahedron lett. – 2001. – Vol. 42. – P. 6557-6560.
15. Iranpoor N. Rapid and highly chemoselective biomimetic oxidation of organosulfur compounds with tetrabutylammoniumperoxymonosulfate in the presence of manganese mesotetraphenylporphyrin and imidazole / N. Iranpoor, D. Mohajer, A.-R. Rezaeifard // Tetrahedron Lettes. – 2004. – V. 45. – P. 3811-3815.

16. Cai.M.T. CAN/I2-catalyzed chemoselective synthesis of thiosulfonates by oxidation of disulfides or thiols./ Cai M.T., Lv G.S., Chen J.X., Gao W.X., Ding J.C., Wu H.Y. // Chem. Lett.- 2010.- Vol. 39.-P.368–369.
17. N. Taniguchi. Copper-Catalyzed Synthesis of Thiosulfonates by Oxidative Coupling of Thiols with Sodium Sulfinates./N.Taniguchi//Eur.J.Org. Chem.-2014. -Juli 1.- P.5
18. Oae S. Oxidation of unsymmetrical disulfide and thiosulfonic S-esters with peroxyacids. Search for formation disulfoxide as an intermediate in the electrophilic S-ester / S. Oae, T. Takata, J. Kim // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1982. – V. 55.- № 8. – P. 2484-2494.
19. Лубенець В. І. Тіосульфонати на основі оксифеніл похідних / В. І. Лубенець, Д. Б. Баранович, В. П. Новіков // Укр. хім. ж. – 2001. – Т. 67.- № 11. – С. 45-48.
20. Oae S. Reaction of organic sulfur compounds with superoxide anion - III. Oxidation of organic sulfur compounds to sulfinic and sulfonic acids / S. Oae, T. Takata, J. Kim // Tetrahedron – 1981. – V. 37. – P. 37-44.
21. Oae S. Reaction of organic sulfur compounds with hyperoxide anion (O₂⁻). IV. Evidence for formation of peroxysulfur intermediates: Oxidation of sulfoxide, phosphines, and olefins with intermediary peroxysulfur species / S. Oae, T. Takata, J. Kim // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1981. – V. 54, № 9. – P. 2712-2723.
22. Haefeld W. Thiosulfonatbildung bei der Hydrolyse cyclischer α -Carbamoyl-Sulfoxide / W. Haefeld, M. Jalili // Liebigs Ann. Chem. – 1986. – No 10. – P. 1787-1795.
23. Y. Kawada. Correlation of the two torsional degrees of freedom about the bonds connecting the bridgehead carbons to the sulfur atom in bis-(9-triptycyl) sulfide / Y. Kawada, J. Ishikawa, H. Yamazaki [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1987. – V. 28, № 4. – P. 445-448.
24. Knapp Spencer. New Glycomimetics: Anomeric Sulfonates, Sulfenamides, and Sulfonamides./Knapp Spencer; Darout Etzer; Amorelli Benjamin.// Journal of Organic Chemistry.- 2006.- Vol.71.- №. 4.- P. 1380- 1389

25. Zefirov N. S. Thiosulfonates: synthesis, reactions and practical applications.// Zefirov N. S., Zyk N. S., Beloglazkina E. K. and Kutaeladze A. G. K./ *Sulfur Rep.*- 1993.- №14.- 223
26. Buckman J. Organic disulfides and related substances XXI.Sulfuryl chloride in the preparation of thiosulfonates from disulfides / J. Buckman, M. Ballass, L. Field // *J.Org. Chem.* – 1967. – V. 32, № 5. – P. 1626-1627.
27. Takata T. Selective oxidation of unsymmetrical thiosulfinic S-esters to the corresponding thiosulfonic S-esters with NaIO₄. / T. Takata, Y. Kim, S. Oae // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1981. – V. 54, № 5. – P. 1443-1447.
28. V. Marchan. Use of dimethyldioxirane for the oxidation of 1,2-dithiolan-3-ones to 1-oxides or 1,1-dioxides. Preparation of 3H-1,2-benzodithiol-3-one 1,1-dioxide (Beaucage sulfurizing reagent) / V. Marchan, M. Gibert, A. Messeguer [et al.] // *Synthesis.* – 1999. – № 1. – P.43-45.
29. Iranpoor N. Dinitrogen tetroxide impregnated activated charcoal (N₂O₄/charcoal): selective oxidation of sulfides to sulfoxides and disulfides to thiosulfonates / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A.-R. Pourali // *Letter.* – 2004. – No 2. – P. 347-349.
30. Iranpoor N. Dinitrogen tetroxide impregnated charcoal (N₂O₄/ Charcoal): Selective oxidation of thiols to disulfides or thiosulfonates / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A-R. Pourali // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 2006. – V. 181. – P. 473-479.
31. Machion P. An electrochemical preparation of methylmethanethiolsulfonate / P. Machion, V. Pardini, H. Viertler // *Synth.Comm.* – 1990. – V. 20, № 3. – P. 365-370.
32. Заявка 60-114584, Япония. Заявл. 25.11.83, № 58-222969, опубл. 21.06.85. МКИ С 25 И 3/00. Получение производных тиосульфоната / Сигеру Т., Чидео Т., Митио С., Икутака У., Ютака К. // *Химия: РЖ.* – 1986. – 18 Н 121 П.
33. Kiumars Bahrami. Synthesis of sulfonyl chlorides and thiosulfonates from H₂O₂–TiCl₄./ Kiumars Bahrami, Mohammad M. Khodaei , Donya Khaledian// *Tetrahedron Letters.*- 2012.-№ 53.-P. 354–358
34. Лубенець В. І. Тиосульфонати: синтез і властивості / В. І. Лубенець // *Укр. хім. ж.* – 2003. – Т. 69, № 8. – С. 114-122.

35. Bhattacharya A. Peroxy acid oxidation of alkyl phenyl disulfides / A. Bhattacharya, A. Hortmann // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43, № 13. – P. 2728-2730.
36. Freeman F. Formation of elusive vic-disulfoxides and OS-sulfenylsulfonates during the m-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) oxidation of alkyl aryl disulfides and their regioisomeric sulfinothioic acid S-esters / F. Freeman, C. Angeletakis // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50, № 6. – P. 793-798.
37. Weigand W. Sulfenato, tiosulfonato, and thiosulfonato transition metal complexes / W. Weigand, R. Wünsch // *Chem. Ber.* – 1996. – V. 129. – P. 1409-1419.
38. E. Perrone. Cyclic thiosulfonates and thiosulfonates from oxidation of the 2-thiacephem ring system. Synthesis of (5R)-penems by stereospecific SO₂ extrusion / E. Perrone, M. Alpegiani, A. Bedeschi, D. Borghi, F. Giudici, G. Flanceschi // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51, № 18. – P. 3413-3420.
39. Benassi R. Ab-initio MO study of the peracid oxidation of dimethyl thiosulfinate / R. Benassi, L. Fiandri, F. Taddei // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62, № 23. – P. 8018-8023.
40. Wang Y. Oxidation of symmetric disulfides with hydrogen peroxide catalyzed by methyltrioxorhenium (VII) / Y. Wang, J. Espenson // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65, № 1. – P. 104-107.
41. Palani N. Facile synthesis of symmetric thiosulfonates by oxidation of disulfide with oxone/MX (MX = KBr, KCl, NaBr and NaCl). / Palani Natarajan // *Tetrahedron Lett.* 2015. - Vol. 56, Issue 27, P. 4131–4134
42. Masayuki Kirihara. Oxidation of disulfides with electrophilic halogenating reagents: concise methods for preparation of thiosulfonates and sulfonylhalides. / Masayuki Kirihara, Sayuri Naito, Yuki Nishimura, Yuki Ishizuka, Toshiaki Iwai, Haruka Takeuchi, Tomomi Ogata, Honoka Hanai, Yukari Kinoshita, Mari Kishida, Kento Yamazaki, Takuya Noguchi, Shiro Yamashoji. // *Tetrahedron.* - 2014. - № 70. - P. 2464-2471
43. T. Xuan. Fast and efficient green synthesis of thiosulfonate S-esters by microwave-supported permanganate oxidation of symmetrical disulfides. / Thi Xuan, Thi Luua,

- Thao-Tran Thi Nguyena, Thach Ngoc Leb, Jens Spanget-Larsena and Fritz Duusa//*Journal of Sulfur Chemistry*. 2015.-Vol. 36, № 3, P.340–350
44. Bass S. W. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectral properties of alkyl disulfides, thiol-sulfonates and thiol-sulfonates / S. W. Bass, S. A. Evans // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45, №4. – P. 710-715.
 45. О. В. Лужецкая. Особенности окисления 1,2-дитиана / О. В. Лужецкая, Л. В. Вид, М. Е. Яриш, Л.С. Чуйко // *Укр. хим. журн.* – 1988. – Т. 54, № 11. – С. 1206-1209.
 46. Stachel Hans-Dietrich. Synthesis and Reactions of New Dithiopyrroles/Stachel Hans-Dietrich, Eckl Eduard, Immerz-Winkler Elisabeth, Kreiner Christine, Weigand Wolfgang, Robl Christian, Wuensch Ralph, Dick Stefan, Drescher Norbert.// *Helvetica Chimica Acta.*- 2002.- Vol.85, №. 12.- P.4453 – 4467
 47. Rendle Phillip. M. Glycodendriproteins: A Synthetic Glycoprotein Mimic Enzyme with Branched Sugar-Display Potently Inhibits Bacterial Aggregation/ Rendle Phillip M.; Seger Andreas; Rodrigues Joao; Oldham Neil J.; Bott Richard R.; Jones J. Bryan; Cowan Marjorie M.; Davis Benjamin G.// *Journal of the American Chemical Society.*- 2004.-Vol.126.- №15.- P. 4750 – 4751;
 48. Block, Eric. Synthesis, Properties, Oxidation, and Electrochemistry of 1,2-Dichalcogenins/ Block Eric; Birringer Marc; DeOrazio Russell; Fabian Juergen; Glass Richard S.; Guo Chuangxing; He Chunhong; Lorange Edward; Qian Quangsheng; Schroeder T. Benjamin; Shan Zhixing; et al.; // *Journal of the American Chemical Society.*- 2000.-Vol.122.- № 21.- P. 5052 – 5064
 49. Bonifácio V.D.B. Synthesis of thiosulfonate-bridged bromofluorene end-capping reagents./Bonifácio V.D.B.; Morgado J.; Scherf U. // *Synlett.*- 2010.- №9.-P. 1333–1336.
 50. Grainger Richard S. 2,7-Di-tert-butyl-naphtho[1,8-cd][1,2]dithiole 1,2-dioxides: Thermally Stable, Photochemically Active vic-Disulfoxides./Grainger Richard S., Patel Bhaven; Kariuki, Benson M. // *Angewandte Chemie, International Edition.*- 2009.- Vol.48.- № 26.- P. 4832 - 4835

51. Braverman Samue. Facile Syntheses of Allylic Allenethiosulfinates and -sulfonates, and of β -Iodo α,β -Unsaturated γ -Sultines./Braverman Samuel, Pechenick Tatiana, Sprecher Milon. // Journal of Organic Chemistry.- 2006.- Vol.71, № 5.- P. 2147 – 2150
52. F. Freeman. An ab initio molecular orbital study of the rearrangement of α -disulfoxide to thiosulfonate / F. Freeman, Ch. Angeletakis, W. Pietro, W. Hehre // J. Am. Chem. Soc. – 1982. – V. 104, № 5. – P. 1161-1165.
53. Kim Eun J. Distinctive Inhibition of O-GlcNAcase Isoforms by an -GlcNAcThiolsulfonate./ Kim Eun J., Amorelli Benjamin, Abdo Mohannad, Thomas Craig J.; Love Dona C.; Knapp Spencer; Hanover John A.// Journal of the American Chemical Society.- 2007.- Vol. 129, №. 48.- P. 14854 - 14855
54. Clark, V.Thiosulfonate preparation by the thiosulfinate/sulfinic acid reaction./ Clark V.; Cole E. R.// Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.- 1994.-№ 90.-P. 171.
55. Palumbo G. A facile way to thiosulfonic S-esters / G. Palumbo, R. Caputo // Synthesis. – 1981. – №11. – P. 888-889.
56. Caputo R. Structure and conformation of symmetric aryl thiosulphonic esters / R. Caputo, G. Palumbo // Gazz. Chim.Ital. – 1984.– № 114. – P. 421-430.
57. Chemla F. An easy and practical synthesis of symmetrical thiosulfonic S-esters / F. Chemla // Synlett. – 1998. – № 8. – P. 894-896.
58. By Iwata. Synthesis of aryl arenethiosulfonates from N,N – Di(arenesulfonyl)hydrazines: Reducion of Sylfonyl Chlorids with an Organic Reagent./By Iwata, Satoshi et al.//From Heteroatom Chemistry.- 2013.-Vol. 24.- №4.-P. 336-344
59. Chemla F. Reduction of Sulfonyl Halides with zinc powder: S-Methyl Methanethiosulfonate/ Chemla, F.; Karoyan// P. Org. Synth.- 2002.-№ 78.-S. 99
60. Liu, Y. Temperature-controlled selective reduction of arenesulfonyl chlorides promoted by samarium metal in DMF./Liu, Y.; Zhang, Y.// Tetrahedron Lett. – 2003.- Vol. 44.- P.4291.

61. Лубенец В. И. Синтез тиосульфонов – производных хинолина / В. И. Лубенец, Н. Е. Стадницкая, В. П. Новиков // *ЖорХ.* – 2000. – Т. 36, № 6. – С. 883-885.
62. Wardell J. Reactions of tetraphenylantimony mercaptides / J. Wardell, D. Grant // *J. Organomet. Chem.* – 1980. – V. 198. – P. 121-129.
63. Prasad V. Thiocyanation of alkylanilines. A simple and efficient synthesis of thiosulfonates containing 2-aminobenzothiazole / V. Prasad, A. Panapoulous, R. Rubin // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 4065-4068.
64. Парашин Ж. Д. Тиосульфонаты – производные бензимидазола / Ж. Д. Парашин, В. И. Лубенец, В. П. Новиков // *ЖОрХ.* – 1998. – Т. 34(2). – С. 280-284.
65. Löwe W. Reaktionen mit der chromon-3-sulfinsäure / W. Löwe, G. Eggersmann, A. Kennemann // *Arch. Pharm.* – 1984. – V. 317. – P. 15-21.
66. Е. М. Алов. Синтез и кислотно-основные свойства тиолов и сульфоновых кислот ряда дифенильных мостиковых соединений / Е. М. Алов, А. В. Никифоров, Э. С. Новиков [и др.] // *ЖОрХ.* – 1998. – Т. 34, № 8. – С. 1214-1218.
67. Zakharkin L. A new simple method for the production and some conversions of B-S bond-containing o- and m-carboranyl / L. Zakharkin, I. Pisareva // *Phosphorus Sulfur.* – 1984. – V. 20. – P. 357-370.
68. А.с. № 216701 СССР. Способ получения эфиров тиосульфокислот симметрического строения / Б. Г. Болдырев, Л. М. Гривнак (СССР) // *Б.И.*, 1968. – № 15.
69. Billard Thierry. A New Route to Thio- and Selenosulfonates from Disulfides and Diselenides. Application to the Synthesis of New Thio- and Selenoesters of Triflic Acid. / Billard Thierry; Langlois Bernard R.; Large Sylvie; Anker Daniel; Roidot Nathalie; Roure Philippe // *Journal of Organic Chemistry.* – 1996. – Vol. 61. – P. 7545 – 7550.
70. Kuligowski Carine. Approach toward the total synthesis of griseoviridin: formation of thioethynyl and thiovinyl ether-containing nine-membered lactones through a

- thioalkynylation-macrolactonization-hydrostannylation sequence./Kuligowski Carine; Bezenine-Lafollee Sophie; Chaume Gregory; MahuteauJacqueline; Barriere Jean-Claude; Bacque Eric; Pancrazi Ange; Ardisson Janick//Journal of Organic Chemistry.- 2002.- Vol.67, № 13.- P.4565 – 4568
71. K. Fujiki. New and facile synthesis of thiosulfonates from sulfinate/disulfide/J2 system / K. Fujiki, N. Tanifuji, Y. Sasaki, T. Yokoyama // Synthesis. – 2002. – № 3. – P. 343-348.
 72. Billard T. A new synthesis of thioesters and selenoesters of triflic acid under oxidative conditions / T. Billard, B. R. Langlois // J. Fluor. Chem. – 1997. – V. 84. – P. 63-64.
 73. Nobukazu Taniguchi. Oxidative Coupling of Dichalcogenides with Sodium Sulfinates via Copper-Catalyzed Cleavage of S-S and Se-Se Bonds./ Nobukazu Taniguchi.// J. Org. Chem. 2015.- 06 Jan.- P.24
 74. Alcaraz M.-L. Efficient Syntheses of AZD4407 via Thioether Formation by Nucleophilic Attack of Organometallic Species on Sulphur./ AlcarazM.-L.; Atkinson S.; Cornwall P.; Foster A. C.; Gill, D. M.;Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon R. A.; Noble A. J.; O’Beirne D.; Patel Z. M.; Perkins J.; Rowan P.; Sadler P.; Singleton J. T.; Tornos J.; Watts A. J.; Woodland I. A.// Org. Process Res. Dev.-2005.- №9.-P. 555–569
 75. Liang G. NBS-Promoted Sulfenylation of Sulfinates with Disulfides Leading to Unsymmetrical or Symmetrical Thiosulfonates./Liang G.; Liu M.; Chen J.; Ding J.; Gao W.; Wu H.// Chin, J. Chem.- 2012.-№ 30.- 1611–1616
 76. Liang G. Sc(OTf)₃-catalyzed synthesis of thiosulfonates in ionic liquid-water./Liang G.; Chen J.; Li W.; Chen J.; Wu H.// Tetrahedron Lett.-2012.-№ 53.-P. 6768–6770
 77. Заявка 60-114584, Япония. Заявл. 25.11.83, № 58-222969, опубл. 21.06.85. МКИ С 25 И 3/00. Получение производных тиосульфоната / Сигеру Т., Чидео Т., Митио С., Икутака У., Ютака К. // Химия: РЖ. – 1986. – 18 Н 121 П.

78. Gaigai Liang. Sc(OTf)₃-catalyzed synthesis of thiosulfonates in ionic liquid-water./ Gaigai Liang, Jing Chen, Jiali Chen, Wanmei Li, Jiuxi Chen, Huayue Wu // Tetrahedron Letters.- 2012.- №53.- P. 6768–6770
79. Vine M. Some observation concerning the S-nitroso and S-phenylsulphonyl derivatives of L-cysteine and glutathione / M. Vine // Tetrahedron Lett. – 1985. – V. 26, № 16. – P. 2013-2016.
80. Hart T. Thiolsulphonate derivatives of amino acids / T. Hart, M. Vine, N. Walden // Tetrahedron Lett. – 1985. – V. 26, № 32. – P. 3879-3882.
81. Freeman F. Effects of solvents on the reaction of 2,2-dimethylpropanesulfinyl chloride with activated zinc / F. Freeman, C. Angeletakis // Tetrahedron Lett. – 1982. – V. 23, № 5. – P. 491-494.
82. Fillmore Freeman. Preparation and spectral properties of symmetrical S-aryl arenesulfonothioates (thiosulfonates)./ Fillmore Freeman, Lisa G. Bartosik, Nghe Van Bui, Monica C. Keindland Eric L. Nelson.//Phosphorus and Sulfur, 1988.- Vol. 35.- P. 375-386
83. Block E. The chemistry of sulfines. A novel synthesis of α -chloroalkylalkane thiosulfonate esters / E. Block, A. Bazzi // Tetrahedron Lett. – 1982. – V. 23, № 44. – P. 4569-4572.
84. Schenk Wolfdieter A. Sulphur(IV) compounds as ligands. XX: Adduct formation and ring opening of thiirane-1-oxide with organotin halides. Crystal structure of [(4-FC₆H₄)₂SnC₁₂(C₂H₄SO)₂]./ Schenk Wolfdieter A., Khadra Almuettassem, Burschka Christian // Journal of Organometallic Chemistry.- 1994.- Vol. 468, № 1-2.- P. 75 - 86
85. Коваль И. В. Сульфенилхлориды в органическом синтезе / И. В. Коваль // Успехи химии. – 1995. – Т. 64, № 8. – С. 781-802.
86. I.V. Bodrikov. Oxidative Dimerization of Sulfenyl Chlorides into Thiosulfonates under the Action of Hexamethylphosphoramide./ I.V. Bodrikov, N.V. Nikitina, A.Yu. Subbotin // Doklady Akademii Nauk. – 2011.- Vol. 436, №1.- P. 54–57.

87. Markley L. Aminothiosulfonates / L. Markley, J. Dunbar // J. Org. Chem. – 1972. – V. 37, № 15. – P. 2512-2514.
88. Патент 3798254 США, МКИ C07c 145/00. Substituted S-dichloromethylorganothiosulfonates and their manufacture / Phillips Wandel G.// Химия: РЖ. – 1975. – 40 357
89. Back T. Reactions of sulfonhydrazides with benzeneseleninic acid, selenium halides, and sulfur halides. A convenient preparation of selenosulfonates and thiosulfonates / T. Back, S. Collins, V. Krishna // Can. J. Chem. – 1987. – V. 65, № 5. – P. 38-42.
90. Болдырев Б. Г. Исследование в области тиосульфокислот XXXIV. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с сульфенимидами / Б. Г. Болдырев, Т. К. Билозор // ЖОрХ. – 1987. – Т. 23, № 9. – С. 1878-1881.
91. Bandgar, B.P. Direct synthesis of thiosulfonic S-esters from sulfonic acids using cyanuric chloride under mild conditions. / Bandgar, B.P., Pandit, S.S. //J. Sulfur. Chem. -2004.-№ 25.-P. 347–350.
92. Baldwin Thomas O. Patent. US4879249 (1989)Linker compounds, linker-compound-ligands and linker-compound-receptors/ Baldwin Thomas O, Holzman Thomas F, Satos Paul S, Yein Frederick S Date of publication 07. 11. 1989; stated: 17.03.1986
93. Patent; Cyclohexenedioxothiochromanoyl derivatives Date of publication: 27.09.2002; stated: 22. 04. 1999, BASF Aktiengesellschaft ; US6440899; (2002); (B1) English
94. Patent; BASF Aktiengesellschaft ; US6326333; (2001); (B1) English
95. Sh. Chatani. Synthesis of C2-chiral bifunctionalised spin labels and their application to troponin C / Sh. Chatani, M. Nakamura, H. Akahane [et al.] // Chem. Commun. – 2005. – P. 1880-1882.
96. С.В. Васылюк. Взаимодействие цианурхлорида с алкантиосульфонатами / С.В. Васылюк, В.И Лубенец, Ю.И. Бычко, В.П.Новиков // ХГС. – 2008. – №1. – С. 132-133.

97. Davis, Benjamin G. Controlled site selective glycosylation of proteins by a combined site directed mutagenesis and chemical modification approach/Davis, Benjamin G.; Lloyd, Richard C.; Jones, J. Bryan// Journal of Organic Chemistry.- 1998.- Vol.63, №. 26.- P.9614 – 9615
98. Patent; Dime, David S.; Backx, Peter; Kimmeldirk, Klaus; EP966304; (2005); (B1) English
99. Bernardes, Goncalo J. L From Disulfide- to Thioether-Linked Glycoproteins/ Bernardes, Goncalo J. L.; Thompson, Sam; Chalker, Justin M.; Errey, James C.; El Oualid, Farid; Claridge, Timothy D. W.; Davis, Benjamin G.; Grayson, Elizabeth// J.; Angewandte Chemie, International Edition.- 2008.- Vol.47, №.12.- P. 2244 – 2247
100. Grayson Elizabeth J. Glycosyl Disulfides: Novel Glycosylating Reagents with Flexible Aglycon Alteration/ Grayson Elizabeth J.; Ward Sarah J.; Hall Alison L.; Rendle Phillip M.; Gamblin David P.; Batsanov Andrei S .; Davis Benjamin G. // Journal of Organic Chemistry.- 2005.- Vol. 70, № 24.- P. 9740 – 9754
101. Richard R Bott. Patent; WO2006/55437; (2006); (A2) English Synthesis and use of glycodendrimer reagents/ GENENCOR INTERNATIONAL, INC.; ISIS INNOVATION LTD; THE GOVERNING COUNCIL OF THE UNIVERSITY OF TORONTO // Richard R Bott, Benjamin G Davis, John Bryan Jones. Date of publication: 26. 05. 2006; Date of registration of the application: 14.11. 2005
102. Gamblin David P. Glycosyl phenylthiosulfonates (Glyco-PTS): novel reagents for glycoprotein synthesis//Gamblin, David P.; Garnier, Philippe; Ward, Sarah J.; Oldham, Neil J.; Fairbanks, Antony J.; Davis, BenjaminG.; Gamblin, David P.; Garnier, Philippe; Ward, Sarah J.; Oldham, Neil J.; Fairbanks, Antony J.; Davis, BenjaminG./Organic and Biomolecular Chemistry.- 2003.-Vol.1; №. 21,- P. 3642 – 3644
103. Chandra R. Organic disulfides and related substances. 46. Derivatives of 2-(benzylsulfinyl)ethathiol / R. Chandra, L. Field // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51, № 10. – P. 1844-1848.

104. Singh P. Organic disulfides and related substances. Cyclic di- and trisulfides based on 1,4-dithiols / P. Singh, L. Field // *Phosphorus Sulfur*. – 1988. – V. 39. – P. 61-71.
105. В. И. Лубенец. Синтез эфиров ацилтиосульфаниловых кислот / В. И. Лубенец, М. Е. Яриш, Л. В. Вид [и др.] // *ЖОрХ*. – 1987. – Т. 23, № 1. – С. 157-161.
106. Macke J. D. Sulfinic acids and related compounds. 19. Synthesis and properties of 1-propane-, 1-butane- and 1-pentanesulfinates terminally substituted with di- and trisulfide functions / J. D. Macke, L. Field. // *J. Org. Chem.* – 1988. – V. 53, № 2. – P. 396-402.
107. Н.Є. Стадницька. Синтез та біологічна активність S-алкіл(8-хінолін)тіосульфонатів / Н.Є. Стадницька, В. І. Лубенець, В. П. Новіков [та ін.] // *Фізіологічно активні речовини*. – 2000. – Т. 30, № 2. – С. 27-29.
108. В. И. Лубенец. Синтез и противомикробная активность эфиров 3,4-дизамещенных бензолтиосульфокислот / В. И. Лубенец, Д. Б. Баранович, А. Б. Лисица [и др.] // *Хим.-фарм.ж.* – 2000. – Т. 34, № 3. – С. 15-18.
109. Д. Б. Баранович. Вивчення залежності біологічної активності тіосульфонатів від кислотної і тіольної складової / Д. Б. Баранович, Н. Є. Стадницька, О. З. Комаровська [та ін.] // *Вісник ДУ “Львівська політехніка”. Хімія, технологія речовин та їх застосування*. – 2000. – № 395. – С. 96-99.
110. Баранович Д. Б. Синтез 3,4-дизаміщених S-алкілбензолтіосульфонатів і їх взаємодія з гідроксидом амонію / Д. Б. Баранович, В. І. Лубенець, В. П. Новіков // *Укр. хім. ж.* – 1999. – Т. 65, № 12. – С. 130-136.
111. Д. Б. Баранович. Синтез і біологічна активність S-алкілбензолтіосульфонатів / Д. Б. Баранович, О. З. Комаровська, В. І. Лубенець, В. П. Новіков // *Фізіологічно активні речовини*. – 2001. – № 2 (30). – С. 33-36.
112. В.І. Лубенець. Синтез та властивості S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти / В.І. Лубенець, С.В. Василюк, О.В. Гой, С.О. Бут, О.М. Чернега, В.П. Новіков // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2007. – Т. 5., вип. 3(19). – С. 56-63
113. Стадницкая Н.Е., Лубенец В.И., Новиков В.П. Синтез тиосульфонов — производных хинолина // *ЖОрХ*, - 2000. - Т. 36. - Вып. 6. - С. 883-885.

114. Парашин Ж.Д., Лубенець В.І. Синтез бензімідазольних ефірів тиосульфокислот // Вісник ДУ “ЛП”.- 1996.- № 298. – С. 45-46.
115. Schlz D. Neue Synthesemetoden, 9. 4-Methylbenzolphthiosulfonsäure-S-alkylester, exzellente α -thiolierungsmittel für cyclische ketone / D. Schlz // Liebigs Ann.Chem. – 1984. – № 2. – P. 259-263.
116. Синтез S-[2-(4-арилсульфоніл)етил]тиосульфонатів та їх гідроліз / В. І. Лубенець, Д. Б. Баранович, М. Є. Яріш [та ін.] // Укр. хім. ж. – 2001. –Т. 67, № 12. – С. 103-109.
117. Баранович Д. Б. Синтез S-[2-(4-аминобензолсульфонил)-этил]тиосульфонатов / Д. Б. Баранович, В. И. Лубенець, В. П. Новиков // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, Вып. 11. – С. 1932.
118. Пат. 63685 А Україна. Заміщені арилсульфонілетилові S-естери тиосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючі реагенти солей тиосульфокислот / Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Литвин Б.Л., Новіков В.П. // № 2003054921; Заявл. 29.05.2003; Опубл. 15.01.2004. - Бюл. № 1
119. Min Xia. Hypervalent Iodine in SynthesisXXII:A novel way for the preparation of unsymmetric S-aryl Thiosulfonates by the reaction of potassium Thiosulfonates with diaryliodonium salts./ Min Xia and Zhen-Chu Chen// Synthetic Communications.- 1997.- №27(8).-P. 1309-1313
120. Harmon P. Sulfinic acids and related compounds. 18. Synthesis and properties of derivatives of 2-mercaptoethanesulfinic acid / P. Harmon, L. Field // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51, № 26. – P. 5235-5240.
121. Баранович Д. Б. Синтез тиосульфонатов с функциональными группами в алифатической цепи эфирного фрагмента / Д. Б. Баранович, В. И. Лубенець, В. П. Новиков // ЖОрХ. – 2001. – Т. 37, № 7 – С. 1093-1094.
122. Болдырев Б. Исследования в области тиосульфокислот. XXXI. Арилазоарентиосульфонаты / Б. Болдырев, Л. Гривнак // ЖОрХ. – 1984. – Т. 20, № 2. – С. 362-369.

123. Лубенец В. И. Присоединение тиосульфокислот к эфирам акриловой кислоты / В. И. Лубенец, Ж. Д. Парацин, В. Т. Колесников // ЖОрХ. – 1997. –Т. 33, Вып. 3. – С. 472-473.
124. D. Barton. The invention of radical reactions. Part XVII. A decarboxylative sulphonylation of carboxylic acids / D. Barton, B. Lacher, B. Misterkiewicz, S. Zard // Tetrahedron. – 1988. – V. 44, № 4. – P. 1153-1158.
125. Freeman F. vic-Disulfoxides and OS-sulfenyl sulfinates / F. Freeman // Chem. Revs. – 1984. – V. 84, № 2. – P. 117-135.
126. Freeman F. H-NMR and C-NMR спектра of disulfides, thiosulfinates, thiosulfonates / F. Freeman, Ch. Angeltakis, T. Marichi // Org. Mag. Reson. – 1981. – V. 17, № 1. – P. 53-56.
127. Caputo R. Thiosulfonic S-esters. 5. Mechanistic aspects of the reaction with chlorotrimethylsilane and sodium iodide / R. Caputo, C. Ferreri, J. Palumbo // Tetrahedron. – 1986. – V. 42, № 19. – P. 5377-5383.
128. Болдырев Б. Г. О тиоарилирующих свойствах эфиров тиосульфокислот / Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова // Журн. орг. хим. – 1975. – Т. 11, № 2. – С. 455-456
129. M. Cypryk. Structure and Reactivity of Thiosulfonic Acids and Their Anions: A Theoretical Study/ M. Cypryk, G. Krasiński, M. Mikołajczyk. // Heteroatom Chemistry. - 2012. - Vol. 23 . – P. 329–339
130. S. E. Hagen. Synthesis of 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones as HIV-1 protease inhibitors: the profound effect of polarity on antiviral activity / S. E. Hagen, J. V. N. V. Prasad, F. E. Boyer, J. M. Domagala // J. Med. Chem. – 1997. – V. 40, №23 (7). – P. 3707-3711.
131. Kutateladze T. G. A facile synthesis of tetramethyl thiophene-tetracarboxylate: reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate with potassium p-toluenethiosulfonate / T. G. Kutateladze, J. L. Kice // J.Org.Chem. – 1992. – V. 57. – P. 5270-5271.
132. P. Römboke. Gold (I) thiosulfonate complexes / P. Römboke, A. Schier, F. Wiesbrock, H. Schmidbaur // Inorganica Chim. Acta. – 2003. – V. 347. – P. 123-128.

133. B. Tait. 4-Hydroxy-5,6-dihydropyrones. 2. Potent non-peptide inhibitors of HIV protease / B. Tait, S. Hager, J. Domagala [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40, № 23. – P. 3781-3792.
134. M. Nawata. Improved method for measurement of rhodanese activity using methanetiosulfonate as sulfur donor substrate and its application to human serum / M. Nawata, T. Yagi, K. Kawanabe, S. Tanabe // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – V. 39, № 12. – P. 3279-3282.
135. H. Tanaka. Generation and reaction of copper (I) hydride in the copper (I) chloride-tributyltin hydride-NMP system: synthesis of 3-noccephalosporin / H. Tanaka, Y. Yamaguchi, S. Sumida [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1999. – № 23 – P. 3463-3468.
136. Tanaka H. Synthesis of 3-alkenyl- Δ^3 -cephems via sequential reductive 1,2-elimination/addition/cyclization in an alkenyltin/copper(i) chloride/bpy system / H. Tanaka, Y. Tokumaru, S. Torii // *Synlett.* – 1999. – № 6. – P. 774-776.
137. T. Xuan. Molecular and vibrational structure of thiosulfonate S-esters./ Thi Xuan, ThiLuu, Fritz Duus, Jens Spanget-Larsen // *Journal of Molecular Structure* 1049 (2013) 165–171
138. Mihail L. Birsa. Thermal rearrangements of bis-allenylthiosulfonates. Synthesis of novel thienothiophene and thieno-oxathiine derivatives./ Mihail L. Birsa, Marina Cherkinsky and Samuel Braverman // *Tetrahedron Letters.*- 2002.-№43.-P. 9615–9619
139. C. Chatgililoglu. Chatgililoglu C. Electron spin resonance studies of radical formed during the termolysis and photolysis of sulphoxides and thiosuphonates / C. Chatgililoglu, B. Gilbert, M. Sexton // *J. Chem. Soc., Percin. Trans.* – 1980. – Part 2, № 7. – P. 1141-1150.
140. В. И. Лубенец. Синтез эфиров ацилтиосульфаниловых кислот / В. И. Лубенец, М. Е. Яриш, Л. В. Вид [и др.] // *ЖОрХ.* – 1987. – Т. 23, № 1. – С. 157-161.
141. Пат. 14985 Україна. Спосіб отримання алкілових S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти Лубенець В.І., Василюк С.В., Баранович Д.Б., Новіков В.П. / № u 200510507; Заявл. 31.10.05. Опубл. 15.06.2006. - Бюл. № 6.

142. Goddard-Borger E. D. The synthesis of various 1,6-disulfide-bridged D-hexopyranoses / E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick // *Aust. J. Chem.* – 2005. – Vol. 58. – P. 188-198.
143. Яриш М. Е. Физико-химические особенности нуклеофильных превращений тиолсульфонатов в процессах получения и применения их как биоцидных присадок: Дис. канд. хим. наук: 02.00.04 / Яриш Мария Евстахиевна. – Львов, 1986. – 185 с.
144. Kice J. Mechanism of the alkaline hydrolysis of aryl thiolulfonates and thiolulfonates / J. Kice, T. Rogers // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1974. – Vol. 96, № 26. – P. 8009-8015.
145. Nogami H. Thiamine derivatives of disulfide Type. XIII. Kinetic studies on the degradation of propyl propanethiolulfonate by hydroxyl ion / H. Nogami, J. Hasegawa, K. Aoki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1971. – V. 19, № 12. – P. 2442-2447.
146. Ж. Д. Парашин. Основний гідроліз S-алкіл-2-метоксикарбомойлбензімідазол-5-ілтїосульфо-натів / Ж. Д. Парашин, В. І. Лубенець, Г. М. Хоміцька, В. П. Новіков // *Вісник ДУ "Львівська політехніка". Хімія і технологія речовин та їх застосування.* – 1999. – № 361. – С. 84-86.
147. Кушко Г. М. К вопросу кинетики гидролиза арилэфиров аргентиосульфокислот / Г. М. Кушко, Б. Г. Болдырев, М. Е. Яриш // *Хим. сераорг. соед., содержащихся в нефтях и нефтепродуктах.* – 1972. – № 9. – С. 295-301.
148. Болдырев Б. Г. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот со спиртами / Б. Г. Болдырев, Л. В. Вид, С. А. Колесникова // *ЖОрХ.* – 1974. – Т. 10, № 2. – С. 406-407.
149. Болдырев Б. Г. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с аммиаком и алкоголями / Б. Г. Болдырев, Л. В. Вид, Л. Е. Колмакова // *ЖОрХ.* – 1967. – Т. 3, Вып. 9. – С. 1704-1705.
150. Болдырев Б. Г. Исследование в области тиосульфокислот. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с фенилитием и бутиллитием / Б. Г. Болдырев, Я. Й. Стояновская // *ЖОрХ.* – 1970. – Т. 6, № 2. – С. 332-334.

151. Kice J. Elimination reactions of alkanesulfenyl derivatives: effect of structure on reactivity in thioketone-forming eliminations of diarylmethyl thiosulfonates / J. Kice, L. Weclas // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50, № 1. – P. 32-39.
152. Rajca A. Synthesis of unsymmetrical disulfides with thiosulfonates immobilised on a polystyrene support / A. Rajca, M. Wiessler // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – Vol. 31, № 42. – P. 6075-6076.
153. Arakawa Y. Reaction of thio acid S-esters with p-toluenesulfonic acid: a facile synthesis of p-toluenethiosulfonic S-esters / Y. Arakawa, N. Ueyama, Y. Nitta // *Chem. Pharm. Bull.* – 1988. – Vol. 36, № 2. – P. 791-794.
154. Sanecki P. Kinetic investigations on the reaction of sulfinic acid and thiosulfonic acid ester with thiol / P. Sanecki, B. Fleszar // *Pol. J. Chem.* – 1982. – V. 56, № 10-12. – P. 1399-1408.
155. Boduszek B. Reaction of thiolate, sulfite, and cyanide ions with cyclic aryl thiosulfonates: dibenzo-[ce]-1,2-dithiine and naphtho-[1,8-cd]-1,2-dithiolo 1-dioxides / B. Boduszek, J. Kice // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47, № 17. – P. 3199-3207.
156. Healey R. Determination of thiole by titrimetric and chromatographic procedures based on reactions aromatic thiosulfonates / R. Healey, E. Cole // *Anal. Chim. Acta.* – 1982. – V. 140, № 1. – P. 143-151.
157. Victor Clarke. Thiosulfonate preparation by Thethiosulfinate/Sulfinic acid reaction./Victor Clarke and Edward R. Cole//*Phosphorus, Sulfur, and Silicon.*- 1994.- Vol. 90.- P. 171-173
158. Hoch M. Derivatives of S-sulfinopropanoic acid / M. Hoch, L. Field // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 2601-2603.
159. J. Carnevale. Determination of Thiols by Titrimetric and Chromatographic Procedures Based on Reactions with Aromatic Thiosulfonates./ J. Carnevale And K. Healey, E. R. Cole.//*Analytica Chimica Acta.*- 1982.-№140.-P.143-151
160. James T Mc Laughlin. Conformational changes in $\alpha 7$ acetylcholine receptors underlying allosteric modulation by divalent cations./ James T Mc Laughlin, Sean C Barron¹, Jennifer A See and Robert L Rosenberg.//*BMC Pharmacology.*- 2009.-№ 9.-P.1-13

161. Pascual JM. State-dependent accessibility and electrostatic potential in the channel of the acetylcholine receptor. Inferences from rates of reaction of thiosulfonates with substituted cysteines in the M2 segment of the alpha subunit. / Pascual JM, Karlin A // *J Gen Physiol.* - 1998. - № 111. - P. 717-39.
162. Claudio Coddou. Reactive Oxygen Species Potentiate the P2X2 Receptor Activity through Intracellular Cys430. / Claudio Coddou, Juan F. Codocedo, Shuo Li, Juan G. Lillo, Claudio Acuña-Castillo, Paulina Bull, Stanko S. Stojilkovic and J. Pablo Huidobro-Toro. // *The Journal of Neuroscience.* - 2009. - № 29(39). - P. 12284 - 12291
163. Chandra R. Organic disulfides and related substances. Derivatives of 2-(benzylsulfinyl)ethanethiol / R. Chandra, L. Field // *J. Org. Chem.* - 1986. - V. 51, № 10. - P. 1844-1848.
164. G. Capozzi. Silicon organosulphur chemistry. Part 2. Synthesis of unsymmetrical disulphides / G. Capozzi, A. Capperucci, A. Degl'Innocenti [et al.] // *Tetrahedron Lett.* - 1989. - V. 30, № 22. - P. 2995-2998.
165. G. Capozzi. Synthesis of disulphides and trisulphides via organosilicon compounds (8) / G. Capozzi, A. Capperucci, A. Degl'Innocenti [et al.] // *Gazz. Chim. Ital.* - 1990. - № 120. - P. 421-426.
166. Lazar J. Sulphenyl chlorides. XVI. The reaction of arylthiosulfonates with arylsulphenyl halides / J. Lazar, E. Vinkler // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* - 1980. - V. 105, № 3. - P. 171-174.
167. В. А. Волошинец. Изучение передачи цепи тиолсульфонатами / В. А. Волошинец, Л. С. Чуйко, Т. К. Билозор, Л. А. Виблова // *Высокомолекулярные соединения.* - 1991. - Т. 32, № 6. - С. 417-419.
168. Takeshi Sato. Use of thiosulfonate for the protection of thiol groups in peptide ligation by the thioester method. / Takeshi Sato and Saburo Aimoto // *Tetrahedron Letters.* - 2003. - № 44. - P. 8085-8087
169. Fujiki K. A new preparative method of thiocyanates by the solid state thiosulfonate/cyanide reaction / K. Fujiki, E. Yoshida // *Synth. Commun.* - 1999. - V. 29(19). - P. 3289-3294.

170. Болдырев Б. Г. Исследования в области тиосульфокислот XXVII. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с аммиаком, гидразином и гуанидином / Б. Г. Болдырев, Л. Е. Колмакова // ЖОрХ. – 1969. – Т. 5, Вып. 9. – С. 1669-1672
171. Болдырев Б. Г. Исследование в области тиосульфокислот XXXIV. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с сульфенимидами / Б. Г. Болдырев, Т. К. Билозор // ЖОрХ. – 1987. – Т. 23, № 9. – С. 1878-1881.
172. Kice J. Reactivity of nucleophiles toward and the site of nucleophilic attack on phenyl benzenethiosulfinate / J. Kice, A. Chao-Chui // J. Org. Chem. – 1979. – V. 44, № 12. – P. 1918-1923.
173. Singh P. Organic disulfides and related substances. 48. Cyclic di- and trisulfides based on 1,4-dithiols / P. Singh, L. Field // Phosphorus Sulfur. – 1988. – V. 39. – P. 61-71.
174. Kice J. Elimination reactions of alkanesulfenyl derivatives: effect of structure on reactivity in thioketone-forming eliminations of diarylmethyl thiosulfonates / J. Kice, L. Weclas // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50, № 1. – P. 32-39.
175. Boduszek B. Reaction of methoxide ion dibenzo-[ce]-1,2-dithiin 1,1-dioxide: surprising behavior in the reaction of an aryl thiosulfonate with an alkoxide / B. Boduszek, J. Kice // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48, № 7. – P. 995-1000.
176. Schlz D. Neue Synthesemethoden, 9. 4-Methylbenzolphthiosulfonsäure-S-alkylester, exzellente α -thiolierungsmittel für cyclische ketone / D. Schlz // Liebigs Ann.Chem. – 1984. – № 2. – P. 259-263.
177. Б. Г. Болдырев. Исследование в области эфиров тиосульфокислот XXXIII. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с веществами, содержащими активную метиленовую группу / Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова, Я. Й. Стояновская, Т. К. Билозор // ЖОрХ. – 1984. – Т. 20, № 6. – С. 1276-1283.
178. Mitteilung K. Neue synthesesmethoden, 13. Mitt.: α -Alkylthiolierung von Arylalkylketonen / K. Mitteilung, D. Scholz // Monatsh.Chem. – 1984. – № 115. – S. 1121-1123.

179. Б. Г. Болдырев. Исследование в области тиосульфокислот XXXIII. О взаимодействии ариловых эфиров тиосульфокислот с карбанионами / Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова, Т. К. Билозор, В. И. Лубенец // *ЖОрХ.* – 1986. – Т. 22, № 10. – С. 2179-2199.
180. Ю. Е. Шапиро. Селективное образование S-метилового эфира бензолтиопиросульфоновой кислоты при взаимодействии серного ангидрида с S-метиловым эфиром бензолтиосульфоновой кислоты / Ю. Е. Шапиро, Н. Н. Андрущак, Ю. А. Москвичев [и др.] // *ЖОрХ.* – 1990. – Т. 26, № 3. – С. 635-638.
181. Armenio C. Serra. An interesting rearrangement of unsaturated sulphonate and thiosulphonate esters / Armenio C. Serra, C. Correa // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32, № 45. – P. 6653-6654.
182. Васин В. А. 1-Фенилтиотрицикло[4.1.0.02,7]гептан как синтон для синтеза производных норпинана и трицикло[4.1.0.02,7]гептана / В. А. Васин, В. В. Разин, С. Г. Кострюков // *Журн. орг. хим.* – 1996. – Т. 32, № 11. – С. 1709-1718.
183. Kobayashi M. SH₂ Reaction of triethylgermyl radical with thiosulfonic S-esters and selenosulfonic Se-ester / M. Kobayashi, M. Kobayashi, M. Yoshida // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1985. – V. 58, № 2. – P. 473-476.
184. Васин В. А. Фотохимическое тиосульфониrowание трицикло[4.1.0.02,7]гептана / В. А. Васин, С. Г. Кострюков // *ЖОрХ.* – 1993. – Т. 29, № 7. – С. 1497-1498.
185. Васин В. А. О региоселективности сульфирования 1-метилтиотрицикло[4.1.0.02,7]гептана / В. А. Васин, С. Г. Кострюков, В. В. Разин // *ЖОрХ.* – 1999. – Т. 35, Вып. 11. – С. 1648-1652.
186. Oae S. Intervention of sulfinyl sulfone in the oxidation pathway of thiosulfonic S-ester to α -disulfone / S. Oae, T. Takata // *Chem. Lett.* – 1981. – № 7. – P. 845-848.
187. Robert-Banchereau E. Unsensitized photooxidation of sulfur compounds with molecular oxygen in solution / E. Robert-Banchereau, S. Lacombe, J. Llivier // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53, № 6. – P. 2087-2102.

188. Vorontsov A.V. Photocatalytic destruction of a thiosulfonate / A. V. Vorontsov, C. Charvy, C. Lion. // *Topics in Catalysis*. – 2005. – V.35. – P. 245-253.
189. Caputo R. Thiosulfonic S-esters. Mechanistic aspects of the reaction with chlorotrimethylsilane and sodium iodide / R. Caputo, C. Ferreri, J. Palumbo // *Tetrahedron*. – 1986. – V. 42, № 19. – P. 5377-5383.
190. H. W. Pinnick. Reductive coupling of aromatic sulfinic acid salts to disulfides^{1,2} / H. W. Pinnick, M. A. Reynolds, R. T. McDonald, W. D. Brewster // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45, № 6. – P. 930-932.
191. Oae S. Reduction of sulfonic acids and related organosulfur compounds with triphenylphosphine – iodine system / S. Oae, H. Togo // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1983. – V. 56, № 12. – P. 3802-3812.
192. S. Ozaki. Synthesis of cyclic sulfides by nickel complexes catalyzed electroreduction of unsaturated thioacetates and thiosulfonates / S. Ozaki, E. Matsui, T. Saiki [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – P. 8121-8124.
193. H. Tanaka. Generation and reaction of copper (I) hydride in the copper (I) chloride-tributyltin hydride-NMP system: synthesis of 3-noccephalosporin / H. Tanaka, Y. Yamaguchi, S. Sumida [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1999. – № 23 – P. 3463-3468.
194. Tanaka H. Synthesis of 3-alkenyl- Δ^3 -cephems via sequential reductive 1,2-elimination/addition/cyclization in an alkenyltin/copper(i) chloride/bpy system / H. Tanaka, Y. Tokumaru, S. Torii // *Synlett.* – 1999. – № 6. – P. 774-776.
195. О.В. Лужецька-Швед. Синтез біологічно активних полімерів з тіолсульфонатними фрагментами./ О.В. Лужецька-Швед., В.І. Лубенець, М.Є. Яріш, Л.С. Чуйко, В.П. Новіков, Ю.Я. Карлюк. // *Укр.хім. ж.* – 1999. - Т. 65, № 11. – С. 63-70.
196. Лубенець В.І. Антимікробні властивості біологічно активних полімерів з тіолсульфонатними фрагментами./Лубенець В.І., Швед О.В., Новіков В.П., Комаровська О.З., Кучеренко Л.О., Смірнов В.Ф., Толмачев Р.М. // *Фізіологічно активні речовини.* – Харків: НФАУ. – 1999. – Т. 68, № 2. – С. 101-106.

197. Novikov V. Inorganic, polymeric and hybrid colloidal carriers with multi-layer reactive shell./ Novikov V., Zaichenko A., Mitina N., Shevchuk O., Rayevska K., Lobaz V., Lubenetc V., Lastukhin Yu.// *Macromolecular Symposia*. – 2004. – V. 210.– P. 193-202.
198. Hayashi S. Studies on antitumor substances. IX. Chemical behaviors of thiosulfonate toward active methylene compound/Hayashi S, Furukawa M, Fujino Y, Matsukura H.// *Chem Pharm Bull (Tokyo)*.- 1969.- №17(3).-P.419-24.
199. Westley J. Mechanisms of sulfur transfer catalysis. Sulfhydryl-catalyzed transfer of thiosulfonate sulfur./Westley J, Heyse D.// *J Biol Chem*.- 1971.- №246(5).- 1468-74
200. Y. Nakamura. S-methyl methanethiosulfonate, a new antimutagenic compound isolated from *Brassica oleracea L. var. botrytis*./ Y. Nakamura. T. Matsuo. K. Shimoi. Y. Nakamura. and I. Tomita// *BioI. Pharm. Bull*. – 1993.-№16.-P. 207-209.
201. Yasushi K. S-Methyl Methanethiosulfonate, Bio-antimutagen in Homogenates of *Cruciferae* and *Liliaceae* Vegetables./ Yasushi K. Nakamura, Tomoaki Matsuo, Kayoko Shimoi, Yoshiyuki Nakamura,tand Isao Tomita// *Jpn J Cancer Res*.- 1997.- №88(1).-P.5-11.
202. Sugie S. Suppressive effects of S-methyl methanethiosulfonate on promotion stage of diethylnitrosamine-initiated and phenobarbital-promoted hepatocarcinogenesis model./ Sugie S, Okamoto K, Ohnishi M, Makita H, Kawamori T, Watanabe T, Tanaka T, Nakamura YK, Nakamura Y, Tomita I, Mori H./ *Jpn J Cancer Res*.- 1997.-№ 88.-P.5-11.
203. I. Petrikovics. Nano-intercalated rhodanese in cyanide antagonism /I. Petrikovics, Steven I. Baskin¹, Keith M. Beigel¹, Benjamin J. Schapiro, Gary A. Rockwood, Fnanda B. W. Manage, Marianna Budai, & Maria Szilasi.//*Nanotoxicology*.- 2010.- № 4(2).-P. 247–254
204. Petrikovics I. Cyanide antagonism with carrier erythrocytes and organic thiosulfonates/ Petrikovics I, Cannon EP, Mc Guinn WD, Pei L, Pu L, Lindner LE, Way JL// *Fundam Appl Toxicol*.- 1995.-№24(1).-P.86-93.

205. Jung H.J. Synthesis and Biological Activities of Alkyl Thiosulfi(o)nates/Jung H.J., Kyung K.H., Jung Y.S., Kyung S.H.// Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry.- 2008.-№51(3).-P.183-187.
206. M.J. Peinado. Garlic derivative PTS-O modulates intestinal microbiota composition and improves digestibility in growing broiler chickens/ M.J. Peinado, R. Ruiz, A. Echavarri, I. Aranda-Olmedo, L.A. Rubio//Animal Feed Science and Technology.- 2013.-№181.-P.87– 92
207. Kubec R. Allium discolouration: Precursors involved in onion pinking and garlic greening./ Kubec, R., Hrbacova, M., Musah, R. A., & Velisek, // Journal of Agricultural Food Chemistry.- 2004.- №52.-P. 5089–5094
208. Kubec R. Allium discolouration: The colour-forming potential of individual thiosulfinates and amino acids: Structural requirements for the colour-developing precursors./ Kubec, R., & Velisek, // Journal of Agricultural Food Chemistry.- 2007.- № 55.-P. 3491–3497.
209. Bai B. Mechanism of the greening colour formation of “Laba” garlic, a traditional homemade Chinese food product. / Bai B., Chen F., Wang Z., Liao, X., Zhao, G., & Hu, X. //Journal of Agricultural Food Chemistry.- 2005.- №53.-P. 7010–7013.
210. Wang D. 2-(1H-Pyrrolyl)carboxylic acids as pigment precursors in garlic greening./ Wang, D., Nanding, H., Han, N., Chen, F., & Zhao, G. // Journal of Agricultural Food Chemistry.- 2008.- №56(1).-P. 495–1500
211. Young Keum Shin. Cysteine reacts to form blue–green pigments with thiosulfinates obtained from garlic (*Allium sativum* L.)/ Young Keum Shin, Kyu Hang Kyung // Food Chemistry.- 2014.-№142.-P. 217–219
212. Imai S. Identification of two novel pigment precursors and a reddish-purple pigment involved in the blue–green discolouration of onion and garlic./ Imai, S., Akita, K., Tomotake, M., & Sawada, H. // Journal of Agricultural Food Chemistry.- 2006.-№ 54.-P. 843–847
213. Lee E. J. The chemical basis of green pigment formation (‘greening’) in crushed garlic (*Allium sativum* L.) cloves./ Lee E. J., Cho J. E., & Lee S. K.// Food Science Biotechnology.- 2006.-№ 15.-P. 838–843.

214. Lukes T. M. Pinking of onions during dehydration./ Lukes, T. M. // Food Technology.- 1959.-№13.-P. 391–393
215. Imai S. Model studies on precursor system generating blue pigment in onion and garlic./ Imai S., Akita K., Tomotake M., & Sawada H. // Journal of Agricultural Food Chemistry.- 2006.-№54.-P. 848–852.
216. Cesar Mendoza-Martínez. Antileishmanial activity of quinazoline derivatives: Synthesis, docking screens, molecular dynamic simulations and electrochemical studies/ Cesar Mendoza-Martínez, Norma Galindo-Sevilla, José Correa-Basurto, Victor Manuel, Ugalde-Saldivar, Rosa Georgina Rodríguez-Delgado, Jessica Hernández-Pineda, Cecilia Padierna-Mota, Marcos Flores-Alamo, Francisco Hernández-Luis// European Journal of Medicinal Chemistry.- 2015.-Vol. 92.- P. 314–331
217. Ornella Di Pietro. Multicomponent reaction-based synthesis and biological evaluation of tricyclic heterofusedquinolines with multi-trypanosomatid activity/ Ornella Di Pietro, Esther Vicente-García, Martin C. Taylor, Diana Berenguer, Elisabet Viayna, Anna Lanzoni, Irene Sola, Helena Sayago, Cristina Riera, Roser Fisa, M. Victòria Clos, Belén Pérez, John M. Kelly, Rodolfo Lavilla, Diego Muñoz-Torrero// European Journal of Medicinal Chemistry.- 2015.-Vol. 105.- P. 120-137
218. Ashok Kumar . Exploration of antimicrobial and antioxidant potential of newly synthesized 2,3-disubstituted quinazoline-4(3H)-ones / Ashok Kumar, Pratibha Sharma, Prerna Kumari, Bhagwan Lal Kalal // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.- 2011.- Vol.21, Issue 14.-P. 4353–4357
219. Rondla Rohini. Antimicrobial study of newly synthesized 6-substituted indolo[1,2-c]quinazolines /Rondla Rohini, P. Muralidhar Reddy, Kanne Shanker, Anren Hu, Vadde Ravinder // European Journal of Medicinal Chemistry.- 2010.-Vol. 45, Issue 3.- P. 1200-1205
220. Juan Carlos Coa. Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids/ Juan Carlos Coa, Wilson Castrillón, Wilson Cardona,

- Miguel Carda, Victoria Ospina, July Andrea Muñoz, Iván D. Vélez, Sara M. Robledo // *European Journal of Medicinal Chemistry*.- 2015.-Vol. 101.- P. 746-753
221. Long Zhang . Structure-activity study of quinazoline derivatives leading to the discovery of potent EGFR-T790M inhibitors/ Long Zhang, Yingying Yang, Haojie Zhou, QingmeiZheng, Yuhao Li, Shansong Zheng, Shuyong Zhao, Dong Chen, Chuanwen Fan// *European Journal of Medicinal Chemistry*.- 2015.-Vol.102.- P. 445–463
222. Siyuan Yin. Design, synthesis and biological activities of novel oxazolo[4,5-g]quinazolin-2(1H)-one derivatives as EGFR inhibitors/ Siyuan Yin, Liliang Zhou, Jinsheng Lin, LingjingXue, Can Zhang // *European Journal of Medicinal Chemistry*.- 2015.-Vol.101.- P. 462–475
223. Amer M. Alanazi. Design, synthesis and biological evaluation of some novel substituted quinazolines as antitumor agents/ Amer M. Alanazi, Alaa A.-M. Abdel-Aziz, Ibrahim A. Al-Suwaidan, Sami G. Abdel-Hamide, Taghreed Z. Shower, Adel S. El-Azab// *European Journal of Medicinal Chemistry*.- 2014.-Vol.79.-P. 446-454
224. Giorgi-Renault S.. Heterocyclic quinones XIII. Dimerization in the series of 5,8-quinazolinediones: Synthesis and anti tumor effects of bis(4-amino-5,8-quinazolinediones)/ Giorgi-Renault S., Renault J., Baron M., Gebel-Servolles, P., Delic, J., Cros S., Paoletti C., // *Chem. Pharm. Bull.*- 1988.- №36 (10).-P.3933-3947.
225. Є. О. Цапко. Дослідження гіпоглікемічної активності та гострої токсичності похідних (±)-камфорої кислоти з хіназолін-4-оновим фрагментом/ Є. О. Цапко, І. С. Гриценко, Л. М. Малоштан, І. О. Тимошина, К. М. Ситнік, Л. В. Яковлева, О. М. Шаповал // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*.- 2013.- № 3 (13).-С.106-108
226. Білий А. К. Дослідження цитотоксичності та протипухлинної активності похідних хіназоліну та йогок онденсованих аналогів. / Білий А. К., Коваленко С. І., Кацев А. М., Холодняк С. В., Федотова О. С. // *Запорожский медицинский журнал*.- 2012.- № 4 (73).-С. 60-64

227. Jian Lv .Synthesis and evaluation of amphiphilic cationic quinine-derived for antibacterial activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus./ Jian Lv, Yunbo Qian, Tingting Liu, Yongmei Wang //Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.-2007.-V. 17, Is. 15.- P. 4102-4106
228. Sandra Elisa Haas . Nanoencapsulation increases quinine antimalarial efficacy against Plasmodium berghei *in vivo*./ Sandra Elisa Haas, Clarissa Cassini Bettoni, Laura Kausburg de Oliveira, SílviaStanisçuaskiGuterres, Teresa Dalla Costa //Original Research Article International Journal of Antimicrobial Agents.- 2009.- Vol. 34, Issue 2.- P. 156-161
229. F. A. Santos . A Study of the Anti-pyretic Effect of Quinine, an Alkaloid Effective Against Cerebral Malaria, on Fever Induced by Bacterial Endotoxin and Yeast in Rats / F. A. Santos and V. S. N. Rao //Journal of Pharmacy and Pharmacology.- 1998.-№ 50(2).-P. 225-229
230. Akranth Marella. Quinoline: A versatile heterocyclic / Akranth Marella, Om PrakashTanwar, Rikta Saha, Mohammad Rahmat Ali, Sandeep Srivastava, Mymoona Akhter, Mohammad Shaquiquzzaman, Mohammad MumtazAlam Saudi //Pharmaceutical Journal.- 2013.-Vol.21, Issue 1.- P.1–12
231. Zhiyong Chena. Design, synthesis and biological evaluation of hydroxy- or methoxy-substituted 5-benzylidene(thio) barbiturates as novel tyrosinase inhibitors/ Zhiyong Chena, DachuanCaia, Dehai Moua, Qin Yanb, Yifeng Suna, Wenlong Pana, Yiqian Wanb, Huacan Songb, Wei Yib// Bioorganic & Medicinal Chemistry.- 2014.-Vol.22, Issue 13.- P. 3279–3284
232. О.М. Щербак. Перспективи застосування нових похідних піримідину при нозокоміальних інфекціях, викликаних грамнегативними мікроорганізмами/ О.М. Щербак, І.Д. Андреева, В.В. Казмірчук, П.С. Русак, О.В. Менкус// Ukrainian journal of surgery.- 2012.-№ 3 (18)
233. Щербак О. М. Перспективи вивчення протимікробної дії нових похідних 4Н-піридо[4',3':5,6]пірано-, [2,3-D]піримідину/ Щербак О. М.// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.- 2011.-Вып. № 2, Т.24.-С.116-118

234. V. Lubenets. The plant protection remedies of thiosulfonate type / V. Lubenets, S. Vasylyuk, D. Baranovych, O. Komarovska-Porokhnyavec, K. Rayevska, O. Zaichenko, V. Novikov // *Chemicals in Agriculture and Environment*. – 2007. – V. 8. – P. 163-167.
235. Nawrot Urzula. Aktywnosc przeciwwgrzybicza syntetycznych pochodnych allicyny — kontynuacja badan / Nawrot Urzula, Zaczynska Ewa, Czarny Anna, Lubenets Vira, Karpenko Elena // *Mikologia Lekarska*. - 2012. - №4 (19).- P. 143-146.
236. Lubenets Vira. Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure/ Lubenets Vira, Karpenko Olena, Ponomarenko Mykola, Zahoriy Gleb, Krychkovska Aelita, Novikov Volodymyr // *Chemistry & Chemical technology*. - 2013. - 119-124.
237. Б.Г. Болдирев О противомикробной активности алкилэфиров тиосульфокислот./ Б.Г. Болдирев, Б.С. Айзман, С.И. Зелепуха// *ДАН СССР*, 1958.-С. 924-927.
238. М.Д. Машковський Лекарственные средства: В 2т Т.2.-14-е изд., перераб., исп. и доп.-М.: ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Давидов.- 2001.- Т.2. - .286 с.
239. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии./ Вейганд-Хильгетаг. - М.: Химия, 1968. — 944 с.
240. Bergeim . Homosulfanilamides. / Bergeim, Frank H., Braker, William. // *J. Amer. Chem. Soc.* - 1944. – Vol. 66.- P.1459-1460.
241. Патент 2 573 077 Франция, МКИ С 07 D 235/28; А 61 К 31/47. Nouveaux derives thiosulfonates, leur procede de preparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant / Sebille Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франция). – № 8417286; Заявлен. 13.11.84; Опубл. 16.05.86 // *РЖХ*. 90138П.
242. Par M.M. Surl' action de l' hypochlorite de sodium, et du comeet de l' aleoolate de sodium, surl' amide hydrocinnamique/ Par M.M., R. A. Weerman et W. J. A. Jongkees// *Rec. Trav. chim. Paus Bass*. 1906.V.25P. 238-243
243. М.В.Рубцов. Синтетические химико-фармацевтические препараты./ М.В.Рубцов, А.Г. Байчиков. // Издательство «Медицина», Москва.-1971.С.115

244. Лубенец В. И. Алкиловые эфиры п-ацетибензиламинотио-сульфоокислоты / В.И. Лубенец, Б.Г. Болдирев // Вестник Львовского политехнического института.- 1983. - №171. С. 44-46.
245. Shiba S.A. Synthesis and antimicrobial activity of some bis-quinazoline derivatives./ Shiba S.A., el-Khamry A.A., Shaban M.E., at all. // Pharmacie.-1997.-V.52, № 3.-P.189-194
246. Farghaly A.M. Synthesis of aryl-2-substituted-4(3H)-quinazolines as potential antimicrobial agents./ Farghaly A.M., Mohsen A., Omar M.E. at all. // Farmaco.-1990.-V.45,№4.-P.431-438
247. Werbel L.M. Synthesis and antimalarial and antitumor effects of 2-Amino-4-(hydrazine and hydro[yamino)-6-[(aryl)thio]-quinazolines./ Werbel L.M., Degnan M.J. // J.Med.Chem.-1987.-V.30, №11.-P.2151-2154
248. Synghal N. Synthesis and antimalarial activity of some new quinazoline derivatives/ Synghal N., Gupta J.S., Bansal P.C. // J.Indian chem. Soc.-1984.-V.61, №8.- P.690-693.
249. Ward W.H. Kinetic characteristics of ICI D1694: a quinazoline antifolate which inhibits thymidylate synthase./ Ward W.H., Kimbell R., Jackman A.L. // Biochem Pharmacol.- 1992. - V.43,№9. - P.2029-2031
250. Matthews D.A. Crystal structure of Escherichia coli thymidylate synthase containing bound 5-fluoro-2-deoxyuridylate and 10-propargyl-5,8-dideazafolate./ Matthews D.A., Appelt K., Oatley S.J. // J.Mol.Biol.-1990.-V.214, №4.-P.923-936
251. Marsham P.R. Quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitors :heterocyclicbenzoyl ring modifications./ Marsham P.R., Hughes L.R., Jackman A.L. at all. // J.Med.Chem.-1991.V.34, №5.-1594-1605
252. Fujiwara N.. Quinazoline derivatives suppress nitric oxide production by macrophages through inhibition of NOS II gene expression./ Fujiwara N., Okado A., Seo H.G. at all. // FEBS Lett.-1996.-V395.№2-3.-P.299-303
253. L. Antipenko. Synthesis of New 2Thio[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline Derivatives and Its Antimicrobial Activity./ L. Antipenko, A.Karpenko, S. Kovalenko, A.

- Katsev, E. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov, A. Chekotilo // Chem. Pharm.Bull.- 2009.- Vol. 57, №. 6 -P. 580-585,
254. Волжина Я.Н. Сердечно-сосудистые хиназолиновые средства (обзор)/ Волжина Я.Н., Яхонтов Л.Н. // Хим.-фарм. журнал.-1987.-Т.16.-С.1175-1185
255. Коваленко С.І. «Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних хіназолону -4 та 4-амінохіназоліну » Дис..докт.фарм.наук.- Запоріжжя.- 2000.-С.389.
256. Niementowski St. Synthesen von Chinacolin Verbindungen / Niementowski St. // J.prakt.Chem.-1985.-Bd.51, № 2.-P.564-572.
257. M. F. Brown. Novel CCR1 antagonists with improved metabolic stability / M. F. Brown, M. Avery, W. H. Brissette [et al.] // Bioorg. med. chem. Lett. – 2004. – V. 14, № 9. – P. 2175-2179
258. Синяк Р.С. Синтез, превращения, физико- химические и биологические свойства N- и S- замещенных хиназолина: Дис..докт.фарм.наук.-Запорожье.- 1989.- 403.
259. C. J. Abraham. Catalytic, Enantioselective Bifunctional Inverse Electron Demand Hetero-Diels-Alder Reactions of Ketene Enolates and o-Benzoquinone Diimides / C. J. Abraham, D. H. Paull, M. T. Scerba [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – V. 128, № 41. – P. 13370-13371
260. Lodygin D. Induction of the Cdk inhibitor p21 by LY83583 inhibits tumor cell proliferation in a p53-independent manner / D. Lodygin, A. Menssen, H. Hermeking // J. Clin. Invest. – 2002. – V. 110. – P. 1717-1727.
261. В.І. Лубенець. Синтез та властивості S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрохіноксалін-6-тіосульфокислоти / В.І. Лубенець, С.В. Василюк, О.В. Гой, С.О. Бут, О.М. Чернега, В.П. Новіков // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5., вип. 3(19). – С. 56-63.
262. B. F. Abdel-Wahab. Pyrazole-3(4)-carbaldehyde: synthesis, reactions and biological activity./ B. F. Abdel-Wahab, R. E. Khidre, and A. A. Farahat // Arkivoc.- 2011.- Vol. 2011, № 1.- P. 196–245.

263. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. / Мельников Н.Н. // Москва: Химия, 1987. - 712 с.
264. Z. Cziaky. Synthesis and antimycotic activity of new 2-chloro-3-(2-nitro)ethyl- and (2-nitro)vinylquinolines. / Z. Cziaky, F. Korodi, L. Frank, and I. Czink // Heterocyclic Communications. - 1996. - Vol. 2, № 1. - P. 63-70.
265. Delgado J N / Text Book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 10 th ed. Lippincott Williams & Wilkins / Delgado J N, Remers W A. Wilson and Gisvold's // Text Book. - 1998. P. 235-252
266. A. M. Farghally. Synthesis of substituted quinoline-3-carbaldehyde (2,3-dihydrothiazol-2-ylidene) hydrazones of potential antimicrobial activity. / A. M. Farghally, N. S. Habib, A. A. B. Hazzaa, and O. A. El-Sayed. // Journal de Pharmacie de Belgique. - 1985. - Vol. 40, № 6. - P. 366-372.
267. Fournet A. Fournet A. 2-Substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs. / Fournet A, Barrios AA, Munoz V, Hocquemiller R, Cave A, Richomme P, Bruneton J // Antimicrob Agents Chemother. - 1993. - № 37. - P. 859.
268. Bekhit A.A. Tetrazolo[1,5-a]quinoline as a potential promising new scaffold for the synthesis of novel anti-inflammatory and antibacterial agents / Bekhit A.A., El-Sayed O.A., Aboulmagd E., Park J.Y. // Eur. J. Med. Chem. - 2004. - Vol. 39, № 3. - P. 249-255
269. R. Gupta. Synthesis and biological activities of some 2-chloro-6/8-substituted-3-(3-alkyl/aryl-5,6-dihydro-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-6-yl)quinolines. / R. Gupta, A. K. Gupta, S. Paul, and P. L. Kachroo // Indian Journal Of Chemistry B. - vol. 1998. - № 37. - P. 1211-1213.
270. Nicolaou, K.C. Synthesis of novel heterocycles related to the Dynemicin A ring skeleton / K.C. Nicolaou, J.L. Gross, M.A. Kerr // J. Heterocycl. Chem. 1996. - Vol. 33(3). - P. 735-746.
271. Bringmann G. The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products. / Bringmann G, Reichert Y, Kane V. // Tetrahedron. - 2004. - № 60. - P. 3539-3574.

272. H. L. Davis The role of antitumor antibiotics in current oncologic practice / H. L. Davis, D. D. Von Hoff, J. T. Henney, M. Rozenzweig // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1978. – V. 1, No 2. – P. 83-90.
273. Lown J. W. The mechanism of action of quinone antibiotics / J. W. Lown // *Mol. Cell Biochem.* – 1983. – V. 55(1). – P. 17-40.
274. M. A. Chirigos. Effect of streptonigrin (NSC-45383) and analogs on oncornavirus replication and DNA polymerase activity / M. A. Chirigos, J. W. Pearson, T. S. Papas [et al.] // *Cancer Chemother. Rep.* – 1973. – V. 57. – P. 305-309.
275. Пат.2573077 Франция, МКИ С 07 D 235/28; А 61 К 31/47. Nouveaux derives thiosulfonates, leur procede de preparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant: Пат.2573077 Франция, МКИ С 07 D 235/28; А 61К31/47/ Sebille Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франция); № 8417586; Заявл.13.11.84; Опубл.16.05.86; // РЖХим.1987.90 138П.
276. Стадницька Н.Є.. Синтез та біологічна активність S-алкіл-(8-хінолін)тіосульфонатів / Стадницька Н.Є., Лубенець В.І., Новіков В.П., Комаровська О.З., Вовк Н.І., Криворучко О.М. // *Фізіологічно активні речовини.* - 2000.- № 2(30).- С.27-30.
277. Bakr F. Abdel-Wahab. 2-Chloroquinoline-3-carbaldehyde II: Synthesis, Reactions, and Applications.// Bakr F. Abdel-Wahab and Rizk E. Khidre *Journal of Chemistry.*- 2013.-Vol. 13.-P. 13
278. Sohrab Ghaneaia. Synthesis and docking analysis of new 2-chloro-3-((2,2-dimethylhydrazono) methyl)quinoline derivatives as non-nucleoside human HIV-1 reverse transcriptase inhibitors/ Sohrab Ghaneaia, Hossein Eshghi, Jalil Lari and Mohammad Saadatmandzadeh // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.*- 2015.-№ 7(2).-P.428-433
279. Rajkumar U. Synthesis and antibacterial activities of α -hydroxyphosphonates and α -acetyloxyphosphonates derived from 2-chloroquinoline-3- carbaldehyde./Rajkumar U. Pokalwar, Rajkumar V. Hangarge, Prakash V. Maske and Murlidhar S. Shingare.// *ARKIVOC.*- 2006 (XI).-P.196-204

280. R. Subashini. Synthesis and free radical scavenging property of some quinoline derivatives./ R. Subashini, s. Mohana roopan, f. Nawaz khan // J. Chil. Chem. Soc.- 2010.- № 3.- С.317-319.
281. Носуленко І.С. «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*C*]хіназолін-6-іл)-тіо]оцтових кислот та їх похідних» Дис..канд.фарм.наук.-Львів, 20185.-267.
282. Швайка Ол.П. Основи синтезу лікарських речовин і їх напівпродуктів / Ол. П. Швайка. Навч. пос. – Донецьк.- 2004.- С.551
283. Капран Н. А. Респ. Межвед сб. Физиологически активные вещества. / Капран Н. А. и др.//Киев: Наукова думка; 1983.- Вып. 15. С. 45—48;
284. Cavell B. D. et al.// Chem. and Ind. 1976. № 13. P, 566—567
285. Sauers R. F. Pesticide Synthesis Through Rational Approaches/ Sauers R. F. et al.//Ed. by P. Magee. Washington.- 1984. -№ 21—2810.
286. Kreutzberger A. Herbicides .I. 2-(4-Nitroanilino)Pyrimidines./ Kreutzberger A. et al //Arch. Pharm.- 1982.- V. 315. № 1. P. 2—7.
287. Dianova L. Synthesis and Biological Activity of [7-Amino-S-Triazole[1,5-*c*]Pyrimidyl-5]-Thioacetic Acid Derivatives / Dianova L. N., Koksharova T. G., Volkova N. V. [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1992. – Vol. 26. – nb. 2. – P. 134-137.
288. Dianova L. N. Synthesis and Biological Activity of [7-Amino-S-Triazole[1,5-*c*]Pyrimidyl-5]-Thioacetic Acid Derivatives / Dianova L. N., Koksharova T. G., Volkova N. V. [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1992. – Vol. 26. – nb. 2. – P. 134-137.
289. Chern J. Studies on Quinazolines. 5. 2,3-Dihydroimidazo[1,2-*c*]quinazoline Derivatives: A Novel Class of Potent and Selective α 1-Adrenoceptor Antagonists and Antihypertensive Agents / Chern J., Tao P., Yen M. [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1993. – Vol. 36. – nb. 15. – P. 2196-2207.
290. H.Cerfontain. Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation./ H.Cerfontain //Interscience Publishers, New York.- 1968.-Ch.10, 137 et sed.

291. R.R.Herr. Synthesis of Compounds Related to Thymine. III. Chlorosulfonation of Uracil. / R.R.Herr, T.Enkoji and T.J. Bardos. //J.AM.Chem.Soc.-1956.-№78.-P.401
292. R.C.Elderfield. Synthesis of Potential Anticancer Agents.XI. Synthesis and Reactions of Derivatives of 6-Methyluracil-5-sulfonic./ R.C.Elderfield and R.N.Prasad // Acid.J.Org.Chem.-1961.-№26.- S.3863
293. N.M. Goloshchapov, A.Ya. Sigidin, E.S.Tsvetkova, I.L. Bilich, V.S.Reznik,N.G.Pashkurov, G.F.Zaika and A.A. Muslinkin, Fr. Demande, FR 2408348 (1979); Chem.Abs., 92, 41976.
294. M.Gilow. Synthesis and Reactions of Some 1,2,4-Pyrimido[4,5-e]thiadiazine 1,1-Dioxides./ M.Gilow and J.Jacobus. // J.Org.Chem. -1963.-№28.-C.1994.
295. Robert C. The Synthesis of Potential Anticancer Agents XI Synthesis and Reactions of Derivatives of 6Methyluracil-5- sulfonic Acid/ Robert C., Erderfield and Raj N. Prasad// Synthesis of Potential anticancer agents, XI.-1961.-S.3863-3867.
296. V. Khromov-Borisov and R.A.Karlinskaya, Zh. Obshch. Khim., 1954, 24 , 2212; Chem.Abs.,50,355.
297. Большаков Г.Ф. Ик-спектри і ренгенрграми гетероциклических соединений./ Большаков Г.Ф. и др.. // Л. «Химия», 1987р.
298. D. Pathak. Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities / D. Pathak, N. Siddiqui, B. Bhrigu, [et al.] // Pharm. Lett.– 2010.– V. 2, № 2.– P. 27–34.
299. Walia R. Benzimidazole derivarives – an overview / Walia R., Hedaitullah Md., Naaz S. F. [et al] // Int. J. Res. Pharm. Chem.– 2011.– V. 1, № 3.– P. 565–574.
300. Santosh P. C. Benzimidazole: a versatile chemical entity / Santosh P. C., Pandeya S. N., Pathak A. K. // Int. J. Res. Ayur. Pharm.– 2011.– V. 2, № 6.– P. 1726–1737.
301. B. Narasimhan . A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivativesю./ B. Narasimhan, D. Sharma// Med. Chem. Res. -2012.- №.21, 269.
302. S. Ersan. Studies on Analgesic and Anti-inflammatory Activities of 1-Dialkylaminomethyl-2-(p-substituted Phenyl)-5-substituted Benzimidazole Derivatives./ S. Ersan, S. Nacak, N. Noyanalpan, E.Yesilada.// Arzneim.-Forsch.-1997-№47.-S. 834

303. Erol D.D. Screening Analgesic and Antiinflammatory Activity of 6-Acyl-3-Piperidinomethyl - 2 (3H) - Benzoxazolone Derivatives./ Erol D.D., Demirdamar,R. // *IL –Farmaco.*- 1994.-№49 (10).-S. 663-666.
304. C. A. Grice. Identification of a Potent, Selective, and Orally Active Leukotriene A4 Hydrolase Inhibitor with Anti-Inflammatory Activity./ C. A. Grice, K. L. Tays, B. M. Savall, J. Wei, C. R. Butler, F. U. Axe, S. D. Bembenek, A. M. Fourie, P. J. Dunford, K. Lundeen, Coles, X. Xue, J. P. Riley, K. N. Williams, L. Karlsson, J. P. Edwards.// *J. Med. Chem.*- 2008.-№5.- 4150.
305. M. Mader. Imidazolyl benzimidazoles and imidazo[4,5-b]pyridines as potent p38a MAP kinase inhibitors with excellent in vivo antiinflammatory properties/M. Mader, A. de Dios, C. Shih, R. Bonjouklian, T. Li, W. White, B. de Uralde, C. Sánchez-Martinez, P. Miriamdel, J. Carlos, D. Eugenio, M. M. Luisa, D. Carmen, M. Carlos, H. Timothy, D. Robert, E. T. John, A. Chatterjee, P. Sehila, B-U Jaime, P. Leticia, B. Mario, M. Lorite, J. Enrique, Jr. C. R. Nevill, P. A. Lee, R. C. Schultz, J. A. Wolos, L. C. Li, R. M. Campbell, B. D. Anderson// *Bioorg. Med. Chem. Lett.*- 2008.-№18.-S.179
306. E. P. Jesudason. Synthesis, pharmacological screening, quantum chemical and in vitro permeability studies of N-Mannich bases of benzimidazoles through bovine cornea. / E. P. Jesudason, S. K. Sridhar, E. J. Padma Malar, P. Shanmugapandiyan, M. Inayathullah, V. Arul, D. Selvaraj, R. Jayakumar.// *Eur. J. Med. Chem.*- 2009.-№44.P. 2307
307. S. M. Sondhi. Anti-inflammatory, analgesic and antiamebic activity evaluation of pyrimido[1,6-a]benzimidazole derivatives synthesized by the reaction of ketoisothiocyanates with mono and diamines./S. M. Sondhi, S. Rajvanshi, M. Johar, N. Bharti, Azam A., A. K. Singh.// *Eur. J. Med. Chem.*- 2002.-№37.-S. 835
308. C. S. Achar Kavitha . In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives./ C. S. Achar Kavitha, M. Hosamani Kallappa, R. Seetharamareddy Harisha.// *Eur. J. Med. Chem.*- 2010.-№45.-S. 2048.
309. G. Monika. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 5-substituted-1-(phenylsulfonyl)-2-methylbenzimidazole derivatives as anti-inflammatory and

- analgesic agents.//G. Monika, S. Dhandeep, S. Sarbjot, S. Vikas, G. Punam.// Eur. J. Med. Chem.- 2010.-№45.-S. 2245
310. Y. Luo. Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as inhibitors of hepatitis B virus./ Y. Luo, J-P. Yao, L. Yang, C-L. Feng, W. Tang, G-F.Wang, J-P. Zuo, W. Lu.// Bioorg. Med. Chem.- 2010.-№18.-S. 5048
311. B.S. Reddy. Recent developments in sequence selective minor groove DNA effectors./B.S. Reddy, S.K.Sharma, J.W. Lown.// Curr. Med. Chem.- 2001.-№8.-S. 475
312. E. De Clercq. In search of effective anti-HHV-6 agents. /E. De Clercq, L. Naesens.// J. Clin. Virol. - 2006.-№37.-S. 82
313. J. Trofe. Maribavir: A Novel Antiviral Agent with Activity Against Cytomegalovirus./ J. Trofe, L. Pote, E. Wade.// Ann. Pharmacother.- 2008.- №42.- S.1447
314. J. Tojo. Anthelmintic activity of benzimidazoles against Gyrodactylus sp. infecting rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*./ J. Tojo, M. T. Santamarina, F. M. Ubeira, J. Estevez, M. L. Sanmartin.// Dis. aquat. Org.- 1992.-№12.-S. 185
315. R. Canete. Mebendazole in parasitic infections other than those caused by soil-transmitted helminths./ R. Canete, A.A. Escobedo, Trans. R.// Soc. Trop. Med. Hyg.- 2009.-№103.-S.437
316. M. A. Weidner-Well. ChemInform Abstract: Amidino Benzimidazole Inhibitors of Bacterial Two-Component Systems./ M. A. Weidner-Well, K. A. Ohemeng, V. N. Nguyen, S. Fraga-Spano, M. J. Macielag, H. M. Werblood, B. D. Foleno, G. C. Webb, J. F. Barret, D. J. Hlasta.// Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2001.-№11.-S.1545
317. R.W. Bürli. DNA Binding Ligands Targeting Drug-Resistant Gram-Positive Bacteria. Part I: Internal Benzimidazole Derivatives. /R.W. Bürli, D. Mc Minn, J. A. Kaizerman, W. Hu, Y. Ge, Q. Pack, V. Jiang, M. Gross, M. Garcia, R. Tanaka, H. E. Moser.// Bioorg. Med. Chem. Lett.- 2004.-№14.-1253-1257
318. K. G. Desai. Green route for the heterocyclization of 2-mercaptobenzimidazole into β - lactum segment derivatives containing –CONH– bridge with benzimidazole:

- Screening in vitro antimicrobial activity with various microorganisms./ K. G. Desai, K. R. Desai// *Bioorg. Med. Chem.* – 2006.- №14. S. - 8271
319. W. Huang. Design, Synthesis and Fungicidal Activities of New Strobilurin Derivatives./W. Huang, P.L. Zhao, C.L. Liu, Q. Chen, Z.M. Liu, G.F. Yang // *J. Agric. Food. Chem.*-2007.-№55.-S.3004
320. L. Hu. Optimization of the central linker of dicationic bis-benzimidazole anti-MRSA and anti-VRE agents./L. Hu, M. L. Kully, D. W. Boykin, N. Abood.// *Bioorg. Med. Chem. Lett.*- 2009.-№19.-S.3374
321. E.M. Muri. Anti-Helicobacter pylori agents /E.M. Muri, J.S.Williamson.// *Mini Rev. Med. Chem.*- 2004.-№4.-201
322. A.I. Sharara. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in Helicobacter pylori eradication./A.I. Sharara// *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*- 2005.-№3.-S. 863
323. D. Carcanague. Novel structures derived from 2-[[[(2-pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazole as anti-Helicobacter pylori agents, Part 2./D. Carcanague, Y. K. Shue, M. A. Wuonola, M. U. Nickelsen, C. Joubran, J. K. Abedi, J. T. Jones, C. Kühler.// *J. Med. Chem.*- 2002.- №45.-S. 4300
324. S. Bhattacharya. Medical implications of benzimidazole derivatives as drugs designed for targeting DNA and DNA associated processes./ S. Bhattacharya, P. Chaudhuri // *Curr Med Chem.*- 2008.-№15(18).-1762-77
325. A. Kamal. Synthesis of new benzimidazole linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates with efficient DNA-binding affinity and potent cytotoxicity./A. Kamal, P. P. Kumar, K. Sreekanth, B. N. Seshadri, P. Ramulu.// *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008.-№18.-S. 2594
326. V. S. Ramya. Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies /V. S. Ramya, M. H. Kallappa, S. K. Rangappa// *Eur. J. Med. Chem.*- 2010.- №45.-S. 1753-1759
327. C. Kus. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class./C. Kus, G. Ayhan-Kilcigil, S. Ozbey, F. B. Kaynak, M. Kaya, T. Coban, B. Can-Eke.// *Bioorg. Med. Chem.*- 2008.-№16.-S. 4294

328. R. Abonia. Synthesis of novel 1,2,5-trisubstituted benzimidazoles as potential antitumor agents./ R. Abonia, E. Cortés, B. Insuasty, J. Quiroga, M. Nogueras, J. Cobo.// *Eur. J. Med. Chem.* – 2011.-№46(9).-S.4062
329. M. Boiani. Imidazole and benzimidazole derivatives as chemotherapeutic agents./M. Boiani, M. Gonzalez.// *Mini Rev. in Med. Chem.*- 2005.-№5.-S. 409
330. H.M. Refaat. Synthesis and anticancer activity of some novel 2- substituted benzimidazole derivatives./ H.M. Refaat.// *Eur J Med Chem.*- 2010.- № 45(7).- S.2949
331. A.M. Youssef. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives against HepG2 Liver Cancer Cells./ A.M. Youssef, A. Malki, M.H. Badr, R.Y. Elbayaa, A.S. Sultan.// *Med Chem.*- 2012.- № 8(2).-S.151
332. J.M. Shin. 1-Arylsulfonyl-2-(Pyridylmethylsulfinyl) Benzimidazoles as New Proton Pump Inhibitor Prodrugs./ J.M. Shin, G. Sachs, Y.M. Cho, M. Garst.// *Molecules.* 2009.-№ 14.-S.5247
333. N. Bennamane. Synthesis of benzimidazol-2-thiones from dimedone : An unexpected cyclisation into a five-membered ring./ N. Bennamane, K. Zaïoua, Y. Akacem, R. Kaoua, Y. Bentarzi, S. Bakhta, B. N. Kolli, L. Uhab.// *Org. Commun.*- 2009.- № 2.-S. 49
334. J. Aljourani. Benzimidazole and its derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in 1M HCl solution ./ J. Aljourani, K. Raeissi, M. A. Golozar.// *Corros. Sci.*- 2009.- №5.- S.1836
335. O. L. Humenyuk. Inhibitor protection of steels in acid and neutral media by the derivatives of 2-mercaptobenzimidazole./ O. L. Humenyuk, O. I. Syza, O. M. Krasovs'kyi.// *Mater. Sci.* – 2007.- №43.-S.91
336. H. P. Narkhede. Solid supported synthesis of 2-mercaptobenzimidazole derivatives using microwaves./H. P. Narkhede, U. B. More, D. S. Dalal, P. P. Mahulikar// *J. Sci. Ind. Res.*- 2008.-№67.-S.374 .
337. Парашин Ж.Д. Присоединение тиосульфокислот к эфирам акриловой кислоты/ Парашин Ж.Д., Лубенец В.И., Колесников В.Т.// *Журн.орг.хим.*-1997.-Т.33.- Вып.3.-С.472-473.

338. Парашин Ж.Д. Структура і біологічна активність деяких тіосульфонатних похідних бензімідазолу./Ж.Д. Парашин, В.І. Лубенець, Г.М. Хоміцька, В.Р. Пацула, О.З.Комаровська-Порохнявець, Н.І. Москаленко, Ю.А. Копельців, В.П. Новіков.// Наук.зап.Терноп.нац.пед.ун-ту. Сер.: хімія. – 2010. –№ 17. – С. 31-35.
339. Парашин Ж.Д. Синтез та властивості тіосульфонатів похідних бензімідазолу: дис.. канд. наук з хім...: 02.00.03: захищена 31.10. 2000 : затв. / Парашин Жанна Дмитрівна.-Л., 2000.- с.-Бібліогр.:с.139-156.
340. Сьютер Ч. Химия органических соединений серы. Часть II Ароматические сульфокислоты./ Сьютер Ч.; Перевод с английского Н.А.Фукса Под.ред. проф. Н.Н.Мельникова. Москва.: издательство иностранной литературы, 1951. - 440с.
341. Synthesis and evaluation for diuretic activity of 1-substituted 6-chloro-5-sulfamylindolines./ E.J. Glamkowski and P.A. Reitano// J.Med.Chem.-1979.-№22.- S.-106-109
342. Т.Стадигов. О реакции сульхлорирования метилового эфира бензимидазолил карбаминовой кислоты./ Т.Стадигов, Д.В. Хакимова, Х.Р.Нуриддинов, Х.И.Арипов// Узб. Хым. Журнал.- 1999.-№ (5-6).- С40-42;
343. H.Cerfontain, Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation// Interscience Publishers.- 1968.-№10.-S137.
344. Болдырев Б.Г. Исследование в области тиосульфокислот. XXII. ИК-спектры и строение тиометаниловой, тиосульфаниловой и \square -пиридинтиосульфокислот, их солей и эфиров./ Болдырев Б.Г., Черненко Т.А., Слесарчук Л.П., Сенько А.В., Яриш М.Е // Журн. орг. хим. – 1968. – Т. 4, № 11. – С. 1953-1960.
345. В.І. Лубенець. Синтез та властивості S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіноксалін-6-тіосульфокислоти / В.І. Лубенець, С.В. Василюк, О.В. Гой, С.О. Бут, О.М. Чернега, В.П. Новіков // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2007. – Т. 5., вип. 3(19). – С. 56-63.

346. Парашин Ж.Д. Присоединение тиосульфокислот к эфирам акриловой кислоты/ Парашин Ж.Д., Лубенец В.И., Колесников В.Т.// Журн.орг.хим.-1997.-Т.33.- Вып.3.-С.472-473.
347. Лубенец В.И. Синтез тиосульфонов - производных хинолина / Лубенец В.И., Стадницкая Н.Е., Новиков В.П. // Журн. орг. хим.- 2000.- Т. 36.- № 6 .- С. 883-885.
348. A. Mital. Synthesis and Biological Evaluation of Naphthalene-1,4-dione Derivatives as Potent Antimycobacterial Agents./ A. Mital, V. S. Negi and U. Ramachandran // Medicinal Chemistry.-2008.№4, 492–497.
349. Колесников В. Т. Исследование в области 1,4-нафтохинона. II. Некоторые тио- и дитиопроизводные 1,4- нафтохинона/ Колесников В. Т., Болдырев Б.Г// Журн. орг. химии. – 1968. – С.267–271.
350. Brass K. Darstellung von sowie von sulfinsäuren salzen organischer basen Über polymerizationen und polymerizationskatalysatoren) / Brass K., Kohler L.// Ber. – 1922. – V. 55. – № 4. – P. 2543.
351. Колесников В. Т. Исследование в области 1,4-нафтохинона. II. Некоторые тио- и дитиопроизводные 1,4- нафтохинона / Колесников В. Т., Болдырев Б.Г // Журн. орг. химии. – 1968. – С.267–271
352. Чернилевская Г. С.Синтез дитиокарбамат-1,4-нафтохинонов / Чернилевская Г. С., Стадницкая Н.Е., Лубенец В. И., Новиков В.П. // ЖОрХ. – 1997. – Т. 33, № 12. – С. 778–779
353. Дисертація Стадницька
354. Manda K. Laccase-induced cross-coupling of 4-aminobenzoic acid with para-dihydroxylated compounds 2,5-dihydroxy-N-(2-hydroxyethyl)-benzamide and 2,5-dihydroxybenzoic acid methyl ester.// Manda K., Hammer E., Mikolasch A., Niedermyer T., Dec Jones A.D. Benesi A.J., Schauer F. and Bollag J. M.// Mol. Catal. B:Enzym. 2005.- 35, 86-92
355. Mikolasch A. Novel penicillins synthesized by biotransformation using laccase from *Trametes spec*/Mikolasch A., Niedermyer T. H.J., Lalk M., Witt S., Seefeldt S.,

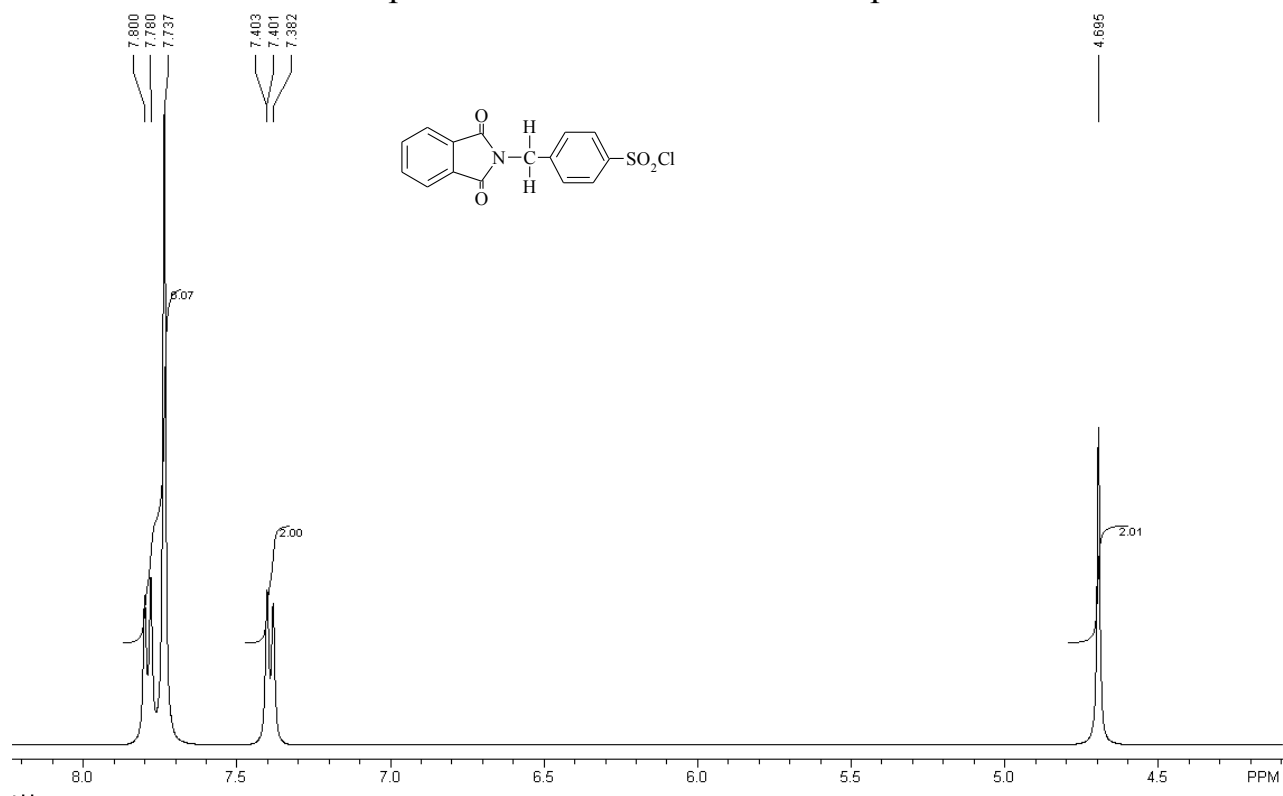
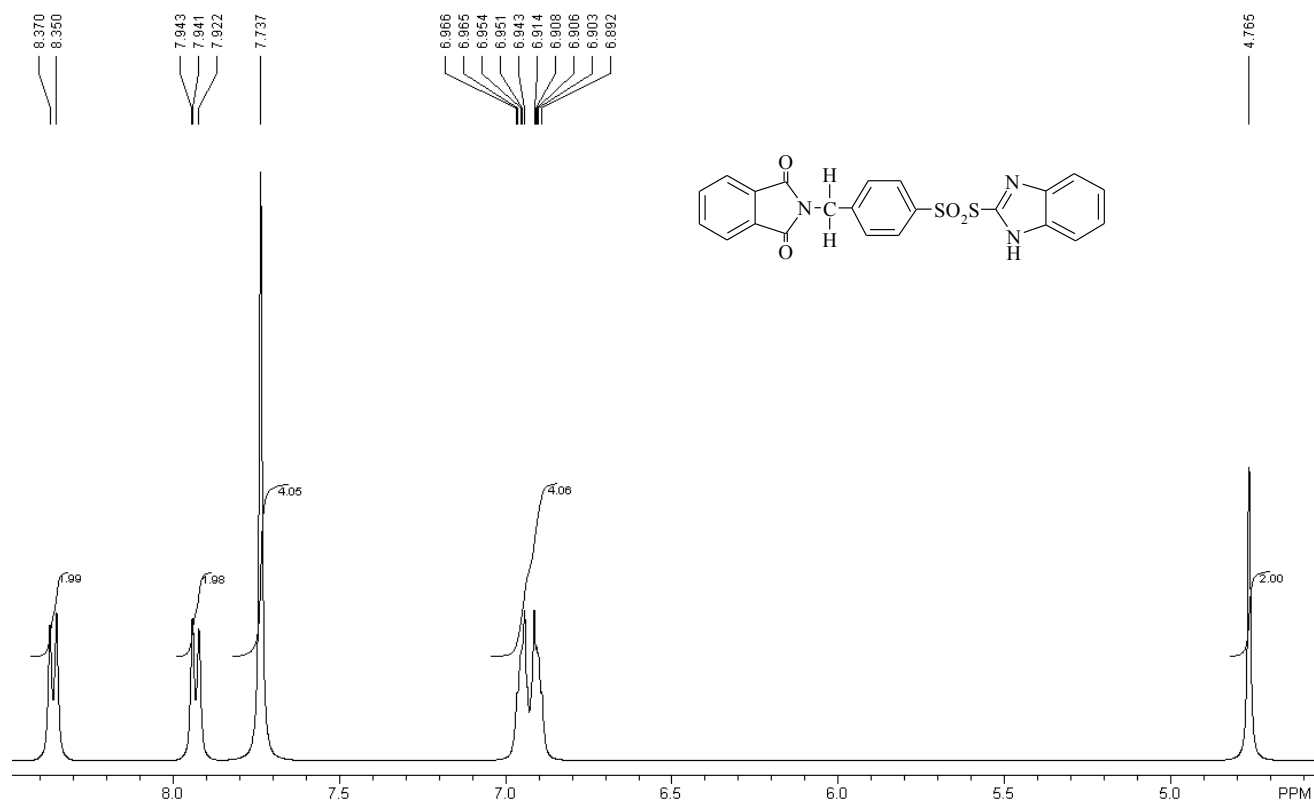
- Hammer E., Schauer F., GesellM., Hessel S., Julich , W.D. and Lindequist//
Chem.Pharm.Bull.- 2006.-№54.-S.632-638
356. Mikolasch A. Novel cephalosporins synthesized by amination of 2,5-dihydroxybenzoic acid derivatives using fungal laccases II. /Mikolasch A., Niedermyer T., Lalk M., Witt S.,Seefeldt S, Hammer E., Schauer F.,Salazar M, Hessel S., Julich, W.D. and Lindequist.// Chem. Pharm.Bull. U(2007) 54.412-416
357. Jonas U. Transformation of 2-hydroxydibenzofuran by laccases of the white rot fungi *Trametes versicolor* and *Pycnoporus cinnabarinus* and characterization of oligomerization products./ Jonas U., Hammer E., Schauer F. and Bollag J. M.// Biodegradation.- 1998.-№ 8.- 321-328
358. Баранович Д.Б. Синтез та властивості функціональних алілових і арилових естрів 1,1-діокситіолан-3- та арилтіосульфокислот : дисертація канд. хімічних наук : 02.00.03 - органічна хімія : захищена 23.09.02 : утвер. 11.12.02/Баранович Діана Богданівна; Нац.ун-т «Львів. політехніка». — Львів, 2002. — 171 с.
359. Till J.H. Crystal structure of the MuSK tyrosine kinase: insights into receptor autoregulation / J.H. Till, M. Becerra, A. Watty, Y. Lu, Y. Ma, T.A. Neubert, et al. // Structure. – 2002. – Vol. 10(9). – P.1187-1196.
360. Hubbard S.R. Protein tyrosine kinase structure and function / S.R. Hubbard, J.H. Till // Annu Rev Biochem. – 2000. – Vol. 69. – P. 373-398.
361. Henkemeyer M. Controls pathfinding of commissural axons in the mammalian central nervous system / M. Henkemeyer, D. Orioli, J.T. Henderson, T.M. Saxton, J. Roder, T. Pawson, et al. // Cell. – 1996. – Vol. 86(1). – P. 35-46.
362. Rongshi L. Morris Inhibition of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R) Tyrosine Kinase as a Novel Cancer Therapy Approach / L. Rongshi, A. Pourpak, W. Stephan // J Med Chem. – 2009. – Vol. 52(16). – P. 4981–5004.
363. Zhang X. New protein kinase inhibitors in breast cancer: afatinib and neratinib / X. Zhang, P.N. Munster // Expert Opin Pharmacother. – 2014. – Vol. 15. – P. 1277-1288.
364. Schenk P.W. Signal perception and transduction: the role of protein kinases / P.W.

- Schenk, B.E. Snarr-Jagalska // *Biochim Biophys Acta*. – 1999. – Vol. 14(49) – P.1-24.
365. Crowther J.R. *The ELISA Guidebook* / J.R. Crowther // Humana Press Inc., Totowa, New Jersey. – 2001. – 436 p.
366. Егоров А.М. Теория и практика иммуноферментного анализа / Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. // – М. : Высш. шк., 1991. – 288с.
367. Лубенець В.І. Перспективи створення нових лікарських засобів на основі тиосульфонатних субстанцій / Лубенець В.І., Баранович Д.Б., Стадницька Н.Є., Парашин Ж.Д., Гой О.В., Василюк С.В., Новіков В.П. // Матеріали IV научно-практ. семінара “Научные основы создания лекарственных средств”. – 2003. – Гурзуф. – С. 34-36.
368. Alexopoulos D. P2Y12 receptor inhibitors in acute coronary syndromes: from the research laboratory to the clinic and vice versa / Alexopoulos D. // *Cardiology*. – 2014. – 127, № 4. – P. 211-219.
369. Mac Donald J.A.. Structure-activity relationships for selected sulfur-rich antithrombotic compounds / Mac Donald J.A. Langler R.F. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – 273. – P. 421-424.
370. В.Ф. Марієвський. Вивчення процесів формування стійкості мікроорганізмів до дезінфекційних засобів з різних груп хімічних сполук / В.Ф. Марієвський, В.В Таран, Н.М. Кролевецька, Г.В. Матошко, В.П. Жалко-Титаренко. // Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби). – 2008. - № 2. – С. 13-17.
371. Лабинская А.С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / Лабинская А.С. // - М.: Медицина, 1972. - С. 84-93.
372. Б. Г. Болдырев. Противомикробная и физиологическая активность эфиров тиосульфокислот и возможные пути их практического использования в различных областях народного хозяйства / Б. Г. Болдырев, Т. К. Билозор, Р. И. Влязло [и др.] // Биоповреждения в промышленности. – Горький: ГГУ. – 1983. – С. 44-52.

373. Основи внутрішньої медицини. Том 1. / підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Вінниця: Нова Книга, 2009. – 640 с.: іл.
374. Вибрані питання внутрішніх хвороб. За редакц. Проф. В.І. Вдовиченка. – Львів, 2009. – 270 с.
375. Харіна А. В. Вступ до хіміотерапії вірусних інфекцій / А. В. Харіна, І. Г. Будзанівська, В. П. Поліщук; Київ. нац. ун-т ім. Т.Шевченка. - К. : Фітосоціоцентр, 2003. - 144 с.
376. E. Zaczynska. Resistance of human leukocytes to vesicular stomatitis virus infection as one of the innate antiviral immune activities; participation of cell subpopulations /, D. Duoe, M. Paprocka, Z. Bach-Olszewska// *Folia histochemica et cytobiologica*. – 2008. - Vol. 46, № 1. - P. 39-43.
377. Т. А. Глориозова. Тестирование компьютерной системы для предсказания биологической активности PASS на выборке новых химических соединений/ Т. А. Глориозова, Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, В. В. Поройков // *Хим.-фарм. журнал*. – 1998. – Т. 32, №12. – С. 32-39.
378. A. Lagunin. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics*. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747-748.
379. Friesner, R. A. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 1. Method and Assessment of Docking Accuracy/ Friesner R. A.; Banks J. L.; Murphy R. B.; Halgren T. A.; Klicic J. J.; Mainz D. T.; Repasky M. P.; Knoll E. H.; Shaw D. E.; Shelley M.; Perry J. K.; Francis P.; Shenkin P. S. // *J. Med. Chem.*-2004.-№47.-S. 1739-1749.

Додаток А

Спектри ПМР деяких синтезованих речовин

Рис.А.1 Спектр ПМР 4-фталімідометилбензенсульфохлориду **2.4**Рис.А.2 Спектр ПМР гетероциклічного S-естеру 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти **2.12**

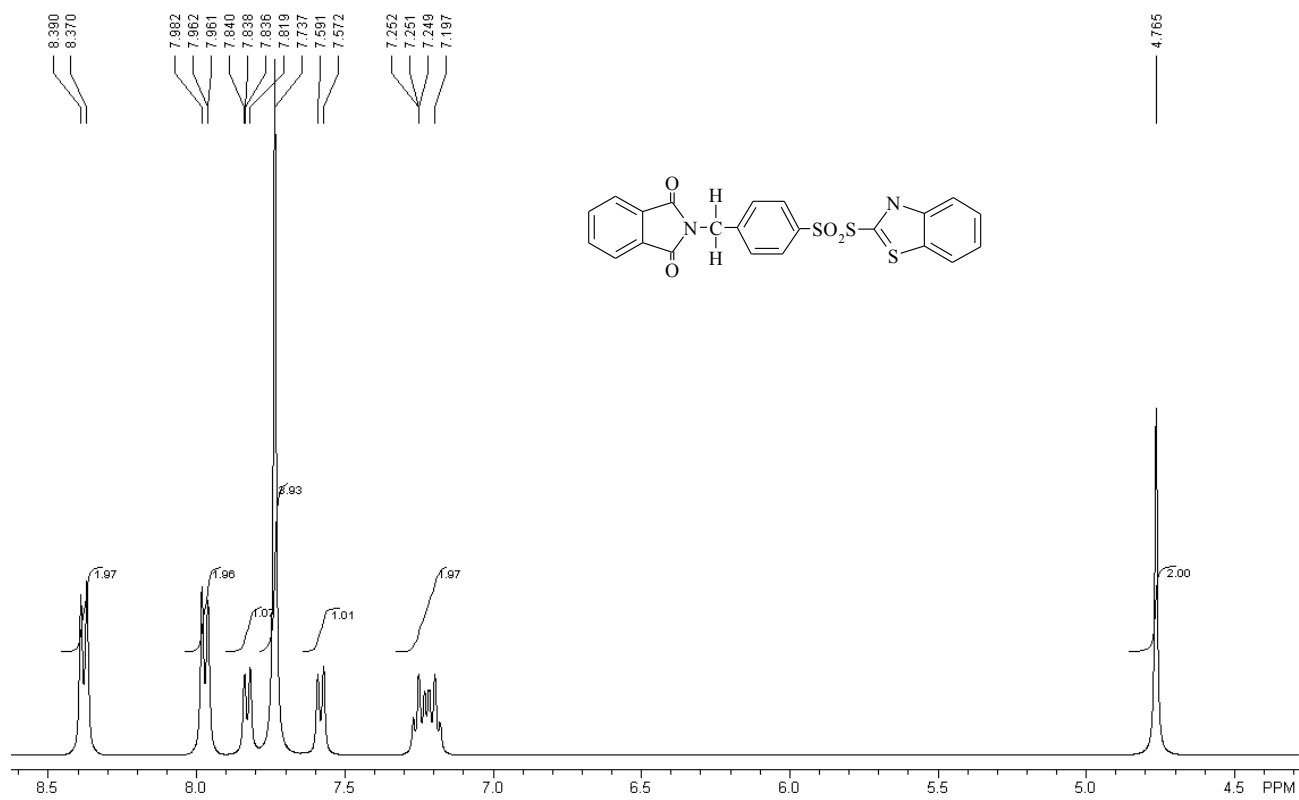


Рис. А.3 Спектр ПМР гетероциклического S-эстера 4-фталідометилбензентіосульфокислоти **2.11**

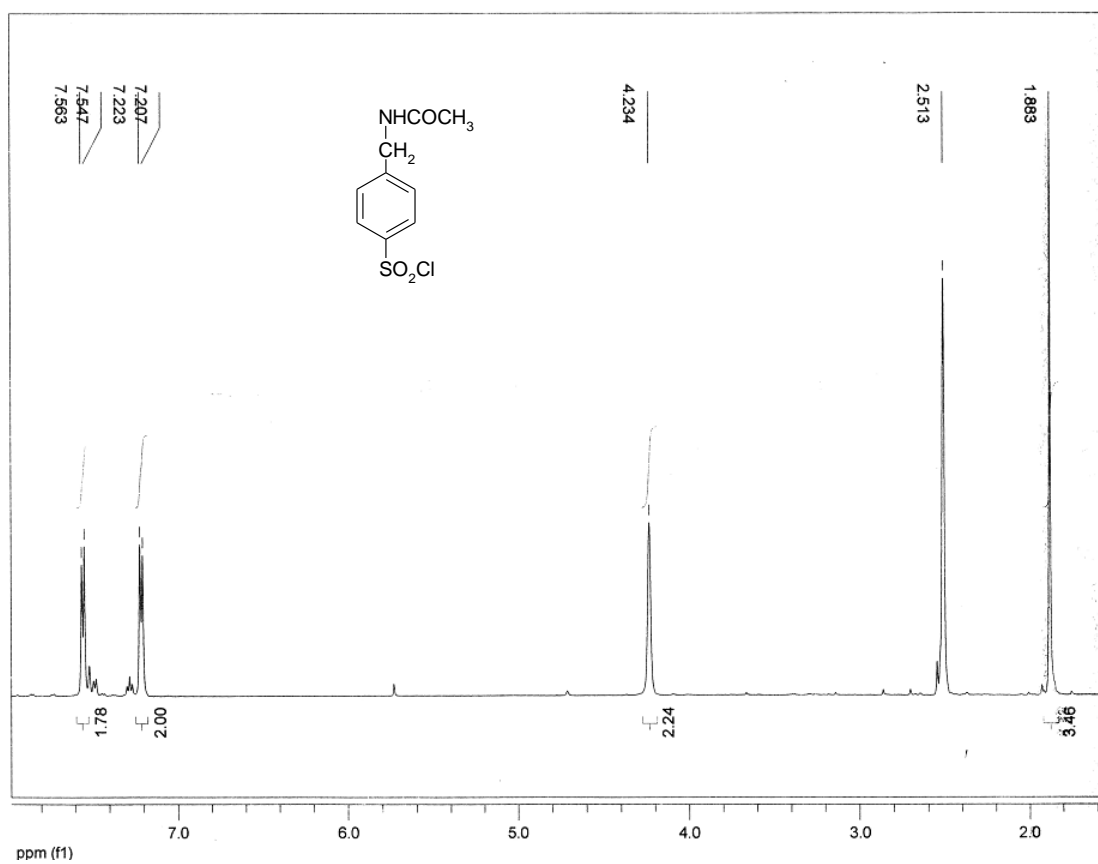


Рис. А.4 Спектр ПМР 4-ацетиламінометилбензенсульфохлориду **2.20**

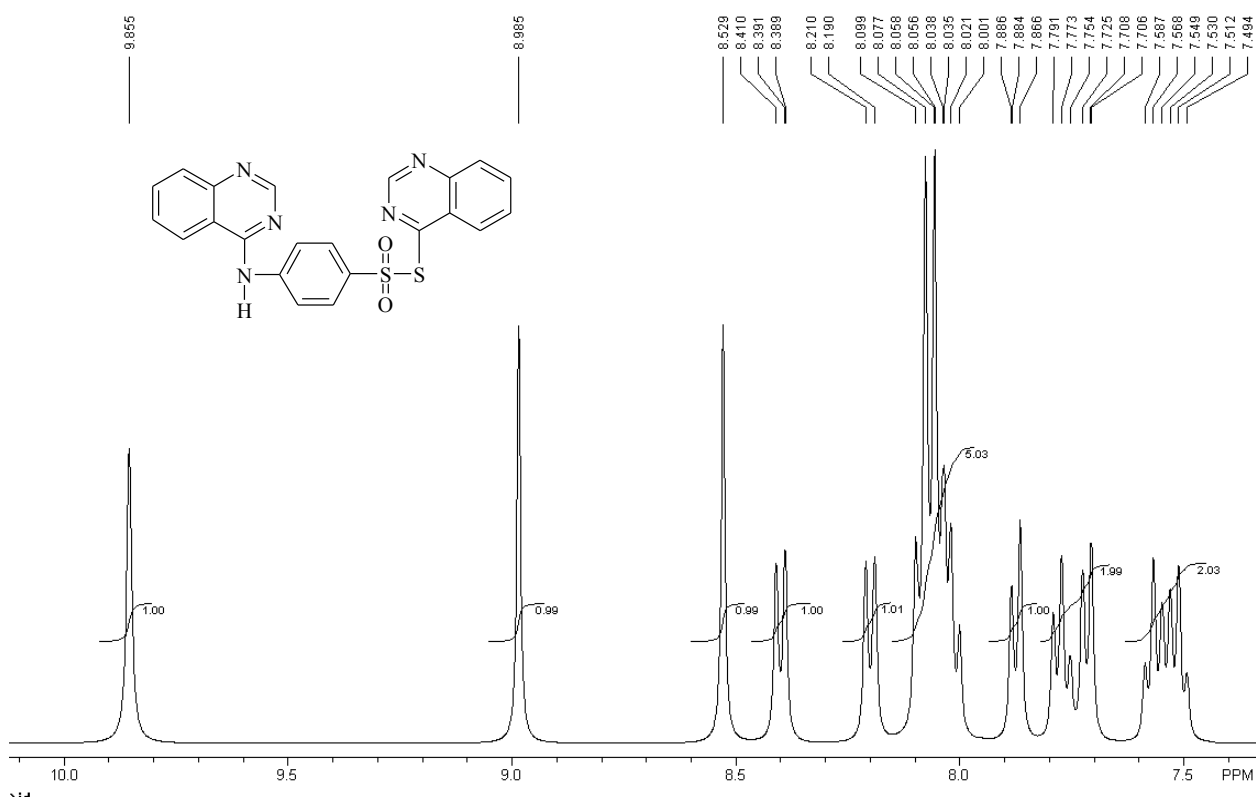


Рис. А.5 Спектр ПМР сполуки 3.6 ε

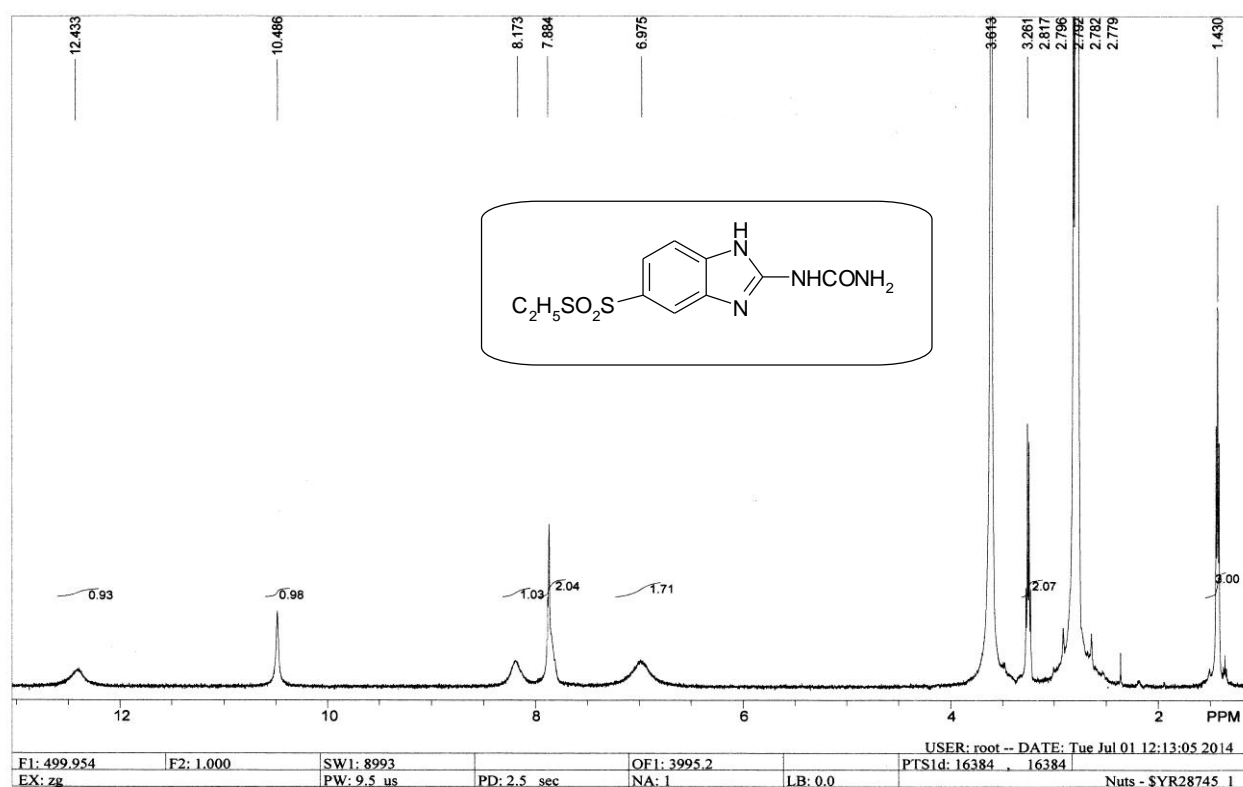


Рис. А.6 Спектр ПМР сполуки 3.48 б

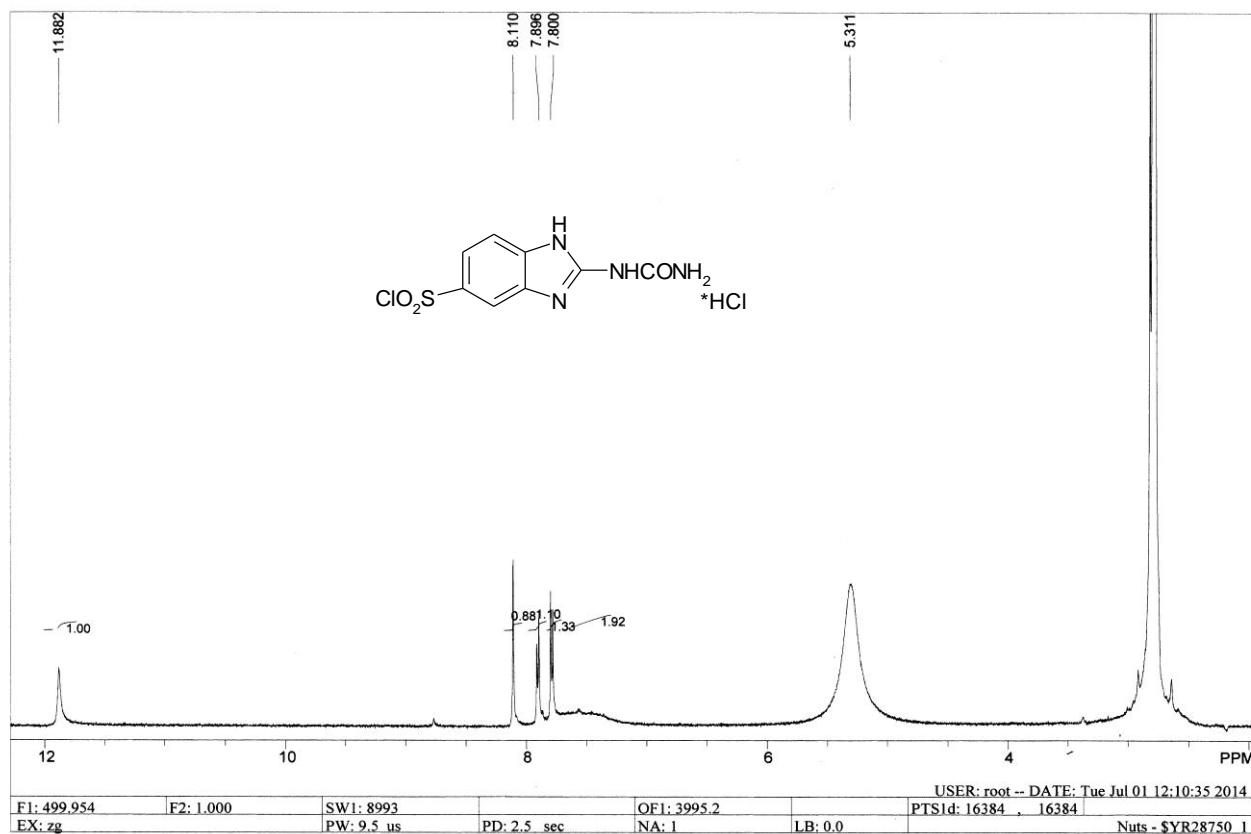
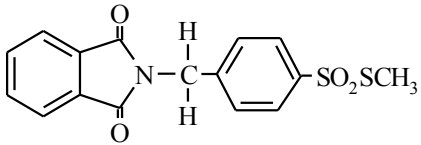
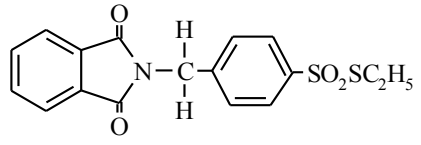
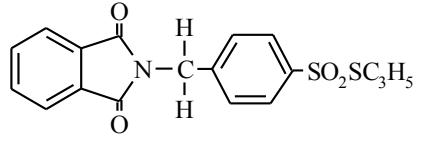
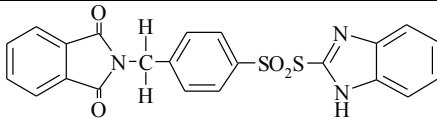
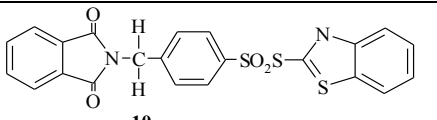
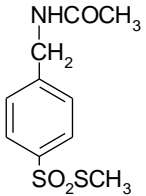
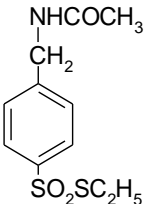


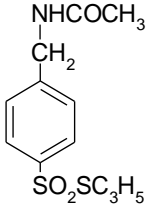
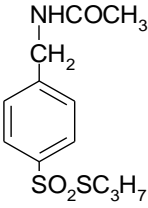
Рис. А.7 Спектр ПМР 2-карбамоїламінобензімідазол-5-сульфохлориду **3.45**

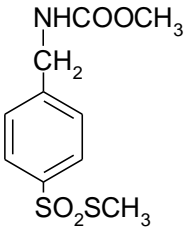
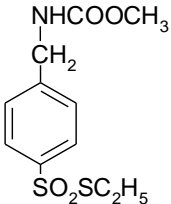
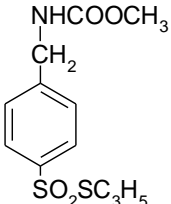
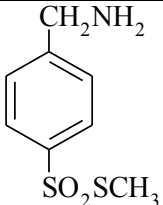
Додаток Б

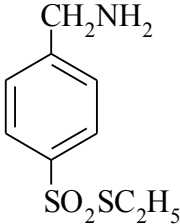
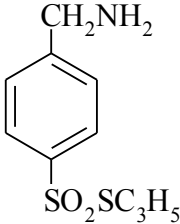
Прогнозований ефект та механізм біологічної дії синтезованих сполук за програмою PASS

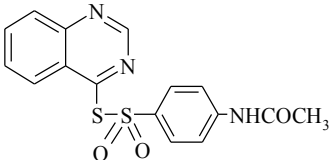
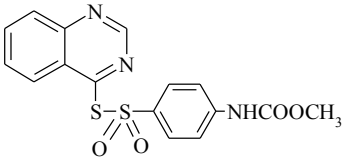
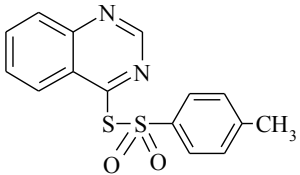
№	Сполука	EFFECTS			MECHANISMS		
		P_a	P_i		P_a	P_i	
2.10a		0,573	0,113	Ankylosing spondylitis Treatment	0,627	0,031	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,536	0,018	Analgesic	0,580	0,048	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,536	0,018	Analgesic, non-opioid	0,579	0,084	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,536	0,018	Prostaglandin E1 antagonist	0,570	0,032	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
		0,536	0,018	Prostaglandin E1 antagonist	0,543	0,044	Acetylcholinesterase inhibitor
		0,516	0,010	Antineoplastic (colorectal cancer)	0,536	0,018	Prostaglandin E1 antagonist
2.10б		0,683	0,026	FMO1 substrate	0,575	0,045	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,650	0,027	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor	0,533	0,043	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
		0,641	0,026	Acetylcholinesterase inhibitor	0,532	0,053	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
2.10в		0,639	0,010	Apoptosis agonist	0,802	0,005	FMO1 substrate
		0,553	0,014	Atherosclerosis treatment	0,501	0,080	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,543	0,091	Antineoplastic			
		0,541	0,023	Antifungal			
		0,514	0,052	Allergic conjunctivitis treatment			

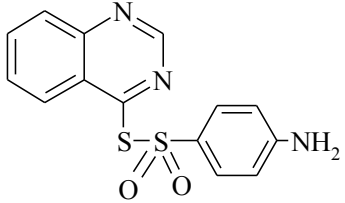
1	2	3	4	5	6	7	
2.12	 9	0,689	0,004	Antineoplastic (pancreatic cancer)	0,779	0,010	Protein kinase (CK1) inhibitor
		0,645	0,009	Apoptosis agonist	0,531	0,041	Thioredoxin inhibitor
2.11	 10	0,631	0,066	Inflammatory Bowel disease treatment	0,631	0,066	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,524	0,124	Mucomembranous protector			
2.23a		0,635	0,182	Antipruritic, non-allergic	0,635	0,182	Transferase stimulant
		0,635	0,182	Transferase stimulant	0,628	0,028	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,624	0,076	Mucositis treatment	0,593	0,044	Proteasome ATPase inhibitor
		0,578	0,106	Antiviral	0,578	0,106	Hydrolase inhibitor
		0,578	0,106	Hydrolase inhibitor	0,560	0,050	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,578	0,057	Antiarthritic	0,543	0,124	Polyporoepsin inhibitor
		0,565	0,118	Ankylosing spondylitis treatment	0,543	0,081	Omptin inhibitor
		0,524	0,057	Collagen inhibitor	0,524	0,124	Mucomembranous protector
		0,524	0,124	Inflammatory Bowel disease treatment	0,524	0,057	Collagen inhibitor
2.236		0,583	0,103	Antiviral	0,711	0,018	FMO1 substrate
		0,583	0,103	Hydrolase inhibitor	0,657	0,026	Proteasome ATPase inhibitor
		0,583	0,103	Antiarthritic	0,583	0,103	Hydrolase inhibitor
		0,580	0,201	Antipruritic, allergic	0,580	0,201	Transferase stimulant
		0,580	0,201	Transferase stimulant	0,531	0,033	Methylumbelliferyl-acetate deacetylase inhibitor
		0,580	0,201	Antipruritic, non-allergic	0,527	0,079	Proteidissulfide reductase (glutathione) inhibitor
		0,562	0,107	Mucositis treatment	0,524	0,069	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor

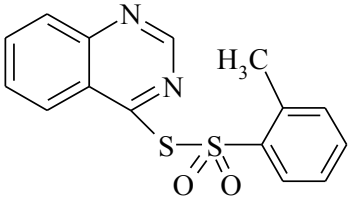
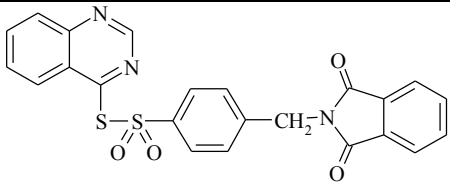
1	2	3	4	5	6	7	8
2.23B		0,597	0,088	Inflammatory Bowel disease treatment	0,811	0,004	FMO1 substrate
		0,597	0,088	Mucomembranous protector	0,633	0,028	Chemoprotective
		0,633	0,028	Chemoprotective	0,593	0,044	Proteasome ATPase inhibitor
		0,600	0,012	Apoptosis agonist	0,597	0,088	Mucomembranous protector
		0,526	0,017	Atherosclerosis treatment	0,507	0,049	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,521	0,026	Antifungal			
2.23B		0,719	0,028	Antiviral	0,719	0,028	Hydrolase inhibitor
		0,719	0,028	Hydrolase inhibitor	0,609	0,039	Proteasome ATPase inhibitor
		0,719	0,028	Antiarthritic	0,555	0,057	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,605	0,192	Antipruritic, allergic	0,547	0,067	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0,605	0,192	Transferase stimulant	0,513	0,128	Signal peptidase II inhibitor
		0,605	0,192	Antipruritic, non-allergic	0,605	0,192	Transferase stimulant
		0,553	0,113	Mucositis treatment	0,520	0,137	Polyporoepsin inhibitor

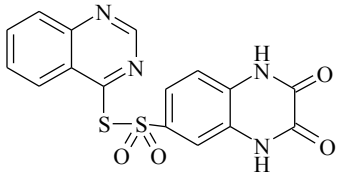
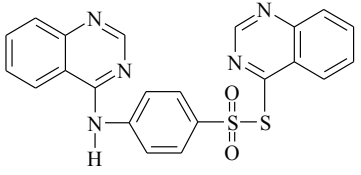
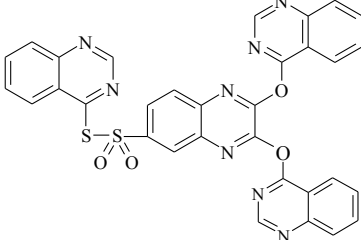
№	Сполука	АКТИВНІСТЬ		
		P _a	P _i	
2.18 а		0,653	0,079	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,561	0,040	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,551	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,513	0,059	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,509	0,040	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
		0,480	0,108	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,479	0,104	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
2.18 б		0,653	0,079	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,561	0,040	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,551	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,530	0,043	Chloride peroxidase inhibitor
		0,513	0,059	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,509	0,040	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
2.18 в		0,653	0,079	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,561	0,040	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,551	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,530	0,043	Chloride peroxidase inhibitor
		0,513	0,059	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,509	0,040	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
2.28а		0,658	0,030	Omptin inhibitor
		0,633	0,004	Chemoprotective
		0,651	0,023	Venombin AB inhibitor
		0,631	0,044	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,645	0,082	Mucomembranous protector
		0,589	0,033	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,541	0,005	Nitrilase inhibitor
		0,611	0,094	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,658	0,030	Omptin inhibitor

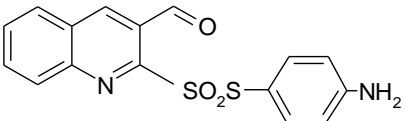
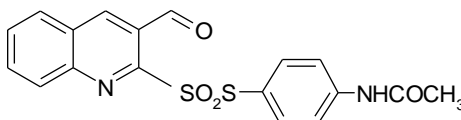
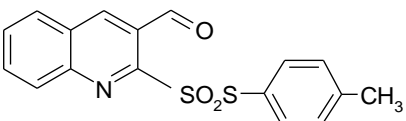
1	2	3	4	5
2.286		0,697	0,004	Nitrilase inhibitor
		0,696	0,017	Venombin AB inhibitor
		0,657	0,011	Methylumbelliferyl-acetate deacetylase inhibitor
		0,649	0,032	Omptin inhibitor
		0,629	0,045	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,590	0,011	Alanine-tRNA ligase inhibitor
		0,644	0,082	Mucomembranous protector
		0,575	0,016	Sulfur reductase inhibitor
		0,590	0,034	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,572	0,023	Arylacetone nitrilase inhibitor
2.28B		0,500	0,040	Apoptosis agonist
		0,532	0,123	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,580	0,044	Complement factor D inhibitor
		0,526	0,041	Fatty-acyl-CoA synthase inhibitor
		0,523	0,079	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0,597	0,055	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,522	0,056	Macrophage colony stimulating factor agonist
		0,464	0,079	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
		0,619	0,039	Omptin inhibitor
0,491	0,179	Phobic disorders treatment		

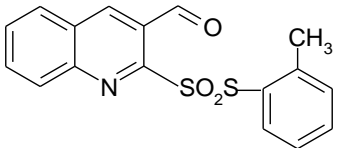
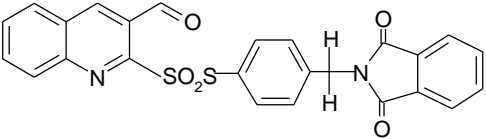
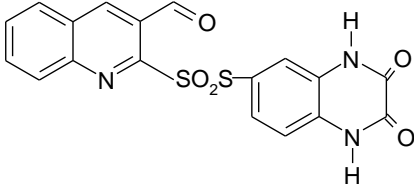
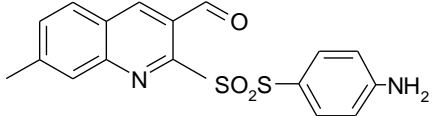
№	Сполука	Pa	Pi	Активність
3.6a		0,676	0,022	Cl – transporting ATPase inhibitor
		0,585	0,010	Uric acid excretion stimulant
		0,576	0,045	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,534	0,085	Interleukin agonist
		0,529	0,103	Steroid 21- monooxygenaseinhibitor
		0,740	0,032	Antianigal
		0, 740	0,032	Anxiolytic
		0,740	0,032	Neuropeptide agonist
		0,591	0,008	Cyclic GMP phosphodiesteras inhibitor
		0,591	0,008	Antihypertensive
		0,591	0,008	Cyclic GMP phosphodiesteras inhibitor
		0,591	0,008	Antineoplastic (lung cancer)
		0,591	0,008	Cyclic GMP phosphodiesteras inhibitor
		0,591	0,008	Antitrombotic
		0,591	0,008	Cyclic GMP phosphodiesteras inhibitor
		0,591	0,008	Antiasthmatic
3.6B		0,717	0,013	Nitratereductase (cytochrome) inhibitor
		0,712	0,028	Ribonuclease T1 inhibitor
		0,674	0,032	Aldehydeoxidaseinhibitor
		0,671	0,064	Ankylosingspondylitistreatment
		0,650	0,065	Steroid 21- monooxygenaseinhibitor
		0,649	0, 056	CYP2C9-Cys144 substrate
		0,638	0,029	Phospholipid-translocating ATPaseinhibitor
		0,615	0,076	15-Oxoprostaglandin 13-reductase inhibitor

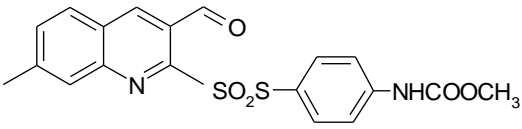
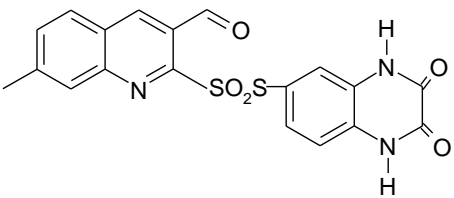
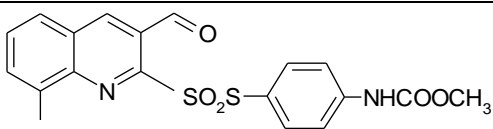
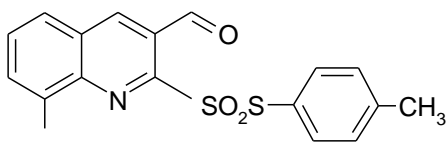
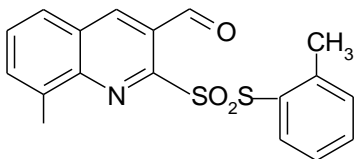
1	2	3	4	5
3.6e		0,600	0,024	Endopeptidase Soinhibitor
		0,599	0,045	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
		0,553	0,070	NADPH peroxidaseinhibitor
		0,537	0,059	Trans- 2-enoyl-CoA reductase (NADPH) inhibitor
		0, 533	0,017	Uricacidexcretionstimulant
		0,528	0,042	Thioredoxsninhibitor
		0,522	0,047	(-) – limonene 3- monooxygenaseinhibitor
		0,505	0,012	Antineoplastic (colorectalcancer)
		0,685	0,039	NADPH peroxidase inhibitor
		0,680	0,045	CYP2C9-Cys144 substrate
		0,658	0,036	Aldehyde oxidaseinhibitor
		0,651	0,057	15-Oxoprostaglandin 13-reductase inhibitor
		0,647	0,048	Antiviral (Arbovirus)
		0,638	0, 029	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,605	0,090	Steroid 21- monooxygenaseinhibitor
0,593	0,047	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor		
0,570	0,069	Antineoplastic (myeloid leukemia)		
0,559	0,022	Thiol oxidase inhibitor		
0,553	0,057	Lysaseinhibitor		
0,552	0,126	Retinal oxidase inhibitor		
0,544	0,057	Trans- 2-enoyl-CoA reductase (NADPH) inhibitor		
0,541	0,048	Antiviral (Picornavirus)		
0,540	0,141	Transferase inhibitor		

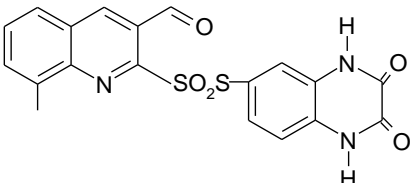
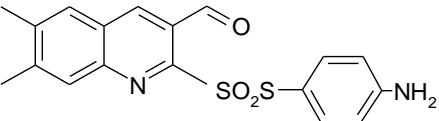
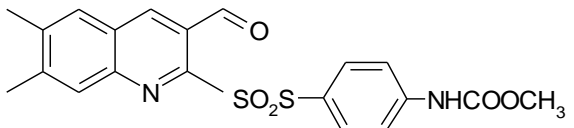
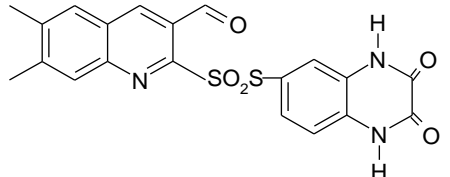
1	2	3	4	5
		0,516	0,042	(R)-6- hydroxynicotine oxidaseinhibitor
		0,513	0,073	Benzoate-CoAligase inhibitor
		0,510	0,111	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,503	0,022	Uric acid excretion stimulant
		0,713	0,023	Aldehydeoxidaseinhibitor
		0,686	0,017	Nitratereductase (cytochrome) inhibitor
		0,685	0,033	Ribonuclease T1 inhibitor
		0,677	0,053	Steroid 21- monooxygenaseinhibitor
		0,670	0,022	Phospholipid-translocating ATPaseinhibitor
		0,646	0,074	Ankylosingspondylitistreatment
		0,638	0,064	15-Oxoprostaglandin 13-reductase inhibitor
		0,630	0,035	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor
		0,623	0,066	CYP2C9-Cys144 substrate
		0,604	0,075	Glycosylphosphatidylinositolphospholipase D inhibitor
		0,599	0,059	NADPH peroxidaseinhibitor
		0,576	0,029	Endopeptidase Soinhibitor
		0,574	0,049	Trans- 2-enoyl-CoA reductase (NADPH) inhibitor
		0,574	0,122	Transferaseinhibitor
3.6 r		0,601	0,038	CC chemokine 2 receptor antagonist
		0,601	0,038	Phospholipid- translocating ATPase inhibitor
		0,515	0,020	Prolyl aminopeptidase inhibitor

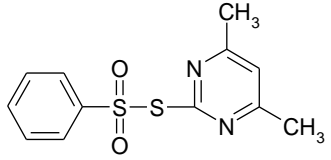
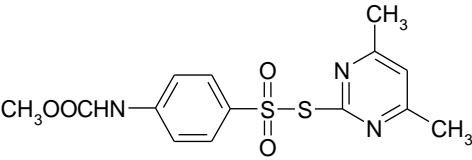
1	2	3	4	5
		0,515	0,020	Antiuremic
		0,515	0,020	Uric acid excretion stimulant
		0,515	0,020	Gout treatment
		0,515	0,020	Uric acid excretion stimulant
	0,627	0,026	Chloride peroxidase inhibitor	
	0,602	0,038	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	
	0,576	0,107	Hydrolase inhibitor	
	0,524	0,077	RET inhibitor	
	0,505	0,168	Phthalate 4,5-dioxygenase inhibitor	
	0,501	0,085	Steroid 21- monooxygenaseinhibitor	
3.6 ε		0,648	0,004	Epidermal growth factor receptor kinase inhibitor
		0,634	0,005	Growth factor antagonist
		0,614	0,004	ErbB-1 antagonist
		0,551	0,007	Endothelial growth factor antagonist
		0,548	0,009	Tyrosine kinase inhibitor
		0,506	0,058	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
3.6 ж		0,446	0,022	Antineoplastic (solid tumors)
		0,478	0,061	Chloride peroxidase inhibitor
		0,418	0,097	Anaphylatoxin receptor antagonist

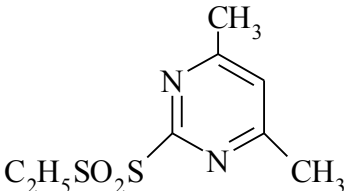
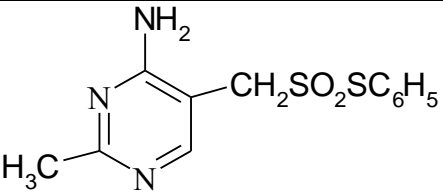
	Сполука	Pa	Pi	Активність
3.16e		0.677	0.042	Antiprotozoal (Toxoplasma)
		0.634	0.090	Antiviral (Arbovirus)
		0.628	0.115	Hematotoxic
		0.548	0.068	Antiviral (Picornavirus)
		0.512	0.116	Leukopoiesis stimulant
		0.501	0.142	Neurotrophic factor enhancer
		0.537	0.193	Antinephritic
		0.481	0.194	Neurotoxin
		0.461	0.173	Antineoplastic (colorectal cancer)
3.16a		0.821	0.010	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.831	0.030	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.821	0.010	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.410	0.009	Antispirochetal
		0.466	0.107	Antiprotozoal (Toxoplasma)
3.16b		0.892	0.013	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.886	0.005	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.794	0.034	Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor
		0.778	0.053	Phosphatase inhibitor
		0.725	0.005	Nitrilase inhibitor

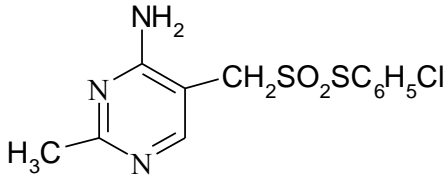
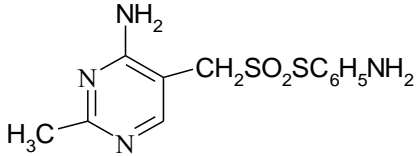
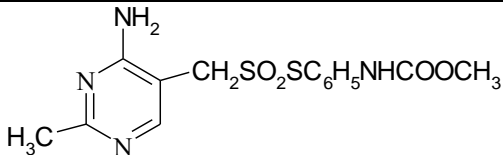
1	2	3	4	5
3.16г		0.732	0.074	Phosphatase inhibitor
		0.485	0.038	Neurotrophic factor
		0.491	0.093	Spermicide
		0.465	0.108	Antiprotozoal (Toxoplasma)
3.16д		0.854	0.023	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.831	0.009	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.439	0.018	Antidiabetic symptomatic
		0.444	0.298	Myocardial ischemia treatment
3.16е		0.842	0.009	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.855	0.023	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.772	0.027	CC chemokine 2 receptor antagonist
		0.583	0.028	Acute neurologic disorders treatment
		0.554	0.120	Neuroprotector
		0.433	0.124	Antiprotozoal (Toxoplasma)
		0.872	0.018	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.856	0.007	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.704	0.049	Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor
		0.685	0.041	Antiprotozoal (Toxoplasma)
		0.442	0.229	Hematotoxic

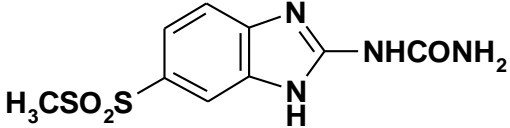
1	2	3	4	5
3.176		0.809	0.036	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.803	0.012	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.461	0.109	Antiprotozoal (Toxoplasma)
3.17e		0.821	0.033	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.813	0.016	CC chemokine 2 receptor antagonist
		0.810	0.011	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.554	0.121	Neuroprotector
3.186		0.812	0.035	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.803	0.012	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.431	0.125	Antiprotozoal (Toxoplasma)
3.18B		0.892	0.013	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.886	0.005	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.778	0.053	Phosphataseinhibitor
		0.777	0.037	Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor
		0.513	0.075	Spermicide
		0.475	0.047	Neurotrophic factor
		0.423	0.132	Antianemic
3.18r		0.732	0.074	Phosphatase inhibitor
		0.458	0.067	Neurotrophic factor
		0.476	0.106	Spermicide
		0.423	0.132	Antianemic

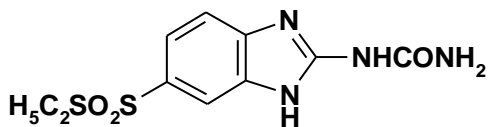
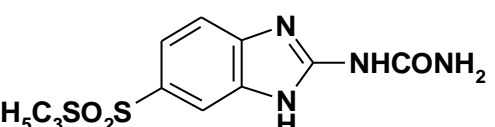
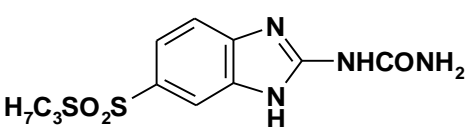
1	2	3	4	5
3.18e		0.824	0.032	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.810	0.011	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.778	0.025	CC chemokine 2 receptor antagonist
		0.464	0.060	Neurotrophic factor
		0.504	0.171	Neuroprotector
3.19e		0.880	0.016	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.866	0.007	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.775	0.037	Prostaglandin-E2 9-reductase inhibitor
		0.714	0.035	Antiprotozoal (Toxoplasma)
3.19a		0.820	0.033	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.815	0.011	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.466	0.107	Antiprotozoal (Toxoplasma)
3.19e		0.832	0.029	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0.822	0.010	Anthranilate-CoA ligase inhibitor
		0.812	0.017	CC chemokine 2 receptor antagonist
		0.550	0.124	Neuroprotector
		0.468	0.055	Neurotrophic factor

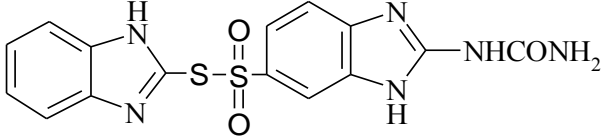
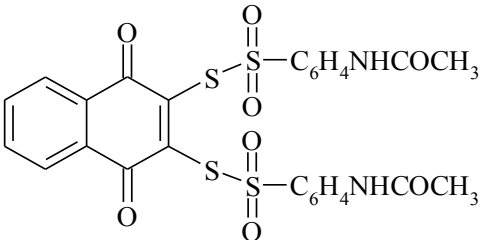
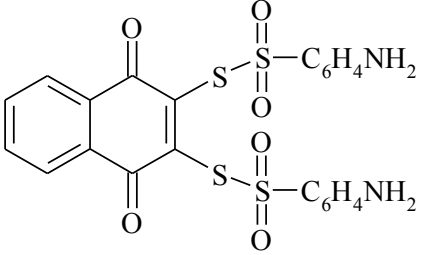
№	Сполука	EFFECTS			MECHANISMS		
		P_a	P_i		P_a	P_i	
3.38a		0,833	0,018	Ankylosing spondylitis treatment	0,825	0,008	Prolyl aminopeptidase inhibitor
		0,753	0,129	Antipruritic, allergic	0,753	0,129	Transferase stimulant
		0,753	0,129	Transferase stimulant	0,738	0,005	Thioredoxin inhibitor
		0,753	0,129	Antipruritic, non-allergic	0,736	0,033	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,571	0,034	Leukopoiesis stimulant	0,708	0,016	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,568	0,052	Antiinflammatory	0,715	0,033	Taurine dehydrogenase inhibitor
		0,568	0,052	Complement factor D inhibitor	0,691	0,020	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,568	0,052	Myocardial infarction treatment	0,687	0,049	Steroid 21-monooxygenase inhibitor
		0,542	0,155	Sialagogue	0,661	0,020	Chloride peroxidase inhibitor
		0,528	0,122	Inflammatory Bowel disease treatment	0,623	0,017	Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor
		0,528	0,122	Mucomembranous protector	0,622	0,053	NADPH peroxidase inhibitor
		0,526	0,091	Antiseborrheic	0,622	0,052	Omptin inhibitor
3.38b		0,778	0,020	Anxiolytic	0,778	0,020	Neuropeptide agonist
		0,778	0,020	Neuropeptide agonist	0,505	0,017	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
		0,636	0,008	Antihelminthic (Nematodes)			
		0,505	0,017	Antianginal			
		0,505	0,017	Antiasthmatic			
		0,505	0,017	Antihypertensive			
		0,505	0,017	Antineoplastic (breast cancer)			
		0,505	0,017	Antithrombotic			
		0,504	0,164	Ankylosing spondylitis treatment			

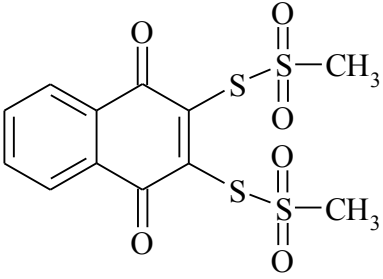
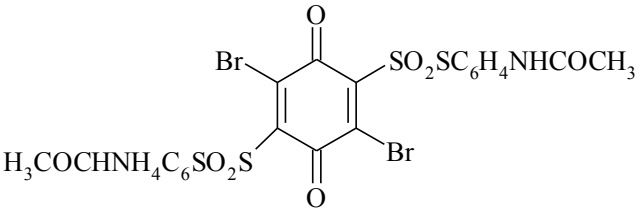
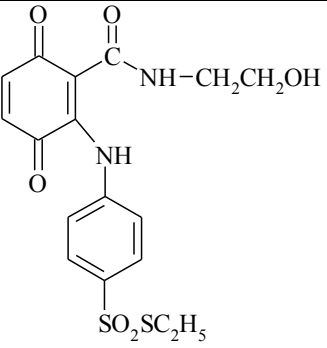
1	2	3	4	5		
3.38B	 <chem>CN1C=NC(C)=C1CS</chem>	0,720	0,009	Thioredoxin inhibitor		
		0,701	0,012	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor		
		0,691	0,012	Prolyl aminopeptidase inhibitor		
		0,680	0,008	Leukopoiesis stimulant		
		0,697	0,028	NADPH peroxidase inhibitor		
		0,677	0,023	Alkylacetyl glycerophosphatase inhibitor		
		0,640	0,005	Polyneuridine-aldehyde esterase inhibitor		
		0,662	0,040	Taurine dehydrogenase inhibitor		
		0,644	0,022	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor		
		0,656	0,038	Glutamyl endopeptidase II inhibitor		
		0,613	0,004	Cysteamine dioxygenase inhibitor		
		0,624	0,020	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor		
		0,670	0,071	Mucomembranous protector		
		0,607	0,010	Alanine-tRNA ligase inhibitor		
		0,668	0,074	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor		
		3.35a	 <chem>CN1C=NC(C)=C1CS(=O)(=O)Cc2ccccc2</chem>	0,927	0,004	Benzoate-CoA ligase inhibitor
				0,840	0,001	Chemoprotective
0,712	0,004			Phosphodiesterase inhibitor		
0,693	0,005			Alcohol O-acetyltransferase inhibitor		
0,641	0,006			Butyrate-CoA ligase inhibitor		
0,573	0,005			Glycine-tRNA ligase inhibitor		

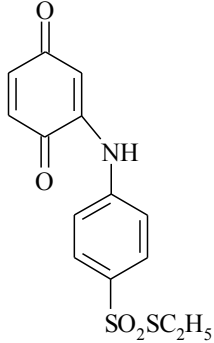
1	2	3	4	5
3.35b	 <chem>Cc1nc(N)nc(CS(=O)(=O)c2ccccc2Cl)n1</chem>	0,908	0,005	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0,821	0,001	Chemoprotective
		0,655	0,008	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
		0,588	0,004	Phosphodiesterase inhibitor
		0,528	0,007	Glycine-tRNA ligase inhibitor
3.35B	 <chem>Cc1nc(N)nc(CS(=O)(=O)c2ccccc2N)n1</chem>	0,918	0,004	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0,825	0,001	Chemoprotective
		0,675	0,006	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
		0,638	0,004	Phosphodiesterase inhibitor
		0,552	0,006	Glycine-tRNA ligase inhibitor
3.35r	 <chem>Cc1nc(N)nc(CS(=O)(=O)c2ccccc2NC(=O)OC)n1</chem>	0,868	0,009	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0,792	0,002	Chemoprotective
		0,594	0,014	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
		0,492	0,010	Glycine-tRNA ligase inhibitor
		0,469	0,017	Antineoplastic (solid tumors)

№	Сполука	P_a	P_i	
3.48a		0,483	0,013	Chemoprotective
		0,465	0,023	Antihelmintic (Nematodes)
		0,369	0,027	Flavin-containing monooxygenase substrate
		0,353	0,040	FMO3 substrate
		0,307	0,023	ATPase stimulant
		0,342	0,061	MAP3K5 inhibitor
		0,383	0,124	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,342	0,117	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
		0,337	0,144	Thioredoxin inhibitor
		0,340	0,152	Anaphylatoxin receptor antagonist
		0,313	0,174	Chloride peroxidase inhibitor
		0,312	0,208	Antiviral (Picornavirus)
		0,316	0,212	CYP3A2 substrate

3.48b		0,442	0,029	Anthelmintic (Nematodes)
		0,427	0,015	Flavin-containing monooxygenase substrate
		0,390	0,023	FMO3 substrate
		0,438	0,082	Antiviral (Picornavirus)
		0,351	0,010	ATPase stimulant
		0,371	0,120	Thioredoxin inhibitor
		0,367	0,137	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,338	0,129	Sulfur reductase inhibitor
		0,330	0,130	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
		0,327	0,164	Anaphylatoxin receptor antagonist
3.48B		0,545	0,006	Platelet aggregation inhibitor
		0,467	0,023	Anthelmintic (Nematodes)
		0,318	0,005	Platelet activating factor antagonist
		0,305	0,023	ATPase stimulant
		0,375	0,123	Anaphylatoxin receptor antagonist
		0,338	0,162	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,313	0,147	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
		0,328	0,185	Antiviral (Picornavirus)
		0,310	0,304	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
3.48r		0,444	0,013	Flavin-containing monooxygenase substrate
		0,447	0,028	Anthelmintic (Nematodes)
		0,406	0,018	FMO3 substrate
		0,416	0,094	Thioredoxin inhibitor
		0,326	0,016	ATPase stimulant
		0,369	0,138	Antiviral (Picornavirus)
		0,347	0,121	Sulfur reductase inhibitor
		0,326	0,133	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor

3.48e		0,646	0,082	Mucomembranous protector
		0,546	0,003	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Fgr inhibitor
		0,542	0,034	Apoptosis agonist
		0,472	0,007	Antineoplastic (pancreatic cancer)
		0,462	0,072	Thioredoxin inhibitor
		0,396	0,043	Signal transduction pathways inhibitor
		0,334	0,011	Protein-tyrosine kinase p55(blk) inhibitor
		0,411	0,105	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
3.50b		0,610	0,009	Cardiovascular analeptic
		0,595	0,014	Myocardial ischemia treatment
		0,386	0,006	Phosphodiesterase II inhibitor
		0,384	0,010	2,3 Oxidosqualene lanosterol cyclase inhibitor
		0,382	0,021	Antinephritic
		0,366	0,041	Antiinflammatory
		0,347	0,019	Antioxidant
		0,354	0,064	Topoisomerase II inhibitor
		0,353	0,064	Male reproductive dysfunction treatment
		0,349	0,075	Respiratory distress syndrome treatment
		0,339	0,080	Antiischemic
		0,337	0,073	Antiarthritic
		0,342	0,158	Neuroprotector
		0,339	0,137	Cardiotoxic
3.50B		0,722	0,008	Thioredoxin inhibitor
		0,672	0,008	Cholestanetriol 26-monooxygenase inhibitor
		0,658	0,018	Arylacetonitrilase inhibitor
		0,664	0,029	Lysase inhibitor
		0,638	0,016	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
		0,671	0,073	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,618	0,027	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,594	0,007	Myeloblastin inhibitor
0,618	0,048	Glutamyl endopeptidase II inhibitor		

1	2	3	4	5
3.50a		0,985	0,000	Chemoprotective
		0,841	0,022	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,775	0,005	Thioredoxin inhibitor
		0,768	0,009	Antiinflammatory
		0,746	0,008	3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor
		0,726	0,022	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,716	0,016	Complement factor D inhibitor
		0,724	0,029	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,705	0,015	Alkane 1-monoxygenase inhibitor
		0,709	0,052	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
3.58a		0,698	0,014	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,640	0,084	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,553	0,018	Prolyl aminopeptidase inhibitor
		0,555	0,040	Thioredoxin inhibitor
		0,553	0,043	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,503	0,019	N-acylmannosamine kinase inhibitor
		0,698	0,014	Cl--transporting ATPase inhibitor
3.60a		0,670	0,008	5 Hydroxytryptamine
		0,640	0,143	Myocardial ischemia treatment
		0,565	0,015	Collagen inhibitor
		0,547	0,020	Histamine release inhibitor
		0,532	0,116	Integrin antagonist
		0,512	0,211	Transcription factor inhibitor
		0,497	0,194	Benzoate-CoA ligase inhibitor
		0,475	0,121	Factor XIIIa inhibitor
0,438	0,131	Antineoplastic		

1	2	3	4	5
3.606	 <p>The chemical structure shows a quinone ring system (a six-membered ring with two carbonyl groups at the 1 and 4 positions) attached at the 2-position to an NH group. This NH group is further attached to a biphenyl system, specifically the 4-position of a phenyl ring that is substituted with an ethylsulfanyl group (-SO₂SC₂H₅) at the para position.</p>	0,815	0,008	Aldehyde oxidase inhibitor
		0,693	0,011	Thioredoxin inhibitor
		0,550	0,025	Visual acuity impairment
		0,503	0,062	Neurotoxin
		0,471	0,017	Pyruvate decarboxylase inhibitor

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д. мед. н., проф. Чоп'як В.В.



" 23 " _____ 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Синтез та властивості алкілових, карбо та гетероциклічних естерів тіосульфоокислот»
 2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет "Львівська політехніка", м. Львів, вул. С. Бандери 12, Монька Н.Я., Василюк С.В., Лубенець В.І.
 3. **Джерела інформації:**
 1. 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.
 2. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Kh. Bolibrukh, N. Monka, S. Polovkovich, V. Lubenets, V. Novikov, O. Khoumeri, T. Terme, P. Vanelle, O. Solovyov // Chemical Technology. – 2013. – Vol. 63. – P. 14-20
 3. Synthesis of heterocyclic esters of 4-phthalimidomethylbenzenthiosulfoacid – perspective biologically active compounds/ V.Patsula, N. Monka, S. Vasylyk, V. Lubenets. // Book of abstracts 12th JCF – Frühjahrssymposium March 17th – 20th, 2010 Göttingen. – P. 103.
 4. **Впроваджено:** до використання у науковому процесі кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної та хімії, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
 5. **Термін впровадження:** січень – березень 2015 року
 6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що серед синтезованих сполук виявлено ряд речовин з вираженою протимікробною активністю.
 7. **Зауваження, пропозиції:** немає
- " _____ " _____ 2015 року

Відповідальний за впровадження:

В.о. зав. кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії
ЛНМУ імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

Лесик Р.Б.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медично-
го університету

проф. Гуманський В.О.

" 29 " 04 2015 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот»

2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет "Львівська політехніка", м. Львів, вул. С. Бандери 12, **Монька Н.Я.**, Лубенець В.І.

3. **Джерела інформації:**

1. 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.

2. 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.

3. Synthesis of new heterocyclic derivatives of thiosulfonates / V. Lubenets, N. **Monka**, S. Vasylyuk, G. Shiyan, S. Kovalenko, V. Novikov. // Scientific Conference "Chemistry and Chemical Technology", Organic Chemistry, 27 April, Kaunas, Lithuania, 2011, P. 107.

4. **Впроваджено:** до використання у науковій роботі та лекційному матеріалі кафедри органічної і біоорганічної хімії.

5. **Ким та коли впроваджено:** кафедра органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, березень – травень 2015 р.

6. **Ефективність впровадження:**

Підхід до синтезу нових гетероциклічних естерів тіосульфокислот, дозволяє детальніше дослідити шляхи перебігу взаємодій залежно від умов проведення реакцій. Фрагменти роботи випробувані у науковому процесі кафедри, а одержані результати можуть бути використані у методології подальшого цілеспрямованого синтезу нових гетероциклічних-естерів тіосульфокислот.

7. **Зауваження:** Немає.

" " 2015 року

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії
д.фарм.н., проф.

С.І. Коваленко



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
 Національного університету
 «Львівська політехніка»

Н.І. Чухрай
 2015р.

Акт

**про використання результатів дисертаційної роботи Моньки Наталії Ярославівни
 «Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних
 естерів тіосульфокислот», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата
 хімічних наук при виконанні науково-дослідної роботи кафедри технології
 біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
 Національного університету «Львівська політехніка»**

Комісія у складі голови – начальника НДЧ, к.т.н., доц. Жук Л.В. та членів: завідувача кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, д.х.н., професора Новікова В.П., завідувача відділу науково-організаційного супроводу наукових досліджень к.т.н. Лазько Г.В. та заступника начальника планово-фінансового відділу Чулой Т.М., цим актом підтверджують, що результати дисертаційної роботи молодшого наукового співробітника кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Моньки Наталії Ярославівни за темою «Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот» використанні при виконанні 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) кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Зокрема, Монькою Н.Я. була створена комбінаторна бібліотека нових алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот з відомими видами їх біологічної активності для створення навчальної вибірки програми PASS Online та побудови кількісних залежностей взаємозв'язку між структурою та активністю.

Голова комісії
 Начальник НДЧ
 к.т.н., доц.

Жук Л.В.

Зав. відділу науково-організаційного
 супроводу наукових досліджень,
 к.т.н.

Лазько Г.В.

Зав. кафедри технології біологічно
 активних сполук, фармації та біотехнології
 д.х.н., професор

Новіков В.П.

Заст. начальника
 планово-фінансового відділу

Чулой Т.М.

"Затверджую"
 Керівник Відділення фізико-хімії
 горючих копалин Інституту



фізико-органічної хімії вуглехімії
 ім. Л.М. Литвиненка НАН України,

к.х.н., ст.н.с.

Г.Г. Мідяна

05 2015 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів дисертаційної роботи «Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот»

Моньки Наталії Ярославівни

Результати досліджень з синтезу нових тіосульфоестерів, що викладені у дисертаційній роботі *Моньки Наталії Ярославівни «Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот»*, використовуються на практиці у науково-дослідних роботах відділу хімії і біотехнології горючих копалин з вивчення їх біологічної активності та можливості використання в антимікробних композиціях. Отримані результати спрямовані на проведення подальших досліджень з метою розширення галузей практичного застосування нових перспективних біологічно активних алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот.

Зав.відділу хімії і біотехнології ГК
 Відділення фізико-хімії горючих
 копалин ІнФОВ ім. Л.М. Литвиненка
 НАН України, д.т.н., с.н.с.

Карпенко О. В.



Затверджую

Виконавчий директор АТ
«Талицфарм» корпорація
«Артеріум»

Блонський О.В.

« 12 » 05 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи Моньки Наталії Ярославівни «Синтез та властивості алкілових, карбо- та гетероциклічних естерів тіосульфокислот»

Результати дисертаційної роботи щодо методів синтезу нових біологічно активних сполук та їх біологічною дією можна застосовувати для прогнозування різних видів біологічної активності лікарських та допоміжних речовин з метою подальшої розробки методик з якісного та кількісного визначення діючих субстанцій, їх мікробіологічної чистоти, стерильності та побічних біологічних ефектів.

Матеріали дисертаційної роботи можуть використовуватись в умовах фармацевтичного виробництва для розробки методів одержання нових ефективних лікарських субстанцій, встановлення протимікробної дії та токсичності лікарських та допоміжних речовин, готових лікарських препаратів, для розробки методу очистки стічних вод виробництва фармацевтичних препаратів.

Серед синтезованих нових біологічно активних речовин після проведення розширених експериментальних досліджень та доклінічного вивчення в майбутньому можуть бути запропоновані як лікарські субстанції для створення готових лікарських форм різної фізіологічної дії.

Відповідальний за впровадження:
Керівник дослідного центру

Процик Л.В.